

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

血漿分画製剤 静注用人免疫グロブリン製剤

ガンマガード® 静注用5g

生物学的製剤基準 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
GAMMAGARD® Solvent/Detergent Treated Intravenous 5g

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ガンマガード®静注用 5g：1バイアル 5g/96mL
一般名	和名：乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン 洋名：Freeze-dried ion-exchange-resin treated human normal immuno-globulin
承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2018年2月7日 薬価基準収載年月日：2018年12月14日 発売年月日：2019年2月4日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入元）：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するもの

とし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	14. その他	10
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	11
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	11
(2) 洋名	3	3. 臨床成績	12
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	12
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	12
(1) 和名 (命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名 (命名法)	3	(4) 探索的試験	14
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	14
3. 構造式又は示性式	3	1) 無作為化並行用量反応試験	14
4. 分子式及び分子量	3	2) 比較試験	14
5. 化学名 (命名法)	3	3) 安全性試験	15
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	4) 患者・病態別試験	15
7. CAS 登録番号	3	(6) 治療的使用	15
III. 有効成分に関する項目		1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	15
1. 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	15
(1) 外観・性状	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(2) 溶解性	4	1. 薬学的に関連ある化合物又は化合物群	16
(3) 吸湿性	4	2. 薬理作用	16
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4	(1) 作用部位・作用機序	16
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(6) 分配係数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(7) その他の主な示性値	4	VII. 薬物動態に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	18
3. 有効成分の確認試験法	4	(1) 治療上有効な血中濃度	18
4. 有効成分の定量法	4	(2) 最高血中濃度到達時間	18
IV. 製剤に関する項目		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
1. 剤形	5	(4) 中毒域	18
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	5	(5) 食事・併用薬の影響	18
(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等	5	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	18
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	5	2. 薬物速度論的パラメータ	18
2. 製剤の組成	5	(1) 解析方法	18
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	(2) 吸収速度定数	18
(2) 添加物	5	(3) バイオアベイラビリティ	18
(3) 電解質の濃度	5	(4) 消失速度定数	18
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(5) クリアランス	18
(5) その他	6	(6) 分布容積	19
3. 注射剤の調製法	6	(7) 血漿蛋白結合率	19
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7	3. 吸収	19
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 分布	19
6. 溶解後の安定性	8	(1) 血液-脳関門通過性	19
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	19
8. 生物学的試験法	9	(3) 乳汁への移行性	19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	(4) 髄液への移行性	19
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	(5) その他の組織への移行性	19
11. 力価	9		
12. 混入する可能性のある夾雑物	9		

目 次

5. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	19
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	19
(3) 排泄速度	19
7. トランスポーターに関する情報	19
8. 透析等による除去率	19

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 冒頭部の注意事項	20
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	25
(1) 副作用の概要	25
(2) 重大な副作用と初期症状	25
(3) その他の副作用	26
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	27
(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	27
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	27
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	30
16. その他	30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	31
(1) 薬効薬理試験	31
(2) 副次的薬理試験	31
(3) 安全性薬理試験	31
(4) その他の薬理試験	31
2. 毒性試験	31
(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 反復投与毒性試験	31

(3) 生殖発生毒性試験	32
(4) その他の特殊毒性	32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	33
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	33
(3) 調剤時の留意点について	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35

XI. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	39

XIII. 備考

その他の関連資料	40
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ガンマガード®静注用は、静注用人免疫グロブリン製剤で、イオン交換樹脂で処理することにより、IgA および IgG ポリマー等の夾雑たん白を除去し、Fc 活性を保持したインタクトタイプの免疫グロブリン製剤である。

ガンマガード静注用 2.5g は 1980 年より、日本国内における開発を開始し、1982 年より 116 施設にて低並びに無ガンマグロブリン血症^{1),2)}、重症感染症における抗生物質との併用^{3), 4), 5), 6)}において臨床試験を実施し、1986 年発売するに至った。

また、1994 年 Solvent/Detergent (有機溶剤/界面活性剤) 処理することにより、ウイルスに対する安全性をより高めた製剤を供給することになった。

さらに、「重症感染症における抗生物質との併用」の効能・効果において、1989 年 10 月 6 日付厚生省告示第 184 号及び 1992 年 8 月 3 日付厚生省告示第 203 号で臨時の再評価指定を受け、市販後臨床試験を関係会社共同で実施し抗生物質単独投与群に比べ、併用群の有用性が認められた。⁷⁾

2010 年 5 月 13 日付で「用法・用量」の一部変更申請が承認され、それに伴い「低並びに無ガンマグロブリン血症」の「用法・用量」が追記された。

2018 年 12 月にガンマガード静注用 5g が製造販売承認され、2019 年 2 月より販売開始した。なお、ガンマガード静注用 2.5g は薬価基準削除願を提出し、2020 年 4 月に承認整理された。

2020 年 10 月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継した。

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原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。（「使用上の注意」の項参照）

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 有機溶剤/界面活性剤(S/D)処理により、エンベロープを有するウイルスを不活化する。
- ガンマガード®静注用の S/D 処理に用いている有機溶剤と界面活性剤
 有機溶剤：0.3% TNBP（トリ(n-ブチル)-ホスフェート）
 界面活性剤：1.0% Triton X-100（オクトキシノール 9） /
 0.3% Tween80（ポリソルベート 80）

- S/D 処理を含む製造工程におけるウイルスクリアランスデータ⁸⁾

	ウイルスクリアランス(単位：Log ₁₀)				
	エンベロープ有り			エンベロープなし	
	HIV-1	PRV	BVDV	HAV	PPV
低温エタノール分画 (17%, pH 5.4)	2.5	2.9	1.3	2.6	3.5
ろ過	4.0	> 4.5	0.7 ^{注1)}	3.9	3.8
有機溶剤/界面活性剤処理	> 3.7	> 4.1	> 8.4		
総ウイルスクリアランス 指数	> 10.2	> 11.5	> 9.7	6.5	7.3

注1) クリアランス指数が 1 Log₁₀ 以下のため加算しなかった。

	ウイルス	モデルウイルス
BVDV	ウシウイルス性下痢ウイルス	C型肝炎ウイルス
PRV	仮性狂犬病ウイルス	ヘルペスウイルス、B型肝炎ウイルス
PPV	ブタパルボウイルス	ヒトパルボウイルス B19

- (2) イオン交換樹脂処理により、IgA 及び IgG ポリマー等の夾雑たん白を除去している。
- (3) 抗体本来の Fc 部位によるオプソニン効果が期待できる。
- (4) 原料血漿は、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。また、ミニプール血漿及び製造プール血漿で、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、ヒトパルボウイルス B19 及び HAV-RNA の核酸増幅検査 (NAT) を実施している。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ガンマガード®静注用 5g
(2) 洋名	GAMMAGARD® Solvent/Detergent Treated Intravenous 5g
(3) 名称の由来	<u>Gammaglobulin</u> (免疫グロブリン) と <u>guard</u> (保護する) に由来。 免疫グロブリンによって体を防御することからガンマガード (GAMMAGARD) と命名。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン (生物学的製剤基準による)
(2) 洋名 (命名法)	Freeze-dried ion-exchange-resin treated human normal immuno-globulin (生物学的製剤基準による)
(3) ステム	該当しない
3. 構造式又は示性式	Fab 及び Fc 活性を保持したインタクトタイプ IgG
4. 分子式及び分子量	分子量約 160,000
5. 化学名 (命名法)	免疫グロブリン G (immunoglobulin G : IgG) あるいはガンマグロブリン (gammaglobulin)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	IGIV (Immunoglobulin intra-venous) IVIG (intra-venous Immunoglobulin) 治験番号 : SM-4300
7. CAS 登録番号	該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	該当資料なし
(2) 溶解性	該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点（分解点）， 沸点，凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示 性値	該当資料なし
2. 有効成分の各種 条件下における 安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認 試験法	該当資料なし
4. 有効成分の定量法	該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

凍結乾燥注射剤（溶解液付）（用時溶解型静注・点滴用注射剤）

規格：ガンマガード®静注用 5g 1バイアル 5g、溶剤 96mL

性状：本剤は白色～微黄色の塊状をした凍結乾燥粉末で、添付の溶剤に溶解したとき、1mL 中に人免疫グロブリン G 50mg を含む、無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にはほとんど沈殿を認めない。

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

単位 容量	規格 pH 域	試料 pH		最終 pH	変化 所見	浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	粘度 (センチ ポアズ)	比重 (20℃)
5g (96mL)	6.4～7.2	6.8	0.9% NaCl	6.8	なし	約 2.0	1.71cs	1.033

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない（薬剤バイアル内は陰圧）

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤で、1 バイアル中に下記の成分を含有する。

成分名	含量	備考
人免疫グロブリン G	5000mg	採血国：米国 採血の区別：非献血 ^{注)}

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項(39 頁)を参照。

(2) 添加物

成分名	含量	備考
人血清アルブミン	300mg	採血国：米国 採血の区別：非献血 ^{注)}
ブドウ糖水和物	2000mg	
アミノ酢酸	2250mg	
塩化ナトリウム	900mg	
塩酸	適量	
水酸化ナトリウム	適量	

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項(39 頁)を参照。

(3) 電解質の濃度

Na⁺ : 140mEq/L

Cl⁻ : 137mEq/L

K⁺ : 0.1mEq/L

(4) 添付溶解液の組成及び容量

	1 バイアル中の含量
溶剤：日局 注射用水	96mL

(5) その他

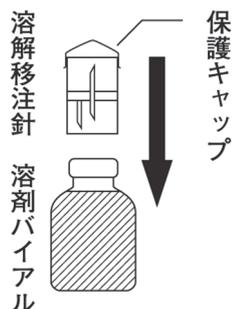
該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤 5000mg を添付の日局 注射用水 96mL に溶解する。

<ガンマガード®静注用及び溶解移注針・通気針の取扱方法>

図1

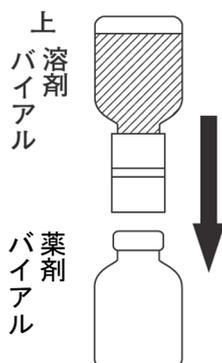


1. 溶解方法

- (1) 薬剤バイアル及び添付の溶剤（注射用水）バイアルを冷蔵庫より取り出し室温に戻して下さい。
- (2) 溶剤バイアルのプラスチックカバーをはずし、ゴム栓を消毒後、溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、二本針を溶剤バイアルのゴム栓にまっすぐ根元まで刺して下さい（図1）。

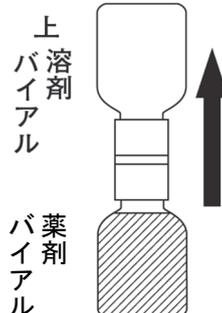
必ず先に溶剤バイアルに溶解移注針を刺して下さい。

図2



- (3) 次に薬剤バイアルのプラスチックカバーと溶解移注針の保護キャップをはずし、ゴム栓を消毒後、溶解移注針の一端をつき刺したままの溶剤バイアルを転倒させ、他の一端（一本針）を素早く薬剤バイアルのゴム栓につき刺して下さい。薬剤バイアル内は陰圧になっているため、溶剤は薬剤バイアル内へ流れ込みます（図2）。

図3



- (4) 溶剤の移行が終わったら、溶解移注針を溶剤バイアル（空）と共に取りはずし（図3）、薬剤バイアルをなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解して下さい（図4）。

図4

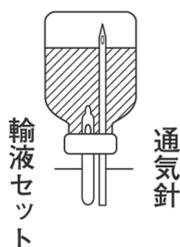


【注意】

- (1) 溶解移注針を刺したままで、長時間放置しないで下さい。
- (2) 溶解移注針はディスポーザブルであり、再使用しないで下さい。

(3) 輸液セットを用いて点滴静注をする場合には、その導入針及び通気針を溶解移注針を抜き出したあとの穴に刺すと液漏れが起こることがあるため、別の部位に刺して下さい。

図5



2. 通気針の使い方

本剤を点滴静注する際に通気針の先端が液面上に出るよう一杯に突き刺してご使用下さい（図5）。

【注意】

市販の輸液セットに組込まれた通気針は針が短く、先端が液面上に出ないため、点滴の際気泡を生じますので、添付の通気針に替えてご使用下さい。

【お願い】

- ・ 本剤を溶解する際は、薬剤バイアルをテーブルなどにおいてから溶剤（注射用水）側に溶解移注針を刺して下さい。
- ・ コアリング（溶解移注針によるゴム栓の切断）を防止するため、溶解移注針を刺した状態でバイアル及び溶解移注針を回さないで下さい。

たん白製剤であることから、溶解後 1 時間以内に使用することが望ましい。なお、使用後の残液は使用しないこと。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤（2.5g 製剤）を各条件下で保存後、性状、含湿度試験、pH 試験、熱安定性試験、免疫グロブリン G 含量試験、免疫グロブリン G 重合体否定試験、免疫化学試験、抗補体性否定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱性物質試験、力価試験を実施した。

保存条件	保存期間	試験結果
低温 (2~8℃)	27 ヶ月間	変化を認めず安定である。
25℃	36 ヶ月間	変化を認めず安定である。
高温 (40℃±1℃)	6 ヶ月間	1 ヶ月目に溶解後の性状がわずかに淡黄色を示し、6 ヶ月目では溶解前から部分的に淡黄色に変色し、溶解後は黄色に変色した。また、含湿度の低下、抗補体活性のわずかな上昇を認めた。
光線照射 (1000ルクス)	3 ヶ月間	変化を認めず安定である。

(社内資料)

以上の結果から本剤は、低温（2～8℃）、25℃及び光照射（1000ルクス）下での保存期間中は安定であるが、高温（40±1℃）保存では性状、含湿度、抗補体活性に変化が認められ安定でないことが確認された。

6. 溶解後の安定性

本剤は添付の溶剤で溶解後、低温（2～8℃）及び室温保存下で3日間は生物学的製剤基準の範囲内で安定であるが、たん白製剤であることから、溶解後1時間以内に使用することが望ましい。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

以下の変動試験データより他の製剤との混注により配合変化を起こすおそれがあることから、混注は避けることが望ましい。

pH変動試験表

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
				変化なし			変化なし							
				2.84			6.85		9.55					
				(0.1N-HCl 10mL)			(0.1N-NaOH 10mL)							

pH変動試験値

規格 pH域	試料 pH	0.1N-HCl (A)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見	浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)
		0.1N-NaOH (B)				
6.4～7.2	6.85	(A) 10mL	2.84	4.01	なし	約 2.0
		(B) 10mL	9.55	2.70	なし	

下記製剤と各比率での混合により下記観察時間後に変化が認められた。

製剤名	混合割合 (輸液:カンガート)	観察時間	変化所見
低分子デキストラン糖注	50:5	6時間後	淡白濁
〃	50:10	1時間後	淡白濁
〃	50:50	1時間後	白濁
デキストラン糖注	50:5	6時間後	淡白濁
〃	50:10	1時間後	淡白濁
〃	50:50	6時間後	白濁
低分子デキストランL注	50:5	6時間後	淡白濁
〃	50:50	1時間後	白濁
ブドウ糖注射液	50:5	1時間後	淡白濁
〃	50:10	1時間後	淡白濁
マルトス輸液 10%	50:5	1時間後	淡白濁
〃	50:10	1時間後	淡白濁
デキストラン 40 注	50:5	6時間後	淡白濁
〃	50:50	6時間後	白濁

デキストラン 70 注		50:10	6 時間後	淡白濁
〃		50:50	1 時間後	淡白濁
パンスポリン 0.1W/V%	パンスポリン+ソリタ-T1 号	50:5	24 時間後	微黄色
	〃	50:50	24 時間後	微黄色
	パンスポリン+ソリタ-T2 号	50:5	24 時間後	微黄色
	〃	50:50	24 時間後	微黄色
	パンスポリン+ソリタ-T3 号	50:5	24 時間後	微黄色
	〃	50:50	24 時間後	微黄色
ベストコール 0.1w/v%	ベストコール+ソリタ-T4 号	50:5	24 時間後	淡白濁

(社内資料)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

同定試験（生物学的製剤基準）

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリン G の著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

10. 製剤中の有効成分の定量法

免疫グロブリン G 含量試験（生物学的製剤基準）

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリン G の易動度を示すものが 90%以上含まれなければならない。ただし、人血清アルブミンが添加されている場合は、総たん白質より添加した人血清アルブミンを除いた量の 90%以上とする。

また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体 1mL 中の免疫グロブリン G 含量は、表示量の 90%～110%でなければならない。

11. カ価

麻しん抗体価試験（生物学的製剤基準）

一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、人免疫グロブリン G 150mg につき 5 単位以上を含まなければならない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

IgA 実測値（SRID 法）：検出せず（2.5g 製剤 3 ロット平均）
 実測値（ELISA 法）：0.96 μ g/mL（2.5g 製剤 10 ロット平均）
 IgM 実測値（SRID 法）：検出せず（2.5g 製剤 3 ロット平均）
 PKA 実測値（放射化学分析）：検出せず

(社内資料)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、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。

<解説>

1. 重症感染症に対しては抗生物質が第一選択薬であり、静注用人免疫グロブリン製剤は抗生物質のみで十分な効果が得られない場合に使用されるべきであり、適正使用の観点から記載した。

2. 用法及び用量

本剤 5000mg を添付の日局 注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

- ・低並びに無ガンマグロブリン血症
通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
2. 投与速度⁸⁾
最初 0.5mL/kg/時間で投与し、副作用等の異常が認められなければ、4mL/kg/時間まで徐々に投与速度を上げることができる。
3. 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、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。

<解説>

1. 米国添付文書において、投与速度が速すぎると潮紅、脈拍・血圧の変化を起こすことがあり、また、有害事象が認められた際、通常投与速度を緩めるか中止すれば症状が速やかに消失することが記載されている。⁸⁾ また、USP DI において、急な輸注速度とともに副作用が起こりやすくなる傾向があり、投与速度の低下または輸注量の減量によって、即時型のマイナーな反応が回避できることが記載されている。⁹⁾

2. 「アナフィラキシーの発現は投与速度に依存するので、最初は 0.01mL/kg/分程度の緩徐なスピードで投与し、15～30 分ほど観察し、異常がなければ 0.08mL/kg/分くらいまで徐々にスピードを上げて残量を投与する」ことが紹介されている。¹³⁾ また、大部分の有害事象は投与速度に関連する軽微でかつ一時的なものであり、通常投与後 1 時間以内に発生する。¹¹⁾ 背部痛、悪寒、潮紅、頭痛、低血圧、筋肉痛、悪心および発熱は投与開始から通常 1 時間以内に発生し、30 分以内に鎮静するのが通常であるが、頭痛については投与後 3～24 時間後に発生する場合もある。⁹⁾
3. 難病情報センターの原発性免疫不全の治療の項において、「無または低ガンマグロブリン血症を呈する場合は、静脈注射用あるいは皮下注射用ヒト免疫グロブリン製剤による補充療法が不可欠である。気管支拡張症などの肺合併症の進行を防ぐには、適正な抗菌薬治療に加え、血清の IgG トラフ値を 500mg/dL 以上に維持することが望ましく、最近では、700～1,000mg/dL 以上に保った方が有意に肺炎の発症が少ないというデータがあり、700mg/dL 以上には保った方が良いであろう。3～4 週毎に 200～600mg/kg が投与されるが、患者に副作用が起きなければ 600mg/kg が望ましい。IgG サブクラス欠損症などの一部では易感染性を伴う例があり、免疫グロブリン補充療法が必要となることがある。」の記載がある。¹²⁾

また、本邦において「診断時には、まず初回 IVIG 投与量を 400mg/kg で開始し、投与直前の血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以上を保つように IVIG 投与量の増減を図る。年長児や成人では 1 回の投与量が多くなるため、2 週間毎に投与することも考慮する。CVID（分類不能型免疫不全症）などでは診断時に血清 IgG が 300～600mg/dL を越えている場合があり、このような例ではトラフ値を診断時の IgG より 350mg/dL 高い血清 IgG トラフ値を目指す。気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症を合併している場合には、800mg/dL 以上の正常者に近いトラフ値を保つようにする。しかし、症例によって至適な投与量が異なるので、血清 IgG トラフ値を目安に個別に増減する。もちろん、トラフ値に振り回されることなく、発熱、咳などの臨床的症状が改善し、白血球や CRP などの炎症反応が正常化するように、至適投与量を調節することが重要である」との報告がある。¹³⁾

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された低又は無ガンマグロブリン血症及び重症感染症を対象とした臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 低並びに無ガンマグロブリン血症

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の

静注用人免疫グロブリン(IVIG) (3週間ごとに 350~600mg/kg) の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量 IVIG (3週間ごとに 200mg/kg 未満) で治療され、血清 IgG トラフ値が 151mg/dL 以上 500mg/dL 未満だった患者では 1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある。¹⁴⁾

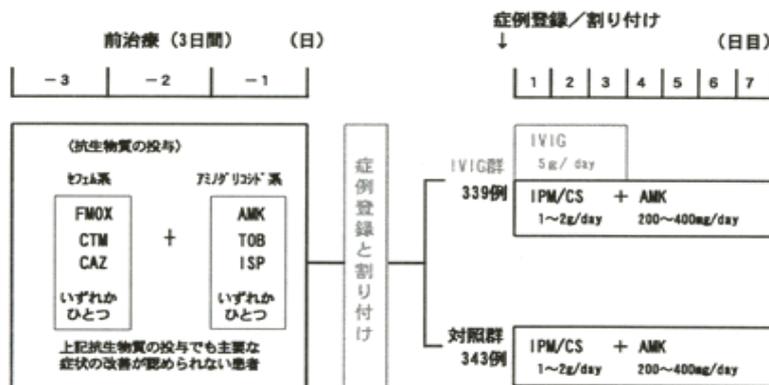
14) Liese J.G. et al: Am. J. Dis. Child. 146(3): 335-339,1992.

2) 重症感染症

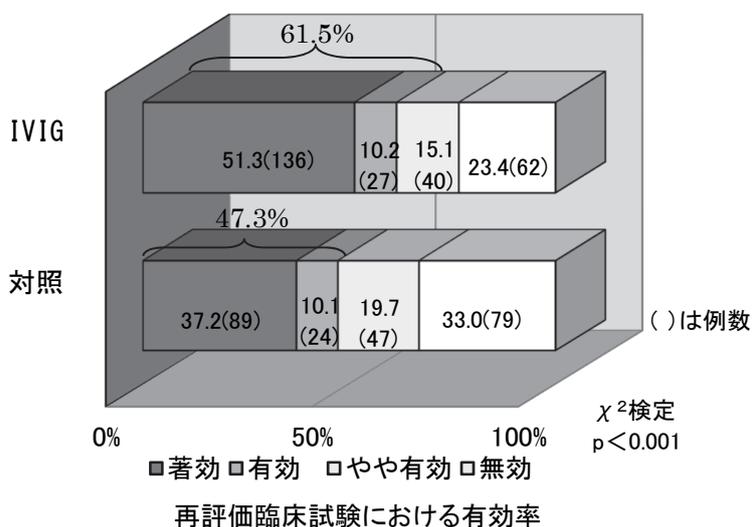
再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者 682 例を対象として、抗生物質と静注用人免疫グロブリン 5g/日、3日間との併用群 (IVIG 群) 又は抗生物質単独投与群 (対照群) に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーである CRP 値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG 群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率は IVIG 群 61.5%(163/265)、対照群 47.3%(113/239)であった。⁷⁾

7) 正岡 徹 他: 日本化学療法学会雑誌, 48: 199-217, 2000.



再評価臨床試験デザインの概略



(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

1) 低並びに無ガンマグロブリン血症
初回 200~300mg/kg 体重を投与し、以後血中 IgG 濃度を少なくとも 200mg/kg 以上に保つことを目標に設定した。²⁾

2)本廣 孝 他: The Japanese Journal of Antibiotics, 38(9): 2603-2611, 1985.

2) 重症感染症における抗生物質との併用
成人 352 名について、1 日投与量は 2500mg 216 例 (61.4%)、5000mg 136 例 (38.6%) で、投与回数は 1 回 147 例 (41.8%)、2 回 45 例 (12.8%)、3 回 154 例 (43.8%) でほとんどの症例が 1 日 2500~5000mg、1~3 回投与の範囲であった。臨床効果は、いずれの投与量、投与回数においても同様の傾向であり、いずれも有効率は 50%、やや有効を含めた有効率は 70%以上であった。¹⁵⁾

小児 108 例について、1 日投与量 50~100mg/kg 52 例 (48.1%)、~150mg/kg 37 例 (34.3%)、200mg/kg まで 11 例 (10.2%)、200mg/kg 以上 5 例 (4.6%)、50mg/kg 未満は 3 例 (2.8%) であった。1 回投与量 50~100mg/kg では、やや有効を含めた有効率は 80%以上であった。⁵⁾

5)西村忠史 他: 小児科臨床, 37: 2387-2400, 1984.

15)社内資料.

注意：本邦における【用法・用量】は以下の通りである。

本剤 5000mg を添付の日局 注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

- ・低並びに無ガンマグロブリン血症
通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2500~5000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1 回 50~150mg (1~3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

目的	重症感染症に対する静注用人免疫グロブリンの抗生物質との併用効果の検証 ⁷⁾
対象	広範囲抗生物質を 3 日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない以下の重症感染症の入院患者 682 例。年齢は 16 歳以上 70 歳以下で性別は問わない。 ①敗血症、②敗血症の疑い、③肺炎などの呼吸器感染症、④尿路感染症、⑤外傷・熱傷・術後の二次感染（縫合不全による二次感染を含む）、⑥腹膜炎、胆道感染症（これらは十分なドレナージをしても解熱しないもの）
試験方法	非盲検群間比較試験

投与方法	<p>登録前の抗生物質 3 日間 (72 時間) の投与 (セフェム系抗生物質 1 剤、アミノグリコシド系抗生物質 1 剤の計 2 剤) において、感染主要症状の十分な改善が認められない症例を本試験に登録し、割り付けた。前治療の抗生物質をイミペネム・シラスタチンナトリウム (IPM/CS) とアミカシン (AMK) に変更し、IVIG 併用群は 1 日 5g、3 日間上乘せ投与した。いずれの群も抗生物質は 7 日間投与した。</p>								
試験成績	<p>解熱効果 (解熱に要した日数)、臨床症状の改善効果又は検査所見 (炎症マーカーである CRP の推移) を評価基準として有効性を評価した。</p> <p>その結果、IVIG・抗生物質併用群が対照群 (抗生物質単独投与群) に比べて優位に優る成績であり、重症感染症における IVIG 製剤と抗生物質との併用効果が検証された。</p> <table border="1" data-bbox="683 712 1407 931"> <thead> <tr> <th></th> <th>有効率 (有効以上)</th> <th>χ^2 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IVIG・抗生物質 併用群</td> <td>61.5% (163 / 265)</td> <td rowspan="2">$\chi^2=10.9$ $p<0.001$</td> </tr> <tr> <td>抗生物質 単独投与群</td> <td>47.3% (113 / 239)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用は、安全性評価の対象となった 321 例中 14 例 (4.4%) 21 件に認められた。主な副作用は、悪寒 4 件 (1.2%)、嘔気/嘔吐 3 件 (0.9%)、皮疹 (発疹)、そう痒感及び発熱が各 2 件 (0.6%)、血糖値上昇、BUN 上昇及び γ-GTP 上昇が各 1 件 (0.3%) 認められた。</p>		有効率 (有効以上)	χ^2 検定	IVIG・抗生物質 併用群	61.5% (163 / 265)	$\chi^2=10.9$ $p<0.001$	抗生物質 単独投与群	47.3% (113 / 239)
	有効率 (有効以上)	χ^2 検定							
IVIG・抗生物質 併用群	61.5% (163 / 265)	$\chi^2=10.9$ $p<0.001$							
抗生物質 単独投与群	47.3% (113 / 239)								

7) (正岡 徹 他: 日本化学療法学会雑誌, 48: 199-217, 2000.)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

市販後臨床試験

「V. 治療に関する項目」の「3. 臨床成績 (2) 臨床効果 2) 重症感染症」を参照。⁷⁾

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血中または組織における作用

中和反応：抗体の抗原特異結合部位（Fab）に特異的にウイルスや毒素を結合し、これらを不活化する。

オプソニン作用：細菌やウイルス等を Fab 部位に結合した抗体は、好中球を主体とした末梢血中貪食細胞の Fc レセプターと Fc 部位で結合し、これらの作用の橋渡しとなり貪食作用を促進させる。

補体の活性化：細菌等の表面に 2 つ以上の IgG が結合すると、IgG の Fc 部分に補体が結合し、一連の補体を活性化する。活性化された補体は白血球遊走因子や血管透過性を高めるアナフィラトキシンなどとして働く。また、補体は、抗体の結合している細菌やウイルス感染細胞等の細胞膜を傷害する。さらにリゾチームがその傷を通して細菌内に入ると溶菌が起こる。

ADCC（抗体依存性細胞障害活性）：IgG の Fab 部分に結合したウイルス感染細胞は Fc レセプターを持つ null cell（キラー細胞）と IgG の Fc 部位で結合し非特異的に溶解されると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗体価

本剤は、各種細菌、細菌毒素及びウイルスに対して抗体価を有する各種細菌に対する抗体価¹⁶⁾

菌種	測定法	ロット数 (2.5g 製剤)	抗体価
緑膿菌(A 型)	細菌凝集法	10	1 : 281
緑膿菌(B 型)	細菌凝集法	10	1 : 57
緑膿菌(E 型)	細菌凝集法	10	1 : 819
緑膿菌(F 型)	細菌凝集法	10	1 : 217
緑膿菌(G 型)	細菌凝集法	10	1 : 76
緑膿菌(H 型)	細菌凝集法	10	1 : 153
緑膿菌(I 型)	細菌凝集法	10	1 : 140
MRSA(コアグラージェ II 型)*	細菌凝集法	10	1 : 563
MRSA(コアグラージェ III 型)*	細菌凝集法	10	1 : 768
MRSA(コアグラージェ IV 型)*	細菌凝集法	10	1 : 1280
MRSA(コアグラージェ VII 型)*	細菌凝集法	10	1 : 768
百日咳菌(東浜株)	細菌凝集法	10	1 : 1104
百日咳菌(山口株)	細菌凝集法	10	1 : 1160

*2.5g 製剤、21 ロット平均（その他の項目は 4 ロット平均）

（社内資料／測定施設：検査受託機関）

各種ウイルスに対する抗体価

ウイルス	測定法	ロット数 (2.5g 製剤)	抗体価
サイトメガロウイルス	NT	10	1 : 598
単純ヘルペスウイルス-I 型	NT	10	1 : 49
単純ヘルペスウイルス-II 型	NT	10	1 : 32
水痘・帯状ヘルペスウイルス	EIA	10	1 : 126
ムンプスウイルス	NT	10	1 : 25
EB ウイルス (EBNA)	FA	10	1 : 96
風疹ウイルス	HI	10	1 : 460
麻疹ウイルス	PHA	10	12.98U/mL
麻疹ウイルス	NT	10	1 : 131
アデノウイルス 8 型	NT	10	1 : 4 未満
アデノウイルス 11 型	NT	10	1 : 17
A 型肝炎ウイルス	EIA	10	88.5%
HHV-6	FA	10	1 : 336
ヒトパルボウイルス B19	EIA	10	9(Index)
エコーウイルス 3 型	NT	10	1 : 88
エコーウイルス 6 型	NT	10	1 : 53
エコーウイルス 9 型	NT	10	1 : 88
エコーウイルス 11 型	NT	10	1 : 28
エコーウイルス 30 型	NT	10	1 : 42
インフルエンザウイルス A 型 (H1N1)	HI	10	1 : 192
インフルエンザウイルス A 型 (H3N2)	HI	10	1 : 208
インフルエンザウイルス B 型 (山東株)	HI	5	1 : 32

NT: 中和試験 CF: 補体結合反応 (社内資料/測定施設: 検査受託機関)
 EIA: 酵素抗体法 HI: 赤血球凝集阻止試験
 FA: 蛍光抗体法

2) オプソニン作用

本剤は、大腸菌、肺炎球菌、緑膿菌、B 群レンサ球菌、肺炎桿菌に対して強いオプソニン活性を示した。

3) 抗体依存性細胞障害活性 (ADCC)

本剤は、単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルス感染細胞に対し Fc 活性を有し、抗体依存性細胞障害活性が認められた。

4) 感染防御効果

顆粒球減少マウスにおける緑膿菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌感染において、防御効果が認められた。また、熱傷マウスにおける緑膿菌感染においても有意な防御効果が認められた。

5) 抗生物質との併用効果

マウスにおける肺炎桿菌及び緑膿菌感染において本剤単独又は抗生物質との併用による治療効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無グロブリン血症患者 29 例(外国人)を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIg) (3 週間ごとに 350~600mg/kg) の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500mg/kg 以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量 IVIg (3 週間ごとに 200mg/kg 未満) で治療され、血清 IgG トラフ値が 151mg/dL 以上 500mg/dL 未満だった患者では 1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある。⁹⁾

なお、正常人血清中の免疫グロブリン(IgG)濃度は 1061(635~1775)mg/dL といわれている。¹⁷⁾

注意：本邦における【用法・用量】は以下の通りである。

本剤 5000mg を添付の日局 注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

・低並びに無ガンマグロブリン血症

通常、1 回免疫グロブリン G として 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 2500~5000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1 回 50~150mg (1~3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

無ガンマグロブリン血症患者 7 例及び common variable immunodeficiency 患者 5 例における血中半減期は、平均 25.3 日であった。^{1),2)}

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	免疫グロブリン血漿成分として循環するほか、血管内外に交流があり、血管外にも分布する。 ¹⁷⁾
(1) 血液—脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液—胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
5. 代謝	免疫グロブリンの異化量は免疫グロブリンの血清値（血管内分布量）により変動し、また、免疫グロブリンの異化は、一般に限定分解されフラグメントが循環することはなく、完全に異化される。 ¹⁸⁾
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原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。（「使用上の注意」の項参照）

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	<p>【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</p> <p><解説> 人免疫グロブリン製剤投与によりショックを来すことがある。一度ショックを起こした患者に再投与した場合、再度ショック等の過敏症状が起こるおそれがある。</p> <p>【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><解説> 本剤の再投与により過敏症状を来すおそれがある。過去に発現した過敏症が重篤でなく、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられる場合、慎重に投与する。</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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。]</p> <p>(2) 腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者 [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。]</p>

- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者 [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。]
- (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。]
- (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。]
- (7) 心機能の低下している患者 [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。]

<解説>

- (1) IgA 欠損症の患者は先天的に IgA を産生しないことから、体内にヒト由来の IgA が入るとこれを異物（抗原）と認識し、抗 IgA 抗体が産生される可能性がある。製剤の投与により製剤中の微量の IgA が抗 IgA 抗体と抗原抗体反応に基づくアレルギー反応を起こすおそれがある。
- (2) 静注用人免疫グロブリン製剤を投与した症例において、急性腎不全が発現したとの報告がある。発現機序は不明であるが、腎障害のある患者には、承認用法・用量を遵守のうえ投与後の尿量減少、クレアチニン上昇、BUN 上昇等に注意するなどの経過観察を行って慎重に投与すること。
- (3) (4) 静注用人免疫グロブリン製剤を大量療法した症例において、脳梗塞、心筋梗塞が発現したとの報告がある。脳・心臓血管傷害のある患者またはその既往歴のある患者など血栓塞栓症の発症リスクの高い患者には慎重に投与すること。
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者では、貧血状態を改善すべく赤芽球系の増殖が盛んであるが、ヒトパルボウイルス B19 の感染により赤血球の形成阻害が生じる。無形成造血障害発作では、急激な貧血に発熱が伴う重篤な全身症状をきたすが、生命維持に留意すれば一過性で回復することが多い。
- (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では、ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ウイルスの排除が速やかに行われなため、慢性赤芽球癆、骨髓異形成が生じ、持続性貧血をきたすなど重篤な症状を呈することがある。平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全化事務連絡に基づき血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載されている。
- (7) 静注用人免疫グロブリン製剤 1g/kg/日、2 日間の投与により心不全が認められたとの報告がある。心機能の低下している患者では大量投与での循環容量負荷により不全の発症や増悪が認められる可能性がある。¹⁹⁾

6. 重要な基本的注意
とその理由及び処
置方法

重要な基本的注意

[患者への説明]

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が、ヒト血漿を原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、理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査 (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。同様に、ヒトパルボウイルス B19-DNA 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、 10^5 IU/mL 以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤は、Cohn の低温エタノール分画法によって得られた免疫グロブリン画分を、TNBP/TritonX-100/Tween80 処理することによりエンベロープを有するウイルスを不活化し、さらにイオン交換樹脂処理により夾雑たん白やウイルスを排除する工程を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できないので、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 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。
- 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。

(2) ショック等重篤な副作用が起こる可能性があるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。

(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。

<解説>

患者への説明：

【医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律】第68条の21

「特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。」に基づく。

- (1) ヒトパルボウイルスB19は小児に好発する伝染性紅斑（リンゴ病）の原因ウイルスである。健常人への感染は通常一過性で予後良好とされているが、溶血性・失血性貧血患者に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が発現し、また、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者に感染した場合には持続性貧血が発現する。さらに、妊婦に感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が発現することが知られている。血液凝固因子製剤等の投与によるB19感染は報告があるものの、免疫グロブリン製剤投与によるB19伝播の報告はない。ただし、現在の血漿分画製剤の製造工程において物理化学的処理に耐性であるB19等のウイルスを完全に除去・不活化することが困難であることから1)の項を記載した。

また、血漿分画製剤の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が、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、我が国で市販されている全ての血漿分画製剤の添付文書には2)の項が記載されている。

<参考>

本剤の感染症関連検査の実施状況（2016年3月現在）

検査項目		原料血漿 採取段階	ミニプール	プール血漿	最終製品
HBV	HBs抗原	○		○	○
	HBV DNA		○	○	
	抗HBV 抗体				○
HCV	抗HCV 抗体	○			
	HCV RNA		○	○	
HIV	抗HIV1/2 抗体	○		○	○
	HIV1/2 RNA		○	○	
HAV	HAV RNA		○	○	
パルボ ウイルス B19	PVB19 DNA		○	○	

- (2) 本剤含有のたん白が生体において抗原として認識されることにより抗体が産生され、2回目以降に投与された場合に抗原抗体複合体の産生によりショック等が発現することがある。投与開始後の経過を十分に観察し、また、症状によっては投与を中止し適切な処置をすること。
- (3) 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）等における静注用人免疫グロブリン製剤の大量投与時に、抗A抗B血液型抗体に起因した溶血性貧血の発現症例が報告されている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 （麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヶ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ヶ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。	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。

<解説>

人免疫グロブリン製剤と生ワクチンとの接種間隔について：

人免疫グロブリン製剤中にある原料血漿由来の各種病原微生物に対する免疫抗体が、弱毒化されたワクチンを中和することなどにより、生ワクチンの効果が減弱する恐れがある。^{20),21),22)}

生ワクチン接種後に免疫グロブリン製剤を投与する場合は、14日超の間隔をあけること、また、14日以内に人免疫グロブリン製剤を投与しなければならない場合、免疫グロブリン製剤投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することがCDC（米国疾病予防管理センター）より推奨されている。また、免疫グロブリン製剤投与後に生ワクチンを接種する場合は、3ヵ月以上（免疫不全への置換療法（300～400mg/kg）後では8ヵ月以上）の間隔をあけることが推奨されている。²³⁾

[参考情報（適応外であるため） 待機期間：曝露後の水痘予防（400mg/kg）8ヵ月、免疫性血小板減少性紫斑病（400mg/kg）8ヵ月、同（1000mg/kg）10ヵ月、川崎病への大量療法（2g/kg）11ヵ月なお、麻疹ワクチンの場合、麻疹の重篤性および流行状況より感染の危険性を鑑みて、前記11ヵ月の待機期間にかかわらず患者個人保護の観点から接種時期を決定する必要がある。またその場合、再接種・追加接種も必要となる。^{24,25)}

なお、不活化ワクチンについては、厚生労働省ホームページに掲載されている予防接種ガイドラインではガンマグロブリン投与患者も接種可能とされており、不活化ワクチンとの相互作用は特段無いものと考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

承認時までの安全性評価対象症例及び再審査申請時の使用成績調査対象症例 5203 例中 21 例 (0.4%) に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

- ・ **低並びに無ガンマグロブリン血症***

94 例中 5 例 (5.3%) に副作用が認められた。また、副作用の種類は発疹、発熱、そう痒感等であった。

※「通常、成人に対しては、1 回 2500～5000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1 回 50～150mg(1～3mL)/kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

- ・ **重症感染症における抗生物質との併用**

5109 例中 16 例 (0.3%) に副作用が認められた。また、副作用の種類は悪寒、呼吸困難、ふるえ、悪心等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー (頻度不明)** : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常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。
- 2) **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ので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **急性腎障害 (頻度不明)** : 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とともに、観察を十分に行い、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、適切な処置を行うこと。なお、急性腎障害の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。
- 4) **血小板減少 (0.1%未満)** : 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、適切な処置を行うこと。

- 5) 肺水腫（頻度不明）：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、適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未満）：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るので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 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ので、観察を十分に行い、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。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、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。[「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照]

(3) その他の副作用

その他の副作用		
	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	ふるえ、呼吸困難、発疹、蕁麻疹様発疹、そう痒感、冷汗、発熱、蒼白	
循環器	頻脈	血圧上昇、高血圧
肝臓	血清ビリルビン上昇	
呼吸器		喘息様症状、咳嗽、胸部不快感
消化器	悪心	腹痛、嘔吐、食欲減退
泌尿器	クレアチニン上昇、たん白尿	
投与部位		注入部位紅斑
その他	悪寒、戦慄、ふらつき、気分不快感	関節痛、筋肉痛、背部痛、不安、倦怠感、疲労、潮紅、頭痛、多汗症、咽喉絞扼感

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発
現頻度及び臨床
検査値異常一覧

		承認時までの調査	使用成績調査
総症例数		517	4686
副作用発現症例数		6(1.16%)	15(0.3%)
副作用発現件数		10	30
皮膚・皮膚	発疹	1(0.19%)	1(0.02%)
付属器障害	そう痒感	1(0.19%)	0
中枢・末梢	ふらつき	1(0.19%)	0
神経系障害	ふるえ	0	2(0.04%)

自律神経 障害	冷汗	1(0.19%)	0
	蒼白	0	1(0.02%)
	頻脈	0	1(0.02%)
消化管障害	悪心	1(0.19%)	0
肝臓・胆肝系 障害	AST(GOT)上昇	0	6(0.13%)
	ALT(GPT)上昇	0	4(0.09%)
	肝機能障害	0	1(0.02%)
	血清ビリルビン上昇	0	1(0.02%)
代謝・栄養 障害	ALP 上昇	0	2(0.04%)
	血中クレアチニン上昇	0	2(0.04%)
呼吸器系 障害	呼吸促進	0	1(0.02%)
	息苦しい	0	2(0.04%)
血小板・出血 凝血障害	血小板減少	0	1(0.02%)
泌尿器系 障害	尿たん白陽性	0	1(0.02%)
その他	発熱	2(0.39%)	2(0.04%)
	悪寒	1(0.19%)	2(0.04%)
	戦慄	1(0.19%)	0
	不快感	1(0.19%)	0

(5) 基礎疾患，合併
症，重症度及び手
術の有無等背景
別の副作用発現
頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギー
に対する注意及
び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般的に高齢者では脳・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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

- (1) 高齢者に対する一般的注意として設定した。
- (2) 静注用人免疫グロブリンの大量療法において、脳梗塞・心筋梗塞等が発現したとする症例が報告されている。静注用人免疫グロブリンの大量療法で梗塞・血栓症発現に留意すべき患者として、脳、心臓血管障害および当該既往の患者、高齢者、血管障害を有する高齢者などがあげられることから設定した（「慎重投与」(3) (4)の解説を参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

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）が起こる可能性を否定できないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

<解説>

ヒトパルボウイルス B19 が人に感染すると、感染は一過性であるとは一般には理解されているが、妊婦等に感染した場合には、流産、胎児水腫、胎児死亡のような重篤な症状を招く可能性があることから、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載されている（「慎重投与」(5)の解説を参照）。

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。

<解説>

静注用人免疫グロブリン製剤の低出生体重児、新生児に対する安全性が確立していないため設定した。

12. 臨床検査結果に
及ぼす影響

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。

<解説>

免疫グロブリン製剤の多くは、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）が含まれているため、投与後一過性に抗体陽性になる可能性がある。免疫抗体には感染性がないものの、梅毒などの抗体検査で陽性を示すことなどが知られている。昭和63年6月16日付薬安第64号に基づき免疫グロブリン製剤の「使用上の注意」には、免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者が抗体陽性になる可能性について追記されている。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤を溶解するときは、室温程度に戻した添付の溶剤を用い、静かに溶解する。急激な振盪溶解は避けること。
- 2) 生理食塩液、ソルビトール加電解質液等の中性に近い輸液・補液剤以外の他剤との混合注射を避けること。
- 3) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため。）

(2) 投与時

- 1) 溶解したとき、不溶物の認められるものは使用しないこと。また、溶解後著しい沈殿のあるものは使用してはならない。
- 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。
- 3) コアリングの可能性があるため、投与に際してはフィルター（ろ過網）付きの点滴セットあるいはフィルター針を使用すること。

<解説>

- (1) たん白製剤は至適 pH、等電点等があり、生物活性に pH や電解質の影響を受けやすい性質がある。本剤を他の注射剤と混合した場合、配合変化を起こすおそれがあることから設定した。
- (2) 生物学的基準において添付文書等で「不溶物のあるものは使用してはならない」旨表示するよう規定されている。

15. その他の注意	該当資料なし
16. その他	該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、局所麻酔作用、平滑筋、神経-筋伝達、消化器系、腎機能、血液凝固・血小板数・線溶系に対する作用について、マウス、ラット、イヌ、モルモット、ネコ、ウサギ等に用いて検討した結果、特に問題となる作用は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD50(mg/kg)

動物 投与経路	ICR 系マウス		Wistar 系マウス	
	雄	雌	雄	雌
経口	>10000	>10000	>10000	>10000
皮下	>10000	>10000	>10000	>10000
静脈内	>5000	>5000	>5000	>5000

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 250mg/kg、500mg/kg 及び 1000mg/kg の投与量で 35 日間連続静脈内投与し、貧血が認められた。この変化は、病理組織学的、微細形態学的、血液学的及び血清生化学的検査の結果、異種たん白質投与に起因する溶血性貧血あるいは脾臓機能の亢進による貧血であることが示唆された。なお、投与による一般症状の変化及び死亡は認められなかった。以上グロブリン製剤のラット静脈内投与に共通してみられる貧血に関連すると推察される変化が認められ、最大無作用量は 250mg/kg 以下と考えられる。

ラットに 80mg/kg、250mg/kg 及び 500mg/kg の投与量で 26 週間連続投与したが、異種たん白質の投与に起因すると考えられる貧血に基づく病理組織学的、微細形態学的、血液学的及び血清生化学的変化が認められた。しかし、その他の変化は認められず、また 4 週間の休薬で顕著に軽減又は回復した。

以上の所見により、異種たん白質であるヒト免疫グロブリン投与により、ラットに溶血性貧血が免疫学的機転を介して発生したと考えられ、最大無作用量は 80mg/kg であった。一方、本剤の直接的毒性を示唆する異常は 500mg/kg でも発現しなかった。

- (3) 生殖発生毒性試験
- 1) ラットにおける試験では、生殖能、胎仔並びに次世代への影響は認められなかった。
 - 2) ウサギにおける器官形成期投与試験では、母獣の早流産、胎盤の重量増加及び組織学的変化が認められたが、異種たん白質投与による即時型アレルギー反応によると考えられる。胎仔に対する催奇形作用、発育抑制作用は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

抗原性

モルモット及びウサギを用いて全身性アナフィラキシー反応（ASA 及び PSA）、受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）、受身赤血球凝集反応及びゲル内沈降反応により検討した結果、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同質、同程度の抗原性を示した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製剤：特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}</p> <p>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること</p> <p>有効成分：人免疫グロブリン G</p>
2. 有効期間又は使用期限	有効期限：製造日より 2 年（最終有効年月日は、組箱、ラベルに記載）
3. 貯法・保存条件	凍結をさけ、25℃以下で保存すること。
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	<p>[記録の保存]</p> <p>本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。</p>
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	<p>「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照。</p> <p>くすりのしおり：有り</p>
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	<p>ガンマガード静注用 5g：5g×1 バイアル</p> <p>溶剤（日局 注射用水 96mL）、溶解移注針、通気針 添付</p>
7. 容器の材質	無色透明のガラス
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：なし</p> <p>同効薬：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン pH4 処理酸性人免疫グロブリン</p>
9. 国際誕生年月日	不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認番号	承認年月日
ガンマガード®静注用 5g	22900AMX00637	2018年2月7日

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ガンマガード®静注用 5g	2018年12月14日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「用法・用量」の変更 (2018年2月一部変更承認取得)

変更前	変更後
<p>本剤 2500mg を添付の日局 注射用水 50mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。 	<p>本剤 2500mg 又は 5000mg をそれぞれ添付の日局 注射用水 50mL 又は 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

「用法・用量」の変更 (2020年4月ガンマガード静注用 2.5g 薬価削除に伴う)

変更前	変更後
<p>本剤 2500mg 又は 5000mg をそれぞれ添付の日局 注射用水 50mL 又は 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。 	<p>本剤 5000mg を添付の日局 注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果公表年月日 : 2002 年 9 月 25 日
再審査結果内容 : 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない
再評価結果公表年月日 : 2001 年 8 月 24 日
再評価結果内容 : 承認内容と同じ
14. 再審査期間
1985 年 8 月 22 日 ~ 1991 年 8 月 21 日 (終了)
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
該当しない
16. 各種コード
- | 販売名 | HOT (9 桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト
電算コード |
|-------------------|--------------|-----------------------|---------------|
| ガンマガード®
静注用 5g | 126074802 | 6343420X2029 | 622607401 |
17. 保険給付上の注意
該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 中川俊郎 他: 免疫不全症における乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン(SM-4300)補充療法の臨床的検討.
小児科診療, 48:283-291, 1985.
- 2) 本廣 孝 他: 小児科領域における SM-4300 の臨床的検討.
The Japanese Journal of Antibiotics, 38(9): 2603-2611, 1985.
- 3) 原 耕平 他: 内科領域における重症細菌感染症に対する静注用
人免疫グロブリン(SM-4300)と抗生剤との併用効果.
感染症学雑誌, 58: 982-1000, 1984.
- 4) 酒井克治 他: 外科域における重症細菌感染症に対する静注用
人免疫グロブリン(SM-4300)と抗生剤との併用効果.
感染症学雑誌, 58: 1315-1328, 1984.
- 5) 西村忠史 他: 小児科領域における重症細菌感染症に対する静注用
人免疫グロブリン(SM-4300)と抗生剤との併用効果.
小児科臨床, 37: 2387-2400, 1984.
- 6) 珠玖 洋 他: 造血器疾患に併発した重症感染症における SM-4300
と抗生剤併用療法の臨床的検討 -Cross over 法による比較試験-.
感染症学雑誌, 58: 1338-1351, 1984.
- 7) 正岡 徹 他: 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における
静注用ヒト免疫グロブリンの効果.
日本化学療法学会雑誌, 48(3): 199-217, 2000.
- 8) 米国バクسالタ社添付文書
- 9) IMMUNE GLOBULIN INTRAVENOUS (Human) Systemic. USP DI
27th Edition : 1645-1651, 2007.
- 10) IMMUNE GLOBULIN INTRAVENOUS (Human) Systemic. USP DI
18th Edition: 1624-1628, 1998.
- 11) Nydegger, U. E. et al: Adverse effects of intravenous immunoglobulin
therapy. Drug Safety, 21 (3): 171-185, 1999.
- 12) 難病情報センター “診断・治療指針 (医療従事者向け) 原発性免
疫不全症候群” http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/031_i.htm
(アクセス日 : 2016 年 4 月 10 日)
- 13) 宮脇 利男 特集・血液疾患に対するガンマグロブリン大量療法～
その有効性と安全性～ 2.低ガンマグロブリン血症.
血液フロンティア, 17(1); 31-37, 2007.
- 14) Liese J.G. et al: High- vs Low-Dose Immunoglobulin Therapy in the
long-term Treatment of X-linked Agammaglobulinemia. Am. J. Dis.
Child, 146(3): 335-339,1992.
- 15) 社内資料.
- 16) 加藤 益弘 他: Intact ガンマグロブリン製剤,SM-4300 の評価研究
ヴェノグロブリン-I との比較.
The Japanese Journal of Antibiotics, 38(9): 2688-2697, 1985.

- 17) 日比野進[編集]: 血液学. 丸善, 1313-1340, 1985.
- 18) Hahn G.S.: Antibody Structure, Function, and Active Sites. *Physiology of Immunoglobulins. Diagnostic and Clinical Aspects*: 193-304, 1982.
- 19) 嶋田恵子: 超大量 γ -グロブリン投与後心不全を呈した川崎病の1例. *Progress in Medicine*, 20(7): 1376-1379, 2000.
- 20) 富樫武弘: γ -グロブリンとウイルスワクチンの接種間隔. *日本医事新報*, 135: 3423, 1989.
- 21) Grabenstein J.D.: Drug interactions involving immunologic agents. Part I. Vaccine-vaccine, vaccine-immunoglobulin, and vaccine-drug interactions. *Ann Pharmacother*, 24(1): 67-81, 1990.
- 22) Siber G.R. et al: Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J. Pediatr*, 122(2): 204-211, 1993.
- 23) CDC : *MMWR*, 55(RR-15): 6-8, 2006.
- 24) 園部友良 : 予防接種の実際 大量ガンマグロブリン療法と予防接種. *小児内科*, 26(11): 1929-1933, 1994.
- 25) 木村三生夫 他: 予防接種のてびき (近代出版), 第14版: 129, 2014.

2. その他の参考文献

- Horowitz B. et al: Inactivation of Viruses in Labile Blood Derivatives. *Transfusion*, 25: 516-522, 1985.
- Prince A.M. et al: Sterilisation of Hepatitis and HTLV-III Viruses by Exposure to Tri(n-butyl) Phosphate and Sodium Cholate. *The Lancet*, March 29: 706-710, 1986.

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は世界 20 カ国で販売されている (2021 年 10 月)

国名	販売名 (販売年)	会社名	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
米 国	Gammagard S/D (1994)	Baxalta Incorporated	注 射 剤	5g 10g	①成人または 2 歳以上の小児の原発性免疫不全症 ②低ガンマグロブリン症での細菌感染症の予防および/または B 細胞性慢性リンパ性白血病随伴の再発性細菌感染症の予防 ③慢性特発性血小板減少性紫斑病での出血の予防および/または管理 ④小児の川崎病随伴性冠動脈瘤の予防	①推奨用量：300-600 mg/kg、3 または 4 週間毎 ②推奨用量：400 mg/kg、3 または 4 週間毎 ③推奨用量：1g/kg、隔日で最大 3 回 ④推奨用量：1g/kg, 1 回投与または 400 mg/kg, 4 日間連続投与、発熱の発症から 7 日以内に開始 (アスピリン併用 80-100 mg/kg/日, q.i.d.)

2020 年 4 月現在

※なお、本邦における【効能・効果】【用法・用量】は以下の通りである。

【効能・効果】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用

【用法・用量】

本剤 5000mg を添付の日局 注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

- ・低並びに無ガンマグロブリン血症
通常、1 回人免疫グロブリン G として 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 2500~5000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1 回 50~150mg (1~3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

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）が起こる可能性を否定できないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

米国添付文書（2021年3月改訂）の記載

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Animal reproduction studies have not been conducted with GAMMAGARD S/D. It is not known whether GAMMAGARD S/D can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Immunoglobulins cross the placenta from maternal circulation increasingly after 30 weeks of gestation. GAMMAGARD S/D should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of GAMMAGARD S/D in human milk, its effects on the breastfed infant or its effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GAMMAGARD S/D and any potential adverse effects on the breastfed infant from GAMMAGARD S/D or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。

米国添付文書（2021年3月改訂）の記載

8.4 Pediatric Use

Clinical studies for the treatment of PI did not include sufficient numbers of subjects aged 16 and younger to determine whether they respond differently from adults. Five children under the age of 16 were treated in the initial trial of GAMMAGARD. The mean age of subjects in the phase 4 study was 17.8 years (range 1.7 to 55.3).

Efficacy and safety of GAMMAGARD S/D in pediatric patients with chronic ITP has not been established.

Efficacy and safety of GAMMAGARD S/D in pediatric patients with Kawasaki disease has been established. Virtually all patients treated for Kawasaki disease were less than 5 years of age, with approximately 20% under the age of 1 year.

XIII. 備考

その他の関連資料

献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。

この表示区別は、下記の手順に従って決められています。

