

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2008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）
特定生物由来製品 処方箋医薬品	献血グロベニン[®]-I 静注用 500mg
特定生物由来製品 処方箋医薬品	献血グロベニン[®]-I 静注用 2500mg
特定生物由来製品 処方箋医薬品	献血グロベニン[®]-I 静注用 5000mg
	生物学的製剤基準 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン kenketu glovenin[®]-I for I. V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg

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	献血グロベニン[®]-I 静注用500mg ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 500mg 1瓶(溶解液 10mL添付) 献血グロベニン[®]-I 静注用2500mg ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 2,500mg 1瓶(溶解液 50mL添付) 献血グロベニン[®]-I 静注用5000mg ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 5,000mg 1瓶(溶解液100mL添付)
一般名	和名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 洋名：Freeze-dried Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 6月23日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日(販売名変更による) 発売年月日：1991年11月13日(2,500mg製剤) 1992年10月16日(500mg製剤) 2001年11月 9日(5,000mg製剤)
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：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 I F は2022年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	46
I-1 開発の経緯	1	VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	46
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	46
II. 名称に関する項目	3	VIII-5 慎重投与内容とその理由	46
II-1 販売名	3	VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	47
II-2 一般名	3	VIII-7 相互作用	51
II-3 構造式又は示性式	3	VIII-8 副作用	52
II-4 分子式及び分子量	3	VIII-9 高齢者への投与	61
II-5 化学名(命名法)	3	VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	61
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VIII-11 小児等への投与	61
II-7 CAS登録番号	3	VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	62
III. 有効成分に関する項目	4	VIII-13 過量投与	62
III-1 物理化学的性質	4	VIII-14 適用上の注意	62
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	VIII-15 その他の注意	62
III-3 有効成分の確認試験法	4	VIII-16 その他	62
III-4 有効成分の定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	63
IV. 製剤に関する項目	5	IX-1 薬理試験	63
IV-1 剤形	5	IX-2 毒性試験	63
IV-2 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	64
IV-3 注射剤の調製法	5	X-1 規制区分	64
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X-2 有効期間又は使用期限	64
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	6	X-3 貯法・保存条件	64
IV-6 溶解後の安定性	8	X-4 薬剤取扱い上の注意点	64
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	X-5 承認条件等	64
IV-8 生物学的試験法	11	X-6 包装	64
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	11	X-7 容器の材質	64
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	11	X-8 同一成分・同効薬	64
IV-11 力価	11	X-9 国際誕生年月日	65
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	11	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	65
IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報	11	X-11 薬価基準収載年月日	65
IV-14 その他	11	X-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	65
V. 治療に関する項目	12	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	66
V-1 効能又は効果	12	X-14 再審査期間	66
V-2 用法及び用量	14	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	66
V-3 臨床成績	18	X-16 各種コード	67
VI. 薬効薬理に関する項目	39	X-17 保険給付上の注意	67
VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39	XI. 文献	68
VI-2 薬理作用	39	XI-1 引用文献	68
VII. 薬物動態に関する項目	43	XI-2 その他の参考文献	69
VII-1 血中濃度の推移・測定法	43	XII. 参考資料	69
VII-2 薬物速度論的パラメータ	43	XII-1 主な外国での発売状況	69
VII-3 吸収	43	XII-2 海外における臨床支援情報	69
VII-4 分布	44	XIII. 備考	69
VII-5 代謝	44		
VII-6 排泄	44		
VII-7 透析等による除去率	45		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	46		
VIII-1 警告内容とその理由	46		

I. 概要に関する項目

I-1 開発の経緯

ガンマグロブリン製剤は、筋注用製剤として感染症の治療及び予防等に使用されてきたが、筋肉内に注射するため血液中に移行するまでに時間がかかり、また、大量に投与することができなかった。本剤開発当時使用されていた静注用製剤は、酵素処理等の修飾を施したものであった。

そこで本剤は1984年、国産技術によりポリエチレングリコール4000処理及び陰イオン交換体処理法を組み合わせ分画精製した非修飾型(インタクト)の静注用人免疫グロブリン製剤として開発された(グロベニン-Iとして)。なお、本剤は日本国内で日本赤十字社が採血した献血血漿を原料として製造された製剤であるので、献血由来であることを明確にするために、1991年7月に「献血グロベニン-Iニチヤク」の製品名で承認を取得し、2009年6月に医療事故防止を図るため、販売名を「献血グロベニン-I 静注用500mg」、「献血グロベニン-I 静注用2500mg」、「献血グロベニン-I 静注用5000mg」に変更した。

現在までに「無又は低ガンマグロブリン血症」、「重症感染症における抗生物質との併用」、「特発性血小板減少性紫斑病」、「川崎病の急性期」、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」、「天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」に関する再審査結果が、また、「重症感染症における抗生物質との併用」に関する再評価結果が公示されているが、いずれも「「効能・効果」、「用法・用量」に特に問題ない(有用性が認められるもの)」との結果であった。なお、「特発性血小板減少性紫斑病」は1986年1月(グロベニン-Iとして)、「川崎病の急性期」は1993年7月、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」は1999年6月に追加承認を取得した。また、「川崎病の急性期」の用法・用量については2003年7月に「2g/kg 単回投与、適宜減量」の追加承認を、「無又は低ガンマグロブリン血症」の用法・用量については2010年5月に「200~600mg/kg/回、3~4週間隔、適宜増減」の一部変更承認を取得した。2008年5月には製品の安定性を向上させ、従来の冷所保存から室内での保存(30℃以下に凍結を避けて保存)を可能とした。2008年10月には、「天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」、2014年7月には、「スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)」、2015年11月には、「水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」、2016年9月には、「ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)」、2016年12月には「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)」、2020年6月には「血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)」、2021年3月には「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)」、さらに2022年9月には「全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)」の追加承認を取得した。

2022年10月に武田薬品工業株式会社が日本製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

I-2 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・本剤は「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下」の適応症を初めて承認取得した静注用人免疫グロブリン製剤であり、9年間の使用成績調査を行った結果、「有効性、安全性等については特に問題ない(有用性が認められる)」との再審査結果が通知された(平成22年10月1日付、薬食発1001第3号)。さらに「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)」についても適応症を承認取得している。
- ・本剤は「天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」の適応症を初めて承認取得した静注用人免疫グロブリン製剤であり、3年間の使用成績調査を行った結果、「有効性、安全性等については特に問題ない(有用性が認められる)」との再審査結果が通知された(平成27年6月25日付、薬食審査発0625第

1号)。

- 本剤は「ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)」の適応症を初めて承認取得した静注用人免疫グロブリン製剤である。
- 本剤は「水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」の適応症を初めて承認取得した静注用人免疫グロブリン製剤である。
- 本剤は、ポリエチレングリコール 4000 処理及び陰イオン交換体処理法により、生体内にある免疫グロブリン(IgG)をそのままの形で製剤化した静注用人免疫グロブリン製剤である。
- ウイルス除去を目的としてウイルス除去膜によるろ過処理を施している。
- 投与直後から抗体活性並びに Fc 活性に由来する食食能促進作用(オプソニン効果)を発揮する。
- 血中半減期が長く、正常人の IgG とほぼ同等である(健康成人:平均 17.7 日、無又は低ガンマグロブリン血症:平均 34.3 日)。
- 国内で日本赤十字社が採血し、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつヒトパルボウイルス B19 抗原、ALT(GPT)値でスクリーニングし、さらに HBV、HCV 及び HIV についての核酸増幅検査(NAT)を行った献血者の血漿のみを使用している。
- 最終製品については HBV、HCV、HAV、HIV、ヒトパルボウイルス B19 についての核酸増幅検査(NAT)を実施している。
- 利便性と廃棄物の軽減を図るため、吊り具一体型のラベル(ハンガーラベル)を採用している(2,500mg 製剤、5,000mg 製剤)。
- 貯法が「30℃以下に凍結を避けて保存」であるので、冷蔵庫に入れる必要がなく(室温保存)、緊急時・災害時用としての常備が可能である。
- 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液と混合注射可能な静注用人免疫グロブリン製剤である。

9. 適用上の注意(添付文書より抜粋)

5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。

- 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全があらわれることがある。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「VIII-8 副作用(1)副作用の概要 1)重大な副作用と初期症状」を参照)

II. 名称に関する項目

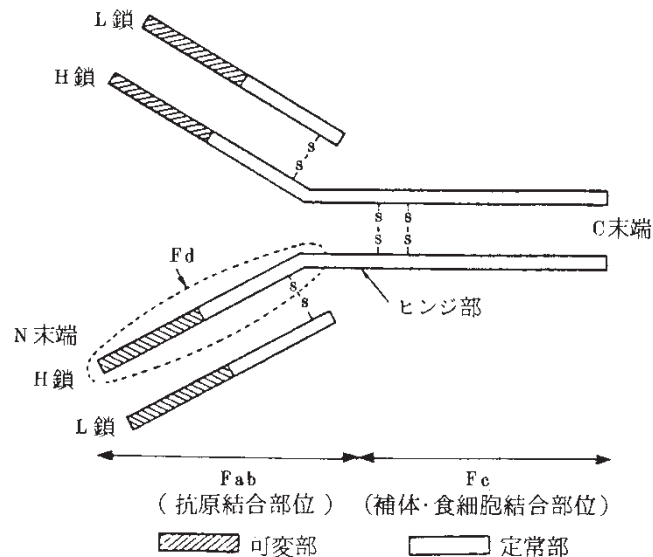
II-1 販売名

- (1)和 名：献血グロベニン[®]-I 静注用 500mg
献血グロベニン[®]-I 静注用 2500mg
献血グロベニン[®]-I 静注用 5000mg
- (2)洋 名：kenketu glovenin[®]-I for I.V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg
- (3)名称の由来：静注用免疫グロブリン(immunoglobulin intravenous)であり、かつ、非修飾型(Intact)であることから命名し、献血由来であることを明確にするため、頭に「献血」を冠し、末尾に投与経路および含量を付した。

II-2 一般名

- (1)和 名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- (2)洋 名：Freeze-dried Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin
- (3)ス テ ム：該当しない

II-3 構造式又は示性式



II-4 分子式及び分子量

IgG の分子量：156,000~161,000¹⁾

II-5 化学名 (命名法)

該当しない

II-6 慣用名、別名、略号、記号番号

開発時の治験番号：GV-523、NI-08、NPB-01

II-7 CAS 登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ－1 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色粉末、無臭

(2) 溶解性

水に溶ける

(3) 吸湿性

小分剤の含湿度は 3.0%以下(生物学的製剤基準)

(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¹⁾

沈降定数 ($S_{20, \omega}$) 6.6~7.2

拡散係数 ($D_{20, \omega}$) 4.0

摩擦係数 (f/f_0) 1.38

固有粘度 (η) 0.060

等電点 (pI) 5.8~7.2

吸光係数 (E_{280nm}) 13.8

易動度 1.2

Ⅲ－2 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

Ⅲ－3 有効成分の確認試験法

同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法により試験するとき、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。(生物学的製剤基準)

Ⅲ－4 有効成分の定量法

免疫グロブリンG含量試験

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 中のポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG含量は、表示量の 90~110%でなければならない。(生物学的製剤基準)

IV. 製剤に関する項目

IV-1 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 剤形：注射剤（凍結乾燥製剤）

2) 規格： 500mg ガラス瓶入り

2,500mg ガラス瓶入り

5,000mg ガラス瓶入り

3) 性状：白色の粉末。添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、無色ないし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

pH：6.4～7.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.3～1.7

安定な pH 域：中性域（pH：4～8）[主成分が高分子たん白であるため]

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

バイアル中は平圧で窒素置換している。

IV-2 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

成分	500mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G	500mg	2,500mg	5,000mg

本剤の主成分であるポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G は、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

(2) 添加物

添加物	500mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤
D-マンニトール	150mg	750mg	1,500mg
グリシン	45mg	225mg	450mg
塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg

(3) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液	500mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤
日本薬局方注射用水	10mL	50mL	100mL

IV-3 注射剤の調製法

添付の溶解液（日本薬局方注射用水：500mg 製剤は 10mL、2,500mg 製剤は 50mL、5,000mg 製剤は 100mL）を製品瓶内に注入し、泡立てないように緩やかに揺り動かして溶解する。

IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5 製剤の各種条件下における安定性

本剤の凍結乾燥品 3 ロットを室温 (30±1°C) の条件で 27 ヶ月間保存した場合の長期保存試験 (1. 性状、2. 含湿度、3. 水素イオン濃度、4. IgG 含量、5. 麻しん抗体価、6. IgG 重合体否定試験) を行った。その結果、全ての製品が全期間を通じ、全ての項目で規格範囲内であり、明かな変動の所見はなく、27 ヶ月は安定であった。

試験の実測値を以下に示す。(保存形態：バイアル瓶・密封)

(1) 500mg 製剤 室温 (30±1°C)

(3 ロット平均)

	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	27 ヶ月
性状	適	適	適	適	適	適
含湿度 (%)	0.7	—	0.7	—	—	0.8
pH	6.6	6.6	6.5	6.6	6.6	6.6
IgG 含量 (%)	99.6	99.5	99.5	99.6	99.5	99.6
力価試験	8.3	8.7	9.0	8.3	10.7	8.7
IgG 重合体否定試験 (%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

(2) 2,500mg 製剤 室温 (30±1°C)

(3 ロット平均)

	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	27 ヶ月
性状	適	適	適	適	適	適
含湿度 (%)	0.9	—	0.8	—	—	0.9
pH	6.6	6.6	6.5	6.6	6.6	6.6
IgG 含量 (%)	99.6	99.5	99.6	99.6	99.6	99.6
力価試験	8.3	8.7	9.4	8.7	10.0	8.7
IgG 重合体否定試験 (%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

(3) 5,000mg 製剤 室温 (30±1°C)

(3 ロット平均)

	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	27 ヶ月
性状	適	適	適	適	適	適
含湿度 (%)	0.9	—	0.8	—	—	0.9
pH	6.6	6.6	6.5	6.6	6.6	6.6
IgG 含量 (%)	99.6	99.6	99.6	99.5	99.6	99.7
力価試験	8.0	9.9	9.0	8.7	10.3	8.8
IgG 重合体否定試験 (%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

本試験は日本製薬 東京研究所、成田工場 品質管理部にて行った。

性状：「適」 無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液で、肉眼的にはほとんど沈殿を認めず、可視的異物を認めない。

含湿度：3.0%以下

pH：6.4~7.2

IgG 含量：純度%

力価：麻しん抗体価 単位/mL

IgG 重合体否定試験：1.0%以下

<参考>45℃での安定性試験

本剤の凍結乾燥品 3 ロットを 45±1℃の条件で 6 ヶ月間保存した場合の加速試験成績を以下に示す。
(保存形態：バイアル瓶・密封)

(1) 500mg 製剤 (45±1℃) (3 ロット平均)

	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
含湿度 (%)	0.7	—	—	—
p H	6.6	6.6	6.6	6.6
IgG 含量 (%)	99.6	99.5	99.6	99.6
力価試験	8.3	7.8	9.6	9.2
IgG 重合体否定試験 (%)	0.1	0.2	0.2	0.2

(2) 2,500mg 製剤 (45±1℃) (3 ロット平均)

	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
含湿度 (%)	0.9	—	—	—
p H	6.6	6.6	6.6	6.6
IgG 含量 (%)	99.6	99.6	99.6	99.5
力価試験	8.3	7.6	8.3	9.1
IgG 重合体否定試験 (%)	0.1	0.2	0.2	0.2

(3) 5,000mg 製剤 (45±1℃) (3 ロット平均)

	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
含湿度 (%)	0.9	—	—	—
p H	6.6	6.6	6.6	6.6
IgG 含量 (%)	99.6	99.6	99.6	99.5
力価試験	8.0	8.0	8.3	10.3
IgG 重合体否定試験 (%)	0.1	0.2	0.2	0.2

本試験は日本製薬 東京研究所、成田工場 品質管理部にて行った。

性状：「適」 無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液で、肉眼的にほとんど沈殿を認めず、可視的異物を認めない。

含湿度：3.0%以下

p H：6.4～7.2

IgG 含量：純度%

力価：麻しん抗体価 単位/mL

IgG 重合体否定試験：1.0%以下

IV-6 溶解後の安定性

本剤 2,500mg 製剤及び 5,000mg 製剤の各 3 ロットを添付の溶解液(日本薬局方注射用水)で溶解し、冷所 (5±1℃)、室温 (25±1℃) 及び 37℃ (37±1℃) の恒温器に保管し、溶解直後、24 時間後、72 時間後及び 96 時間後に外観・性状、pH 及び抗補体性否定試験を実施した。その結果、全ての項目が規格範囲内であった。

しかしながら、本剤は溶解後 4 日間は安定であるが、主成分がたん白であり、保存剤も添加していないので、溶解時の雑菌等による汚染・増殖の可能性が考えられる。そのため溶解後 1 時間以内に使用開始すべきである。

(3 ロットの平均値)

試験項目	条件	対象製剤	観察時点			
			溶解直後	24 時間後	72 時間後	96 時間後
外観性状	冷所 (5±1℃)	2,500mg 製剤	観察期間中、無色の澄明な液剤で、肉眼的に沈殿、可視的異物を認めなかった。			
		5,000mg 製剤				
	室温 (25±1℃)	2,500mg 製剤	観察期間中、無色の澄明な液剤で、肉眼的に沈殿、可視的異物を認めなかった。			
		5,000mg 製剤				
	37℃ (37±1℃)	2,500mg 製剤	観察期間中、無色の澄明な液剤で、肉眼的に沈殿、可視的異物を認めなかった。			
		5,000mg 製剤				
pH	冷所 (5±1℃)	2,500mg 製剤	6.68	6.66	6.66	6.65
		5,000mg 製剤	6.70	6.67	6.68	6.68
	室温 (25±1℃)	2,500mg 製剤	6.69	6.68	6.68	6.67
		5,000mg 製剤	6.71	6.69	6.70	6.70
	37℃ (37±1℃)	2,500mg 製剤	6.69	6.69	6.68	6.68
		5,000mg 製剤	6.71	6.70	6.70	6.70
抗補体性 否定試験 (単位)	冷所 (5±1℃)	2,500mg 製剤	11.8	11.1	11.6	11.8
		5,000mg 製剤	12.1	11.9	13.0	11.9
	室温 (25±1℃)	2,500mg 製剤	11.5	11.3	12.4	12.5
		5,000mg 製剤	12.3	12.9	14.3	13.7
	37℃ (37±1℃)	2,500mg 製剤	11.0	12.3	13.2	13.2
		5,000mg 製剤	12.5	14.2	16.0	15.6

本試験は日本製薬 成田工場 品質管理部にて行った。

外観性状：「適」 無色ないし淡黄色澄明又はわずかに混濁した液で、肉眼的にほとんど沈殿を認めず、可視的異物を認めない。

pH : 6.4~7.2

抗補体性否定：20 単位以下

IV-7 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 輸液製剤との配合変化試験

本剤 500mg 製剤（製造番号 N116DN）を添付の溶解液で溶解後、輸液と本剤を 1 : 1 及び 5 : 1 の比率で配合、25±2℃で保管し、配合直後、1 時間後、6 時間後及び 24 時間後に外観、濁度、pH、浸透圧比、麻疹抗体価及び HPLC (Polymer 存在比率 (%)) を実施した。その結果、いずれの試験項目にも異常は認められなかった。

しかしながら、本剤の特殊性（高分子のたん白製剤であること）から、酸・アルカリ性のどちらでも変性することが考えられ、副作用や効力低下の原因となる。そのため、中性域（pH4~8）の輸液・補液以外との混合注射を避けること。

（輸液については、配合前の外観・性状、濁度、pH及び浸透圧比を実施した。）

1) 試験薬剤

製品名	規格（容量）
ソルデム 1 輸液（ブドウ糖-電解質液（開始液））	500mL
ソルデム 2 輸液（ブドウ糖-電解質液（脱水補給液））	500mL
ソルデム 3 輸液（ブドウ糖-電解質液（維持液））	500mL
ラクテック注（局 L-乳酸ナトリウムリンゲル液）	500mL
ラクテック G 輸液（糖質・電解質液）	250mL
フィジオゾール 3 号輸液（総合電解質輸液）	500mL
KN3 号輸液（総合電解質輸液）	500mL
ソリタ-T1 号輸液（輸液用電解質液（開始液））	500mL
ソリタ-T2 号輸液（輸液用電解質液（脱水補給液））	500mL
ソリタ-T3 号 G 輸液（輸液用電解質液（維持液 7.5%糖加））	200mL
ソリタ-T4 号輸液（輸液用電解質液（術後回復液））	500mL
ヴィーン D 輸液（血液代用剤：ブドウ糖加アセテートリンゲル液）	200mL
ヴィーン F 輸液（血液代用剤：アセテートリンゲル液）	500mL
大塚生食注（局 生理食塩液）	1000mL
生理食塩液 PL「フソー」（局 生理食塩液）	500mL
大塚糖液 5%（局 ブドウ糖注射液）	500mL
ビーフリード輸液（ビタミン B ₁ ・糖・電解質・アミノ酸液）	500mL
パレプラス輸液（アミノ酸・水溶性ビタミン加総合電解質液）	500mL

本試験は日本製薬 成田工場 品質管理部にて行った（2017 年 5 月 12 日～2017 年 7 月 4 日）。

（本剤の主成分(IgG)はたん白質であるため、酸・アルカリ性のどちらでも変性することが考えられ、副作用や効力低下の原因となる。そのため、中性域(pH4~8)の輸液・補液以外との混合注射をさけること。）

(2) 抗生物質製剤等との配合変化試験

本剤 500mg 製剤(製造番号 N116DN)を添付の溶解液で溶解後、抗生物質製剤等と本剤を下記の比率で配合、25±2℃で保管し、配合直後、1 時間後、6 時間後及び 24 時間後に外観、濁度及び pH を試験した。その結果、本剤とファンガード点滴用 75mg との配合によって配合直後より白濁を認めた。他の薬剤においては澄明な液剤で肉眼的に析出物は確認されず、明らかな配合的・経時的変化は認められなかった。

しかしながら、本剤の特殊性(高分子のたん白製剤であること)から、たん白質と結合性のある薬剤と混合すると副作用やお互いの効力低下の原因となる可能性があるため、中性域(pH4~8)の輸液・補液以外との混合注射を避けること。

1) 試験薬剤

薬剤名	規格 (容量)
メロペン点滴用バイアル 0.5g (カルバペネム系抗生物質製剤)	0.5g
カルベニン点滴用 0.5g (カルバペネム系抗生物質製剤)	0.5g
フィニバックス点滴静注用 0.5g (カルバペネム系抗生物質製剤)	0.5g
注射用マキシピーム 1g (セフェム系抗生物質製剤)	1g
ファーストシン静注用 1g (セフェム系抗生物質製剤)	1g
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g (グリコペプト系抗生物質製剤)	0.5g
クラビット点滴静注 500mg/20mL (ニューキノロン系注射用抗菌製剤)	500mg/20mL
ザイボックス注射液 600mg (オキサリリン系合成抗菌剤)	600mg/300mL
ゾシン静注用 4.5 (β-ラクタマーゼ阻害剤配合抗生物質製剤)	4.5g
ファンガード点滴用 75mg (キャンテイン系抗真菌剤)	75mg
水溶性プレドニン 50mg (合成副腎皮質ホルモン剤)	50mg
ヘパリンナトリウム注 N1 万単位/10mL「AY」(血液凝固阻止剤)	1 万単位/10mL

2) 抗生物質製剤等の溶解方法及び配合方法

各薬剤は添付文書の記載に基づき溶解し、各薬剤と本剤を下表の比率で配合した。

薬剤名	溶解方法	配合比率 (抗生物質等：本剤)
メロペン点滴用バイアル 0.5g	生理食塩液 25mL にて溶解	0.25 : 1
カルベニン点滴用 0.5g	生理食塩液 100mL にて溶解	1 : 1
フィニバックス点滴静注用 0.5g	生理食塩液 100mL にて溶解	1 : 1
注射用マキシピーム 1g	生理食塩液 20mL にて溶解	0.2 : 1
ファーストシン静注用 1g	注射用水 20mL にて溶解	0.2 : 1
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	生理食塩液 100mL にて溶解	1 : 1
クラビット点滴静注 500mg/20mL	(20mL 液剤)	0.2 : 1
ザイボックス注射液 600mg	(300mL 液剤)	3 : 1
ゾシン静注用 4.5	生理食塩液 20mL にて溶解	0.2 : 1
ファンガード点滴用 75mg	生理食塩液 25mL にて溶解	0.25 : 1
水溶性プレドニン 50mg	注射用水 2mL にて溶解	0.02 : 1
ヘパリンナトリウム注 N1 万単位/10mL「AY」	(10mL 液剤)	0.1 : 1

本試験は日本製薬 研究所にて行った (2017 年 6 月 6 日～2017 年 6 月 16 日)。

〔本剤の主成分(IgG)はたん白質であるため、たん白質と結合性のある薬剤と混合すると副作用やお互いの効力低下の原因となる可能性がある。〕

IV-8 生物学的試験法

麻しん抗体価試験

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G150mgにつき5単位以上を含まなければならない。(生物学的製剤基準)

IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法により試験するとき、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。

(生物学的製剤基準)

(2) 免疫グロブリンG重合体否定試験

一般試験法免疫グロブリンG重合体否定試験を準用して試験する。分析参照品又は分析参照品と同等の溶出位置を示す標準物質の溶出位置に基づきピークを定めるとき、二量体より大きな重合体の量は4.0%以下、凝集体の量は1.0%以下、単量体と二量体の量の和は90.0%以上でなければならない。

(生物学的製剤基準)

IV-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

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中のポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG含量は、表示量の90~110%でなければならない。(生物学的製剤基準)

IV-11 力 価

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G150mg(3mL)につき5単位以上を含まなければならない。(生物学的製剤基準)

製剤中に含まれる各種抗体価はロット毎に異なる(ロット毎の各種抗体価については、担当MRまでお問い合わせください)。

IV-12 混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿たん白

IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報

特になし

IV-14 その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1 効能又は効果

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症
- ◇重症感染症における抗生物質との併用
- ◇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)
- ◇川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
- ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)
- ◇天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
- ◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)
- ◇水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
- ◇ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
- ◇血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)
- ◇多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)
- ◇全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)

<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。

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ことから記載した。

- (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。

断層心エコー図法上冠動脈障害の出現時期は 9.5 ± 2.7 病日と報告されており、病理組織変化を伴った冠動脈障害が形成されれば、本療法の効果が発揮できないと考えられる。また、既に冠動脈瘤が認められた川崎病患児2例に第11病日、第12病日から静注用人免疫グロブリンを投与開始したところ、冠動脈血栓、強直性痙攣(脳梗塞疑)が認められたとの報告がある。²⁾

したがって、本剤の投与は冠動脈障害が形成される前に、少なくとも7病日以内に開始すべきであると考えられる。

- (3)本剤を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

本剤の投与対象について、再発・再燃を繰り返している患者である旨を注意事項として記載した。

- (4)天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)以上を3~7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

治験においては、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日以上を 3～7 日間投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性が検討されたので、「ステロイド剤(副腎皮質ホルモン剤)による適切な治療を行っても十分な効果が得られない患者」を投与対象とする旨を注意事項として記載した。

(5) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。

天疱瘡の病型の分布は、尋常性天疱瘡:66%、増殖性天疱瘡:2%、落葉状天疱瘡:23%、紅斑性天疱瘡:6%、その他:3%とされている。

治験時においては、天疱瘡の大部分(約 97%)を占める尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡、紅斑性天疱瘡の患者を対象として評価しており、残り 3%の「その他」に分類される、腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡及び薬剤誘発性天疱瘡患者は治験の対象外としたので、これらの病型に対する有効性及び安全性は確立していない旨を記載した。

(6) スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾロン換算)以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

治験において、「本剤投与前にステロイド全身療法(投与量 20mg/日以上(プレドニゾロン換算))が 2 日間以上継続され」かつ「本剤投与前に実施された治療法が効果不十分で更なる追加治療が必要」なスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の患者を対象として本剤の有効性及び安全性が検討されたため、「ステロイド剤(副腎皮質ホルモン剤)による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者」を投与対象とする旨を注意事項として記載した。

(7) 水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

治験において、副腎皮質ホルモン剤 0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を 7～21 日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性の検討を行ったことから、水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とする旨を注意事項として記載した。

(8) 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。

- ・過去 6 カ月間に急性中耳炎として 4 回以上、又は、急性気管支炎もしくは肺炎として 2 回以上の発症を認めること。
- ・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
- ・血清 IgG2 値 80mg/dL 未満が継続していること。

本剤の投与対象について、投与開始時の選択条件を記載した。

(9) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]

①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合

本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。

②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合

本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。

多発性筋炎・皮膚筋炎の治療はステロイド剤が第一選択薬であり、ステロイド剤による治療に対して効果不十分な場合に限り投与されるため、その判断基準を明記した。

(10)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)。

多発性筋炎・皮膚筋炎の皮膚症状の改善に対する本剤の有効性に関する情報が不足しており、皮膚症状改善目的で本剤が投与させることがないように注意喚起するために設定した。

(11)全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。同種同効製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、プレドニゾン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上ステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

本剤の投与対象を明確にするためステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による治療が奏効しない患者のみを投与対象とすることを記載した。

V-2 用法及び用量

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg 製剤は10mL、2,500mg 製剤は50mL、5,000mg 製剤は100mL)で溶解し、効能・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、極めて緩徐に行う。

◇無又は低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、患者の状態により適宜増減する。

◇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回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

◇特発性血小板減少性紫斑病：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200～400mg(4～8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間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。

◇川崎病の急性期：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制：

通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

◇天疱瘡：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

◇ステーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

◇水疱性類天疱瘡：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

◇ギラン・バレー症候群：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

◇血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：

人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重、2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4週間とする。

◇多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善：

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

◇全身型重症筋無力症：

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

〈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：
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
 - 1)「初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表」参照]
 - 2)川崎病の患者に対し2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。
 - 3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

IVIgのショック、過敏症状等の副作用の発現には、その投与速度が関与していると考えられていることから設定した。また、川崎病患児へのIVIgの400mg/kg/日、4日間投与、2g/kg単回投与の症例において、循環血液量の増大によるものと推察されるうっ血性心不全が報告されているので、急激な循環血液量の増大に注意していただくよう注意喚起している。

2020年6月、「血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制」の追加承認取得時に、本剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）は、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと生物学的製剤基準が異なるものの同じポリエチレングリコール処理により静注化した人免疫グロブリン製剤であり、物理的・化学的性状が同等であると判断されたことから、本剤の投与速度に関する注意事項をポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同様に初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められないことを確認しながら徐々に投与速度を上げることで、最大投与速度を0.06mL/kg/分までとする方法に変更した。なお、(2) (3) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制については、臨床試験において、投与開始からの時間を30分間と設定して実施していることから、「投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。」とした。

<参考> 体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間^{※1}は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。

下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から 1時間 ^{※1}	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投 与速度 ^{※2}	0.06	mL/時	36	72	108	144	180	252	324
		滴数/分	12	24	36	48	60	84	108

※1 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制の場合は、投与開始から30分

※2 最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分[小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合]

下段：滴数/分[普通点滴セット(20滴/mL)を用いた場合]

(3) 無又は低ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清 I g G 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。

従来(2010年5月以前)の無又は低ガンマグロブリン血症の用法・用量は、成人に対しては2,500～5,000mg(50～100mL)、小児に対しては100～150mg(2～3mL)/kgであった。しかし、欧米の投与状況^{4, 5)}や、より高用量の使用が感染症罹患率や入院率の一層の減少、生命予後の改善をもたらすとの報告⁶⁾があることから、日本小児感染症学会から厚生労働大臣へ無又は低ガンマグロブリン血症に対する用法・用量の変更に関する「要望書」が提出された。

これを受けて、国内で静注用人免疫グロブリン製剤を取り扱う企業が共同で、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2010年5月に承認された。

なお、日本では難病(指定難病)の「原発性免疫不全症候群」に対する診断・治療指針⁷⁾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⁶⁾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」とされ、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」と記載されていることから、無又は低ガンマグロブリン血症における「用法・用量に関連する使用上の注意」として本内容を追記した。

(4)慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の患者に本剤を 400 mg/kg/日、5日間投与した臨床効果解析対象症例 20 例中 13 例(65%)に筋力低下の改善が認められた。筋力低下の改善時期は 13 例中 11 例では本剤投与開始後 1 週間目であったが、他の 2 例では本剤投与開始後 5 週間目(本剤投与終了 1 ヶ月後)であった。したがって本剤投与終了 1 ヶ月間は経過を十分観察する必要があり、その観察期間中には適正使用上、追加投与は行わないことが望ましいと考えられるため記載した。

(5)天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週後までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

天疱瘡又は水疱性類天疱瘡の治験において、ほとんどの症例では投与開始後 1 週ないし 2 週に改善が認められたが、投与開始後 3~4 週間後に初めて重症度スコアの改善が見られる症例も存在した。また、海外における天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療ガイドライン等では、約 1 ヶ月を治療サイクルとすることが推奨されている。

そのため、適正使用の観点から本剤投与終了後 4 週間は十分に観察することが望ましいと考えられるため記載した。

(6)血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、本剤の投与は 6 回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンによる血清IgG2 値の低下を伴って、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者を対象とした治験において、投与回数を6 回としていたことから、本剤投与は6 回を目安とすると設定した。

なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断することが適切であると考えられ、その旨記載した。

(7)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後4 週間は本剤の再投与を行わないこと(4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

多発性筋炎・皮膚筋炎の場合：再投与についての有効性・安全性の情報が少ないこと及び海外のガイドライン等での投与間隔は血中半減期を考慮して設定されていることから、再投与が必要な場合については 4 週間以上の期間をあけて投与することが適切であると考えられ、投与間隔についての注意喚起を設定した。

全身型重症筋無力症の場合：同種・同効製剤(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では 4 週間以内に再投与した場合の有効性・安全性は検討されていないこと及び本剤の血中半減期を踏まえ、多発性筋炎・皮膚筋炎の治療と同様に 4 週間以上の期間をあけて投与することが適切であると考えられることから、投与間隔についての注意喚起を設定した。

V-3 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)

① ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症

試験	試験デザイン	例数	目的
第Ⅲ相臨床試験	多施設共同・単群・オープン試験	7例	ステロイド全身療法により効果不十分なステイブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死症患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を確認する。

② 水疱性類天疱瘡

試験	試験デザイン	例数	目的
第Ⅱ相臨床試験	プラセボ対照・無作為化・多施設共同・二重盲検・並行群間比較試験	本剤 : 10例 プラセボ : 12例	ステロイド全身療法により効果不十分な水疱性類天疱瘡患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を探索的に比較検討する。
第Ⅲ相臨床試験	プラセボ対照・無作為化・多施設共同・二重盲検・並行群間比較試験	本剤 : 29例 プラセボ : 27例	ステロイド全身療法により効果不十分な水疱性類天疱瘡患者を対象とし、本剤の有効性を検証し、安全性を確認する。

③ ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)

試験	試験デザイン	例数	目的
第Ⅲ相臨床試験	多施設共同・単群・非盲検非対照試験	20例	重症の急性増悪期のギラン・バレー症候群患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を確認する。

④ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の運動機能低下の進行抑制 (筋力低下の改善が認められた場合)

試験	試験デザイン	例数	目的
第Ⅲ相臨床試験	多施設共同・単群・非盲検非対照試験	49例	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とし、本剤の維持療法の有効性及び安全性を確認する。
第Ⅲ相臨床試験	多施設共同・単群・非盲検非対照試験	13例	多巣性運動ニューロパチー患者を対象とした本剤の維持療法の有効性及び安全性を確認する。

(2) 臨床効果

◇ 無又は低ガンマグロブリン血症⁸⁾

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。

また、無又は低ガンマグロブリン血症に関する静注用人免疫グロブリン製剤の臨床成績に関して、下記のような文献報告がある^{9~11)}。

著者等	概要
Roifman C. M., et al ⁹⁾	慢性肺疾患を伴う抗体欠乏症患者12例を対象としたIVIG投与量200mg/kg/4週と600mg/kg/4週によるランダム化クロスオーバー試験において、600mg/kg/4週では症状の軽減、感染症罹患数の減少、肺機能の有意な改善を示し、血清IgG濃度が500mg/dL以上のとき、急性感染症の頻度は著しく低下した。
Roifman C. M., et al ¹⁰⁾	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ヵ月間投与した場合、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。
Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia ¹¹⁾	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)。

◇重症感染症における抗生物質との併用

- 1) 原則として、3日間以上抗生物質を投与しても治療効果が不十分あるいは認められなかった重症感染症例 162 症例における本剤の有効率は 60.5% (98 例/162 例) であった。なお、1回の投与量、投与回数、大部分が 2.5~5.0g、1~3回であった。^{12, 13)}
- 2) 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 例/265 例)、対照群 47.3% (113 例/239 例) であった。¹⁴⁾

◇特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)¹⁵⁾

ITP 患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であって、本剤を単独投与した症例は 109 例 (急性 ITP: 42 例、慢性 ITP: 67 例) であり、その成績の概要は下記の通りであった。

なお、本剤は原則として 400mg/kg/日、5日間連日投与された。

- 1) 本剤単独投与による急性 ITP に対する有効率は 81.0% (34 例/42 例)、慢性 ITP に対する有効率は 61.2% (41 例/67 例) であった。
- 2) 本剤単独投与による血小板数増加効果 (投与前と投与後最高血小板数との差) が 5 万/mm³ 以上を示した症例は、急性 ITP では 42 例中 36 例 (85.7%)、慢性 ITP では 67 例中 43 例 (64.2%) であった。
- 3) 本剤投与後 4 週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が 10 万/mm³ 以上を示した症例は、急性 ITP では 31 例中 27 例 (87.1%)、慢性 ITP では 54 例中 30 例 (55.6%) であり、そのうち 4 週間以上持続した症例は、急性 ITP では 31 例中 20 例 (64.5%)、慢性 ITP では 54 例中 5 例 (9.3%) であった。
- 4) 血小板数は、急性及び慢性 ITP ともに投与開始後 5 日目に最高値に達した症例が最も多かった。

◇川崎病

1) 本剤が 200mg/kg/日、5 日間連日投与された 91 症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後 7 日以内に投与開始された。^{16, 17)}

- ① 本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった 86 例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期 14.0% (拡大:11 例、瘤:1 例)、1 カ月後 7.0% (拡大:5 例、瘤:1 例)、2~3 カ月後 3.5% (拡大:2 例、瘤:1 例) であり、1 年後まで観察のできた 66 例における冠動脈病変の発生頻度は 3.0% (拡大:1 例、瘤:1 例) であった。
- ② 本剤投与開始前に冠動脈病変 (拡大) が認められた 5 例の冠動脈病変の推移は、1 例が急性期に瘤を形成したが、1 年後には拡大へと退縮した。残る 4 例中 3 例は急性期から 2 カ月後にかけて正常化し、1 例のみ 1 年後まで拡大が持続した。

正 常：2 歳未満では冠動脈内径が 2mm 未満
 2 歳以上では冠動脈内径が 2.5mm 未満
 拡 大：冠動脈内径が 3.9mm 以下
 冠動脈瘤：冠動脈内径が 4mm 以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

2) 信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kg を 1 回投与された原田のスコア 4 以上の急性期ハイリスク患児 72 例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は 69 例 (95.8%) であった¹⁸⁾。

川崎病患児に IVIG を 2g/kg 単回投与又は分割投与 (400mg/kg/日、4~5 日間) した比較臨床試験として、Sato ら (久留米大学)¹⁸⁾、Newburger ら (米国)¹⁹⁾ の報告があり、その概要を下表に示す。今回、2 文献のうち国内報告である Sato らの 2g/kg 単回投与の臨床成績を記載した。

Sato ら (久留米大学)¹⁸⁾ は、IVIG 2g/kg の単回投与は、400mg/kg/日の 5 日間投与に比べて優れた治療法であり、冠動脈合併症の頻度がより少なく、臨床経過が良好であり、医療費が少なくてすむことを報告している。

Sato ら、Newburger らの川崎病患児における IVIG 比較臨床試験成績の概要

著者	IVIG の用法・用量 (g/kg × 回数)	症例数	CAL 発現率 (例数)	解熱効果	副作用等
Sato N., et al	対象: 原田のスコア 4 以上 ① 2g/kg × 1 回 + ASA ② 0.4g/kg × 5 日 + ASA 対象: 原田のスコア 3 以下 ③ アスピリン単独 ASA (アスピリン): 急性発熱期 30mg/kg/日 非発熱期 5mg/kg/日	① 72 ② 73 ③ 58	冠動脈合併症 (CAL) ① 4.2% (3/72) ② 15.1% (11/73) (p=0.026) 冠動脈瘤 ① 1.4% (1/72) ② 9.6% (7/73) (P=0.03)	全有熱期間 ① 7.5 ± 1.8 日 ② 9.2 ± 5.2 日 (P < 0.01) 投与後有熱期間 ① 1.6 ± 1.3 日 ② 3.6 ± 5.2 日 (P=0.002)	副作用: IVIG 投与による 明らかな副作用 を認めない 入院期間 ① 13.1 ± 6.0 日 ② 15.9 ± 7.2 日 (P < 0.05) 総医療費 (× 万円) ① 63.1 ± 12.4 ② 69.6 ± 16.7 (p < 0.01)
Newburger J. W., et al	① 2g/kg × 1 回 + ASA ② 0.4g/kg × 4 日 + ASA ASA (アスピリン): 80-100mg/kg/日	① 273 ② 276	登録後 2週目 7週目 ① 2.4% 2.4% (6/254) (6/251) ② 5.6% 4.0% (14/252) (10/252) (P=0.065) (P=0.313)	投与後有熱期間 ① 1.72 ± 0.13 日 ② 2.13 ± 0.13 日 (P=0.028) 投与後 3 日間有熱率 ① 19.1% (52/273) ② 29.3% (81/276) (P=0.005)	副作用: ①②あわせて 2.7% (15/549) ① 3.3% (9/273): うっ血 性心不全または悪化 6 例 (2.2%)、浮腫・疱疹 1 例 (0.4%)、浮腫 1 例 (0.4%)、 鼻充血・咳・嘔気 1 例 (0.4%) ② 2.2% (6/276): うっ血 性心不全または悪化 3 例 (1.1%)、そう痒感 2 例 (0.7%)、浮腫 1 例 (0.4%)

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)

<筋力低下の改善>²⁰⁾

本剤が 400mg/kg/日、5 日間連日投与された 20 例における有効率は 65.0% (13 例/20 例)であった。

<運動機能低下の進行抑制>

1)慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者 49 例に対して、本剤 2,000mg/kg(400mg/kg/日、5 日間連日)投与後、本剤 1,000mg/kg(「1,000mg/kg を 1 日間」又は「500mg/kg を 2 日間連日」)が 3 週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期 28 週目時点で 1 点以上の INCAT スコアの改善を維持した患者の割合は 77.6%(38 例/49 例)であった。また、28 週目以降も治療を継続した 38 例において、治験薬投与期 28 週目と比較して、治験薬投与期 52 週目時点で 1 点以上 INCAT スコアが悪化した患者の割合は 10.5%(4 例/38 例)であった。

目 的	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性を確認した。												
試験デザイン	多施設共同・単群・非盲検非対照試験(第Ⅲ相)												
対 象	CIDP の診断基準 ¹⁾ により Definite または Probable と確定診断された 20 歳以上の CIDP 患者で、過去 2 カ月以内に少なくとも 1 肢の神経障害による進行性または再発性の運動、感覚障害が認められ、INCAT スコア ²⁾ 2~9 の障害を有し(ただし、上肢障害スコアが 1 の場合には、下肢障害スコアが 2 以上)、過去 30 日間 CIDP に対する治療法 ³⁾ が追加・増量することなく継続されており、本剤の大量療法を実施する必要のある患者 1)EFNS/PNS(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society)診断基準 2010 年改訂版 2)INCAT(Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment)スコア：上肢障害及び下肢障害の程度について、既定の各動作の実施の可否からスコア化し、全身の機能障害を評価する指標 3)ステロイド剤、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、フィンゴリモド等												
投与方法	初回治療：1 週目に本剤 400mg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与 維持治療：4 週目以降 49 週目まで 3 週間毎に、被験者の希望に応じて「本剤 1g/kg/日を 1 日 1 回 1 日間静脈内投与」又は「本剤 0.5g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間連日静脈内投与」 投与後の観察期間：52 週間(1~27 週目：第 1 期、28~52 週目：第 2 期)												
評価項目	有効性の評価 ・主要評価項目 INCATスコアの改善率(評価時点：第1期)、再発した患者の割合(評価時点：第2期)												
結 果	【有効性】の結果 主要評価項目： 第1期及び第2期における有効性評価項目(FAS) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価例数</th> <th>該当例数</th> <th>割合(%) [95%信頼区間]^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第1期：改善例</td> <td>49</td> <td>38</td> <td>77.6 [63.4, 88.2]</td> </tr> <tr> <td>第2期：再発例</td> <td>38</td> <td>4</td> <td>10.5 [2.9, 24.8]</td> </tr> </tbody> </table> a) Clopper-Pearson正確法による 第1期：95%信頼区間の下限値(63.4%)は事前に規定した閾値(20.7%)を上回った。 第2期：95%信頼区間の上限値(24.8%)は事前に規定した閾値(42.3%)を下回った。 【安全性】の結果 副作用は、49例中32例(65.3%)に119件が認められた。 副作用の種類については「Ⅷ-8 副作用」を参照		評価例数	該当例数	割合(%) [95%信頼区間] ^{a)}	第1期：改善例	49	38	77.6 [63.4, 88.2]	第2期：再発例	38	4	10.5 [2.9, 24.8]
	評価例数	該当例数	割合(%) [95%信頼区間] ^{a)}										
第1期：改善例	49	38	77.6 [63.4, 88.2]										
第2期：再発例	38	4	10.5 [2.9, 24.8]										

2)多巣性運動ニューロパチー患者 13 例に対して、本剤 1,000mg/kg(「1,000mg/kg を 1 日間」又は「500mg/kg を 2 日間連日」)が 3 週間隔で投与された。MRC スコアは治験薬投与前で 90.5、治験薬投与期 49 週目時点で 90.6 であった。

目 的	多巣性運動ニューロパチー(MMN)患者に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性を確認した。																								
試験デザイン	多施設共同・単群・非盲検非対照試験(第Ⅲ相)																								
対 象	MMN の診断基準 ¹⁾ により Definite または Probable と確定診断された 20 歳以上の MMN 患者で、初期治療開始日(投与前)と比較して初期治療期 4 週目時点において、2 つ以上の筋で MRC スコアが 1 段階以上上昇しており、かつ他の筋で MRC スコアの低下が認められず、過去 30 日間 MMN に対する治療法 ²⁾ が追加・増量することなく継続されており、静注免疫グロブリン(IVIG)大量療法(1g/kg 以上)を実施する必要がある患者 1)EFNS/PNS(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society)診断基準 2010 年改訂版 2)アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、フィンゴリモド等																								
投与方法	初期治療期(3 週間)：本剤 1g/kg 以上を 3～5 日間に分割して静脈内投与 治験薬投与期(1～46 週まで)：3 週間毎に被験者の希望に応じて「本剤 1g/kg/日を 1 日 1 回 1 日間投与」又は「本剤 0.5g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間連日投与」 投与後の観察期間：49 週間																								
評価項目	有効性の評価 MRC 合計スコア、最大握力、Guy 神経学的障害スコア(GNDS) ³⁾ における上肢障害スコア及び下肢障害スコア 3)GNDS(Guy's Neurological Disability Scale)：上肢及び下肢についてそれぞれ規定された各動作の実施の可否について、被験者からの聴取結果に基づきスコア化した評価																								
結 果	【有効性】の結果 MRCスコア、最大握力及びGNDSの推移(FAS、LOCF) <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>スクリーニング期</th> <th>初期治療期4週目</th> <th>治験薬投与期49週目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">MRCスコア</td> <td>85.8±8.9</td> <td>90.5±9.3</td> <td>90.6±12.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">最大握力 (kPa)</td> <td>利き手</td> <td>39.3±25.6</td> <td>49.6±31.8</td> <td>45.2±32.8</td> </tr> <tr> <td>非利き手</td> <td>30.1±21.8</td> <td>39.5±26.5</td> <td>41.1±28.6</td> </tr> <tr> <td colspan="2">GNDS合計スコア</td> <td>3.4±1.4</td> <td>2.6±1.3</td> <td>2.7±2.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>評価例数：13例、平均値±標準偏差</p> <p>初期治療期4週目と比較して本剤の維持投与により臨床症状が維持された。</p> 【安全性】の結果 副作用は、13例中9例(69.2%)に27件が認められた。 副作用の種類については「Ⅷ－8 副作用」を参照			スクリーニング期	初期治療期4週目	治験薬投与期49週目	MRCスコア		85.8±8.9	90.5±9.3	90.6±12.8	最大握力 (kPa)	利き手	39.3±25.6	49.6±31.8	45.2±32.8	非利き手	30.1±21.8	39.5±26.5	41.1±28.6	GNDS合計スコア		3.4±1.4	2.6±1.3	2.7±2.3
		スクリーニング期	初期治療期4週目	治験薬投与期49週目																					
MRCスコア		85.8±8.9	90.5±9.3	90.6±12.8																					
最大握力 (kPa)	利き手	39.3±25.6	49.6±31.8	45.2±32.8																					
	非利き手	30.1±21.8	39.5±26.5	41.1±28.6																					
GNDS合計スコア		3.4±1.4	2.6±1.3	2.7±2.3																					

◇天疱瘡

副腎皮質ホルモン剤 20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤 200mg/kg/日及び本剤 400mg/kg/日が 5 日間連日投与された。本剤投与開始後 85 日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ 15 例中 10 例、本剤 200mg/kg/日 15 例中 4 例及び本剤 400mg/kg/日 15 例中 2 例であった。

◇ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症

副腎皮質ホルモン剤 20mg/日以上(プレドニゾン換算)を2日間以上継続したにもかかわらず、効果不十分で追加治療が必要なステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者に対し、本剤 400mg/kg/日が5日間連日投与された7例における投与開始後7日目の有効率は85.7%(6/7例)であった。

目的:ステロイド全身療法により効果不十分なステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の患者を対象に、本剤を5日間連日投与(400mg/kg/日×5日間)し、有効性及び安全性を確認する。

試験デザイン:多施設共同・単群・オープン試験(第Ⅲ相)

対象:ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症

登録基準:病勢評価スコア*が14点以上で、本剤投与前にステロイド全身療法(投与量20mg/日以上(プレドニゾン換算))が2日間以上継続され、かつ本剤投与前に実施された治療法に対して効果不十分で更なる追加治療が必要な、同意取得時点の年齢が20歳以上の患者

※病勢評価スコア:本臨床試験において有効性を評価するために、専門医からなる検討会において作成されたスコア。

口唇/口腔内病変・血痂又は出血又は口腔内びらん(0~3点)、皮膚病変・びらん/潰瘍部の滲出液(0~3点)、皮膚病変・びらん/潰瘍部の出血(0~3点)、皮膚病変・皮膚剥離面積(0~6点)、皮膚病変・紅斑の面積(0~6点)、皮膚病変・皮膚/粘膜の疼痛(0~3点)、全身所見・経口摂取(0~3点)、全身所見・倦怠感(0~3点)、全身所見・発熱(0~3点)、眼病変・偽膜形成(0~3点)、眼病変・結膜充血(0~3点)の計0~39点

主な除外基準: SCORTEN**が4以上の患者、多臓器不全、重篤な呼吸器疾患、薬剤性過敏症症候群(DIHS)、治療中の悪性腫瘍等を合併している患者、本剤投与前2日以内にステロイド全身療法の投与量が変更された患者、本剤投与前にステロイドパルス療法(ミニパルス療法を含む)、血漿交換療法が実施された患者、同意取得前28日間にIVIG大量療法が実施された患者、治験薬の成分に対しショック・過敏症の既往歴のある患者等

※※SCORTEN:本臨床試験において用いた、次の項目をから算出した予後予測因子

年齢、悪性腫瘍の合併、心拍数(拍/分)、血清BUN(mg/dL)、剥離した、あるいは障害を受けた体表面積、血清中のグルコース(mg/dL)

投与例数:7例

投与方法:5日間連日静脈内点滴投与(400mg(8mL)/kg/日)

投与後の観察期間:本剤投与開始後20日間

主要評価項目:

病勢評価スコアを用いた有効率(評価時点:本剤投与開始後7日目)

有効	本剤投与期1日目(投与前)の病勢評価スコアと比較して6点以上の低下
無効	本剤投与期1日目(投与前)の病勢評価スコアと比較して5点以下の低下

副次評価項目:

- (1)病勢評価スコアを用いた有効率(4日目、10日目、20日目)
- (2)病勢評価スコア(合計)
- (3)病勢評価スコアの各項目のスコア
- (4)皮膚剥離面積(%)
- (5)紅斑の面積(%)

【安全性】に関する評価項目：

本剤投与期から本剤投与後観察期終了時までには観察された有害事象の発現を調査し、重症度分類、因果関係等に関する集計を行う。

結 果：

主要評価項目：病勢評価スコアを用いた有効率(7日目)

	有効率
7日目	85.7% (6例/7例)

副次評価項目：病勢評価スコアを用いた有効率(4日目、10日目、20日目)

	有効率
4日目	85.7% (6例/7例)
10日目	85.7% (6例/7例)
20日目	100.0% (7例/7例)

副次評価項目：病勢評価スコア(合計)

	病勢評価スコア(合計)の平均	変化量の平均
投与前	18.4点	—
4日目	11.3点	-7.1点
7日目	7.0点	-11.4点
10日目	6.3点	-12.1点
20日目	2.9点	-15.6点

副次評価項目：病勢評価スコアの各項目のスコア

各項目のスコアは合計スコアと同様に本剤投与前と比べて投与後速やかな減少が認められ、本剤投与後20日目の時点では症状はほぼ改善した。なお、1例において一部項目(口唇/口腔内病変・血痂又は出血又は口腔内びらん、全身所見・経口摂取、全身所見・倦怠感)は、症状の改善が認められなかった。

副次評価項目：皮膚剥離面積(%)

	皮膚剥離面積(%)の平均	変化量の平均
投与前	12.30%	—
4日目	10.71%	-1.59%
7日目	8.71%	-3.59%
10日目	8.71%	-3.59%
20日目	0.71%	-11.59%

副次評価項目：紅斑の面積(%)

	紅斑の面積(%)の平均	変化量の平均
投与前	53.6%	—
4日目	30.4%	-23.1%
7日目	15.7%	-37.9%
10日目	13.9%	-39.7%
20日目	2.4%	-51.1%

【安全性】に関する評価項目：

副作用は、7例中6例(85.7%)に7件が認められた。

副作用の種類については「Ⅷ-8副作用」を参照

◇水疱性類天疱瘡

副腎皮質ホルモン剤 0.4mg/kg/日以上を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤 400mg/kg/日が 5 日間連日投与された。投与開始 15 日目における PDAI (Pemphigus Disease Area Index) を用いたスコア (平均値±標準偏差) は、プラセボ群 (27 例) 32.3±31.5、本剤群 (29 例) 19.8±22.2 であった (対応のない t 検定、p=0.089)。詳細については、「V-3 臨床成績 (4) 探索的試験 3) 及び (5) 検証的試験 2)」を参照

◇ギラン・バレー症候群

本剤が 400mg/kg/日、5 日間連日投与された重症患者 20 例において、投与後 4 週目の Hughes の運動機能尺度(Functional Grade)が 1 段階以上改善した症例の割合(有効率)は 65.0%(13/20 例)であった。

目 的	ギランバレー症候群と診断され、重症と判断された急性増悪期の患者を対象に、非盲検非対照試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。
試験デザイン	多施設共同・単群・非盲検非対照試験(第Ⅲ相)
対 象	Asbury らの診断基準を一部改変した診断基準によりギラン・バレー症候群と診断された 18 歳以上の症例で、原則として発症から 2 週間以内(4 週間以内を限度として)に治療薬の投与開始が可能であり、運動神経障害優位、Hughes の Functional Grade (FG) で grade4、5(症状が進行性の場合は grade3 の症例も含む)、かつ今回の発症に対して血漿交換療法(単純血漿交換法、二重膜濾過法、免疫吸着法)、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算 100mg/日以上)、免疫グロブリン療法が未施行の患者
投与方法	5日間連日静脈内点滴投与(400mg(8mL)/kg/日) 投与後の観察期間：治験薬投与後観察期：12 週間
評価項目	有効性の評価 主要評価項目： 治験薬投与後 4 週における Hughes の Functional Grade が投与前と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合
結 果	【有効性】の結果 主要評価項目： 治験薬投与後4週におけるHughesのFGが、投与前と比較して1段階以上改善した被験者の割合とその95%信頼区間は、65.0 [40.8, 84.6] % (13/20例)であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値(39%)を上回った。 【安全性】の結果 副作用の発現率は、本剤群72.7%(16/22例)であった。バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体温)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。 副作用の種類については「Ⅷ-8 副作用」を参照

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験²¹⁾

健康成人男性延べ 14 名に対し、本剤投与後、各種検査を行い検討した結果、本剤投与によると判断される異常所見は認められなかった。[承認時]

1) 投与方法

投与速度：2.5g(50mL)/30 分で点滴静注

	症例数	投与量
1 回投与群	5	2.5g 投与
	3	5.0g 投与
2 回投与群	3	5.0g 投与し、20 日後に 2.5g 追加投与
3 回投与群	3	2.5g を 21 日間隔で 3 回投与

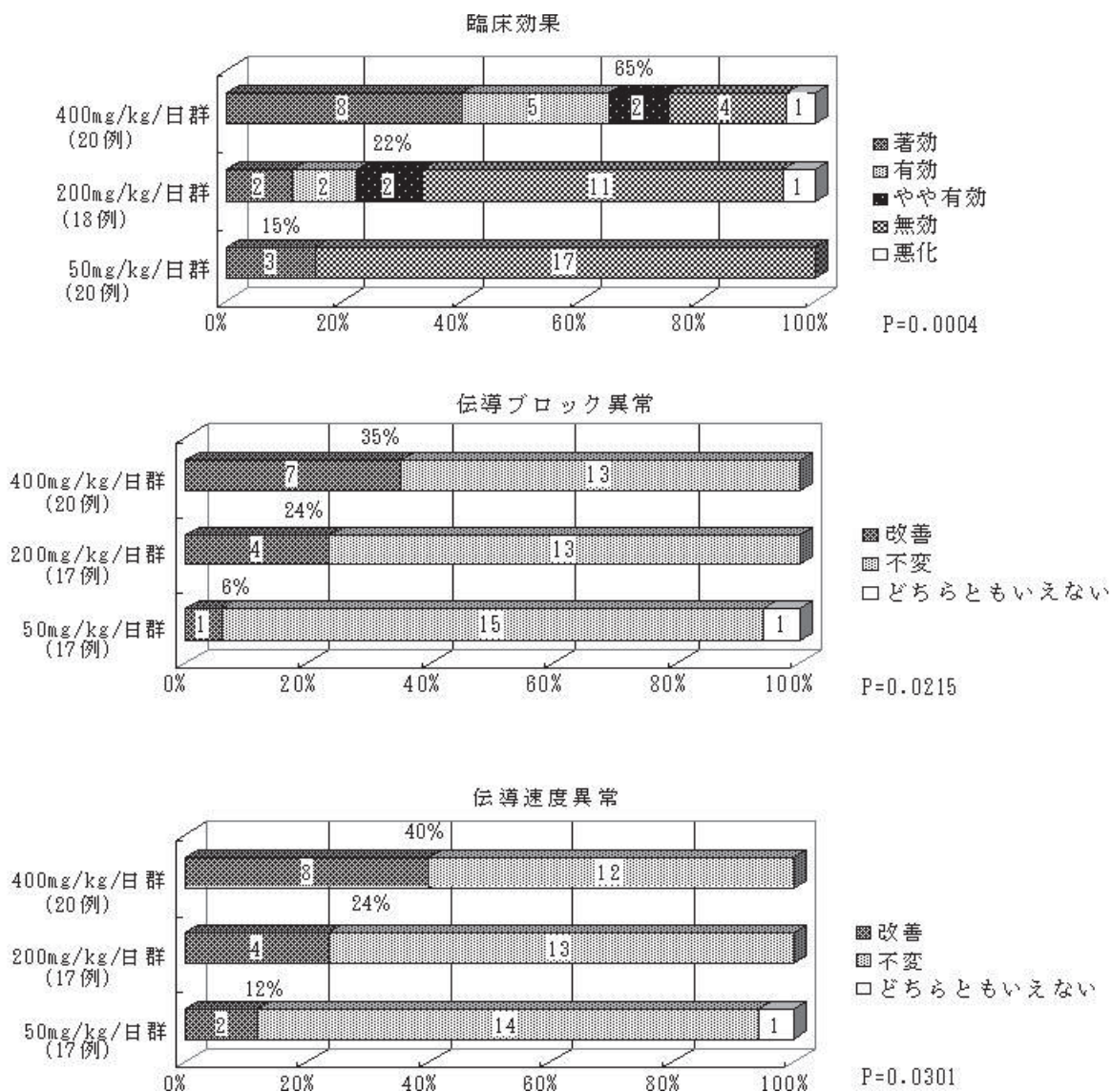
2) 検査・測定項目

生理学的検査	体温、血圧、心拍数、呼吸数、心電図
自・他覚症状	ほてり感、灼熱感、頭痛、嘔気、悪心
血液一般検査	血色素量、赤血球数、ヘマトクリット、白血球数、白血球像、血小板数、凝固時間等
血液生化学検査	総蛋白量、総コレステロール、GOT、GPT、A1-P、LDH、 γ -GTP、クレアチニン、ビリルビン等
血清蛋白その他の検査	血清蛋白分画値、A/G 比、血清補体価、CRP 等
尿検査	外観、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、尿沈査、潜血等

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む) [用量反応探索試験]²⁰⁾

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の患者において、用量比較試験(50mg/kg/日、200mg/kg/日及び400mg/kg/日、5日間連日投与)を実施した結果、各群の臨床効果は下図の通りであった。各群の「臨床効果」、「伝導ブロック異常の改善」及び「伝導速度異常の改善」は400mg/kg/日群では65%、35%及び40%、200mg/kg/日群では22%、24%及び24%、50mg/kg/日群では15%、6%及び12%であり、承認用量である400mg/kg/日群が最も良い成績が得られた。



2) 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)

副腎皮質ホルモン剤 20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対し、プラセボ(生理食塩液)、本剤 200mg/kg/日及び本剤 400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

対 象：天疱瘡(尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡、紅斑性天疱瘡)
 副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった患者

投与群：①プラセボ群 15例、②200mg/kg群 15例、③400mg/kg群 15例

投与方法：5日間連日点滴静注

投薬前の観察期間：3～7日間

投与後の観察期間：80日間(本剤投与開始後85日)

主要評価項目：プロトコール・オフまでの日数

副次評価項目：重症度スコア

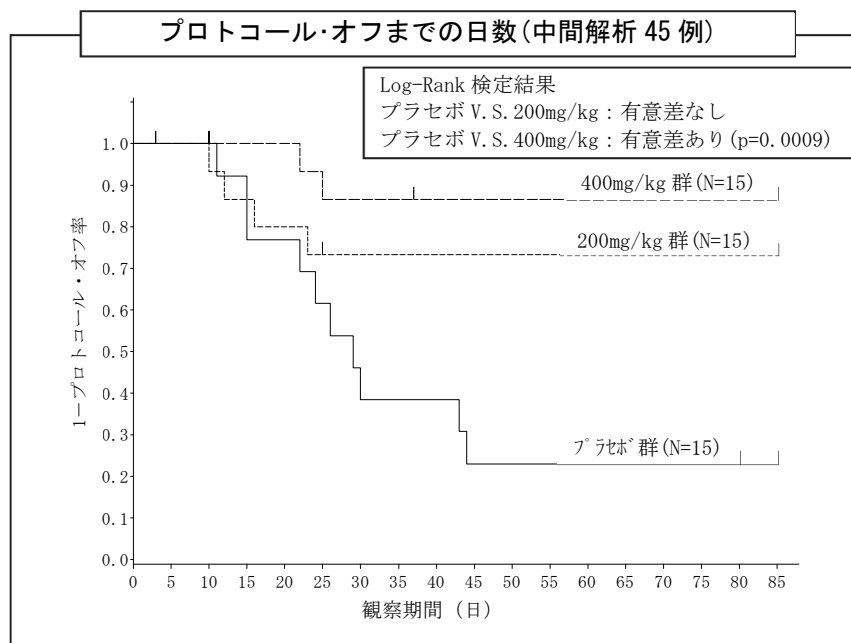
結 果：主要評価項目であるプロトコール・オフまでの日数を検討した結果、用量反応性が検証され、プラセボ群に比べて400mg/kg群の優越性が検証されたが、200mg/kgの優越性は示されなかった。

また、副次評価項目である重症度(皮膚病変部の面積、水疱の新生数/日、口腔粘膜病変)の合計スコアについても、400mg/kg群では本剤投与開始後8日目以降で有意な減少が認められ、ステロイド剤の投与量(平均)も本剤投与開始時に比べ減量できたことが確認された。

これらのことから、天疱瘡に対する用法・用量は「400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注」と設定された。

実施時期：2004年11月～2006年9月

実施医療機関：27施設



プロトコール・オフの定義：

治験薬投与後観察期の80日間で、臨床症状の不変又は悪化により、評価担当者がステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療(ステロイドパルス療法、免疫抑制剤、DDS、金製剤、血漿交換療法)を実施せざるを得ないと判断したときプロトコール・オフとする(観察期間中にプロトコール・オフにならないければ、その治療法が効果的であると解釈できる)。

治験においては、プラセボ(生理食塩液)群、200mg/kg 群、400mg/kg 群の3群を設定し、有効性、安全性を検討したが、中間解析において、プラセボ群に比べて400mg/kg 群の優越性が検証されたので、その時点での解析結果をもとに当局にて審査が進められたことから、添付文書への記載は中間解析時の計45例における成績を記載することとした。

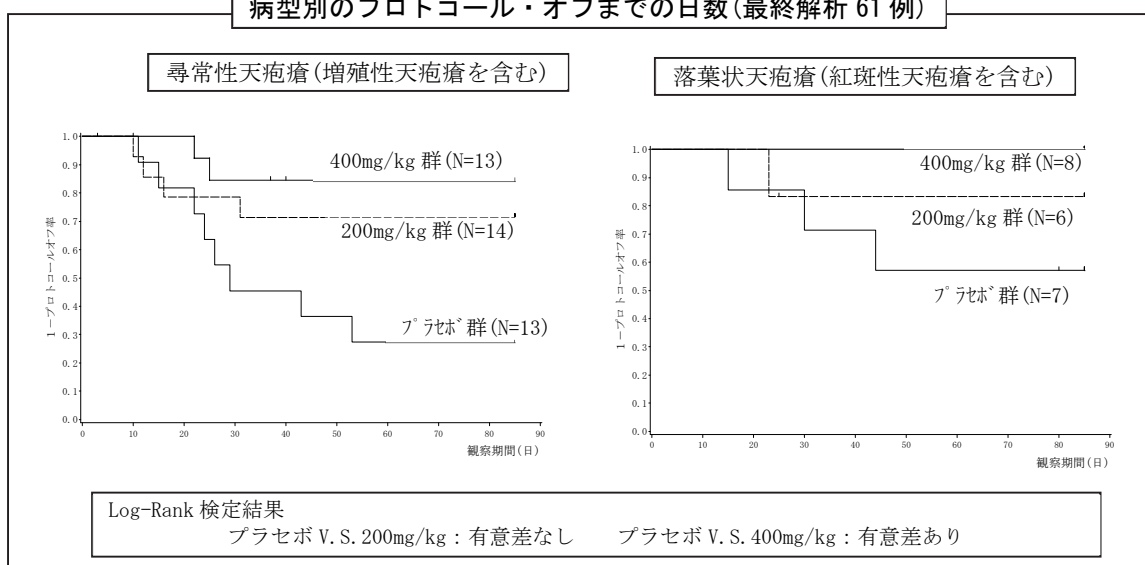
なお、中間解析後も治験に参加中の患者の評価は継続しており、最終解析時には計61例になったが、その結果も中間解析の結果を裏付ける成績であった。

最終解析の成績

投与群：①プラセボ群 20例、②200mg/kg 群 20例、③400mg/kg 群 21例

本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ20例中11例、本剤200mg/kg/日20例中5例及び本剤400mg/kg/日21例中2例であった。

病型別のプロトコール・オフまでの日数(最終解析61例)



3) 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合) [第Ⅱ相]

目的：ステロイド療法により臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者を対象に、ステロイド療法と被験薬又は対照薬(プラセボ)の併用療法を実施し、有効性及び安全性を探索的に比較検討する。

試験デザイン：プラセボ対照・無作為化・多施設共同・二重盲検・並行群間比較試験(第Ⅱ相)

対象：水疱性類天疱瘡の診断基準により確定診断された患者で、以下の選択基準及び除外基準を満たし、本試験への参加に対する本人による文書同意が得られた患者。

登録基準：次の基準(1)～(6)すべてを満たす患者

- (1) 同意取得時にステロイド剤20mg/日以上(プレドニゾロン換算)投与されている患者
- (2) 同意取得後、水疱性類天疱瘡に対する治療法※を追加・変更することなく継続されている患者
※：ステロイド剤(ステロイド外用剤も含む)、免疫抑制剤、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ニコチン酸アミド、DDS 等
- (3) 治験薬投与前観察期1日目の臨床症状(皮膚病変部の面積及び水疱の新生数)のスコアがいずれも1点以上の患者
- (4) 治験薬投与前観察期(7～14日間)1日目と最終日の実測値を比較して臨床症状の改善が認められなかった患者
以下の1)及び2)を満たす患者
 - 1) 皮膚病変部の面積(実測値)が不変又は増加
 - 2) 水疱の新生数(実測値)が不変又は増加
- (5) 治験参加の同意取得時点において、年齢が20歳以上の患者
- (6) 治験薬投与期5日間及び治験薬投与後7日間入院可能な患者

主な除外基準：以下の患者等

- ・ 同意取得前28日間に、血漿交換療法が実施された患者
- ・ 同意取得前14日間に、ステロイドパルス療法が実施された患者
- ・ 同意取得前56日間に、静注用人免疫グロブリン製剤が投与された患者
- ・ 同意取得前14日間に、免疫抑制剤が新たに投与又は増量された患者
- ・ 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者(ただし、5年以上再発していない患者は除外しない)
- ・ 本試験の併用禁止薬を使用する又は併用禁止療法を施行する必要のある患者
- ・ 本試験の治験薬を投与された患者(再投与の禁止)
- ・ 治験薬の成分に対しショック・過敏症の既往歴のある患者

投与例数：本剤群：10例、プラセボ群：12例

投与方法：5日間連日静脈内点滴投与(400mg(8mL)/kg/日) [プラセボ：生理食塩液]

投与後の観察期間：治験薬投与後観察期：52日間(経過観察期：112日間)

評価基準：

【有効性】に関する評価項目：

- (1) 皮膚病変部の面積(水疱部、びらん部・紅斑部の合計面積：%)
- (2) 水疱の新生数(/日)
- (3) 臨床症状(皮膚病変部の面積及び水疱の新生数)のスコア
- (4) PDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いたスコア
- (5) 水疱性類天疱瘡抗体価：[ELISA(抗BP180・230抗体価)、蛍光抗体間接法]
- (6) ステロイド剤投与量
- (7) プロトコール・オフまでの日数・症例割合
- (8) 臨床症状の不変又は悪化までの日数・症例割合
- (9) 臨床症状の改善までの日数・症例割合
- (10) 臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合

【安全性】に関する評価項目：

治験薬投与期から治験薬投与開始後169日(24週)までに観察された有害事象の発現を調査し、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。

結 果：

【有効性】の結果：

有効性を探索的に検討した結果、水疱性類天疱瘡の臨床症状(皮膚病変部の面積、水疱の新生数、臨床症状のスコア、PDAI を用いたスコア)は、本剤群でプラセボ群と比べ治験薬投与後早期に有意な改善がみられた。水疱性類天疱瘡の病因抗体と考えられている抗BP180 抗体価は、治験薬投与1 日目と比べて、本剤群では早期に有意な減少がみられたが、プラセボ群では早期の有意な減少はみられなかった。同様に、ステロイド剤の投与量についても、本剤群では、治験薬投与1 日目と比べて、早期に有意な減少がみられたが、プラセボ群では有意な減少はみられなかった。プロトコール・オフまでの日数については、群間比較では有意差はみられなかったものの、プラセボ群で早期にプロトコール・オフする傾向がみられた。臨床症状の改善までの日数及び臨床症状の改善による治療法軽減までの日数については、本剤群でプラセボ群と比べ有意差がみられた。

【安全性】の結果：

副作用の発現率は、本剤群60.0%(6/10 例)、プラセボ群41.7%(5/12 例)であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった(P=0.669)。

副作用の種類については「Ⅷ－8 副作用」を参照

(5) 検証的試験¹⁴⁾

1) I V I G再評価(重症感染症)のための市販後臨床試験成績の概要

①目 的：重症感染症に対する静注用免疫グロブリン製剤(IVIG)の抗生物質との併用効果の検証

②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)

③試験方法：非盲検群間比較試験

④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。

⑤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製剤と抗生物質との併用効果が検証された。

	有効率(有効以上)	χ^2 検定
IVIG・抗生物質併用群	61.5% (163例/265例)	$\chi^2=10.9$ $p < 0.001$
抗生物質単独投与群	47.3% (113例/239例)	

副作用は、安全性評価の対象となった321例中14例(4.4%)に21件認められた。

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%)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上昇及び γ -GTP上昇が各1件(0.3%)認められた。

2) 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合) [第Ⅲ相]

目的: ステロイド療法により臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者を対象に、ステロイド療法と被験薬又は対照薬(プラセボ)との併用療法を実施し、有効性を検証し、安全性を確認する。

試験デザイン: プラセボ対照・無作為化・多施設共同・二重盲検・並行群間比較試験(第Ⅲ相)

対象: 水疱性類天疱瘡の診断基準により水疱性類天疱瘡と確定診断された患者で、本治験への参加に対する本人による文書同意が得られた患者。

登録基準: 次の基準(1)～(6)すべてを満たす患者

- (1) 同意取得時にステロイド剤0.4mg/kg/日以上(プレドニゾロン換算)投与されている患者
- (2) 同意取得後、水疱性類天疱瘡に対する治療法※を追加・変更することなく継続されている患者
※: ステロイド剤(ステロイド外用剤も含む)、免疫抑制剤、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ニコチン酸アミド、DDS 等
- (3) 治験薬投与前観察期1日目のPDAI を用いたスコアが10点以上の患者
- (4) 治験薬投与前観察期(10～21日間)1日目と最終日を比較してPDAI を用いたスコアの改善が認められなかった患者又は、以下のいずれかに該当した患者(急激に悪化した患者)
 - ・ 治験薬投与前観察期が7日間以上経過後、1日目のPDAI を用いたスコアと比較して10 点以上上昇した患者
 - ・ 治験薬投与前観察期が7日間以上経過後、1日目の臨床症状のスコア合計と比較して2点以上上昇した患者
- (5) 治験参加の同意取得時点において、年齢が20歳以上の患者
- (6) 治験薬投与期5 日間及び治験薬投与後7日間入院可能な患者

主な除外基準: 以下の患者等

- ・ 同意取得前28日間に、血漿交換療法が実施された患者
- ・ 同意取得前14日間に、ステロイドパルス療法が実施された患者
- ・ 同意取得前56日間に、静注用人免疫グロブリン製剤が投与された患者
- ・ 同意取得前14日間に、免疫抑制剤が新たに投与又は増量された患者
- ・ 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者(ただし、5年以上再発していない患者は除外しない)
- ・ 本治験の併用禁止薬を使用する又は併用禁止療法を施行する必要のある患者
- ・ 本治験及び第Ⅱ相臨床試験の治験薬を投与された患者(再投与の禁止)
- ・ 水疱性類天疱瘡治療として大量静注用人免疫グロブリン療法が行われた患者
- ・ 治験薬の成分に対しショック・過敏症の既往歴のある患者

投与例数: 本剤群: 29例、プラセボ群: 27例

投与方法: 本剤: 5日間連日静脈内点滴投与(400mg(8mL)/kg/日) [プラセボ: 生理食塩液]

投与後の観察期間: 治験薬投与後観察期: 52日間

主要評価項目:

PDAI を用いたスコア(評価時点: 治験薬投与後観察期15日目)

副次評価項目:

- (1) PDAI を用いたスコア(評価時点: 治験薬投与後観察期15日目以外)
- (2) PDAIを用いたスコア(びらん/水疱)
- (3) PDAI を用いたスコア(新しい紅斑)
- (4) プロトコール・オフまでの日数・症例割合
- (5) 皮膚病変部の面積(水疱部、びらん部・紅斑部の合計面積: %)
- (6) 水疱の新生数(/日)
- (7) 臨床症状(皮膚病変部の面積及び水疱の新生数)のスコア合計
- (8) 抗BP180 抗体価
- (9) 経口ステロイド剤投与量
- (10) 臨床症状の不変又は悪化までの日数・症例割合
- (11) 臨床症状の改善までの日数・症例割合
- (12) 臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合

【安全性】に関する評価項目:

治験薬投与期から治験薬投与開始57日目(8週)までに観察された有害事象

結果：

主要評価項目：

PDAI を用いたスコア(評価時点：治験薬投与後観察期15 日目)

投与群	平均値 ±標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のない t検定
本剤群 (n=29)	19.8±22.2	0	9.0	85	P=0.089
プラセボ群 (n=27)	32.3±31.5	0	17.0	112	

副次評価項目：

(1)PDAI を用いたスコア(評価時点：治験薬投与後観察期15 日目以外)

	本剤群		プラセボ群		対応のない t検定
	平均値 ±標準偏差	対応のある t検定	平均値 ±標準偏差	対応のある t検定	
1日目	46.6±28.2	—	46.3±26.5	—	—
8日目	25.9±17.9	P<0.001	36.0±29.2	P=0.017	P=0.119
(15日目)	19.8±22.2	P<0.001	32.3±31.5	P=0.008	P=0.089
22日目	18.0±20.5	P<0.001	31.3±32.5	P=0.008	P=0.070
29日目	18.1±22.0	P<0.001	29.1±32.5	P=0.005	P=0.142
43日目	19.9±23.2	P<0.001	27.6±32.9	P=0.004	P=0.313
57日目	19.3±23.7	P<0.001	27.1±32.9	P=0.004	P=0.311

(2)PDAIを用いたスコア(びらん/水疱)

投与群	平均値±標準偏差		対応のある t検定	対応のない t検定
	1日目	15日目		
本剤群 (n=29)	25.7±16.5	11.3±12.3	P<0.001	P=0.120
プラセボ群 (n=27)	23.4±15.4	18.2±20.0	P=0.032	

(3)PDAIを用いたスコア(新しい紅斑)

投与群	平均値±標準偏差		対応のある t検定	対応のない t検定
	1日目	15日目		
本剤群 (n=29)	40.7±29.6	16.0±22.6	P<0.001	P=0.097
プラセボ群 (n=27)	40.3±28.2	28.1±31.0	P=0.016	

(4)プロトコール・オフまでの日数・症例割合

投与群	プロトコール・オフの期間			57日時点の (1-プロトコール率)	log-rank 検定
	25%点	中央値	75%点		
本剤群 (n=29)	—	—	—	78.4%	P=0.094
プラセボ群 (n=27)	8.0	—	—	61.7%	

(5)皮膚病変部の面積(水疱部、びらん部・紅斑部の合計面積：%)

投与群	平均値±標準偏差		対応のある t検定	対応のない t検定
	1日目	15日目		
本剤群 (n=29)	34.2±25.4	13.8±18.9	P<0.001	P=0.146
プラセボ (n=27)	32.3±28.4	23.1±27.8	P=0.050	

(6)水疱の新生数(/日)

投与群	平均値±標準偏差		対応のある t検定	対応のない t検定
	1日目	15日目		
本剤群 (n=29)	9.79±8.20	3.03±6.18	P<0.001	P=0.087
プラセボ群 (n=27)	8.57±7.81	6.41±8.22	P=0.075	

(7) 臨床症状(皮膚病変部の面積及び水疱の新生数)のスコア合計

投与群	平均値±標準偏差		対応のある t検定	対応のない t検定
	1日目	15日目		
本剤群 (n=29)	4.9±1.5	2.7±1.8	P<0.001	P=0.048
プラセボ群 (n=27)	4.9±1.5	3.7±2.1	P=0.007	

(8) 抗BP180 抗体価

投与群	中央値		Wilcoxon符号 付き順位和検定	Wilcoxon 順位和検定
	1日目	15日目		
本剤群 (n=29)	780	520	P=0.001	P=0.588
プラセボ群 (n=27)	860	680	P=0.004	

(9) 経口ステロイド剤投与量(mg/kg/日)

投与群	平均値±標準偏差		対応のある t検定	対応のない t検定
	1日目	57日目		
本剤群 (n=29)	0.550±0.166	0.448±0.165	P=0.111	P=0.640
プラセボ群 (n=27)	0.562±0.235	0.473±0.176	P=0.133	

(10) 臨床症状の不変又は悪化までの日数・症例割合

投与群	不変又は悪化迄の期間			57日時点の (1-不変悪化率)	log-rank 検定
	25%点	中央値	75%点		
本剤群 (n=29)	—	—	—	75.7%	P=0.026
プラセボ群 (n=27)	8.0	—	—	50.2%	

(11) 臨床症状の改善までの日数・症例割合

投与群	改善迄の期間			57日時点の 改善率	log-rank 検定
	25%点	中央値	75%点		
本剤群 (n=29)	8.0	8.0	9.0	95.9%	P=0.003
プラセボ群 (n=27)	8.0	8.0	—	63.6%	

(12) 臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合

投与群	治療法軽減迄の期間			57日時点の 治療軽減率	log-rank 検定
	25%点	中央値	75%点		
本剤群 (n=29)	16.0	17.0	23.0	84.8%	P=0.010
プラセボ群 (n=27)	19.0	30.0	59.0	53.0%	

【安全性】の結果；

副作用の発現率は、本剤群37.9%(11/29例)、プラセボ群18.5%(5/27例)であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった(P=0.143)。

副作用の種類については「Ⅷ－8副作用」を参照

(6) 治療的使用

1) 承認条件として実施した内容

[川崎病の急性期の用法・用量「2g/kg 単回投与、適宜減量」の追加承認時]

川崎病の急性期における IVIG の 2g/kg 単回投与、1g/kg/日又は 2 日間投与の治験成績はなく、更なる安全性並びに有効性を調査するために、川崎病の急性期の用法・用量「2g/kg 単回投与、適宜減量」の追加承認(2003 年 7 月 1 日付)の際に、承認条件として適切な市販後調査を実施するよう指示を受けた。

そのため、分割投与(200mg/kg/日、5 日間あるいは 1g/kg/日、1 日又は 2 日間等)及び 2g/kg 単回投与における安全性並びに有効性について使用実態下で調査する使用成績調査を実施した(調査期間:2003 年 8 月 1 日～2006 年 7 月 31 日)。[本使用成績調査の成績はⅧ－8 副作用<参考 1>を参照]

2) 貯法変更品(室温保存品)における使用成績調査

医薬品製造販売承認事項の一部変更承認を取得した貯法変更品「30℃以下、禁・凍結品」(室温保存品)の使用実態下における使用成績調査を行った(調査期間:2008 年 8 月 1 日～2011 年 3 月 31 日)。

その結果、室温保存品の各効能における有効率は以下のとおりであった。[本使用成績調査の安全性に関する成績はⅧ－8 副作用<参考 2>を参照]

①無又は低ガンマグロブリン血症

全体の調査票における有効率は 61.5%(262/426 調査票)であり、「原発性」の症例における有効率は 73.6%(53/72 調査票)、「続発性」の症例は 59.0%(209/354 調査票)であった。

また、本剤投与開始時における感染症の有無別の有効率は、「無」群が 63.2%(227/359 調査票)、「有」群が 52.2%(35/67 調査票)であった。

		調査票数	有効率 ^{注1)}
無又は低ガンマグロブリン血症の種類	原発性	72	73.6% (53/72 調査票)
	続発性	354	59.0% (209/354 調査票)
本剤投与開始時の感染症併発の有無	無	359	63.2% (227/359 調査票)
	有	67	52.2% (35/67 調査票)
全調査票		426	61.5% (262/426 調査票)

注1)本剤の投与後、原則として 4 週間経過観察し、臨床効果を 5 段階[著効、有効、やや有効、無効、判定不能]で評価した。

なお、本剤投与開始時に感染症の併発があった症例における臨床効果は「重症感染症における抗生物質との併用の有効性判定基準(②を参照)に基づき、5 段階[著効、有効、やや有効、無効、判定不能]で評価した。有効率は「著効+有効」の症例の割合とした。

②重症感染症における抗生物質との併用

有効率は 59.7%(1,288/2,157 例)であった。

症例数	有効率 ^{注1)}
2,157	59.7% (1,288/2,157 例)

注1)判定基準は下表のとおりであり、有効率は「著効+有効」の症例の割合とした。

著効	本剤投与開始後 1～2 日以内に、主要症状が消失または改善した症例。
有効	本剤投与開始後 3～7 日以内に、主要症状が消失または改善した症例。
やや有効	明らかに有効とは判定しがたいが、臨床症状が改善し、臨床経過に良好な影響を与えたと考えられる症例。
無効	本剤投与開始と 7 日を経ても臨床症状に改善が見られない症例、または 7 日目までに感染悪化により死亡した症例。
判定不能	上記判定基準以外の症例。

③特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

担当医の評価における「臨床効果」に基づく有効率は 70.1%(124/177 例)であり、「血小板数増加効果」に基づく増加率は 78.1%(143/183 例)であった。

急性 ITP と慢性 ITP に分けて評価したところ、急性 ITP の有効率、増加率は 75.7%(87/115 例)、

83.6%(102/122例)であり、慢性ITPの58.5%(31/53例)、66.0%(35/53例)であった。

また、小児ITPと成人ITPに分けて評価したところ、小児ITPの有効率、増加率は83.3%(65/78例)、91.7%(77/84例)であり、成人ITPは59.2%(58/98例)、66.3%(65/98例)であった。

臨床効果			症例数	有効率 ^{注5)}
	ITPの種類	急性ITP ^{注1)}	115	75.7% (87/115例)
		慢性ITP ^{注2)}	53	58.5% (31/53例)
	年齢	小児ITP ^{注3)}	78	83.3% (65/78例)
		成人ITP ^{注4)}	98	59.2% (58/98例)
全症例		177	70.1% (124/177例)	

血小板数増加効果			症例数	増加率 ^{注6)}
	ITPの種類	急性ITP ^{注1)}	122	83.6% (102/122例)
		慢性ITP ^{注2)}	53	66.0% (35/53例)
	年齢	小児ITP ^{注3)}	84	91.7% (77/84例)
		成人ITP ^{注4)}	98	66.3% (65/98例)
全症例		183	78.1% (143/183例)	

注1)罹病期間が～6カ月の症例

注2)罹病期間が7カ月～の症例

注3)15歳以下の症例

注4)16歳以上の症例

注5)「臨床効果」での判定基準は下表のとおりであり、有効率は「著効+有効」の症例の割合とした。

著効	治療開始後に血小板数が著明増加ないし増加し、出血症状(出血時間の正常化を含む)が消失した症例。
有効	治療開始後に血小板数が増加し、出血症状が軽快した症例。
やや有効	治療開始後に血小板数がやや増加し、出血症状が軽快した症例。または治療前後の血小板数は不変であったが、出血症状が軽快した症例。
無効	治療前後で血小板数は不変で、出血症状の改善を認めない症例。または治療前に比べて血小板数が減少し、出血症状が悪化または不変の症例。
判定不能	上記判定基準以外の症例。

注6)「血小板数増加効果」での判定基準は下表のとおりであり、増加率は「著明増加+増加」の症例の割合とした。

	投与前の血小板数と最高値の血小板数の差
著明増加	20万/mm ³ 以上
増加	5万/mm ³ 以上 20万/mm ³ 未満
やや増加	2万/mm ³ 以上 5万/mm ³ 未満
不変	2万/mm ³ 未満
減少	投与前より減少

④川崎病の急性期

担当医の評価における「臨床効果」に基づく有効率は95.2%(1,144/1,202例)、本剤投与前に冠動脈病変が認められなかった症例のうち治療後の「冠動脈所見」が「正常」な症例の割合は96.8%(981/1,013例)、「解熱効果」に基づく解熱率は79.0%(890/1,126例)であった。

臨床効果	症例数	有効率 ^{注1)}
	1,202	95.2% (1,144/1,202例)
冠動脈所見	症例数	「正常」の割合 ^{注2)}
	1,013	96.8% (981/1,013例)
解熱効果	症例数	解熱率 ^{注3)}
	1,126	79.0% (890/1,126例)

注1)冠動脈所見、解熱効果をもとに4段階[有効、無効、悪化、判定不能]で評価し、有効率は「有効」の割合とした。

注2)「冠動脈所見」での判定基準は下表のとおりであり、本剤投与前の冠動脈所見が「正常」の症例のうち、治療後の冠動脈所見も「正常」であった症例の割合で評価した。

動脈瘤大	冠動脈病変の大きさが 8mm 以上のもの
動脈瘤中	冠動脈病変の大きさが 5mm 以上 8mm 未満のもの
拡大	冠動脈病変の大きさが 3mm 以上 5mm 未満のもの
正常	冠動脈病変の大きさが 3mm 未満であり、冠動脈病変の認められないもの

注 3)「解熱効果」は、本剤投与開始 72 時間以内に解熱した症例の割合で評価した。

(解熱効果の判定基準) 1 日の最高体温 37.5℃未満が連続して 2 日 (48 時間) 以上継続した場合、解熱と判定し、最高体温が最初に 37.5℃未満と測定された時を「解熱した日時」とする。

- ⑤慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
初回投与時の「担当医判定」に基づく有効率は 49.7% (709/1,427 名)であり、「重症度、筋力の評価(スコア)」に基づく有効率は 53.6% (420/783 名)であった。
また、反復投与時も含めた全調査票における「担当医判定」に基づく有効率は 47.8% (2,428/5,077 票)であった。

臨床効果		有効率
初回投与時の有効性	担当医判定 ^{注1)}	49.7% (709/1,427 名)
	重症度、筋力に基づく評価 ^{注2)}	53.6% (420/783 名)
全調査票 ^{注3)} における有効性	担当医判定 ^{注3)}	47.8% (2,428/5,077 票)

有効率:「著効+有効」/評価症例

注 1)本剤が IVIG として初めて投与され、担当医が効果判定した症例 (判定不能を除く)

注 2)本剤が IVIG として初めて投与された症例のうち、本剤投与前および投与開始後 5 週頃 (30~ 40 日)の「重症度」、「筋力」が評価された症例

注 3)本剤が投与された反復投与時も含めた全ての調査票で、担当医が効果判定した症例 (判定不能を除く)

臨床効果の判定基準

本剤投与前、投与開始約 5 週間までの臨床症状(重症度、筋力)の自・他覚的变化を総合して、次の判定基準に従って 6 段階にて評価する。

著効	重症度評価が 1 段階以上改善したもの。
有効	重症度評価は同一ではあるが、いずれかの筋力評価(MRC)で 1 段階以上の改善を認めたもの。
やや有効	重症度評価・筋力評価は同一ではあるが、明らかな筋力低下の改善を認めたもの。
無効	治療開始後自覚的所見及び他覚的所見が改善しなかったもの。
悪化	治療開始後自覚的所見又は他覚的所見が悪化したもの。
判定不能	本剤投与開始約 5 週間まで経過観察できず、効果判定が困難なもの。

重症度の判定基準

I	正常
II	症状はあるが、日常生活又は就労に支障なし
III	症状があり、日常生活又は就労に支障あり
IV	他者の介助を必要とする
V	床上

筋力の判定基準(MRC スケール)

0	筋収縮がみられない
1	部分的な筋収縮のみ
2	重力を除けば関節可動域全域で運動可
3	重力を抗して関節可動域全域で運動可
4	抵抗に抗して関節可動域全域で運動可
5	正常

- ⑥天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)

初回投与時の「担当医判定」に基づく有効率は 72.1% (204/283 例)であり、「重症度スコア」に基づく有効率は 70.3% (199/283 例)であった。

また、反復投与時も含めた全てのクールにおける「担当医判定」に基づく有効率は 60.4% (454/752 クール)であり、「重症度スコア」に基づく有効率は 55.3% (416/752 クール)であった。

臨床効果		有効率	
初回投与時の有効性	担当医判定 ^{注1)}	72.1%	(204/283 例)
	重症度スコアに基づく評価 ^{注2)}	70.3%	(199/283 例)
全クールにおける有効性	担当医判定 ^{注3)}	60.4%	(454/752 ケール)
	重症度スコアに基づく評価 ^{注4)}	55.3%	(416/752 ケール)

有効率：改善症例/評価症例

注1) 本剤が IVIG として初めて投与され、担当医が効果判定した症例（判定不能を除く）

注2) 本剤が IVIG として初めて投与された症例のうち、本剤投与前および投与開始後4週間後(28日～56日)の「重症度スコア」が評価された症例

注3) 本剤が投与された反復投与時も含めた全てのクールで、担当医が効果判定した症例（判定不能を除く）

注4) 本剤が投与された反復投与時も含めた全てのクールで、本剤投与前および投与開始後4週間後(28日～56日)の「重症度スコア」が評価された症例

有効性の評価基準

<p>臨床効果</p> <p>本剤投与開始後「4週間以上」経過観察し、治験時と同様な重症度スコア判定基準を用いて、本剤投与前と投与開始4週間後*の重症度スコアを比較して、臨床効果を4段階(改善、不変、悪化、判定不能)で評価する。 [*本剤投与開始4週間後の重症度スコアが評価できない場合には、それ以降の重症度スコアで評価する。]</p>																												
<p>判定基準</p> <table border="1"> <tr> <td>改善</td> <td colspan="3">ステロイド剤等の治療薬を増量又は追加することなく、以下の場合を改善と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、下がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点のままであるが、その項目の臨床症状が改善した場合</td> </tr> <tr> <td>不変</td> <td colspan="3">重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ同一の場合、不変と判定する。</td> </tr> <tr> <td>悪化</td> <td colspan="3">以下の場合を悪化と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、上がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点で、本剤投与後に、その項目の臨床症状が更に悪化した場合 ③ステロイド剤等の治療薬を増量又は追加した場合</td> </tr> <tr> <td>判定不能</td> <td colspan="3">本剤投与開始後4週間後まで経過観察できなかった場合、又は効果判定が困難な場合。</td> </tr> </table>				改善	ステロイド剤等の治療薬を増量又は追加することなく、以下の場合を改善と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、下がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点のままであるが、その項目の臨床症状が改善した場合			不変	重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ同一の場合、不変と判定する。			悪化	以下の場合を悪化と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、上がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点で、本剤投与後に、その項目の臨床症状が更に悪化した場合 ③ステロイド剤等の治療薬を増量又は追加した場合			判定不能	本剤投与開始後4週間後まで経過観察できなかった場合、又は効果判定が困難な場合。											
改善	ステロイド剤等の治療薬を増量又は追加することなく、以下の場合を改善と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、下がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点のままであるが、その項目の臨床症状が改善した場合																											
不変	重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ同一の場合、不変と判定する。																											
悪化	以下の場合を悪化と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、上がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点で、本剤投与後に、その項目の臨床症状が更に悪化した場合 ③ステロイド剤等の治療薬を増量又は追加した場合																											
判定不能	本剤投与開始後4週間後まで経過観察できなかった場合、又は効果判定が困難な場合。																											
<p>重症度スコア判定基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>項目</th> <th>皮膚病変部の面積 (a)</th> <th>水疱の新生数/日</th> <th>口腔粘膜病変 (c)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3点</td> <td></td> <td>15%以上</td> <td>5個以上</td> <td>30%以上</td> </tr> <tr> <td>2点</td> <td></td> <td>5%以上-15%未満</td> <td>1-5個未満</td> <td>5%以上-30%未満</td> </tr> <tr> <td>1点</td> <td></td> <td>5%未満</td> <td>時々 (b)</td> <td>5%未満</td> </tr> <tr> <td>0点</td> <td></td> <td>なし</td> <td>なし</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a)：全体表面積に対する比率 (b)：毎日ではないが、一週間のうち時折新生水疱の見られるもの (c)：口腔粘膜病変症状のみを呈する患者に対しては、そのスコアを2倍する。 途中から皮膚病変症状を呈しても口腔粘膜病変症状のスコアは2倍のままとする。 但し、途中から口腔粘膜病変のみとなった場合は2倍しない。</p>				スコア	項目	皮膚病変部の面積 (a)	水疱の新生数/日	口腔粘膜病変 (c)	3点		15%以上	5個以上	30%以上	2点		5%以上-15%未満	1-5個未満	5%以上-30%未満	1点		5%未満	時々 (b)	5%未満	0点		なし	なし	なし
スコア	項目	皮膚病変部の面積 (a)	水疱の新生数/日	口腔粘膜病変 (c)																								
3点		15%以上	5個以上	30%以上																								
2点		5%以上-15%未満	1-5個未満	5%以上-30%未満																								
1点		5%未満	時々 (b)	5%未満																								
0点		なし	なし	なし																								

[反復投与]

本剤の再審査時の使用成績調査における安全性評価対象症例 371 例のうち本剤が IVIG として初めて投与された症例(初回投与症例)は 321 例であり、そのうち、単回投与症例は 185 例(57.6%)、反復投与症例は 136 例(42.4%)であった。

反復投与症例のうち、いずれかのクールで副作用等が認められた症例は 27.21%(37/136 例)であった。一方、単回投与症例のうち、副作用等が認められた症例は 20.00%(37/185 例)であった。

また、本剤が初めて投与された反復投与症例 136 例において 2 クール目以降(反復投与時)の副作用等発現率は 11.75%(49/417 ケール)であり、反復投与症例の初回投与時の 19.85%(27/136 例)、単回投与症

例における 20.00% (37/185 例) より有意に低かった。

また、初回投与症例の有効性評価対象症例 283 例のうち、119 例で反復投与が実施され、その初回投与時の「重症度スコア」に基づく有効率は 62.2% (74/119 例) であり、6 クール以上の症例で 59.1% (13/22 例)、5 クールで 28.6% (2/7 例)、4 クールで 42.9% (6/14 例)、3 クールで 73.3% (22/30 例)、2 クールで 67.4% (31/46 例) であった。一方、反復投与の最終投与時の重症度が初回投与前の重症度より改善した症例の割合 (有効率) は 76.5% (91/119 例) であり、6 クール以上の症例で 77.3% (17/22 例)、5 クールで 57.1% (4/7 例)、4 クールで 71.4% (10/14 例)、3 クールで 83.3% (25/30 例)、2 クールで 76.1% (35/46 例) であった。反復投与症例のクール数別の有効率において、いずれも初回投与時の有効率より最終投与時の有効率が高いことから、単回投与で効果があった症例では更なる重症度の改善を、効果が不十分であった症例に対しては重症度を改善する目的で本剤が反復投与され、症状の改善を得ていることが推察された。

なお、初回投与例で単回投与症例の 164 例における「重症度スコア」に基づく有効率は 76.2% (125/164 例) であり、反復投与症例における初回投与時の有効率は 62.2% (74/119 例) と単回投与症例の有効率より低かったが、最終投与後の有効率は 76.5% (91/119 例) と、単回投与症例における有効率と同等であった。

反復投与時の臨床効果の評価基準 (反復投与時の有効率：改善の割合)
改善：本剤投与開始前より最終投与開始 4 週間後の重症度が改善した症例
維持：本剤投与開始前と最終投与開始 4 週間後の重症度が同じ症例
悪化：本剤投与開始前より最終投与開始 4 週間後の重症度が増悪した症例

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

VI-2 薬理作用

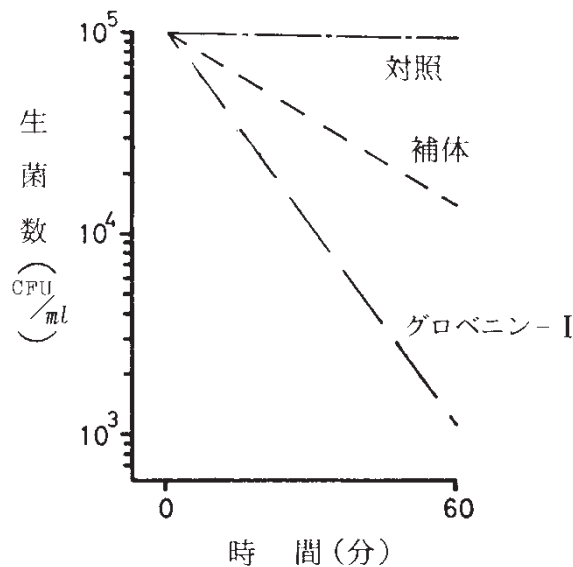
(1) 作用部位・作用機序

細菌感染症の場合には、血液中及び病巣部において補体の活性化による免疫溶菌作用、オプソニン作用、毒素中和作用を示すと考えられる。特発性血小板減少性紫斑病、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）等においては、網内系食細胞のFcレセプターブロック説、免疫抑制説、抗イディオタイプ抗体説等がある。天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における作用機序は解明されていないが、病因である自己抗体の異化を亢進するとの説や産生を抑制するとの説等がある。ステイブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症においては、制御性T細胞の増殖や活性化を誘導するとの説や製剤中の抗Fas抗体がFas-Fasリガンドの結合を阻止するとの説等がある。川崎病における作用部位・作用機序は、病因自体が不明であるため特定することはできないが、微生物産生毒素の中和説、インターロイキン産生阻止説等がある。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 補体の殺菌能促進作用(補体活性化能)²²⁾ (in vitro)

本剤は補体の殺菌作用を著明に促進させた。



<試験方法>

菌液：E. coli NIHJ JC-2 0.2mL (10⁶CFU/mL)

試験薬剤： 対照：菌液(0.2mL) + GGVB(0.8mL)

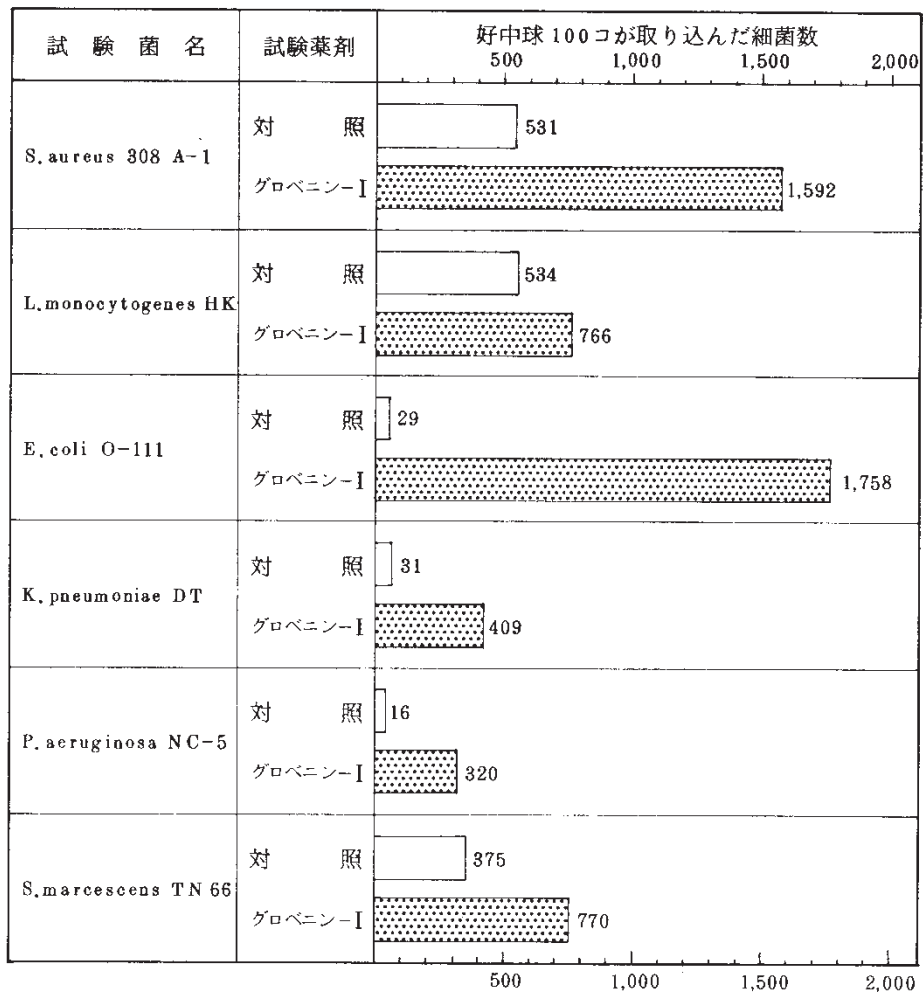
補体：菌液(0.2mL) + 補体(0.6mL) + GGVB(0.2mL)

本剤：菌液(0.2mL) + 補体(0.6mL) + 本剤(0.2mL)

菌液に補体、本剤、GGVB(グルコース・ベロナール緩衝液)でそれぞれ1.0mLに調製した3反応系を37℃で培養して経時的に生菌数を測定し比較した。

2) 細菌貪食能促進作用(オプソニン効果) (in vitro)

本剤の添加によりヒト好中球の細菌貪食能は促進され、明らかなオプソニン効果が認められた。



<試験方法>

試験菌液 : 0.1mL (10⁸CFU)

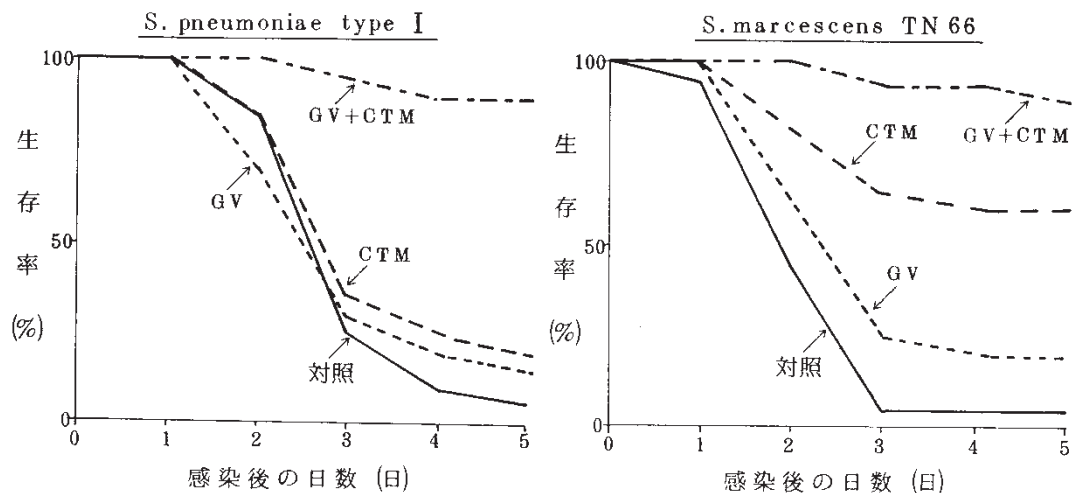
試験薬剤 : 本剤又は生理食塩液(対照) 0.1mL

血球浮遊液 : 試験菌に対する特異抗体を除去した血清に好中球を浮遊させた液 0.8mL

以上の3液の混合液を37℃で30分間培養し、好中球100個が取り込んだ細菌数を顕微鏡で計測した。

3) 抗生物質との併用効果(マウス)

腹腔内感染マウスに対して本剤と抗生物質(セフトリアキソン:CTM、バンソポリン)の投与は、それぞれの単独投与及び対照に比べて高い生存率を示し、併用効果が認められた。



<試験方法>

実験動物：ICR マウス、1 群 20 匹

感染菌：S. pneumoniae type I 又は S. marcescens TN 66

感染方法：いずれの菌も 1×10^2 CFU/マウスを腹腔内接種

投与薬剤：本剤 (GV) 6.25mg/kg (S. pneumoniae)

25mg/kg (S. marcescens)

セフトリアキソン (CTM) 2mg/kg (S. pneumoniae)

0.8mg/kg (S. marcescens)

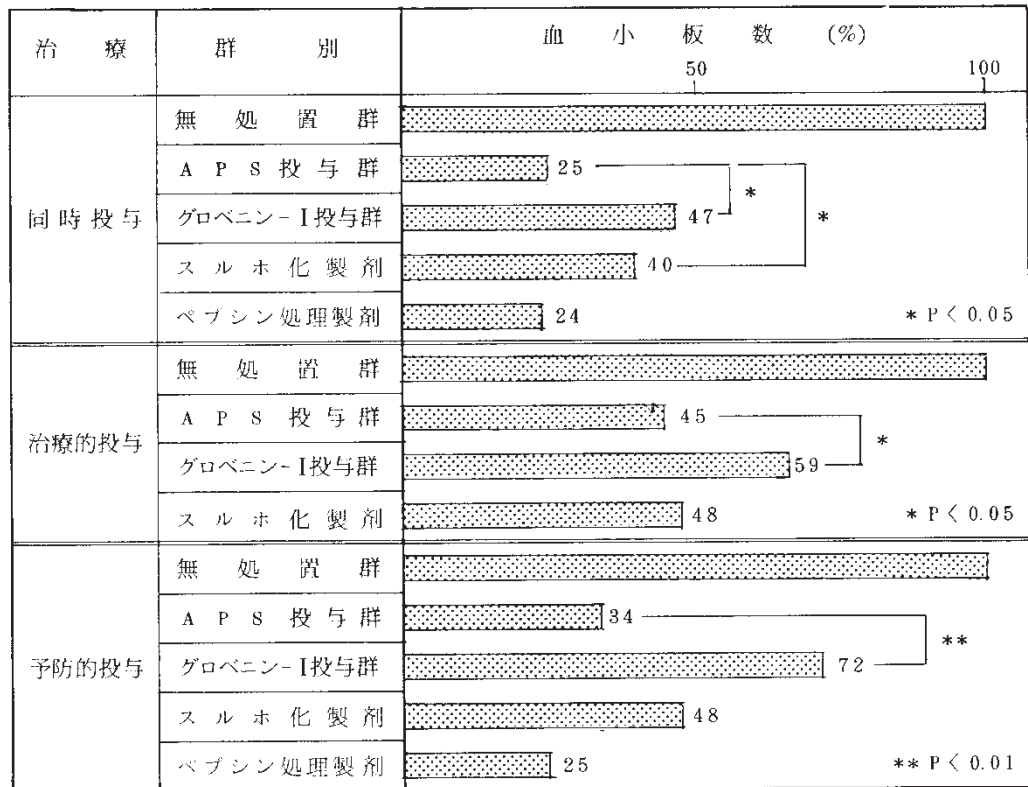
投与時期：投与方法：本剤：菌接種 1 時間前に腹腔内投与

CTM：菌接種直後に皮下注

観察項目：感染後のマウス生存率

4) 実験的血小板減少モデルにおける本剤の有効性²³⁾ (ラット)

ラットの血小板でウサギを感作して得られた抗ラット血小板ウサギ血清 (APS) をラットに投与した場合にみられる血小板の減少を本剤は有意に抑制した。



<試験方法>

APSの作成法:

ラットの血液から血小板を分画し、フロイドの完全アジュバントと共にウサギ背部皮下に2週間毎に3回投与して感作し、最終投与1週間後に採血して血清(APS)を分離。

本剤のAPSによる血小板減少抑制効果の検討法:

ラットにAPS 0.1mL/kgを静注して実験的に血小板減少を惹起させ、その際、本剤400mg/kgを同時静脈内投与、APS投与5分及び6時間後に2回投与(治療的投与)、APS投与7日前から100mg/kg/日を7日間投与(予防的投与)した場合について、血小板減少抑制効果を検討した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

Ⅶ-1 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度^{6,7)}

無又は低ガンマグロブリン血症の場合には、血清 IgG 濃度を 500mg/dL 以上に維持することを目標として投与する。 [「Ⅴ-2. <用法・用量に関連する使用上の注意>(5)」を参照すること。] 重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、ギラン・バレー症候群、血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症においては不明。

(2) 最高血中濃度到達時間

直接静脈内に投与するので投与直後に最高血中濃度に到達する。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における血中半減期は約 18 日であった。²⁴⁾

2) 無又は低ガンマグロブリン血症患者における血中半減期は平均 34.3 日であった。¹²⁾

3) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者での血中半減期は、成人急性 ITP、成人慢性 ITP、小児急性 ITP、小児慢性 ITP に 400mg/kg/日、5 日連日投与した場合、それぞれ 20.9±5.6 日、23.5±8.2 日、27.9±8.0 日、25.4±10.1 日であった。

4) 川崎病患者での血中半減期は、200mg/kg/日、5 日連日投与した場合、18.01±4.30 日であった。

5) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の患者での血中半減期は、400mg/kg/日、5 日間連日投与した場合、22.3±2.4 日であった。

(4) 中毒域

生体内由来の成分であり、通常中毒は生じないと考えられる。

Ⅶ-2 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

Ⅶ-3 吸収

該当しない(本剤は静注製剤である)

VII-4 分布

ラットの静脈内に¹²⁵Iで標識した本剤を注射し、全身オートラジオグラフィ法により組織内分布を調べた結果、投与後初期は血液中が最も高く、血液含量の多い肝臓、腎臓及び肺にも高濃度に分布していたが、脳、脊髄、胸腺等への移行は極めて少なかった。投与後時間の経過と共に、血中放射能は緩やかに減少し、それと並行して各組織内濃度も低下した。

(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

母親由来の免疫グロブリンGが新生児体内に存在することから通過性があると考えられる。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

免疫グロブリンGは、一般に母乳中に移行すると考えられる。

(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

VII-5 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

ヒト由来のたん白であるので、肝臓、網内系にて分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

人体に存在するたん白なので、薬物代謝酵素の影響は受けないと考えられる。

(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

VII-6 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

肝臓等で異化されアミノ酸の形で尿中より排泄されると考えられる。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

一般に投与された免疫グロブリンGの半減期は約1ヵ月であるので、数ヵ月の間にその殆どが血液中より検出されなくなると考えられる。

VII－7 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 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。

(3) 直接血液灌流

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、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液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。

Ⅷ－ 1 警告内容とその理由

該当しない

Ⅷ－ 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

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

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。

Ⅷ－ 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。

Ⅷ－ 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。

Ⅷ－ 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。]

ショック症状を惹き起こした患者の血清学的検査の結果、IgA 欠損症の患者が多かったという欧米の報告に基づいている。IgA 欠損症の患者にとって、静注用人免疫グロブリンの製剤中に存在する微量の IgA は抗原となるため、抗 IgA 抗体を産生する可能性がある。抗 IgA 抗体を産生した IgA 欠損症の患者に微量の IgA を含有する製剤を投与すると抗原・抗体反応により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。]

静注用人免疫グロブリン製剤の投与をうけた腎障害のある患者が急性腎不全をきたしたとの外国文献に基づいている。メカニズムは不明であるが、腎障害が発現したときに投与の中止及び必要に応じて透析したことにより回復したと報告されている。

(3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者[虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は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[血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は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。]

脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者*、及び血栓塞栓症の危険性の高い患者**に、静注用人免疫グロブリンを大量投与した際、血液粘度の上昇等により血栓塞栓症(脑梗塞、心筋梗塞等)が発現したとの報告があるので、注意喚起するとともに、「設定理由」の箇所に注意を要する具体的疾患を記載した。また、in vitro の検討で、静注用人免疫グロブリンを血液又は血漿に添加したところ、添加量に相関してその粘度の増加がみられたとの報告、家兎大動脈を用いた実験において光顕的定量で血栓が優位に増加したとの報告がある。

*文献では、虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害の患者、血管障害を有する高齢者等。
**文献では、血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されて凝固能が亢進している川崎病、クリオグロブリン血症、モノクローナルグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等。

(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。]

ヒトパルボウイルス B19 が溶血性貧血、失血性貧血の患者に感染すると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報告されている。

但し、現時点で調査した範囲では、溶血性貧血、失血性貧血の患者への人免疫グロブリン製剤投与によるヒトパルボウイルス B19 感染の報告はない。

(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。]

ヒトパルボウイルス B19 が免疫不全症、免疫抑制状態の患者に感染すると持続性の貧血を起こすことが報告されている。

但し、現時点で調査した範囲では、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者への人免疫グロブリン製剤投与によるヒトパルボウイルス B19 感染の報告はない。

(7) 心機能の低下している患者 [大量投与により、心不全を発症または悪化させるおそれがある。]

Newburger らが実施した IVIG の 400mg/kg/日、4 日間(以下「400mg 投与群」)の報告²⁵⁾ 及び 400mg 投与群と 2g/kg 単回投与(以下「2g 投与群」)の比較臨床試験の報告¹⁹⁾において、心臓への容量負荷の可能性が示唆された、うっ血性心不全又は悪化症例が、400mg 群の 1.7% (6/360 例)、2g 投与群の 2.2% (6/273 例)で報告されている。また、CIDP、GBS に対して本剤 400mg/kg/日、2~5 日間投与した 3 例においても心不全が報告されている。

VIII-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]

本剤の投与にあたっては、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、ヒト血液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。

「薬機法第 68 条の 21」において、「特定生物由来製品」を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者さん又はその家族に説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められている。本製剤の具体的なスクリーニング項目、不活化又は除去工程等については、次項を参照すること。

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- 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。

献血時の血漿については、HBV、HCV 及び HIV についての核酸増幅検査(NAT)を実施しているが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のでその旨を記載している。

また、ヒトパルボウイルスB19 は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理、ウイルス除去膜処理等で完全には不活化・除去することが困難であるため、注意を喚起している。但し、現時点で調査した範囲では、本剤を含む人免疫グロブリン製剤ではヒトパルボウイルスB19 感染の報告はない。しかしながら、感染の可能性が否定できないため、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載し、注意を喚起している。

また、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) については、これまでの疫学データ及びその他の研究では、血漿分画製剤の投与により CJD(孤発性、家族性、医原性)が伝播するという証拠はない。しかし、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)については、比較的新しい疾患であり症例数も少なく、vCJD 患者及び感染者の血液から異常プリオンは検出されていないが、伝播の可能性を確かめるための動物感染実験やプリオンの高感度検出系の開発が引き続き行われている状況である。

一方、現段階では異常プリオンのスクリーニング法が存在せず、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオンを除去し得るとの研究報告²⁶⁾が公表されているものの、最終製剤が異常プリオンを全く含まないと結論できるまでには至っていない。

2000年9月Houstonら²⁷⁾が公表した報告“ヒツジの輸血によるBSE伝播”の続報として、2002年7月にHunterら²⁸⁾の“輸血によるプリオン病の伝播”と題するヒツジの実験結果が報告された。この報告の中で、著者らは、血液を介してのvCJD感染の可能性が考えられる旨の見解を示している。

以上の報告等を参考に、記載した。

- (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・用量に関連する使用上の注意＞を参照)

本剤の投与により、ショック等が発現することがあるので、本剤投与開始後の患者の経過を十分観察するよう注意を喚起している。川崎病患児においてショック、ショック様症状が報告されており、小児がショック等の副作用のハイリスク集団であると考えられたことより、特に小児等へ本剤を投与する場合には投与速度に注意していただくよう記載した。

(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。

ITP 患者等に静注用人免疫グロブリン製剤を大量投与した際に、製剤中の抗A又は抗B血液型抗体により溶血性貧血が発現したとの報告があるため、大量投与をする際には留意する必要があると考える。

(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。

本剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板が10万/mm³以上を示し、4週間以上持続した症例は急性特発性血小板減少性紫斑病(急性ITP)では31例中20例(64.5%)、慢性ITPでは54例中5例(9.3%)であったので留意すべきと考える。

(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。

一般に小児の急性ITPでは約半数は6週間以内に、約80%は6カ月以内に自然寛解すると考えられている。

(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)。

IVIgの初回治療(200~400mg/kg/日、5日間、又は2g/kg単回投与、又は1g/kg/日、1日~2日間)で、改善しなかった川崎病患児の症例(不応例)が15~25%程度存在することが報告されている²⁹⁾。現時点では、このIVIg不応例に対してはIVIgの追加投与が最も多く行われているが、追加投与の基準や投与方法等が確立されていないのが現状であるので、注意喚起のため記載した。

(7)本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合、以下の点に注意すること。

- 1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の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。
- 2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の原因は、現在まで解明されておらず、治験時に筋力低下の改善が認められた症例で追跡調査ができた12例における効果持続期間は平均約4ヵ月(24日~587日)であったので、留意すべきであると考え記載した。また、治験においては400mg/kg/日、5日間投与は1回(1クール)しか実施されておらず、反復投与時の有効性、安全性に関する評価は確立していないので、投与に際しては十分に留意すること。

なお、本剤の再審査時の使用成績調査³⁰⁾における安全性評価対象症例1,980例中786例(39.7%)では、本剤が約1ヵ月から数年間隔で再投与又は反復投与されていた。いずれかのクールで副作用が発現した症例は1,980例中526例(26.6%)であった。また、単回投与症例1,194例における副作用発現症例率は22.4%(268/1,194例)で、反復投与症例における初回投与時(1クール目)の21.2%(167/786例)と差はなかった。単回投与症例と反復投与症例の1クール目の合計の副作用発現率は22.0%(435/1,980例)であったが、反復投与時(2クール目以降)の副作用発現率は9.5%(334/3,508調査票)と有意に低かった。

また、反復投与症例786例中711例(90.5%)で反復投与時の臨床効果が評価されており、711例中653例(91.8%)は、主に本剤5日間/クールを反復投与された症例であった。初回投与開始前と最終投与開始約5週後の重症度が比較できた710例における重症度の推移は、改善した症例が34.9%、維持されて

いた症例が 54.1%及び悪化した症例が 11.0%であった。なお、本剤単回投与(1クール)の症例で投与前後の重症度が比較できた 1,004 例における重症度の推移は、改善が 27.0%、維持が 71.2%及び悪化が 1.8%であった。

反復投与時の臨床効果の評価基準
改善：本剤投与開始前より最終投与開始 5 週後の重症度が改善した症例
維持：本剤投与開始前と最終投与開始 5 週後の重症度が同じ症例
悪化：本剤投与開始前より最終投与開始 5 週後の重症度が増悪した症例

- 3) 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
- 4) 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)」の治療中に、症状の悪化が認められた患者に対しては、「運動機能低下の進行抑制」を目的とした投与を継続するのではなく、他の治療を実施する必要があると考えられることから注意喚起のため設定した。

また、治療により運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮する旨を記載した。

(8)本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡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。

自己免疫疾患である天疱瘡及び水疱性類天疱瘡に対する本剤の作用機序は解明されていない。天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の原因である自己抗体の異化を亢進するとの説や産生を抑制するとの説もあるが、証明されていない。従って、現時点では本療法は「原因療法ではなく対症療法である」と考えられる。

(9)ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

学会のガイドライン等でギラン・バレー症候群の治療においては、静注用免疫グロブリン療法を行い、一旦は症状の回復を認め、回復期において約 10%に症状の悪化を認めることがあるとされており、このような再燃を認める症例などでは、再燃時の本剤の再投与を含め適切な処置を考慮する旨を記載した。

(10)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。

再投与に関する有効性・安全性の情報が少ないことから、治療上の有益性と危険性を十分考慮し、明らかな臨床症状の悪化が認められた場合に本剤の再投与を検討する旨を記載した。

VIII-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 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 カ月以上) 延期すること。	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。

VIII-8 副作用

(1) 副作用の概要

◇無又は低ガンマグロブリン血症^{※、12)}：

39例中7例(17.9%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は8.9%(18回/203回)であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。(承認時)

※「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(50～100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。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^{12、13)}：

398例中5例(1.3%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は0.5%(5回/958回)であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー、発熱、悪寒、発疹等であった。(承認時)

◇特発性血小板減少性紫斑病(ITP)¹⁵⁾：

156例中21例(13.5%)に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪心、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。(効能効果追加時)

◇川崎病^{16、17)}：

160例中9例(5.6%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は1.2%(9回/758回)であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレシヨック、意識もうろう、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。(効能効果追加時)

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6.62%(48例/725例)で、そのうちショック0.14%(1例1件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)2.07%(15例21件)であり、重篤な副作用の発現率は1.93%(14例30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92例/1,000kg(129例202件)で、そのうちショック51例/1,000kg(72例72件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)59例/1,000kg(83例85件)であった。

[*再審査期間中(平成5年7月2日～平成9年7月1日)に実施した使用成績調査]

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)：

<筋力低下の改善>

延べ99例中24例(24.2%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT・GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。²⁰⁾(効能効果追加時)

<運動機能低下の進行抑制>

61例(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎：48例、多巣性運動ニューロパチー：13例)中34例(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎：25例、多巣性運動ニューロパチー：9例)(55.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛が15例(24.6%)、発疹が5例(8.2%)、紅斑、倦怠感及びリンパ球数減少が各2例(3.3%)等であった。(効能効果追加時)

◇天疱瘡：

41例中13例(31.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、 γ -GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。(効能効果追加時)

◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

7例中6例(85.7%)に副作用が認められ、その種類は貧血、肝機能異常、腎機能障害、C-反応性蛋白増加及び脳性ナトリウム利尿薬ペプチド増加であった。(効能効果追加時)

◇水疱性類天疱瘡：

39例中17例(43.6%)に副作用が認められ、その種類は肝機能異常、肝障害、発熱、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少等であった。(効能効果追加時)

◇ギラン・バレー症候群：

22例中16例(72.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛が8例(36.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各4例(18.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が3例(13.6%)、薬疹、発熱及び白血球数減少が各2例(9.1%)等であった。(効能効果追加時)

<参考1>

「川崎病の急性期」の再審査期間中の使用成績調査(1993年7月2日～1997年7月1日)、「2g/kg単回投与・適宜減量」の用法・用量追加承認時の承認条件に則り実施した使用成績調査(2003年8月1日～2006年7月31日)における副作用発現状況、及び全ての効能・効果における各々の期間での副作用の自発報告での重篤な副作用発現症例の発現状況は以下のとおりであった。

1) 「川崎病の急性期」の再審査期間中の使用成績調査における副作用発現状況

使用成績調査症例の725例中48例(6.62%)に95件の副作用が認められ、ショック*が1例(0.14%)で、ショックが疑われる症状**が14例(1.93%)で20件であった。

*ショック：ショック様症状

**ショックが疑われた症状：チアノーゼ9件、血圧低下3件、四肢冷感3件、顔色不良3件、顔面蒼白2件

また、重篤な副作用は14例(1.93%)で30件が認められたが、その症状は悪寒(戦慄)が11件、発熱が6件、チアノーゼ、頻脈及び血圧低下が各2件、意識レベルの低下、振戦、蒼白、ショック、嘔吐、肝機能異常及びヘモグロビン減少が各1件であった(表)。

2) 「川崎病の急性期」の「2g/kg単回投与・適宜減量」の用法・用量追加時の使用成績調査における副作用発現状況³¹⁾

使用成績調査症例の1,670例中132例(7.90%)に201件の副作用が認められ、ショック*が2例(0.12%)で、ショックが疑われた症例**が16例(0.96%)で37件であった。

*ショック：ショック、アナフィラキシーショックの各1件

**ショックが疑われた症状：血圧低下5件、振戦、チアノーゼ、末梢冷感及び悪寒(戦慄)の各4件、嘔吐、頻脈、蒼白及び低体温の各2件、不整脈、発疹、喘鳴、冷感、発熱、酸素飽和度低下、不機嫌及び上腹部痛の各1件

また、重篤な副作用は16例(0.96%)で23件が認められたが、その症状はチアノーゼが3件、無菌性髄膜炎及び発疹が各2件、汎血球減少症、振戦、第二度房室ブロック、頻脈、アナフィラキシーショック、ショック、末梢血管塞栓症、喘鳴、嘔吐、肝機能異常、冷感、全身性浮腫、末梢冷感(四肢冷感)、GOT増加、GPT増加及び血圧低下が各1件であった。

表. 川崎病における「承認前(治験)」、「再審査期間中」及び「用法・用量追加時」の使用成績調査における副作用発現症例率、本剤に関連のある重篤な副作用発現症例率

	症例数	副作用発現症例率	重篤な副作用発現症例率
承認前(治験) ^{注1)}	160	5.63%(9/160)	0%(0/160)
再審査期間中の使用成績調査 ^{注2)}	725	6.62%(48/725)	1.93%(14/725)
「用法・用量追加時」の使用成績調査 ^{注3)}	1,670	7.90%(132/1,670)	0.96%(16/1,670)
計	2,555	7.40%(189/2,555)	1.17%(30/2,555)

注1) 症例の約8割が「200mg/kg/日、5日間投与」の症例

注2) 症例の約6割が「200～400mg/kg/日、5日間投与」の症例

注3) 症例の約8割が「2g/kg、単回投与」又は「1g/kg/回、2回投与」の症例

3) 川崎病におけるショックの報告症例数(使用成績調査症例及び自発報告症例)

使用成績調査症例、自発報告症例で報告された川崎病におけるショックの報告症例数は、「再審査期間中」、「用法・用量追加時」の調査期間において、各々57例、3例であった。

当該期間の出荷数量(1,000kg)当たりの発現症例数は、「用法・用量追加時」の調査期間において1.2例であり、「再審査期間中」の40.8例より少なかった。

このことは、最近では、「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載の投与速度で、緩徐に投与されたことにより、本剤のショック発現症例が少なくなったものと考えられた。

表. 「再審査期間中」等と「用法・用量追加時の調査期間」での川崎病におけるショック(アナフィラキシーを含む)の報告症例数

期 間	再審査期間中 平成5年7月2日 ～平成9年7月1日 [4年間]	再審査期間終了から 用法・用量追加承認まで 平成9年7月2日 ～平成15年6月30日 [6年 間]	用法・用量追加時の調査期間 平成15年7月1日 ～平成18年7月31日 [3年1ヵ月]
ショックの報告症例数 ^{注)}	57例	14例	3例
出荷数量(1,000kg)当たりの ショックの報告症例数	40.8例	3.3例	1.2例

注) 使用成績調査と自発報告の合計例数

<投与速度に関する記載の経緯>

- ・1995年1月：「臨床適用」の項に「体重当たりの投与速度」を記載(最初0.01～0.02mL→最高0.03～0.06mL/kg/分)³⁾。
- ・1998年9月：「体重当たりの投与速度」を「用法・用量に関する使用上の注意」の項に移項。
- ・2002年7月：「体重別投与速度表」を添付文書に記載するとともに、製品瓶ラベルに「投与速度に注意すること(緩徐に)：添付文書参照」を赤字で記載。
- ・2003年7月：「体重当たりの投与速度」を「最初0.01mL→最高0.03mL/kg/分」と厳密に記載(「2g/kg単回投与・適宜減量」の用法・用量追加承認時に改訂)。

<参考2>

医薬品製造販売承認事項の一部変更承認を取得した貯法変更品(室温保存品)の使用実態下における使用成績調査を行い、従来品(冷所保存品)の過去の再審査等の使用成績調査と比較、検討し、室温保存品の安全性並びに有効性を確認した(調査期間：2008年8月1日～2011年3月31日)。

(1) 各効能・効果の副作用発現状況

「冷所保存品(過去の調査)」及び「室温保存品(今回の調査)」について、各効能・効果における副作用等の発現状況を比較したところ、ほぼ同様な結果であった。

- 1) 「無又は低ガンマグロブリン血症」での副作用等発現症例率は「冷所保存品」が 0% (0/2 例) であり、「室温保存品」5.62% (26/463 例) であった。
- 2) 「重症感染症における抗生物質との併用」での副作用等発現症例率は「冷所保存品」が 1.42% (8/563 例)、「室温保存品」が 1.37% (31/2,267 例) であり、ほぼ同様な発現率であった。
- 3) 「特発性血小板減少性紫斑病」での副作用等発現症例率は「冷所保存品」が 15.53% (34/219 例)、「室温保存品」が 15.34% (29/189 例) であり、ほぼ同様な発現率であった。
- 4) 「川崎病」での副作用等発現症例率は「冷所保存品」が 7.52% (180/2,395 例)、「室温保存品」が 6.55% (82/1,251 例) であり、やや室温保存品で低い傾向であったが、ほぼ同様な発現率であった。

効能・効果	製剤	症例数	副作用等 発現症例率	検定結果 (Fisher検定)
無又は低ガンマ グロブリン血症	冷所保存品	2	0% (0/2例)	—
	室温保存品	463	5.62% (26/463例)	
重症感染症における 抗生物質との併用	冷所保存品	563	1.42% (8/ 563例)	p=0.8424 n. s.
	室温保存品	2,267	1.37% (31/2,267例)	
特発性血小板減少性 紫斑病	冷所保存品	219	15.53% (34/219例)	p=1.0000 n. s.
	室温保存品	189	15.34% (29/189例)	
川崎病の急性期	冷所保存品	2,395	7.52% (180/2,395例)	p=0.3111 n. s.
	室温保存品	1,251	6.55% (82/1,251例)	

(2) 特殊患者(小児、高齢者、妊産婦、肝・腎疾患の患者)における「室温保存品」の副作用発現状況

効能・効果	小児	高齢者	妊産婦	肝・腎疾患 の患者
無又は低ガンマ グロブリン血症	6.98% (6/86例)	4.69% (6/128例)	—	4.35% (3/69例)
重症感染症における 抗生物質との併用	2.04% (2/98例)	1.34% (22/1,647例)	0% (0/1例)	1.35% (9/665例)
特発性血小板減少性 紫斑病	19.54% (17/87例)	12.00% (6例/50例)	0% (0例/10例)	22.22% (2/9例)
川崎病の急性期	6.56% (82例/1,250例)	—	—	4.35% (1/23例)
計	7.03% (107/1,521例)	1.86% (34/1,825例)	0% (0/11例)	1.96% (15/766例)

— : 該当症例なし

(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、喘息様症状、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(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-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。
- 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) 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。
- 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)および「高齢者への投与」(2)の項参照〕
- 8) 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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹、癢痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精 神 神 経 系 ^{注)}	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循 環 器 ^{注)}	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-Pの上昇等		
呼 吸 器			喘息様症状、咳嗽
消 化 器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血 液	好酸球増多、好中球減少、白血球減少	溶血性貧血	
そ の 他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛、倦怠感	静脈炎	関節痛、筋肉痛、背部痛、CK(CPK)上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

注) このような場合には投与を中止するなど、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

(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
無又は低ガンマグロブリン血症(承認時)

総症例数	39 例
副作用発現症例数	7 例(17.9%)
発熱	4 件
悪寒	1 件
嘔気	2 件
投与回数当たりの副作用発現頻度	8.9%(18回/203回)

重症感染症における抗生物質との併用(承認時)

総症例数	398 例
副作用発現症例数	5 例(1.3%)
アナフィラキシー	1 件
発熱	2 件
悪寒	3 件
発疹	1 件
投与回数当たりの副作用発現頻度	0.5%(5回/958回)

特発性血小板減少性紫斑病(I T P)(効能効果追加時)

総症例数	156 例
副作用発現症例数	21 例(13.5%)
頭痛	5 件
発熱	4 件
発疹	5 件
蕁麻疹	3 件
悪心・嘔吐	4 件
GOT・GPT 上昇	2 件

川崎病(効能効果追加時)

総症例数	160 例
副作用発現症例数	9 例(5.6%)
悪寒	6 件
チアノーゼ	5 件
発熱	4 件
熱性痙攣	2 件
プレシヨック	2 件
意識もうろう	1 件
顔色不良	1 件
頻脈	1 件
呼吸困難	1 件
投与回数当たりの副作用発現頻度	1.2%(9回/758回)

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)

<筋力低下の改善> (効能効果追加時)

総症例数	99 例
副作用発現症例数	24 例(24.24%)
頭痛	7 件
発熱	4 件
GOT 上昇	4 件
GPT 上昇	4 件
皮疹	2 件
水疱	2 件
汗疱	1 件
嘔気	2 件
血管痛	2 件
一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞	1 件

<運動機能低下の進行抑制> (効能効果追加時)

総症例数	61 例
副作用発現症例数	34 例(55.7%)
口腔ヘルペス	3 件
脳梗塞	1 件
頭痛	51 件
失神	2 件
血栓性脳梗塞	1 件
アレルギー性結膜炎	1 件
腹部不快感	3 件
下痢	5 件
悪心	1 件
嘔吐	1 件
ざ瘡	1 件
異汗性湿疹	3 件
湿疹	1 件
紅斑	3 件
手掌紅斑	5 件
そう痒症	1 件
発疹	12 件
全身性皮疹	1 件
皮膚剥脱	1 件
異常感	1 件
注射部位紅斑	1 件
倦怠感	2 件
発熱	1 件
口渇	1 件
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 件
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 件
血中カリウム増加	1 件
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 件
リンパ球数減少	2 件
好中球数減少	1 件
白血球数減少	1 件

MedDRA/J version (18.0)

天疱瘡(効能効果追加時)

総症例数	41 例
副作用発現症例数	13 例(31.7%)
C型肝炎の増悪	1 件
鼻咽頭炎	2 件
鉄欠乏性貧血	1 件
リンパ球減少症	1 件
出血性素因	1 件
食欲不振	1 件
低アルブミン血症	1 件
頭痛	2 件
肝性脳症	1 件
動悸	1 件
腹部不快感	1 件
便秘	1 件
胃腸出血	1 件
悪心	1 件
肝機能異常	2 件
筋痛	1 件
適用部位疼痛	1 件
倦怠感	1 件
発熱	1 件
GPT 増加	4 件
アンモニア増加	1 件
GOT 増加	2 件
血中ビリルビン増加	2 件
血中クレアチニン増加	1 件
血圧上昇	2 件
C-反応性蛋白増加	1 件
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 件
ヘマトクリット減少	1 件
ヘモグロビン減少	1 件
リンパ球数減少	1 件
好中球数増加	1 件
血小板数減少	2 件
赤血球数減少	1 件
白血球数増加	1 件
尿量減少	1 件

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(効能効果追加時)

総症例数	7例
副作用発現症例数	6例(85.7%)
貧血	2件
肝機能異常	2件
腎機能障害	1件
C-反応性蛋白増加	1件
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1件

水疱性類天疱瘡(効能効果追加時)

総症例数	39例
副作用発現症例数	17例(43.6%)
細菌尿	1件
高血糖	1件
亜鉛欠乏	1件
ほてり	1件
肝機能異常	2件
肝障害	3件
類天疱瘡(悪化)	1件
中毒性皮疹	1件
緊張性膀胱	1件
胸痛	1件
冷感	1件
注射部位紅斑	1件
注射部位疼痛	1件
倦怠感	1件
発熱	3件
血中尿酸脱水素酵素増加	2件
血圧上昇	1件
リンパ球数減少	1件
血小板数減少	5件
血中アルカリホスファターゼ減少	1件

ギラン・バレー症候群(効能効果追加時)

総症例数	22例
副作用発現症例数	16例(72.7%)
無菌性髄膜炎	1件
低アルブミン血症	1件
頭痛	8件
深部静脈血栓症	1件
肝機能異常	1件
水疱	1件
薬疹	2件
湿疹	1件
皮膚剥脱	1件
蕁麻疹	1件
筋骨格痛	1件
発熱	2件
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4件
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3件
好酸球数増加	1件
血小板数減少	1件
白血球数減少	2件
肝酵素上昇	4件

MedDRA/J version (18.1)

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

特になし

VIII-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。

VIII-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。]

VIII-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。

VIII-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。

人免疫グロブリン製剤は、多くの献血者（供血者）からの血漿を原料としている。

製剤中には、原料血漿に由来する各種感染症の病原体又はその産生物質に対する様々な抗体の他、各種自己抗体が含まれており、本剤投与後に血中からこれらの抗体が一時的に検出されることがあることから、注意喚起を設定した。

VIII-13 過量投与

大量投与時に血液粘稠度が増加したとの報告がある。³²⁾

VIII-14 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、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、しかも保存剤を含有していないため）。

本剤の主成分(IgG)はたん白質であるため、たん白質と結合性のある薬剤と混合すると副作用やお互いの効力低下の原因となる可能性がある。また、たん白質は酸・アルカリ性のどちらでも変性することが考えられ、副作用や効力低下の原因となる。そのため、中性域(pH4~8)の輸液・補液以外との混合注射をさけること。

(2) 投与時

- 1) 不溶物の認められるものは使用しないこと。
- 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。

VIII-15 その他の注意

特になし

VIII-16 その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1 薬理試験

安全性薬理試験

カエル、ガマ、マウス、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて中枢神経系、呼吸・循環器系、末梢神経系、自律神経系、血液凝固・線溶系、その他腎機能等に及ぼす影響を検討した。

その結果、特記すべき点は認められなかった。³³⁾

IX-2 毒性試験

(1) 急性毒性 (LD₅₀) (g/kg)³⁴⁾

	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静注	> 7.5	> 7.5	約 6.0	約 6.0
皮下	> 15.0	> 15.0	> 15.0	> 15.0
経口	> 15.0	> 15.0	> 15.0	> 15.0

マウス：ICR, 5週齢 ラット：Sprague-Dawley, 5週齢

(2) 亜急性毒性³⁵⁾

ラットに 250、500、1,000mg/kg/日を 5週間連日、静脈内投与したが、本剤の直接的毒性を示唆する異常は認められなかった。

(3) 慢性毒性³⁶⁾

ラットに 125、250、500mg/kg/日を 26週間連日、静脈内投与したが、本剤の直接的毒性を示唆する異常は認められなかった。

(4) 生殖発生毒性試験^{37~40)}

ラットによる妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギによる器官形成期投与試験並びにラットによる周産期及び授乳期投与試験を実施した結果、本剤は、ラット及びウサギの生殖、胎仔及び哺育に及ぼす影響は認められなかった。

(5) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験⁴¹⁾

本剤はネズミチフス菌 5株及び大腸菌 1株を用いた復帰変異試験において変異原性を全く示さず、また、ラット肝ミクロゾームを用いた代謝活性化法による復帰変異試験でも変異原性を全く認めなかった。

2) 抗原性²¹⁾

健康成人 3例に 21日間隔で 2.5g/回を 3回静脈内投与し、初回投与後 7、8、9週目の血清についてモルモットを用いた受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA) を実施したが、全て陰性であった。

(6) D-マンニトールについて

1) D-マンニトールの半減期、排泄⁴²⁾

D-マンニトールの半減期、排泄等については、「静脈注射時の消失半減期は 0.25~1.7時間 (15~102分) である。代謝を受けず、糸球体ろ過で排泄されるが、尿細管では再吸収を受けない。投与後 24時間までの尿中排泄率は、88%に達する。」とされている。

2) 急性毒性 (LD₅₀ : g/kg)⁴³⁾

D-マンニトールの急性毒性 (LD₅₀) は、次のとおりである。

D-マンニトールの急性毒性 (LD₅₀ : g/kg)

動物	投与経路：静脈内
マウス	7.47
ラット	9.69

3) 亜急性毒性⁴⁴⁾

日本産白色在来ウサギに 20% D-マンニトール注射液を 2.5mL (500mg)、5mL (1,000mg)、10mL (2,000mg)/kg、それぞれ 1日 1回定時刻に耳静脈より 1ヵ月継続して注射し、検討した結果、一般状態、血液学的、血液生化学的、組織学的に検体投与に起因すると考えられる異常はなんら認められていない。

X. 管理的事項に関する項目

X-1 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）

X-2 有効期間又は使用期限

有効期間：製造日から2年（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示）

X-3 貯法・保存条件

30℃以下に凍結をさけて保存すること

X-4 薬剤取扱い上の注意点

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、医薬品の名称（販売名）、製造番号、投与日、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。

X-5 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<川崎病>

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

（使用成績調査：2003年8月1日～2006年7月31日）[本使用成績調査の内容は、Ⅷ-8副作用<参考1>を参照]

X-6 包装

献血グロベニン-Ⅰ 静注用 500mg

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 500mg含有 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 10mL 1瓶添付

献血グロベニン-Ⅰ 静注用 2500mg

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 2,500mg含有 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 50mL 1瓶添付
溶解液注入針 1本添付

献血グロベニン-Ⅰ 静注用 5000mg

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 5,000mg含有 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 100mL 1瓶添付
溶解液注入針 1本添付

X-7 容器の材質

	材質
箱	紙
外キャップ	ポリプロピレン
内キャップ	金属
瓶	ガラス
ゴム栓	ゴム

X-8 同一成分・同効薬

[同一成分薬]

なし

[同効薬]

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
pH4 処理酸性人免疫グロブリン 他

[但し、効能・効果「スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症は本剤のみが承認されている。]

X-9 国際誕生年月日

平成3年7月10日(1991年7月10日)

本剤は日本で「グロベニン-I」として開発され、1984年10月17日付にて製造承認を取得し、献血原料を使用している旨を明確にするため、1991年7月10日付で「献血グロベニン-I-ニヤク」として承認を取得し、2009年6月23日付で、医療事故防止のために販売名を「献血グロベニン-I 静注用 500mg」、「献血グロベニン-I 静注用 2500mg」、「献血グロベニン-I 静注用 5000mg」に変更した。

X-10 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：平成21年6月23日(2009年6月23日)

承認番号：22100AMX01034 (献血グロベニン-I 静注用 500mg)

22100AMX01036 (献血グロベニン-I 静注用 2500mg)

22100AMX01037 (献血グロベニン-I 静注用 5000mg)

X-11 薬価基準収載年月日

平成21年9月25日(2009年9月25日)

献血グロベニン-I-ニヤクとして	500mg 製剤：1991年7月10日
	2,500mg 製剤：1991年7月10日
	5,000mg 製剤：2001年7月6日

X-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

- ・無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用
1984年10月17日(グロベニン-Iとして)
- ・特発性血小板減少性紫斑病
1986年1月29日(グロベニン-Iとして)
- ・川崎病の急性期
1993年7月2日
- ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
1999年6月16日(希少疾病用医薬品としての指定：1994年7月1日)
- ・川崎病の急性期の用法・用量「2g/kg 単回投与、適宜減量」追加
2003年7月1日
- ・天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
2008年10月16日
- ・無又は低ガンマグロブリン血症の用法・用量の一部変更
2010年5月13日
- ・スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)
2014年7月4日
- ・水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
2015年11月20日
- ・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
2016年9月28日
- ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)
2016年12月19日
- ・血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)
2020年6月10日
- ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)

2021年3月31日

- ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

2022年9月21日

X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- ・無又は低ガンマグロブリン血症
再審査結果通知年月日：1987年9月14日（グロベニン-Ⅰとして）
内容：「効能・効果」は現行の承認内容どおり
「用法・用量」は当時の承認内容どおり（「用法・用量」は「成人に対しては2,500～5,000mg（50～100mL）、小児に対しては100～150mg（2～3mL）/kg」）
- ・重症感染症における抗生物質との併用
再審査結果通知年月日：1987年9月14日（グロベニン-Ⅰとして）
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
- ・重症感染症における抗生物質との併用
再評価結果通知年月日：2001年8月24日
- ・特発性血小板減少性紫斑病
再審査結果通知年月日：2002年9月25日
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
- ・川崎病の急性期
再審査結果通知年月日：2003年6月27日
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
- ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
再審査結果通知年月日：2010年10月1日
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
- ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
再審査結果通知年月日：2015年6月25日
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり

X-14 再審査期間

- ・無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用
再審査期間：1984年10月17日～1986年6月9日（終了：グロベニン-Ⅰとして）
- ・特発性血小板減少性紫斑病
再審査期間：1986年1月29日～1989年4月15日（終了：グロベニン-Ⅰとして）
- ・川崎病の急性期
再審査期間：1993年7月2日～1997年7月1日（終了）
- ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
再審査期間：1999年6月16日～2009年6月15日（終了）
- ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
再審査期間：2008年10月16日～2012年10月15日（終了）
- ・スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
再審査期間：2014年7月4日～2024年7月3日

X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

X-16 各種コード

	500mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤
薬価基準収載医薬品コード	6343402X1075	6343402X2071	6343402X3035
YJ コード	6343402X1075	6343402X2071	6343402X3035
レセプト電算コード	621152901	621153301	621450001
HOT(9桁)番号	111529101	111533801	114500701

X-17 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

XI-1 引用文献

- 1) 河合 忠：血漿蛋白-その基礎と臨床-, 174-179, 1977 (医学書院)
- 2) 吉岡美咲, 他：日本小児科学会雑誌, 97(9), 1970-1976, 1993.
- 3) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information), 1624-1628, 1998.
- 4) Guidance for Industry : Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (FDA, June. 2008)
- 5) COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHPM) : CORE SPC FOR HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION (IVIg) (European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human use, London, 29 July 2004, CPMP/BPWG/859/95 rev.2)
- 6) 宮脇利男：血液フロンティア, 17(1), 31-37, 2007.
- 7) 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班：特定疾患情報(一般利用者向け)・診断・治療指針(医療従事者向け) [平成19年8月14日更新]：難病情報センター ホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp>)
- 8) Liese J. G., et al. : Am. J. Dis. Child., 146, 335-339, 1992.
- 9) Roifman C. M., et al. : Lancet, 1, 1075-1077, 1987.
- 10) Roifman C. M., et al. : Pediatric Infect. Dis. J., 7, S92-S96, 1988.
- 11) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia : N. Engl. J. Med., 319(14), 902-907, 1988.
- 12) 堀 誠：診療と新薬, 20, 2653-2691, 1983.
- 13) 真下啓明：感染症学雑誌, 57, 724-749, 1983.
- 14) 正岡 徹, 他：日本化学療法学会雑誌, 48, 199-217, 2000.
- 15) 安永幸二郎, 他：内科宝函, 31, 415-432, 1984.
- 16) 岡崎富男, 他：小児科診療, 51, 1094-1100, 1988.
- 17) 岡崎富男, 他：小児科診療, 54, 1412-1420, 1991.
- 18) Sato N., et al. : Pediatr. Int., 41, 1-7, 1999.
- 19) Newburger J. W., et al. : N. Engl. J. Med., 324(23), 1633-1639, 1991.
- 20) 久堀 保, 他：脳と神経, 51, 127-135, 1999.
- 21) 若林芳久：臨床薬理, 14, 515-528, 1983.
- 22) 西 武, 他：医薬品研究, 14, 913-921, 1983.
- 23) 川崎 一, 他：応用薬理, 31, 1175-1180, 1986.
- 24) 柴田泰生, 他：診療と新薬, 19, 464-469, 1982.
- 25) Newburger J. W., et al. : N. Engl. J. Med., 315(6), 341-347, 1986.
- 26) Lee D. C., et al. : Transfusion, 41, 449-455, 2001.
- 27) Houston F., et al. : Lancet, 356, 999-1000, 2000.
- 28) Hunter N., et al. : J. Gen. Virol., 83, 2897-2905, 2002.
- 29) 佐地 勉, 他：日本小児循環器学会雑誌, 20(1), 54-56, 2004.
- 30) 木村 淳 監修：診療と新薬, 47(8), 764-797, 2010.
- 31) 日本製薬(株)信頼性保証部：診療と新薬, 44, 845-870, 2007.
- 32) Dalakas M. C. : Neurology, 44, 223-226, 1994.
- 33) 丸山郁夫, 他：基礎と臨床, 17, 2855-2877, 1983.
- 34) 今井 清, 他：応用薬理, 26, 887-894, 1983.
- 35) 土谷 稔, 他：応用薬理, 26, 895-912, 1983.
- 36) 土谷 稔, 他：応用薬理, 27, 39-62, 1984.
- 37) 斎藤 実, 他：応用薬理, 27, 63-72, 1984.
- 38) 斎藤 実, 他：応用薬理, 27, 173-190, 1984.
- 39) 佐藤利和, 他：応用薬理, 27, 191-198, 1984.

- 40) 斎藤 実, 他 : 応用薬理, 27, 199-214, 1984.
41) 岩原繁雄, 他 : (財)食品薬品安全センター 秦野研究所報告, 1981.
42) 第十五改正日本薬局方解説書, C-4197-4200, 2006(廣川書店)
43) 日本医薬品添加剤協会, 訳編 : 「改訂 医薬品添加物ハンドブック」(マンニトール), 936-941, 2007(薬事日報社)
44) 日本薬剤師研修センター, 編集 : 「日本薬局方 医薬品情報 2006」(D-マンニトール), 1772-1774, 2006(じほう)

- X1) Brill V. BSc, et al. : Neurology, 46, 100-103, 1996.
X2) Diener H. C., et al. : Eur. Neurol., 46, 107-109, 2001.
X3) 一般財団法人化学及血清療法研究所, 他 : 診療と新薬, 50, 1103-1128, 2013.
X4) van der Meche F. G., et al. : N. Engl. J. Med., 326, 1123-1129, 1992.
X5) 野村恭一, 他 : 神経治療学, 18, 69-81, 2001.
X6) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group: Lancet, 349, 225-230, 1997.
X7) Andrew K. H., et al. : Crit. Care, 15, 164, 2011.
X8) Korinthenberg R., et al. : Pediatrics, 116, 8-14, 2005.
X9) Raphael J-C, et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 71, 235-238, 2001.
X10) Walter F. H., et al. : Ther. Apher., 4, 198-200, 2000.
X11) Hosokawa T., et al. : Ther. Apher., 2, 288-291, 1998.
X12) Nuran G., et al. : Scand. J. Infect. Dis., 27, 241-243, 1995.
X13) Hughes R. A., et al. : Lancet Neurol., 7, 136-144, 2008.

XI-2 その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

XII-1 主な外国での発売状況

本剤は、外国では発売されていない。

XII-2 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

特になし

