

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

血漿分画製剤

静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン®-I 静注用500mg

献血ベニロン®-I 静注用1000mg

献血ベニロン®-I 静注用2500mg

献血ベニロン®-I 静注用5000mg

生物学的製剤基準 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

Kenketsu Venilon®-I

剤 形	用時溶解する注射剤（凍結乾燥）		
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（10mL）中	スルホ化人免疫グロブリンG	500mg
	1 瓶（20mL）中	スルホ化人免疫グロブリンG	1,000mg
	1 瓶（50mL）中	スルホ化人免疫グロブリンG	2,500mg
	1 瓶（100mL）中	スルホ化人免疫グロブリンG	5,000mg
一般名	和名：乾燥スルホ化人免疫グロブリン 洋名：Freeze-Dried Sulfonated Human Normal Immunoglobulin		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		500mg、1000mg、2500mg	5000mg
	製造販売承認年月日	2009年 6月23日	
	薬価基準収載年月日	2009年 9月25日	
	発売年月日	1992年 1月	2001年11月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：KMバイオロジクス株式会社 販 売：帝人ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-189-315 FAX：03-5512-6707 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.teijin-pharma.co.jp/">https://medical.teijin-pharma.co.jp/</a>		

本IFは2021年10月改訂（第33版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<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（以下、MRと略す）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）が策定された。

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

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://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を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行い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）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、医薬品医療機器法・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「IF記載要領2013」により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

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

### 3. IFの利用にあたって

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

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、医薬品医療機器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、医薬品医療機器法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 4
5. 化学名(命名法) ..... 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 4
7. CAS登録番号 ..... 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 6
4. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 7
3. 注射剤の調製法 ..... 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
6. 溶解後の安定性 ..... 9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 9
8. 生物学的試験法 ..... 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 10
11. 力価 ..... 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 10
14. その他 ..... 11

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 12
2. 用法及び用量 ..... 13

3. 臨床成績 ..... 16

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物  
又は化合物群 ..... 38
2. 薬理作用 ..... 38

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 46
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 47
3. 吸収 ..... 47
4. 分布 ..... 48
5. 代謝 ..... 48
6. 排泄 ..... 49
7. トランスポーターに関する情報 ..... 49
8. 透析等による除去率 ..... 50

## 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 ..... 51
- 1. 警告内容とその理由 ..... 51
- 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ..... 51
- 3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 51
- 4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 51
- 5. 慎重投与内容とその理由 ..... 52
- 6. 重要な基本的注意とその理由  
及び処置方法 ..... 54
- 7. 相互作用 ..... 58
- 8. 副作用 ..... 59
- 9. 高齢者への投与 ..... 70
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 70
- 11. 小児等への投与 ..... 70
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 71
- 13. 過量投与 ..... 71
- 14. 適用上の注意 ..... 71
- 15. その他の注意 ..... 72
- 16. その他 ..... 72

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 73
2. 毒性試験 ..... 73

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 75
2. 有効期間又は使用期限 ..... 75
3. 貯法・保存条件 ..... 75
4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 75
5. 承認条件等 ..... 75
6. 包装 ..... 76
7. 容器の材質 ..... 76
8. 同一成分・同効薬 ..... 76
9. 国際誕生年月日 ..... 77
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 77
11. 薬価基準収載年月日 ..... 77
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 ..... 78
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容 ..... 78
14. 再審査期間 ..... 79
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..... 79
16. 各種コード ..... 79
17. 保険給付上の注意 ..... 79

## XI. 文献

1. 引用文献 ..... 80
2. その他の参考文献 ..... 82

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ..... 83
2. 海外における臨床支援情報 ..... 83

## XIII. 備考

- その他の関連資料 ..... 84

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤は、帝人株式会社 生物医学研究所(現 帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所)において創案され、同研究所と財団法人化学及血清療法研究所(現 KMバイオロジクス株式会社)の共同開発により製剤化された、Fc領域(活性)を保持している完全分子型の静注用免疫グロブリン製剤である。本剤は、人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化することにより、Fc活性を保持した状態で補体の異常活性化を抑制し、静脈内投与を可能とした製剤であり、1979年5月、低又は無ガンマグロブリン血症及び重症感染症における抗生物質との併用を適応症として販売名「ベニロン」で製造承認を受けた。本剤はスルホ化された状態で生体本来の免疫グロブリン活性を有し、さらに投与直後からスルホ基が離脱し生体本来の免疫グロブリンに再構成するという生体内代謝動態を有する。

1991年に「ベニロン」として販売していた製剤のうち国内献血由来の血漿を原料とした製品について、「献血ベニロン-I」として新たに製造承認を受けた。したがって「献血ベニロン-I」は、「ベニロン」とは原料血漿が異なるのみで、製造工程は同じ製剤である。

1980年 2月 ベニロン新発売

適応症：低又は無ガンマグロブリン血症

重症感染症における抗生物質との併用

1985年 4月 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)の効能・効果追加

1990年 9月 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)の効能・効果追加

1992年 1月 献血ベニロン-I発売

2000年12月 ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)の効能・効果追加

2001年 8月 重症感染症における抗生物質との併用に対する再評価結果公表(結果：承認内容と同じ)

2002年 9月 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)に対する再審査結果公表(結果：承認内容と同じ)

2003年 6月 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)に対する再審査結果公表(結果：承認内容と同じ)

2003年 7月 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)に対し、2,000mg/kg 1回投与の用法・用量追加

2010年 1月 チャーグ・ストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎\*における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)の効能・効果追加

2010年 5月 低又は無ガンマグロブリン血症に対する用法・用量変更

2013年12月 ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)に対する再審査結果公表(結果：承認内容と同じ)

2019年 8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)の筋力低下の改善の効能・効果追加

2019年12月 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)の効能・効果追加

2021年 6月 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善に対する再審査結果公表(結果：承認内容と同じ)

なお、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて(平成12年9月19日付、医薬発第935号)」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、2009年6月に承認された。これにより、「献血ベニロン-I」は規格毎の「献血ベニロン-I静注用500mg」「献血ベニロン-I静注用1000mg」「献血ベニロン-I静注用2500mg」「献血ベニロン-I静注用5000mg」に販売名を変更した。

\*:現 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) Fc領域(活性)を保持している完全分子型静注用免疫グロブリン製剤である。  
(「II. -3. 構造式又は示性式」の項参照)
- 2) ウイルス混入対策として、原料血漿スクリーニング、低温エタノール分画のほか、スルホ化処理、ウイルス除去膜による不活化・除去工程、最終製品でのウイルス検査を導入している。  
(「IV.-14. その他」の項参照)
- 3) スルホ化により、補体の非特異的な活性化を抑制し、静脈内投与を可能とした。  
(「V. 治療に関する項目」参照)
- 4) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)、及び視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)の適応症を有する静注用免疫グロブリン製剤である(2022年3月時点)。  
(「V. 治療に関する項目」参照)
- 5) スルホ化された状態でFab活性(抗原結合能)、Fc活性に由来するオプソニン作用、溶菌活性を示した(*in vitro*)。  
(「VI.-2.- (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 6) 原料血漿のスクリーニングを行っている。  
(「IV.-14.-1) 原料血漿スクリーニング」の項参照)
- 7) 室温での保存が可能である。  
(「IV.-5. 製剤の各種条件下における安定性」,「X.-3. 貯法・保存条件」の項参照)
- 8) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)、肝機能障害、黄疸(頻度不明)、無菌性髄膜炎(頻度不明)、急性腎障害(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)、肺水腫(頻度不明)、血栓塞栓症(頻度不明)、心不全(頻度不明)があらわれることがある。  
(「VIII.-8. 副作用」の項参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

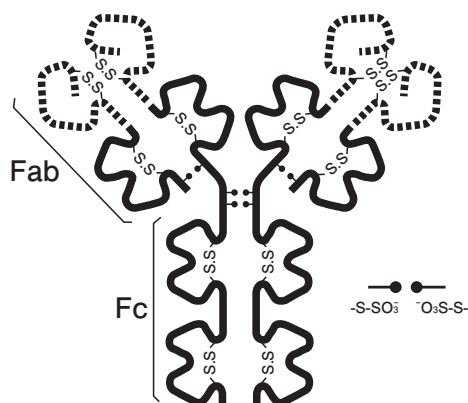
- (1) 和名： 献血ベニロン®-I静注用500mg  
献血ベニロン®-I静注用1000mg  
献血ベニロン®-I静注用2500mg  
献血ベニロン®-I静注用5000mg
- (2) 洋名： Kenketsu Venilon-I
- (3) 名称の由来： 「献血」は原料が国内献血由来の血漿であることを示す。  
「Venilon」はvenous(静脈に)+long(長く)に由来する。  
「I」はintact(完全分子型)に由来する。

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法)： 乾燥スルホ化人免疫グロブリン(生物学的製剤基準)
- (2) 洋名(命名法)： Freeze-Dried Sulfonated Normal Human Immunoglobulin
- (3) ステム： 不明

### 3. 構造式又は示性式

下の模型図で示されるように、人免疫グロブリンGの鎖間ジスルフィド結合のみが選択的にスルホ化されたものであり、人免疫グロブリンGの立体構造、物理化学的性状はそのまま保持されている。





### 4. 分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

分子量：約16万

### 5. 化学名(命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：GLOBULIN-S

### 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

溶解前：白色の凍結乾燥製剤

溶解後：微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

#### (1) スルホ化確認試験

検体を1w/v%ドデシル硫酸ナトリウム加8mol/L尿素試液中で100℃で、2分間加熱処理し試料とする。この試料につき、0.1w/v%ドデシル硫酸ナトリウム加0.1mol/Lリン酸塩緩衝液 (pH7.2)を用いてドデシル硫酸ナトリウム加ポリアクリルアミドゲル中で電気泳動を行う。これを染色処理し染色されたタンパク質の吸光度を連続測定するとき、スルホ化処理が確認されなければならない。

#### (2) 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って試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンに特有の位置に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。

### 4. 有効成分の定量法

#### スルホ化人免疫グロブリンG含量試験

生物学的製剤基準一般試験法の「セルロースアセテート膜電気泳動試験法」を準用して試験するとき、スルホ化人免疫グロブリン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、総タンパク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、生物学的製剤基準一般試験法の「たん白窒素定量法」を準用して求めたタンパク質量から計算するとき、検体1mL中のスルホ化人免疫グロブリンG含量は、表示量の90～110%でなければならない。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。溶解後、スルホ化人免疫グロブリンGとして50mg/mL含有する。

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

500mg製剤(10mL)、1,000mg製剤(20mL)、2,500mg製剤(50mL)、5,000mg製剤(100mL)がある。

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比

溶解時のpH：6.4～7.2

浸透圧比：生理食塩液に対する比は約2である。

#### (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

添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中にスルホ化人免疫グロブリンG50mgを含有する。

#### (2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて」(平成13年10月1日日薬連発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日日薬連発第170号)に基づく成分は以下のとおりである。

添加物	溶解後1mL中の含有量
グリシン	19.5mg
人血清アルブミン	2.5mg
D-マンニトール	9mg
塩化ナトリウム	10mg

人血清アルブミンはヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

#### (3) 電解質の濃度

添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、塩化ナトリウム1.0%を含有する。(Na：171mEq/L)

### (4) 添付溶解液の組成及び容量

製剤	添付溶解液	
500mg	日本薬局方注射用水	10mL
1,000mg	日本薬局方注射用水	20mL
2,500mg	日本薬局方注射用水	50mL
5,000mg	日本薬局方注射用水	100mL

### (5) その他

該当資料なし

## 3. 注射剤の調製法

本剤は、添付の日本薬局方注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL）に溶解して、効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

## 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

溶解前の製剤を下記の保存条件で保管し、下記試験項目\*において試験した結果、保存期間を通じて、その規格に適合することが確認された。

保存条件	保存期間	結果
30℃、60%RH	36ヵ月	変化は認められない

### \*：試験項目

性状試験、含湿度試験、pH試験、スルホ化人免疫グロブリンG含量試験、同定試験、抗補体性否定試験、無菌試験、発熱試験、麻しん抗体価試験、質量偏差試験、比施光度試験（熱安定性試験）、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験

ただし、承認を受けた保存条件は以下の通りである。

貯法：30℃以下に凍結を避けて保存

有効期間：国家検定合格の日から2年

（最終有効年月日は容器及び外箱に表示）

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 溶解後の安定性

添付の日本薬局方注射用水に溶解し、以下の保存条件で試験するとき、下記試験項目\*において変化は認められていない。

ただし、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なタンパク質であり、しかも保存剤を含有していないため）。

保存条件	保存期間	結果
4℃	10日間	変化は認められない
37℃	2日間	変化は認められない

\*：試験項目

外観性状試験、pH試験、濁度試験、超遠心分析試験、SDSディスク電気泳動試験、抗補体性否定試験

### 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

他剤との混合注射は避けること。

### 8. 生物学的試験法

生物学的製剤基準による

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

#### (1) スルホ化確認試験

検体を1w/v%ドデシル硫酸ナトリウム加8mol/L尿素試液中で100℃で、2分間加熱処理し試料とする。この試料につき、0.1w/v%ドデシル硫酸ナトリウム加0.1mol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.2)を用いてドデシル硫酸ナトリウム加ポリアクリルアミドゲル中で電気泳動を行う。これを染色処理し染色されたタンパク質の吸光度を連続測定するとき、スルホ化処理が確認されなければならない。

#### (2) 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って試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンに特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

#### スルホ化人免疫グロブリンG含量試験

生物学的製剤基準一般試験法の「セルロースアセテート膜電気泳動試験法」を準用して試験するとき、スルホ化人免疫グロブリン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、総タンパク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、生物学的製剤基準一般試験法の「たん白窒素定量法」を準用して求めたタンパク質量から計算するとき、検体1mL中のスルホ化人免疫グロブリンG含量は、表示量の90～110%でなければならない。

### 11. 力価

#### ①抗体活性

10,000人以上の健康成人血漿から精製濃縮された高純度の免疫グロブリンGを原料としているため、種々の細菌、毒素、ウイルス等に対する抗体を有している<sup>2)</sup>。

②一般試験法の麻疹抗体価測定法を準用して試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンG150mgにつき5単位以上を含んでいる。(生物学的製剤基準 麻疹抗体価試験)

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

原料血漿由来の夾雑物

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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

#### <ウイルス安全性対策>

HIV、肝炎ウイルス等の混入対策として、原料血漿スクリーニング、低温エタノール分画のほか、スルホ化処理、ウイルス除去膜による複数の不活化・除去工程を導入し、最終製品で核酸増幅検査(NAT)を実施している。

#### 1) 原料血漿スクリーニング

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については個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で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。

\*ALT (GPT) : アラニンアミノトランスフェラーゼ

#### 2) 低温エタノール分画によるウイルスの不活化、除去

HIVはエタノールとの接触により不活化されること、また原血漿に加えたHIVはエタノール分画により、 $\gamma$ -グロブリン画分で $1 \times 10^{15}$ レベル除去されることが報告されている<sup>3)</sup>。またHBs抗原については、HBs抗原陽性血漿をエタノール分画後の $\gamma$ -グロブリン画分にHBs抗原が認められないことが報告されている<sup>4)</sup>。さらにHCVについても、HCV抗体陽性血漿をエタノール分画後の $\gamma$ -グロブリン画分では、原血漿に比しHCV-RNAが $4.7 \times 10^4$ レベル除去されることが報告されている<sup>5)</sup>。

#### 3) ウイルス除去膜による感染因子の除去

ウイルス除去膜(プラノバ20N(旭化成メディカル株式会社製) : 平均孔径19nm)による濾過により、種々のウイルスの除去が評価され、現在知られている血液を介して伝播するウイルスで最も小さいパルボウイルスにおいても高い除去効果が得られている。また、感染性プリオンに対しても高い除去効果が報告されている<sup>6)</sup>。

#### 4) スルホ化処理によるウイルスの不活化

テトラチオン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムによるスルホ化工程に、ウイルスを不活化する効果があることが認められている<sup>7)</sup>。

#### 5) 最終製品での検査実施

最終製品はHAV、HBV、HCV、HIV及びヒトパルボウイルスB19に対してNATを実施している。



### 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、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
6. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)
7. 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
8. 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

(解説)

重症感染症に対しては抗菌薬が第一選択薬である。本剤は抗菌薬のみでは十分な効果が得られない場合に使用すること。

- (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)

川崎病での冠動脈障害は一般に7病日頃より異常が起こり始め、平均10病日頃に拡大所見が見出されるといわれているため、早期に治療を開始することが望ましい。

- (3) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療(原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で40mg/日を4週間以上投与)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること【臨床成績】(6)の項参照)。

(解説)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対してはステロイド剤が第一選択薬である。本剤はステロイド剤による適切な治療(原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で40mg/日を4週間以上投与)が奏効しない場合に使用すること。  
〔「V. -3. - (2). 臨床効果」の項参照〕

## V. 治療に関する項目

(4) 視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療(原則として、メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間以上点滴静注)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること【臨床成績】(8)の項参照】。

(解説)

視神経炎の急性期に対してはステロイドパルス療法が第一選択とされている。本剤はステロイド剤による適切な治療(原則として、メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間以上点滴静注)が奏効しない場合に使用すること。

〔「V. -3. - (2).臨床効果」の項参照〕

(5) 視神経炎の急性期の治療に用いる場合は、原則として、抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性の患者へ投与すること。抗AQP4抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること〔重要な基本的注意(11)、【臨床成績】(8)の項参照〕。

(解説)

視神経炎の急性期における臨床試験での抗AQP4<sup>\*1</sup>抗体陽性の被験者集団では、本剤による投与開始2週間後の視力(logMAR<sup>\*2</sup>値)において、一定の有効性が期待できる結果が得られた。また、本剤の作用機序の観点からも、自己免疫が関与すると考えられる抗AQP4抗体陽性の視神経炎には、本剤の有効性が期待できると考えられる。一方で、視神経炎の急性期における臨床試験での抗AQP4抗体陰性の被験者集団では、評価例数が限られていたことから、本剤による投与開始2週間後の視力(logMAR値)の改善が明確となっていない。

抗AQP4抗体陰性の場合には、種々の病態が存在すると推察されるが、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(MOG<sup>\*3</sup>)抗体陽性視神経炎は自己免疫性の病態の一つであり、抗AQP4抗体陽性視神経炎と同様の効果が想定される。また、抗MOG抗体以外の自己抗体を有する病態において、効果を示すことも期待される。しかし、抗MOG抗体陽性視神経炎や抗MOG抗体以外の自己抗体を有する病態のいずれについても本剤の作用機序を示した文献報告はなく、抗AQP4抗体陰性の場合での本剤の効果は明確ではない。

よって、抗AQP4抗体陰性の患者には、自己免疫性の病態が疑われる場合で、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること。

〔「重要な基本的注意(11)、V. -3. - (2).臨床効果」の項参照〕

※1: Aquaporin4

※2: logarithm of minimum angle of resolution (最小分離閾の視角の対数値)

※3: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

## 2. 用法及び用量

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL)に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

### (1) 低又は無ガンマグロブリン血症

通常、1回にスルホ化人免疫グロブリンG200～600mg(4～12mL)/kgを3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

### (2) 重症感染症における抗生物質との併用

通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG50～150mg(1～3mL)/kgを点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

### (3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200～400mg(4～8mL)/kgを点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

### (4) 川崎病

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200mg(4mL)/kgを5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg(40mL)/kg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。

### (5) ギラン・バレー症候群

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg(8mL)/kgを5日間点滴静注又は直接静注する。

### (6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg(8mL)/kgを5日間点滴静注する。

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

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg(8mL)/kg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。

### (8) 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg(8mL)/kg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。(特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。)

### (解説)

静注用人免疫グロブリン製剤(以下、IVIg)の急速投与により、血圧降下を来す可能性があるため、投与速度に注意して投与すること(用法・用量に関連する使用上の注意(2)参照)。

## V. 治療に関する項目

(2) 投与速度<sup>8)</sup>：

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。

(解説)

即時型副作用に対する安全対策の徹底及び投与速度の明確化を目的に、他剤<sup>8)</sup>を参考に記載した。IVIGによるショック等の重篤な副作用については、初日の投与開始直後の投与速度が関連すると考えられている。投与速度に注意して投与すること。

2) 川崎病に対し2,000mg(40mL)/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12時間以上かけて点滴静注すること。

(解説)

川崎病の「2,000mg/kg 1回投与」の用法・用量追加承認(2003年7月)に伴い、点滴静注時間の目安を記載した。

(3) 低又は無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

(解説)

文献<sup>9)</sup>において「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」とされている。低又は無ガンマグロブリン血症患者への投与にあたっては、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から記載した。

(4) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療において、本剤投与後4週間は再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

(解説)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の臨床試験において、4週間以内の短期間で本剤を再投与した実績はなく、本剤投与後4週間以内の再投与に関する有効性及び安全性は確認されていない。本剤投与後4週間は再投与を行わないこと。

(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)の筋力低下の治療において、本剤投与開始4週間は追加投与を行わないこと(4週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

(解説)

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)の臨床試験において、4週間以内の短期間で本剤を追加投与した実績はなく、本剤投与開始4週間以内の追加投与に関する有効性及び安全性は確認されていない。本剤投与開始4週間は追加投与を行わないこと。

(6) 視神経炎の急性期の治療において、本剤投与後4週間は再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

(解説)

視神経炎の急性期における臨床試験において、4週間以内の短期間で本剤を再投与した実績はなく、本剤投与後4週間以内の再投与に関する有効性及び安全性は確認されていない。本剤投与後4週間は再投与を行わないこと。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉

2010年1月 チャーグ・ストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)の効能・効果追加

試験の種類	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与方法 投与期間	対象患者	評価項目	試験状況、 評価/参考 資料
第Ⅱ相 試験	本剤の有効性を評価する適切な指標の探索及び安全性の検討	多施設共同、 オープン	400mg/kg/日、 5日間(1クール 又は2クール)	従来療法に抵抗性の神経障害・心機能障害を有するCSS患者8例	Barthel Index、腱反射、 感覚障害、MMTスコア、 ピンチ力検査など	完了 評価資料
第Ⅲ相 試験	本剤の有効性及び安全性の検討	多施設共同、 二重盲検、 投与期間無 作為化、 前後比較	本剤：400mg/ kg/日、5日間 プラセボ：本剤 と同容量(2期 間)	ステロイド療法に抵抗性の神経障害を有するCSS及びAGA23例	主要評価：MMTスコア 合計における本剤投与 直前から本剤投与開始 2週間後の変化量 副次評価：MMTスコア 3以下箇所数、Modified Barthel Index、VASな ど	完了 評価資料

チャーグ・ストラウス症候群(CSS)  
アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)

評価項目については「(2)臨床効果」の「(6)好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」の項を参照。

## V. 治療に関する項目

〈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〉

2019年8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)の筋力低下の改善の  
 効能追加

試験の種類	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与方法 投与期間	対象患者	評価項目	試験状況、 評価/参考 資料
第Ⅲ相 試験	本剤のCIDP患者を対象とした非盲検非対照による投与前後比較試験	非盲検、 非対照	400mg/kg/日、5日間点滴静注	CIDP 31例	INCATスコア、MRCスコア、握力、末梢神経伝導検査等	完了 評価資料
	本剤のMMN患者を対象とした非盲検非対照による投与前後比較試験	非盲検、 非対照	400mg/kg/日、5日間点滴静注	MMN 5例	MRCスコア、握力、Guy'sスコア、末梢神経伝導検査等	完了 評価資料

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)  
 多巣性運動ニューロパチー (MMN)

評価項目については「(2) 臨床効果」の「(7)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」の項を参照。

〈視神経炎の急性期〉

2019年12月 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)の効能追加

試験の種類	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与方法 投与期間	対象患者	評価項目	試験状況、 評価/参考 資料
第Ⅲ相 試験	本剤のONを対象とした二重盲検無作為化によるステロイド剤対照並行群間比較試験	二重盲検、 無作為化、 並行群間比較 対照	被験薬： 400mg/kg、5日間点滴静注 対照薬： メチルプレドニゾロン1,000mg、3日間静注投与	ON 被験薬： 16例 対照群： 16例	視力、中心フリッカー値、視野など	完了 評価資料

視神経炎 (ON)

### (2) 臨床効果

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症：

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン (IVIG) (3週間ごとに350~600mg/kg) の治療を受け、血清IgGトランプ値が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トランプ値が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>10)</sup>。

(2) 重症感染症における抗生物質との併用：

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善

が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群 (IVIG群) 又は抗生物質単独投与群 (対照群) に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見 (炎症マーカーであるCRP値の推移) を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5% (163/265)、対照群47.3% (113/239) であった ( $\chi^2$ 検定:  $p < 0.001$ )<sup>11)</sup>。

### (3) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) :

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計177症例 (成人75例、小児102例) のうち400mg/kg/日の5日間投与された93例 (成人33例、小児60例) での成績の概要は以下のとおりであった<sup>12)</sup>。

- 1) 有効率は68.8% (64例/93例) であった。
- 2) 血小板数は、投与前2.7万/mm<sup>3</sup>、投与1日後3.8万/mm<sup>3</sup>、投与2日後6.6万/mm<sup>3</sup>、投与3日後7.8万/mm<sup>3</sup>、投与4日後10.2万/mm<sup>3</sup>、投与5日後13.2万/mm<sup>3</sup>、投与7日後12.8万/mm<sup>3</sup>と増加した。
- 3) 93例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった60例に対する有効率は63.3% (38例/60例) であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった12例に対する有効率は66.7% (8例/12例) であった。

### (4) 川崎病 :

- 1) 200mg/kg/日、5日間投与された151症例のうち冠動脈障害が認められなかった有効以上の症例は127例であり、有効率は84.1% (127例/151例) であった。  
上記川崎病に対する効果はベニロンとアスピリンを併用した100症例 (有効率84.0%)、ベニロン単独の51症例 (有効率84.3%) から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<sup>13)</sup>。

### (5) ギラン・バレー症候群 :

- 1) 400mg/kg/日、5日間投与された重症成人患者23例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は60.9% (14例/23例) であった<sup>14)</sup>。
- 2) 重症小児患者11例では、同じく治療開始4週目の改善率は81.8% (9例/11例) であった。

### (6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 :

ステロイド抵抗性 (ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾロン換算で40mg/日以上を4週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾロン換算で5~20mg/日の一定用量を4週間以上投与) で、徒手筋力検査 (MMT) スコア合計が130以下、かつMMTスコアが3以下となる神経障害箇所を有する患者23例に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。その結果、本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した (表1)。なお、第1期でのMMTスコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った (本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない) (表2)<sup>15)</sup>。

## V. 治療に関する項目

表1 本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

本剤投与開始直前	本剤投与開始2週間後	変化量	p値*
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差 (23例)

\*: 対応のあるt検定

表2 第1期の本剤及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからのMMTスコア合計変化量

第1期投与薬剤	ベースライン	投与開始2週間後	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤 (A群、8例)	110.00±12.56	118.13±11.15	8.13±9.49	4.99 [-0.64, 10.63]
プラセボ (B+C群、15例)	109.97±16.95	113.10±17.42	3.13±3.52	

平均値±標準偏差

本試験では、3つの投与期を設定し、A、B及びC群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。

A群: 第1期 本剤、第2期 プラセボ、第3期 プラセボ

B群: 第1期 プラセボ、第2期 本剤、第3期 プラセボ

C群: 第1期 プラセボ、第2期 プラセボ、第3期 本剤

[MMTスコアの評価基準]

段階5 = 正常 : 強い抵抗を与えても完全に運動しうるもの

段階4 = 良好 : ある程度の抵抗に打ち勝って正常可動域いっぱい運動できる

段階3 = やや良好 : 抵抗を加えなければ重力に抗して正常可動域いっぱい運動できる

段階2 = 不良 : 重力を除外してやれば正常可動域いっぱい運動できる

段階1 = 痕跡 : 筋のわずかな収縮は起こるが関節は動かない

段階0 = : 筋の収縮がまったくみられない

MMTスコア合計 : 上肢9箇所及び下肢6箇所の左右、計30箇所のスコアを累計したもの。

母指中手指関節伸展、指外転、指内転の3項目はスコア4が最高点、それ以外はスコア5が最高点(最大144となる)。

(7) 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:

1) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)

CIDP患者31例に対して、本剤400mg/kg/日を5日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始3週間後時点で1点以上の調整INCATスコア合計の改善を示した被験者割合は67.7%(21例/31例)であった<sup>16)</sup>。

2) 多巣性運動ニューロパチー(MMN)

MMN患者5例に対して、本剤400mg/kg/日を5日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始2週間後の時点でMRC(Medical Research Council)スコア合計が1段階以上改善を示した被験者数は5例中4例であった<sup>17)</sup>。

[調整INCATスコア]

INCATスコア(下記)の上肢機能における0から1、1から0への変化を臨床的意義がある変化とはみなさず、これらの変化を除外して算出する。



## V. 治療に関する項目

### [INCATスコア]

CIDPにおける機能評価の国際標準指標。上肢と下肢の障害度を尺度に従い評価する。

#### 上肢の傷害

0	障害はない
1	片側ないし両側の上肢の障害があるが、以下のいずれの上肢機能も損なわれていない ・ジッパーの開閉とボタンかけ ・洗髪と整髪 ・ナイフとフォークの使用（スプーンの使用） ・小さな硬貨を扱う
2	片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのいずれかに影響があるが遂行できないものはない
3	片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち1つないし2つが遂行できない
4	片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち3つないしすべてが遂行不可能、しかし上肢の何らかの目的を持った動きが可能
5	いずれの上肢でも目的を持った動きが不可能

#### 下肢の傷害

0	歩行障害はない
1	歩行障害がある、しかし戸外で独歩可能
2	戸外の歩行に日常的に片側のサポート（杖、松葉杖、1本の腕の支持）を必要とする
3	戸外の歩行に日常的に両側のサポート（2本杖、2本の松葉杖、歩行補助器、2本の腕の支持）を必要とする
4	戸外での移動には日常的に車椅子が必要、しかし、助けがあれば立位や数歩の歩行が可能
5	移動は車椅子に限定され、助けがあっても立位や数歩の歩行は不可能

### [MRCスコア]

運動神経障害に伴う筋力低下を、個々の筋肉の障害度の合計スコアとして算出する。一般的に、上肢の左右3カ所ずつ（肩関節外転、肘関節屈曲、手関節伸展）及び下肢の左右3カ所ずつ（股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈）の計12カ所、合計60点満点で評価するが、本試験では上肢の左右2カ所（肘関節伸展、手関節屈曲）と下肢の左右2カ所（膝関節屈曲、足関節底屈）を加えた計20カ所100点満点で評価した。本試験におけるMRCスコア合計の範囲は、0（完全麻痺）～100（正常な筋力）。

5	正常な筋力
4+ (4.5)	重力及び中等度以上の抵抗に逆らって動かすことができる
4- (3.5)	重力及び中等度より弱い抵抗に逆らって動かすことができる
3	重力に逆らって動かすことができる
2	重力を除けば、動かすことができる
1	収縮の痕跡又は震えを認める
0	収縮を認めない

## V. 治療に関する項目

(8) 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合):

ステロイドパルス療法により効果不十分な視神経炎患者<sup>注1)</sup> 32例に対し、本剤400mg/kg/日を5日間投与又はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間点滴静注)<sup>注2)</sup>を実施した。その結果、投与開始2週間後の視力(logMAR値)の変化量は、本剤群-0.631、ステロイドパルス群-0.280、群間差は-0.352であった(表1)。抗AQP4抗体陽性・陰性別の投与開始2週間後の視力(logMAR値)の変化量は、表2のとおりであった<sup>18)</sup>。

注1) 視神経炎の発症後にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間点滴静注)を1クール実施し、ステロイドパルス療法開始7日後のlogMAR値が1.0を超え、かつステロイドパルス療法開始前と比較してlogMAR値0.3以上の改善を認めない患者

注2) ステロイドパルス群には、ステロイドパルス療法開始2週間後の有効性評価終了後に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。

表1 投与開始前に対する投与開始2週間後のlogMAR値の変化量

投与群	投与開始前	投与開始2週間後	logMAR値の変化量 <sup>a)b)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	p値 <sup>b)</sup>
本剤(16例)	1.859±0.271	1.163±0.685	-0.631±0.179	-0.352 [-0.850, 0.147]	0.160
ステロイドパルス(16例)	1.914±0.159	1.548±0.713	-0.280±0.185		

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) スクリーニング時の抗AQP4抗体陰性・陽性を因子とする分散分析モデルによる

表2 投与開始前に対する投与開始2週間後の抗AQP4抗体陽性・陰性別のlogMAR値の変化量

投与群	抗AQP4抗体陽性			抗AQP4抗体陰性		
	例数	logMAR値の変化量	群間差 [95%信頼区間]	例数	logMAR値の変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤	11例	-0.936±0.705	-0.605 [-1.210, 0.001]	5例	-0.168±0.184	0.302 [-0.981, 1.585]
ステロイドパルス	12例	-0.332±0.692		4例	-0.470±0.824	

平均値±標準偏差

(3) 臨床薬理試験

反復投与

本剤を1年以上にわたって繰り返し投与した症例において、本剤に対する特異的な抗体産生は見られなかった<sup>19)</sup>。

(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

##### 重症感染症

##### IVIG再評価のための市販後臨床試験の成績の概要<sup>1)</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	<p>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。</p> <p>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も含む)、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)</p>									
試験方法	非盲検群間比較試験									
投与方法	<p>登録前の抗生物質3日間(72時間)の投与(セフェム系抗生物質1剤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。</p> <p>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IVIGを1日1回5g、3日間上乗せ投与した。</p> <p>いずれの群も抗生物質は7日間投与した。</p>									
試験成績	<p>解熱効果(解熱に要した日数)、臨床症状の改善効果又は、検査所見(炎症マーカーであるCRPの推移)を評価基準として有効性を評価した。</p> <p>その結果、IVIG・抗生物質併用群が対照群(抗生物質単独投与群)に比べて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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">有効率(有効以上)</th> <th style="text-align: center;"><math>\chi^2</math>検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">IVIG・抗生物質併用群</td> <td style="text-align: center;">61.5%(163/265)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;"><math>\chi^2=10.9</math> p&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">抗生物質単独投与群</td> <td style="text-align: center;">47.3%(113/239)</td> </tr> </tbody> </table> <p>IVIG群における本薬剤との因果関係を否定し得ない副作用は、安全性評価対象症例321例のうち14例(4.4%)に計21件認められた。主な副作用は、悪寒4件、嘔気／嘔吐3件、皮疹(発疹)、そう痒感、発熱が各2件で、呼吸困難、心室性頻脈及び戦慄が各1件であり、臨床検査値異常として、総ビリルビン上昇が2件、血糖上昇、BUN上昇及び<math>\gamma</math>-GTP*上昇が各1件認められた。このうち呼吸困難と心室性頻脈は重度であった。</p> <p>なお、IVIG群において死亡7例(原疾患の悪化:4例、感染症悪化:2例、原疾患に伴う脳内出血:1例)が認められた。また対照群では死亡は11例(原疾患に伴う脳内出血:3例、原疾患の悪化、感染症悪化、肺炎:各2例、腹膜炎悪化、原疾患に伴う心不全・腎不全:各1例)であった。</p> <p>*<math>\gamma</math>-GTP: <math>\gamma</math>-グルタミルトランスペプチダーゼ</p>			有効率(有効以上)	$\chi^2$ 検定	IVIG・抗生物質併用群	61.5%(163/265)	$\chi^2=10.9$ p<0.001	抗生物質単独投与群	47.3%(113/239)
	有効率(有効以上)	$\chi^2$ 検定								
IVIG・抗生物質併用群	61.5%(163/265)	$\chi^2=10.9$ p<0.001								
抗生物質単独投与群	47.3%(113/239)									

## V. 治療に関する項目

### 川崎病(分割投与)<sup>20)、21)</sup>

対象疾患：川崎病

対 照 薬：アスピリン

試験方法：封筒法による群間比較

投与方法：試験Ⅰ：アスピリン30～50mg/kg、ベニロン400mg/kg 5日間

試験Ⅱ：アスピリン30～50mg/kg、ベニロン200mg/kg 5日間

試験成績

	薬 剤	有効率(%) (有効以上/評価例数)	
試験Ⅰ	アスピリン	57.8%	(26/45)
	ベニロン(アスピリン一部併用)	85.0%	(34/40)
試験Ⅱ	アスピリン	61.2%	(30/49)
	ベニロン(アスピリン併用)	81.6%	(40/49)
	ベニロン単独	81.1%	(43/53)

冠動脈障害の抑制において、ベニロン単独群及びベニロンとアスピリンの併用群がアスピリン単独群に比し、冠動脈障害の抑制率が有意に高いことが確認された(いずれも $\chi^2$ 検定： $P<0.05$ )。

なお、副作用は、悪寒・発熱がベニロン単独群、肝障害がアスピリン単独群で各1例発生した。ベニロンによると思われる重篤な副作用の発現はなかった。

(注) 本剤の川崎病に対して承認されている用法・用量は1日に200mg (4mL) /kgの5日間(適宜増減)投与、若しくは2,000mg (40mL) /kgの1回投与(適宜減量)である。

## V. 治療に関する項目

### 川崎病(単回投与)<sup>13)</sup>

目的：川崎病急性期の患児に対する2g/kg単回投与法と400mg/kg 5日間投与法の比較検討

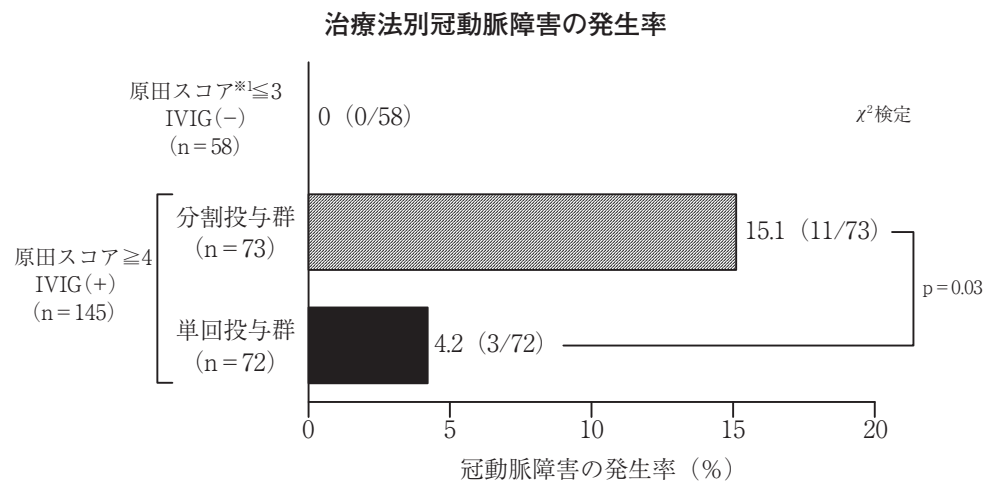
対象：急性期川崎病患児203例(原田スコア3項目以下：58例、4項目以上：145例)

試験方法：無作為化比較試験

投与方法：原田スコア4項目以上の急性期川崎病患児を献血ベニロン-I (IVIG) 投与群とした。分割投与群 (IVIG400mg/kg/日、5日間連続投与) と単回投与群 (IVIG2g/kg、1回投与) に無作為に分け、その有効性、安全性及び医療経済性を検討した。アスピリンは急性発熱期には30mg/kg/日(分3)、非発熱期には5mg/kg/日(分1)をすべての患児に投与した。原田スコア3項目以下の患児にはアスピリンのみを投与した。

結果：IVIG単回投与群は分割投与群に比べ、冠動脈障害の発生率が有意に低かった。また、総発熱期間、IVIG投与後の発熱期間及び入院期間は有意に短く、総医療費も有意に少なかった。

副作用：副作用は認められなかった。



※1 原田スコア(冠動脈瘤予測指標; 下記の因子の該当数)

- |                                 |                    |
|---------------------------------|--------------------|
| 1)白血球数:>12,000/mm <sup>3</sup>  | 5)血清アルブミン:<3.5g/dL |
| 2)血小板数:<350,000/mm <sup>3</sup> | 6)年齢:<12ヵ月         |
| 3)CRP:>3+                       | 7)男児               |
| 4)ヘマトクリット値:<35%                 |                    |

### 川崎病に対する用法別IVIG療法の治療効果及び医療費の比較

	分割投与群 (n=73)	単回投与群 (n=72)	p <sup>※3</sup>
総発熱 <sup>※2</sup> 期間(日)	9.2±5.2	7.5±1.8	<0.01
IVIG投与後の発熱期間(日)	3.6±5.2	1.6±1.3	<0.01
CRP陽性日数(日)	11.2±8.0	8.9±5.1	<0.05
入院期間(日)	15.9±7.2	13.1±6.0	<0.05
総医療費(万円)	69.6±16.7	63.1±12.4	<0.05

※2 体温(直腸又は口内) ≥ 37.5℃

※3 Student's t test

## V. 治療に関する項目

### ギラン・バレー症候群<sup>14)</sup>

目的	ギラン・バレー症候群を対象とし、献血ベニロン-I (IVIG) 400mg/kg/日、5日間連日静脈投与における運動機能尺度改善による有効性及び安全性を、血漿交換療法 (PE) を対照として検討する。
対象患者	(1) 発症から2週間以内 (4週間以内を限度として) 治療開始可能な入院症例 (2) HughesのFunctional Gradeでレベル4、5度の症例 (但し、症状が進行性の場合には3度の症例も含む) (3) PE、副腎皮質ステロイド剤、免疫グロブリン療法未実施の症例 (4) PEが施行可能な症例
試験方法	多施設非盲検比較試験オープン、中央登録と無作為割付けによる。
投与方法	(1) IVIG群：400mg/kg/日にて5日間連日静脈投与する。 (2) PE群：総交換血漿量として200～250mL/kgを上限とし、原則として初回治療開始から2週間以内に4～5回施行する。4週間以内に7回を限度とする。
評価項目	主要評価項目：機能尺度 (FG) の1段階改善に要する日数 その他の評価項目：治療開始から12週までのFG平均値の推移
判定基準	HughesのFGを用いた。 0：健康 1：軽微な神経症状で、走ることは可能 (手作業は可能) 2：歩行器、杖あるいは支えなしで5m以上歩行可能であるが、走ることは不能 (手作業は不能) 3：歩行器、杖を用いて、あるいは支えられて5mの歩行が可能 4：ベッド上あるいは椅子上に限定 5：換気補助を要する 6：死亡
試験成績	有効性の結果： 〈主要評価項目〉 FGの1段階改善に要する日数は Kaplan-Meier 曲線による50%値で、IVIG群14日 (25%値7日、75%値42日)、PE群20日 (25%値5.5日、75%値35日) であり、両群の経過に有意差は認められなかった ( $p=0.853$ 、一般化 Wilcoxon 検定)。 〈その他の評価項目〉 治療開始から12週までのFG平均値の推移FG前値及び治療開始から12週までのFG推移は、両群ともに2週目以降に有意な改善が認められた (Wilcoxon 検定： $p=0.05\sim 0.001$ )。  安全性の結果： 概括安全度は、「安全」「ほぼ安全」「やや問題がある」「問題がある」の4段階で判定した。その結果、安全率はIVIG群56.5% (13例/23例)、PE群58.3% (14例/24例) であった。その内訳はIVIG群「安全」13例、「ほぼ安全」10例、PE群「安全」14例、「ほぼ安全」4例、「やや問題がある」6例であった。 なお、本剤との関連性を否定できない有害事象は、23例中5例 (7件) に認められ、皮疹3件、発熱、頭痛、倦怠感、汎血球減少が各1件であった。また、本剤との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は、23例中10例 (43.5%)、26件みられ、ALT (GPT) 上昇4件、AST (GOT)* 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、白血球減少が各3件、顆粒球減少、好酸球増多、尿蛋白陽性、髄液蛋白増加が各2件等であった。なお、IVIG群において死亡例は認められなかった。PE群において死亡例が1例あったが因果関係は否定された。また症状の悪化による投与中止がIVIG群、PE群とも、各1例であった。 *：AST (GOT)：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

## V. 治療に関する項目

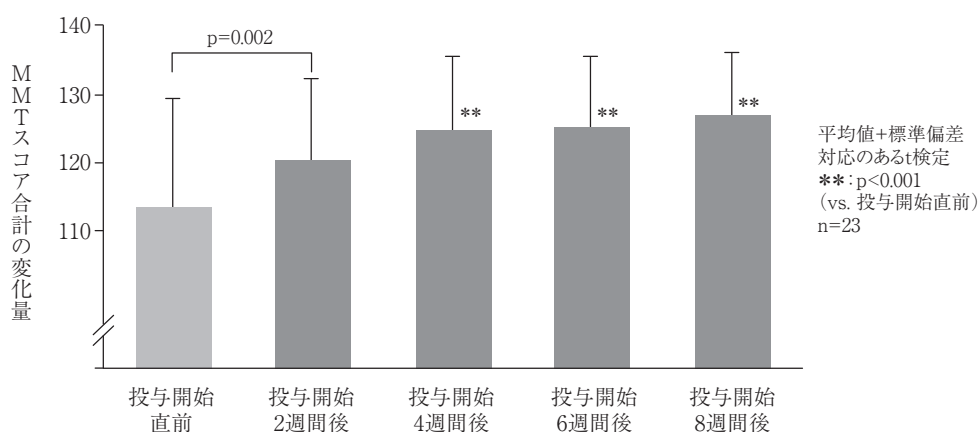
### 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善<sup>15)</sup>

目的	<p>チャーグ・ストラウス症候群 (CSS) ・アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) * に対する献血ベニロン-I (以下、本剤) 及びステロイド剤の併用療法における神経障害への有効性を検討した。</p> <p style="text-align: right;">*: 現 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</p>
対象患者	<p>(1) 厚生省難治性血管炎分科会による「アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) の臨床診断基準 (1998)」により、「CSS確実」又は「AGA確実」と診断された患者。</p> <p>(2) CSS/AGA に対して下記の従来療法 A に引き続き B を同意取得時まで実施している患者。  A : 寛解導入療法として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 40mg/日以上 (パルス療法を含む) を 4週間以上。  B : 漸減後に維持療法として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 5mg/日以上 20mg/日以下の一定用量を 4週間以上。</p> <p>(3) 前観察期間の 3時点において、徒手筋力検査 (MMT) が 1項目以上に MMTスコア 3以下となる障害を有し、かつ MMTスコア合計 130以下の患者 (仮登録 : 仮登録データの MMT、本登録 : 前観察期間 2及び 4週間後評価の MMT)</p> <p>(4) 同意取得時点で 20才以上 75才未満の患者</p>
試験方法	多施設共同、二重盲検、投与時期無作為化、前後比較試験 (国内第Ⅲ相試験)
投与方法	<p>(1) 用法 : 5日間静脈内点滴投与を 1期として、3期行った。第 1期開始後、第 2及び第 3期をそれぞれ 2及び 4週間後に行った。</p> <p>(2) 用量 : 3期のうち、1期を本剤 400mg/kg/日 (8mL/kg/日)、2期をプラセボとして同容量の生理食塩液を投与した。</p> <p>本試験では、3つの投与期を設定し、A、B 及び C 群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。  A 群 : 第 1期 本剤、第 2期 プラセボ、第 3期 プラセボ  B 群 : 第 1期 プラセボ、第 2期 本剤、第 3期 プラセボ  C 群 : 第 1期 プラセボ、第 2期 プラセボ、第 3期 本剤</p>
試験成績	<p>有効性の結果:  有効性の解析は 23例 (A 群 8例、B 群 8例、C 群 7例) を対象として実施した。  &lt;主要評価項目&gt;  MMTスコア合計における本剤投与直前から本剤投与開始 2週間後の変化量の平均値は全群をまとめて 7.13 (95%信頼区間 : 2.91~11.35) で有意な増加を示し、スコアの改善が認められた (対応のある t検定 : P=0.002)。  &lt;副次評価項目&gt;  第 1期の本剤及びプラセボ投与開始 2週間後のベースラインからの MMTスコア合計の変化量は、本剤投与群である A 群では 8.13 (95%信頼区間 : 0.19~16.06)、プラセボ投与群である B+C 群では 3.13 (95%信頼区間 : 1.19~5.08) であり、本剤投与群の変化量がプラセボ投与群を上回った。(優越性を検証するための検出力は考慮されていない。)</p> <p>MMTスコアの増加は、本試験の最終評価時期である後観察期間 12週間後 (A 群は本剤投与開始 12週間後、B 群は本剤投与開始 10週間後、C 群は本剤投与開始 8週間後) まで認められた。</p> <p>MMTスコア 3以下箇所数における第 1期投与前後の変化量は、本剤投与群である A 群では -4.0 (95%信頼区間 : -8.5~0.5)、プラセボ投与群である B+C 群では -0.5 (95%信頼区間 : -1.4~0.4) であり、本剤投与群の変化量がプラセボ投与群を有意に上回った (群間差 : -3.5、95%信頼区間 : -6.5~-0.4、2標本 t検定 : p=0.028)。MMTスコア 3以下は日常生活を営むのに不自由な状態であり、本剤はプラセボに比べて障害の重い箇所を改善することが示された。</p>

## V. 治療に関する項目

試験成績	<p>安全性の結果： 安全性の解析は安全性解析対象である23例（A群8例、B群8例、C群7例）を対象として実施した。本剤投与後における有害事象は全群をまとめて22例（95.7%）59件認められた。このうち副作用は14例（60.9%）21件認められた。</p> <p>内訳は神経系障害（頭痛）が3例（13.0%）4件、皮膚及び皮下組織障害（紅斑、紫斑）が2例（8.7%）2件、全身障害及び投与局所様態（胸痛、注射部位そう痒感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、注射部位腫脹）が6例（26.1%）7件、臨床検査、末梢性浮腫、発熱、注射部位腫脹）が6例（26.1%）7件、臨床検査値異常〔ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中LDH*増加、<math>\gamma</math>-GTP増加、血小板数減少、白血球数減少〕が5例（21.7%）8件であった。</p> <p>* LDH：乳酸脱水素酵素</p>
------	--

献血ベニロン-I投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量(主要評価項目)



献血ベニロン-I投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

本剤投与開始直前	本剤投与開始2週間後	変化量	P値*
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差 (23例)

\*: 対応のあるt検定

第1期の献血ベニロン-I及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからのMMTスコア合計変化量(副次評価項目)

第1期投与薬剤	ベースライン	投与開始2週間後	変化量	群間差 [95%信頼区間]
献血ベニロン-I (A群、8例)	110.00±12.56	118.13±11.15	8.13±9.49	4.99 [-0.64, 10.63]
プラセボ (B+C群、15例)	109.97 ± 16.95	113.10 ± 17.42	3.13 ± 3.52	

平均値±標準偏差



## V. 治療に関する項目

### 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)<sup>16)</sup>

目的	CIDP患者に対する献血ベニロン-I(以下、本剤)400mg/kg/日、5日間連日静脈投与の投与開始3週間後の有効性及び安全性を検討する。
対象	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) 患者 [選択基準] ・同意取得時点で20歳以上、75歳未満 ・同意取得時点までに欧州神経学会議/末梢神経学会 (EFNS/PNS) 診断基準が定義するDefinite CIDPまたはProbable CIDPに該当 ・投与開始前検査で、INCAT Overall Disability Sum Scale (INCATスコア合計) が2ポイント以上9ポイント以下の障害のある患者 (ただし、スコア合計が2ポイントの患者は、下肢のみで2ポイントの障害があること) [除外基準] ・CIDPのうち、純粹感覚型CIDP ・多巣性運動ニューロパチー (MMN) ・その他の末梢神経障害 (ニューロパチー) を有する患者 等
試験方法	多施設共同、非盲検、非対照、投与前後比較試験 (国内第Ⅲ相試験)
投与方法	本剤400mg/kg/日を5日間連日静脈投与した。 第2クール投与基準 <sup>*1</sup> を満たす場合には、投与開始4週後に本剤400mg/kg/日を5日間静脈内点滴投与した。
評価項目	主要評価項目： 本剤の投与開始前から投与開始3週後に調整INCATスコア合計が1ポイント以上減少した被験者割合 副次評価項目： ・調整INCATスコア：投与開始4週間後、7週間後 (第2クール) に1ポイント以上減少した被験者割合、投与開始前、3週間後、4週間後のスコア合計 ・MRCスコア合計：投与開始3週間後、7週間後 (第2クール) に1段階以上増加した被験者割合 ・握力：投与開始3週間後、7週間後 (第2クール) の変化量 ・ISS <sup>*2</sup> ：投与開始3週間後、7週間後 (第2クール) の変化量
解析計画	主要評価項目： 投与開始前から投与開始3週間後に調整INCATスコア合計が1ポイント以上減少した被験者割合とその95%信頼区間を算出する (期待値：40%、閾値：15%)。なお、投与開始3週間後のデータが欠測の場合、無効例として扱う。 副次評価項目 (欠測例の扱い)： 被験者割合を求める解析では無効例 (INCATスコア合計が1ポイント以上減少していない、あるいはMRCスコア合計が1段階以上増加していない) として扱い、記述統計量や変化量の記述統計量を求める場合は除外する。

## V. 治療に関する項目

試験成績	<p>有効性の結果： 〈主要評価項目〉 本剤の投与開始3週後に調整INCATスコア合計が1ポイント以上減少した被験者割合は、67.7% (21/31例) で、事前に規定した期待値(40%)を上回った。また、95%信頼区間は48.6-83.3%で、下限値は事前に規定した閾値(15%)を上回った。</p> <p>〈副次評価項目〉 本剤の投与開始4週間後に調整INCATスコア合計が1ポイント以上減少した被験者割合は74.2% (23/31例、95%信頼区間55.4~88.1%)であった。本剤の投与開始前、投与開始3、4週間後の調整INCATスコア合計の平均値±標準偏差は、それぞれ3.8±1.1、2.6±1.3、2.5±1.3であった。本剤の投与開始3週間後にMRCスコア合計が1段階以上増加した被験者割合は74.2% (23/31例、95%信頼区間55.4~88.1%)であった。本剤の投与開始3週間後の握力の変化量の平均値±標準偏差は、利き手が11.040±17.479kPa、非利き手が9.037±19.185kPaであった。本剤の投与開始3週間後のISS合計の変化量の平均値±標準偏差は-1.5±3.5であった。</p> <p>安全性の結果： 副作用は31例中11例(35.5%)に認められた。試験中止に至った有害事象は1例1件で、治験薬投与中に蕁麻疹が発現したために投与を中止した。副作用の内訳は、頭痛5例(16.1%) 6件、脱水、悪心、肝機能異常、湿疹、紅斑、発疹、蕁麻疹、及び白血球数減少が各1例(3.2%) 1件であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。</p>
------	--

※1 第2クール投与基準：投与開始4週後の調整INCATスコア合計が投与開始前から不変または増加。

※2 ISS：感覚神経の障害を、ピンプリック覚、振動覚、2点識別覚（2点を同時に刺激してそれを2点として識別する能力）で評価する。

ピンプリック覚及び振動覚はそれぞれ上肢（人差し指、手首、肘、肩）と下肢（第一趾、足首、膝、鼠径部）で評価し、正常を0、最も遠位（人差し指及び第一趾）の異常を1、最も近位（肩及び鼠径部）の異常を4とする。2点識別覚（人差し指）は正常が4mm以下で0、20mm以上で最も高いスコアである4とする。

投与開始3週後に調整INCATスコア合計が1ポイント以上減少した被験者割合（主要評価項目）

評価時点	点推定値	95%信頼区間
投与開始3週間後	67.7% (21/31例)	48.6-83.3%

## V. 治療に関する項目

### 多巣性運動ニューロパチー(MMN)<sup>17)</sup>

目的	MMN患者に対する献血ベニロン-I(以下、本剤)400mg/kg/日、5日間連日静脈投与の投与開始2週後の有効性及び安全性を検討する。
対象	多巣性運動ニューロパチー(以下、MMN)患者 [選択基準] ・同意取得時点で20歳以上、75歳未満 ・同意取得時点までにEFNS/PNS診断基準が定義するDefinite MMNまたはProbable MMNに該当 ・投与開始前検査で、上肢筋においてMRCスコア4+以下となる障害を1ヵ所以上有し、かつMRCスコア合計が98以下の患者 [除外基準] ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP) ・運動神経障害を発症している患者 等
試験方法	多施設共同、非盲検、非対照、投与前後比較試験(国内第Ⅲ相試験)
投与方法	本剤400mg/kg/日を5日間連日静脈投与した。 第2クール投与基準 <sup>*1</sup> を満たす場合には、投与開始4週後に本剤400mg/kg/日を5日間連日静脈投与した。
評価項目	主要評価項目： 本剤の投与開始前から投与開始2週間後にMRCスコア合計が1段階以上増加した被験者数 副次評価項目： ・握力：投与開始2週間後、4週間後の変化量 ・MRCスコア合計：投与開始4週間後に1段階以上増加した被験者数 ・GNDS <sup>*2</sup> ：投与開始2週間後、4週間後に1段階以上減少した被験者数
試験成績	有効性の結果： 〈主要評価項目〉 本剤の投与開始2週後にMRCスコア合計が1段階以上増加した被験者数は5例中4例であった。 〈副次評価項目〉 本剤の投与開始2、4週間後の握力の変化量の平均値±標準偏差は、利き手がそれぞれ12.10±10.01kPa、19.10±15.82kPa、非利き手がそれぞれ13.30±10.42kPa、18.00±13.66kPaであった。本剤の投与開始4週間後にMRCスコア合計が1段階以上増加した被験者数は5例中4例であった。本剤の投与開始前、投与開始2、4週間後のMRCスコア合計の平均値±標準偏差は、それぞれ89.40±14.23、92.40±15.89、92.80±16.10であった。本剤の投与開始2、4週間後にGNDSが1段階以上減少した被験者数はいずれも5例中3例であった。 安全性の結果： 副作用は5例中3例(60.0%)に認められた。副作用の内訳は、頭痛が2例(40.0%)2件、白血球減少症、下痢及び湿疹が各1例(20.0%)1件であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至る有害事象は認められなかった。

※1 第2クール投与基準：投与開始4週後のMRCスコア合計が投与開始前から不変または悪化。

※2 GNDS：臨床的な障害度を評価する指標で、認知機能や嚥下など12のカテゴリーについて患者に聞き取って評価する。本治験で用いたのは上肢及び下肢のみ。

上肢：手や腕の障害(ファスナーやボタンの開け閉め、紐の扱い、洗髪・整髪、食事など) - 問題なし：0～いずれも不可：5

下肢：歩行の障害(杖・補助具の要否、屋内・屋外での移動手段など) - 問題なし：0～通常、室内で車椅子使用：5

## V. 治療に関する項目

### 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)<sup>18)</sup>

目的	<p>献血ベニロン-I(以下、本剤)400mg/kg/日、5日間連日静脈投与における有効性及び安全性をステロイド剤対照比較試験により評価する。</p>
対象	<p>ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者          [選択基準] 以下のすべてを満たす患者          (1) 同意取得時点で20歳以上、80歳未満の患者          (2) 急性発症(再発を含む)した視神経炎の患者          (3) 視神経造影MRIで視神経の腫大と造影所見陽性を認める患者          (4) 発症後にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1,000mg/日×3日間点滴静注)を実施し、ステロイドパルス療法開始7日後のlogMAR値が1.0を超え(小数視力0.1未満)かつステロイドパルス療法開始前と比較して0.3以上の改善を認めない患者</p> <p>[主な除外基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下肢筋力低下、歩行障害、下肢の知覚障害、排尿障害などの脊髄炎徴候がみられる患者(以前に脊髄炎を発症している場合は新たな脊髄炎徴候のみみられる患者)</li> <li>・ 以下に示すような視神経炎以外の他の眼疾患に起因する視力低下を認め、治験責任医師または治験分担医師が不適格と判断した患者              虚血性視神経症・圧迫性視神経症・外傷性視神経症・中毒性視神経症・遺伝性視神経症</li> <li>・ 視神経炎発症前8週間にステロイドパルス療法を実施した患者</li> <li>・ 同意取得日の前8週間に免疫グロブリン製剤、血漿交換療法(免疫吸着療法を含む)、リンパ球除去療法、放射線療法を実施した患者</li> </ul>
試験方法	<p>多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較対照試験(国内第Ⅲ相試験)</p>
投与方法	<p>発症後に実施するステロイドパルス療法が効果不十分な場合に、本剤群とステロイドパルス群に無作為に割り付け、発症から3週間以内に以下の投与方法で治療を開始した。</p> <p>本剤群：          本剤400mg/kg/日を5日間連日静脈投与し、投与開始2週後に生理食塩液500mL/日を5日間投与した。</p> <p>ステロイドパルス群：          メチルプレドニゾン<sup>#</sup>1,000mg/日を3日間、その後生理食塩液500mL/日を2日間投与し、投与開始2週後に本剤400mg/kg/日を5日間連日静脈投与した。</p> <p><small>#メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム：視神経炎の効能・効果はないが、1,000mg/日の3日間投与は保険上で処方認められている(保医発0915第1号 平成21年9月15日)。</small></p> <p>[本剤再投与基準]          治験薬投与後のlogMAR値が治験薬投与前に対し0.3以上の改善した被験者が、投与開始6～12週後に0.3以上悪化した場合は、本剤を再投与した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目：          投与開始前に対する投与開始2週後の視力(logMAR値)の変化量</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 視力(logMAR値)：①投与開始2週後にlogMAR値が0.3以上改善した被験者数(追加解析)              ②logMAR値が1.0以下に改善した被験者数(投与開始1、2、4、6、8、10、12週後)</li> <li>・ 視野：①静的視野のMD値の変化量(投与開始2週後)(追加解析)、変化量の推移(追加解析)              ②動的視野の投与開始前に対する投与2週後の改善度別の被験者数</li> <li>・ 中心フリッカー値[critical flicker frequency: CFF(近大式)]: 変化量の推移(追加解析)</li> </ul> <p>部分集団解析：          抗AQP4抗体陽性・陰性別のlogMAR値の投与開始前に対する変化量(投与開始2週後)</p>

<p>解析計画</p>	<p>本治験での統計解析は、統計解析計画書、及びデータ固定後に作成した追加解析計画書に基づき実施した。なお、追加解析では、有効性の副次評価項目及びそれらについての抗 AQP4抗体(陽性・陰性)別の部分集団解析を行った。主要評価項目については追加解析は実施していない。また、logMAR値の解析では、logMAR値 2.0以上の評価(指数弁、手動弁など)はすべて logMAR値 2.0と置き換えた。</p> <p>主要評価項目： FASを対象に、投与開始前に対する投与開始2週後のlogMAR値の変化量の薬剤群間の比較に関して、スクリーニング時の抗 AQP4抗体陰性・陽性を因子とする分散分析により行った。また、投与群ごとに最小二乗平均値と標準誤差、及び群間差とその95%信頼区間を算出した。</p> <p>データ取扱基準考慮後の投与開始2週後のlogMAR値が存在せず欠測である場合でも、1回目の治験薬投与後のlogMAR値が存在する場合には、投与開始2週後に一番近い時期に測定された値を投与開始2週後の値として補完した。</p> <p>副次評価項目： FAS及びPPSを対象に解析を行った。欠測の補完を行わない解析が中心であったが、視力(logMAR値)の各時点での測定値及びその変化量の解析については、主要評価項目と同様に投与開始2週後の欠測を補完した解析も行った。また、それ以外にも必要に応じて、追加解析で同様に欠測を補完した解析を行った。基本的な解析として、各時点(「投与開始2週後(欠測補完あり)」を含む)、投与群ごとに、連続変数については記述統計量(被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値)の算出、カテゴリカル変数については各時点での被験者数及びその割合の算出を行った。さらに、投与開始前からの変化量に関しては対応のあるt検定と2標本t検定による群間比較、及び群間差とその95%信頼区間の算出を行った。また、カテゴリー分類した場合の被験者の割合については、Fisherの直接確率計算法による群間比較やNewcombeによる95%信頼区間の算出を行った(評価項目によってはこれらの解析が事前の解析計画に含められていなかったものもあり、その場合には追加解析で行った。承認申請の審査の過程で評価された追加解析結果について、試験成績に示す)。</p> <p>抗 AQP4抗体陽性・陰性別の解析： 再投与以外のデータを対象に、視力(logMAR値)に関して抗 AQP4抗体陽性・陰性別の追加解析として、投与開始前からの変化量に関して対応のあるt検定、2標本t検定による群間比較、及び群間差とその95%信頼区間の算出を行った。</p>
<p>試験成績</p>	<p>有効性の結果： 〈主要評価項目〉 抗 AQP4抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により投与開始前に対する投与開始2週後のlogMAR値の変化量について、欠測を補完し、投与群間で比較した結果、優越性は検証されなかった(p=0.160)。また、logMAR値の変化量の最小二乗平均値は、本剤群とステロイドパルス群でそれぞれ-0.631、-0.280となり、群間差は-0.352であった(95%信頼区間-0.850~0.147)。</p> <p>〈副次評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ logMAR値が投与開始前から0.3以上改善した被験者数(投与開始2週後) 欠測を補完した場合の、投与開始2週後におけるlogMAR値が0.3以上改善した被験者数(割合)は、本剤群で16例中12例(75.0%)、ステロイドパルス群で16例中5例(31.3%)であり、本剤群は対照群に比してlogMAR値が0.3以上改善した被験者の割合が大きかった(群間差 0.438、Newcombeによる95%信頼区間0.0921~0.6637、追加解析)。</li> <li>・ logMAR値の投与開始前に対する変化量の推移 投与開始前に対するlogMAR値の変化量は、本剤群では、すべての時点で投与開始前と比較して減少した(p&lt;0.05、対応のあるt検定)。ステロイドパルス群では投与開始4週後以降で減少した(p&lt;0.05、対応のあるt検定)。</li> <li>・ logMAR値が1.0以下に改善した被験者数 投与開始2週後におけるlogMAR値が1.0以下(小数視力0.1以上)に改善した被験者数(割合)は、本剤群16例中7例(43.8%)、ステロイドパルス群13例中3例(23.1%)であった。</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

<p>試験成績</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 静的視野のMD値の投与開始前に対する変化量(投与開始2週後) Humphrey視野計で測定したMD値について、欠測を補完した場合の投与開始2週後の変化量の平均値±標準偏差は、本剤群9.258±8.296dB、ステロイドパルス群3.175±6.167dBで、本剤群がステロイドパルス群を上回った(p=0.030、2標本t検定：95%信頼区間0.616~11.550、追加解析)。</li> <li>・ 動的視野の投与開始前に対する改善度別の被験者数(投与開始2週後) Goldmann視野計で測定した動的視野の投与開始前に対する改善度(改善、不変、悪化)*が“改善”と判断された被験者数(割合)は、投与開始2週後において、本剤群で16例中15例(93.8%)、ステロイドパルス群で13例中11例(84.6%)であり、統計学的な有意差は認めなかった(p=0.481、2標本Wilcoxon検定)。 *改善度：投与開始前との比較で、主治医より判断された。</li> <li>・ CFFの投与開始前に対する変化量の推移 投与開始2週後における変化量の平均値±標準偏差は、本剤群9.0±7.9Hz(p=0.002、対応のあるt検定、追加解析)、ステロイドパルス群5.6±8.7Hz(p=0.048、対応のあるt検定、追加解析)であった。</li> <li>・ 抗AQP4抗体陽性・陰性別の部分集団解析 抗AQP4抗体陽性例(5.0U/mL以上)では、投与開始2週後のlogMAR値の変化量の平均値±標準偏差について、本剤群(11例)とステロイドパルス群(12例)を比較した結果、p値は0.050であった(2標本t検定、95%信頼区間-1.210~0.001、追加解析)。また、抗AQP4抗体陰性例(5.0U/mL未満)では、投与開始2週後のlogMAR値の変化量の平均値±標準偏差について、本剤群(5例)とステロイドパルス群(4例)を比較した結果、p値は0.521であった(2標本t検定、95%信頼区間-0.981~1.585、追加解析)。</li> </ul> <p>安全性の結果：</p> <p>本剤群、及びステロイドパルス群での本剤投与後以降に発現した副作用は29例中20例(69.0%)56件であった。主な副作用は頭痛が7例(24.1%)7件、白血球数減少6例(20.7%)6件、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加が各5例(17.2%)5件、肝機能検査異常、発疹、倦怠感、発熱が各2例(6.9%)2件であった。</p> <p>メチルプレドニゾン投与後に発現した副作用は、ステロイドパルス群でのメチルプレドニゾン投与開始から本剤投与開始前までに発現した、合計16例で評価した。16例中10例(62.5%)23件に副作用が認められ、主な副作用は不眠症が2例(12.5%)2件であった。</p> <p>重篤な副作用は、本剤群では肝機能異常、食欲減退の2例(12.5%)2件、ステロイドパルス群ではうつ病と薬物性肝障害の2例(12.5%)2件が認められた。ステロイドパルス群で重篤な副作用と判断されたうつ病の1例(6.3%)1件は2回目の本剤投与前に、薬物性肝障害の1例(6.3%)1件は2回目の本剤投与後に発現していた。治験中止に至った副作用は本剤群では肝機能異常の1例(6.3%)1件、ステロイドパルス群でうつ病の1例(6.3%)1件が認められた。</p> <p>本剤再投与後、本剤群2例(100.0%)2件に副作用が認められた。副作用の内訳は、発熱、及び血中LDH増加であった。本剤再投与後、重篤な副作用は認められなかった。</p>
-------------	---

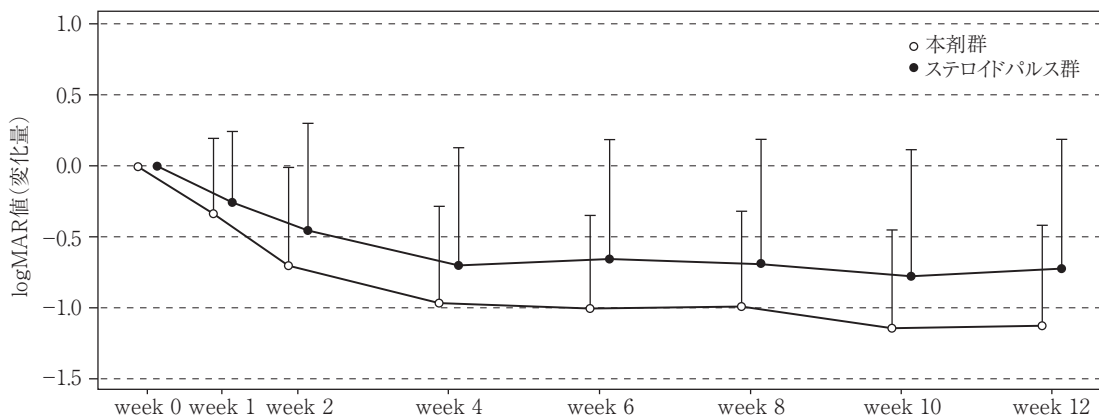
## V. 治療に関する項目

投与開始2週間後において投与開始前からlogMAR値が0.3以上改善した被験者数 (副次評価項目)

投与群	logMAR値が0.3以上改善した被験者数 (割合 (%)) <sup>a) b)</sup>	割合の群間差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>
本剤 (16例)	12 (75.0)	0.438 [0.0921, 0.6637]
ステロイドパルス (16例)	5 (31.3)	

- a) 投与開始2週間後のlogMAR値が欠測の場合は、投与開始日以降、投与開始2週間後に一番近い時期に測定されたlogMAR値で補完した。  
 b) Fisher直接確率計算法による検定:  $p=0.032$   
 c) Newcombeによる95%信頼区間

logMAR値の投与開始前に対する変化量の推移 (副次評価項目)



平均値+標準偏差

被験者数: 本剤群 9~16例、ステロイドパルス群 10~16例

投与開始前からの対応のあるt検定

本剤群: 投与開始1日目 (week 0) から本剤5日間静脈内点滴投与し、投与開始14日目 (week 2) から生理食塩液を5日間投与。

ステロイドパルス群: 投与開始1日目 (week 0) からメチルプレドニゾロン3日間、その後、生理食塩液を2日間、投与開始14日目 (week 2) から本剤5日間静脈内点滴投与。

本剤群: 投与開始1~12週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められた ( $p=0.000\sim 0.024$ )

ステロイドパルス群: 投与開始4~12週後のいずれの時点でも統計学的有意差が認められた ( $p=0.010\sim 0.033$ )

[logMAR値の小数視力値への換算表]

logMAR値	換算小数視力値
1.0	0.1
0.9	0.125
0.8	0.16
0.7	0.2
0.6	0.25
0.5	0.32
0.4	0.4
0.3	0.5
0.2	0.63
0.1	0.8

logMAR値	換算小数視力値
0.0	1.0
-0.1	1.25
-0.2	1.6
-0.3	2.0

測定距離 5m

換算小数視力値 =  $10^{-\log\text{MAR}}$

### 3) 安全性試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 4) 患者・病態別試験

#### ギラン・バレー症候群(小児)<sup>22)</sup>

1998年4月～1999年4月、東京医科歯科大学他計35施設にて、計14例の小児ギラン・バレー症候群患者に対して、本剤400mg/kg、5日間連日静脈投与による有効性、安全性及び有用性の検討を行った。解析対象は11例であった。

#### 〔有効性評価〕

主要評価であるHughes機能尺度(FG)1段階改善に要する日数は、 Kaplan-Meier曲線から50%値で10日であった。FGが2段階改善する日数は50%値で27日であった。

また、投与開始後4週目のFG変化で1度以上の改善率は81.8%(9/11)、2度以上の改善率は63.6%(7/11)であった。

#### 〔安全性評価〕

因果関係を否定できない有害事象(自覚症状)は11例中2例(18.2%)に3件みられ、症状としては発熱2件、無菌性髄膜炎1件であった。有害事象(臨床検査値異常)は11例中4例(36.4%)に13件みられ、項目として顆粒球減少3件、好酸球増多、髄液細胞増加が各2件、白血球減少、網赤血球増多、ヘモグロビン減少、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血清補体価上昇が各1件であった。

なお、死亡例は認められなかった。

ギラン・バレー症候群の再燃、効果不十分等の理由による投与中止例が11例中3例であった。

### (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)

##### ①「ギラン・バレー症候群(GBS)」の使用成績調査結果の概要<sup>23)</sup>

目的	献血ベニロン-Iの使用実態下での安全性及び有効性の把握	
調査方法	調査期間(再審査期間)	2000年12月12日～2010年12月11日
	調査方法	全例調査方式
	調査対象	113施設から本剤が投与された調査票1,270例を収集 安全性解析対象症例：1,184例1,335エピソード 有効性解析対象症例：1,154例1,303エピソード (初回投与1,142エピソード、再投与161エピソード)
	観察時期及び観察期間	献血ベニロン-I投与開始から4週後(4週以内に退院した場合は退院時)
調査結果	有効性の評価	①Hughes運動機能尺度(Functional Grade:FG)1段階以上改善率と ②FG1段階改善日数(Kaplan-Meier曲線による50%推定値)の2通りの指標を用い、エピソード別に評価
	安全性	安全性解析対象症例1,184例のうち380例に696件の副作用が認められ、副作用発現症例率は32.1%(380/1,184)。 <投与毎(以下、エピソード)での副作用発現率> 初回投与エピソード 30.5%(356/1,169) 再投与エピソード 24.7%(41/166)
	有効性	初回投与エピソード：①FG1段階以上改善率は、69.4%(761/1,097)、②FG1段階改善日数は、12日であった。 再投与エピソード：①FG1段階以上改善率は、53.8%(84/156)、②FG1段階改善日数は、28日以上であった。



## V. 治療に関する項目

### ②「川崎病の急性期(2g/kg単回投与)」の使用成績調査結果の概要<sup>24)</sup>

目的	献血ベニロン-Iの2g/kg単回投与での安全性及び有効性の把握	
調査方法	調査期間	2003年8月1日～2006年7月31日
	調査方法	プロスペクティブな中央登録方式
	調査対象	全国303施設から本剤が投与された2,332例を収集。 安全性と有効性の解析対象症例：2,235例
	観察時期及び観察期間	献血ベニロン-I投与開始から30病日又は退院時
	有効性の評価	「医師判定による有効率」「冠動脈の心断層エコー所見」「解熱効果(解熱までの時間)」の3項目を評価
調査結果	安全性	安全性解析対象症例2,235例のうち100例に128件の副作用が認められ、副作用発現症例率は4.47%(100/2,235)。
	有効性	初回治療時における医師判定有効率は89.2%(1,368/1,533) 追加治療時における医師判定有効率は86.2%(156/181)
	安全性 重点調査項目	①ショック又はショックが疑われる症状に関する有害事象 ショックとは判定されなかったが「ショックが疑われる症状」として血圧低下、低体温が各3例(0.13%)認められた。 ②心不全に関する有害事象 心不全が5例(0.22%)認められた。 ③溶血性貧血に関する有害事象 報告は無かった。

### ③「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)における神経障害の改善」の使用成績調査方法及び結果の概要

目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の把握	
調査方法	調査期間	2010年1月～2019年10月(実施期間)
	調査方法	中央登録方式による全例調査
	調査対象	本剤が投与された好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(以下、EGPA)における神経障害患者 収集症例数681例1,208エピソード <sup>注1)</sup> 安全性解析対象症例数635例1,143エピソード 有効性解析対象症例数634例1,142エピソード
	観察期間	献血ベニロン-Iの投与開始日から2年間
	有効性の評価	医師による有効性評価:患者の血管炎症状、MMT(徒手筋力テスト、個々の筋肉の筋力を個別に評価する方法)、MBI(日常生活活動の評価指標)、VAS(自覚症状の評価指標)、及びその他の各種検査の結果を踏まえ、本剤投与前の症状と比較して患者の神経障害症状の改善状況を評価時期ごとに総合的に、医師が5段階(寛解、軽快、不変、悪化、判定不能)で判定した。再投与時の有効性:再投与理由を「効果不十分」、「再発・再燃」、「その他(1回目で改善傾向にあったが更なる回復を期待して投与等)」の3区分に分類し、医師の有効性評価を採用し再投与前後の改善率を求めた。評価時期として12週後の評価(12週後の評価がない場合は4週後の評価)を採用した。

## V. 治療に関する項目

調査結果	安全性	安全性解析対象635例中77例(12.1%)に149件の副作用が認められた。主な副作用は、頭痛8例(1.3%)、喘息7例(1.1%)、発熱、血小板数減少各6例(0.9%)等であった。
	有効性	医師による有効性評価：改善割合(改善率(%)) <sup>注2)</sup> は、4週後は1,016エピソード中659エピソード(64.9%)、12週後は680エピソード中407エピソード(59.9%)、24カ月後は276エピソード中203エピソード(73.6%)であった。再投与時の有効性：再投与理由別の再投与前後の改善割合(改善率(%))は、再投与理由が「効果不十分」の場合、投与前は260エピソード中137エピソード(52.7%)、投与後は328エピソード中172エピソード(52.4%)、再投与理由が「再発・再燃」の場合、投与前は96エピソード中67エピソード(69.8%)、投与後は153エピソード中96エピソード(62.7%)、再投与理由が「その他」の場合、投与前は15エピソード中11エピソード(73.3%)、投与後は20エピソード中13エピソード(65.0%)であった。

注1) 本剤は、EGPA患者に対し1クール(400mg/kg体重×5日間)投与されるが、再発・再燃、効果不十分等の理由により再投与されることがある。このため患者(症例)毎の取扱い単位を「例」で、投与毎(1クール毎)の取扱い単位を「エピソード」で表記した。

注2) 「寛解」又は「軽快」を「改善」とし、「寛解」+「軽快」エピソード数/解析対象エピソード数×100にて算出した。なお、判定不能エピソードについては集計・解析から除外した。また、回収されたエピソードの初回の再発・再燃時までのデータとし、判定不能のエピソードは、集計は行うが、検定対象から除外した。

### 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

実施した試験

〈川崎病〉

「1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験」の「1) 使用成績調査」の項の②を参照。  
なお、川崎病治療に対する市販後調査についての承認条件は解除されていない。

〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉

「1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験」の「1) 使用成績調査」の項の③を参照。

実施中の試験

〈視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)について〉

### 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G

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1. 低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用

本剤は血管内あるいは組織において各種病原体に結合し、その生物活性を失わせるとともに、生体による病原体の排除を容易にしたり、免疫反応を発現させたりする。

##### 1) 抗体活性<sup>2)</sup>

種々の細菌、毒素、ウイルス等の病原体(抗原)と結合することにより、細菌を静菌的にし、ウイルスや毒素の生物活性を中和する。

##### 2) 溶菌活性<sup>25)</sup>

血清中の補体成分を活性化することにより、細菌を溶菌する。

##### 3) オプソニン効果<sup>26),27)</sup>

単球や好中球等のFcレセプターに結合し、細胞を活性化させ、食作用を亢進させる。

##### 4) 殺菌能増強活性<sup>28)</sup>

殺菌能を持つスーパーオキシドの産生を高めることにより、殺菌効果を増強する。

##### 5) 抗生物質との併用効果<sup>11),29)</sup>

抗生物質と併用することにより、臨床効果を高める。

##### 2. 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)

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対する本剤の作用機序は次の3つが考えられている。

##### 1) 網内系ブロック<sup>30)</sup>

大量に投与された免疫グロブリンは、そのFc部で網内系のFcレセプターと反応してFcレセプターを占拠するため、血小板と結合した抗体(PAIgG: Platelet associated IgG)のFcと網内系のFcレセプターの反応が阻止され、その結果血小板の破壊が進まなくなる。血小板の産生能は正常であるため、血小板は増加してくると考えられる。

##### 2) 血小板表面保護効果<sup>30)</sup>

投与された免疫グロブリンが血小板表面のFcレセプターと反応して血小板表面を覆うため、抗血小板抗体や免疫複合体等の血小板への吸着が減少し、網内系や補体による血小板の破壊が抑制される。その結果、血小板は増加する。

##### 3) 抗血小板抗体産生抑制効果<sup>31)</sup>

大量の免疫グロブリンは抗体産生を抑制することが指摘されている。抑制性Tリンパ球を活性化し、それに伴ってBリンパ球からの抗血小板抗体の産生が抑えられ、血小板の破壊が障害される。その結果血小板は増加する。

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 3. 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)

川崎病は原因不明の疾患であり、その病態も詳細には解明されていないが、本剤の作用機序は次のように考えられている。

1) ペニロンは、病原体<sup>32)</sup>や免疫複合体<sup>33)</sup>による血管炎に対して抑制作用を示す。

### 4. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)、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

ギラン・バレー症候群、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)の発症メカニズム及び病態は十分解明されておらず、詳細には解明されていないが、本剤の作用機序は次のように考えられている。

1) 単球・マクロファージの炎症局所への遊走阻止<sup>34)</sup>

2) 抑制型Fc受容体の発現亢進<sup>35)</sup>

3) 活性型Fc受容体抑制<sup>36)</sup>

### 5. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症のメカニズム及び病態は十分解明されていないが、本剤の作用機序は次のように考えられている。

1) 抗炎症作用<sup>34)</sup>

2) 抗原抗体反応に基づく中和作用<sup>2)</sup>

3) ステロイド感受性亢進作用<sup>37)</sup>

4) 血流改善作用<sup>38)</sup>

### 6. 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

発症原因について一定の解明が進められている視神経炎として、抗AQP4抗体陽性の視神経炎及び多発性硬化症の視神経炎がある。いずれの病態も詳細には解明されていないが、本剤の作用機序は次のように考えられている。

・抗AQP4抗体陽性の視神経炎

1) 補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞介在性傷害抑制<sup>39)</sup>

2) 神経節細胞の脱落抑制<sup>40)</sup>

3) 抗AQP4抗体の代謝促進<sup>39)</sup>

4) 補体活性化抑制<sup>39)</sup>

5) アナフィラトキシンの中和<sup>39)</sup>

6) エフェクター細胞の遊走抑制<sup>39)</sup>

7) AQP4と抗AQP4抗体の複合体へのエフェクター細胞の結合抑制<sup>39)</sup>

・多発性硬化症由来の視神経炎

1) インターフェロン $\gamma$ 、サイトカイン等の産生抑制<sup>41)</sup>

2) マクロファージの活性化抑制<sup>41)</sup>

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 抗体活性<sup>2)</sup>

人免疫グロブリンの薬効は一般的にその含有する抗体活性に依存しており、種々の抗体が十分保持されていることが必要である。

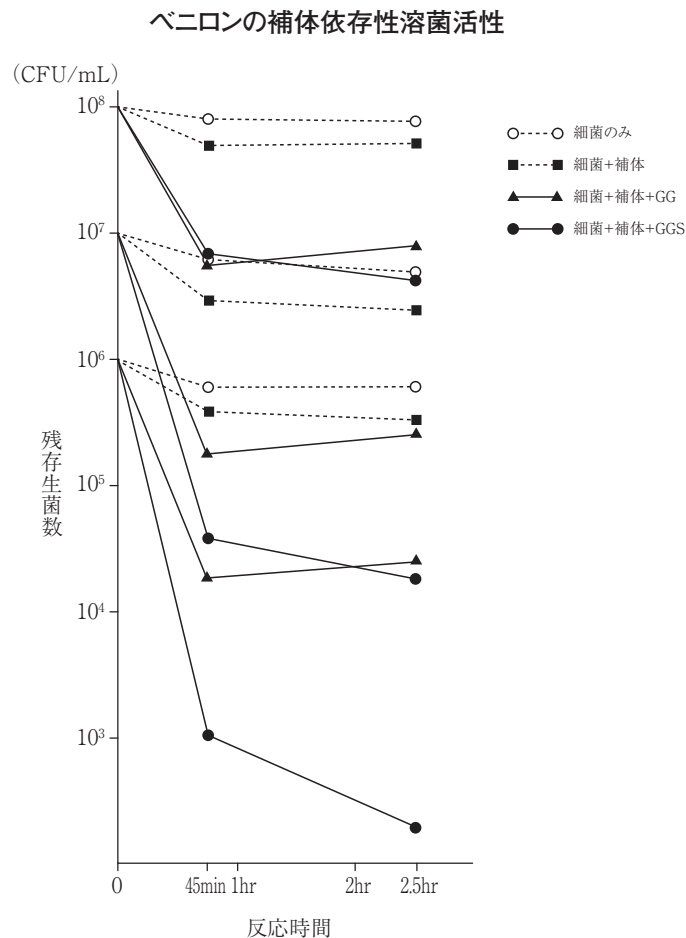
ベニロンは10,000人以上の健康成人血漿からγ-グロブリン画分を純度よく精製濃縮し、スルホ化して製剤化したものである。スルホ化が原料の標準人免疫グロブリン(GG)中の抗体活性に及ぼす影響を検討するため、通常多くみられる感染病原体に対するベニロンの抗体活性を原料GGと比較した。その結果、スルホ化はGGの抗体活性には本質的に何ら影響を与えなかった。

また、ベニロンには各種細菌、毒素、ウイルス等の病原体に対する抗体が含まれていた。

### 2) 溶菌活性 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

*in vitro*にて緑膿菌とモルモット補体を用いた系で、ベニロン(GGS)、標準人免疫グロブリン(GG)の溶菌効果を比較検討した。

その結果、ベニロンが溶菌活性を持つことが確認された。



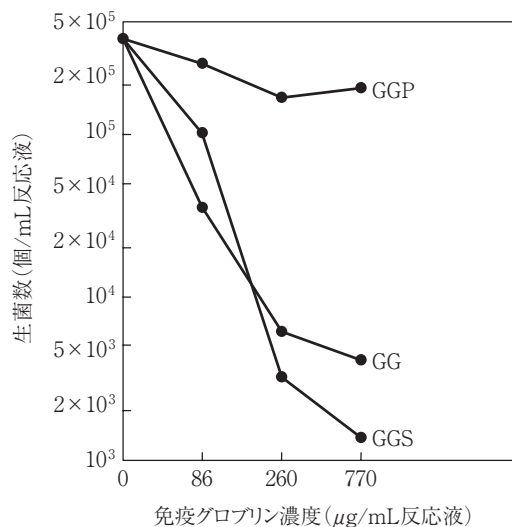
細菌：緑膿菌、1×10<sup>6</sup>、1×10<sup>7</sup>及び1×10<sup>8</sup>CFU/mL  
 補体：新鮮モルモット血清  
 免疫グロブリン：6.25mg/mL  
 反応温度：37℃

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 3) オプソニン効果 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

*in vitro*にて、大腸菌とマウス腹腔細胞を用いた系で、ベニロン(GGS)、ペプシン処理人免疫グロブリン(GGP)、標準人免疫グロブリン(GG)のオプソニン活性を比較検討した。その結果、ベニロンを添加した群では残存生菌数が減少し、オプソニン活性が確認された。

GGS、GG及びGGPのオプソニン活性の比較



反応温度: 37℃  
反応時間: 2時間

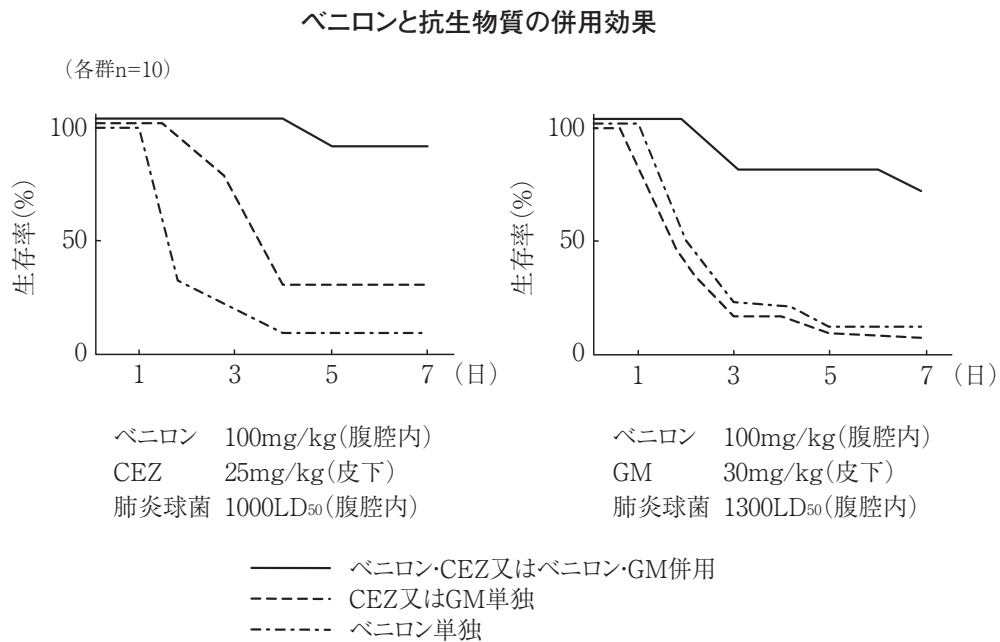
### 4) 殺菌能増強活性 (*in vitro*)<sup>28)</sup>

細菌は食細胞中に取り込まれると、ファゴゾーム膜中のペルオキシダーゼによって産生されるスーパーオキシド(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)により殺菌される。

*in vitro*にて、大腸菌がヒト好中球により貪食殺菌される系を用いて、ベニロン(GGS)、ペプシン処理人免疫グロブリン(GGP)、標準人免疫グロブリン(GG)のO<sub>2</sub>放出効果を比較検討した。その結果、ベニロンはO<sub>2</sub>産生誘導作用を示した。

### 5) 実験的細菌感染症における抗生物質との併用効果 (マウス)<sup>41)</sup>

肺炎球菌によるマウス実験的感染症の系を用いて、ベニロン単独、抗生物質 (セファゾリン:CEZ又はゲンタマイシン:GM) 単独、ベニロンと抗生物質との併用効果をマウスの生存率により比較検討した。結果は下図の通りであった。



### 6) 血小板減少抑制効果 (ラット)<sup>42)</sup>

ラットに抗血小板抗体を投与して作製した血小板減少症モデルにおいて、ベニロンの血小板減少抑制効果をペプシン処理人免疫グロブリン、人血清アルブミンと比較検討した。その結果、ベニロンを腹腔内投与した群は用量依存的に血小板数減少を抑制した。

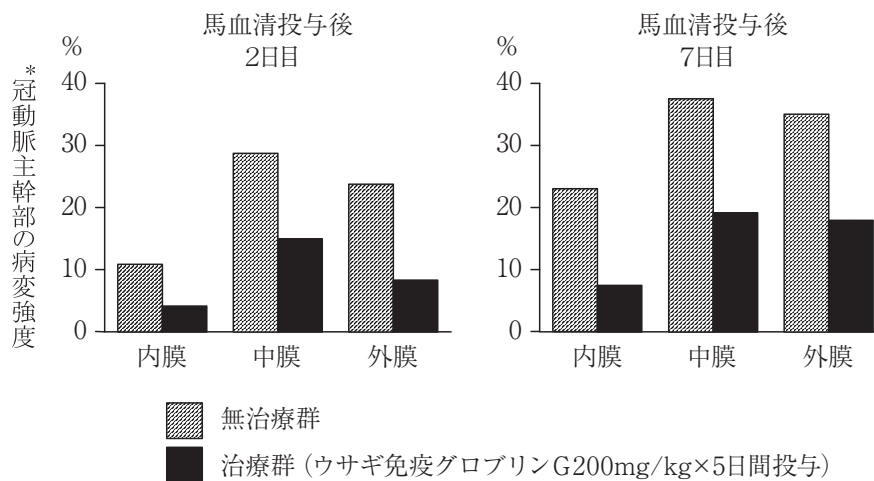
## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 7) 冠動脈障害抑制効果(ウサギ)<sup>32)</sup>

ウサギに馬血清を投与した実験的アレルギー性心冠状動脈炎(実験的川崎病モデル)に対して、同種免疫グロブリンを静脈内投与し冠動脈障害抑制効果を検討した。結果は下図の通りであった。

#### 実験的川崎病に対する効果

(各群n=5)



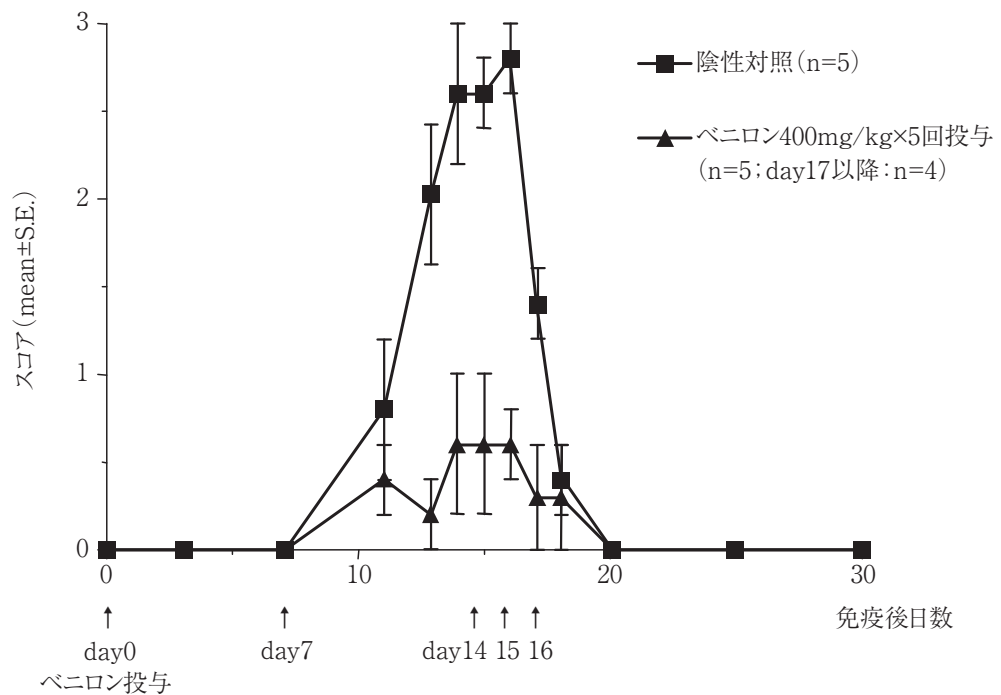
\*: 病変強度を、(-)=0、(-~±)=1、(±)=2、(±~+)=3、(+)=4、(+~++)=5、(++)=6、(++~+++)=7、(+++)=8と数量化して内膜、中膜、外膜の別に総和を求め、最大を100とした場合のパーセントで比較した。



### 8) 末梢神経障害抑制効果(ラット)<sup>43)</sup>

ウシ末梢神経抗原の免疫により惹起されたラットアレルギー性神経炎モデル(EAN)において、ベニロンを静脈内投与することにより有意な末梢神経障害の抑制作用が認められた( $p < 0.05$ , Mann-Whitney U test)。

ベニロンのラットEANモデルに対する作用



免疫グロブリン製剤群及び対照群における臨床スコアの統計解析

グループ	スコア (平均値±標準誤差) <sup>a</sup>	p値(vs.陰性対照群) <sup>b</sup>
陰性対照群	2.8±0.2	—
免疫グロブリン製剤群	1.0±0.4	<0.05

a: ラットの臨床症状の程度<sup>\*</sup>をスコアを用いて採点した。統計分析には、観察された症状の最大スコアを用いた。

b: Mann-Whitney U test

<sup>\*</sup> 症状の程度は0:正常、1:尾の脱力・歩行障害、2:片足麻痺、3:両足麻痺の4段階でスコア付けした。

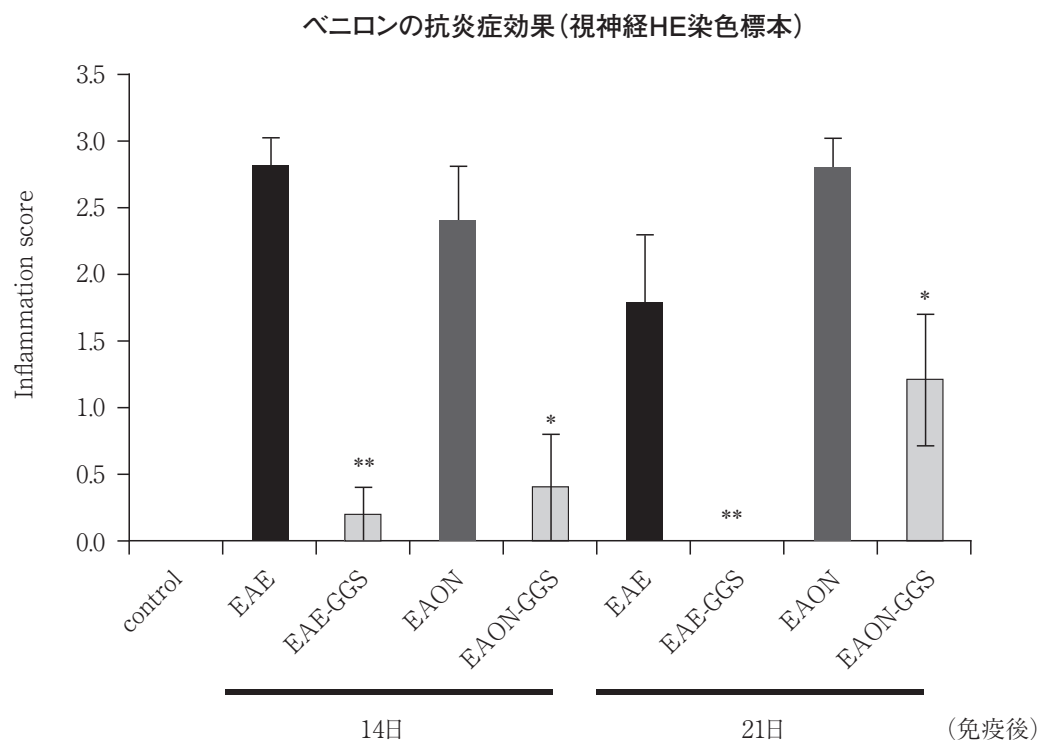
### 9) 中枢神経障害抑制効果(マウス)

MOGペプチドの免疫により惹起したマウス実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)及び実験的自己免疫性視神経炎(EAON)モデルにおいて、ベニロンを腹腔内投与することにより、用量依存的なEAE臨床症状スコアの抑制効果が認められた<sup>44),45)</sup>。

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 10) 視神経炎抑制効果(マウス)<sup>45)</sup>

MOGペプチドの免疫により惹起したマウス実験の自己免疫性脳脊髄炎(EAE)及び実験的自己免疫性視神経炎(EAON)モデルにおいて、ベニロンを腹腔内投与することにより、視神経において抗炎症、脱髄抑制及び軸索保護作用を有することが示された。



Inflammation score (炎症スコア\*). 平均±標準誤差(各群5例、無処置群のみ3例).

\*\* $p < 0.01$  vs EAE. \* $p < 0.05$  vs EAON (Mann-Whitney U 検定).

※炎症の程度は、所見なし:0点、軽度の細胞浸潤:1点、中等度の細胞浸潤:2点、重度の細胞浸潤:3点でスコア付けした。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

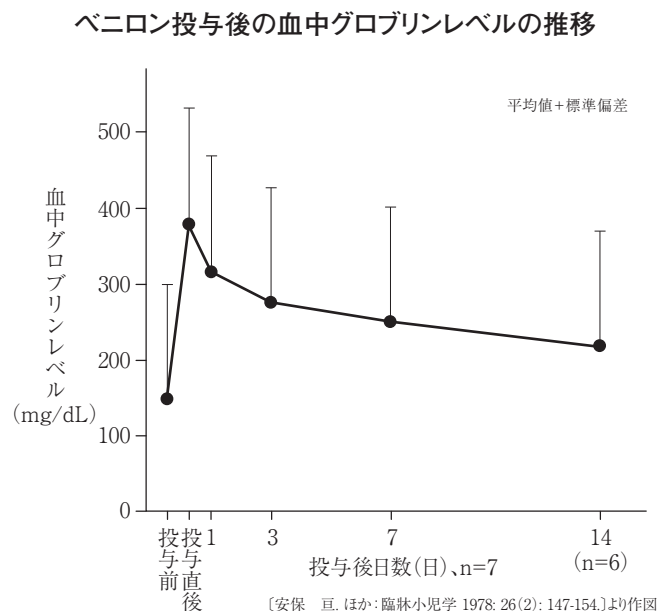
無ガンマグロブリン血症では、経験的に血中濃度が最低200mg/dL以上必要とされている<sup>46)</sup>。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

本剤の用法は静脈内投与であり、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

低又は無ガンマグロブリン血症の患者(小児)7例にスルホ化人免疫グロブリンGを100mg/kg投与した場合の平均血中濃度(投与前149mg/dL)は投与24時間後では313mg/dL、2週間後では206mg/dLであった<sup>47)</sup>。



健康成人<sup>48)</sup>及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者(小児)<sup>47)</sup>における投与試験から、スルホ化人免疫グロブリンGの血中半減期は約25日であることが確認されている。

特発性血小板減少性紫斑病の患者(小児)9例にスルホ化人免疫グロブリンG400mg/kg/日を5日間投与したとき、血中IgG濃度は投与前の平均1,196mg/dLから、投与5日目には平均3,040mg/dLに上昇した。投与4週目には平均1,503mg/dLと投与前値に復していた<sup>49)</sup>。

ギラン・バレー症候群8例にスルホ化人免疫グロブリンG400mg/kg/日を5日間投与したとき、血中IgG濃度は投与前の平均1,361mg/dLから投与2週目には平均3,272mg/dLに上昇した。投与4週目には平均1,765mg/dLと投与前値に復していた<sup>50)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII.-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

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸収

該当しない

### 4. 分布

#### (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

ただし人本来のIgGは胎盤通過性を有するので、本剤は通過性を有すると思われる。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

低又は無ガンマグロブリン血症児の髄膜炎時に、ベニロンの静脈内投与に比例して髄液IgG濃度の上昇が認められた<sup>52)</sup>。

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに静注後の組織内濃度は投与6時間でピークに達し、その後経時的に減少するが、分布が平衡に達したあと全身に存在する人免疫グロブリンのうち各組織に存在する割合は、血液54%、肝10%、肺3%、腎2%であった<sup>52)</sup>。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

ベニロンは生体内投与後速やかにスルホ基が離脱し、本来の人免疫グロブリンGに還元し通常の代謝機構により処理される。

ラットによる実験では、スルホ基は1時間で約70%、6時間で約93%、遅くとも24時間で完全に離脱することが確認されている。離脱したスルホ基の大部分は $\text{SO}_3^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ となって尿、糞中に排泄されるが、スルホ基のごく微量は組織内に分布し、コンドロイチン硫酸として軟骨部に取り込まれ通常の代謝を受ける<sup>53)</sup>。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (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

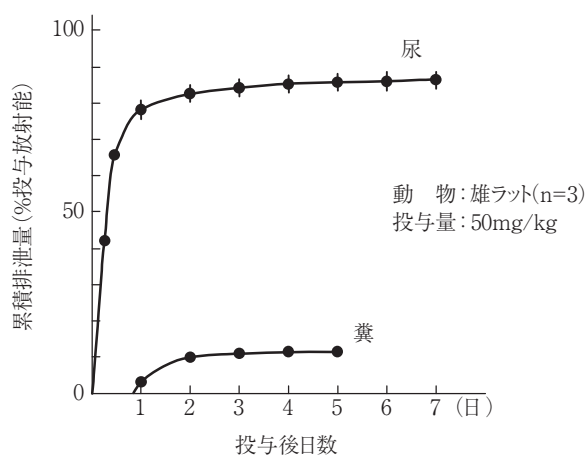
### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

〈参考〉

ベニロンは、生体内投与後速やかにスルホ基が離脱し、本来の人免疫グロブリンGに復元し通常の代謝機構により処理され排泄される。ラットにベニロンを静注し、投与後5日までに離脱したスルホ基の累積排泄量は、尿中で85%、糞中で11%であった。なお呼気中には排泄されていない<sup>52)、53)</sup>。

[<sup>35</sup>S]ベニロン静注後のラットにおける[<sup>35</sup>S]-moietyの尿糞中排泄



### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

腹膜透析及び血液透析：該当資料なし

ただし本剤は分子量約16万のタンパク質製剤であるので、透析によって除去されないと思われる。

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

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者は、本剤の投与によりショック等の過敏症状を来すおそれがあるため、本剤の投与は避けること。

#### 【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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤の投与により過敏症状を来すおそれがあるため、原則として投与を避けること。治療上やむを得ないと判断される場合には慎重に投与すること。

### 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。〕

(解説)

人免疫グロブリン製剤には微量のIgAが含有されており、IgA欠損症の患者では抗原として認識され、それに対する抗体産生を誘導する。また、IgA欠損症の患者は、抗IgA抗体を有していると言われ、この抗体と製剤中のIgAが反応し、抗原抗体反応に基づく過敏反応を起こすおそれがある。

IgA欠損症の患者に投与する場合は、投与後に患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。

(2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕

(解説)

海外文献<sup>54)~59)</sup>で、腎機能障害のある患者へのIVIGの投与により腎障害を来したとする報告がある。

腎障害のある患者に投与する場合は、投与後に患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。

(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。〕

(解説)

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投与する場合は、投与後に患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。

国内外で、インタクト型(完全分子型)IVIGの大量投与時に血栓・塞栓症(脳梗塞、心筋梗塞等)が発現したとの報告がある<sup>60)~72)</sup>。

○ 推測されている発現機序

- ① 血液(血漿・血清)濃度の上昇
- ② 血液粘度の上昇と心臓への過負荷による血栓形成
- ③ 血小板数の増加
- ④ 赤血球の凝集及び赤血球の血管への沈着効果

○ 発現に留意すべき患者

- ① 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
- ② 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凝固能が亢進している状態、  
クリオグロブリン血症、モノクローナルグロブリン血症、高リポタンパク血症等

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (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。〕

### (解説)

ヒトパルボウイルスB19はその粒径が小さく、エンベロープがないため有機溶媒や界面活性剤に対する耐性が強く、また、熱に対しても安定であることから、製造工程での除去・不活化が困難なウイルスの一つである。本剤の製剤工程には、パルボウイルスの不活化・除去に効果のある複数の工程を導入しているが、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。溶血性・失血性貧血の患者又は免疫不全患者・免疫抑制状態の患者に投与する場合は、投与後に患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。

これまで、血液凝固因子製剤、アンチトロンビン製剤の投与によりヒトパルボウイルスB19に感染したとの報告がある<sup>73)~75)</sup>。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルスB19のDNAが検出されたとの報告がある<sup>76)</sup>。ヒトパルボウイルスB19は、伝染性紅斑(リンゴ病)の病因ウイルスとして知られているウイルスで、一般的に飛沫感染により一過性の感染を起こすが、症状は一般的に軽度であり、予後も良好とされている。しかし、溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を招く可能性がある。

- (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)

心機能の低下している患者に投与する場合は、投与後に患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。

心不全の発生機序については、十分に解明されていないが、米国での川崎病の臨床試験報告において、IVIGの大量投与群(400mg/kgを4日間、2,000mg/kgを1回)にうっ血性心不全がみられている。また、川崎病以外にも400mg/kg以上のIVIGを大量投与した症例で心不全が報告されている。

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

- (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については個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
  - 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。

#### (解説)

#### [患者への説明]

本剤は「特定生物由来製品」の指定を受けている。本剤の有効性・安全性その他の適正な使用のために必要な事項について、患者や家族などに対し適切な説明をすること。

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液についてはスクリーニングを実施し、さらに核酸増幅検査(NAT)を実施して適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
  - 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。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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 2) 現在までに、血漿分画製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。血漿分画製剤のvCJD伝播の理論的リスクは低いと考えられるが、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で投与をすること。

〈参考〉

KMバイオロジクス株式会社が製造している血漿分画製剤のウイルス検査の実施状況を下記に示す。

KMバイオロジクス株式会社 2019年8月現在

試験項目		原料血漿		原料プール血漿	最終製剤
		個別 <sup>注1</sup>	ミニプール <sup>注2</sup>		
HBV	HBs抗原	○			
	抗HBc抗体	○			
	HBV・DNA	○		○	○
HCV	抗HCV抗体	○			
	HCV・RNA	○		○	○
HAV	HAV・RNA		○	○	○
肝機能	ALT(GPT)	○			
HIV	抗HIV-1/2抗体	○			
	HIV・RNA	○		○	○
HTLV-1	抗HTLV-1抗体	○			
ヒトパルボウイルスB19	B19抗原	○			
	B19・DNA		○	○	○
梅毒	梅毒関連抗体	○			

注1:日本赤十字社で実施

注2:KMバイオロジクス株式会社で実施

(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〉の項参照)

(解説)

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。

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

(解説)

IVIGには抗A及び抗B血液型抗体が含まれており、A型、B型あるいはAB型の患者に大量投与すると、溶血性貧血を起こす可能性がある。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

(解説)

特発性血小板減少性紫斑病の治療におけるIVIG投与の効果は一過性の場合がほとんどであり、持続的効果を示した症例についての報告は少ないため、対症療法であることに留意し投与を判断すること。

(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。

(解説)

一般に、小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は数ヵ月以内に自然寛解するといわれていることを考慮し投与を判断すること。

(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)

川崎病の急性期の治療におけるIVIGの追加投与については、初回投与での不応例に対して他に有効な治療法が確立されていないことから、その必要性は認められるが、追加投与の有効性及び安全性は確立していないので、効果が不十分で症状の改善がみられないなど必要と判断される場合のみ追加投与を行うこと。

(7) 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。

(解説)

ギラン・バレー症候群における急性期治療終了後、一旦、筋力低下の改善が認められたのち、再燃することがある。こうした症例に対し、本剤の臨床試験での実績及び文献報告<sup>77)</sup>で IVIG追加投与の有用性が示唆されていることから、再燃した場合は、本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

(8) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性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)。

(解説)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の神経障害の治療において、再投与時の有効性及び安全性は確立していないが、再燃時に本剤を再投与することにより症状が改善する可能性がある。

必要性を十分に考慮した上で本剤の再投与を判断すること。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(9) 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及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

(解説)

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)の治療は対症療法であり、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチー患者に対し本剤を反復投与した臨床試験は実施していない。

反復投与での有効性・安全性は確立していないことに留意し、本剤の投与を判断すること。

(10) 視神経炎の急性期において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。

(解説)

視神経炎の急性期の臨床試験において再投与の実績はあるが、症例数が限られており、再投与時の有効性及び安全性は確立していないため、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。

(11) 視神経炎の急性期への投与は、視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで行うこと[「〈効能・効果に関連する使用上の注意〉(5)、副作用」の項参照]。

(解説)

視神経炎の急性期の治療では適切な鑑別が重要であり、そのためには一般的な眼科検査のみならず、画像検査、抗体検査、神経学的検査などが必要と考えられる。また、視神経炎への適応拡大により、これまで本剤の使用実績が少ない眼科等の診療科での使用が想定される。以上のことから、視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識及び副作用への対処が可能な医師との連携に留意すること。

## 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ヵ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ヵ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、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること <sup>78)、79)</sup> 。	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)

本剤の主成分は免疫抗体であり、投与により一時的に血液中に抗体を保有するため、本剤を大量に投与した場合、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。接種間隔については、文献<sup>76)、77)</sup>を参考に記載した。

なお、不活化ワクチン接種については、予防接種ガイドラインによると接種可能とされている。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン-Iの使用成績調査等の総症例14,588例中579例(3.97%)に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。

1) 低又は無ガンマグロブリン血症<sup>注)</sup>：

264症例中11例(4.17%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱3件(1.14%)、悪寒2件(0.76%)、血圧低下2件(0.76%)等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)

注)「通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG50~150mg(1~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

2) 重症感染症における抗生物質との併用：

10,881症例中37例(0.34%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹8件(0.07%)、悪寒6件(0.06%)、発熱6件(0.06%)、蕁麻疹5件(0.05%)、呼吸困難5件(0.05%)、悪心5件(0.05%)等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)

3) 特発性血小板減少性紫斑病：

709症例中53例(7.48%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛18件(2.54%)、発熱17件(2.40%)、そう痒症5件(0.71%)、悪心5件(0.71%)、嘔吐4件(0.56%)、発疹4件(0.56%)等であった。(承認時及び再審査終了時)

4) 川崎病：

1,389症例中15例(1.08%)に副作用が認められた。主な副作用は、チアノーゼ3件(0.22%)、蕁麻疹3件(0.22%)、ALT(GPT)上昇3件(0.22%)、AST(GOT)上昇3件(0.22%)、振戦2件(0.14%)、悪寒2件(0.14%)、発熱2件(0.14%)、血圧低下2件(0.14%)等であった。(承認時及び再審査終了時)

5) ギラン・バレー症候群：

1,249症例中410例(32.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、ALT(GPT)上昇98件(7.8%)、肝機能異常89件(7.1%)、AST(GOT)上昇84件(6.7%)、白血球数減少43件(3.4%)、頭痛35件(2.8%)、好中球数減少27件(2.2%)等であった。(承認時及び再審査終了時)

6) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：

31症例中19例(61.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛5件(16.1%)、ALT(GPT)上昇3件(9.7%)、血小板減少症2件(6.5%)、倦怠感2件(6.5%)、白血球数減少2件(6.5%)等であった。(承認時)

7) 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)：

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者31症例中11例(35.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛6件(19.4%)等であった。また、多巣性運動ニューロパチー患者5症例中3例(60.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛2件(40.0%)等であった。(承認時)

8) 視神経炎の急性期：

29症例中20例(69.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(24.1%)、白血球数減少6件(20.7%)、ALT(GPT)上昇5件(17.2%)、AST(GOT)上昇5件(17.2%)、肝機能検査異常2件(6.9%)、発疹2件(6.9%)、倦怠感2件(6.9%)、発熱2件(6.9%)等であった。(承認時)



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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1.14%(12例/1,053例)で、そのうちショック0%(0例0件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)0.28%(3例4件)であり、重篤な副作用の発現率は0%(0例0件)であった。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2.8例/1,000kg(7例12件)で、そのうちショック1.6例/1,000kg(4例4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)1.6例/1,000kg(4例4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%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、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **肝機能障害、黄疸**(頻度不明)：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で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〕
- 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、できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (3) その他の副作用

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

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (解説)

これまでに本剤の臨床試験で集積している副作用は、次のとおりである。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### 適応別副作用(臨床試験)

適応症	低・無 ガンマ <sup>注1)</sup>	重症 感染症	ITP <sup>注2)</sup>	川崎病 200mg/kg	GBS <sup>注3)</sup>	EGPA <sup>注4)</sup>	CIDP <sup>注5)</sup> / MMN <sup>注6)</sup>	視神経炎	計
集計期間	1976.10 ～ 1978.10	1976.10 ～ 1978.10	1981.06 ～ 1982.11	1982.10 ～ 1986.07	1993.03 ～ 1999.04	2002.12 ～ 2008.01	2014.03 ～ 2017.12	2013.03 ～ 2018.02	
①調査症例数	41	379	177	336	65	31	36	29	1,094
②副作用等の発現症例数	4	5	11	3	30	19	14	20	106
③副作用等の発現件数	8	10	18	7	77	28	19	56	223
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	9.8%	1.3%	6.2%	0.9%	46.2%	61.3%	38.9%	69.0%	9.7%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))								
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	4(6.2)	-	-	1(3.4)	5(0.5)
上咽頭炎	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
無菌性髄膜炎	-	-	-	-	4(6.2)	-	-	-	4(0.4)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	1(1.5)	1(3.2)	1(2.8)	-	3(0.3)
貧血	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
白血球減少症	-	-	-	-	-	-	1(2.8)	-	1(0.1)
汎血球減少症	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
血小板減少症	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
代謝および栄養障害	-	-	2(1.1)	-	-	1(3.2)	1(2.8)	1(3.4)	5(0.5)
脱水	-	-	-	-	-	-	1(2.8)	-	1(0.1)
食欲減退	-	-	2(1.1)	-	-	1(3.2)	-	1(3.4)	4(0.4)
精神障害	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
不眠症	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
神経系障害	-	1(0.3)	5(2.8)	2(0.6)	7(10.8)	4(12.9)	7(19.4)	8(27.6)	34(3.1)
傾眠	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
味覚障害	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
振戦	-	-	-	2(0.6)	-	-	-	-	2(0.2)
頭痛	-	-	5(2.8)	-	3(4.6)	4(12.9)	7(19.4)	7(24.1)	26(2.4)
髄液細胞増加症	-	-	-	-	4(6.2)	-	-	-	4(0.4)
眼障害	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
眼窩先端部症候群	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
耳および迷路障害	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
乗物酔い	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
心臓障害	-	1(0.3)	-	1(0.3)	-	-	-	-	2(0.2)
頻脈	-	1(0.3)	-	1(0.3)	-	-	-	-	2(0.2)
血管障害	2(4.9)	1(0.3)	1(0.6)	2(0.6)	-	-	-	-	6(0.5)
潮紅	1(2.4)	-	1(0.6)	-	-	-	-	-	2(0.2)
蒼白	1(2.4)	-	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
チアノーゼ	-	1(0.3)	-	2(0.6)	-	-	-	-	3(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.4)	1(0.3)	1(0.6)	-	-	-	-	1(3.4)	4(0.4)
あくび	1(2.4)	-	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
頻呼吸	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
口腔咽頭不快感	-	-	1(0.6)	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
胃腸障害	-	1(0.3)	2(1.1)	-	1(1.5)	-	2(5.6)	3(10.3)	9(0.8)
胃食道逆流性疾患	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
嘔吐	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
悪心	-	1(0.3)	2(1.1)	-	-	-	1(2.8)	-	4(0.4)
下痢	-	-	-	-	1(1.5)	-	1(2.8)	-	2(0.2)
便秘	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
肝胆道系障害	-	-	-	-	-	-	1(2.8)	2(6.9)	3(0.3)
肝機能異常	-	-	-	-	-	-	1(2.8)	1(3.4)	2(0.2)
薬物性肝障害	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)

注1)：低又は無ガンマグロブリン血症  
 注2)：特発性血小板減少性紫斑病  
 注3)：ギランバレー症候群

注4)：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症  
 注5)：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎  
 注6)：多巣性運動ニューロパチー

MedDRA/J (ver.24.1)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 適応症別副作用(臨床試験)(続き)

適応症	低・無ガンマ <sup>注1)</sup>	重症感染症	ITP <sup>注2)</sup>	川崎病 200mg/kg	GBS <sup>注3)</sup>	EGPA <sup>注4)</sup>	CIDP <sup>注5)</sup> / MMN <sup>注6)</sup>	視神経炎	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))								
皮膚および皮下組織障害	1(2.4)	-	1(0.6)	-	7(10.8)	2(6.5)	5(13.9)	5(17.2)	21(1.9)
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
湿疹	-	-	-	-	-	-	2(5.6)	1(3.4)	3(0.3)
紅斑	-	-	-	-	-	1(3.2)	1(2.8)	-	2(0.2)
そう痒症	-	-	1(0.6)	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
紫斑	-	-	-	-	1(1.5)	1(3.2)	-	-	2(0.2)
発疹	-	-	-	-	6(9.2)	-	1(2.8)	2(6.9)	9(0.8)
蕁麻疹	1(2.4)	-	-	-	-	-	1(2.8)	-	2(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
関節痛	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
一般全身障害および投与部位の状態	1(2.4)	2(0.5)	6(3.4)	2(0.6)	4(6.2)	6(19.4)	-	5(17.2)	26(2.4)
胸痛	1(2.4)	1(0.3)	-	-	-	1(3.2)	-	-	3(0.3)
胸部不快感	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
末梢性浮腫	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
顔面浮腫	-	-	1(0.6)	-	-	-	-	-	1(0.1)
悪寒	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
発熱	-	1(0.3)	5(2.8)	2(0.6)	3(4.6)	1(3.2)	-	2(6.9)	14(1.3)
倦怠感	-	-	-	-	1(1.5)	2(6.5)	-	2(6.9)	5(0.5)
注射部位腫脹	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
注射部位そう痒感	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
臨床検査	3(7.3)	-	-	-	22(33.8)	7(22.6)	1(2.8)	12(41.4)	45(4.1)
血圧低下	2(4.9)	-	-	-	-	-	-	-	2(0.2)
心拍数減少	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
脈拍異常	1(2.4)	-	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	-	-	1(1.5)	1(3.2)	-	1(3.4)	3(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
好酸球数増加	-	-	-	-	4(6.2)	-	-	-	4(0.4)
顆粒球数減少	-	-	-	-	6(9.2)	-	-	1(3.4)	7(0.6)
ヘマトクリット減少	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	2(3.1)	-	-	-	2(0.2)
血小板数減少	-	-	-	-	1(1.5)	1(3.2)	-	1(3.4)	3(0.3)
赤血球数減少	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
網状赤血球数増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
白血球数減少	-	-	-	-	8(12.3)	2(6.5)	1(2.8)	6(20.7)	17(1.6)
白血球数増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
好中球百分率減少	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
リンパ球数増加	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	8(12.3)	3(9.7)	-	5(17.2)	16(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	7(10.8)	1(3.2)	-	5(17.2)	13(1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	4(6.2)	1(3.2)	-	-	5(0.5)
肝機能検査異常	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	2(0.2)
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
補体成分C4増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
総補体価上昇	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
骨密度減少	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	2(3.1)	-	-	-	2(0.2)

\* 試験当時MedDRA未使用の適応症については、2008年にMedDRA LLTでコーディングした。

MedDRA/J (ver.24.1)

\* コーディングしたMedDRAをバージョンアップし、副作用等の種類を更新・集計している。

注1) : 低又は無ガンマグロブリン血症

注4) : 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

注2) : 特発性血小板減少性紫斑病

注5) : 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

注3) : グランバレー症候群

注6) : 多巣性運動ニューロパチー

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 適応症別副作用(使用成績調査)

適応症	低・無 ガンマ <sup>注1)</sup>	重症 感染症	ITP <sup>注2)</sup>	川崎病 200mg/kg	川崎病 2g/kg	GBS <sup>注3)</sup>	EGPA <sup>注4)</sup>	計
①安全性解析対象症例数	223	10,502	532	1,053	2,235	1,184	635	16,364
②副作用等の発現症例数	7	32	42	12	100	380	77	650
③副作用等の発現件数	10	47	69	19	128	696	149	1,118
④副作用等の発現割合 (②/①×100)	3.1%	0.3%	7.9%	1.1%	4.5%	32.1%	12.1%	4.0%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	9(0.4)	17(1.4)	5(0.8)	31(0.2)
ヘルペスウイルス感染	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
髄膜炎	-	-	-	-	1(0.0)	1(0.1)	-	2(0.0)
無菌性髄膜炎	-	-	-	-	5(0.2)	15(1.3)	-	20(0.1)
ノカルジア症	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
中耳炎	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
急性中耳炎	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
咽頭炎	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
鼻炎	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
ブドウ球菌感染	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
尿路感染	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
腹部膿瘍	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
非定型マイコバクテリア感染	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
血液およびリンパ系障害	-	-	-	-	1(0.0)	10(0.8)	6(0.9)	17(0.1)
貧血	-	-	-	-	-	7(0.6)	2(0.3)	9(0.1)
播種性血管内凝固	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
リンパ節炎	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
好酸球増加症	-	-	-	-	-	-	2(0.3)	2(0.0)
白血球増加症	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
好中球減少症	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
白血球減少症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
汎血球減少症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
免疫系障害	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
アナフィラキシー様反応	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
内分泌障害	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
抗利尿ホルモン不適合分泌	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
代謝および栄養障害	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)	4(0.3)	2(0.3)	8(0.0)
糖尿病	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
高コレステロール血症	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
高尿酸血症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
低カリウム血症	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
代謝性アシドーシス	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
食欲減退	-	-	1(0.2)	-	-	2(0.2)	-	3(0.0)
精神障害	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)	1(0.1)	1(0.2)	4(0.0)
不安	-	1(0.0)	-	-	-	-	-	1(0.0)
陰気	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
不眠症	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)

注1)：低又は無ガンマグロブリン血症  
注2)：特発性血小板減少性紫斑病

注3)：ギランバレー症候群  
注4)：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

MedDRA/J (ver.24.1)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

**適応症別副作用(使用成績調査)(続き)**

適応症	低・無 ガンマ <sup>注1)</sup>	重症 感染症	ITP <sup>注2)</sup>	川崎病 200mg/kg	川崎病 2g/kg	GBS <sup>注3)</sup>	EGPA <sup>注4)</sup>	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
神経系障害	-	1(0.0)	14(2.6)	-	5(0.2)	41(3.5)	12(1.9)	73(0.4)
くも膜下出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
脳梗塞	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
浮動性めまい	-	-	2(0.4)	-	-	-	-	2(0.0)
顔面麻痺	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
頭痛	-	1(0.0)	13(2.4)	-	5(0.2)	32(2.7)	8(1.3)	59(0.4)
感覚鈍麻	-	-	-	-	-	-	2(0.3)	2(0.0)
感覚障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
髄液細胞増加症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
痙攣発作	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
失神	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
一過性脳虚血発作	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
低酸素性虚血性脳症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
可逆性後白質脳症症候群	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
眼障害	-	-	-	-	1(0.0)	1(0.1)	1(0.2)	3(0.0)
網膜静脈閉塞	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
羞明	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
結膜出血	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
心臓障害	-	1(0.0)	1(0.2)	-	9(0.4)	4(0.3)	2(0.3)	17(0.1)
不整脈	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
第二度房室ブロック	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
徐脈	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
心不全	-	-	-	-	5(0.2)	-	1(0.2)	6(0.0)
急性心不全	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
うっ血性心不全	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
心拡大	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
心肺停止	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
冠動脈疾患	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
動悸	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)	1(0.1)	-	3(0.0)
頻脈	-	1(0.0)	-	-	-	-	-	1(0.0)
血管障害	-	3(0.0)	2(0.4)	1(0.1)	-	7(0.6)	2(0.3)	15(0.1)
クリオグロブリン血症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
高血圧	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
ショック	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
深部静脈血栓症	-	-	-	-	-	1(0.1)	2(0.3)	3(0.0)
血管痛	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
血管障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
潮紅	-	3(0.0)	1(0.2)	-	-	-	-	4(0.0)
四肢静脈血栓症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
チアノーゼ	-	2(0.0)	-	1(0.1)	-	-	-	3(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	5(0.0)	2(0.4)	-	1(0.0)	6(0.5)	12(1.9)	26(0.2)
急性肺水腫	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
肺水腫	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
喘息	-	-	-	-	-	-	7(1.1)	7(0.0)
咳嗽	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
呼吸困難	-	5(0.0)	2(0.4)	-	1(0.0)	-	-	8(0.0)
鼻出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
咽頭痛	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
肺塞栓症	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
肺梗塞	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
アレルギー性鼻炎	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
上気道の炎症	-	-	-	-	-	1(0.1)	2(0.3)	3(0.0)

注1)：低又は無ガンマグロブリン血症  
注2)：特発性血小板減少性紫斑病

注3)：ギランバレー症候群  
注4)：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

MedDRA/J (ver.24.1)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ <sup>注1)</sup>	重症 感染症	ITP <sup>注2)</sup>	川崎病 200mg/kg	川崎病 2g/kg	GBS <sup>注3)</sup>	EGPA <sup>注4)</sup>	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
胃腸障害	1(0.4)	4(0.0)	6(1.1)	-	12(0.5)	19(1.6)	4(0.6)	46(0.3)
腹痛	-	-	-	-	2(0.1)	-	-	2(0.0)
腹部不快感	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
腹部膨満	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
便秘	-	-	-	-	1(0.0)	2(0.2)	-	3(0.0)
下痢	-	-	-	-	4(0.2)	2(0.2)	-	6(0.0)
消化不良	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
胃炎	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
悪心	-	4(0.0)	3(0.6)	-	1(0.0)	13(1.1)	2(0.3)	23(0.1)
口内炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
上部消化管出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
嘔吐	1(0.4)	2(0.0)	4(0.8)	-	4(0.2)	4(0.3)	2(0.3)	17(0.1)
口腔腫脹	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
口唇紅斑	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
肝胆道系障害	-	-	1(0.2)	-	21(0.9)	105(8.9)	6(0.9)	133(0.8)
胆嚢炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
胆石症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
肝機能異常	-	-	1(0.2)	-	18(0.8)	86(7.3)	4(0.6)	109(0.7)
肝障害	-	-	-	-	3(0.1)	17(1.4)	2(0.3)	22(0.1)
薬物性肝障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(0.4)	15(0.1)	10(1.9)	5(0.5)	33(1.5)	57(4.8)	13(2.0)	134(0.8)
水疱	-	-	-	-	-	1(0.1)	2(0.3)	3(0.0)
水疱性皮膚炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
皮膚炎	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
アレルギー性皮膚炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
薬疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
異汗性湿疹	-	-	-	-	-	17(1.4)	-	17(0.1)
湿疹	-	1(0.0)	-	-	-	1(0.1)	-	2(0.0)
紅斑	-	-	2(0.4)	1(0.1)	2(0.1)	1(0.1)	-	6(0.0)
皮下出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
手掌紅斑	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
点状出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
そう痒症	-	1(0.0)	4(0.8)	1(0.1)	2(0.1)	4(0.3)	2(0.3)	14(0.1)
乾癬	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
掌蹠膿疱症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
紫斑	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
発疹	1(0.4)	8(0.1)	4(0.8)	1(0.1)	23(1.0)	18(1.5)	5(0.8)	60(0.4)
丘疹性皮膚疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
そう痒性皮膚疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
小水疱性皮膚疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
中毒性皮膚疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
皮膚びらん	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
蕁麻疹	-	5(0.0)	3(0.6)	3(0.3)	6(0.3)	3(0.3)	4(0.6)	24(0.1)
血管性紫斑病	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
色素沈着障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.4)	-	-	-	1(0.0)	6(0.5)	3(0.5)	11(0.1)
関節痛	1(0.4)	-	-	-	1(0.0)	1(0.1)	-	3(0.0)
背部痛	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
筋痙縮	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
筋肉痛	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
四肢痛	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)

注1)：低又は無ガンマグロブリン血症  
注2)：特発性血小板減少性紫斑病

注3)：ギランバレー症候群  
注4)：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

**適応症別副作用(使用成績調査)(続き)**

適応症	低・無 ガンマ <sup>注1)</sup>	重症 感染症	ITP <sup>注2)</sup>	川崎病 200mg/kg	川崎病 2g/kg	GBS <sup>注3)</sup>	EGPA <sup>注4)</sup>	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
筋骨格系および結合組織障害	1(0.4)	-	-	-	1(0.0)	6(0.5)	3(0.5)	11(0.1)
骨壊死	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
筋骨格硬直	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
腎および尿路障害	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
腎障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
急性腎障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(2.7)	9(0.1)	23(4.3)	2(0.2)	8(0.4)	22(1.9)	10(1.6)	80(0.5)
胸痛	-	-	-	-	1(0.0)	3(0.3)	-	4(0.0)
胸部不快感	1(0.4)	-	2(0.4)	-	-	-	1(0.2)	4(0.0)
死亡	-	-	-	-	-	-	2(0.3)	2(0.0)
低体温	-	-	-	-	3(0.1)	-	-	3(0.0)
浮腫	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)	-	-	2(0.0)
末梢性浮腫	-	1(0.0)	-	-	-	-	1(0.2)	2(0.0)
末梢腫脹	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
顔面浮腫	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
悪寒	2(0.9)	5(0.0)	-	2(0.2)	-	1(0.1)	-	10(0.1)
熱感	-	-	2(0.4)	-	-	1(0.1)	-	3(0.0)
発熱	3(1.3)	5(0.0)	12(2.3)	-	2(0.1)	17(1.4)	6(0.9)	45(0.3)
倦怠感	1(0.4)	-	2(0.4)	-	-	-	-	3(0.0)
無力症	-	1(0.0)	1(0.2)	-	-	-	-	2(0.0)
異常感	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
腫脹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
注射部位反応	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
注射部位腫脹	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
注射部位紅斑	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
注射部位疼痛	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
臨床検査	-	1(0.0)	1(0.2)	7(0.7)	13(0.6)	196(16.6)	18(2.8)	236(1.4)
血圧低下	-	1(0.0)	-	2(0.2)	3(0.1)	-	-	6(0.0)
血圧上昇	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
心電図異常	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	-	-	-	1(0.0)	6(0.5)	-	7(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	-	6(0.5)	-	6(0.0)
好酸球数増加	-	-	-	-	1(0.0)	19(1.6)	3(0.5)	23(0.1)
顆粒球数減少	-	-	-	-	-	3(0.3)	-	3(0.0)
ヘマトクリット減少	-	-	-	-	-	3(0.3)	-	3(0.0)
ヘマトクリット増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-	4(0.3)	1(0.2)	5(0.0)
ヘモグロビン増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
リンパ球数減少	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
リンパ球数増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
単球数増加	-	-	-	-	-	10(0.8)	-	10(0.1)
好中球数減少	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)	26(2.2)	2(0.3)	30(0.2)
好中球数増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
血小板数減少	-	-	-	-	-	22(1.9)	6(0.9)	28(0.2)
血小板数増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
赤血球数減少	-	-	-	-	-	4(0.3)	1(0.2)	5(0.0)
赤血球数増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
赤血球連鎖形成存在	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
白血球数減少	-	-	-	-	1(0.0)	35(3.0)	2(0.3)	38(0.2)
白血球数増加	-	-	-	-	-	9(0.8)	1(0.2)	10(0.1)
白血球百分率数異常	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)

注1)：低又は無ガンマグロブリン血症  
注2)：特発性血小板減少性紫斑病

注3)：ギランバレー症候群  
注4)：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ <sup>注1)</sup>	重症 感染症	ITP <sup>注2)</sup>	川崎病 200mg/kg	川崎病 2g/kg	GBS <sup>注3)</sup>	EGPA <sup>注4)</sup>	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
臨床検査	-	1(0.0)	1(0.2)	7(0.7)	13(0.6)	196(16.6)	18(2.8)	236(1.4)
好酸球百分率増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
好中球百分率減少	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
単球百分率増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
リンパ球百分率増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	3(0.3)	2(0.1)	88(7.4)	-	93(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	3(0.3)	4(0.2)	75(6.3)	-	82(0.5)
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
肝機能検査異常	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
肝酵素上昇	-	-	-	-	-	6(0.5)	-	6(0.0)
血中免疫グロブリンG減少	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
血中免疫グロブリンA減少	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
補体因子増加	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
抗核抗体増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
アルブミン・グロブリン比減少	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
C-反応性蛋白増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
総蛋白減少	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
総蛋白増加	-	-	-	-	-	3(0.3)	-	3(0.0)
血中クレアチニン増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
血中尿素減少	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
血中尿素増加	-	-	-	-	1(0.0)	4(0.3)	-	5(0.0)
尿検査異常	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
尿蛋白	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
血中リン増加	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
体温低下	-	-	-	1(0.1)	-	-	-	1(0.0)
体重増加	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
硬膜下血腫	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)

\* 試験当時MedDRA未使用の適応症については、2008年にMedDRA LLTでコーディングした。

MedDRA/J (ver.24.1)

\* コーディングしたMedDRAをバージョンアップし、副作用等の種類を更新・集計している。

注1)：低又は無ガンマグロブリン血症

注3)：ギランバレー症候群

注2)：特発性血小板減少性紫斑病

注4)：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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

#### 【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

#### 【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

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与

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。)

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。

##### 3. 副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)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、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 発赤、腫脹、水疱、汗疱(以上、頻度不明)、発疹(0.1~0.5%未満)、熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫(以上、0.1%未満)等があらわれることがある。

#### 【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。(特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。)
- (2) 投与速度<sup>8)</sup>
  - 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(40mL)/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12時間以上かけて点滴静注すること。

### 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。

(解説)

高齢者に対する一般的注意として記載した。

高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

血栓塞栓症に対して留意すべき患者として「高齢者」又は「血管障害を有する高齢者」をあげている文献報告<sup>62)~66)</sup>がある。また、欧米ではIVIGによる血栓塞栓症の危険性の高い患者として高齢者が含まれている。

高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 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)

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。

また、一般的にパルボウイルスB19は人に感染しても一過性で自然治癒するとされているが、妊婦等に感染した場合には重篤な症状(流産、胎児水腫、胎児死亡)を招く可能性があり、注意を必要とする<sup>80),81)</sup>。

### 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)

本剤の低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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)

免疫グロブリン製剤には、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。免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者が一過性に抗体陽性になる可能性があるため、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

投与時：

1) 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。

(解説)

本剤はタンパク質製剤であるため、溶解時に雑菌が混入するとタンパク溶液中で増殖する可能性がある。溶解後は速やかに使用すること。

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。

(解説)

特定の条件下において、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IVIGを投与する際、シリンジ内に浮遊物が発生したとの報告がある。シリンジを用いて本剤を投与する際には、投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認し、浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

3) 他の製剤との混注は避けること。

(解説)

配合変化を起こすおそれがあるので、他剤との混合注射は避けること。

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

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

心血管・呼吸器系<sup>82)</sup>、消化器系<sup>83)</sup>、中枢神経系<sup>84)</sup>、凝固・線溶系<sup>85)</sup>に及ぼす影響をイヌ、ウサギ、マウス、ラット、モルモットを用いて検討した結果、ベニロン投与の影響はみられず、ヒスタミンやプラスミンの遊離を伴うアナフィラキシー様症状も認められなかった<sup>86)</sup>。

#### (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

ベニロンをマウス、ラットに投与可能な最大投与量まで投与した結果、いずれの投与群においても、一般所見において異常を認めず、死亡例も認められなかった<sup>87)</sup>。

動物	投与方法	LD <sub>50</sub> (g/kg)
マウス	静注	>3.13
	経口	>3.00
	皮下	>3.00
ラット	静注	>2.50
	経口	>3.13
	皮下	>3.13

### (2) 反復投与毒性試験

本剤はヒトの血清タンパク質に由来する製剤であるため、動物に投与した場合には異種タンパク質と認識されて抗体を産生し、反復投与により抗原抗体反応に基づく症状を惹起する。したがって亜急性毒性試験、慢性毒性試験、生殖試験等の反復投与を必要とする試験で本剤の影響を検討することは適当ではない。そこで同種動物の免疫グロブリンからスルホ化免疫グロブリンを作製し試験を実施した。

サルにおいてスルホ化サル免疫グロブリン100mg/kgを3ヵ月にわたり静脈内に頻回(2週間隔、計6回)投与したが、一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において、投与に基づく異常所見は認められていない<sup>88)</sup>。また、サルにおいてスルホ化サル免疫グロブリン100mg/kgを1年にわたり静脈内に頻回(1ヵ月間隔、計12回)投与したが、投与期間中の一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において、異常所見は認められなかった<sup>89),90)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験

前項と同じ理由で同種動物の免疫グロブリンからスルホ化免疫グロブリンを作製し試験を実施した。

器官形成期投与試験として、スルホ化ウサギ免疫グロブリン50~200mg/kgを、ヒマラヤウサギの妊娠0、10、20日目に合計3回静脈内投与後、妊娠29日目に帝王切開し、母体及び胚・胎児に対する影響を検討した。その結果、母体及び胚・胎児への影響は認められなかった<sup>91)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

#### 抗原性試験

スルホ化による新たな抗原性出現の有無をモルモット、ウサギ、サルを用いた異種及び同種免疫系で検討した結果、スルホ化免疫グロブリンに対する特異抗体産生は認められなかった<sup>92)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤： 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： スルホ化人免疫グロブリンG

### 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(最終有効年月日は容器及び外箱に表示)

### 3. 貯法・保存条件

30℃以下に凍結を避けて保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

[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、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

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

くすりのしおり：有り

患者向医薬品ガイド：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

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 急性期川崎病治療における2,000mg/kg 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。
3. 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。



### 6. 包装

献血ベニロン®-I 静注用500mg : 1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水) 10mL添付

献血ベニロン®-I 静注用1000mg : 1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水) 20mL、薬液調整用針(溶解移注針)、通気針添付

献血ベニロン®-I 静注用2500mg : 1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水) 50mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

献血ベニロン®-I 静注用5000mg : 1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水) 100mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

### 7. 容器の材質

バイアル: 無色透明のガラス製

ゴム栓: ブチルゴム製

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 :

[低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用]

乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン

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pH4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

pH4処理酸性人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

[低又は無ガンマグロブリン血症]

pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)

[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)]

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥pH4処理人免疫グロブリン

pH4処理酸性人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

## X. 管理的事項に関する項目

[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)]

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

pH4処理酸性人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

プレドニゾロン

[ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)]

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

[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]

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

pH4処理酸性人免疫グロブリン

## 9. 国際誕生年月日

1979年 5月22日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

1979年 5月22日 15400EZZ00934000(ベニロン)

1991年 7月10日 20300AMZ00540000(献血ベニロン-I)

2009年 6月23日 22100AMX01040000(献血ベニロン-I静注用500mg)

22100AMX01041000(献血ベニロン-I静注用1000mg)

22100AMX01042000(献血ベニロン-I静注用2500mg)

22100AMX01043000(献血ベニロン-I静注用5000mg)

## 11. 薬価基準収載年月日

1980年 2月 1日 (ベニロンとして)

1991年 7月10日 (献血ベニロン-Iとして)

2001年 7月 6日 (献血ベニロン-I5,000mg製剤として)

2009年 9月25日 (献血ベニロン-I静注用500mg、献血ベニロン-I静注用1000mg、

献血ベニロン-I静注用2500mg、献血ベニロン-I静注用5000mgとして)

### 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

- 1985年 4月16日 効能・効果に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)を追加
- 1990年 9月28日 効能・効果に川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)を追加
- 2000年 12月12日 効能・効果にギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)を追加
- 2003年 7月 1日 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)に2,000mg/kg 1回投与の用法・用量を追加
- 2010年 1月20日 効能・効果にチャージ・ストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎\*における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)を追加
- 2010年 5月13日 低又は無ガンマグロブリン血症の用法・用量を変更
- 2019年 8月22日 効能・効果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)の筋力低下の改善を追加
- 2019年 12月20日 効能・効果に視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)を追加

\*: 現 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈再評価結果公表〉

- 2001年 8月24日 重症感染症における抗生物質との併用  
内容: 「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり。
- 2002年 9月25日 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)  
内容: 「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり。
- 2003年 6月27日 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)  
内容: 「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり。
- 2013年12月19日 ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)  
内容: 「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり。
- 2021年 6月30日 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)  
内容: 「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり。

## X. 管理的事項に関する項目

### 14. 再審査期間

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) 1985年 4月16日～1989年 4月15日(終了)

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) 1990年 9月28日～1994年 9月27日(終了)

ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)(希少疾病用医薬品) 2000年12月12日～2010年12月11日(終了)

チャージ・ストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎\*における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)(希少疾病用医薬品) 2010年 1月20日～2020年 1月19日(終了)

視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)(希少疾病用医薬品) 2019年12月20日～2029年12月19日

\*: 現 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

### 16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	GS1-RSSコード (販売包装単位)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
献血ベニロン®-I 静注用500mg	1115130030202	(01)14987294634315	6343400X1041	621151301
献血ベニロン®-I 静注用1000mg	1115161030202	(01)14987294634322	6343400X2048	621151601
献血ベニロン®-I 静注用2500mg	1115178030202	(01)14987294634339	6343400X3044	621151701
献血ベニロン®-I 静注用5000mg	1144994010102	(01)14987294634346	6343400X5020	621449901

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## 1. 引用文献

- 1) 柴田大輔ほか: Prog Med 2008; 28(11): 2707-2729.
- 2) 岩村善利ほか: 臨牀と研究 1978; 55(6): 1900-1907.
- 3) Wells MA, et al: Transfusion 1986; 26(2): 210-213.
- 4) Schroeder DD, et al: Science 1970; 168(3938): 1462-1464.
- 5) Yei S, et al: Transfusion 1992; 32(9): 824-828.
- 6) 黒岩正昭ほか: Prog Med 2007; 27(9): 2127-2131.
- 7) 谷川久ほか: Prog Med 1986; 6(5): 997-1000.
- 8) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) 1998: 1624-1628.
- 9) 宮脇 利男: 血液フロンティア 2007; 17(1): 31-37.
- 10) Liese J. G, et al: Am J Dis Child 1992; 146(3): 335-339.
- 11) 正岡 徹ほか: 日本化学療法学会雑誌 2000; 48(3): 199-217.
- 12) 安永幸二郎ほか: 内科宝函 1983; 30(5): 135-145.
- 13) Sato N, et al: Pediatr Int 1999; 41(1): 1-7.
- 14) 野村恭一ほか: 神経治療学 2001; 18(1): 69-81.
- 15) 社内資料: 臨床試験 (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) 2009.
- 16) 社内資料: 臨床試験 (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎) 2019.
- 17) 社内資料: 臨床試験 (多巣性運動ニューロパチー) 2019.
- 18) 社内資料: 臨床試験 (視神経炎) 2019.
- 19) 小菅啓司ほか: 日本小児科学会雑誌 1979; 83(10): 1356.
- 20) Furusho K, et al: Lancet 1984; 2(8411): 1055-1058.
- 21) 古庄巻史: Prog Med 1987; 7(1): 77-81.
- 22) 承認時評価資料: 多施設共同非盲検試験/第Ⅲ相試験、社内資料
- 23) 一般財団法人化学及血清療法研究所 (現 KMバイオロジクス株式会社) ほか: 診療と新薬 2013; 50(11): 1103-1128.
- 24) 財団法人化学及血清療法研究所 (現 KMバイオロジクス株式会社) ほか: Prog Med 2007; 27(9): 2190-2211
- 25) 新井俊彦: 感染症学雑誌 1985; 59(1): 41-46.
- 26) 増保安彦ほか: 臨牀と研究 1978; 55(11): 3722-3726.
- 27) Jungi TW, et al: Clin Exp Immunol 1990; 82(1): 163-169.
- 28) 笹田昌孝ほか: 日本血液学会雑誌 1983; 46(3): 671-676.
- 29) 富岡治明ほか: 応用薬理 1978; 15(7): 1157-1167.
- 30) Fehr J, et al: N Engl J Med 1982; 306(21): 1254-1258.
- 31) Imbach P, et al: Lancet 1981; 317(8283): 1228-1231.
- 32) 四宮敬介ほか: Prog Med 1989; 9(1): 55-59.
- 33) Imbach P, et al: Lancet 1981; 317(8283): 1228-1231.
- 34) 梶井 雅彦ほか: 新薬と臨牀 2012; 61(7): 1445-1452.

## XI. 文献

- 35) Samuelsson A, et al: Science 2001; 291(5503): 484-486.
- 36) Ichiyama T, et al: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(4): 428-433.
- 37) Spahn JD, et al: J Allergy Clin Immunol. 1999; 103(3): 421-426.
- 38) Tsurikisawa N, et al: Ann Allergy Asthma Immunol. 2004; 92(1): 80-87.
- 39) Ratelade J, et al: Exp Neurol. 2014; 255: 145-153.
- 40) Nobuyoshi S, et al: Jpn J Ophthalmol. 2016; 60(5): 419-423.
- 41) Jacob S, et al: Curr Neuropharmacol. 2009; 7(4): 337-342.
- 42) 斉藤典之ほか: ITPに対する免疫グロブリン療法(ライフサイエンス・メディカ), 1982: 59-66.
- 43) Miyagi F, et al: J Neuroimmunol 1997; 78(1-2): 127-131.
- 44) 奥田祥士ほか: 薬学雑誌 2012; 132(2): 243-249.
- 45) Takahashi H. et al: Biol. Pharm. Bull. 2019; 42(2): 173-178.
- 46) 柘植郁哉ほか: 臨床科学 1996; 32(2): 153-157.
- 47) 安保 亘ほか: 臨牀小児医学 1978; 26(2): 147-154.
- 48) 岸本 進ほか: 基礎と臨床 1978; 12(3): 493-496.
- 49) 川井 進ほか: 小児科臨床 1984; 37(8): 1804-1810.
- 50) 承認時評価資料第Ⅱ相試験(パイロット試験)
- 51) 滝口雅文ほか: 小児科診療 1982; 45(6): 963-969.
- 52) 久保順嗣ほか: 基礎と臨床 1978; 12(2): 171-188.
- 53) 三浦祝爾ほか: 基礎と臨床 1977; 11(10): 2663-2666.
- 54) Schifferli J, et al: Lancet 1991; 337: 457-458.
- 55) Ahsan N, et al: Arch Intern Med 1994; 154(17): 1985-1987.
- 56) Pasatiempo AMG, et al: J Rheumatol 1994; 21(2): 347-349.
- 57) Donatini B.: J. Intern Med 1992; 232(4): 376.
- 58) Tan Ersin, et al: Arch Neurol 1993; 50(2): 137-139.
- 59) Cantu TG, et al: Am J Kidney Dis 1995; 25(2): 228-234.
- 60) 久堀 保ほか: 神経治療 1995; 12(6): 505-507.
- 61) 吉岡美咲ほか: 日本小児科学会雑誌 1993; 97(9): 1970-1976.
- 62) Woodruff R.K., et al: Lancet 1986: 217-218.
- 63) Silbert P. L., et al: Neurology 1992; 42: 257-258.
- 64) Dalakas M. C., et al: Neurology 1994; 44: 223-226.
- 65) Steg R. E., et al: Neurology 1994; 44: 1180-1181.
- 66) 大野雅樹ほか: 小児科臨床 1994; 47: 1622-1625.
- 67) Hague R. A., et al: Blut 1990; 61: 66-67.
- 68) Reinhart W. H., et al: Lancet 1992: 662-664.
- 69) Ropper A. H., et al: Arch. Neurol. 1992; 49: 979-981.
- 70) Durand J. M., et al: Am. J. Hematol. 1993; 44: 214-215.
- 71) Gangarossa S., et al: Pediatr. Hematol. Oncol. 1993; 10: 377-378.
- 72) Harkness K., et al: J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996; 60: 586.

- 73) Santagostino E., et al: Lancet 1994; 343: 798.
- 74) Yee T. T., et al: Br J Haematol. 1996; 93: 457-459.
- 75) Mosquet B., et al: Therapie 1994; 49: 471-472.
- 76) Saldanha J., et al: Br J Haematol. 1996; 93: 714-719.
- 77) Visser L. H., et al: J Neural Neurosurg Psychiatr 1998; 64: 242-4.
- 78) Hall CB, et al: Pediatrics 1994; 93(4): 682-685.
- 79) 藺部友良: 小児内科 1994; 26(11): 1929-1933.
- 80) 布上 董: 日本内科学会雑誌 1994; 83(8): 1365-1370.
- 81) 川名 尚ほか: 産科と婦人科 1990; 57(7): 1527-1532.
- 82) 上野光一ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2477-2486.
- 83) 上野光一ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2487-2496.
- 84) 森 俊郎ほか: 基礎と臨床 1977; 11(12): 3441-3457.
- 85) 大津 晶ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2457-2462.
- 86) 上野光一ほか: 基礎と臨床 1978; 12(1): 46-66.
- 87) 小山 保ほか: 基礎と臨床 1977; 11(12): 3435-3440.
- 88) 力久哲二ほか: 基礎と臨床 1977; 11(10): 2667-2672.
- 89) 佐野正樹ほか: 基礎と臨床 1978; 12(3): 497-515.
- 90) 社内報告: 慢性毒性試験(サル) 1979.
- 91) 蒔田徳太郎ほか: 基礎と臨床 1978; 12(2): 197-202.
- 92) 田代 昭ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2447-2451.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



## その他の関連資料

該当資料なし

販売

**帝人ファーマ株式会社**

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315  
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

製造販売

**KMバイオロジクス株式会社**

熊本市北区大窪一丁目6番1号