

# 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（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

特定生物由来製品  
処方箋医薬品

**献血ポリグロビン<sup>®</sup> N10% 静注2.5g / 25mL**  
**献血ポリグロビン<sup>®</sup> N10% 静注5g / 50mL**  
**献血ポリグロビン<sup>®</sup> N10% 静注10g / 100mL**

Polyglobin<sup>®</sup> N 10% I.V. 2.5 g/25mL

Polyglobin<sup>®</sup> N 10% I.V. 5 g/50mL

Polyglobin<sup>®</sup> N 10% I.V. 10 g/100mL

剤形	注射剤			
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	1 瓶（25mL） 中 人免疫グロブリン G 2.5g 1 瓶（50mL） 中 人免疫グロブリン G 5g 1 瓶（100mL） 中 人免疫グロブリン G 10g			
一般名	和名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン 洋名：pH4-treated Acidic Human Normal Immunoglobulin			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	規格	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	2.5g 製剤	2016年5月19日	2016年12月9日	2017年1月23日
	5g 製剤 10g 製剤	2015年6月30日 （販売名変更に係る 代替新規承認）	2015年12月11日 （販売名変更に係る 代替新規承認）	2013年1月23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室 TEL：0120-853-560 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、弊機構休業日を除く） 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.jbpo.or.jp/med/di/">https://www.jbpo.or.jp/med/di/</a>			

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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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 PMDA 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，PMDA 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 PMDA 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

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	7	2. 用法及び用量	14
		3. 臨床成績	15
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	8	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 一般名	8	2. 薬理作用	28
3. 構造式又は示性式	8		
4. 分子式及び分子量	9	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）	9	1. 血中濃度の推移・測定法	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	2. 薬物速度論的パラメータ	36
7. CAS 登録番号	9	3. 吸収	37
		4. 分布	37
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		5. 代謝	38
1. 物理化学的性質	10	6. 排泄	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	7. トランスポーターに関する情報	39
3. 有効成分の確認試験法	10	8. 透析等による除去率	39
4. 有効成分の定量法	10		
		<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		1. 警告内容とその理由	40
1. 剤形	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	40
2. 製剤の組成	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	40
3. 注射剤の調製法	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	40
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	12	5. 慎重投与内容とその理由	40
5. 製剤の各種条件下における安定性	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	41
6. 溶解後の安定性	13	7. 相互作用	44
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	8. 副作用	45
8. 生物学的試験法	13	9. 高齢者への投与	49
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	11. 小児等への投与	49
11. 力価	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	13. 過量投与	50
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	14. 適用上の注意	50
14. その他	13		

15. その他の注意	51
16. その他	51

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	53

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	55
2. 有効期間又は使用期限	55
3. 貯法・保存条件	55
4. 薬剤取扱い上の注意点	55
5. 承認条件等	55
6. 包装	56
7. 容器の材質	56
8. 同一成分・同効薬	56
9. 国際誕生年月日	56
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
11. 薬価基準収載年月日	57
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	57
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
14. 再審査期間	57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
16. 各種コード	57
17. 保険給付上の注意	57

#### X I. 文献

1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	60

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	61

#### X III. 備考

その他の関連資料	62
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1.開発の経緯

静注用人免疫グロブリン製剤の製剤研究については、1980年代に入って製造工程中あるいは貯蔵中に起こる免疫グロブリン G（以下、IgG）分子の物理化学的变化を理解する上で多くの研究がなされ、進歩がみられた。

ある状況下での血漿分画法は IgG 分子の外観上の変性を起こし<sup>1)</sup>、蛋白凝集や重合を助長し、その上、人免疫グロブリン製剤は適切に安定化されなければ凝集が起こる。静脈注射した場合、このような凝集は抗原の存在なしに補体を活性化させ、血管作用物質を放出し、結果としてアナフィラキシー等の副作用等を助長させることから、静注用人免疫グロブリン製剤の開発はこの補体の非特異的活性化の低減に向けられてきた。

また、静注用人免疫グロブリン製剤の生体内での総合的な安全性はその純度にも関連していることが認識されていた<sup>2)</sup>。

したがって、静注用人免疫グロブリン製剤はその製造方法・純度・安定化方法等において検討されなければならなかった。

米国カッター・バイオロジカル（現 Grifols Therapeutics Inc.）は、コーンの低温エタノール分画法によって分画された IgG が pH4 付近で安定であり<sup>3)</sup>、さらに IgG 凝集体は単量体に解離し、またフラグメンテーションも起こらないことを見出した。この知見を用いて、コーンの低温エタノール分画法により得られた IgG 画分を pH4 の条件下で処理することにより精製・濃縮した原画分について、pH4 の条件下での液状インキュベーション（低 pH 液状インキュベーション）処理等によるウイルス不活化<sup>4~7)</sup>を施し、製造工程中で添加した 10%マルトースで安定化することにより非修飾完全分子型で液状の静注用人免疫グロブリン製剤を開発した<sup>8)</sup>。

その後、米国カッター・バイオロジカル（現 Grifols Therapeutics Inc.）は、基本的な製造工程を変更することなく、最終 IgG 濃度を 10%に増加させ、安定剤をマルトースからグリシンに変更した製剤を開発し、1992年に世界で初めての 10%液状 IVIG 製剤として米国で承認された。ウイルス不活化工程として有機溶媒/界面活性剤（S/D）処理を追加した製剤は 1994年から 2005年にかけて米国、カナダ、ドイツなど世界 28カ国・地域で承認を取得している。

2007年10月、日本赤十字社は、国が推進する血液製剤の国内自給と安定供給の確保対策に貢献する目的と患者への循環負荷の軽減及び投与時間の短縮等の理由から、上記 10%液状製剤の製造技術を導入し、2012年8月、国内献血血液を原材料として製造する pH4 処理酸性人免疫グロブリン（販売名：日赤ポリグロビン N10%静注 5g/50mL、日赤ポリグロビン N10%静注 10g/100mL）の製造販売承認を取得した。さらに、2012年10月、製造販売承認を日本赤十字社から一般社団法人日本血液製剤機構に承継した。2015年6月には販売名の屋号に相当する部分を削除する販売名変更の代替新規承認を取得し、販売名を「献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL」および「献血ポリグロビン N10%静注 10g/100mL」に変更した。また、「献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL」の剤形追加の製造販売承認を 2016年5月に取得した。

なお、本 IF ではバイエル薬品株式会社の製品についてはポリグロビン N、日本赤十字社の製品については日赤ポリグロビン N と表記する。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は国内で初めて承認された 10% 静注用人免疫グロブリン製剤である。
- (2) 本剤は 5% 製剤に比べ投与液量が半分になることから、投与液量に関わる心臓への負担軽減が期待できる。また、推奨投与速度を 5% 製剤と同一に設定していることから、投与時間の短縮が可能である。
- (3) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2)、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査及び肝機能 (ALT (GPT)) 検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV 及び HIV について核酸増幅検査 (NAT) に適合している。「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)
- (4) 本剤は、有機溶媒/界面活性剤 (S/D) \*処理及び低 pH 液状インキュベーションにより脂質エンベロープを有するウイルスを不活化している。  
※有機溶媒：リン酸トリ - n - ブチル (TNBP)  
界面活性剤：コール酸ナトリウム
- (5) 最終製品については、HBV、HCV、HIV、ヒトパルボウイルス B19、HAV 及び HEV について核酸増幅検査を行い、ウイルスの核酸が検出されないことを確認している。ただし (3)、(4) 及び本項のような安全対策を講じても、血液を原料としていることに由来する感染症伝播の危険性を完全に排除することはできない。「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)
- (6) 液状製剤であるため、煩雑な溶解操作が不要である。
- (7) 塩化ナトリウムの添加がなく低塩製剤であるので、ナトリウム摂取制限患者にも有用である。
- (8) IgG 分子が安定している pH4 の条件下で処理をすることで凝集体の生成を回避した、より天然の IgG に近い非修飾・完全分子型の製剤である。
- (9) 生物学的製剤基準で純度 98% 以上、2 量体より大きな IgG 重合体 (凝集体) は 1.0% 以下と規定されており、凝集体含量が極めて低く、IgG 単量体含量が高い。
- (10) 広い抗体スペクトルを持ち、オプソニン作用及び感染防御作用を有している。
- (11) 本剤は、重大な副作用として、①ショック、アナフィラキシー、②肝機能障害、黄疸、③無菌性髄膜炎、④急性腎障害、⑤血小板減少、⑥血栓塞栓症、⑦心不全を起こすことがある。「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「8. (2) 重大な副作用と初期症状」を参照)

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1.販売名

(1) 和名：

献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL

献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL

献血ポリグロビン N10%静注 10g/100mL

(2) 洋名：

Polyglobin N 10% I.V. 2.5g/25mL

Polyglobin N 10% I.V. 5g/50mL

Polyglobin N 10% I.V. 10g/100mL

(3) 名称の由来：

ポリグロビン N：ポリクローナルなネイティブグロブリンに由来  
(Polyclonal Globulin、Native)

10%：人免疫グロブリン G の濃度

静注：静脈内注射

数字：1 バイアル中の人免疫グロブリン G の含量 (g) 及び容量 (mL)

### 2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

(2) 洋名 (命名法)：

pH4-treated Acidic Human Normal Immunoglobulin

(3) ステム：

該当しない

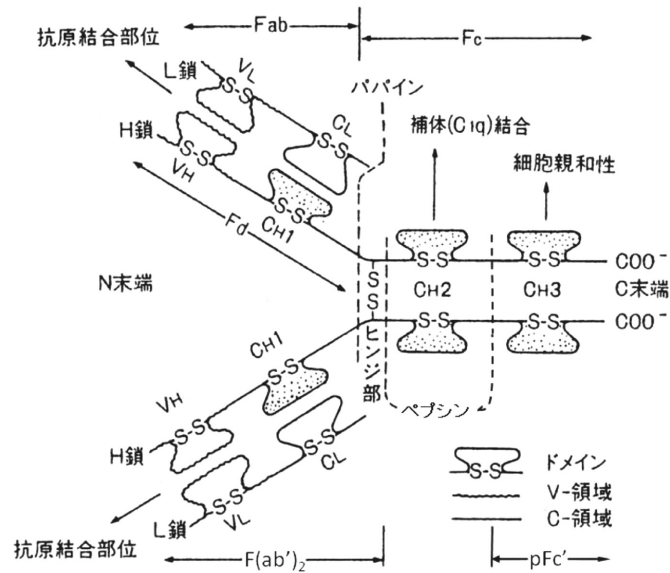
### 3.構造式又は示性式

該当資料なし



<参考>

約 1,320 個のアミノ酸からなり、H鎖 2本とL鎖 2本、合計 4本のポリペプチド鎖が互いに S-S 結合で結ばれている糖たん白質である。



4.分子式及び分子量

分子量：約 150,000

5.化学名（命名法）

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：免疫グロブリン

略号：IVIG

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：

25%エタノール (pH6.9、イオン強度 0.005、たん白質量 1%)、1.2~1.8mol/L 硫酸アンモニウム (pH7.0、たん白質量 1%)、0.6mol/L 過塩素酸、0.15mol/L トリクロル酢酸、加熱 (pH5.0、0.1mol/L 酢酸緩衝液、たん白質量 1%) で沈殿する。  
0.0065mol/L リバノール水溶液 (pH8.0) には溶解する。

(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：

沈降定数 ( $S_{20, \omega}$ ) = 6.6~7.2

等電点 (pI) = 5.8~7.3

吸光係数 ( $E_{280nm}$ ) = 13.8

電気泳動易動度 (pH8.6、バルビタール緩衝液、 $\mu = 0.1$ ) = 1.2

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 製剤に関する項目」の「5. 製剤の各種条件下における安定性」を参照すること。

#### 3. 有効成分の確認試験法

「Ⅳ. 製剤に関する項目」の「9. 製剤中の有効成分の確認試験法」を参照すること。

#### 4. 有効成分の定量法

「Ⅳ. 製剤に関する項目」の「10. 製剤中の有効成分の定量法」を参照すること。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状：

区別：注射剤（液状製剤）

規格：

成分		2.5g 製剤 (25mL)	5g 製剤 (50mL)	10g 製剤 (100mL)
有効成分	人免疫グロブリン G	2.5g	5.0g	10g

性状：無色の澄明な液剤である。

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

pH：3.5～4.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 0.9

#### (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

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

1 バイアル中に下記の量の人免疫グロブリン G を含む。

有効成分	2.5g 製剤 (25mL)	5g 製剤 (50mL)	10g 製剤 (100mL)	備考
人免疫グロブリン G	2.5g	5.0g	10g	採血国：日本 採血方法：献血

#### (2) 添加物：

1 バイアル中に下記の添加物を含む。

添加物	2.5g 製剤 (25mL)	5g 製剤 (50mL)	10g 製剤 (100mL)
グリシン	0.38g	0.75g	1.5g
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

#### (3) 電解質の濃度：

<参考>

Na<sup>+</sup>：検出限界以下 [1 $\mu$ g/mL 以下 (0.04mEq/L)]

K<sup>+</sup>：検出限界以下 [1 $\mu$ g/mL 以下 (0.03mEq/L)]

Cl<sup>-</sup>：1.36～1.43mg/mL (38～40mEq/L)

- ・ 3 ロットの实测データ
- ・ 実測値はロット間で変動する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

該当しない

3.注射剤の調製法

該当しない

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

献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL

試験名	試験条件	保存期間	試験結果
長期保存試験*1	11±1℃	27 ヶ月 (0、3、6、9、12、 18、24、27 ヶ月)	いずれの項目についても変化は認めず、安定であった。
加速試験*2	25±1℃	6 ヶ月 (0、1、3、6 ヶ月)	いずれの項目についても変化は認めず、安定であった。

\*1 試験項目：性状、pH 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、同定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、麻しん抗体価試験、抗補体性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、採取容量試験、核酸増幅検査（パルボウイルス B19）。なお、同定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、不溶性微粒子試験、採取容量試験、核酸増幅検査（パルボウイルス B19）は、0、12、27 ヶ月目を実施した。

\*2 試験項目：性状、pH 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、同定試験、麻しん抗体価試験、抗補体性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験。なお、同定試験、不溶性微粒子試験は、0、6 ヶ月目を実施した。

献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL、同 10g/100mL

試験名	試験条件	保存期間	試験結果
長期保存試験*1	11±1℃	30 ヶ月 (0、3、6、9、12、13、 18、24、25、30 ヶ月)	いずれの項目についても変化は認めず、安定であった。
加速試験*2	25±1℃	6 ヶ月 (0、1、3、6 ヶ月)	全てのロットの性状において、6 ヶ月目にごく薄い黄色を呈することが確認された。性状以外の項目については変化を認めなかった。
光安定性試験*3	11±1℃、 1800Lx	約 1 ヶ月 [120 万 Lx・hr] (0、照射後)	照射後では澄明ではあるものの、ごく薄い黄色を呈し、免疫グロブリン G 重合体に変化が認められた。また、その他の試験においては、変化は認められなかった。

\*1 試験項目：性状、pH 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、同定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、麻しん抗体価試験、抗補体性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、採取容量試験。なお、同定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、不溶性微粒子試験、採取容量試験は、0、13、25 ヶ月目を実施した。

\*2 試験項目：性状、pH 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、同定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、麻しん抗体価試験、抗補体性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、採取容量試験。なお、同定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、不溶性微粒子試験、採取容量試験は、0、6 ヶ月目を実施した。

\*3 試験項目：性状、pH 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、同定試験、麻しん抗体価試験、抗補体性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験。

## 6.溶解後の安定性

該当しない

## 7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との混合注射を避けること。

## 8.生物学的試験法

生物学的製剤基準一般試験法の「無菌試験法」、「異常毒性否定試験法」、「発熱試験法」を準用して試験する。

## 9.製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の免疫グロブリン G 含量試験による。
- (2) 生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の同定試験による。

## 10.製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の免疫グロブリン G 含量試験による。

## 11.力価

該当しない

ただし、本剤の麻しん抗体価は、生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の麻しん抗体価試験による。

## 12.混入する可能性のある夾雑物

人免疫グロブリン G 以外のヒト血漿たん白質

## 13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

バイアル：「日局」一般試験法の注射剤用ガラス容器試験に適合する無色透明のガラスを使用している。

ゴム栓：「日局」一般試験法の容器・包装材料試験法の輸液用ゴム栓試験に適合するゴム栓を使用している。なお、ラテックスは含有していない。

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

## 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. 低又は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
3. 特発性血小板減少性紫斑病  
(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
4. 川崎病の急性期 (重症であり、冠状動脈障害の発生の危険がある場合)

#### <効能又は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。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。

#### <解説>

- (1) 重症感染症に対しては抗菌薬が第一選択薬であり、静注用人免疫グロブリン製剤は抗菌薬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) 人免疫グロブリンは川崎病の冠状動脈障害 (冠状動脈瘤) 形成防止に有効であり、4~6 病日で投与した場合に冠状動脈障害発生が低く、9 病日以降に投与すると効果が落ちるとされているため記載した<sup>9)</sup>。

### 2. 用法及び用量

本剤は、効能又は効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。

1. 低又は無ガンマグロブリン血症に使用する場合：  
通常、1 回人免疫グロブリン G として 200~600mg (2~6mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態に応じて適宜増減する。
2. 重症感染症における抗生物質との併用に使用する場合：  
通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg (25~50mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 50~150mg (0.5~1.5mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状に応じて適宜増減する。
3. 特発性血小板減少性紫斑病に使用する場合：  
通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 400mg (4mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
4. 川崎病の急性期に使用する場合：  
通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200mg (2mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、もしくは 2,000mg (20mL) /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。

#### <用法及び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。(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)
- (2) 投与速度
  - 1) 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。
  - 2) 川崎病に対し 2,000mg (20mL) /kg を 1 回投与する場合には、基本的には 1) の投与速度を遵守することとするが、目安としては 6 時間以上かけて点滴静注とすること。
- (3) 低又は無ガンマグロブリン血症の用法及び用量は、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) 静注用人免疫グロブリン製剤の急速投与により、血圧降下を来すことが報告されていることから記載した。USP DI (United States Pharmacopeial Dispensing Information)<sup>10)</sup>には急速に注射すると副作用を起こす可能性があるとして記載されている。
- (2) Nydegger ら<sup>11)</sup>によると、静注用免疫グロブリン療法で起きる副作用は通常投与開始 1 時間以内に起こっており、副作用を低減させる一つの方法として投与速度の低減を挙げている。
- (3) 日本では難病 (特定疾患) の「原発性免疫不全症候群」に対する診断・治療指針<sup>12)</sup>において「血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 程度に維持することが望ましい」と記載されており、また、文献<sup>13)</sup>においても「投与直前の血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 以上に保つように IVIG 投与量の増減を図る」とし、さらに感染症や臨床症状により「適宜投与量を調節することが重要である」と記載されている。そのため、目標血清 IgG トラフ値を設定することはできないものの、投与量や投与間隔の目安として血清 IgG トラフ値を参考にすることは有用と判断され、低又は無ガンマグロブリン血症における「用法及び用量に関連する使用上の注意」として記載した。

### 3.臨床成績

[ポリグロビン N (5%製剤：バイエル薬品株式会社) の試験成績より]

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

##### 1. 低又は無ガンマグロブリン血症<sup>14)</sup>

(1) 臨床第Ⅲ相試験成績 (ポリグロビン N (5%製剤：バイエル薬品株式会社) での成績)

国内 14 施設で臨床試験が実施され、評価対象とされた 29 例につき解析した。

試験方法は血中 IgG 濃度を 200mg/dL 以上を維持することを目標に、投与間隔は 1 ヶ月を目安とし、試験期間は原則として 12 ヶ月間継続投与とした。

有用性の検討は、感染予防効果、血中 IgG 濃度維持量及び安全性をもとに、本剤投与前に使用された免疫グロブリン製剤と比較評価され、有用以上の有用率は 89.7%であった。

なお、有用性は感染症に対する予防効果、血中 IgG 濃度の維持量、及び安全性（副作用、臨床検査値異常）をもとに①極めて有用②有用③やや有用④有用性なし⑤判定不能の 5 段階で評価した。

診 断 名	有用以上 (有用率)
伴性劣性無ガンマグロブリン血症	4/ 4 (100.0%)
Common Variable Immunodeficiency	17/18 ( 94.4%)
IgM 高値を伴う Ig 欠乏症	5/ 7 ( 71.4%)
合 計	26/29 ( 89.7%)

## (2) 血清 IgG トラフ値の目安

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<sup>15)</sup>。

- 慢性肺疾患を伴う抗体欠乏症患者 12 例（女性：4 例、男性：8 例）を対象に、静注用免疫グロブリン 200mg/kg/月を 6 ヶ月間投与（低用量投与）後、600mg/kg/月を 6 ヶ月間投与（高用量投与）した群を第 1 群（全 6 例）とし、静注用免疫グロブリン 600mg/kg/月を 6 ヶ月間投与（高用量投与）後、200mg/kg/月を 6 ヶ月間投与（低用量投与）した群を第 2 群（全 6 例）とした、ランダム化クロスオーバー試験を行った。その結果、第 2 群では、600mg/kg/月の高用量投与期において血清 IgG 値は徐々に増加して 2~4 ヶ月以内に 500mg/dL 以上となり、200mg/kg/月の低用量投与に切り替わると、6 例中 4 例で急激に血清 IgG 値が減少し、全例において低投与期間 3~4 ヶ月後に血清 IgG 値 500mg/dL を下回った。一方、第 1 群では、200mg/kg/月の低用量投与期において全例で血清 IgG 値が 500mg/dL を超えることはなかった。血清 IgG 値が 500mg/dL 以上であった期間では、500mg/dL 未満であった期間に比較して、急性感染の頻度、入院が必要な重症感染の頻度が減少し、肺機能の有意な改善が認められた<sup>16)</sup>。
- 分類不能型免疫不全症 (CVID) の 5 例、X 連鎖無ガンマグロブリン血症の 2 例に対して IVIG を 600mg/kg/4 週で 6 ヶ月間投与した場合、血清 IgG 濃



度 500mg/dL 以上を達成することができ、それに伴い臨床症状の改善もみられた<sup>17)</sup>。

- ・血清 IgG 値が正常域下限の 50%以下もしくは重篤な感染症の既往のある慢性リンパ性白血病患者 81 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、IVIg 群（400mg/kg/3 週、1 年間）はプラセボ群（生理食塩水）に比較し、細菌感染発症回数が有意に少なく（23 対 42；P=0.01）、試験開始から最初の重篤な細菌感染発症までの期間は有意に長かった（P=0.026）<sup>18)</sup>。

## 2. 重症感染症における抗生物質との併用

### (1) 臨床第Ⅲ相試験成績（ポリグロビン N（5%製剤：バイエル薬品株式会社）での成績）

国内において、小児科、内科、外科の領域において臨床試験が実施された。試験方法は原則として 3 日以上同じ抗生物質を投与しても主症状の改善が不十分か認められなかった症例に対して、その治療条件を変更することなく本剤を上乗せ投与し、最終投与後 7 日間の経過観察し、評価された。

#### 1) 小児における重症並びに難治性感染症<sup>19)</sup>

国内 23 施設で、入院患者（15 歳以下）の感染症を対象に臨床試験が実施され評価対象とされた 61 症例につき解析された。用法・用量は 50～150mg/kg を 1 日 1 回、2～3 日間連続投与とした。

基礎疾患を有する症例で有効以上の有効率は 66.7%、やや有効を含めると 77.8%（28/36）であり、基礎疾患のみられなかった症例で有効以上の有効率は 84.0%で、やや有効を含めると 96.0%（24/25）であった。

基礎疾患の有無における臨床効果

基礎疾患の有無	基礎疾患名	有効以上（有効率）
有	白血病	6/13（46.2%）
	悪性腫瘍	4/4（100.0%）
	再生不良性貧血	4/4（100.0%）
	その他	10/15（66.7%）
	合計	24/36（66.7%）
無		21/25（84.0%）

感染症別臨床効果

感染症名	有効以上（有効率）
敗血症	9/10（90.0%）
敗血症疑い	9/15（60.0%）
肺炎	6/7（85.7%）
髄膜炎	3/5（60.0%）
膿胸	2/3（66.7%）
その他	16/21（76.2%）
合計	45/61（73.8%）

2) 内科領域における重症感染症<sup>20)</sup>

国内 61 施設で、入院患者（16 歳以上）の感染症を対象に臨床試験が実施され、評価対象とされた 163 例につき解析された。用法・用量は 2.5～5.0g 1 日 1 回、1～3 日間連続投与とし、最大投与量は原則として 10g とした。基礎疾患を有する症例で有効以上の有効率は 52.5%、やや有効を含めると、68.1%（109/160）であり、基礎疾患のみられなかった症例で有効以上の有効率は 100.0%であった。

基礎疾患の有無における臨床効果

基礎疾患の有無	基礎疾患名	有効以上（有効率）
有	白血病	58/105（55.2%）
	悪性リンパ腫	10/ 23（43.5%）
	多発性骨髄腫	2/ 5（40.0%）
	その他血液疾患	4/ 11（36.4%）
	その他	10/ 16（62.5%）
	合 計	84/160（52.5%）
無		3/ 3（100.0%）

感染症別臨床効果

感染症名	有効以上（有効率）
敗血症	9/ 18（50.0%）
敗血症疑い	54/ 93（58.1%）
肺 炎	11/ 33（33.3%）
その他	13/ 19（68.4%）
合 計	87/163（53.4%）

3) 外科領域における重症感染症<sup>21)</sup>

国内 11 施設で、入院患者（16 歳以上）の感染症を対象に臨床試験が実施され、評価対象とされた 16 例につき解析された。用法・用量は主治医の判断により、2.5～5.0g 1 回投与、2.5g/日を 2 日間連続投与、2.5g/日を 3 日間連続投与のいずれかを選択することとした。その結果、有効以上の有効率は 37.5%、やや有効を含む有効率は、93.8%（15/16）であった。

感染症別臨床効果

感染症名	有効以上（有効率）
敗血症	1/ 1（100.0%）
敗血症疑い	0/ 1（0.0%）
腹膜炎	4/ 9（44.4%）
その他	1/ 5（20.0%）
合 計	6/16（37.5%）

(2) 静注用人免疫グロブリン製剤に関する再評価<sup>22)</sup>

目的：重症感染症に対する静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）の抗生物質との併用効果の検証

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：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 剤と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 日間上乗せ投与した。

いずれの群も抗生物質は 7 日間投与した。

試験成績：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。

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）に比べて有意に優る成績であり、重症感染症における IVIG と抗生物質との併用効果が検証された。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）、痒痒感および発熱が各 2 件（0.6%）であった。臨床検査値異常として、総ビリルビン上昇が 2 件（0.6%）、血糖値上昇、BUN 上昇および $\gamma$ -GTP 上昇が各 1 件（0.3%）認められた。

	有効率	（有効以上）	$\chi^2$ 検定
IVIG・抗生物質併用群	61.5%	（163/265）	$\chi^2 = 10.3$ $p < 0.001$
抗生物質単独投与群	47.3%	（113/239）	

3. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) <sup>23)</sup> (ポリグロビン N (5%製剤：バイエル薬品株式会社) での成績)

国内 60 施設に来院した急性及び慢性 ITP 患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、摘脾、他の免疫グロブリン製剤に無効の症例及び効果が一過性であった症例、その他主治医が適当と認めた症例を対象に臨床試験が実施され、評価対象とされた 125 例につき解析された。

用法・用量は 1 日 1 回 400mg/kg を、5 日間連続投与とし、原則として投与後 4 週間 (参考として 8、12 週間) の観察後、血小板数増加効果、臨床効果等が評価された。

1) 血小板数増加効果

急性 ITP に対し、本剤単独投与群 50 例において、増加以上 (5 万/mm<sup>3</sup> 以上の増加) の有効率は小児 78.1%、成人 61.1%であり、やや増加 (2 万/mm<sup>3</sup> 以上、5 万/mm<sup>3</sup> 未満) を含めるとそれぞれ 90.6% (29/32)、72.2% (13/18) であった。

急性 ITP	小 児		成 人	
	増加以上*	(有効率)	増加以上*	(有効率)
ポリグロビン N 単独	25/32	(78.1%)	11/18	(61.1%)
副腎皮質ステロイド併用	0/ 0	( 0%)	6/10	(60.0%)
免疫抑制剤併用	0/ 0	( 0%)	0/ 0	( 0%)
合 計	25/32	(78.1%)	17/28	(60.7%)

\* 増加以上：投与前の血小板数と投与後の血小板数の最高値との差が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上上昇したもの

慢性 ITP に対しては、本剤単独投与群 48 例において、増加以上 (5 万/mm<sup>3</sup> 以上の増加) の有効率は小児 94.7%、成人 65.5%であり、やや増加 (2 万/mm<sup>3</sup> 以上、5 万/mm<sup>3</sup> 未満) を含めるとそれぞれ 94.7% (18/19)、72.4% (21/29) であった。

慢性 ITP	小 児		成 人	
	増加以上*	(有効率)	増加以上*	(有効率)
ポリグロビン N 単独	18/19	( 94.7%)	19/29	( 65.5%)
副腎皮質ステロイド併用	2/ 2	(100.0%)	11/14	( 78.6%)
免疫抑制剤併用	0/ 0	( 0%)	1/ 1	(100.0%)
合 計	20/21	( 95.2%)	31/44	( 70.5%)

急性 ITP + 慢性 ITP	小 児		成 人	
	増加以上*	(有効率)	増加以上*	(有効率)
ポリグロビン N 単独	43/51	( 84.3%)	30/47	( 63.8%)
副腎皮質ステロイド併用	2/ 2	(100.0%)	17/24	( 70.8%)
免疫抑制剤併用	0/ 0	( 0%)	1/ 1	(100.0%)
合 計	45/53	( 84.9%)	48/72	( 66.7%)

\* 増加以上：投与前の血小板数と投与後の血小板数の最高値との差が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上上昇したもの

## 2) 臨床効果

急性 ITP に対し、本剤単独投与群 50 例において、著効と有効を合わせた（有効以上）有効率は小児 68.8%、成人 66.7%であり、やや有効を含めるとそれぞれ 90.6%（29/32）、72.2%（13/18）であった。

急性 ITP	小 児		成 人	
	有効以上	(有効率)	有効以上	(有効率)
ポリグロビン N 単独	22/32	(68.8%)	12/18	(66.7%)
副腎皮質ステロイド併用	0/ 0	( 0%)	6/10	(60.0%)
免疫抑制剤併用	0/ 0	( 0%)	0/ 0	( 0%)
合 計	22/32	(68.8%)	18/28	(64.3%)

慢性 ITP に対しては、本剤単独投与群 48 例において、著効と有効を合わせた（有効以上）有効率は小児 94.7%、成人 62.1%であり、やや有効を含めるとそれぞれ 100%（19/19）、82.8%（24/29）であった。

慢性 ITP	小 児		成 人	
	有効以上	(有効率)	有効以上	(有効率)
ポリグロビン N 単独	18/19	( 94.7%)	18/29	( 62.1%)
副腎皮質ステロイド併用	2/ 2	(100.0%)	11/14	( 78.6%)
免疫抑制剤併用	0/ 0	( 0%)	1/ 1	(100.0%)
合 計	20/21	( 95.2%)	30/44	( 68.2%)

すなわち、小児及び成人を合わせた有効率は急性 ITP で 66.7%（40/60）、慢性 ITP で 76.9%（50/65）、全体で 72.0%（90/125）であった。

## 4. 川崎病の急性期（ポリグロビン N（5%製剤：バイエル薬品株式会社）での成績）

### (1) 200mg/kg 体重・5 日間投与の臨床成績<sup>24)</sup>

国内 43 施設に来院した川崎病患児で、(1) 厚生省川崎病研究班作成による「診断の手引き」（改訂 4 版）に合致した症例、(2) 年齢は 5 歳未満の症例、(3) 性別は問わない、(4) 川崎病発症（主要症状のうちいずれか 1 つが始まったとき）より 7 日以内に本療法を開始できる症例を対象に臨床試験が実施され、評価対象とされた症例について解析された。ただし、再発例、本剤投与開始前に既に冠状動脈障害（CAL）が認められていた患児、本剤投与開始前に既に解熱していた患児、川崎病の発症から本剤投与開始までにステロイド剤が使用された患児、試験開始前 1 ヶ月以内に他の免疫グロブリン製剤が使用された患児、その他治験担当医師が不相当と判断した患児はあらかじめ除外した。用法・用量は 200mg/kg を 1 日 1 回、5 日間連日投与とし、本剤投与開始より発症 30 病日の観察期間中の CAL 抑制効果、解熱効果、安全性などが評価された。

### 1) 冠状動脈障害 (CAL) 抑制効果

CAL 抑制効果については 96 例を解析対象とし、有効 (冠状動脈障害が全く認められなかった症例)、やや有効 (15 病日に軽度の冠状動脈拡大が認められたが、30 病日では正常に回復した症例)、無効 (有効、やや有効に含まれない症例)、判定不能 (データ欠落のため、判定できない症例など) の 4 段階で評価した。本剤の CAL 抑制効果の有効率は 88.5% (85/96 例) であった。

性別、年齢	症例数	CAL 抑制効果				有効率
		有効	やや有効	無効	判定不能	
男、1 歳未満	16	15	0	1	0	93.8% (15/16)
男、1 歳以上	35	31	0	4	0	88.6% (31/35)
女、1 歳未満	15	10	2	3	0	66.7% (10/15)
女、1 歳以上	30	29	0	0	1	96.7% (29/30)
合計	96	85	2	8	1	88.5% (85/96)

### 2) 解熱効果

解熱効果については 97 例を解析対象とした。1 日最高体温 37.5℃未満が連続 2 日以上継続した場合を解熱とし、その 1 日目を解熱日とした。著明改善 (投与開始翌日に解熱した症例)、改善 (投与開始翌々日に解熱した症例)、やや改善 (投与開始 3~5 日目に解熱した症例)、改善せず (投与開始 5 日目までに解熱しなかった症例) の 4 段階で評価した。やや改善以上、つまり本剤投与期間中に解熱した症例を有効とした場合の有効率は 83.5% (81/97 例) であった。

性別、年齢	症例数	解熱効果				有効率 (やや改善以上)
		著明改善	改善	やや改善	改善せず	
男、1 歳未満	16	6	6	3	1	93.8% (15/16)
男、1 歳以上	35	10	5	12	8	77.1% (27/35)
女、1 歳未満	16	5	3	3	5	68.8% (11/16)
女、1 歳以上	30	3	11	14	2	93.3% (28/30)
合計	97	24	25	32	16	83.5% (81/97)

### 3) 安全性

安全性については 103 例を解析対象とした。本剤との因果関係が否定できないものを副作用とし、その発現状況を総合的に評価して、主治医が「安全」、「ほぼ安全」、「安全性にやや問題あり」、「安全性に問題あり」の 4 段階で評価した。安全率は 93.2% (96/103 例) であった。なお、本剤投与による自・他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常は 7 例 (6.8%) に認められた。これらはいずれも臨床的に特に問題となるものではなかった。

症例数	安全性				安全率
	安全	ほぼ安全	安全性に やや問題あり	安全性に 問題あり	
103	96	7	0	0	93.2% (96/103)

4) 有用性

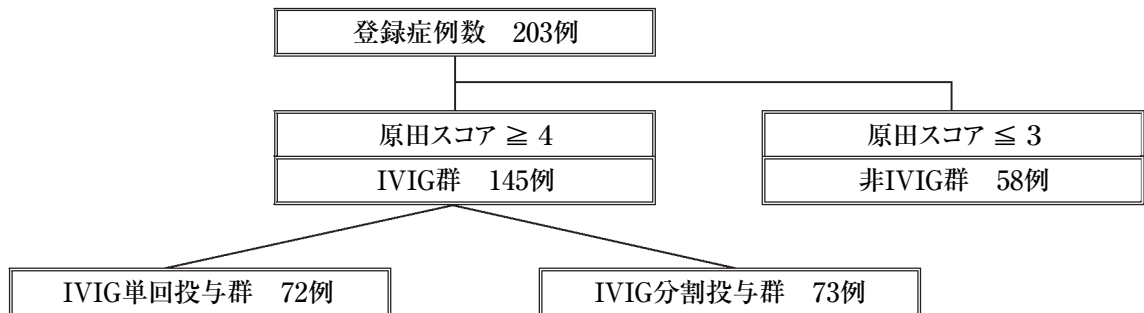
有用性については 96 例を解析対象とし、CAL 抑制効果、解熱効果、及び安全性を総合的に評価して、主治医が「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「判定不能」の 4 段階で評価した。本剤投与による有用率は 82.3% (79/96 例) であった。

性別、年齢	症例数	有用性				有用率
		有用	やや有用	有用性なし	判定不能	
男、1歳未満	16	15	0	1	0	93.8% (15/16)
男、1歳以上	35	27	4	4	0	77.1% (27/35)
女、1歳未満	15	9	2	4	0	60.0% (9/15)
女、1歳以上	30	28	1	0	1	93.3% (28/30)
合計	96	79	7	9	1	82.3% (79/96)

(2) 2,000mg/kg 体重・単回投与の臨床成績<sup>25)</sup>

川崎病患者の入院時に原田スコア\*を診断し、スコアが 4 以上あれば疾患 9 日以内に静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG) の投与が決められ、入院初日から治療が開始された。また、スコアが 3 以下である場合は 1~2 日待ち、その後、原田スコアが再度診断され、4 以上である場合には IVIG の投与が開始された。割り付けは、年齢 (1 歳未満及び 1 歳以上) 及び性別に基づいて乱数表により 2,000mg/kg・単回投与 (単回投与群) または 400mg/kg・5 日間投与 (分割投与群) の 2 群に分けられた。

スコアが 3 以下であった患者には IVIG の投与は行われなかった (非 IVIG 群)。(アスピリンは、急性発熱期 30mg/kg/日、非発熱期 5mg/kg/日を 1 日 1 回投与)



結果、単回投与群は冠動脈瘤発現率 (1.39% : 1/72) が分割投与群 (9.59% : 7/73) よりも有意 ( $p = 0.03$ ) に低く、単回投与は急性期川崎病において適した投与方法であった。また、単回投与群では IVIG 投与後の発熱期間 ( $1.6 \pm 1.3$  日) が分割投与 ( $3.6 \pm 5.2$  日) よりも有意 ( $p = 0.002$ ) に短く、IVIG 投与後 CRP 陽性日数も分割投与群より有意 ( $p = 0.045$ ) に短かった。

したがって、2,000mg/kg・単回投与は 400mg/kg・5 日間投与に比べて冠動脈合併症の頻度がより少なく、臨床経過が良好であった。

- ※原田スコア： I 白血球数 $\geq 12,000/\text{mm}^3$   
 II 血小板数 $< 350,000/\text{mm}^3$   
 III C-反応性蛋白 (CRP)  $\geq 3+$   
 IV ヘマトクリット値 $< 35\%$   
 V 血清アルブミン量 $< 3.5\text{g/dL}$   
 VI 年齢 $\leq 12$  ヶ月  
 VII 男児

### 1) 冠動脈合併症

単回投与群に冠動脈瘤を伴う症例が 1 例（一時的な拡張が 2 例）あり、分割投与群に冠動脈瘤を伴う症例が 7 例（一時的な拡張が 4 例）あった。単回投与群の冠動脈瘤発現率（1.39%、1/72）は分割投与群（9.59%、7/73）よりも有意（ $p = 0.03$ ）に低かった。非 IVIG 群に冠動脈瘤の発現はなかった。

冠動脈合併症の発現率

	冠動脈合併症発現 (%)	冠動脈瘤発現 (%)	
単回投与群	3/72 (4.17%)	1/72 (1.39%)	] p = 0.03
分割投与群	11/73 (15.07%)	7/73 (9.59%)	
非 IVIG 群*	0/58 (0%)	0/58 (0%)	

冠動脈瘤発現率は  $\chi^2$  検定により有意差検定を行った。

\* 非 IVIG 群で冠動脈合併症が見られなかったのは、症例の割り付け時に用いた「原田スコア」が有効であったと考えられた。

### 2) IVIG 投与後の臨床経過

IVIG 投与後、単回投与群では発熱 ( $\geq 37.5^\circ\text{C}$ )、結膜の細菌感染、口腔の変化、頸部リンパ節炎及び四肢の変化の持続期間は、分割投与群より有意に短かった。また、回復の徴候を示す落屑の発現は単回投与群で分割投与群より有意に早かった。

グロブリン製剤投与後の臨床経過

	症状持続期間 (日)				
	n	単回投与群	n	分割投与群	p
発熱	72	1.6 $\pm$ 1.3	73	3.6 $\pm$ 5.2	0.002
結膜の細菌感染	70	2.4 $\pm$ 1.6	69	3.3 $\pm$ 2.0	0.004
口腔の変化	71	4.9 $\pm$ 2.6	70	6.1 $\pm$ 3.8	0.022
リンパ節炎	56	3.7 $\pm$ 2.9	66	5.7 $\pm$ 5.1	0.017
四肢の変化	65	2.7 $\pm$ 2.0	68	4.0 $\pm$ 2.7	0.003
発疹	68	2.2 $\pm$ 1.7	70	2.6 $\pm$ 1.6	0.137
落屑	69	4.6 $\pm$ 2.4	71	5.5 $\pm$ 2.2	0.021

定量的変数は Student's t 検定（両側検定）で行った。

$p < 0.05$  を統計的有意とみなした。



3) IVIG 投与後の検査データ

IVIG 投与後、CRP 陽性日数、最大白血球数、最小ヘマトクリット値及び最大血小板数において、単回投与群と分割投与群の間に有意差が認められた。

IVIG 投与後の検査データ

	単回投与群 n = 72	分割投与群 n = 73	p
CRP 陽性日数 (日)	8.9±5.1	11.2±8.0	0.045
赤血球最大沈降速度 (mm/h)	90.15±35.71	81.67±35.22	NP
最大白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	11461±3579	13141±3836	0.007
最小ヘマトクリット値 (%)	32.04±3.68	30.47±3.59	0.010
最大血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	62.12±16.44	69.22±24.56	0.043
最小血清アルブミン量 (g/dL)	2.95±0.44	3.01±0.46	NP

定量的変数は Student's t 検定 (両側検定) で行った。  
p < 0.05 を統計的有意とみなした。

(3) 臨床薬理試験 :

該当資料なし

(4) 探索的試験 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

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）：

該当資料なし

<参考：日赤ポリグロビン N5%での使用成績調査の概要>

目的	日赤ポリグロビン N5%を使用する患者に対し、本剤投与における安全性及び有効性について使用実態下における調査を行い、以下の事項を把握する。 ①未知の副作用 ②使用実態下における副作用の発生状況 ③安全性、有効性等に影響を与えられと考えられる要因	
調査方法	調査期間	①重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病の急性期 平成 21 年 10 月 1 日～平成 24 年 1 月 31 日 ②低又は無ガンマグロブリン血症 平成 22 年 10 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日
	調査方法	中央登録方式
	調査対象	本剤の効能・効果である「重症感染症における抗生物質との併用」、「川崎病の急性期」、「特発性血小板減少性紫斑病」及び「低又は無ガンマグロブリン血症」の患者
	有効性の評価	各疾患の臨床経過等全般的な観察結果より、調査担当医師の主観的評価により「有効、無効、悪化、判定不能」で判定し、「判定不能」を除外した「有効」の割合を有効率とした。
	重点調査事項	①ショック又はショックが疑われる症状の発現と投与速度との関係（対象：全適応症） ②溶血性貧血の発生状況（対象：ITP、川崎病、低・無ガンマ） ③心不全の発生状況（対象：川崎病）
調査結果	安全性	安全性評価対象症例における副作用等発現症例率は 4.85%(87/1794 例)であった。 また、適応症別の副作用等発現症例率は、重症感染症における抗生物質との併用 3.69%(29/785 例)、特発性血小板減少性紫斑病 5.22%(7/134 例)、川崎病の急性期 6.38%(46/721 例)、低又は無ガンマグロブリン血症 3.25%(5/154 例)であった。
	有効性	◇重症感染症における抗生物質との併用 ・担当医師評価による有効率は 87.7%(554/632 例)であった。 ・投与開始から 5 日以内の解熱率は 67.1%(426/635 例)、7 日以内の解熱率は 74.8%(475/635 例)であった。 ・細菌検査陽性の症例のうち、本剤投与後に「陰性化」は 56.6%(94/166 例)、「減少」又は「一部消失」は 17.5%(29/166 例)であった。 ◇特発性血小板減少性紫斑病 ・担当医師評価による有効率は 82.5%(104/126 例)であり、小児 91.9%(34/37 例)、成人 78.7%(70/89 例)であった。 ・血小板数の変化は「増加以上(5 万/ $\mu$ L 以上の増加)」が 73.5%(97/132 例)であり、小児 92.1%(35/38 例)、成人 66.0%(62/94 例)であった。 ・出血症状の変化において、「紫斑」が「軽快以上」であった症例は 84.8%(78/92 例)であった。

調査結果	有効性	<p>◇川崎病の急性期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・担当医師評価による有効率は95.6%(677/708例)であり、「初回治療時」87.0%(610/701例)、「追加治療時」82.4%(89/108例)であった。</li> <li>・投与開始から48時間以内の解熱率は、「初回治療時」70.9%(466/657例)、「追加治療時」57.7%(56/97例)であった。</li> <li>・冠動脈心断層エコー所見において30病日又は退院時に異常が認められた症例は、「初回治療のみ」0.6%(3/471例)、「初回および追加治療」9.2%(8/87例)、「初回治療のみ」と「初回および追加治療」の合計2.0%(11/558例)であった。</li> </ul> <p>◇低又は無ガンマグロブリン血症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・担当医師評価による有効率は95.1%(135/142例)であり、原発性免疫不全症100%(41/41例)、続発性免疫不全症93.1%(94/101例)であった。</li> <li>・観察期間中の感染症罹患率は16.9%(26/154例)であり、原発性免疫不全症14.3%(6/42例)、続発性免疫不全症17.9%(20/112例)であった。重症感染症への罹患率は5.2%(8/154例)であり、原発性免疫不全症0%(0/42例)、続発性免疫不全症7.1%(8/112例)であった。</li> </ul>
	重点調査項目	<p>①ショック又はショックが疑われる症状の発現と投与速度との関係（対象：全適応症） 該当副作用症例5例の本剤投与速度は添付文書に記載の範囲内であり、特徴は認められなかった。</p> <p>②溶血性貧血の発生状況（対象：ITP、川崎病、低・無ガンマ） 該当する副作用の報告はなかった。</p> <p>③心不全の発生状況（対象：川崎病） 該当する副作用の報告はなかった。</p>

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：  
該当資料なし

## 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

人免疫グロブリン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

作用部位：血液・間質液中

作用機序：人免疫グロブリン G の本来保持している生物活性

1) Fab 部に基づく生物活性：抗原との結合性

2) Fc 部に基づく生物活性（完全分子型として）：補体との結合性及び Fc 受容体を有する細胞との結合性に基づいた感染防御及び治療効果を示す。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

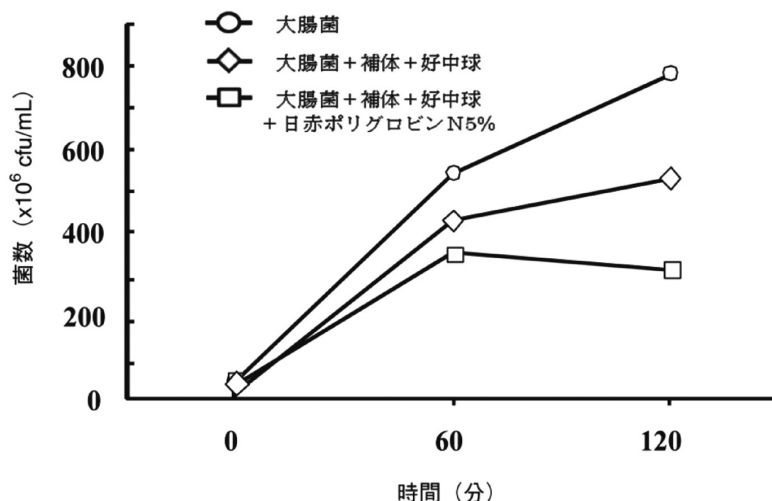
##### 1) 抗体価

献血ポリグロビン N10%は各種細菌、細菌毒素及びウイルス等に対し、高い抗体価と広い抗体スペクトルを有する。

##### 2) オプソニン作用

① *in vitro*における好中球による大腸菌食菌作用におよぼす日赤ポリグロビン N5%のオプソニン効果<sup>26)</sup>

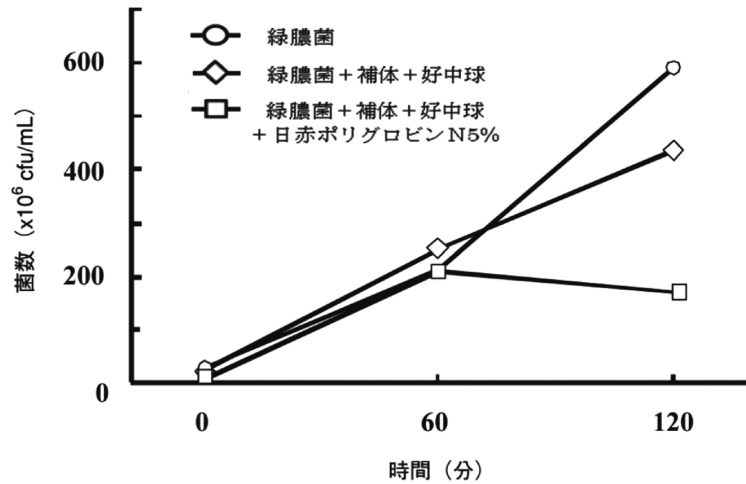
好中球の食菌作用に対する日赤ポリグロビン N5%のオプソニン効果を検討するために、大腸菌を日赤ポリグロビン N5%の存在下、非存在下で補体、好中球と共に反応させ、浮遊大腸菌数の変化を測定した結果、日赤ポリグロビン N5%が添加された群では、処理後 120 分目で明らかに菌数の増加が抑えられた。



好中球による大腸菌食菌作用に対するオプソニン効果

② *in vitro*における好中球による緑膿菌食菌作用におよぼす日赤ポリグロビン N5%のオプソニン効果<sup>28)</sup>

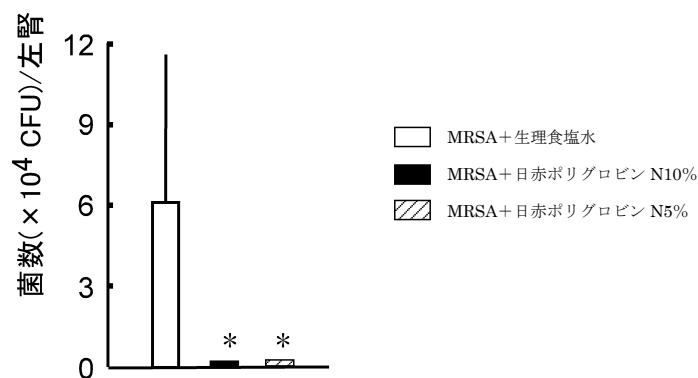
日赤ポリグロビン N5%のオプソニン作用におよぼす効果を調べるために、緑膿菌を日赤ポリグロビン N5%の存在下、非存在下で補体、好中球と共に反応させ、菌数の変化を測定した結果、日赤ポリグロビン N5%を添加した群では、処理後120分目で明らかに菌数の増加が抑えられた。



好中球による緑膿菌食菌作用に対するオプソニン効果

③ 免疫抑制マウスを用いた実験的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染に対する *in vivo* オプソニン効果<sup>27)</sup>

シクロホスファミドを投与された免疫抑制マウスに日赤ポリグロビン N を尾静脈内投与後、MRSA を腹腔内投与し、24 時間後に左腎臓中の菌数を測定した。日赤ポリグロビン N を投与していない群 (生理食塩水投与群) に比べ、日赤ポリグロビン N を投与した群は明らかな左腎臓中 MRSA 数を減少させた。



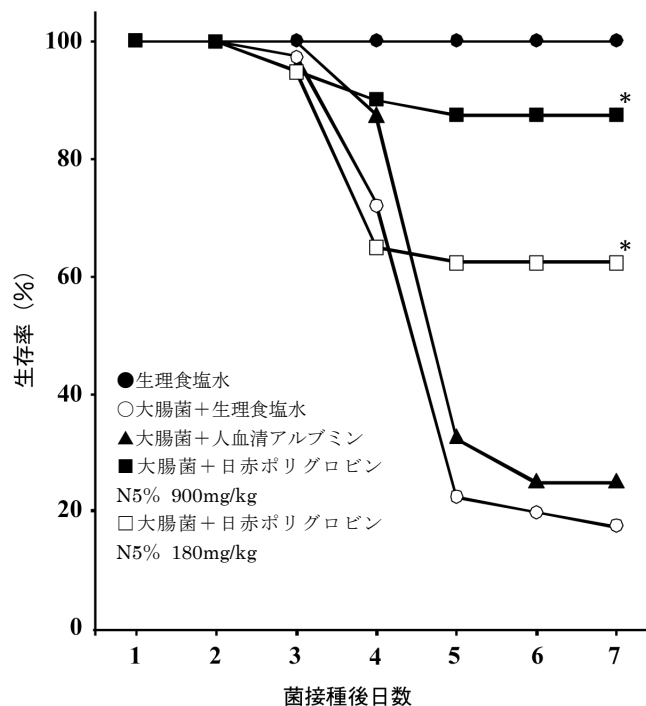
免疫抑制マウスを用いた MRSA 感染に対する日赤ポリグロビン N のオプソニン効果

\* P < 0.05 vs 生理食塩水投与群

### 3) 感染防御作用

#### ① 新生仔ラットを用いた実験的大腸菌感染に対する日赤ポリグロビン N5%の感染防御効果<sup>26)</sup>

大腸菌投与後7日目の新生仔ラットの生存率を検討した。その結果、新生仔ラットに大腸菌を生理食塩水と共に腹腔内投与した群では、7日目で約80%のラットが死亡したのに対し、大腸菌と共に日赤ポリグロビン N5%を900mg/kg 腹腔内投与した群では、90%近く of ラットが生存した。また、日赤ポリグロビン N5%を180mg/kg 投与した群では900mg/kg 投与した群より致死予防効果は低かったが、なお高率で生存した。

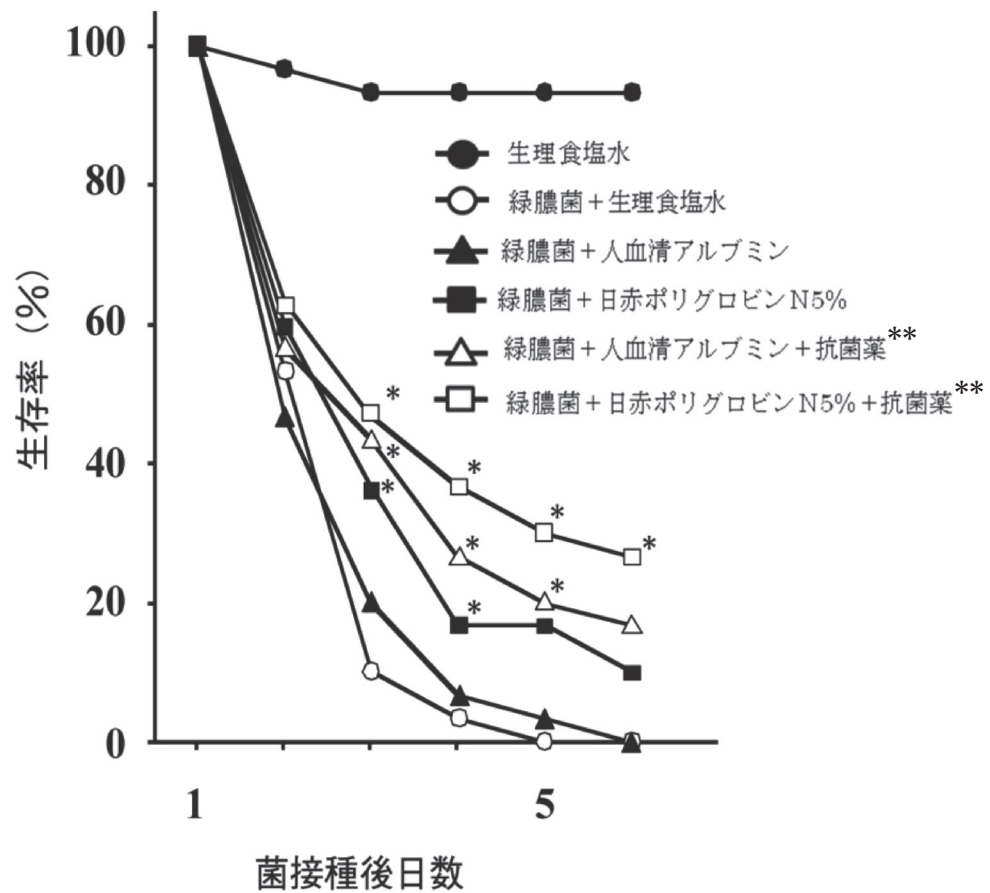


#### 新生仔ラットを用いた実験的大腸菌感染に対する予防効果

\* : P < 0.01 vs 大腸菌+人血清アルブミン投与群、大腸菌+生理食塩水投与群

② 好中球減少マウスを用いた実験的緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビン N5%の予防効果と抗菌薬併用効果<sup>28)</sup>

好中球減少マウスの緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビン N5%の感染防御効果を抗菌薬併用と共に調べ、接種後 6 日間の生存率を検討した。その結果、投与後 3 日目まで急激に生存マウス数の減少が認められ、緑膿菌単独、緑膿菌と人血清アルブミン投与群は、5 日目、6 日目までにそれぞれ全例死亡したが、日赤ポリグロビン N5%投与群では、あらゆる期間で両群に比べ高い生存率を示した。また、日赤ポリグロビン N5%と抗菌薬との併用群は、それぞれの単独投与群よりさらに生存率を上昇させた。

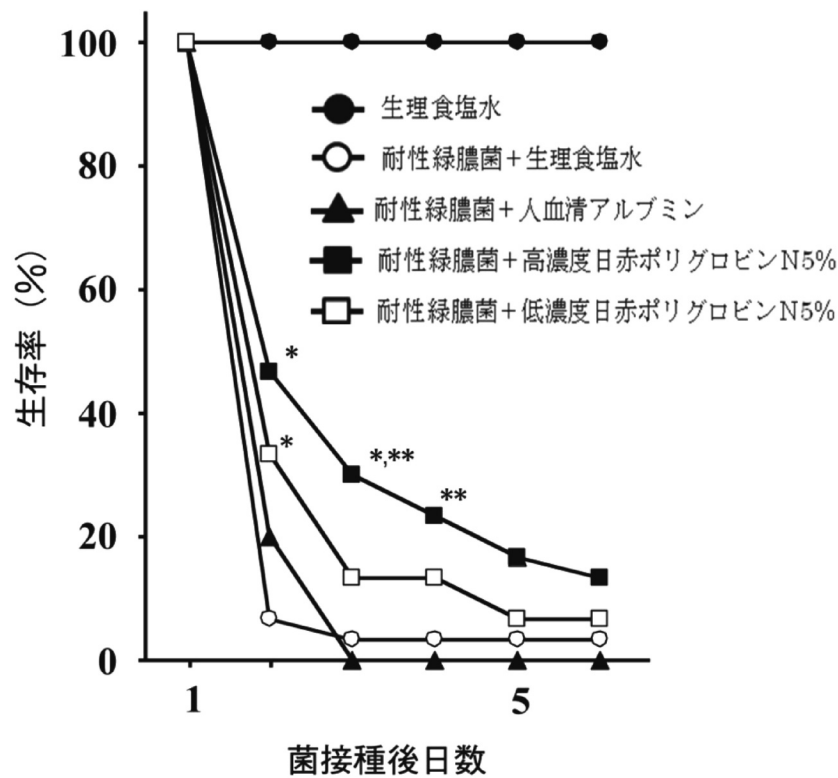


好中球減少マウスを用いた実験的緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビン N5% および抗菌薬併用の効果

- \* :  $P < 0.05$  vs 緑膿菌+生理食塩水投与群
- \*\* : 使用した抗菌薬 ピペラシリン及びトブラマイシン

③ 好中球減少マウスを用いた実験的多剤耐性緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビン N5%の予防効果<sup>28)</sup>

好中球減少マウスを用いた多剤耐性緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビン N5%の生存率におよぼす効果を経時的に追った結果、投与後3日目まで急激に生存マウス数の減少が認められた。緑膿菌と人血清アルブミン投与群は、3日目までに全例死亡したが、高濃度日赤ポリグロビン N5%投与群(900mg/kg)では、3日目で約30%が生存し、低濃度投与群(180mg/kg)でも、約15%が生存した。以後、日赤ポリグロビン N5%投与群はあらゆる期間で生理食塩水、人血清アルブミン投与群に比べ高い生存率を示した。



好中球減少マウスを用いた実験的多剤耐性緑膿菌感染に対する予防効果

\* :  $P < 0.05$  vs 耐性緑膿菌+生理食塩水投与群

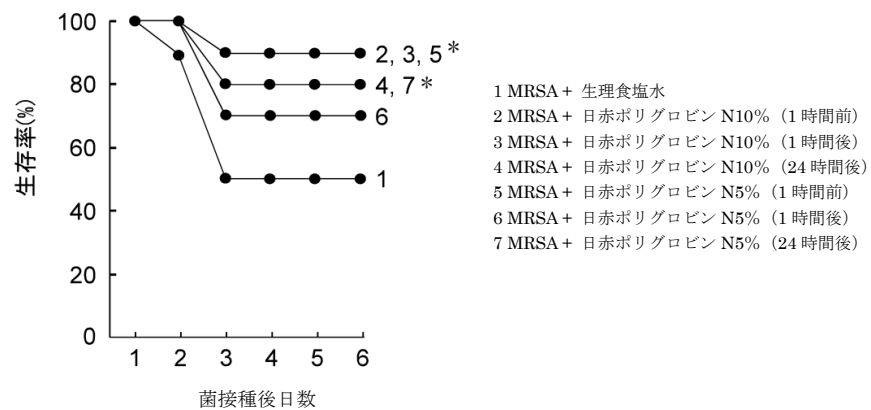
\*\* :  $P < 0.05$  vs 耐性緑膿菌+人血清アルブミン投与群



④ 免疫抑制マウスを用いた実験的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染に対する日赤ポリグロビン N の感染防御効果<sup>27)</sup>

シクロホスファミドを投与された免疫抑制マウスに MRSA を腹腔内投与する 1 時間前及び腹腔内投与した 1 時間後又は 24 時間後に日赤ポリグロビン N5% もしくは日赤ポリグロビン N10% を 250mg/kg 尾静脈投与し、その感染防御効果をマウスの生存率で解析した。生存率は人道的エンドポイントとして 1 週間以内に 20% 以上の体重減少と設定し安楽死後致死として算定した。

MRSA 投与後 3 日目で日赤ポリグロビン N を投与していない免疫抑制マウスは 10 例中 5 例が死亡した。それに比べ、日赤ポリグロビン N を各時期に投与した群については致死抑制効果が認められた。



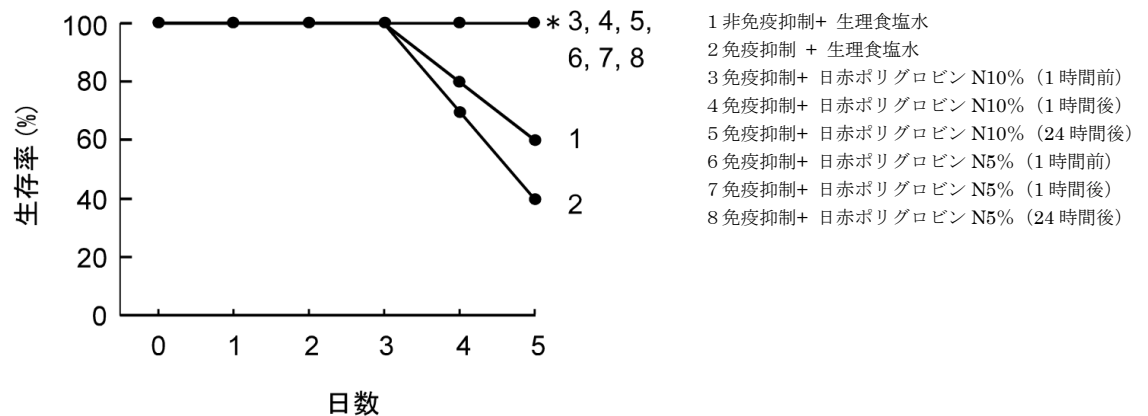
免疫抑制マウスを用いた MRSA ( $5 \times 10^6$ CFU) 感染に対する日赤ポリグロビン N の感染防御効果

\* P < 0.05 vs MRSA + 生理食塩水投与群

⑤ 免疫抑制マウスを用いたインフルエンザウイルス感染に対する日赤ポリグロビン N の感染防御効果<sup>29)</sup>

プレドニソロンを投与された免疫抑制マウスに A 型インフルエンザウイルスを経鼻的に投与した後、1 時間後又は 24 時間後に日赤ポリグロビン N5%もしくは日赤ポリグロビン N10%を 250mg/kg 尾静脈投与し、その感染防御効果をマウスの生存率で解析した。生存率は人道的エンドポイントとして 1 週間以内に 20%以上の体重減少と設定し安楽死後致死として算定した。また、インフルエンザウイルス投与 1 時間前に日赤ポリグロビン N を同様に投与した群についても併せて解析した。プレドニソロン投与による免疫抑制をせず、かつ日赤ポリグロビン N を投与していないマウスはインフルエンザウイルス投与後 5 日目で 10 例中 4 例が死亡した。免疫抑制マウスで日赤ポリグロビン N を投与していない群では 10 例中 6 例が死亡した。

一方、免疫抑制マウスに日赤ポリグロビン N を投与した群はいずれにおいても 10 例全例が生存した。



免疫抑制マウスを用いたインフルエンザウイルス感染に対する日赤ポリグロビン N の感染防御効果

P < 0.05 vs 免疫抑制+生理食塩水投与群

(3) 作用発現時間・持続時間：

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. 血中濃度の推移・測定法」を参照すること。

## VII. 薬物動態に関する項目

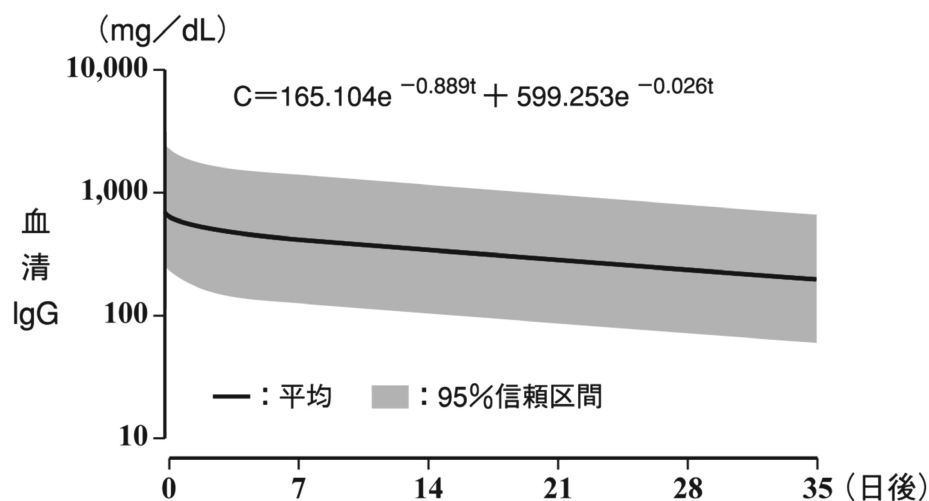
[ポリグロビン N (5%製剤：バイエル薬品株式会社) の試験成績より]

注) 以下に示す試験成績はポリグロビン N (バイエル薬品株式会社) のものであり 5%製剤であることに留意すること。

### 1. 血中濃度の推移・測定法

低又は無ガンマグロブリン血症患者 11 例 (XLA2 例、CVID6 例、IgM 高値を伴う Ig 欠乏症 3 例) について血中半減期を 2-コンパートメント・モデルに基づいて解析され、 $28.6 \pm 2.8$  日 (17.5~49.5 日) と算出された。また個体差が存在することが示された<sup>14)</sup>。

診断名	投与量 (mg/kg)	血中半減期 (日)
CVID	469	17.5
CVID	119	27.7
XLA	192	30.2
XLA	200	27.7
ID with IgM	200	22.4
ID with IgM	81	19.8
CVID	135	49.5
CVID	179	30.5
CVID	125	38.3
ID with IgM	323	30.0
CVID	279	21.2
平均±S.E.		28.6±2.8



血清IgG推移のシミュレーションおよび半減期  
(n=11)

(1) 治療上有効な血中濃度 :

低又は無ガンマグロブリン血症の患者における有効な血中濃度 :

血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 以上に維持することが望ましいとされている<sup>13)</sup>。

「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」の「用法及び用量に関連する使用上の注意」、及びその解説を参照すること。

重症感染症、ITP、川崎病の患者における有効な血中濃度 :

該当資料なし

(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 :

直接静脈内に投与するため、投与直後に最高血中濃度に達する。

(4) 中毒域 :

一般に人免疫グロブリン製剤においては、中毒症状の報告はない。

(5) 食事・併用薬の影響 :

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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 :

該当しない

(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：

該当しない

### 3.吸収

静脈投与なので該当しない。

<参考>

<sup>125</sup>I-標識ポリグロビン N をラット、ウサギに静注し、放射活性を測定した結果、1 分後の血中濃度はピークに達していた。ウサギと比較し、ラットの血中濃度は急速に減少し、3 時間後には約 30%が間質内に移行していたが、24 時間以後はゆっくりと減少した。2 日目から 7 日目の消失半減期はラットで 8.66 日、ウサギでは 4.87 日であった<sup>30)</sup>。

### 4.分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>

ラットに <sup>125</sup>I-標識ポリグロビン N を静注後、放射活性を測定した結果、30 秒後に 2.8%が脳組織中に検出された<sup>30)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに <sup>125</sup>I-標識ポリグロビン N を静注後、1 時間、24 時間及び 3 日後の各組織の放射活性を測定した。その結果、1 時間後ではそのほとんどが血液・血漿及び肺に検出され、肺では血液のほぼ 60%に相当する量であった。

その他主に卵巣、胎盤、腎臓、心臓、骨髄、副腎、脾臓、肝臓、甲状腺、子宮に検出され、雄ラットに比べ肺、卵巣、甲状腺、胎盤、子宮、胎仔を除けばほぼ同等であった。24 時間値では肺では雄ラットとほぼ同じレベルまで減少し、甲状腺では 1 時間値から 3 日値ではほぼ一定値を示し、下顎腺では 24 時間値にピークがみられているが、雄ラットに比べて 24 時間値以後は血液・血漿及び各組織において急速な減少がみられはるかに低い値で、卵巣でも同様であった。

胎仔、羊水では 24 時間値でピークに達し、3 日値にも変動はみられていない。

胎盤では 24 時間値は半減し、3 日値は更に半減した。

子宮では 24 時間値でピークがみられ、3 日値で半減した<sup>31)</sup>。

(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

<参考>

雄ラットに  $^{125}\text{I}$ -標識ポリグロビン N を静注後、5分、1時間、3時間、12時間、24時間、3日及び7日後の各組織の放射活性を測定した。その結果、5分後ではそのほとんどが血液・血漿中に検出され、その他主に肺、骨髄、腎臓、心臓、肝臓、副腎、脾臓、甲状腺に検出された。血液・血漿では以後徐々に減少した。肺、肝臓、副腎では1時間値はほぼ同じで、3時間値以後徐々に減少した。腎臓、脾臓、骨髄では3時間値まではほぼ同じで、12時間値以後徐々に減少した。心臓、胃内容物、腸間膜リンパ節では3時間値にピークに達し、以後徐々に減少した。甲状腺では12時間値でピークに達し減少したが3日値以後、再度徐々に増加傾向にあった。下顎腺では12時間値から3日値まではほぼ同一でピークにあり、以後徐々に減少した。皮膚では3日値から7日値にピークがみられた。7日値までの所見では消化器内内容物の放射活性は非常に少なく、大半の放射活性は体外に排泄されたものと考えられる<sup>31)</sup>。

## 5.代謝

(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 :

該当しない

(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

#### <参考>

ラット、ウサギに  $^{125}\text{I}$ -標識ポリグロビン N を静注し、放射活性を測定した結果、そのほとんどが尿中に排泄された。尿・糞中累積排泄量はラットで 24 時間まで 21.6% で、7 日まで 44.4%、またウサギで 24 時間まで 16.2% で、7 日まで 55.1% であった。ウサギにおける 7 日までの糞中排泄量は尿・糞中累積排泄量の約 2% であった<sup>30)</sup>。胆汁中への排泄は、ラットで 72 時間値が 7.6% で 24 時間までにその 40% が排泄され、ウサギでは 72 時間値が 10.7% で、24 時間までにその 50% が排泄された<sup>31)</sup>。

## 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

腹膜透析：該当資料なし

腹膜透析では腹膜の透過性亢進状態（例えば腹膜炎の存在下）では透析液への移行が増加することが考えられる。

血液透析：該当資料なし

本剤の主成分である免疫グロブリン G は分子量 15～16 万の高分子蛋白であり、血液透析によっては除去されないと考えられる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤は、献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査、製造工程におけるウイルス除去・不活化等の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。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）

#### 【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

<解説>

本剤の再投与により再度ショックが誘発されるおそれがある。

#### 【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

<解説>

本剤の再投与により再度過敏症が誘発されるおそれがあるが、過去に発現した過敏症が重篤でない場合、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられれば慎重に投与する。

### 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

- (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。]
- (2) 腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]
- (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。]



- (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 欠損症の患者は抗 IgA 抗体を獲得している可能性があり、投与された製剤中の IgA と反応が起こる可能性がある。
- (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、急性腎不全発現の報告がある。発症機序は不明だが、承認内の用法及び用量の遵守ならびに腎障害のある患者には慎重に投与すること。「使用上の注意」に使用されている「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更することとしたとの平成 29 年 3 月 14 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡に基づき変更した。
- (3) (4) 静注用人免疫グロブリン製剤の大量療法時に血栓塞栓症（脳梗塞、心筋梗塞等）発現の報告がある。発現時期は主に投与中又は投与終了後 7 日迄に発現しており、発症機序は血液粘度の上昇、心臓への過負荷による血栓形成、血小板数増加、赤血球凝集及び血管への赤血球沈着等が考えられている。脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者又は血栓塞栓症の危険性の高い患者に対しては慎重に投与すること。
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者では、ヒトパルボウイルス B19 により赤血球前駆細胞が破壊され、急激で重症な貧血を生じることがある。ただし、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が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、骨髓系低形成が生じ、持続性の貧血がみられることがある。
- (7) 2g/kg の単回投与において、容量負荷に伴いうつ血性心不全の発現や増悪がみられる可能性がある。

<参考>

静注用人免疫グロブリン 1g/kg/日の 2 日投与で心不全がみられたとの報告がある<sup>32)</sup>。

## 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）、ヒト T リンパ球性ウイルス 1 型（HTLV-1）及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査及び肝機能（ALT（GPT））検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV 及び HIV 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。

また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、有機溶媒/界面活性剤<sup>\*</sup>処理、pH4 の条件下での液状インキュベーション処理によりウイルスを不活化している。

本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

※有機溶媒：リン酸トリ-n-ブチル

界面活性剤：コール酸ナトリウム

- 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除去・不活化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に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分に観察すること。特に小児等に使用する場合には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。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を参照）
- (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。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の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) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病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。
- (6) 川崎病の患者における追加投与は、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（本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない）。

#### <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。」とされていることから記載した。

- (1) ヒトパルボウイルス B19 (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り、また、一般的に健常人での感染は一過性で予後良好とされている。しかし、溶血性・失血性貧血患者が感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者が感染した場合には、持続性の貧血を、また、妊婦が感染した場合には、胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) を起こす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 感染の報告はされているが、免疫グロブリン製剤投与による B19 伝播の報告はない。しかし、現在の血漿分画製剤の製造工程では、B19 等の物理化学的処理に耐性である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。

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 2) の項を記載してある。

<参考>

製造工程のウイルス除去・不活化能を評価するために、GLP 適合施設である第三者研究機関において、ウイルスクリアランス試験を実施している。また、本剤についての感染症関連検査の実施状況は次のとおり。

本剤の感染症関連検査の実施状況 (2021 年 10 月現在)

検査項目		日本赤十字社にて実施	当機構にて実施	
		原料血漿 (献血血液)	原料プール 血漿	最終製品
肝機能	ALT	○		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○		
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○	○	
HBV	HBs 抗原	○	○	
	抗 HBc 抗体	○ <sup>注 2)</sup>		
	HBV-DNA <sup>注 1)</sup>	○	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○	○	
	HCV-RNA <sup>注 1)</sup>	○	○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○	○	
	HIV-RNA <sup>注 1)</sup>	○	○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19 抗原	○		
	B19-DNA <sup>注 1)</sup>			○
HAV	HAV-RNA <sup>注 1)</sup>			○
HEV	HEV-RNA <sup>注 1)</sup>			○

注 1) NAT (核酸増幅検査) により実施

注 2) 抗 HBc 抗体 1.0 未満または抗 HBs 抗体 200mIU/mL 以上のとき「適合」

- (2) 本剤に含有されるたん白質が生体に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が産生することによりショック等が発現することがあるので、投与開始後の経過を十分に観察すること。症状によっては投与を中止し適切な処置をすること。

- (3) 一般に静注用人免疫グロブリン製剤の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 等の大量投与時に、抗 A 抗 B 血液型抗体に起因する溶血性貧血の発症報告が散見される。
- (4) ITP 患者に人免疫グロブリン製剤を投与した後 4 週で判定した結果、血小板数の増加効果は一過性である症例が多かったとの報告があることにより記載した<sup>23)</sup>。
- (5) 一般に小児に発症する急性 ITP は 6 ヶ月以内に自然治癒するものが約 80%を占めるといわれていることから記載した<sup>33)</sup>。
- (6) 川崎病において、IVIG 投与開始後 24～48 時間で解熱傾向及び白血球数、好中球数、CRP 値の低下がみられない不応例が急性期患者の 15～25%程度に存在することが報告されている<sup>34)</sup>。現時点では IVIG の追加投与がもっとも多く行われているが、その基準、投与方法等が確立されていないことから記載した。

## 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：

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。なお、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病に対する大量療法 (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 ヶ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヶ月以上) 延期すること。	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<sup>35)</sup>

人免疫グロブリン製剤投与後の生ワクチン接種：

人免疫グロブリン製剤投与後に残存する抗体によって、生ワクチンの効果が減弱される恐れがある。このため、生ワクチンの接種は人免疫グロブリン製剤投与後、3 ヶ月以上あける。

静注用製剤では、川崎病、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) などの大量療法 (200mg/kg 以上) を行った後は 6 ヶ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹生ワクチン接種は 11 ヶ月以上) あける。

生ワクチン接種後の人免疫グロブリン製剤投与：

この場合も、ワクチンの効果が干渉される可能性がある。一般には、生ワクチンのウイルスが増殖して抗体産生を刺激するまでに 7 日から 10 日かかると考えられるので、生ワクチン接種後 14 日以内に人免疫グロブリン製剤を投与した場合には、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。

なお、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によると、不活化ワクチンについて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：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(参考)

ポリグロビン N (5%製剤：バイエル薬品株式会社) の承認時及び使用成績調査での調査症例 5,260 例中 269 例 (5.11%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。効能又は効果別の副作用発現率は低又は無ガンマグロブリン血症\*\*2.60% (2/77)、重症感染症における抗生物質との併用 3.85% (135/3,510)、特発性血小板減少性紫斑病 10.86% (29/267)、川崎病 8.30% (95/1,144) であった (再審査終了時)。

※※「通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 50~150mg/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 8.97% (78 例/870 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例 (チアノーゼ、血圧低下等) 0.23% (2 例 2 件) であり、重篤な副作用の発現率は 1.15% (10 例 11 件) であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 4.9 例/1,000kg (7 例 8 件) で、そのうちショック 0.7 例/1,000kg (1 例 1 件)、ショック又はショックが疑われる症例 (チアノーゼ、血圧低下等) 1.4 例/1,000kg (2 例 2 件) であった。

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### 1) ショック、アナフィラキシー (0.1~5%未満)：

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、呼吸困難、頻脈、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、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。

#### 2) 肝機能障害、黄疸 (0.1~5%未満)：

AST (GOT)、ALT (GPT)、Al - P、 $\gamma$ -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。

#### 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。

4) 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、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。

5) 血小板減少（頻度不明）：

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。

6) 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]

7) 心不全（頻度不明）：

主として川崎病への大量投与例で、循環血漿（血液）量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、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。なお、心機能の低下している患者においては、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」(7) の項参照]

(3) その他の副作用：

副作用の種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	そう痒	蕁麻疹
循環器			徐脈
血液	好中球減少、好酸球増多	溶血性貧血	白血球減少
消化器	嘔気		嘔吐
その他	発熱、頭痛		体温低下

注) このような症状が発現した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：

<参考>

ポリグロビン N（5%製剤：バイエル薬品株式会社）の承認時および使用成績調査（低又は無ガンマグロブリン血症・重症感染症・ITP は 1991 年 6 月 28 日～1997 年 6 月 27 日の合計、川崎病は 1997 年 4 月 22 日～2001 年 4 月 21 日の合計 5,260 例の副作用発現率）

		低又は無ガンマグロブリン血症		重症感染症		ITP		川崎病		その他		合計	
調査症例数		77		3510		267		1144		262		5260	
発現件数		4		290		44		137		20		495	
発現症例数		2		135		29		95		8		269	
発現率 (%)		2.60		3.85		10.86		8.30		3.05		5.11	
		低又は無ガンマグロブリン血症		重症感染症		ITP		川崎病		その他		合計	
		件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)
臨床 症状	皮膚・皮膚付属器系	1	1.30	8	0.23	4	1.50	8	0.70	0	0	21	0.40
	発疹	0	0	5	0.14	3	1.12	4	0.35	0	0	12	0.23
	癢痒	1	1.30	0	0	1	0.37	0	0	0	0	2	0.04
	蕁麻疹	0	0	2	0.06	0	0	2	0.17	0	0	4	0.08
	紅斑	0	0	1	0.03	0	0	2	0.17	0	0	3	0.06
	膨疹	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	丘疹	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	筋・骨格系	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	関節痛	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	中枢・末梢神経系	1	1.30	2	0.06	6	2.25	1	0.09	0	0	10	0.19
	頭痛	0	0	1	0.03	5	1.87	1	0.09	0	0	7	0.13
	舌しびれ	1	1.30	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	頭重	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	振戦	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	自律神経系	1	1.30	1	0.03	0	0	0	0	0	0	2	0.04
	流涙	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	顔色不良	1	1.30	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	消化管系	1	1.30	0	0	4	1.50	2	0.17	0	0	7	0.13
	嘔気	1	1.30	0	0	3	1.12	1	0.09	0	0	5	0.10
	悪心	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	嘔吐	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	心・血管（一般）系	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	血圧低下	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	血管（心臓外）系	0	0	1	0.03	0	0	1	0.09	0	0	2	0.04
	静脈炎	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	アレルギー性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	呼吸器系	0	0	2	0.06	1	0.37	1	0.09	0	0	4	0.08
	頻呼吸	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	鼻漏	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	咳嗽	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	呼吸困難	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	気管支喘息	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
一般的全身系	0	0	3	0.09	11	4.12	5	0.44	0	0	19	0.36	
発熱	0	0	1	0.03	11	4.12	3	0.26	0	0	15	0.29	
胸部不快感	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
胸部圧迫感	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
熱感	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02	
低体温	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
顔面潮紅	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	

		低又は無ガンマグロブリン血症		重症感染症		ITP		川崎病		その他		合計	
		件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)
臨床症状	適用部位	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	注射部発赤	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
臨床検査値異常	肝臓・胆管系												
	GOT 上昇	0	0	75	2.14	4	1.50	27	2.36	5	1.91	108	2.05
	GPT 上昇	0	0	72	2.05	4	1.50	20	1.75	5	1.91	104	1.98
	γ-GTP 上昇	0	0	27	0.77	0	0	1	0.09	4	1.53	32	0.61
	血清トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	Al-P 上昇	0	0	36	1.03	0	0	1	0.09	1	0.38	38	0.72
	LDH 上昇	0	0	23	0.66	1	0.37	3	0.26	1	0.38	28	0.53
	ビリルビン値上昇	0	0	6	0.17	1	0.37	0	0	1	0.38	8	0.15
	肝機能障害	0	0	1	0.03	0	0	23	2.01	0	0	24	0.46
	泌尿器系												
	BUN 上昇	0	0	9	0.26	0	0	1	0.09	0	0	10	0.19
	血中クレアチニン上昇	0	0	6	0.17	0	0	0	0	0	0	6	0.11
	尿中白血球増加	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	尿円柱	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	顕微鏡的血尿	0	0	1	0.03	0	0	1	0.09	0	0	2	0.04
	尿蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	代謝・栄養系												
	尿糖	0	0	2	0.06	2	0.75	1	0.09	0	0	5	0.10
	血清総蛋白上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	赤血球系												
	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1	0.09	1	0.38	2	0.04
	赤血球減少	0	0	1	0.03	0	0	0	0	1	0.38	2	0.04
	貧血*1	0	0	3	0.09	0	0	1	0.09	0	0	4	0.08
	直接クームス陽性	0	0	0	0	0	0	3	0.26	0	0	3	0.06
	白血球・網内系												
	白血球増多*2	0	0	4	0.11	1	0.37	12	1.05	1	0.38	19	0.36
	白血球減少*3	0	0	2	0.06	0	0	15	1.31	0	0	16	0.30
	汎血球減少	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	血小板・出血凝固系												
	血小板減少	0	0	3	0.09	0	0	0	0	0	0	3	0.06
	血小板増多	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	抵抗機構系												
CH <sub>50</sub> 上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
血清補体価低下	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	

\*1: 赤芽球瘡 1 件を含む \*2: 幼若白血球の出現、好塩基球増多、リンパ球増多、白血球増多、好酸球増多、単球増多  
\*3: 白血球減少、好中球減少 (器官別大分類は発現症例数として記載)

(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：

1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者には投与しないこと。



- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある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。
- 3) IgA 欠損症の患者には慎重に投与すること。[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.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、心臓血管障害又はその既往のある患者、高齢者、血管障害を有する高齢者などがあげられてい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。[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）が起こる可能性がある。]

### <解説>

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には次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」に記載している（「慎重投与」(5) (6) の解説を参照）。

・妊婦	流産、胎児水腫、胎児死亡を起こすことがある。
・溶血性、失血性貧血の患者	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。
・免疫不全患者、免疫抑制状態の患者	持続性の貧血を起こすことがある。

## 11.小児等への投与

低出生体重児、新生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は確立していないことから設定した。

## 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。

### <解説>

人免疫グロブリン製剤には、多くの献血者（供血者）からの血漿を原料としているため、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が含まれている。製剤の投与後に梅毒等の抗体が陽性を示すことが知られていることから、人免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者が上記のように抗体陽性になる可能性があることに関して昭和63年6月16日付薬安第64号により、人免疫グロブリン製剤に共通する「使用上の注意」として記載するように通知された。

加えて製剤中には各種自己抗体も含まれており、製剤投与後の血中にこれらの抗体も一時的に検出されることがある。静注用人免疫グロブリン製剤の大量投与を行う効能・効果が追加されたこと等により、製剤投与後に抗GAD抗体等の自己抗体が検出されたとする報告を集積している。そのため、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に加えて、自己抗体が含まれることを追記した。本剤の投与後に、一過性に各種感染性の病原体又はその産生物質の他、各種自己抗体の検査で陽性を示す可能性があるため、投与後の臨床診断には注意を要する。

## 13.過量投与

該当資料なし

## 14.適用上の注意

### (1) 調製時：

他剤との混合注射を避けること。

### (2) 投与時：

- 1) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。
- 2) 本剤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) 凍結した溶液は使用しないこと。
- 4) 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。]
- 5) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。[乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。]

<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ので他剤との混合注射をさける必要があることから設定した。

(2)

1) 生物学的製剤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。

2) シリコンオイルが内壁に塗布されているシリンジを用いて静注用グロブリンを投与する際、シリンジ内に浮遊物が発生する可能性がある。

これは特定の条件下において発生する事象であるが、シリンジを用いて本剤を投与する際には、次の事項に留意する。

◎ 本剤をシリンジに採取する際は、内径の大きな注射針を用いて穏やかに吸引する。注射針の内径が小さい場合、同じ時間で吸引すると流速が速くなるため、シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、浮遊物が生成しやすくなると考えられる。内径の大きな注射針を用いるなどして穏やかに吸引する。

◎ 本剤をシリンジに吸引する際は、できるだけ空気層を作らないようにする。シリンジ内に空気層が多いほど浮遊物が生成しやすくなる。できるだけ空気層を作らないようにシリンジに採取する。

◎ 本剤をシリンジ内に採取した後は、できるだけ振動を与えないようにして、空気層を除くとともに、速やかに投与する。振動によりシリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、浮遊物が生成されやすくなると考えられるので、吸引後は、振動を与えないようにする。

また、空気層を除かず放置すると時間の経過とともに浮遊物が生成することがあるので、シリンジへ採取後は、速やかに空気層を取り除き、投与する。

なお、薬液中に白色浮遊物が認められた場合は、使用しない。

3) たん白製剤の一般的注意として設定した。

4) たん白製剤の一般的注意として設定した。

5) 日赤ポリグロビン N を川崎病の急性期に使用し、点滴漏れにより投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた乳幼児の症例が報告された。本事象は、投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意することで回避できることから、注意喚起を図るため設定した。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

〔ポリグロビン N（5%製剤：バイエル薬品株式会社）の試験成績より〕

注）以下に示す試験成績はポリグロビン N（バイエル薬品株式会社）のものであり 5%製剤であることに留意すること。

### 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）：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 [投与経路]	試験成績
中枢神経系	自発運動に対する作用	Animex 法	マウス	500mg/kg [i.v.]	作用なし
	抗けいれん作用	電撃けいれん	マウス	500mg/kg [i.v.]	同上
	睡眠増強作用	チオペンタールナトリウム睡眠	マウス	500mg/kg [i.v.]	同上
自律神経系	摘出回腸に対する作用	Magnus 法	モルモット	$5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4} \text{g/mL}$ [in vitro]	自動運動、Acetylcholine ( $3 \times 10^{-8} \text{g/mL}$ ) 収縮、Histamine ( $10^{-7} \text{g/mL}$ ) 収縮：作用なし
	生体位小腸運動に対する作用	バルーン法	ウサギ	100,200,500mg/kg [i.v.]	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸数に対する作用	気道温度測定	ウサギ	100,200,500mg/kg [i.v.]	同上
	血圧に対する作用	直接法	ウサギ	100,200,500mg/kg [i.v.]	同上
			ラット	200mg/kg [i.v.]	同上
			サルモネラ菌敗血症ラット	500mg/kg [i.v.]	同上
			SQ 20881* 処理ラット	250mg/kg [i.v.]	同上
			ネコ	50,500mg/kg [i.v.]	同上
	心拍数に対する作用	心電図より算出	ウサギ	100,200,500mg/kg [i.v.]	同上
		脈波測定	ラット	200mg/kg [i.v.]	同上
サルモネラ菌敗血症ラット	500mg/kg [i.v.]		同上		
血流量に対する作用	プローブ法	ウサギ	100,200,500mg/kg [i.v.]	同上	

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 [投与経路]	試験成績
呼吸・循環器系	心電図に対する作用		ウサギ	100,200,500mg/kg [i.v.]	R波軽度増高: $\geq 200\text{mg/kg}$
			ラット	200mg/kg [i.v.]	作用なし
	血液pH、血液ガス等に対する作用	pH PO <sub>2</sub> PCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 総CO <sub>2</sub>	ウサギ	200mg/kg [i.v.]	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 、総CO <sub>2</sub> 上昇 (酸負荷に対する正常な代償性反応である)
			サルモネラ菌 敗血症ラット	500mg/kg [i.v.]	作用なし
			呼吸性アシドーシスラット (人工呼吸下)	1000mg/kg [i.v.]	同上
その他作用	血液凝固系に対する作用	プロトロンビン時間	ウサギ	200mg/kg [i.v.]	作用なし
	血液学的パラメータに対する作用	血小板数、白血球数、ヘマトクリット値、フィブリンノーゲン量	ラット	200mg/kg [i.v.]	同上
			ウサギ	200mg/kg [i.v.]	同上

※キニナーゼII/アンジオテンシン転換酵素阻害剤

#### (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：

投与可能な最大用量の投与で死亡例は認められず、本剤の急性毒性は極めて弱いものであった。静脈内投与時いずれの動物種においても浮腫が、イヌで嘔吐、静脈怒張及び紅潮が認められた以外、本剤に起因する毒性症状は認められなかった。

LD<sub>50</sub> 値（観察期間 14 日間）

動物種		経口*1	皮下*2	静脈内*3
マウス ICR6 週齢	♂	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
	♀	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
ラット SD6 週齢	♂	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
	♀	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
幼若ラット SD3 週齢	♂	—	—	> 5.0g/kg
	♀	—	—	> 5.0g/kg
イヌ Beagle7~8 カ月齢	♂	—	—	> 5.0g/kg

\*1：220mL/kg (1mL/min)

\*2：220mL/kg

\*3：マウス、ラット：110mL/kg (0.4mL/min)、幼若ラット：50~100mL/kg (1mL/min)、イヌ：25~100mL/kg (20mL/min)

**(2) 反復投与毒性試験：**

ポリグロビン N のラット 4 週間静脈内投与では、最低用量である 250mg/kg から異種蛋白投与に起因する種々の変化が認められたが、本剤の直接的毒性を示唆する変化は 1000mg/kg までの用量では認められなかった。すなわち異種蛋白投与により産生された抗体を介し生じた溶血性貧血に基づく血液学的変化（赤血球数、Hb の低下等）及び GOT、LDH の上昇、その代償的变化である脾臓におけるうっ血、髄外造血亢進及び肥大、肝臓における髄外造血亢進及び肥大、蛋白大量投与による血清蛋白の増加及び腎糸球体におけるエオジン好染性硝子様滴、基底膜肥厚等の軽度な変化が用量依存的に認められた。なお、これらの変化はいずれも 4 週間の休薬により、回復又は回復傾向が認められた。

一方、上記変化はいずれもその他の人免疫グロブリン製剤をラットに静脈内投与した際に通常認められるものであった。

**(3) 生殖発生毒性試験：**

該当資料なし

**(4) その他の特殊毒性：**

抗原性：ポリグロビン N を投与した ITP 患者の血清を用いた受身赤血球凝集反応の結果、ヒトに対しては抗体を産生しないことが示唆された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL

献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL

献血ポリグロビン N10%静注 10g/100mL

特定生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：人免疫グロブリン G 生物由来成分

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：国家検定合格の日から 2 年間（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示してある。）

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避けて 10℃以下で保存すること。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 1. 記録の保存：

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その名称（販売名）、製造番号、投与した日、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。

#### 2. ゴム栓に針を挿入する際に、斜めに刺したり、あるいは、ねじって刺すとゴム片が薬液中に混入するおそれがあるので、ゴム栓への針刺はゴム栓に垂直に、ゆっくりと刺すこと。ゴム片が混入した場合には使用しないこと。

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

未使用の血漿分画製剤は通常、非感染性廃棄物として扱うが、使用済みの製剤については形状、排出場所、感染症の種類によって感染性廃棄物扱いになるので、環境省作成の「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」に従い取り扱うこと。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について：

該当しない

### 5. 承認条件等

本剤の承認時において、承認条件等は付加されていない。

## 6.包装

献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL 1バイアル  
献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL 1バイアル  
献血ポリグロビン N10%静注 10g/100mL 1バイアル

## 7.容器の材質

バイアル：無色透明の軟質ガラス（日局 一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合）  
ゴム栓：塩素化ブチル系ラバー（日局 一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合）  
アルミキャップ部：アルミ  
キャップ：ポリプロピレン  
ラベル：ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート

## 8.同一成分・同効薬

同一成分薬：

献血ポリグロビン N5%静注 0.5g/10mL  
献血ポリグロビン N5%静注 2.5g/50mL  
献血ポリグロビン N5%静注 5g/100mL

同効薬：

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン  
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン  
乾燥スルホ化人免疫グロブリン  
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン  
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

## 9.国際誕生年月日

該当しない

## 10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL	2016年5月19日	22800AMX00408000
献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL	2015年6月30日	22700AMX00684000
献血ポリグロビン N10%静注 10g/100mL	(販売名変更に係る代替新規承認)	22700AMX00685000

注) 旧販売名：日赤ポリグロビン N10%静注 5g/50mL  
日赤ポリグロビン N10%静注 10g/100mL  
承認年月日：2012年8月8日



11.薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL	2016年12月9日
献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL	2015年12月11日 (販売名変更に係る代替新規承認)
献血ポリグロビン N10%静注 10g/100mL	

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

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14.再審査期間

該当しない

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
献血ポリグロビン N10%静注 2.5g/25mL	1252354010101	6343427A6023	622523501
献血ポリグロビン N10%静注 5g/50mL	1219227020102	6343427A4039	622192202
献血ポリグロビン N10%静注 10g/100mL	1219234020102	6343427A5035	622192302

17.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Lundblad J. L, et al. Comparative Studies of Impurities in Intravenous Immunoglobulin Preparations. REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES. 1986, 8 (4Suppl. ) , S382 - 390.
- 2) Day N. K, et al. Adverse Reactions in Selected Patients Following Intravenous Infusions of Gamma Globulin. The American Journal of Medicine. 1984, 76 (3A) , 25 - 32.
- 3) 木村 能章, 他. 静注用人免疫グロブリン (C - 425) の高次構造. 基礎と臨床. 1989, 23 (6) , 2173 - 2181.
- 4) Mitra G, et al. Inactivation of Viruses during Preparation of Immunoglobulins. Colloque INSERM. 1989, 175, 405 - 412.
- 5) Schroeder D. D, et al. Australia Antigen : Distribution during Cohn Ethanol Fractionation of Human Plasma. Science. 1970, 168, 1462 - 1464.
- 6) Mitra G, et al. Elimination of infectious retroviruses during preparation of immunoglobulins. TRANSFUSION. 1986, 26 (4) , 394 - 397.
- 7) Louie R. E, et al. Inactivation of Hepatitis C Virus in Low pH Intravenous Immunoglobulin. Biologicals. 1994, 22, 13 - 19.
- 8) McCue J. P, et al. Three Generations of Immunoglobulin G Preparations for Clinical Use. REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES. 1986 , 8 (4Suppl. ) , S374 - 381.
- 9) 菌部 友良. 川崎病免疫グロブリン療法の問題点. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2000, 13 (1) , 63 - 68.
- 10) IMMUNE GLOBULIN INTRAVENOUS (HUMAN) , USP DI (United States Pharmacopeial Dispensing Information) . 1998, 1624 - 1628.
- 11) Nydegger, U. E. , et al. Drug Safety 1999, 21 (3) , 171-185
- 12) 原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班. “診断・治療指針 (医療従事者向け) 原発性免疫不全症候群”. 難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp>) : 情報更新日 平成 19 年 8 月 14 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. 2007, 17 (1) , 31-37.
- 14) 崎山 幸雄, 他. 低 (無) ガンマグロブリン血症に対する液状 intact 型人免疫グロブリン製剤 (C - 425) 置換療法の臨床評価成績. 臨床免疫. 1989, 21, 980 - 990.
- 15) Liese J. G, et al. High-vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. Am J Dis Child. 1992, 146 (3) , 335-339.
- 16) Roifman C. M, et al. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet. 1987, 1 (8541) , 1075-1077.

- 17) Roifman C. M, et al. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. *Pediatr Infect Dis J.* 1988, 7 (5Suppl) , S92-96.
- 18) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1988, 319 (14) , 902-907.
- 19) 西村 忠史, 他. 小児における重症並びに難治性感染症に対する静注用人免疫グロブリン (C - 425) の臨床検討. *感染症学雑誌.* 1990, 64 (1) , 34 - 53.
- 20) 北村 聖, 他. 内科領域の重症感染症に対する静注用液状人免疫グロブリン製剤 C - 425 の抗生剤との併用効果. *感染症学雑誌.* 1990, 64 (1) , 19 - 33.
- 21) 三島 好雄, 他. 外科領域の重症感染症に対する静注用液状人免疫グロブリン製剤 (C - 425) の抗生剤との併用効果. *感染症学雑誌.* 1990, 64 (1) , 54 - 63.
- 22) 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.* 2000, 48, 199 - 217.
- 23) 安永 幸二郎, 他. 特発性血小板減少性紫斑病に対する C - 425 の臨床効果—多施設臨床試験—. *内科宝函,* 1989, 36, 335 - 356.
- 24) 尾内 善四郎, 他. 川崎病に対する pH4 処理酸性人免疫グロブリン (C - 425) の臨床評価—乾燥スルホ化人免疫グロブリンとの無作為化群間比較試験—. *Progress in Medicine.* 1995, 15, 1269 - 1279.
- 25) Sato N, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease : Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatrics International.* 1999, 41 (1) , 1 - 7.
- 26) 山本 栄二, 他. 献血由来静注用人免疫グロブリン製剤 (IVIG) についての薬効薬理作用—I. 新生仔ラットを用いた実験的大腸菌感染に対する IVIG の感染防御効果—. *薬理と臨床.* 2006, 16 (2) , 133-139.
- 27) 野口 幸一, 他. 献血由来静注用人免疫グロブリン製剤 (IVIG) の生体防御増強作用—I. 免疫抑制マウスを用いた実験的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染に対する 10%IVIG の感染防御効果—薬理と臨床. 2012, 22 (3) , 153-160.
- 28) 平井 俊朗, 他. 献血由来静注用人免疫グロブリン製剤 (IVIG) についての薬効薬理作用—II. 好中球減少マウスにおける実験的緑膿菌感染症に対する IVIG の感染防御効果—. *薬理と臨床.* 2006, 16 (2) , 141-149.
- 29) 野口 幸一, 他. 献血由来静注用人免疫グロブリン製剤 (IVIG) の生体防御増強作用—II. 免疫抑制マウスを用いた実験的ウイルス感染に対する 10%IVIG の感染防御効果—薬理と臨床. 2012, 22 (3) , 161-168.
- 30) Kobayashi Y, et al. The metabolism and kinetics of <sup>125</sup>I - labeled human intravenous IgG preparation (C - 425) in rats and rabbits. I. Blood clearance, excretion into urine and feces, and brain uptake. *EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS,* 1989, 14 (1) , 35 - 42.
- 31) Kobayashi Y, et al. The metabolism and kinetics of <sup>125</sup>I - labeled intravenous human IgG preparation (C - 425) in rats and rabbits. II. Excretion into bile, tissue distribution and placental permeability. *EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS,* 1989, 14 (1) , 43 - 56.

- 32) 嶋田 恵子, 他. 超大量 $\gamma$ -グロブリン投与後心不全を呈した川崎病の1例. *Progress in Medicine*. 2000, 20 (7), 1376 - 1379.
- 33) 藤沢 康司. 小児 ITP の特異性と治療法. *血液フロンティア*, 2004, 14 (12), 1983 - 1991.
- 34) 佐地 勉, 他. 川崎病急性期治療のガイドライン. *日本小児循環器学会雑誌*. 2004, 20 (1), 54 - 62.
- 35) 木村 三生夫. 他, 予防接種の手引き (第12版), 2008, 113.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

輸出は行っていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

#### (2) 小児等への投与に関する情報

該当しない

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし