

適正使用ガイド 視神経炎の急性期 (ステロイド剤が効果不十分な場合)

Optic Neuritis

監修

北里大学医療衛生学部視覚機能療法学 教授

石川 均 先生

福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座 教授

藤原 一男 先生

TEIJIN

帝人ファーマ株式会社 帝人ヘルスケア株式会社



血漿分画製剤 [特定生物由来製品] [処方箋医薬品^{※1}]

献血 静注用免疫グロブリン製剤

献血ベニロン-I®

生物学的製剤基準 (乾燥スルホ化人免疫グロブリン) [薬価基準収載]

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

この製品は献血血液(採血国: 日本)から製造されています。

静注用 500mg
静注用 1000mg
静注用 2500mg
静注用 5000mg

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

視神経炎の概要、疫学

視神経炎 (Optic Neuritis：ON) とは

視神経炎は視神経を構成する細胞が炎症により障害を受けて視機能障害を生ずる疾患です。「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023」¹⁾のなかでは、視力障害ならびに視神経炎を生じる主な中枢神経系炎症性脱髄疾患として、多発性硬化症(Multiple Sclerosis：MS)、視神経脊髄炎スペクトラム障害(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder：NMOSD)^{*1}、MOG^{*2}抗体関連疾患(MOG antibody-associated disease：MOGAD)などがあげられています。

*1 NMOSDは、当初MSの一種と考えられていた経緯から、ガイドラインでは中枢神経系炎症性脱髄疾患として扱われていますが、病理学的には主にアストロサイトが傷害される疾患です。

*2 MOG：Myelin oligodendrocyte glycoprotein

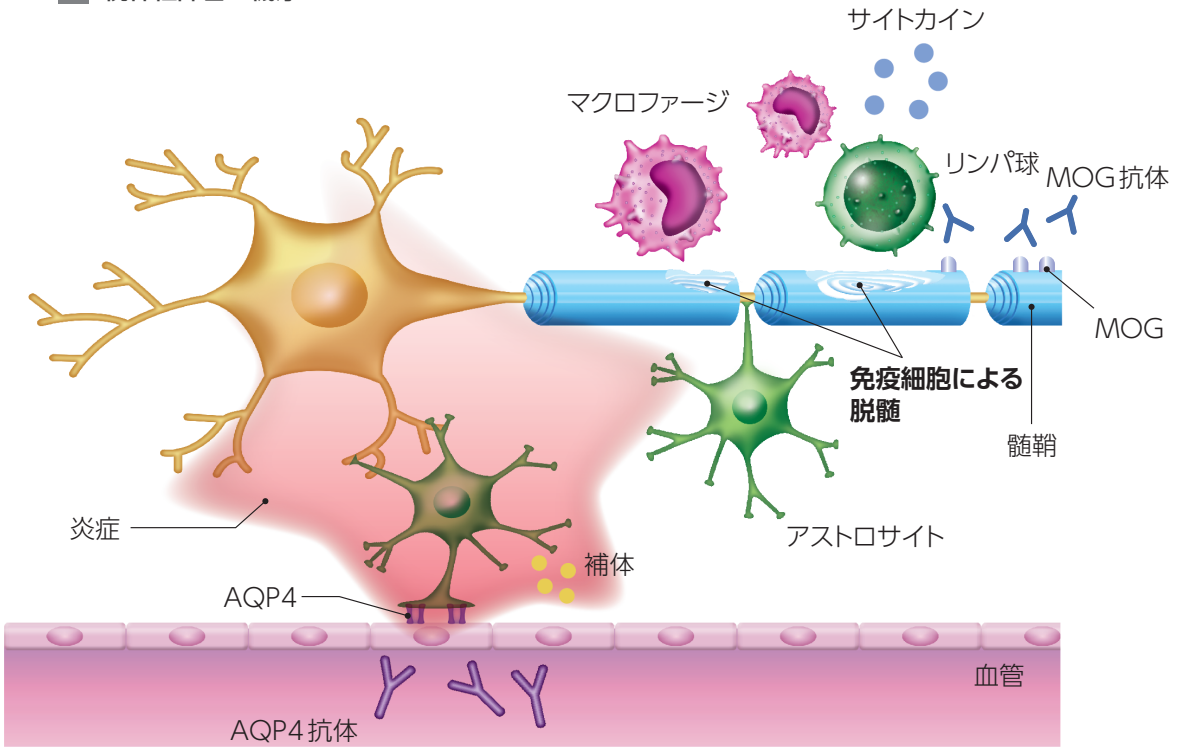
視神経炎の病理

視神経炎の主な病因として、視神経を覆う髄鞘が炎症により障害を受けて起こる「脱髄」のほか、神経細胞を支持するアストロサイトの傷害など、疾患ごとに以下のような機序が考えられています。

- MS：髄鞘が直接リンパ球やマクロファージに傷害されて起こる脱髄。
- NMOSD：アストロサイト足突起に発現するAQP4^{*3}に対する抗体(AQP4抗体)が補体あるいは好酸球・好中球を介して引き起こすアストロサイト傷害と、これに続いて起こる炎症。
- MOGAD：髄鞘構成蛋白であるMOGに対する抗体(MOG抗体)やリンパ球により髄鞘が傷害されて起こる脱髄。

*3 AQP4：Aquaporin 4

図 視神経障害の機序



2,3)を参考に作図

視神経炎の疫学

1995年の全国調査では、本邦における急性特発性視神経炎の年間発症率は成人人口10万人対1.62人、全人口10万人対1.03人、男女比は1:1.22です⁴⁾。14-55歳の患者が66%を占め、若年から壮年期に多くなっています⁴⁾。

1) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023: 2.
2) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023: 4-12.
3) 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会：日眼会誌 2014; 118(5): 446-460.
4) 若倉雅登ほか：日眼会誌 1995; 99(1): 93-97.

神経眼科医、脳神経内科医の視点から

—視神経炎の診断・治療における連携の重要性—

神経眼科医の視点から

北里大学 医療衛生学部視覚機能療法学 教授 石川 均先生

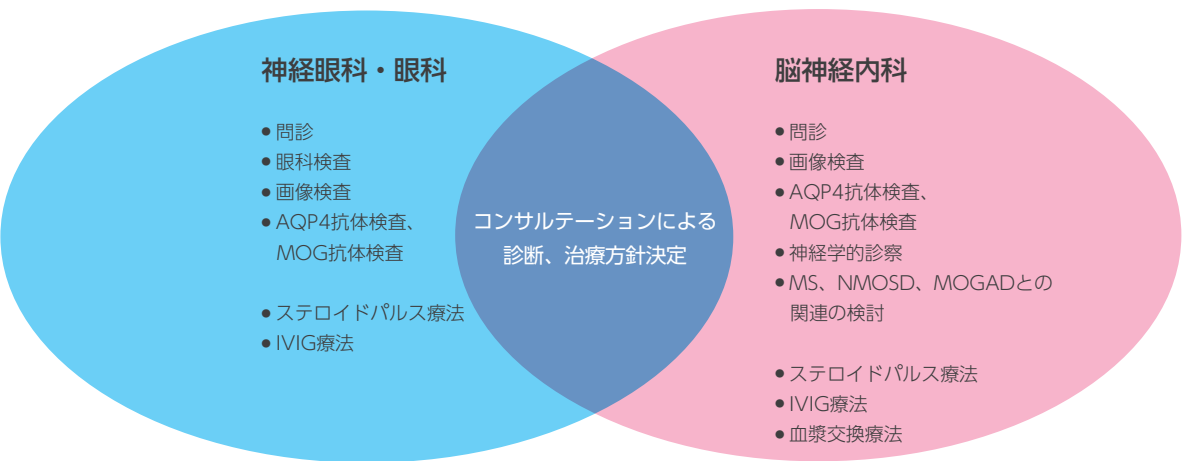
通常、視力低下や眼の痛みなどの症状があれば、患者はおそらく最初に眼科を受診します。本誌で取り上げている視神経炎もそれらの症状をきたす疾患の1つで、不可逆的に視力予後が不良となる場合があります。眼科医は抗体や合併症の有無、全身性かどうか、神経症状の状況について見極め、眼科領域だけでの対応となるのか、脳神経内科などの他科と連携する必要があるのかを判断する必要があります。このように、視神経炎は比較的な疾患のため日常臨床で経験することが少ない疾患ではありますが、早期に適切な診断・治療を行うことが求められます。視神経炎の疾患特性や治療法について知っていただき、治療に役立てていただきたいと思います。

脳神経内科医の視点から

福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座 教授 藤原 一男先生

脳神経内科領域疾患には視神経炎が認められる疾患があり、それぞれ視力予後や対応が異なるため、早期での適切な鑑別が重要です。これらの疾患に対しては病歴の確認などの問診を実施し、診察のうえ、一般的な眼科検査のみならず、画像検査、抗体検査、神経学的検査を実施します。それら検査の結果から、多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG抗体関連疾患など、脳神経内科領域の疾患関連による視神経炎などの検討も行い、診断・治療のためのコンサルテーションを実施することになります。

連携のイメージ



AQP4：アクアポリン4、IVI：免疫グロブリン、MOG：ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白、MOGAD：MOG抗体関連疾患、MS：多発性硬化症、NMOSD：視神経脊髄炎スペクトラム障害

視神経炎の鑑別と診断

- 1 視神経炎は、不可逆的な経過をたどる場合もあり、視力予後に悪影響を及ぼすことがあります。特にAQP4抗体陽性例では難治化する傾向にあります。そのため、早期の鑑別・治療が重要です^{1,2)}。
- 2 視神経炎は比較的まれな疾患であり、視神経炎に関する国内外で共通の診断基準は示されていませんが、視力や視野など臨床症状を中心とした診断がなされています。
- 3 視神経障害をきたす疾患には、MS関連の視神経炎、NMOSDの視神経炎、MOGADの視神経炎以外にも、ウイルスや梅毒などの感染性疾患、脳腫瘍や眼窩内腫瘍などによる圧迫性疾患、循環器障害に起因する虚血性疾患、中毒性や遺伝性疾患などによる視神経症があります³⁾。

【受診】主訴

- 視力低下：
数日から2週間程度で進行する視力低下
- 視野異常：
中心暗点を呈することが多い
- 眼球運動時痛
- 色覚異常 など

【鑑別】病変部位・原因の特定

● 問診

- 視神経障害をきたす薬物使用の有無
- 家族歴、既往歴
- 栄養状態、嗜好品の確認
- 梅毒やウイルス疾患の既往確認
- 感冒や頭痛の有無
- 職業の内容
- 外傷の既往
- 副鼻腔炎などの耳鼻咽喉科領域疾患

● 視機能検査

- 視力検査
- 交互対光反射検査 (Swinging flashlight test)
- 視野検査
- 限界(中心)フリッカ値(CFF)
- 光干渉断層計(OCT)

● 脳脊髄MRIによる画像診断 (髄液検査)

● AQP4抗体、MOG抗体*などの自己抗体検査 (血液検査)

除外

視神経障害をきたす薬物、家族歴・既往歴、栄養障害、梅毒やウイルス疾患などがある場合には以下の疾患が除外される。

- 中毒性視神経症
- Leber遺伝性視神経症
- 栄養障害性視神経症
- 感染性視神経炎 (梅毒など)
- 圧迫性視神経症 (鼻性視神経症、眼窩腫瘍、甲状腺眼症など)
- 虚血性視神経症
- 糖尿病性視神経症
- 外眼筋肥厚を伴う甲状腺眼症

*MOG抗体の測定は保険適用ではありません。

全身症状、合併症があるなど、
神経眼科と脳神経内科の連携によるコンサルテーション

【診断】

● 臨床的特徴

MSの視神経炎⁵⁾

- 発症年齢：MSは主に20～40歳の若年成人で発症する(平均発症年齢32歳)
- 性差：MS患者の男女比は1:2である
- 通常、片眼性に視力とコントラストが低下する
- 光覚弁以下になることはまれである

▶p12：MSの診断基準

NMOSDの視神経炎⁶⁾

- 発症年齢：NMOSDの発症は30歳代後半～50歳代に多く、60歳以上の発症も20～30%に認められる(平均発症年齢35～45歳)
- 性差：AQP4抗体陽性NMOSDは女性が約9割を占める
- 中心暗点、水平半盲をきたすことが多いが、視野障害は多様である
- 急性期に失明に至ることがある
- 視神経MRIでは、視神経全長の50%を超える長大なT₂高信号病変やT₁ガドリニウム造影病変が特徴である
- 視交叉病変を認めることも多い
- 視力は高度に低下し、重篤なものが多い
- OCT検査によって網膜神経線維層(RNFL)の菲薄化が強く認められる

▶p11：NMOSDの診断基準

MOGADの視神経炎⁷⁾

- 発症年齢：MOGADの発症は小児と30歳前後の2峰性である
- 性差：男女比はほぼ同等である
- 経過の中で視神経炎は80%に認められる
- 40%程度で両側の視神経が同時に障害される
- 視神経MRIでは前方の障害が多いが、病変が視交叉に及ぶこともある
- 視力は比較的良好である
- 視神経乳頭腫脹が76%に認められる

▶p13：MOGADの診断基準

MS関連の
視神経炎NMOSDの
視神経炎MOGADの
視神経炎

4. 効能・効果(抜粋)

○視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

5. 効能・効果に関連する注意(抜粋)

(視神経炎の急性期)

5.7 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。【電子添文17.1.10参照】

5.8 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。【8.6、電子添文17.1.10参照】

1) 毛塚剛司：あたらしい眼科 2013; 30(6): 731-737.

2) 赤石哲也、中島一郎：あたらしい眼科 2016; 33(5): 633-637.

3) 日本眼科学会ホームページ 目の病気 視神経症
<https://www.nichigan.or.jp/public/disease/name.html?pdid=32> [2024年1月10日閲覧]

4) 中馬秀樹：臨床眼科 2017; 71(11): 304-312.

5) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023; 4,222.

6) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023; 7,8,222,223.

7) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023; 11,12,222.

視神経炎の急性期の治療

AQP4抗体は治療により抗体価が低下するため、治療前の測定が勧められます¹⁾。また、MOG抗体測定を行う場合は、慢性期には陰転化する可能性があるため、急性期での測定が勧められます²⁾。

治療はステロイドパルス療法から開始します。無効・効果不十分の場合にはIVIG療法／血漿交換療法／ステロイドパルス療法追加のいずれかを検討しますが、NMOSDでは早めにIVIG療法や血漿交換療法を行うこととされています³⁾。予後不良が予測されるのは、高齢、視神経病変が長い場合や、AQP4抗体陽性で、特に両眼性／再発性の場合であると報告されています^{4,5)}。治療の目標として明確な数値は定められていませんが、症状を寛解に導き、再発を予防して視機能予後、ひいては患者さんの quality of life を改善すること⁶⁾とされており、そのためには早期診断、早期治療介入が重要です⁷⁾。

logMAR値について

▶p7：視力検査

- 日本で多用されている小数視力は連続変数ではないため、算術平均や標準偏差をとるなど、数値をそのままの形で解析に使用することができない。
- 最小視角 (Minimum Angle of Resolution : MAR) の対数であるlogMAR値は、線形性が維持されているため、数値を直接、解析に使用することが可能である。

IVIG療法が考慮される場合

以下に該当する特徴がみられる場合にはIVIG療法の適用を考慮します。

- ステロイドパルス療法実施後
 - 無効／効果不十分^{*}参考：(献血ベニロン-Iでの国内第Ⅲ相試験実施の際の基準)
ステロイドパルス療法を実施したにもかかわらず小数視力が0.1未満、かつ、logMAR値0.3以上の改善がない
※効果不十分とする視力の程度について、患者さんの状態や治療反応性も異なり、ガイドラインなどでも明確な基準はありません。
- 合併症などにより、2回目のステロイドパルス療法、血漿交換療法が困難

視神経炎の診断
(全例AQP4抗体測定)

- 現在では保険適用はELISA法のみだが、検査感度は72.6%、特異度は98.9%である⁸⁾ため、その他の検査結果も考慮して判断する。
- 国際診断基準および厚生労働省の診断基準では、感度・特異度が高く、より精度の高いCBA (Cell-based Assay) が推奨されている(保険適用外)。
- AQP4抗体陰性で、臨床的特徴からMOGADが疑われる場合には、MOG抗体測定を検討する⁹⁾(保険適用外)。

- 視神経障害をきたす疾患には、MS関連の視神経炎、NMOSDの視神経炎、MOGADの視神経炎以外にも、ウイルスや梅毒などの感染性疾患、脳腫瘍や眼窩内腫瘍などによる圧迫性疾患、循環器障害に起因する虚血性疾患、中毒性や遺伝性疾患などによる視神経症がある¹⁰⁾。

5. 効能・効果に関連する注意 (抜粋)
(視神経炎の急性期)

5.8 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。[8.6、電子添文17.1.10参照]

1) 岩佐真弓ほか：OCULISTA 2018; 61: 6-14.
2) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023: 32.
3) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023: 150.
4) Yamagami A, et al: Neuroophthalmology 2018; 43(2): 71-80.
5) Ishikawa H, et al: Ophthalmology 2019;126(10):1385-1398.
6) 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会：
日眼会誌 2014; 118(5): 446-460.
7) 藤原一男：日本内科学会雑誌2013; 102(9): 2426-2432.
8) 高橋利幸ほか: 医学と薬学 2016; 73(10): 1297-1300.
9) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン2023 (日本神経学会監), 2023: 32,34,35.
10) 日本眼科学会ホームページ 目の病気 視神経症
https://www.nichigan.or.jp/public/disease/name.html?pdid=32
[2024年1月10日閲覧]

ステロイド
パルス療法

メチルプレドニゾン
1000mg/日
3～5日間

無効／効果不十分^{*}
ステロイドパルス療法終了後4日後に効果判定

ステロイドパルス療法 有効

ステロイドパルス療法¹¹⁾

- 副腎皮質ステロイド(特にメチルプレドニゾン)1000mg／日を3～5日間使用する。
※メチルプレドニゾンコハク酸エステルNa：視神経炎の効能効果はないが、1000mg/日の3日間投与は保険上で認められている。
- 主な副作用は、顔面紅潮、嘔気・胃痛、味覚変化(金属味)、食欲の変化、睡眠障害、動揺・興奮、不機嫌・怒りの感情、うつ状態、多幸感、行動変化、脱力、筋痙攣、皮膚変化・創傷治癒の遅延、動悸、痙攣、高血糖、高血圧、ナトリウムおよび体液貯留、低カリウム血症、肝酵素の上昇などである。
- その他、脳静脈洞血栓症のリスク上昇、一過性の潜在記憶低下、難治性吃逆をきたすこともある。

いずれかの治療を行う

IVIG療法

血漿交換療法

ステロイドパルス療法追加

無効／効果不十分^{*}

有効

無効の場合、IVIG療法/血漿交換療法/ステロイドパルス療法追加を検討

MS関連の視神経炎、NMOSDの視神経炎、MOGADの視神経炎の各疾患に合わせた再発予防・進行抑制治療を行う

IVIG療法¹²⁾

- 原則として、AQP4抗体陽性の患者へ投与する。
 - 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。
 - スルホヒト免疫グロブリン製剤400mg/kg (8mL) を1日量として5日間点滴静注する。
 - 点滴速度は投与開始から30分は0.01-0.02mL/kg/分と緩徐に行い、その後0.03-0.06mL/kg/分とする。
 - 投与30分以内にみられる副作用として、頭痛、悪寒・戦慄、筋肉痛、胸部苦悶感、全身倦怠感、発熱、悪心などがある。
 - 治療中および治療後に認められる副作用として、無菌性髄膜炎、皮疹(汗疱)、血栓塞栓症(脳、肺)、顆粒球減少症などがある。
- 「禁忌を含む注意事項等情報」等は、DIページをご参照ください。

血漿交換療法¹³⁾

- 7回／月まで施行可能であり、3ヵ月間に限り適用が認められている。
- 患者の状態に応じて2-3回／週、隔日に施行し、状況により翌週に2-3回さらに施行する。
- 副作用は、体外循環に起因する副作用と補充液・置換液に起因する副作用に分類される。
- 頻度の高い副作用として、低血圧、低蛋白血症、発熱・悪寒、溶血、低カルシウム血症、血小板減少、嘔気・嘔吐、蕁麻疹・アレルギー症状等がある。

7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)
(視神経炎の急性期)

- 7.9 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。
- 7.10 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。
8. 重要な基本的注意 (抜粋)
(視神経炎の急性期)
- 8.6 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投与すること。[5.8参照]

11) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン 2023 (日本神経学会監), 2023: 43-46.
12) 野村恭一：神経治療 2014; 31(2):183-187.
13) 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 診療ガイドライン 2023 (日本神経学会監), 2023: 48,49.

視力検査

目的 視力低下を確認すること

一般的には視力表で小数視力を測定し、視力表で測定困難な視力障害の評価には表1を用います。臨床試験等
の小数視力の統計処理には、最小視角を対数変換したlogMARを用います(表2：換算表)。

● logMAR値

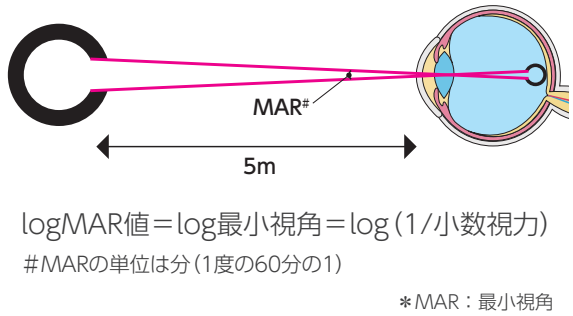
- 日本で多用されている小数視力は連続変数ではないため、数値をそのまま解析に使用することができません。
- 最小視角 (Minimum Angle of Resolution：MAR、下図参照) の対数であるlogMAR値は、線形性が維持さ
れているため、数値を直接、解析に使用することが可能です。
- 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)に対する献血ベニロン- I の国内第Ⅲ相試験における
視力の解析は、すべてlogMAR値を用いました。
- logMAR値は、数値が大きいほど視力が低いと判断します。

表1 視力表で測定困難な視力障害

光覚弁	暗室にて被検者の眼前で照明を点滅させ、明暗が弁別できる能力。 「光覚なし」は全盲ないし視力0。
手動弁	検者の手掌を被検者の眼前で上下左右に動かし、動きの方向を弁別できる能力。
指数弁	検者の指の数を答えさせ、それを正答できる最長距離により表す視力。記載例：1m／指数弁 「1m／指数弁」は視力0.02、「50cm／指数弁」は視力0.01に相当し、それより短い距離は「換算困難」。

表2 logMAR値から小数視力値への換算

logMAR値	logMAR値 換算小数視力	logMAR値	logMAR値 換算小数視力
2.0	0.010	0.8	0.16
1.9	0.013	0.7	0.20
1.8	0.016	0.6	0.25
1.7	0.020	0.5	0.32
1.6	0.025	0.4	0.40
1.5	0.032	0.3	0.50
1.4	0.040	0.2	0.63
1.3	0.050	0.1	0.80
1.2	0.063	0	1.00
1.1	0.079	-0.1	1.25
1.0	0.100	-0.2	1.60
0.9	0.125	-0.3	2.00



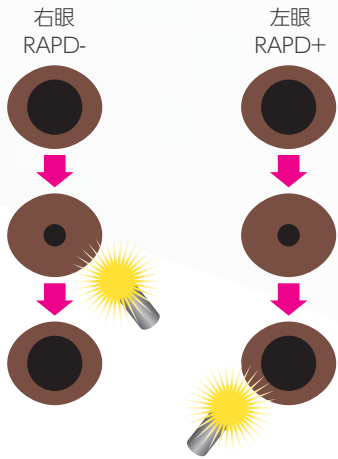
※測定距離 5m
換算小数視力値=10^{-logMAR}

交互対光反射検査 (Swinging flashlight test)

目的 相対的瞳孔求心路障害 (Relative Afferent Pupillary Defect：RAPD)を確認すること

半暗室で光源を2～3秒ごとのタイミングで交互に両眼に移
動させ、瞳孔の反応を観察します。片側視神経障害では健側眼
から患側眼に光源を移動させた際に患側瞳孔の散大がみられま
す(図)。
両眼性視神経障害ではRAPDは陰性であるので、各眼の瞳孔
反応の速度、程度を確認します。

図 交互対光反射検査
(例：左視神経炎の場合)



視野検査

目的 視野欠損の程度を確認すること

動的視野検査 (Goldmann視野計)

- 見えている範囲がどの程度か、視野全体の広さを計測します。計測範囲は上方約60度、下方約70度、鼻側約
60度、耳側約100度であり、正常視野の範囲とほぼ同じです。
- 視標を視界の外から中心へと移動させ、視標が見え始めた位置を被験者にボタンで知らせてもらい、検査用
紙にプロットする方法です。検者の技術が必要となります。

静的視野検査 (Humphrey視野計)

- 視力に最も影響を与える中心部(中心から30度、あるいは10度以内)の視感度を計測します。
- 静止した一定の大きさの視標が、明るさを変えて様々な位置で示され、光が見えた際に被験者が手に持って
いるボタンで知らせて感度閾値を求めるため、定量性が高い検査です。
- 同年齢の正常データからどのくらい離れているかを示すMD値 (Mean Deviation) が指標として用いられま
す。視野が不良になるにつれてMD値は低下します。
- 静的視野の評価について、投与前からのMD値が5dB以上の増加で改善と評価することが複数の事例¹⁻⁴⁾で報
告されています。

図 動的視野

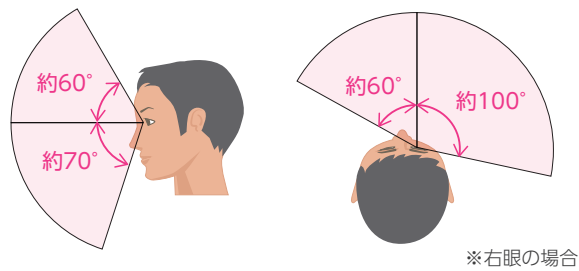
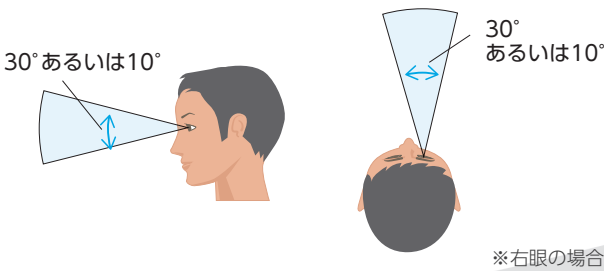


図 静的視野



1) Melamed S and David R: Clin Thera 2000; 22(1): 103-111.
2) Sadun AA, et al: Arch Neurol 2012; 69(3): 331-338.

3) Wall M, et al: Arch Ophthal 1998; 116(1): 53-61.
4) Narayanan D, et al: Optom Vis Sci 2015; 92(10): 976-985.

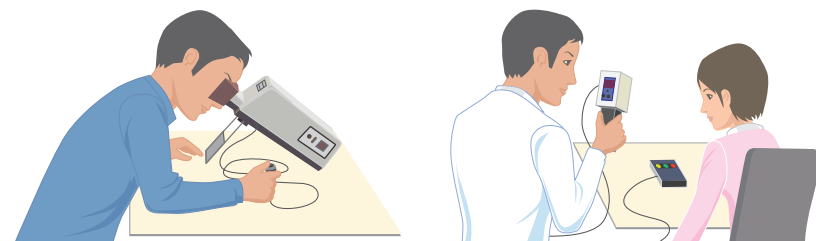
限界(中心)フリッカ値(Critical Flicker Fusion Frequency : CFF)測定

【目的】 視神経の感度を測定すること

測定装置が発する光の点滅の頻度を少しずつ上昇させ、患者が点滅と認識できずに連続した光として感じた時点を測定します。また逆に、点滅の頻度を少しずつ低下させ、患者が連続した光から点滅と感じた時点を測定する場合もあります。点滅の頻度は周波数(Hz)で示されます。CFF正常値は35Hz以上とされていますが、視神経炎では光の点滅の判別が難しくなっており、CFF値の著しい低下が認められ、重症の場合は20Hzに満たない場合もあります。CFF値の低下がみられない場合には他疾患を疑いますが、CFF値低下が認められなくても視神経炎を否定できません¹⁾。

視神経炎の急性増悪期には、CFFは視力よりも先に低下し、視力回復に遅れて上昇することが多いとされています²⁾。

図 CFF測定装置の例



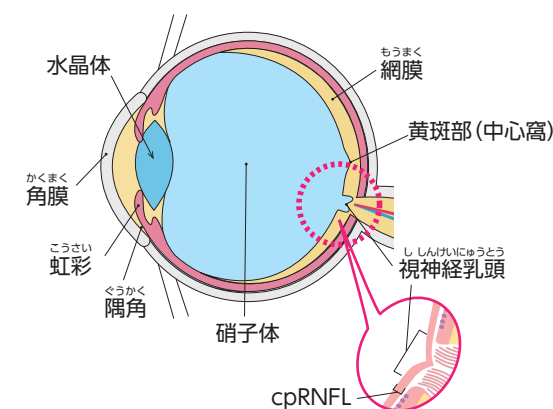
光干渉断層計(Optical Coherence Tomography : OCT)

【目的】 乳頭周囲網膜神経線維層(cpRNFL*)厚減少を確認すること

乳頭周囲網膜神経線維層(cpRNFL)厚や黄斑部網膜内層厚を定量化し、正常眼データと比較して解析、網膜の断面を可視化します。そのため、視神経疾患における軸索や神経節細胞障害の他覚的および客観的な評価方法とされています³⁾。視神経炎では、乳頭周囲網膜神経線維層(cpRNFL)厚の減少が認められます。

* cpRNFL:circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer

図 OCTの検査部位



脳脊髄MRI検査

【目的】 視神経に炎症があるかどうかを画像で確認すること

「視神経炎」の診断に必要な検査です。眼窩部MRIにより視神経の炎症の有無を確認するほか、脳、脊髄における炎症も確認します。

視神経の炎症は、眼窩部MRI脂肪抑制ガドリニウム造影冠状断での視神経の増強を確認します。眼窩部MRIは圧迫性視神経症やその他の視神経症との鑑別も可能です。この時、造影が必要となります。また、炎症が進行し、萎縮を起こしていないかもMRIで判断可能です。

<参考>

髄液検査

【目的】 MSとNMOSDを鑑別するために実施することが望ましい。

血液検査(自己抗体検査)

【目的】 AQP4抗体、MOG抗体の有無を確認すること

AQP4抗体はステロイドパルス療法無効時の治療方針決定にかかわるため、早期に測定することが大切です¹⁾。

表 主なAQP4抗体測定法

	ELISA	CBA (cell-based assay)
感度	72.6% ⁴⁾	91.9% ⁴⁾
特異度	98.9% ⁴⁾	100.0% ⁴⁾
保険	保険適用あり	保険適用なし
測定にかかる日数	2-8日程度	約3週間
その他	●その他の検査結果も含めた総合的な判断が必要	●感度・特異度が高く、国際診断基準で推奨されている

なお、MOG抗体の測定は保険適用ではありませんが、測定可能です(所要日数3週間程度)。

1) 岩佐真弓ほか: OCULISTA 2018; 61: 6-14.

2) 中尾雄三: MS FRONTIER 2013; 2(2): 101-104.

3) 後藤克聡, 三木淳司: 神経眼科 2014; 31(2): 158-174.

4) 高橋利率ほか: 医学と薬学 2016; 73(10): 1297-1300.

A) AQP4抗体陽性NMOSDの診断基準

- 主要臨床症候(①～⑥)が1つ以上みられる
- AQP4抗体の検査結果が陽性
- 他の疾患を除外できる

主要臨床症候

- ①視神経炎(ON)
- ②急性脊髄炎
- ③最後野症候群(APS)：他で説明のつかないしゃっくり又は嘔気及び嘔吐の発作
- ④急性脳幹症候群
- ⑤症候性ナルコレプシー、又はNMOSDに典型的な間脳のMRI病変を伴う急性間脳症候群
- ⑥NMOSDに典型的な脳のMRI病変を伴う症候性大脳症候群

B) AQP4抗体陰性・未測定 of NMOSD の診断基準

- 主要臨床症候(①～⑥)が2つ以上みられる
(ア) 主要臨床症候の1つ以上はON、縦長横断性脊髄炎(LETM)を伴う急性脊髄炎、又はAPSであること
(イ) 空間的多発性が証明されること(主要臨床症候が2種類以上あること)
(ウ) MRI追加必要条件(*)を適宜満たすこと
- 実施可能な最良の手法を用いたAQP4抗体検査結果が陰性であるか、AQP4抗体検査を実施不可能
- 他の疾患を除外できる

* AQP4抗体陰性・未測定 of NMOSD のMRI追加必要条件

- ①急性ON：(a) 脳MRIの所見が正常であるか非特異的白質病変のみを認める、又は(b) 視神経MRIのT₂強調画像で高信号となるか、T₁強調ガドリニウム造影画像で造影される病変が、視神経長の1/2を超えるか視交叉に及ぶ
- ②急性脊髄炎：3椎体以上連続の髄内病変(LETM)又は3椎体以上連続の脊髄萎縮のMRI所見
- ③APS：延髄背側/最後野の病変を伴う
- ④急性脳幹症候群：脳幹の上衣周囲に病変を認める

A) 再発寛解型MSの診断

- 下記のa)あるいはb)を満たすこととする。
- a) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が2回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし、客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位(VEP)による確認あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位でのMRIによる脱髄所見の確認である。
 - b) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候あるいは以下に定義されるMRI所見により証明される。

MRIによる空間的多発の証明：

4つのMSに典型的な中枢神経領域(脳室周囲、皮質もしくは皮質直下、テント下、脊髄)のうち少なくとも2つの領域にT₂病変が1個以上ある(造影病変である必要はない。症候性の病変も含める)。

MRIによる時間的多発の証明：

無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する(いつの時点でもよい)。あるいは基準となる時点のMRIに比べてその後(いつの時点でもよい)に新たに出現した症候性または無症候性のT₂病変及び／あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作(再発、増悪)とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候(現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい)であり、24時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1ヵ月以上の間隔があることが必要である。

ただし、診断には、他の疾患の除外が重要である。特に、小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)が疑われる場合には、上記b)は適用しない。

B) 一次性進行型MSの診断

- 1年間の病状の進行(過去あるいは前向き観察で判断する)及び以下の3つの基準のうち2つ以上を満たす。
- a) とb) のMRI所見は造影病変である必要はない。
 - a) 脳に空間的多発の証拠がある(MSに特徴的な脳室周囲、皮質直下あるいはテント下に1個以上のT₂病変がある)。
 - b) 脊髄に空間的多発の証拠がある(脊髄に2個以上のT₂病変がある)。
 - c) 髄液の異常所見(等電点電気泳動法によるOB陽性)

C) 二次性進行型MSの診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

MOGADの診断 (下記の項目A～Cを満たす必要がある)			
(A) 脱髄の中核的臨床事項	視神経炎 脊髄炎 ADEM* ¹ 単巢性ないし多巢性病変による脳症状 脳幹ないし小脳による脳症状 痙攣発作をしばしば伴う大脳皮質性脳炎		
(B) MOG抗体検査 陽性	CBA* ² 法：血清	高力価陽性	支持的臨床画像の特徴は不要
		低力価陽性	・ 血清AQP4抗体陰性かつ ・ 支持的臨床画像的特徴 1 つ以上
		陽性 (定性)	
		陰性 (脳脊髄液陽性)	
支持的臨床画像的特徴	視神経炎	・ 両側同時に発症する視神経炎 ・ 長大な視神経炎 (視神経全長の半分以上を占める) ・ 視神経周囲鞘の造影効果 ・ 視神経乳頭腫脹	
	脊髄炎	・ 長大な脊髄病変 ・ 中心性の脊髄病変 (H字徴候) ・ 脊髄円錐部病変	
	脳・脳幹症候群	・ 多発性の境界不明瞭なT ₂ 高信号病変 (テント上・テント下白質) ・ 深部灰白質病変 ・ 境界不明瞭なT ₂ 高信号病変 (橋、中小脳脚、延髄) ・ 皮質病変 (髄膜造影効果を局所性・高度に認める場合あり)	
(C) MSなど考える他疾患の除外			

* 1 ADEM：急性散在性脳脊髄炎、* 2 CBA：Cell-based Assay

Banwell B, et al: Lancet Neurol 2023; 22(3): 268-282.より許諾を得て転載

視神経炎の治療において、視力や視野改善の目標値は明確に定められていませんが、以下のような場合には、視覚障害と認定されます。視力障害と視野障害が重複する場合があります。

- 視力障害の基準：良い方の眼の視力が0.7未満
- 視野障害の基準：ゴールドマン型視野計；両眼による視野が2分の1以上欠損、両眼中心視野角度56度以下自動視野計；両眼開放エスターマンテスト視認点数100点以下、10-2プログラム両眼中心視野視認点数40点以下

補足：自動視野計による視野検査法について

- 両眼開放エスターマンテスト：測定点120点を測定し、視認できた測定点数を計測する。
- 10-2プログラム両眼中心視野視認点数：左右眼それぞれにおいて感度が26dB以上の測定点数を計測し、両眼中心視野視認点数を算出する*。

※両眼中心視野視認点数＝(3×中心視野視認点数が多い方の眼の中心視野視認点数＋中心視野視認点数が少ない方の眼の中心視野視認点数)／4

<視覚障害等級>

視覚障害認定基準に基づき、視覚障害等級が定められています。

<日常生活状況>

視覚障害は、日常生活における歩行などの移動、情報取得、家事などに支障をきたします。視力低下に伴い疲労や不自由さを感じやすくなります。また、同程度の視力であっても視野狭窄や欠損がある場合には、日常生活にきたす支障は大きくなります。

表 小数視力と日常生活状況の例^{2,3)}

小数視力	日常生活状況の例
0.2～0.6	● 一般的に視力0.5以上で就労に支障がないとされるが、職種によって求められる視力は異なるため絶対的な基準ではない。 ● 字画の多い一般的な9ポイントの文字や、新聞の文字を読むには視力0.5が必要とされている。
0.07～0.1	● 一般的に視力0.1では一人歩きが可能といわれているが、視力0.1以下では相対的・絶対的な奥行き距離の知覚があいまいになる。 ● 矯正視力0.1を下回る場合は社会的失明と呼ばれ、文字が読みにくい状態にあるといわれている。
0.03～0.06	● 視力0.04では、拡大器を用いて、10.5ポイントの活字を10倍、辞書のような6ポイントの活字を15倍に拡大して文字を読むことが必要となる。 ● 移動・情報・家事・食事の順に不自由を感じている場合が多いという報告がある。
失明～0.02	● 視野狭窄が伴わなければ、慣れた道であれば視覚での歩行が可能なおことあるとされるが、視野狭窄や欠損により大幅な機能制限を受ける。 ● 視覚による読書は視力0.02付近が限界であるといわれている。視力0.01では小学校の教科書程度の文字の大きさを読むために拡大率が20倍程度の拡大器を使用する。

1) 障発0427第2号 平成30年4月27日(厚生労働省)：「身体障害者障害程度等級表の解説(身体障害認定基準)について」の一部改正について <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12200000-Shakaiengokyokushougaihoukenfukushibu/0000205739.pdf> [2024年1月10日閲覧]

2) 所 敬: 視覚の科学 2007; 28(2): 55-59.

3) 難病情報センター 網膜色素変性症(指定難病90) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/418> [2024年1月10日閲覧]

指定難病に対する医療費助成対象の基準

視神経炎の治療において、症状や日常生活の補助に関する明確な目標は定められていませんが、以下のような場合には、MS・NMOSDを含む指定難病患者への医療費助成制度において、「症状が重症」と認定されます⁴⁾。

表 「症状が重症」の基準 ①②の両方あるいはいずれかを満たす場合

①EDSS 4.5以上	②視覚 良い方の眼が下記の状態
「自力で歩けるのは300m程度」の身体障害がある状態あるいは片方の目に高度の視力障害(0.2以下)があり、日常生活に最小限の補助が必要な状態	Ⅱ度：矯正視力0.7以上、視野狭窄あり* Ⅲ度：矯正視力0.7未満、0.2以上 Ⅳ度：矯正視力0.2未満 ※視野狭窄ありとは、中心の残存視野がゴールドマンI-4視標で20度以内

補足：EDSS(Expanded Disability Status Scale：総合障害度評価尺度)について

- 歩行障害の程度を中心に、錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能、その他の8項目について障害の程度を20段階のスコアで評価する。スコアが大きくなるに従い、重症となる。

[禁忌を含む注意事項等情報]等は、DIページをご参照ください。

臨床成績

視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

国内第Ⅲ相試験

試験概要

Optic Neuritis

視神経炎

[logMAR 値が投与開始前から0.3以上改善した被験者数(投与開始2週後)] 及び [AQP4 抗体陽性・陰性別のlogMAR 値の投与開始前に対する変化量(投与開始2週後/主要評価項目のサブグループ解析)] は、事後解析ですが、承認審査の過程で評価を受けた解析結果であるため記載します。

試験概要

承認時評価資料[社内資料:臨床試験(視神経炎)]

本治験は帝人ファーマ株式会社およびKMバイオロジクス株式会社の資金により実施しました。

試験デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較対照試験(検証的試験)

目的

献血ベニロン-I 400mg/kg 体重/日、5日間静脈内点滴投与における有効性および安全性を二重盲検無作為化ステロイド剤対照比較試験により評価する。

対象

ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者

[選択基準] 以下のすべてを満たす患者

- (1) 同意取得時点で20歳以上、80歳未満の患者
- (2) 急性発症(再発を含む)した視神経炎の患者
- (3) 視神経造影MRIで視神経の腫大と造影所見陽性を認める患者
- (4) 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×3日間点滴静注)を実施し、ステロイドパルス療法開始7日後のlogMAR*値が1.0を超え(小数視力0.1未満)かつステロイドパルス療法開始前と比較して0.3以上の改善を認めない患者

* logMAR：最小分離閾の視角の対数値(logarithm of Minimum Angle of Resolution)

→小数視力への換算は適正使用ガイド 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合) 資料P.7を参照

[主な除外基準]

- 下肢筋力低下、歩行障害、下肢の知覚障害、排尿障害などの脊髄炎徴候がみられる患者(以前に脊髄炎を発症している場合は新たな脊髄炎徴候のみられる患者)
- 以下に示すような視神経炎以外の他の眼疾患に起因する視力低下を認め、治験責任医師または治験分担医師が不適格と判断した患者
 - 虚血性視神経症
 - 圧迫性視神経症
 - 外傷性視神経症
 - 中毒性視神経症
 - 遺伝性視神経症
- 視神経炎発症前8週間にステロイドパルス療法を実施した患者
- 同意取得日の前8週間に免疫グロブリン製剤、血漿交換療法(免疫吸着療法を含む)、リンパ球除去療法、放射線療法を実施した患者

有効性評価項目

【主要評価項目】 投与開始前に対する投与開始2週後の視力(logMAR 値)の変化量【検証的解析項目】

【副次評価項目】 視力(logMAR 値)：①投与開始2週後にlogMAR 値が0.3以上改善した被験者数

②logMAR 値の投与開始前に対する変化量の推移

(投与開始1、2、4、6、8、10、12週後)

③logMAR 値が1.0以下に改善した被験者数

(投与開始1、2、4、6、8、10、12週後)

④logMAR 値の平均値の推移

(投与開始1、2、4、6、8、10、12週後)

視 野：①動的視野の投与開始前に対する投与2週後の改善度別の被験者数

②静的視野のMD 値の投与開始前に対する変化量(投与開始2週後)、変化量の推移(投与開始1、2、4、6、8、10、12週後)

限界(中心)フリッカ値[Critical Flicker Frequency：CFF(近大式)]：

投与開始前に対する変化量の推移(投与開始1、2、4、6、8、10、12週後)

【部分集団解析】 主要評価項目のサブグループ解析(事後解析)

AQP4 抗体陽性・陰性別のlogMAR 値の投与開始前に対する変化量(投与開始2週後)

安全性評価項目

有害事象(自覚症状、他覚所見)、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン(収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍数、体温)、標準12誘導心電図

その他の調査項目

AQP4 抗体(ELISA法) ほか

4) 厚生労働省：厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会(第4 2回)配布資料「13 多発性硬化症/視神経脊髄炎」
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22305.html [2024年1月10日閲覧]

投与方法

視神経炎の発症後に実施するステロイドパルス療法が効果不十分な場合*に、献血ベニロン-I 群とステロイドパルス群にAQP4抗体の陽性・陰性別に無作為に割り付け、発症から3週間以内に以下の投与方法で治療を開始した。

*ステロイドパルス療法が効果不十分な場合：下図参照

献血ベニロン-I 群 (以下、ベニロン群)：

献血ベニロン-I 400mg/kg 体重/日を5日間静脈内点滴投与し、投与開始2週後に生理食塩液 500mL/日を5日間投与した。

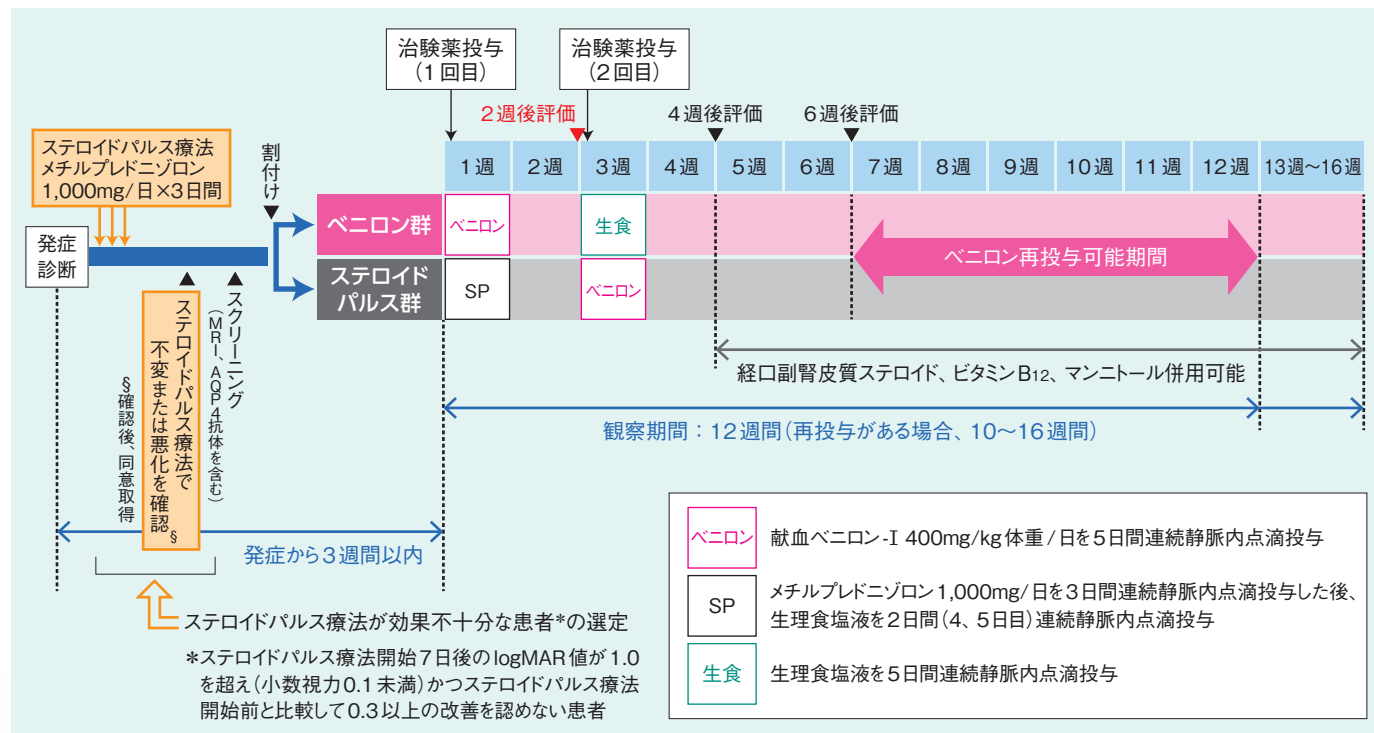
ステロイドパルス群：

メチルプレドニゾロン# 1,000mg/日を3日間、その後生理食塩液 500mL/日を2日間投与し、投与開始2週後に献血ベニロン-I 400mg/kg 体重/日を5日間静脈内点滴投与した。

#メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム：視神経炎の効能・効果はないが、1,000mg/日の3日間投与は保険上で処方認められている(保医発0915第1号 平成21年9月15日)。

【献血ベニロン-I 再投与基準】

治験薬投与後のlogMAR値が治験薬投与前に対し0.3以上改善した被験者が、投与開始6～12週後に0.3以上悪化した場合は、献血ベニロン-I を再投与した。



統計解析方法

本治験での統計解析は、統計解析計画書、およびデータ固定後に作成した追加解析計画書に基づき実施した。なお、追加解析では、有効性の副次評価項目およびそれらについてのAQP4抗体(陽性・陰性)別の部分集団解析を行った。主要評価項目については追加解析は実施していない。また、logMAR値の解析では、logMAR値2.0以上の評価(指数弁、手動弁など)はすべてlogMAR値2.0と置き換えた。

主要評価項目：

FAS*を対象に、投与開始前に対する投与開始2週後のlogMAR値の変化量の薬剤群間の比較に関して、スクリーニング時のAQP4抗体陰性・陽性を因子とする分散分析により行った。また、投与群ごとに最小二乗平均値と標準誤差、および群間差とその95%信頼区間を算出した。

データ取扱基準考慮後の投与開始2週後のlogMAR値が存在せず欠測である場合でも、1回目の治験薬投与後のlogMAR値が存在する場合には、投与開始2週後に一番近い時期に測定された値を投与開始2週後の値として補完した。

副次評価項目：

FASを対象に解析を行った。欠測の補完を行わない解析が中心であったが、視力(logMAR値)の各時点での測定値およびその変化量の解析については、主要評価項目と同様に投与開始2週後の欠測を補完した解析も行った。また、それ以外にも必要に応じて、追加解析で同様に欠測を補完した解析を行った。基本的な解析として、各時点(「投与開始2週後(欠測補完あり)」を含む)に関して投与群ごとに、連続変数については記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)の算出、カテゴリカル変数については各時点での被験者数およびその割合の算出を行った。

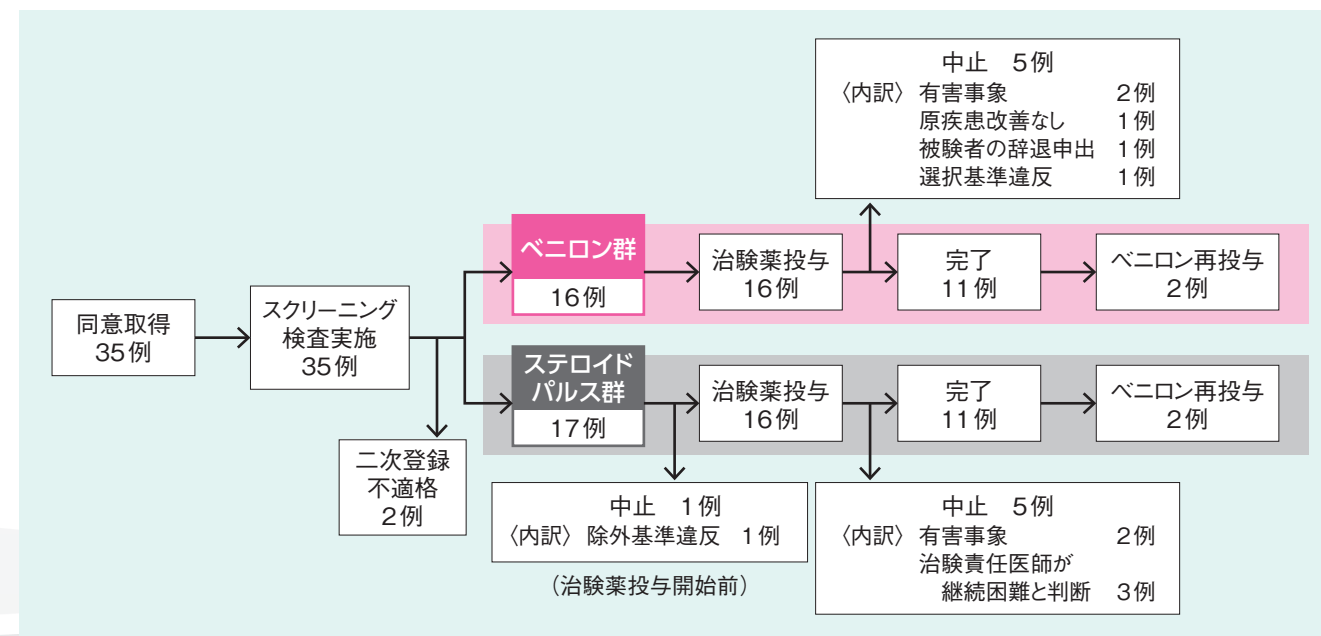
さらに、投与開始前からの変化量に関して対応のあるt検定、2標本t検定による群間比較、および群間差とその95%信頼区間の算出を行った。また、カテゴリ分類した場合の被験者の割合については、Fisherの直接確率計算法による群間比較やNewcombeによる95%信頼区間の算出を行った(評価項目によってはこれらの解析が事前の解析計画に含まれていなかったものもあり、その場合には追加解析で行った。承認申請の審査の過程で評価された追加解析結果について、試験結果に示す)。

AQP4抗体陽性・陰性別の解析：

再投与以外のデータを対象に、視力(logMAR値)に関してAQP4抗体陽性・陰性別の追加解析として、投与開始前からの変化量に関して対応のあるt検定、2標本t検定による群間比較、および群間差とその95%信頼区間の算出を行った。

被験者内訳

治験薬が投与された32例中22例(ベニロン群11例、ステロイドパルス群11例)が治験を完了しました。



*FAS：Full Analysis Set

※全被験者で評価対象となる眼は片眼で、FASは32例32眼を用いた。

被験者背景

		ベニロン群 N=16	ステロイドパルス群 N=16
年齢	平均値±標準偏差	51.3±12.8歳	54.0±13.3歳
	65歳未満	14例(87.5%)	11例(68.8%)
	65歳以上	2例(12.5%)	5例(31.3%)
性別	男性	2例(12.5%)	0例(0.0%)
	女性	14例(87.5%)	16例(100.0%)
体重	平均値±標準偏差	55.57±14.59kg	51.93±8.59kg
既往歴の有無	なし	6例(37.5%)	5例(31.3%)
	あり	10例(62.5%)	11例(68.8%)
合併症の有無	なし	2例(12.5%)	1例(6.3%)
	あり	14例(87.5%)	15例(93.8%)
過去の視神経炎の有無 (対象眼のみ)	なし	13例(81.3%)	13例(81.3%)
	あり	3例(18.8%)	3例(18.8%)
過去の視神経炎の有無 (対象眼以外も含む)	なし	11例(68.8%)	12例(75.0%)
	あり	5例(31.3%)	4例(25.0%)
過去の視神経炎の発症回数 (対象眼のみ)	0回	13例(81.3%)	13例(81.3%)
	1回	3例(18.8%)	2例(12.5%)
	2回	0例(0.0%)	0例(0.0%)
	3回	0例(0.0%)	1例(6.3%)
過去の視神経炎の発症回数 (対象眼以外も含む)	0回	11例(68.8%)	12例(75.0%)
	1回	5例(31.3%)	2例(12.5%)
	2回	0例(0.0%)	1例(6.3%)
	3回	0例(0.0%)	1例(6.3%)
最高矯正視力(logMAR値)			
視神経炎発症後(対象眼)	平均値±標準偏差	1.706±0.521	1.951±0.137
ステロイドパルス療法 開始7日後(対象眼)	平均値±標準偏差	1.963±0.150	1.944±0.163
スクリーニング時(対象眼)	平均値±標準偏差	1.895±0.199	1.951±0.137
静的視野のMD値* (投与開始前)	平均値±標準偏差	-29.437±3.434 dB [#]	-29.495±4.966 dB [#]
CFF(投与開始前)	平均値±標準偏差	3.0±4.6 Hz [§]	3.7±5.2 Hz [#]
AQP4抗体	平均値±標準偏差	43.6±36.9 U/mL	43.9±33.5 U/mL
	陽性(5.0 U/mL以上)	11例(68.8%)	12例(75.0%)
	陰性(5.0 U/mL未満)	5例(31.3%)	4例(25.0%)
IgG	平均値±標準偏差	1044.5±232.3 mg/dL	1004.9±109.4 mg/dL

* Humphrey視野計で測定
N=15、§ N=12

主要評価項目

■視力(logMAR値)の変化量(投与開始2週後)【検証的解析結果】

● AQP4抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により、投与開始前に対する投与開始2週後のlogMAR値の変化量について投与群間で比較した結果、ベニロン群のステロイドパルス群に対する優越性は検証されませんでした(p=0.160)。また、logMAR値の変化量の最小二乗平均値は、ベニロン群とステロイドパルス群でそれぞれ-0.631、-0.280となり、群間差は-0.352でした(95%信頼区間-0.850~0.147)。

表 投与開始前に対する投与開始2週後のlogMAR値の変化量 (欠測補完あり)

投与群	N	最小二乗 平均値	標準誤差	群間差	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限	p値*
ベニロン群	16	-0.631	0.179	-0.352	-0.850	0.147	0.160
ステロイドパルス群	16	-0.280	0.185				

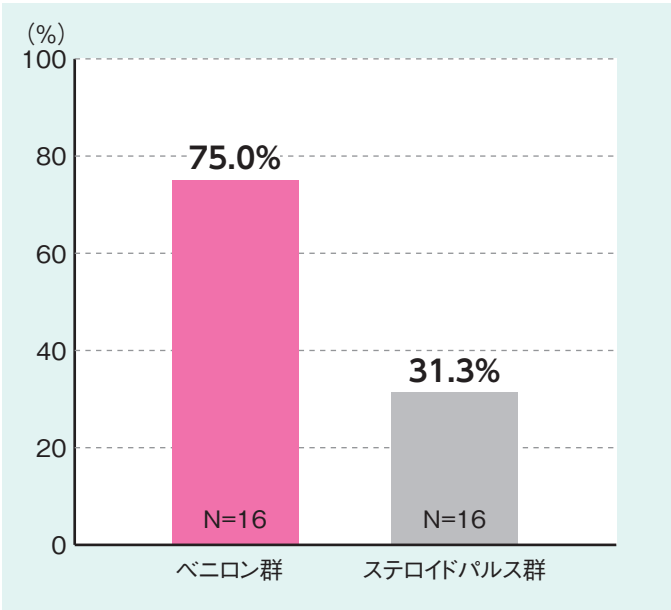
* AQP4抗体陽性・陰性を因子とする分散分析

副次評価項目 視力(logMAR値)

■logMAR値が投与開始前から0.3以上改善した被験者数(投与開始2週後)

● 投与開始2週後におけるlogMAR値が0.3以上改善した被験者数(割合)は、ベニロン群で16例中12例(75.0%)、ステロイドパルス群で16例中5例(31.3%)であり、ベニロン群はステロイドパルス群に比してlogMAR値が0.3以上改善した被験者の割合が大きくなりました(群間差0.438、Newcombeによる95%信頼区間0.0921~0.6637、追加解析)。【探索的結果】

図 投与開始2週後におけるlogMAR値が投与開始前から0.3以上改善した被験者の割合(追加解析)



(欠測補完あり)

logMAR値0.3の変化

- 小数視力の2倍の変化に相当し、臨床的に意義のある変化であると考えられています¹⁾。
- 網膜疾患の遺伝子治療に関するFDAガイダンスでは、臨床的なベネフィットを評価するために使用できる確立された有効性エンドポイントの例として挙げられています²⁾。

1) Benett J, et al: Ryan's Retina Sixth Edition Volume one (Ed.; Sadda SR), 2018: 744-762.
2) Human Gene Therapy for Retinal Disorders Draft Guidance for Industry 2018.

部分集団解析 AQP4抗体陽性・陰性別の部分集団解析 (主要評価項目のサブグループ解析)

AQP4抗体陽性・陰性別の部分集団 (サブグループ) 解析は事後解析ですが、承認審査の過程で評価を受けた解析結果であるため記載しています。

■logMAR値の投与開始前に対する変化量 (投与開始2週後) (主要評価項目のサブグループ解析)

AQP4抗体陽性例 (5.0U/mL以上)

- logMAR値の変化量の平均値±標準偏差について、ベニロン群 (11例) とステロイドパルス群 (12例) を比較した結果は以下のとおりでした (追加解析)。

表 AQP4抗体陽性例におけるlogMAR値の変化量 (欠測補完あり)

投与群	時点	N	平均値±標準偏差	中央値 (最小値～最大値)	群間差	95%信頼区間
ベニロン群	投与開始 2週後	11	-0.936±0.705	-0.700 (-1.90～0.00)	-0.605	-1.210 ～0.001
ステロイドパルス群		12	-0.332±0.692	0.000 (-1.90～0.30)		

AQP4抗体陰性例 (5.0U/mL未満)

- logMAR値の変化量の平均値±標準偏差について、ベニロン群 (5例) とステロイドパルス群 (4例) を比較した結果は以下のとおりでした (追加解析)。

表 AQP4抗体陰性例におけるlogMAR値の変化量 (欠測補完あり)

投与群	時点	N	平均値±標準偏差	中央値 (最小値～最大値)	群間差	95%信頼区間
ベニロン群	投与開始 2週後	5	-0.168±0.184	-0.120 (-0.40～0.00)	0.302	-0.981 ～1.585
ステロイドパルス群		4	-0.470±0.824	-0.090 (-1.70～0.00)		

安全性

■全体の結果 (ベニロン群、ステロイドパルス群 各16例)

- 重篤な副作用は、ベニロン群では肝機能異常、食欲減退の2例 (12.5%) 2件、ステロイドパルス群ではうつ病と薬物性肝障害の2例 (12.5%) 2件が認められました。
- ステロイドパルス群で重篤な副作用と判断されたうつ病の1例 (6.3%) 1件は2回目の治験薬 (献血ベニロン- I) 投与前に、薬物性肝障害の1例 (6.3%) 1件は2回目の治験薬 (献血ベニロン- I) 投与後に発現していました。
- 治験中止に至った副作用はベニロン群では肝機能異常の1例 (6.3%) 1件、ステロイドパルス群でうつ病の1例 (6.3%) 1件が認められました。
- 本治験ではいずれの投与群でも死亡例は認められませんでした。

■治験薬ごとの結果 (メチルプレドニゾロン 16例、献血ベニロン- I 29例)

- メチルプレドニゾロン投与後に発現した副作用は、ステロイドパルス群でのメチルプレドニゾロン投与開始から献血ベニロン- I 投与開始前までに発現した、合計16例で評価しました。16例中10例 (62.5%) 23件に副作用が認められ、主な副作用は不眠症が2例 (12.5%) 2件でした。
- 献血ベニロン- I 投与後に発現した副作用は、ベニロン群およびステロイドパルス群の献血ベニロン- I 投与後の合計29例で評価しました。29例中20例 (69.0%) 56件に副作用が認められました。主な副作用は頭痛が7例 (24.1%) 7件、白血球数減少6例 (20.7%) 6件、ALT増加、AST増加が各5例 (17.2%) 5件、肝機能検査異常、発疹、倦怠感、発熱が各2例 (6.9%) 2件でした。

表 副作用発現率：有害事象分類による集計 (献血ベニロン- I 投与後)

項 目	合計 (N=29)		
	発現例数	発現症例率	発現件数
合 計	20例	69.0%	56件
感染症および寄生虫症	1例	3.4%	1件
上咽頭炎	1例	3.4%	1件
代謝および栄養障害	1例	3.4%	1件
食欲減退	1例	3.4%	1件
精神障害	1例	3.4%	1件
不眠症	1例	3.4%	1件
神経系障害	8例	27.6%	8件
頭痛	7例	24.1%	7件
傾眠	1例	3.4%	1件
眼障害	1例	3.4%	1件
眼窩先端部症候群	1例	3.4%	1件
耳および迷路障害	1例	3.4%	2件
乗物酔い	1例	3.4%	2件
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例	3.4%	1件
口腔咽頭不快感	1例	3.4%	1件
胃腸障害	3例	10.3%	3件
便秘	1例	3.4%	1件
胃食道逆流性疾患	1例	3.4%	1件
嘔吐	1例	3.4%	1件

(次頁に続く)

表 副作用発現率：有害事象分類による集計(献血ベニロン-I投与後)(続き)

項 目	合計 (N=29)		
	発現例数	発現症例率	発現件数
肝胆道系障害	2例	6.9%	2件
肝機能異常	1例	3.4%	1件
薬物性肝障害	1例	3.4%	1件
皮膚および皮下組織障害	5例	17.2%	5件
び瘡様皮膚炎	1例	3.4%	1件
湿疹	1例	3.4%	1件
そう痒症	1例	3.4%	1件
発疹	2例	6.9%	2件
一般・全身障害および投与部位の状態	5例	17.2%	5件
胸部不快感	1例	3.4%	1件
倦怠感	2例	6.9%	2件
発熱	2例	6.9%	2件
臨床検査	12例	41.4%	26件
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5例	17.2%	5件
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5例	17.2%	5件
血中ブドウ糖増加	1例	3.4%	1件
血中乳酸脱水素酵素増加	1例	3.4%	1件
顆粒球数減少	1例	3.4%	1件
心拍数減少	1例	3.4%	1件
肝機能検査異常	2例	6.9%	2件
リンパ球数増加	1例	3.4%	1件
血小板数減少	1例	3.4%	1件
白血球数減少	6例	20.7%	6件
骨密度減少	1例	3.4%	1件
肝機能検査値上昇	1例	3.4%	1件

MedDRA/J ver.21.1

■献血ベニロン-I 再投与後の結果

- 献血ベニロン-I 再投与後、ベニロン群2例(100.0%) 2件に副作用が認められました。副作用の内訳は、発熱、および血中LDH増加でした。
- 献血ベニロン-I 再投与後、重篤な副作用は認められませんでした。

表 副作用発現率：有害事象分類による集計(ベニロン再投与後)

項 目	ベニロン群 再投与開始後～ 再投与後観察期間終了日まで (N=2)			ステロイドパルス群 再投与開始後～ 再投与後観察期間終了日まで (N=2)		
	発現例数	発現症例率	発現件数	発現例数	発現症例率	発現件数
合 計	2例	100.0%	2件	0例	0.0%	0件
一般・全身障害および投与部位の状態	1例	50.0%	1件	0例	0.0%	0件
発熱	1例	50.0%	1件	0例	0.0%	0件
臨床検査	1例	50.0%	1件	0例	0.0%	0件
血中乳酸脱水素酵素増加	1例	50.0%	1件	0例	0.0%	0件

MedDRA/J ver.21.1

禁忌及び全体の副作用等についてはDIをご参照ください。

効能・効果、用法・用量(抜粋)

効能・効果

視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

5. 効能・効果に関連する注意(抜粋)

〈視神経炎の急性期〉

- 5.7 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。[電子添文17.1.10参照]
- 5.8 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。[電子添文8.6、17.1.10参照]

用法・用量

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。

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

- 7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[電子添文9.7.1参照]
- 7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。[電子添文9.7.1参照]

〈視神経炎の急性期〉

- 7.9 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。
- 7.10 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。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈視神経炎の急性期〉

- 8.6 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投与すること。[電子添文5.8参照]

■副作用の概要

本剤の臨床成績にみる効能・効果別の副作用発現状況は表のとおりです。

重大な副作用としてはショック、アナフィラキシー(0.1%未満)、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全(以上頻度不明)が報告されています。

疾患	試験	安全性の概要
重症感染症における抗生物質との併用	国内製造販売後臨床試験	安全性評価対象321例中14例(4.4%)に副作用21件が認められた。主な副作用は、悪寒4件(1%)、嘔気(嘔吐)3件(1%)、皮疹(発疹)、そう痒感、発熱、総ビリルビン上昇各2件(1%)であった ¹⁾ 。
低又は無ガンマグロブリン血症	海外レトロスペクティブ研究	高用量のIVIg投与294回中1件(0.4%)、低用量のIVIg投与279回中7件(2.5%)に副作用が認められた ²⁾ 。
免疫性血小板減少症(ITP)	国内臨床試験	177例中11例(6.2%)に副作用18件が認められた。主な副作用は、頭痛、発熱各5件(2.8%)、食欲不振、悪心各2件(1.1%)であった ³⁾ 。
川崎病の急性期	国内臨床試験(200mg(4mL)/kg体重を5日間)	151例中2例(1.3%)に副作用4件が認められた。発現した副作用は、発熱2件(1.3%)、振戦、口唇チアノーゼ各1件(0.7%)であった ⁴⁾ 。
	国内臨床試験(2,000mg(40mL)/kg体重を1回)	信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例において、副作用は認められなかった ⁵⁾ 。
	国内使用成績調査(200mg(4mL)/kg体重を5日間)	川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は1.14%(12例/1,053例)で、そのうちショック0%(0例0件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)0.28%(3例4件)であり、重篤な副作用の発現率は0%(0例0件)であった。
ギラン・バレー症候群	国内第Ⅲ相試験(成人)	23例中5例(21.7%)に副作用(自他覚症状)7件が認められた。主な副作用(自他覚症状)は、皮疹3件(13.0%)であった。また、23例中10例(43.5%)に本剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動が認められた。主な臨床検査値異常変動は、ALT上昇4件(17.4%)、AST上昇、γ-GTP上昇、白血球減少各3件(13.0%)であった ⁶⁾ 。
	国内第Ⅲ相試験(小児)	11例中2例(18.2%)に副作用(自他覚症状)3件が認められた。発現した副作用(自他覚症状)は、発熱2件(18.2%)、無菌性髄膜炎1件(9.1%)であった。また、11例中4例(36.4%)に本剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動が認められた。主な臨床検査値異常変動は、顆粒球減少3件(27.3%)、好酸球増多、髄液細胞数増加各2件(18.2%)であった ⁷⁾ 。
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	国内第Ⅲ相試験	23例中14例(60.9%)に副作用21件が認められた。主な副作用は、頭痛4件(17.4%)、ALT上昇3件(13.0%)、倦怠感2件(8.7%)であった ⁸⁾ 。
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	国内第Ⅲ相試験	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者31例中11例(35.5%)に副作用14件が認められた。主な副作用は頭痛6件(19.4%)であった ⁹⁾ 。
	国内第Ⅲ相試験	多巣性運動ニューロパチー患者5例中3例(60.0%)に副作用5件が認められた。主な副作用は頭痛2件(40.0%)であった ¹⁰⁾ 。
視神経炎の急性期	国内第Ⅲ相試験	29例 ^{注)} 中20例(69.0%)に副作用56件が認められた。主な副作用は、頭痛7件(24.1%)、白血球数減少6件(20.7%)、ALT上昇5件(17.2%)、AST上昇5件(17.2%)であった ¹¹⁾ 。 注)ステロイドパルス群のうち、有効性評価終了後に本剤を投与した13例を含む。

1) 正岡 徹ほか：日本化学療法学会雑誌,2000: 48(3): 199-217.
2) Liese,J.G.et al：Am J Dis Child, 1992: 146(3): 335-339.
3) 社内資料：試験成績(特発性血小板減少性紫斑病)(1985年4月16日承認、申請資料概要ト)
4) 社内資料：試験成績(川崎病の急性期)(1990年9月28日承認、申請資料概要ト)
5) Sato,N.et al：Pediatr.Int.,1999: 41(1): 1-7.
6) 野村恭一ほか：神経治療学,2001: 18(1): 69-81.
7) 社内資料：試験成績(小児)(ギラン・バレー症候群)(2000年12月12日承認、申請資料概要ト(4))
8) 社内資料：臨床試験(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症),2009(2010年1月20日承認、CTD 2.5.4.2, 2.5.5.2)
9) 社内資料：臨床試験(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎),2019(2019年8月22日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.6)
10) 社内資料：臨床試験(多巣性運動ニューロパチー),2019(2019年8月22日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.6)
11) 社内資料：臨床試験(視神経炎の急性期),2019(2019年12月20日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.4)

※「禁忌を含む注意事項等情報」等はD.I.頁をご参照ください。

① ショック、アナフィラキシー

- ショック、アナフィラキシーがあらわれることがありますので、観察を十分に行い、以下の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
 - 呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等
- ショックの多くは、投与開始直後もしくは投与速度を上げてすぐに起こることが多いため、投与開始後少なくとも30分間および投与速度を上げてしばらくの間は慎重に観察してください。

■電子添文の関連する項目

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者(抜粋)

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.7 小児等

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。

ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、7.2、7.4参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用(抜粋)

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)

呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1参照]

7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる¹⁾。[9.7.1参照]

1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624,1998

注意が必要な副作用

② 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがありますので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

■電子添文の関連する項目

11. 副作用

11.1 重大な副作用 (抜粋)

11.1.2 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

③ 無菌性髄膜炎

大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがありますので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

■電子添文の関連する項目

11. 副作用

11.1 重大な副作用 (抜粋)

11.1.3 無菌性髄膜炎 (頻度不明)

大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがある。

④ 急性腎障害

- 急性腎障害があらわれることがありますので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認し、観察を十分に行ってください。
- 腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 腎障害又はその既往歴のある患者さん、高齢の患者さんなど、急性腎障害の危険性の高い患者さんにおいては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与してください。

■電子添文の関連する項目

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。
[9.1.8、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者 (抜粋)

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[8.4、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用 (抜粋)

11.1.4 急性腎障害 (頻度不明)

腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.8、9.2参照]

7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる¹⁾。[9.7.1参照]

1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624,1998

5 血小板減少

■血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行ってください。

■電子添文の関連する項目

11. 副作用

11.1 重大な副作用 (抜粋)

11.1.5 血小板減少 (頻度不明)

6 肺水腫

■肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

■電子添文の関連する項目

11. 副作用

11.1 重大な副作用 (抜粋)

11.1.6 肺水腫 (頻度不明)

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7 血栓塞栓症

■大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあります。観察を十分に行い、以下の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

●中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状

■脳・血管障害又はその既往歴のある患者さん、高齢の患者さんなど、血栓塞栓症の危険性の高い患者さんでは適宜減量し、できるだけゆっくりと投与してください。

■電子添文の関連する項目

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者 (抜粋)

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.8、11.1.7参照]

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[11.1.7参照]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。

[9.1.3、11.1.7参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用 (抜粋)

11.1.7 血栓塞栓症 (頻度不明)

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[9.1.3、9.1.4、9.8参照]

7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる¹⁾。[9.7.1参照]

1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624,1998

8 心不全

- 主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあります。観察を十分に
行い、以下の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
•呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等
- 心機能の低下している患者さんでは適宜減量し、できるだけゆっくりと投与してください。

■電子添文の関連する項目

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者 (抜粋)

9.1.7 心機能の低下している患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。[11.1.8参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用 (抜粋)

11.1.8 心不全 (頻度不明)

主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがある。呼吸困難、
心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
[9.1.7参照]

原材料に由来する感染症の伝播

- 本剤は、ヒト血液を原材料として製剤化したものです。
- 本剤による感染症伝播の報告はありません。
- 原材料となる血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の
不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じていますが、ヒト血液を原材料としているこ
とによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできません。
- 上記の点について、患者さんに対して説明し、その理解を得るようにしてください。

■電子添文の関連する項目

【冒頭】

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来
成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施すると
ともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じている
が、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、
疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

- 8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の
伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来す
る感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得る
よう努めること。
- 8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び
抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVにつ
いては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅
検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイル
スが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、
スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有する
ことが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- 8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去す
ることが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を
十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]
- 8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。
しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等
の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要
性を十分検討の上投与すること。

血漿分画製剤 [特定生物由来製品] [処方箋医薬品]

献血 静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン-I[®]	
生物学的製剤基準	<div> <div> 静注用 500mg</div> <div> 静注用 1000mg</div> <div> 静注用 2500mg</div> <div> 静注用 5000mg</div> </div>
 薬価基準収載	
〈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	

<p>本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。</p>
--

--

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は、スルホ化人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に各々下記の成分を含有する。

	販売名	献血ベニロン-I静注用			
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加剤	グリシン	195mg	390mg	975mg	1,950mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-ソニンツール	90mg	180mg	450mg	900mg
	塩化ナトリウム	100mg	200mg	500mg	1,000mg

添付溶剤：日本薬局方注射用水	10mL	20mL	50mL	100mL
----------------	------	------	------	-------

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリンG及び添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

3.2 製剤の性状

	販売名	献血ベニロン-I静注用		
		500mg	1000mg	2500mg
性状	本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。			
pH	6.4～7.2			
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）			

※＊ 4. 効能・効果

- 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
- 免疫性血小板減少症（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）
- 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）
- ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
- 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）
- 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
- 視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）

5. 効能・効果に関連する注意

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

※＊ 5.2 免疫性血小板減少症）

5.2 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

※＊ 5.3 小児の新規診断又は持続性免疫性血小板減少症は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

〈川崎病の急性期〉

5.4 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

〈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〉

5.5 ステロイド剤による適切な治療（原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で40mg/日を4週間以上投与）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。【電子添文17.1.7参照】

〈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〉

5.6 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

〈視神経炎の急性期〉

5.7 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。【電子添文17.1.10参照】

5.8 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。[8.6、電子添文17.1.10参照]

※＊ 6. 用法・用量

〈効能共通〉

本剤は、添付の日局注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL）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、極めて緩慢に行う。

〈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 200～600mg（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、患者の状態に応じて適宜増減する。

〈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 2,500～5,000mg（50～100mL）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（1～3mL）/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。

電子添文の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号	876343			
承認番号	500mg製剤	1,000mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤
	22100AMX01040	22100AMX01041	22100AMX01042	22100AMX01043
薬価収載	2009年 9 月			
販売開始	1992年 1 月			2001年11月
貯 法	30℃以下			
有効期間	2年			

--

※＊(免疫性血小板減少症)

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 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。

〈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 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。

〈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 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。

〈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〉

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。

〈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〉

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。

〈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 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1参照]

7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。[9.7.1参照]

〈低又は無ガンマグロブリン血症〉

7.3 血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

〈川崎病の急性期〉

7.4 2,000mg（40mL）/kgを1回投与する場合には、基本的には7.2の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。[9.7.1参照]

※ 7.5 追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと。

〈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〉

7.6 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。

7.7 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性及び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。

〈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〉

7.8 本剤投与開始4週間は追加投与を行わないこと。4週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

7.9 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。

7.10 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、治療上の有益性及び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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[9.1.8、11.1.4参照]

〈ギラン・バレー症候群〉

8.5 筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

〈視神経炎の急性期〉

8.6 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投与すること。[5.8参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.8、11.1.7参照]

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1参照]

9.1.7 心機能の低下している患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[8.4、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、7.2、7.4参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、11.1.7参照]

10. 相互作用

※＊ 10.2 併用注意（併用に注意すること）

	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 <p>麻疹ワクチン</p> <p>おたふくかぜワクチン</p> <p>風疹ワクチン</p> <p>これら混合ワクチン</p> <p>水痘ワクチン等</p>	<p>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か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か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、免疫性血小板減少症、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か月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11か月以上）延期すること。</p>	<p>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>

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）

呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.3 無菌性髄膜炎（頻度不明）

大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがある。

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.8、9.2参照]

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

詳細については電子添文をご参照ください。

販売元	製造販売元
帝人ファーマ株式会社	KMバイオロジクス株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 <div> <div></div> <div>0120-189-315</div> </div> <div>文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ</div>	〒860-8568 熊本市北区大塚一丁目6番1号

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血栓塞栓症（頻度不明）

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがある。中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.1.4、9.8参照]

11.1.8 心不全（頻度不明）

主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがある。呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等	発赤、腫脹、水疱、汗疱
循環器			血圧低下、血圧上昇
肝 臓	AST・ALT等の上昇		
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	
血 液			白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感	胸痛、体温低下、CK上昇、喘息様症状

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 【溶解方法】に従い、溶解すること。また、通気針は【通気針の使用方
法】に従い、使用すること。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。

14.1.4 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。

14.2.2 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

20. 取扱以上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈視神経炎の急性期〉

21.2 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした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