

# 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2018（2019年更新版）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）

生物学的製剤基準 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

**献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用 500mg**

**献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用 2500mg**

**献血グロベニン<sup>®</sup>-I 静注用 5000mg**

**kenketu glovenin<sup>®</sup>-I for I.V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	献血グロベニン-I 静注用 500mg ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 500mg 1瓶（溶解液 10mL添付） 献血グロベニン-I 静注用 2500mg ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 2,500mg 1瓶（溶解液 50mL添付） 献血グロベニン-I 静注用 5000mg ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 5,000mg 1瓶（溶解液 100mL添付）
一般名	和名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 洋名：Freeze-dried Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年6月23日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1991年11月13日（2,500mg 製剤） 1992年10月16日（500mg 製剤） 2001年11月9日（5,000mg 製剤）
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00~17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>

本IFは2025年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、隨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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	4
(1) 承認条件.....	4
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMP の概要 .....	4

## II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	5
(1) 和名.....	5
(2) 洋名.....	5
(3) 名称の由来.....	5
2. 一般名.....	5
(1) 和名（命名法）.....	5
(2) 洋名（命名法）.....	5
(3) ステム（stem）.....	5
3. 構造式又は示性式.....	5
4. 分子式及び分子量.....	6
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	7
(1) 外観・性状.....	7
(2) 溶解性.....	7
(3) 吸湿性.....	7
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	7
(5) 酸塩基解離定数.....	7
(6) 分配係数.....	7
(7) その他の主な示性値.....	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	9
(1) 剤形の區別.....	9
(2) 製剤の外観及び性状.....	9
(3) 識別コード.....	9
(4) 製剤の物性.....	9
(5) その他.....	9
2. 製剤の組成.....	9
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	9
(2) 電解質等の濃度.....	9
(3) 熱量.....	9

3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	10
4. 力価 .....	10
5. 混入する可能性のある夾雜物 .....	10
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	10
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	13
9. 溶出性 .....	14
10. 容器・包装 .....	15
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 .....	15
(2) 包装 .....	15
(3) 予備容量 .....	15
(4) 容器の材質 .....	15
11. 別途提供される資材類 .....	15
12. その他 .....	15

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 .....	16
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	16
3. 用法及び用量 .....	19
(1) 用法及び用量の解説 .....	19
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	20
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	22
5. 臨床成績 .....	25
(1) 臨床データパッケージ .....	25
(2) 臨床薬理試験 .....	26
(3) 用量反応探索試験 .....	27
(4) 検証的試験 .....	31
(5) 患者・病態別試験 .....	40
(6) 治療的使用 .....	41
(7) その他 .....	53

## 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 .....	55
2. 薬理作用 .....	55
(1) 作用部位・作用機序 .....	55
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	55
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	57

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 .....	58
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	58
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	58
(3) 中毒域 .....	58
(4) 食事・併用薬の影響 .....	58
2. 薬物速度論的パラメータ .....	58
(1) 解析方法 .....	58
(2) 吸収速度定数 .....	58
(3) 消失速度定数 .....	58
(4) クリアランス .....	58

(5) 分布容積.....	58
(6) その他.....	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	58
(1) 解析方法.....	58
(2) パラメータ変動要因.....	59
4. 吸収.....	59
5. 分布.....	59
(1) 血液－脳関門通過性.....	59
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	59
(3) 乳汁への移行性.....	59
(4) 髄液への移行性.....	59
(5) その他の組織への移行性.....	59
(6) 血漿蛋白結合率.....	59
6. 代謝.....	59
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	59
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	59
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	60
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	60
7. 排泄.....	60
8. トランスポーターに関する情報.....	60
9. 透析等による除去率.....	60
10. 特定の背景を有する患者.....	60
11. その他.....	60

## 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.....	61
1. 警告内容とその理由 .....	61
2. 禁忌内容とその理由 .....	61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	61
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	65
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	65
(2) 腎機能障害患者 .....	66
(3) 肝機能障害患者 .....	66
(4) 生殖能を有する者 .....	66
(5) 妊婦 .....	66
(6) 授乳婦 .....	66
(7) 小児等 .....	67
(8) 高齢者 .....	67
7. 相互作用 .....	67
(1) 併用禁忌とその理由 .....	67
(2) 併用注意とその理由 .....	67
8. 副作用 .....	68
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	68
(2) その他の副作用 .....	69
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	74
10. 過量投与 .....	74
11. 適用上の注意 .....	74

12. その他の注意.....	74
(1) 臨床使用に基づく情報.....	74
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	74

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験.....	75
(1) 薬効薬理試験.....	75
(2) 安全性薬理試験.....	75
(3) その他の薬理試験.....	75
2. 毒性試験.....	75
(1) 単回投与毒性試験.....	75
(2) 反復投与毒性試験.....	75
(3) 遺伝毒性試験.....	75
(4) がん原性試験.....	75
(5) 生殖発生毒性試験.....	76
(6) 局所刺激性試験.....	76
(7) その他の特殊毒性.....	76

## **X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分.....	77
2. 有効期間.....	77
3. 包装状態での貯法.....	77
4. 取扱い上の注意.....	77
5. 患者向け資材.....	77
6. 同一成分・同効薬.....	77
7. 国際誕生年月日.....	77
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	78
9. 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 .....	79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	79
11. 再審査期間.....	80
12. 投薬期間制限に関する情報.....	81
13. 各種コード.....	81
14. 保険給付上の注意.....	81

## **X I. 文献**

1. 引用文献.....	82
2. その他の参考文献.....	84

## **X II. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況 .....	85
2. 海外における臨床支援情報 .....	85

## **X III. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	86
(1) 粉砕 .....	86
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....	86
2. その他の関連資料 .....	86

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

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

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

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

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

注) 2025 年 7 月 1 日付 医薬品審査基準第 0701 第 2 号、医薬品承認第 0701 第 1 号『医薬品の承認事項及び電子化された添付文書等における「免疫性血小板減少症」の名称の取扱いについて』に基づき、「特発性血小板減少性紫斑病」を「免疫性血小板減少症」に名称変更した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ・本剤の承認時までの効能又は効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

### ◆無又は低ガンマグロブリン血症\* :

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

\*本試験 (承認時) の用法・用量

「通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100~150mg (2~3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

注意：本剤の〈無又は低ガンマグロブリン血症〉に対する用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照。

### ◆重症感染症における抗生物質との併用 :

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

### ◆免疫性血小板減少症 :

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

### ◆川崎病の急性期 :

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

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現頻度は 6.62% (48 例/725 例) で、そのうちショック 0.14% (1 例 1 件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 2.07% (15 例 21 件) であり、重篤な副作用の発現頻度は 1.93% (14 例 30 件) であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量当たりの重篤な副作用の発現例数は 92 例/1,000kg (129 例 202 件) で、そのうちショック 51 例/1,000kg (72 例 72 件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 59 例/1,000kg (83 例 85 件) であった。

### ◆慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) :

<筋力低下の改善>

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

<運動機能低下の進行抑制>

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

### ◆天疱瘡 :

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

◆スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

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

◆水疱性類天疱瘡：

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

◆ギラン・バレー症候群：

22例中16例(72.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛が8例(36.4%)、ALT(GPT)増加及び肝酵素上昇が各4例(18.2%)、AST(GOT)増加が3例(13.6%)、薬疹、発熱及び白血球数減少が各2例(9.1%)等であった。(効能又は効果追加時)

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- ・室温保存(30°C以下)が可能で、冷所保存の必要がなく、室温にもどすための手間・時間がかかるない。  
(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)
- ・本剤は、ヒトの生体内に存在するのと同じ構造をもった(Fc部分のある)、被修飾型(完全分子型)のIgG製剤である(いわゆる intact IgG)。  
(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)
- ・本剤は、国内献血血漿由来の製剤である。日本赤十字社が採血し、採血時にHBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1/2抗体及び抗HTLV-1抗体(抗ATLA抗体)陰性で、かつヒトパルボウイルスB19抗原、ALT(GPT)値でスクリーニングした献血者血漿のみを使用している。さらに、核酸增幅検査(NAT)でHBV、HCV、HIVを検査し、適合した血漿を使用している。なお、ウイルス除去を目的としてウイルス除去膜(平均孔径:19nm)によるろ過処理を施している。しかし、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2025年10月時点)

本剤は、「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパシーを含む)の筋力低下の改善」及び「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパシーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)」を予定される効能又は効果として、1994年7月1日に希少疾病用医薬品の指定[指定番号:(6薬A)第57号]を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

承認条件であった医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断された。

### ■再審査申請時の医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（令和6年10月11日）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"><li>・ショック、アナフィラキシー</li><li>・血栓塞栓症</li><li>・肝機能障害、黄疸</li><li>・血小板減少</li><li>・無菌性髄膜炎</li><li>・急性腎不全</li><li>・肺水腫</li><li>・心不全</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・原材料に由来する感染症の伝播</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・なし</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>・使用実態下におけるスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN）に対する有効性</li></ul>		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN）における使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN）における使用成績調査

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

献血グロベニン®-I 静注用 500mg

献血グロベニン®-I 静注用 2500mg

献血グロベニン®-I 静注用 5000mg

#### (2) 洋名

kenketu glovenin®-I for I.V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg

#### (3) 名称の由来

静注用免疫グロブリン (immunoglobulin intravenous) であり、かつ、非修飾型 (Intact) であることから命名し、献血由来であることを明確にするため、頭に「献血」を冠し、末尾に投与経路および含量を付した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

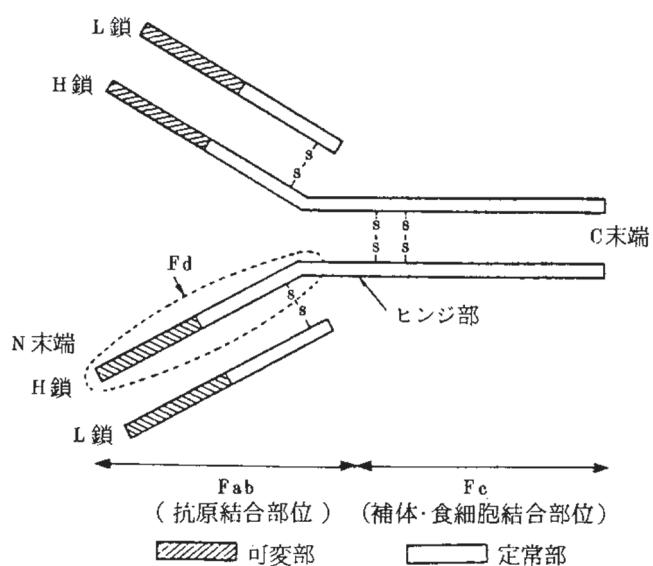
#### (2) 洋名 (命名法)

Freeze-dried Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin

#### (3) ステム (stem)

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



**4. 分子式及び分子量**

IgG の分子量 : 156,000～161,000<sup>1)</sup>

**5. 化学名（命名法）又は本質**

該当しない

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

開発時の治験番号 : GV-523、NI-08、NPB-01

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色粉末、無臭

##### (2) 溶解性

水に溶ける

##### (3) 吸湿性

小分製剤の含湿度は 3.0%以下 (生物学的製剤基準)

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

沈降定数	(S <sub>20, ω</sub> )	6.6～7.2
拡散係数	(D <sub>20, ω</sub> )	4.0
摩擦係数	(f/f <sub>0</sub> )	1.38
固有粘度	(η)	0.060
等電点	(pI)	5.8～7.2
吸光係数	(E <sub>280nm</sub> )	13.8
易動度		1.2

#### 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、定量法**

#### **確認試験法**

##### **同定試験**

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

##### **定量法**

###### **免疫グロブリン G 含量試験**

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、ヒト正常免疫グロブリン G の易動度を示すものが 90%以上含まれなければならない。ただし、人血清アルブミンが添加されている場合は、総たん白質より添加した人血清アルブミンを除いた量の 90%以上とする。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体 1mL 中のポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 含量は、表示量の 90～110%でなければならない。（生物学的製剤基準）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL 中に人免疫グロブリン G 50mg を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 6.4～7.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.3～1.7

安定な pH 域：中性域（pH : 4～8）〔主成分が高分子たん白であるため〕

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：バイアル中は平圧で窒素置換している。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤で、1 瓶中に下記の成分を含有する。

販売名	献血グロベニン-I 静注用 500mg	献血グロベニン-I 静注用 2500mg	献血グロベニン-I 静注用 5000mg
有効成分	1 瓶中ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 500mg	1 瓶中ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 2500mg	1 瓶中ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 5000mg
添加剤	D-マンニトール 150mg グリシン 45mg 塩化ナトリウム 90mg	D-マンニトール 750mg グリシン 225mg 塩化ナトリウム 450mg	D-マンニトール 1500mg グリシン 450mg 塩化ナトリウム 900mg

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

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

販売名	献血グロベニン-I 静注用 500mg	献血グロベニン-I 静注用 2500mg	献血グロベニン-I 静注用 5000mg
添付溶解液	日本薬局方注射用水 10mL	日本薬局方注射用水 50mL	日本薬局方注射用水 100mL

### 4. 力価

一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、人免疫グロブリン G 150mg (3mL)につき 5 単位以上を含まなければならない。(生物学的製剤基準)

### 5. 混入する可能性のある夾雜物

他のヒト血漿たん白

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の凍結乾燥品 3 ロットを室温 ( $30\pm1^{\circ}\text{C}$ ) の条件で 27 カ月間保存した場合の長期保存試験(1.性状、2.含湿度、3.水素イオン濃度、4.IgG 含量、5.麻しん抗体価、6.IgG 重合体否定試験)を行った。その結果、全ての製品が全期間を通じ、全ての項目で規格範囲内であり、明らかな変動の所見はなく、27 カ月は安定であった。

試験の実測値を以下に示す。(保存形態：バイアル瓶・密封)

(1) 500mg 製剤 室温 ( $30\pm1^{\circ}\text{C}$ )

(3 ロット平均)

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

(2) 2,500mg 製剤 室温 ( $30\pm1^{\circ}\text{C}$ )

(3 ロット平均)

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

(3) 5,000mg 製剤 室温 ( $30\pm1^{\circ}\text{C}$ )

(3 ロット平均)

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

本試験は日本製薬 東京研究所、成田工場 品質管理部にて行った。

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

含 湿 度 : 3.0%以下

p H : 6.4~7.2

I g G 含 量 : 純度%

力 價 : 麻しん抗体価 単位/mL

IgG 重合体否定試験 : 1.0%以下

#### <参考>45°Cでの安定性試験

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

(1) 500mg 製剤 (45±1°C)

(3 ロット平均)

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

(2) 2,500mg 製剤 (45±1°C)

(3 ロット平均)

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

(3) 5,000mg 製剤 (45±1°C)

(3 ロット平均)

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

本試験は日本製薬 東京研究所、成田工場 品質管理部にて行った。

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

含 湿 度 : 3.0%以下

p H : 6.4~7.2

I g G 含 量 : 純度%

力 價 : 麻しん抗体価 単位/mL

IgG 重合体否定試験 : 1.0%以下

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 調製法

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

### 溶解後の安定性

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

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

(3 ロットの平均値)

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

本試験は日本製薬 成田工場 品質管理部にて行った。

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

pH : 6.4~7.2

抗補体性否定 : 20 単位以下

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

### (1) 輸液製剤との配合変化試験

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

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

（輸液については、配合前の外観・性状、濁度、pH 及び浸透圧比を実施した。）

#### 1) 試験薬剤

製品名	規格（容量）
ソルデム 1 輸液（ブドウ糖-電解質液（開始液））	500mL
ソルデム 2 輸液（ブドウ糖-電解質液（脱水補給液））	500mL
ソルデム 3 輸液（ブドウ糖-電解質液（維持液））	500mL
ラクテック注（局 L-乳酸ナトリウムリソルブ液）	500mL
ラクテック G 輸液（糖質・電解質液）	250mL
フィジオゾール 3 号輸液（総合電解質輸液）	500mL
KN3 号輸液（総合電解質輸液）	500mL
ソリタ-T1 号輸液（輸液用電解質液（開始液））	500mL
ソリタ-T2 号輸液（輸液用電解質液（脱水補給液））	500mL
ソリタ-T3 号 G 輸液（輸液用電解質液（維持液 7.5% 糖加））	200mL
ソリタ-T4 号輸液（輸液用電解質液（術後回復液））	500mL
ヴィーン D 輸液（血液代用剤：ブドウ糖加アセテートリソルブ液）	200mL
ヴィーン F 輸液（血液代用剤：アセテートリソルブ液）	500mL
大塚生食注（局 生理食塩液）	1000mL
生理食塩液 PL「フロー」（局 生理食塩液）	500mL
大塚糖液 5%（局 ブドウ糖注射液）	500mL
ビーフリード輸液（ビタミン B1・糖・電解質・アミノ酸液）	500mL
パレプラス輸液（アミノ酸・水溶性ビタミン加総合電解質液）	500mL

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

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

### (2) 抗生物質製剤等との配合変化試験

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

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

## 1) 試験薬剤

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

## 2) 抗生物質製剤等の溶解方法及び配合方法

各薬剤は電子添文の記載に基づき溶解し、各薬剤と本剤を下表の比率で配合した。

記載に基づき溶解し、各薬剤と本剤を下表の比率で配合した。

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

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

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

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

〈献血グロベニン-I 静注用 500mg〉

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

〈献血グロベニン-I 静注用 2500mg〉

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

〈献血グロベニン-I 静注用 5000mg〉

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

### (3) 予備容量

### (4) 容器の材質

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

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 無又は低ガンマグロブリン血症
- 重症感染症における抗生物質との併用
- 免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
- 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
- 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
- スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
- 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
- ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
- 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
- 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈重症感染症における抗生物質との併用〉

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

##### 〈川崎病の急性期〉

5.2 発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。

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

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

##### 〈天疱瘡〉

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

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

#### 〈水疱性類天疱瘡〉

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

#### 〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

5.7 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を 2 日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

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

5.8 投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。[7.13 参照]

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

#### 〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.9 原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

##### 5.9.1 ステロイド剤が効果不十分の判断基準

###### (1) 本剤投与 12 週以上前からの治療歴で判断する場合

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

###### (2) 本剤投与前の 12 週未満の治療歴で判断する場合

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

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

#### 〈全身型重症筋無力症〉

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

<解説>

- 5.1 重症感染症に対しては抗菌薬が第一選択薬であり、静注用人免疫グロブリン製剤は抗菌薬のみで十分な効果が得られない場合に使用されるべきことから記載した。
- 5.2 断層心エコー図法上冠動脈障害の出現時期は  $9.5 \pm 2.7$  病日と報告されており、病理組織変化を伴った冠動脈障害が形成されれば、本療法の効果が発揮できないと考えられる。また、既に冠動脈瘤が認められた川崎病患児 2 例に第 11 病日、第 12 病日から静注用人免疫グロブリンを投与開始したところ、冠動脈血栓、強直性痙攣（脳梗塞疑）が認められたとの報告がある。<sup>2)</sup> したがって、本剤の投与は冠動脈障害が形成される前に、少なくとも 7 病日以内に開始すべきであると考えられる。
- 5.3 本剤の投与対象について、再発・再燃を繰り返している患者である旨を注意事項として記載した。
- 5.4 治験においては、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日以上を 3~7 日間投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性が検討されたので、「ステロイド剤（副腎皮質ホルモン剤）による適切な治療を行っても十分な効果が得られない患者」を投与対象とする旨を注意事項として記載した。
- 5.5 天疱瘡の病型の分布は、尋常性天疱瘡：66%、増殖性天疱瘡：2%、落葉状天疱瘡：23%、紅斑性天疱瘡：6%、その他：3%とされている。
- 治験時においては、天疱瘡の大部分（約 97%）を占める尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡、紅斑性天疱瘡の患者を対象として評価しており、残り 3%の「その他」に分類される、腫瘍隨伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡及び薬剤誘発性天疱瘡患者は治験の対象外としたので、これらの病型に対する有効性及び安全性は確立していない旨を記載した。
- 5.6 治験において、副腎皮質ホルモン剤 0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を 7~21 日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性の検討を行ったことから、水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とする旨を注意事項として記載した。
- 5.7 治験において、「本剤投与前にステロイド全身療法（投与量 20mg/日以上（プレドニゾロン換算））が 2 日間以上継続され」かつ「本剤投与前に実施された治療法が効果不十分で更なる追加治療が必要」なスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の患者を対象として本剤の有効性及び安全性が検討されたため、「ステロイド剤（副腎皮質ホルモン剤）による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者」を投与対象とする旨を注意事項として記載した。
- 5.8 本剤の投与対象について、投与開始時の選択条件を記載した。
- 5.9 多発性筋炎・皮膚筋炎の治療はステロイド剤が第一選択薬であり、ステロイド剤による治療に対して効果不十分な場合に限って投与されるため、その判断基準を明記した。
- 5.10 多発性筋炎・皮膚筋炎の皮膚症状の改善に対する本剤の有効性に関する情報が不足しており、皮膚症状改善目的で本剤が投与させることができないよう注意喚起するために設定した。
- 5.11 本剤の投与対象を明確にするためステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による治療が奏効しない患者のみを投与対象とすることを記載した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈効能共通〉

本剤は、添付の日本薬局方注射用水（500mg 製剤は 10mL、2,500mg 製剤は 50mL、5,000mg 製剤は 100mL）で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

###### 〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

###### 〈重症感染症における抗生物質との併用〉

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

###### 〈免疫性血小板減少症〉

通常、1日に入人免疫グロブリン G として 200～400mg (4～8mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

###### 〈川崎病の急性期〉

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

###### 〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（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日に入人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

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

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

###### 〈天疱瘡〉

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

###### 〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

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

###### 〈水疱性類天疱瘡〉

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

###### 〈ギラン・バレー症候群〉

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

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

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

**〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉**

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

**〈全身型重症筋無力症〉**

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

**(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠**

**〈天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉**

ステロイド療法により臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対し、プラセボを対照に本剤 200mg/kg/日及び 400mg/kg/日の 5 日間連日静脈内点滴投与の用量反応性及び有効性を検証する二重盲検比較試験（第 II/III 相試験）を実施した。本治験においては用量反応性及び有効性の主要評価項目として「プロトコール・オフまでの日数」を設定した。

中間解析における総症例数は、45 例（プラセボ群 15 例、200mg 群 15 例、400mg 群 15 例）であり、FAS における治験薬投与後観察期の 80 日間でのプロトコール・オフまでの日数について Log-Rank 検定（用量反応性）を行った結果、用量反応性が検証された ( $p=0.0011$ )。また、プロトコール・オフまでの日数について、400mg 群とプラセボ群との Log-Rank 検定による群間比較を行った結果、400mg 群の優越性が検証された ( $p=0.0009$ )。200mg 群とプラセボ群との Log-Rank 検定による群間比較の結果、200mg 群の優越性は示されなかった ( $p=0.0293$ )。以上の成績から、ステロイド療法により臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対して、本剤の 400mg/kg/日を 5 日間連日静脈内点滴投与することは有効であることが検証された。

安全性においては、副作用の発現率は、プラセボ群で 25.0% (5/20 例)、200mg 群で 35.0% (7/20 例)、400mg 群で 28.6% (6/21 例) であり、200mg 群及び 400mg 群とプラセボ群との間に有意な差はみられなかった（Fisher の直接確率）。200mg 群で C 型肝炎合併症例において肝機能異常、血小板数減少の重篤な有害事象が認められ、その後 C 型肝炎から進展したと推定される肝不全により死亡した症例が 1 例認められた。治験薬との因果関係は、「関連があるかもしれない」と判定された。

以上のことより、本剤の本効能又は効果に係わる用法及び用量は、「通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。」と設定した。（「V. 5. (3) 用量探索試験 2) 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の項参照）

**〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉**

ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者に対し、本剤 400mg/kg/日の 5 日間連日静脈内点滴投与の有効性及び安全性を確認する臨床試験を実施した。本臨床試験においては有効性の主要評価項目として「病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与後観察期 7 日目）」を設定した。

解析対象となった治験薬が投与された症例は 7 例であった。有効性に関して、主要評価項目である病勢評価スコアを用いた有効率（治験薬投与後観察期 7 日目）は 85.7% (6 例/7 例) であった。また、その他の時点（治験薬投与期 4 日目、治験薬投与後観察期 10 日目、20 日目）は治験薬投与期 4 日目及び治験薬投与後観察期 10 日目で 85.7% (6 例/7 例)、20 日目は 100.0% (7 例/7 例) であった。

病勢評価スコアは、治験薬投与期 1 日目と比べて 4 日目時点より速やかなスコアの減少が認められた。20 日目の時点では病勢評価スコアは平均 2.9 点となり、臨床症状はほぼ改善した。変化量

は、7日目時点までに大きな減少を認めた。中毒性表皮壊死症の症例は2例であったが、ステイプルス・ジョンソン症候群の症例で皮膚剥離面積が9%と中毒性表皮壊死症の基準（皮膚剥離面積が10%以上）に近い症例2例に本剤が投与され、どちらの症例も速やかな臨床症状の改善が認められたことから中毒性表皮壊死症に対する有効性も類推できると考えられた。

安全性に関して、副作用の発現頻度は、6例（85.7%：6例/7例）7件、その内容は貧血及び肝機能異常が各2例（28.6%：2例/7例）、腎機能障害、C-反応性蛋白增加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各1例（14.3%：1例/7例）であった。重篤な副作用はなかった。程度は中等度の事象が腎機能障害の1例（14.3%：1例/7例）であり、それ以外はすべて軽度と判断されており、安全性については特に問題はないと考えられた。以上のことから、本臨床試験において、本剤の400mg/kg/日を5日間連日静脈内点滴投与することは有効であることが確認された。

ステイプルス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に対するIVIGの投与量について、海外ガイドライン（オーストラリア、カナダ、ヨーロッパ）では以下のとおり記載されており、総投与量として2g/kg又は3g/kgが推奨されている。（注：効能又は効果追加時）

オーストラリア <sup>3, 4)</sup>	中毒性表皮壊死症あるいはステイプルス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症重複例の進行を抑制するために、病態初期段階（可能であれば診断後24時間内）に総投与量 2g/kgを単回投与あるいは3日間分割連日投与を行う。
カナダ <sup>5)</sup>	安全かつ十分に耐用性のあり有効な治療法であるため、IVIG（1g/kg/日×3日間連日投与）がステイプルス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症患者に対する治療選択肢となり得る。
ヨーロッパ <sup>6)</sup>	推奨投与量は総投与量3g/kgの分割投与（3～5日間）が通常推奨される。

また海外文献によればIVIG療法の総投与量は2g/kgが最も多かった。（注：効能又は効果承認時）一方、「献血グロブリン-I 静注用」は既に国内において市販されており、その効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりとなっている。なお、総投与量2g/kgを超える投与量で承認された効能又は効果はなく、安全性については確立されていない。（注：効能又は効果承認時）

効能又は効果	用法及び用量
無又は低ガンマグロブリン血症	通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（4～12mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。
重症感染症における抗生物質との併用	通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。
免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）	通常、1日に人免疫グロブリンGとして200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）	通常、1日に人免疫グロブリンGとして200mg（4mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg（40mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。
慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多癡性運動ニューロパシーを含む）の筋力低下の改善	通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

効能又は効果	用法及び用量
天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）	通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg (8mL) /kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

以上のことより、本剤の本効能又は効果に係わる用法及び用量は、「通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg (8mL) /kg体重を5日間連日点滴静注する。」と設定した。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験 ◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症 国内第Ⅲ相試験」の項参照）

#### ＜上記以外の効能又は効果＞

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関する注意

#### 7. 用法及び用量に関する注意

##### 〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。

7.2 ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること<sup>7)</sup>。[9.7.1 参照]

##### 〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

##### 7.3 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.4 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。

##### 〈重症感染症における抗生物質との併用、免疫性血小板減少症、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、ギラン・バレー症候群〉

##### 7.5 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

##### 〈川崎病の急性期〉

##### 7.6 投与速度

7.6.1 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.6.2 2,000mg (40mL) /kgを1回で投与する場合は、基本的には7.6.1の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、12時間以上かけて点滴静注すること。

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

##### 7.7 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.8 筋力低下の改善は、本剤投与終了 1 カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後 1 カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

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

#### 7.9 投与速度

投与開始から 30 分間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

#### 7.10 投与速度

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.11 症状の改善は、本剤投与終了 4 週後までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後 4 週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

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

#### 7.12 投与速度

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.13 本剤の投与は 6 回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。[5.8 参照]

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

#### 7.14 投与速度

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。

7.15 少なくとも本剤投与後 4 週間は本剤の再投与を行わないこと。4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

#### <解説>

7.1、7.2 IVIG のショック、過敏症状等の副作用の発現には、その投与速度が関与していると考えられていることから設定した。

7.3、7.5、7.6.1、7.7、7.10、7.12、7.14 2020 年 6 月、「血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制」の追加承認取得時に、本剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）は、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと生物学的製剤基準が異なるものの同じポリエチレングリコール処理により静注化した人免疫グロブリン製剤であり、物理的化学的性状が同等であると判断されたことから、本剤の投与速度に関する注意事項をポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同様に初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められないことを確認しながら徐々に投与速度を上げることで、最大投与速度を 0.06mL/kg/分までとする方法に変更した。（「<参考>体重別投与速度表」を参照）

7.4 従来（2010 年 5 月以前）の無又は低ガンマグロブリン血症の用法及び用量は、成人に対しては 2,500～5,000mg（50～100mL）、小児に対しては 100～150mg（2～3mL）/kg であった。しか

し、欧米の投与状況<sup>8,9)</sup>や、より高用量の使用が感染症罹患率や入院率の一層の減少、生命予後の改善をもたらすとの報告<sup>10)</sup>があることから、日本小児感染症学会から厚生労働大臣へ無又は低ガンマグロブリン血症に対する用法及び用量の変更に関する「要望書」が提出された。これを受け、国内で静注用人免疫グロブリン製剤を取り扱う企業が共同で、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2010年5月に承認された。

なお、日本では「診断時には、まず初回IVIG投与量を400mg/kgで開始し、投与直前の血清IgGトラフ値が500mg/dL以上を保つようにIVIG投与量の増減を図る。年長児や成人では1回の投与量が多くなるため、2週間毎に投与することも考慮する。CVID(分類不能型免疫不全症)などでは診断時に血清IgGが300~600mg/dLを越えている場合があり、このような例ではトラフ値を診断時のIgGより350mg/dL高い血清IgGトラフ値を目指す。気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症を合併している場合には、800mg/dL以上の正常者に近いトラフ値を保つようとする。しかし、症例によって至適な投与量が異なるので、血清IgGトラフ値を目安に個別に増減する。もちろん、トラフ値に振り回されることなく、発熱、咳などの臨床的症状が改善し、白血球やCRPなどの炎症反応が正常化するように、至適投与量を調節することが重要である」との報告がある<sup>10)</sup>。

7.6.2 川崎病患児へのIVIGの400mg/kg/日、4日間投与、2g/kg単回投与の症例において、循環血液量の増大によるものと推察されるうつ血性心不全が報告されているので、急激な循環血液量の増大に注意するよう注意喚起している。

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

7.9 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制については、臨床試験において、投与開始からの時間を30分間と設定して実施していることから、「投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。」とした。（「<参考>体重別投与速度表」を参照）

7.11 天疱瘡又は水疱性類天疱瘡の治験において、ほとんどの症例では投与開始後1週ないし2週に改善が認められたが、投与開始後3~4週間に初めて重症度スコアの改善が見られる症例も存在した。また、海外における天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療ガイドライン等では、約1ヶ月を治療サイクルとすることが推奨されている。そのため、適正使用の観点から本剤投与終了後4週間は十分に観察することが望ましいと考えられるため記載した。

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

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

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

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

### <参考>体重別投与速度表

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

下表に体重別に換算した投与速度を示します。

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

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

注 2) 最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分 [小児用点滴セット（60滴/mL）を用いた場合]

下段：滴数/分 [普通点滴セット（20滴/mL）を用いた場合]

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### ①スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症

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

#### ②水疱性類天疱瘡

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

#### ③ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

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

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

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

## (2) 臨床薬理試験

### 忍容性試験<sup>11)</sup>

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

#### 1) 投与方法

投与速度：2.5g（50mL）/30 分で点滴静注

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

#### 2) 検査・測定項目

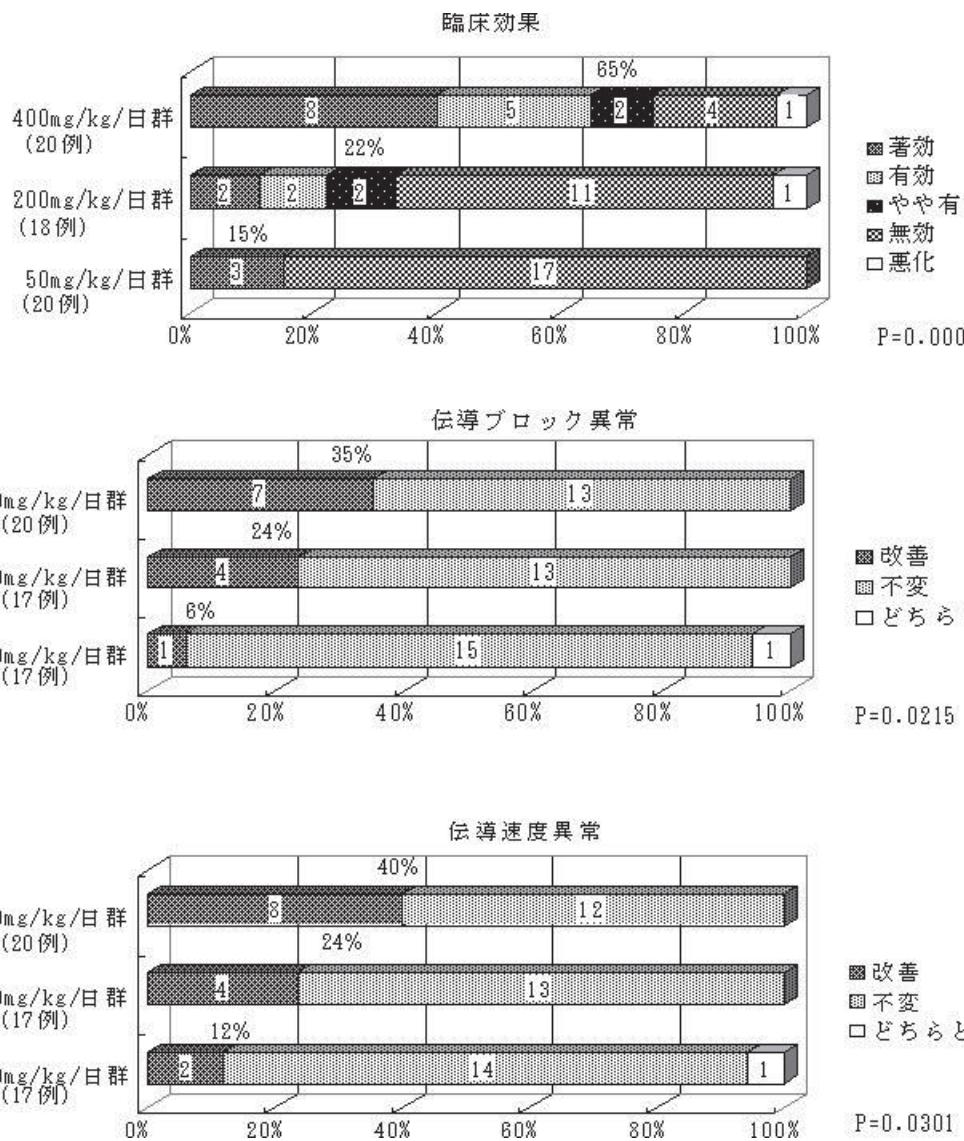
生理学的検査	体温、血圧、心拍数、呼吸数、心電図
自・他覚症状	ほてり感、灼熱感、頭痛、嘔気、恶心
血液一般検査	血色素量、赤血球数、ヘマトクリット、白血球数、白血球像、血小板数、凝固時間等
血液生化学検査	総蛋白量、総コレステロール、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、γ-GTP、クレアチニン、ビリルビン等
血清蛋白その他の検査	血清蛋白分画値、A/G 比、血清補体値、CRP 等
尿検査	外観、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、尿沈査、潜血等

注意：本剤の用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）[用量反応探索試験]<sup>12)</sup>

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



注意：本剤の用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

## 2) 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

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

**対象：**天疱瘡（尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡、紅斑性天疱瘡）

副腎皮質ホルモン剤 20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった患者

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

**投与方法：**5 日間連日点滴静注

**投薬前の観察期間：**3～7 日間

**投与後の観察期間：**80 日間（本剤投与開始後 85 日）

**主要評価項目：**プロトコール・オフまでの日数

**副次評価項目：**重症度スコア

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

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

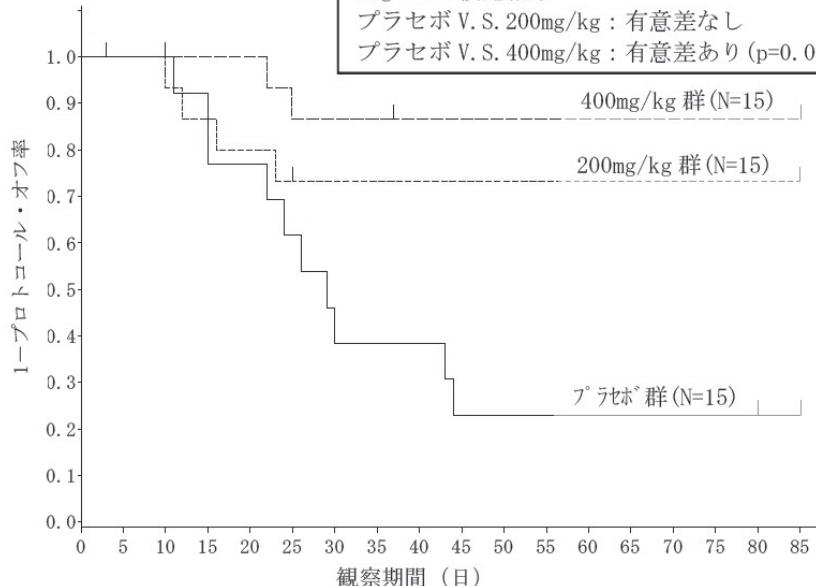
これらのことから、天疱瘡に対する用法及び用量は「400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注」と設定された。

**実施時期：**2004 年 11 月～2006 年 9 月

**実施医療機関：**27 施設

プロトコール・オフまでの日数(中間解析 45 例)

Log-Rank 検定結果  
プラセボ V. S. 200mg/kg : 有意差なし  
プラセボ V. S. 400mg/kg : 有意差あり ( $p=0.0009$ )



#### プロトコール・オフの定義：

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

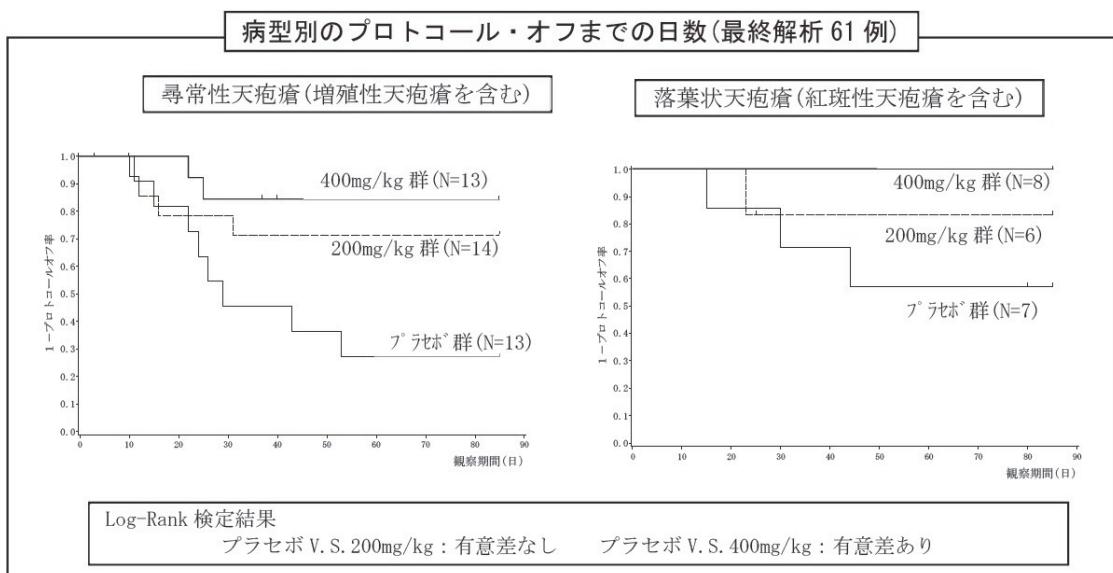
治験においては、プラセボ（生理食塩液）群、200mg/kg 群、400mg/kg 群の 3 群を設定し、有効性、安全性を検討したが、中間解析において、プラセボ群に比べて 400mg/kg 群の優越性が検証されたので、その時点での解析結果をもとに当局にて審査が進められたことから、添付文書への記載は中間解析時の計 45 例における成績を記載することとした。

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

#### 最終解析の成績

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

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



注意：本剤の用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

### 3) 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）[第Ⅱ相]

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

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

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

**登録基準**：次の基準（1）～（6）すべてを満たす患者

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

**主な除外基準**：以下の患者等

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

**投与例数**：本剤群：10 例、プラセボ群：12 例

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

**投与後の観察期間**：治験薬投与後観察期：52 日間（経過観察期：112 日間）

**評価基準**：

【有効性】に関する評価項目：

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

【安全性】に関する評価項目：

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

## 結果：

### 【有効性】の結果：

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

### 【安全性】の結果：

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

副作用の種類については「**VIII. 8. 副作用**」を参照

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

#### ◇重症感染症における抗生物質との併用

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

#### ◇免疫性血小板減少症 (ITP)<sup>15)</sup>

##### 国内臨床試験

ITP 患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であつて、本剤を単独投与した症例は 109 例 (急性<sup>注1)</sup> ITP : 42 例、慢性<sup>注2)</sup> ITP : 67 例) であり、その成績の概要は下記のとおりであった。

なお、本剤は原則として 400mg/kg/日、5 日間連日投与された。

注 1) 発症後 6 カ月未満、注 2) 発症後 6 カ月以上 (以下、1) ~4) も同様)

- 1) 本剤単独投与による急性患者 ITP に対する有効率は 81.0% (34 例/42 例)、慢性 ITP に対する有効率は 61.2% (41 例/67 例) であった。
- 2) 本剤単独投与による血小板数增加効果 (投与前と投与後最高血小板数との差) が 5 万/mm<sup>3</sup> 以上を示した症例は、急性 ITP では 42 例中 36 例 (85.7%)、慢性 ITP では 67 例中 43 例 (64.2%) であった。
- 3) 本剤投与後 4 週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上を示した症例は、急性 ITP では 31 例中 27 例 (87.1%)、慢性 ITP では 54 例中 30 例 (55.6%) であり、そのうち 4 週間以上持続した症例は、急性 ITP では 31 例中 20 例 (64.5%)、慢性 ITP では 54 例中 5 例 (9.3%) であった。
- 4) 血小板数は、急性及び慢性 ITP ともに投与開始後 5 日目に最高値に達した症例が最も多かった。副作用発現頻度は、13.5% (21/156 例) であった。主な副作用は、発熱が 2.6% (4/156 例)、恶心、頭痛、発疹及び蕁麻疹が各 1.9% (3/156 例) 等であった<sup>15)</sup>。

## ◇川崎病

### 国内臨床試験 [200mg (4mL) /kg 体重を 5 日間]

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

①本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかつた 86 例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期 14.0% (拡大 : 11 例、瘤 : 1 例)、1 カ月後 7.0% (拡大 : 5 例、瘤 : 1 例)、2~3 カ月後 3.5% (拡大 : 2 例、瘤 : 1 例) であり、1 年後まで観察のできた 66 例における冠動脈病変の発生頻度は 3.0% (拡大 : 1 例、瘤 : 1 例) であった。

②本剤投与開始前に冠動脈病変 (拡大) が認められた 5 例の冠動脈病変の推移は、1 例が急性期に瘤を形成したが、1 年後には拡大へと退縮した。残る 4 例中 3 例は急性期から 2 カ月後にかけて正常化し、1 例のみ 1 年後まで拡大が持続した。

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

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

副作用発現頻度は、5.6% (7/126 例) であった。主な副作用は、プレショック、悪寒、チアノーゼであった。<sup>18)</sup>

## ◇慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）

### <筋力低下の改善><sup>12)</sup>

#### 国内第Ⅱ相試験

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパシーの患者 62 例を対象に非盲検試験を実施した。

本剤 50mg/kg/日 (21 例)、200mg/kg/日 (21 例) 及び 400mg/kg/日 (20 例) を 5 日間連日投与した。本剤が 400mg/kg/日、5 日間連日投与された 20 例における有効率は 65.0% (13 例/20 例) であった。

副作用発現頻度は、本剤 400mg/kg/日群 (第 1 回投与、第 2 回投与を含む) で 29.0% (9/31 例) であった。主な副作用は、嘔気、水疱及び頭痛が各 2 件であった。

注意：本剤の用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

### <運動機能低下の進行抑制>

#### 国内第Ⅲ相試験

- 1) 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎患者 49 例に対して、本剤 2,000mg/kg (400mg/kg/日、5 日間連日) 投与後、本剤 1,000mg/kg (「1,000mg/kg を 1 日間」又は「500mg/kg を 2 日間連日」) が 3 週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期 28 週目時点での INCAT スコアの改善を維持した患者の割合は 77.6% (38 例/49 例) であった。また、28 週目以降も治療を継続した 38 例において、治験薬投与期 28 週目と比較して、治験薬投与期 52 週目時点での INCAT スコアが悪化した患者の割合は 10.5% (4 例/38 例) であった。<sup>19)</sup> 副作用発現頻度は、65.3% (32/49 例) であった。主な副作用は、頭痛が 32.7% (16/49 例)、発疹が 10.2% (5/49 例)、紅斑及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 6.1% (3/49 例)、恶心、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少が 4.1% (2/49 例) であった。<sup>20)</sup>

目的	慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（CIDP）に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性を確認した。												
試験デザイン	多施設共同・単群・非盲検非対照試験（第Ⅲ相）												
対象	CIDP の診断基準 <sup>1)</sup> により Definite または Probable と確定診断された 20 歳以上の CIDP 患者で、過去 2 カ月以内に少なくとも 1 肢の神經障害による進行性または再発性の運動、感覺障害が認められ、INCAT スコア <sup>2)</sup> 2~9 の障害を有し（ただし、上肢障害スコアが 1 の場合には、下肢障害スコアが 2 以上）、過去 30 日間 CIDP に対する治療法 <sup>3)</sup> が追加・增量することなく継続されており、本剤の大量療法を実施する必要のある患者												
投与方法	初回治療：1 週目に本剤 400mg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間静脈内投与 維持治療：4 週目以降 49 週目まで 3 週間毎に、被験者の希望に応じて「本剤 1g/kg/日を 1 日 1 回 1 日間静脈内投与」又は「本剤 0.5g/kg/日を 1 日 1 回 2 日間連日静脈内投与」 投与後の観察期間：52 週間（1~27 週目：第 1 期、28~52 週目：第 2 期）												
評価項目	有効性の評価 ・主要評価項目 INCAT スコアの改善率（評価時点：第 1 期）、再発した患者の割合（評価時点：第 2 期）												
結果	<b>【有効性】の結果</b> <b>主要評価項目：</b> 第 1 期及び第 2 期における有効性評価項目（FAS） <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価例数</th> <th>該当例数</th> <th>割合 (%) [95%信頼区間]<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 1 期：改善例</td> <td>49</td> <td>38</td> <td>77.6 [63.4, 88.2]</td> </tr> <tr> <td>第 2 期：再発例</td> <td>38</td> <td>4</td> <td>10.5 [2.9, 24.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Clopper-Pearson 正確法による 第 1 期：95%信頼区間の下限値（63.4%）は事前に規定した閾値（20.7%）を上回った。 第 2 期：95%信頼区間の上限値（24.8%）は事前に規定した閾値（42.3%）を下回った。</p> <b>【安全性】の結果</b> 副作用は、49 例中 32 例（65.3%）に 119 件が認められた。 副作用の種類については「VIII. 8. 副作用」を参照		評価例数	該当例数	割合 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	第 1 期：改善例	49	38	77.6 [63.4, 88.2]	第 2 期：再発例	38	4	10.5 [2.9, 24.8]
	評価例数	該当例数	割合 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>										
第 1 期：改善例	49	38	77.6 [63.4, 88.2]										
第 2 期：再発例	38	4	10.5 [2.9, 24.8]										

### 国内第Ⅲ相試験

- 2) 多巣性運動ニューロパシー患者 13 例に対して、本剤 1,000mg/kg（「1,000mg/kg を 1 日間」又は「500mg/kg を 2 日間連日」）が 3 週間隔で投与された。MRC スコアは治験薬投与前で 90.5、治験薬投与期 49 週目時点で 90.6 であった<sup>21)</sup>。  
副作用発現頻度は、69.2%（9/13 例）であった。主な副作用は、頭痛が 23.1%（3/13 例）及び発疹が 15.4%（2/13 例）であった<sup>22)</sup>。

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

## ◇天疱瘡

### 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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

副作用発現頻度は、本剤 400mg/kg/日群で 28.6% (6/21 例) であった。主な副作用は、頭痛が 9.5% (2/21 例) であった<sup>23)</sup>。本剤 200mg 群で C 型肝炎合併症例において肝機能異常、血小板数減少の重篤な有害事象が認められ、その後 C 型肝炎から進展したと推定される肝不全により死亡した症例が 1 例認められた。治験薬との因果関係は、「関連があるかもしれない」と判定された。

注意：本剤の用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

## ◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症

### 国内第Ⅲ相試験

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

副作用発現頻度は、85.7% (6/7 例) であった。主な副作用は、貧血及び肝機能異常が各 28.6% (2/7 例)、腎機能障害、C-反応性蛋白增加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド增加が各 14.3% (1/7 例) であった<sup>24)</sup>。

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

**試験デザイン：**多施設共同・単群・オープン試験（第Ⅲ相）

**対象：**スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症

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

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

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

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

\*\*\*SCORTEN： 本臨床試験において用いた、次の項目をから算出した予後予測因子 年齢、悪性腫瘍の合併、心拍数 (拍/分)、血清 BUN (mg/dL)、剥離した、あるいは障害を受けた体表面積、血清中のグルコース (mg/dL)

**投与例数：**7 例

**投与方法：**5 日間連日静脈内点滴投与 (400mg (8mL) /kg/日)

**投与後の観察期間：**本剤投与開始後 20 日間

**主要評価項目：**

病勢評価スコアを用いた有効率（評価時点：本剤投与開始後 7 日目）

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

**副次評価項目：**

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

**【安全性】に関する評価項目：**

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

**結果：**

**主要評価項目**：病勢評価スコアを用いた有効率（7日目）

	有効率
7日目	85.7% (6例/7例)

**副次評価項目**：病勢評価スコアを用いた有効率（4日目、10日目、20日目）

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

**副次評価項目**：病勢評価スコア（合計）

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

**副次評価項目**：病勢評価スコアの各項目のスコア

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

**副次評価項目**：皮膚剥離面積（%）

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

**副次評価項目**：紅斑の面積（%）

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

**【安全性】に関する評価項目**：

副作用は、7例中6例（85.7%）に7件が認められた。

副作用の種類については「VIII. 8. 副作用」を参照

## ◇水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

### 国内第Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤 0.4mg/kg/日以上を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかつた水疱性類天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤 400mg/kg/日が 5 日間連日投与された。投与開始 15 日目における PDAI (Pemphigus Disease Area Index) を用いたスコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（27 例） $32.3 \pm 31.5$ 、本剤群（29 例） $19.8 \pm 22.2$  であった（対応のない t 検定、 $p=0.089$ ）。副作用発現頻度は、37.9% (11/29 例) であった。主な副作用は、肝障害及び血小板減少が各 10.3% (3/29 例)、肝機能異常、発熱及び血中乳酸脱水素酵素增加が各 6.9% (2/29 例) であった<sup>25)</sup>。

「V. 5. (3) 用量反応探索的試験 3」の項参照。

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

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

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

**登録基準：**次の基準（1）～（6）すべてを満たす患者

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

**主な除外基準：**以下の患者等

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

**投与例数：**本剤群：29 例、プラセボ群：27 例

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

**投与後の観察期間：**治験薬投与後観察期：52 日間

**主要評価項目：**

PDAI を用いたスコア（評価時点：治験薬投与後観察期 15 日目）

**副次評価項目：**

- (1) PDAI を用いたスコア（評価時点：治験薬投与後観察期 15 日目以外）
- (2) PDAI を用いたスコア（びらん/水疱）
- (3) PDAI を用いたスコア（新しい紅斑）
- (4) プロトコール・オフまでの日数・症例割合

- (5) 皮膚病変部の面積（水疱部、びらん部・紅斑部の合計面積：%）  
(6) 水疱の新生数（/日）  
(7) 臨床症状（皮膚病変部の面積及び水疱の新生数）のスコア合計  
(8) 抗BP180 抗体価  
(9) 経口ステロイド剤投与量  
(10) 臨床症状の不变又は悪化までの日数・症例割合  
(11) 臨床症状の改善までの日数・症例割合  
(12) 臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合

【安全性】に関する評価項目：

治験薬投与期から治験薬投与開始 57 日目（8 週）までに観察された有害事象

結果：

主要評価項目：

PDAI を用いたスコア（評価時点：治験薬投与後観察期 15 日目）

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

副次評価項目：

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

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

- (2) PDAI を用いたスコア（びらん/水胞）

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

- (3) PDAI を用いたスコア（新しい紅斑）

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

- (4) プロトコール・オフまでの日数・症例割合

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

- (5) 皮膚病変部の面積（水疱部、びらん部・紅斑部の合計面積：%）

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

## (6) 水疱の新生数 (/日)

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

## (7) 臨床症状（皮膚病変部の面積及び水疱の新生数）のスコア合計

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

## (8) 抗BP180抗体価

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

## (9) 経口ステロイド剤投与量 (mg/kg/日)

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

## (10) 臨床症状の不变又は悪化までの日数・症例割合

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

## (11) 臨床症状の改善までの日数・症例割合

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

## (12) 臨床症状の改善による治療法軽減までの日数・症例割合

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

## 【安全性】の結果 :

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

副作用の種類については「VIII. 8. 副作用」を参照

## ◇ギラン・バレー症候群

### 国内第Ⅲ相試験

本剤が 400mg/kg/日、5 日間連日投与された重症患者 20 例において、投与後 4 週目の Hughes の運動機能尺度 (Functional Grade) が 1 段階以上改善した症例の割合 (有効率) は 65.0% (13/20 例) であった<sup>26)</sup>。

副作用発現頻度は、72.7% (16/22 例) であった。主な副作用は、頭痛が 36.4% (8/22 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各 18.2% (4/22 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 13.6% (3/22 例)、蕁疹、発熱及び白血球数減少が各 9.1% (2/22 例) であった<sup>27)</sup>。

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

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

◇重症感染症における抗生物質との併用<sup>28)</sup>

#### 国内製造販売後臨床試験

①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  
②対象：広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない以下の重症感染症の入院患者682例。年齢は16歳以上70歳以下で性別は問わない。

①敗血症、②敗血症疑い、③肺炎などの呼吸器感染症、④尿路感染症、⑤外傷・熱傷・術後の二次感染（縫合不全による二次感染を含む）、⑥腹膜炎、胆道感染症（これらは十分なドレナージをしても解熱しないもの）

③試験方法：非盲検群間比較試験

④投与方法：登録前の抗生物質3日間（72時間）の投与（セフェム系抗生物質1剤とアミノグリコシド系抗生物質1剤の計2剤）において、感染主要症状の十分な改善が認められない症例を本試験に登録し、割り付けた。

前治療の抗生物質をイミペネム・シラスタチンナトリウム（IPM/CS）とアミカシン（AMK）に変更し、IVIG併用群は1日5g、3日間上乗せ投与した。

いずれの群も抗生物質は7日間投与した。

⑤試験成績：解熱効果（解熱に要した日数）、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRPの推移）を評価基準として有効性を評価した。

その結果、IVIG・抗生物質併用群が対照群（抗生物質単独投与群）に比べて有意に優る成績であり、重症感染症におけるIVIG製剤と抗生物質との併用効果が検証された。

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

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

主な副作用は、悪寒4件（1.2%）、嘔気/嘔吐3件（0.9%）、皮疹（発疹）、そう痒感及び発熱が各2件（0.6%）であった。臨床検査値異常として、総ビリルビン上昇が2件（0.6%）、血糖値上昇、BUN上昇及び $\gamma$ -GTP上昇が各1件（0.3%）認められた。

#### ◇川崎病の急性期

##### 「川崎病の急性期」の再審査期間中の使用成績調査

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査 [200mg (4mL) /kg 体重を5日間] における副作用発現頻度は、6.62%（48/725例）であった。そのうちショックが0.14%（1例1件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）が2.07%（15例21件）であり、重篤な副作用の発現頻度は1.93%（14例30件）であった。

## ◇貯法変更品（室温保存品）における使用成績調査

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

その結果、室温保存品の各効能における有効率は以下のとおりであった。

### ①無又は低ガンマグロブリン血症

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

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

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

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

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

### ②重症感染症における抗生物質との併用

有効率は59.7%（1,288/2,157例）であった。

症例数	有効率 <sup>注1)</sup>
2,157	59.7% (1,288/2,157例)

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

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

### ③免疫性血小板減少症（ITP）

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

急性ITP<sup>注1)</sup>と慢性ITP<sup>注2)</sup>に分けて評価したところ、急性ITP<sup>注1)</sup>の有効率、増加率は75.7%（87/115例）、83.6%（102/122例）であり、慢性ITP<sup>注2)</sup>の58.5%（31/53例）、66.0%（35/53例）であった。

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

臨床効果			症例数	有効率 <sup>注5)</sup>	
	ITPの種類	急性ITP <sup>注1)</sup>	115	75.7%	(87/115例)
		慢性ITP <sup>注2)</sup>	53	58.5%	(31/53例)
	年齢	小児ITP <sup>注3)</sup>	78	83.3%	(65/78例)
		成人ITP <sup>注4)</sup>	98	59.2%	(58/98例)
	全症例		177	70.1%	(124/177例)
血小板数增加効果			症例数	増加率 <sup>注6)</sup>	
	ITPの種類	急性ITP <sup>注1)</sup>	122	83.6%	(102/122例)
		慢性ITP <sup>注2)</sup>	53	66.0%	(35/53例)
	年齢	小児ITP <sup>注3)</sup>	84	91.7%	(77/84例)
		成人ITP <sup>注4)</sup>	98	66.3%	(65/98例)
	全症例		183	78.1%	(143/183例)

注1) 罹病期間が～6カ月の症例

注2) 罹病期間が7カ月～の症例

注3) 15歳以下の症例

注4) 16歳以上の症例

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

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

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

	投与前の血小板数と最高値の血小板数の差		
著明増加	20万/mm <sup>3</sup> 以上		
増 加	5万/mm <sup>3</sup> 以上	20万/mm <sup>3</sup> 未満	
やや増加	2万/mm <sup>3</sup> 以上	5万/mm <sup>3</sup> 未満	
不 変	2万/mm <sup>3</sup> 未満		
減 少	投与前より減少		

#### ④川崎病の急性期

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

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

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

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

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

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

〈解熱効果の判定基準〉

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

#### ⑤慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）の筋力低下の改善

初回投与時の「担当医判定」に基づく有効率は 49.7% (709/1,427 名) であり、「重症度、筋力の評価（スコア）」に基づく有効率は 53.6% (420/783 名) であった。

また、反復投与時も含めた全調査票における「担当医判定」に基づく有効率は 47.8% (2,428/5,077 票) であった。

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

有効率：「著効 + 有効」/評価症例

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

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

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

#### 臨床効果の判定基準

本剤投与前、投与開始約5週後までの臨床症状（重症度、筋力）の自・他覚的変化を総合して、次の判定基準に従つて6段階にて評価する。

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

#### 重症度の判定基準

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

#### 筋力の判定基準（MRCスケール）

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

#### ⑥天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）

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

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

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

有効率：改善症例/評価症例

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

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

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

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

## 有効性の評価基準

### 臨床効果

本剤投与開始後「4週間以上」経過観察し、治験時と同様な重症度スコア判定基準を用いて、本剤投与前と投与開始4週間後\*の重症度スコアを比較して、臨床効果を4段階（改善、不变、悪化、判定不能）で評価する。

\*本剤投与開始4週間後の重症度スコアが評価できない場合には、それ以降の重症度スコアで評価する。

### 判定基準

改善	ステロイド剤等の治療薬を增量又は追加することなく、以下の場合を改善と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、下がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点のままであるが、その項目の臨床症状が改善した場合
	重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ同一の場合、不变と判定する。
	重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、上がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点で、本剤投与後に、その項目の臨床症状が更に悪化した場合 ③ステロイド剤等の治療薬を增量又は追加した場合
不变	重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ同一の場合、不变と判定する。
悪化	以下の場合を悪化と判定する。 ①重症度スコアの合計が、本剤投与前値に比べ1以上、上がった場合 ②重症度スコアの一部の項目が3点で、本剤投与後に、その項目の臨床症状が更に悪化した場合 ③ステロイド剤等の治療薬を增量又は追加した場合
	本剤投与開始後4週間後まで経過観察できなかった場合、又は効果判定が困難な場合。
判定不能	本剤投与開始後4週間後まで経過観察できなかった場合、又は効果判定が困難な場合。

### 重症度スコア判定基準

項目 スコア	皮膚病変部の面積 (a)	水疱の新生数/日	口腔粘膜病変 (c)
3点	15%以上	5個以上	30%以上
2点	5%以上-15%未満	1-5個未満	5%以上-30%未満
1点	5%未満	時々 (b)	5%未満
0点	なし	なし	なし

(a) : 全体表面積に対する比率

(b) : 毎日ではないが、一週間のうち時折新生水疱の見られるもの

(c) : 口腔粘膜病変症状のみを呈する患者に対しては、そのスコアを2倍する。

途中から皮膚病変症状を呈しても口腔粘膜病変症状のスコアは2倍のままする。

但し、途中から口腔粘膜病変のみとなった場合は2倍しない。

### [反復投与]

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

反復投与症例のうち、いずれかのクールで副作用等が認められた症例は27.21%(37/136例)であった。一方、単回投与症例のうち、副作用等が認められた症例は20.00%(37/185例)であった。また、本剤が初めて投与された反復投与症例136例において2クール目以降(反復投与時)の副作用等発現率は11.75%(49/417クール)であり、反復投与症例の初回投与時の19.85%(27/136例)、単回投与症例における20.00%(37/185例)より有意に低かった。

また、初回投与症例の有効性評価対象症例283例のうち、119例で反復投与が実施され、その初回投与時の「重症度スコア」に基づく有効率は62.2%(74/119例)であり、6クール以上の症例で59.1%(13/22例)、5クールで28.6%(2/7例)、4クールで42.9%(6/14例)、3クールで73.3%(22/30例)、2クールで67.4%(31/46例)であった。一方、反復投与の最終投与時の重症度が初回投与前の重症度より改善した症例の割合(有効率)は76.5%(91/119例)であり、6クール以上の症例で77.3%(17/22例)、5クールで57.1%(4/7例)、4クールで71.4%(10/14例)、3ク

ールで 83.3% (25/30 例)、2 クールで 76.1% (35/46 例) であった。反復投与症例のクール数別の有効率において、いずれも初回投与時の有効率より最終投与時の有効率が高いことから、単回投与で効果があった症例では更なる重症度の改善を、効果が不十分であった症例に対しては重症度を改善する目的で本剤が反復投与され、症状の改善を得ていることが推察された。

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

反復投与時の臨床効果の評価基準（反復投与時の有効率：改善の割合）

改善：本剤投与開始前より最終投与開始 4 週間後の重症度が改善した症例

維持：本剤投与開始前と最終投与開始 4 週間後の重症度が同じ症例

悪化：本剤投与開始前より最終投与開始 4 週間後の重症度が増悪した症例

<参考>

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

(1) 各效能又は効果の副作用発現状況

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

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

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

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

效能又は効果	小児	高齢者	妊娠婦	肝・腎疾患の 患者
無又は低ガンマグロ ブリン血症	6.98% (6/86 例)	4.69% (6/128 例)	—	4.35% (3/69 例)
重症感染症における 抗生物質との併用	2.04% (2/98 例)	1.34% (22/1,647 例)	0% (0/1 例)	1.35% (9/665 例)

免疫性血小板減少症	19.54% (17/87 例)	12.00% (6 例/50 例)	0% (0 例/10 例)	22.22% (2/9 例)
川崎病の急性期	6.56% (82 例/1,250 例)	—	—	4.35% (1/23 例)
計	7.03% (107/1,521 例)	1.86% (34/1,825 例)	0% (0/11 例)	1.96% (15/766 例)

— : 該当症例なし

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

### ◇承認条件として実施した内容

[川崎病の急性期の用法・用量「2g/kg 単回投与、適宜減量」の追加承認時] <sup>29)</sup>

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

そのため、分割投与（200mg/kg/日、5 日間あるいは 1g/kg/日、1 日又は 2 日間等）及び 2g/kg 単回投与における安全性並びに有効性について使用実態下で調査する使用成績調査を実施した。

①目的：川崎病の急性期に対する本剤の分割投与（200mg/kg/日、5 日間あるいは 1g/kg/日、1 日又は 2 日間等）及び 2g/kg 単回投与における安全性並びに有効性について使用実態下で調査する。

#### ②調査方法

調査期間：2003 年 8 月 1 日～2006 年 7 月 31 日

調査方法：中央登録方式

調査対象：全国 173 施設から調査票が回収された 1,763 症例のうち、登録要件を満たさない症例等を除いた 1,670 例を安全性評価対象症例とした。

有効性評価対象症例は、下記の通りであった。

臨床効果（担当医判定）評価対象症例	初回治療	追加治療
	1,574 例 <sup>注1)</sup>	289 例 <sup>注2)</sup>
<投与目的別の臨床効果評価対象症例>		
「初回治療のみ」の症例（初回治療時の評価）：1,332 例（82.1%）		
「初回治療及び追加治療」の症例（追加治療時の評価）：254 例（15.8%）		
「追加治療のみ」の症例（追加治療時の評価）：35 例（2.2%）		
冠動脈病変抑制効果評価対象症例	1,314 例 <sup>注3)</sup>	36 例 <sup>注4)</sup>
	投与前「正常」※：1,242 例（94.5%） 投与前「異常」※：72 例（5.5%）	投与前「正常」※：28 例（77.8%） 投与前「異常」※：8 例（22.2%）
解熱効果 <sup>注5)</sup> 評価対象症例	1,491 例	279 例

※冠動脈所見の判定基準は「有効性の評価」参照

注 1) "初回治療"の臨床効果は、「初回治療のみ」及び「初回治療及び追加治療」の症例の初回治療時について評価（除外症例：58 例）。

注 2) "追加治療"の臨床効果は、「初回治療及び追加治療」及び「追加治療のみ」の症例の追加治療時について評価（除外症例：23 例）。

注 3) 「初回治療のみ」と「初回治療及び追加治療」の 1,632 例のうち、「投与前 and/or 治療後（退院時等）」の冠動脈所見不明等の 318 例を除いた 1,314 例で評価。本剤投与前の冠動脈所見が「正常」な症例が 1,242 例、「初回治療のみ」の症例：1,046 例、「初回治療及び追加治療」の症例：196 例）。「異常（病変有り）」な症例が 72 例。

注 4) 「追加治療のみ」の 38 例のうち、「投与前 and/or 治療後（退院時等）」の冠動脈所見不明等の 2 例を除いた 36 例で評価。本剤投与前の冠動脈所見が「正常」な症例が 28 例、「異常（病変有り）」な症例が 8 例。

注 5) 初回治療、追加治療とも、「投与前 and/or 治療後」の体温未測定等の症例を除く（除外症例は、初回治療が 141 例、追加治療が 33 例）。

有効性の評価：臨床効果（担当医判定）、冠動脈病変抑制効果、解熱効果について評価した。

### 冠動脈所見、解熱効果の判定基準

#### 1. 冠動脈所見（心断層エコー所見）：以下の基準に従って判定する。

- ①動脈瘤大（ANI）：冠動脈病変の大きさが 8mm 以上のもの
- ②動脈瘤中（ANm）：冠動脈病変の大きさが 5mm 以上 8mm 未満のもの
- ③拡 大（Dil）：冠動脈病変の大きさが 3mm 以上 5mm 未満のもの
- ④正 常（np）：冠動脈病変の大きさが 3mm 未満であり、冠動脈病変の認められないもの

#### 2. 解熱効果

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

重点調査項目：ショック又はショックが疑われる症状の発現と投与速度との関係、心不全の発現頻度、溶血性貧血の発現状況

#### ③調査結果

##### 安全性

安全性評価対象症例の 1,670 例中 132 例（7.90%）に 201 件の副作用が認められた。

発現件数が多い副作用の内容は、低体温が 24 件、発疹が 18 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ增加（AST 増加）が 17 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ增加（ALT 増加）が 15 件、悪寒（戦慄を含む）が 11 件、頭痛、振戦、嘔吐及び肝機能異常が各 8 件、発熱及び血圧低下が各 7 件、無菌性髄膜炎、チアノーゼ、頻脈、蒼白及び末梢冷感（四肢冷感）が各 5 件であった。

重篤な副作用は 16 例（0.96%）で 23 件認められ、複数の発現が認められた副作用は、チアノーゼが 3 件、無菌性髄膜炎及び発疹が各 2 件であった。

#### 副作用等の発現状況

①調査症例数	1,670
②副作用等の発現症例数	132
③副作用等の発現件数	201
④副作用等の発現症例率（②/①×100）	7.90%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数） 率（%）
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (0.06)
汎血球減少症	1 (0.06)
精神障害	
不機嫌	3 (0.18)
神経系障害	
顔面神経麻痺	1 (0.06)
頭痛	8 (0.48)
知覚過敏	1 (0.06)
無菌性髄膜炎	5 (0.30)
振戦	8 (0.48)
心臓障害	
不整脈	1 (0.06)
第二度房室ブロック	1 (0.06)
チアノーゼ	5 (0.30)
頻脈	5 (0.30)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数）率（%）
血管障害	
アナフィラキシーショック	1 (0.06)
鼻出血	1 (0.06)
潮紅	1 (0.06)
蒼白	5 (0.30)
ショック	1 (0.06)
末梢血管塞栓症	1 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘鳴	2 (0.12)
胃腸障害	
腹痛	3 (0.18)
上腹部痛	1 (0.06)
下痢	2 (0.12)
悪心	1 (0.06)
嘔吐	8 (0.48)
肝胆道系障害	
肝機能異常	8 (0.48)
肝腫大	1 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	3 (0.18)
発疹	18 (1.08)
蕁麻疹	4 (0.24)
全身障害および投与局所様態	
胸痛	1 (0.06)
悪寒（戦慄を含む）	11 (0.66)
冷感	1 (0.06)
全身性浮腫	1 (0.06)
低体温	24 (1.44)
局所反応（BCG接種痕の発赤等）	1 (0.06)
倦怠感	1 (0.06)
浮腫	2 (0.12)
末梢冷感（四肢冷感）	5 (0.30)
発熱	7 (0.42)
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	15 (0.90)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.02)
血中カリウム増加	1 (0.06)
血圧低下	7 (0.42)
高血圧（血圧上昇）	4 (0.24)
酸素飽和度低下	2 (0.12)

## 重篤副作用等の発現状況

①調査症例数	1,670
②副作用等の発現症例数	16
③副作用等の発現件数	23
④副作用等の発現症例率 (②/①×100)	0.96%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数）率（%）
血液およびリンパ系障害	
汎血球減少症	1 (0.06)
神経系障害	
無菌性髄膜炎	2 (0.12)
振戦	1 (0.06)
心臓障害	
第二度房室ブロック	1 (0.06)
チアノーゼ	3 (0.18)
頻脈	1 (0.06)
血管障害	
アナフィラキシーショック	1 (0.06)
ショック	1 (0.06)
末梢血管塞栓症	1 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘鳴	1 (0.06)
胃腸障害	
嘔吐	1 (0.06)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	2 (0.12)
全身障害および投与局所様態	
冷感	1 (0.06)
全身性浮腫	1 (0.06)
末梢冷感（四肢冷感）	1 (0.06)
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.06)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.06)
血圧低下	1 (0.06)

## 有効性

### 臨床効果（担当医判定）

本剤投与目的別の「初回治療のみ」の症例での有効率は 97.1% (1,284/1,322 例) であり、「初回治療及び追加治療」、「追加治療のみ」の症例での追加治療後の有効率は、各々 82.7% (210/254 例)、60.0% (21/35 例) であり、全症例における有効率は 94.0% (1,515 例/1,611 例) であった。

### 冠動脈病変抑制効果

本剤初回投与症例においては「初回投与前冠動脈所見」と「退院時等冠動脈所見」で評価し、また、「追加治療のみ」の症例においては、「追加投与前冠動脈所見」と「退院時等冠動脈所見」で評価した。

本剤初回投与症例で、「初回投与前冠動脈所見」が「正常」であった 1,242 例において、「退院時等冠動脈所見」が「正常」な症例は、96.5% (1,199 例) であり、「拡大」の症例は 3.1% (39

例)で、「瘤(大又は中)」を発現した症例は0.3% (4例)であった。また、本剤投与目的が「初回治療のみ」の1,046例において「退院時等冠動脈所見」が「正常」な症例は97.5% (1,020例)であり、追加治療が実施された「初回治療及び追加治療」の196例において91.3% (179例)が「正常」であった。

一方、「初回投与前冠動脈所見」が「異常(病変有り)」の72例においては、「退院時等冠動脈所見」が「正常」となった症例が69.4% (50例)、「拡大」のままの症例が29.2% (21例)、「瘤(中)」を発現した症例が1.4% (1例)であった。

#### 解熱効果

投与前の体温が37.5°C以上の症例で、投与開始72時間以内に解熱(37.5°C未満)した症例の割合は、初回治療時が75.7% (1,128/1,491例)であり、追加治療時で67.4% (188/279例)であった。

#### **重点調査項目**

ショック又はショックが疑われる症状と判定された症例は1.08% (18/1,670例)であった。副作用等発現時の本剤投与速度は、0.02mL/kg/分未満が4/18例(22.2%)、0.02~0.03mL/kg/分が9/18例(50.0%)、0.03mL/kg/分超が5/18例(27.8%)であった。

心不全と判定された症例は、0.12% (2/1,670例)であり、全身性浮腫と第二度房室ブロックが各1例で、いずれも重篤であった。

溶血性貧血と判定された症例は、0.06% (1/1,670例)であり、その症状は貧血(軽微)であった。

## (7) その他

### ◇無又は低ガンマグロブリン血症<sup>30)</sup>

#### 海外レトロスペクティブ研究

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

副作用発現頻度は、高用量の IVIG 投与 294 回中 1 件 (0.4%)、低用量の IVIG 投与 279 回中 7 件 (2.5%) であった。主な副作用は、悪寒、潮紅、頭痛、恶心及び胸痛であった<sup>30)</sup>。

また、無又は低ガンマグロブリン血症に関する静注用人免疫グロブリン製剤の臨床成績に関して、下記のような文献報告がある<sup>31～33)</sup>。

著者等	概要
Roifman C.M., et al <sup>31)</sup>	慢性肺疾患を伴う抗体欠乏症患者 12 例を対象とした IVIG 投与量 200mg/kg/4 週と 600mg/kg/4 週によるランダム化クロスオーバー試験において、600mg/kg/4 週では症状の軽減、感染症罹患数の減少、肺機能の有意な改善を示し、血清 IgG 濃度が 500mg/dL 以上のとき、急性感染症の頻度は著しく低下した。
Roifman C.M., et al <sup>32)</sup>	分類不能型免疫不全症 (CVID) の 5 例、X 連鎖無ガンマグロブリン血症の 2 例に対して IVIG を 600mg/kg/4 週で 6 カ月間投与した場合、血清 IgG 濃度 500mg/dL 以上を達成することができ、それに伴い臨床症状の改善もみられた。
Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia <sup>33)</sup>	血清 IgG 値が正常域下限の 50% 以下もしくは重篤な感染症の既往のある慢性リンパ性白血病患者 81 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、IVIG 群 (400mg/kg/3 週、1 年間) はプラセボ群 (生理食塩水) に比較し、細菌感染発症回数が有意に少なく (23 対 42; P=0.01)、試験開始から最初の重篤な細菌感染発症までの期間は有意に長かった (P=0.026)。

## ◇川崎病

### 国内臨床試験 [2,000mg (40mL) /kg 体重を1回]

信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田のスコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかつた症例は69例(95.8%)であった。副作用は認められなかつた<sup>34)</sup>。

川崎病患児にIVIGを2g/kg単回投与又は分割投与(400mg/kg/日、4~5日間)した比較臨床試験として、Satoら(久留米大学)<sup>34)</sup>、Newburgerら(米国)<sup>35)</sup>の報告があり、その概要を下表に示す。今回、2文献のうち国内報告であるSatoらの2g/kg単回投与の臨床成績を記載した。

Satoら(久留米大学)<sup>34)</sup>は、IVIG2g/kgの単回投与は、400mg/kg/日の5日間投与に比べて優れた治療法であり、冠動脈合併症の頻度がより少なく、臨床経過が良好であり、医療費が少なくてすむことを報告している。

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

著者	IVIGの用法及び用量 (g/kg×回数)	症例数	CAL発現率(例数)	解熱効果	副作用等
Sato N., et al <sup>34)</sup>	対象：原田のスコア4以上 ① 2g/kg×1回+ASA ② 0.4g/kg×5日+ASA 対象：原田のスコア3以下 ③ アスピリン単独  ASA(アスピリン)： 急性発熱期 30mg/kg/日 非発熱期 5mg/kg/日	①72 ②73 ③58	冠動脈合併症(CAL) ① 4.2% (3/72) ② 15.1% (11/73) (p=0.026)  冠動脈瘤 ① 1.4% (1/72) ② 9.6% (7/73) (P=0.03)	全有熱期間 ① 7.5±1.8日 ② 9.2±5.2日 (P<0.01)  投与後有熱期間 ① 1.6±1.3日 ② 3.6±5.2日 (P=0.002)	副作用： IVIG投与による明らかな副作用を認めない 入院期間 ① 13.1±6.0日 ② 15.9±7.2日 (P<0.05) 総医療費(×万円) ① 63.1±12.4 ② 69.6±16.7 (p<0.01)
Newburger J.W., et al <sup>35)</sup>	① 2g/kg×1回+ASA ② 0.4g/kg×4日+ASA  ASA(アスピリン)： 80-100mg/kg/日	①273 ②276	登録後 2週目 7週目 ① 2.4% 2.4% (6/254) (6/251) ② 5.6% 4.0% (14/252) (10/252) (P=0.065) (P=0.313)	投与後有熱期間 ① 1.72±0.13日 ② 2.13±0.13日 (P=0.028)  投与後3日間 有熱率 ① 19.1% (52/273) ② 29.3% (81/276) (P=0.005)	副作用：①②あわせて2.7% (15/549) ① 3.3% (9/273)：うつ血性心不全または悪化6例(2.2%)、浮腫・胞疹1例(0.4%)、浮腫1例(0.4%)、鼻充血・咳・嘔気1例(0.4%) ② 22% (6/276)：うつ血性心不全または悪化3例(1.1%)、そう痒感2例(0.7%)、浮腫1例(0.4%)

## 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

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

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

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗体活性 (*in vitro*)

本剤は、*in vitro* で各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた<sup>36)</sup>。また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。

##### 2) 貪食能促進作用

###### ①マウス好中球に対する貪食能促進作用 (*in vitro*)<sup>37)</sup>

マウス好中球の細菌貪食に及ぼすグロブリン製剤の影響を検討した。本試験に用いたマウス血清には被検菌株に対する凝集抗体は検出されなかった。本剤は *E. coli* O-111、*P. aeruginosa* NC-5 及び *S. marcescens* TN 66 の貪食を促進したが、*S. aureus* 308 A-1、*S. pneumoniae* type 1、*L. monocytogenes* HK 及び *K. pneumoniae* DT の貪食を促進しなかった。

###### ②健康人から得た好中球に対する貪食能促進作用 (*in vitro*)<sup>38)</sup>

ヒト好中球の細菌貪食に及ぼすグロブリン製剤の影響をヘパリン加血液を用いて検討したが、いずれのグロブリン製剤も促進作用を示さなかった。洗浄血球を用いてヒト好中球に対する本剤の貪食促進効果を、未吸収及び吸収血清存在下で *S. aureus* 308 A-1、*E. coli* O-111、*P. aeruginosa* NC-5 を被検菌として検討した。被検菌で吸収した血清中でのヒト好中球による細菌貪食は、未吸収血清中での貪食より *S. aureus* 308 A-1 及び *E. coli* O-111 では著しく、*P. aeruginosa* NC-5 では軽度に減少した。この吸収血清中での貪食作用の低下は、本剤の添加により未吸収血清レベルまで回復したが、未吸収血清に本剤を添加しても貪食作用は促進されなかった。

吸収血清中でのヒト好中球の細菌貪食に及ぼす各種グロブリン製剤の影響については、*S. aureus* 308 A-1 に対する本剤の貪食促進作用は筋注用人免疫グロブリン (HIG) 及びペプシン処理静注用人免疫グロブリン (HIG-P) よりやや強い傾向が認められた。*L. monocytogenes* HK、*E. coli* O-111、*K. pneumoniae* DT、*P. aeruginosa* NC-5 及び *S. marcescens* TN 66 に対しては、いずれのグロブリン製剤もほぼ同程度の貪食促進作用を示した。特に *E. coli* O-111 に対する作用は明瞭であった。*S. pneumoniae* type 1 に対しては、いずれのグロブリン製剤も貪食促進作用を示さなかった。

### 3) 実験的マウス感染症に対する効果<sup>39)</sup>

#### ①感染防御効果

##### 実験的マウス腹腔内感染症に対する本剤の感染防御効果

菌株	菌数量 (CFU/マウス)	ED <sup>50</sup> (mg/kg)
<i>S. aureus</i> 308 A-1	$5 \times 10^6$	>400
<i>S. pneumoniae</i> type 1	$1 \times 10^2$	22.7 (13.4-37.0)
<i>L. monocytogenes</i> HK	$1 \times 10^6$	>400
<i>E. coli</i> O-111	$5 \times 10^4$	0.99 (0.14-2.49)
<i>K. pneumoniae</i> DT	5	>400
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	$1 \times 10^3$	8.19 (4.17-18.0)
<i>S. marcescens</i> TN 66	$1 \times 10^2$	50.4 (30.7-82.6)

##### <試験方法>

実験動物 : Slc:ICR マウス (雄、体重 20~25 g、4 週齢)

投与時期 : 投与法 : グロブリン製剤は菌接種の 1 時間前に腹腔内投与

感染方法 : 5%ムチンあるいは TSB (トリプチケースソイ培地) に細菌を懸濁し、その 0.5mL をマウス腹腔内に接種 (各菌株の感染菌数量は上記の通り)

観察項目 : ED<sub>50</sub> を probid 法を用いて感染後 5 日の生存率から算出。(括弧内は 95% 信頼区間)

#### ②抗生素との併用効果

菌株 (菌数 : CFU/マウス)	グロブリン製剤 (mg/kg)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		
		Sulbenicillin	Cefotiam	Cefsulodin
<i>S. pneumoniae</i> type 1 ( $1 \times 10^2$ )	対照 <sup>a)</sup>	82.6 (54.3-155.1)	8.97 (5.85-21.1)	- <sup>b)</sup>
	本剤 (6.25)	2.77 (1.92-3.82) *	0.41 (0.27-0.57) *	-
<i>S. marcescens</i> TN 66 ( $1 \times 10^2$ )	対照	3.58 (2.89-4.39)	0.64 (0.46-0.93)	-
	本剤 (25)	2.13 (1.57-2.91) *	0.27 (0.19-0.38) *	-
<i>P. aeruginosa</i> NC-5 ( $1 \times 10^3$ )	対照	76.0 (55.2-102)	-	0.98 (0.54-1.51)
	本剤 (1.56)	35.3 (13.6-82.1)	-	0.80 (0.57-1.05)

a) 抗生物質のみ投与 b) 試験施行せず \* : 対照群と有意差あり (p<0.05)

##### <試験方法>

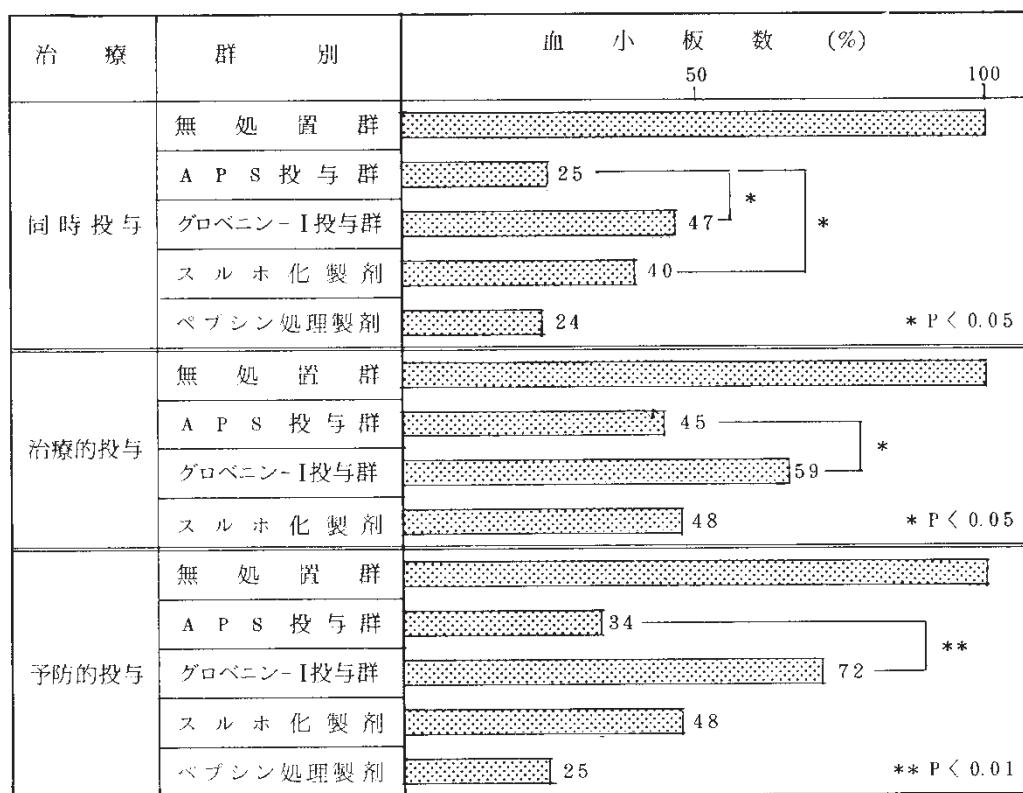
実験動物 : Slc:ICR マウス (雄、体重 20~25 g、4 週齢)

投与時期 : 投与法 : グロブリン製剤は菌接種の 1 時間前に腹腔内投与  
抗生物質は菌接種直後に皮下注

観察項目 : ED<sub>50</sub> を probid 法を用いて感染後 5 日の生存率から算出。(括弧内は 95% 信頼区間)

#### 4) 実験的血小板減少モデルにおける本剤の有効性<sup>40)</sup> (ラット)

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



#### <試験方法>

##### APS の作成法 :

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

##### 本剤のAPSによる血小板減少抑制効果の検討法 :

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

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>10)</sup>

無又は低ガンマグロブリン血症の場合には、血清 IgG 濃度を 500mg/dL 以上に維持することを目指として投与する。 (「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項<解説>7.4 参照)

重症感染症、免疫性血小板減少症、川崎病、慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壞死症、ギラン・バレー症候群、血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症においては不明。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 2 例に本剤 250mg を静脈内へ単回投与した場合の血中半減期は平均 17.7 日であった。<sup>41)</sup>

#### (3) 中毒域

生体内由来の成分であり、通常中毒は生じないと考えられる。

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

**4. 吸収**

該当資料なし

**5. 分布**

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

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

免疫グロブリン G は、一般に母乳中に移行すると考えられる。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

**6. 代謝**

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ヒト由来のたん白であるので、肝臓、網内系にて分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

人体に存在するたん白なので、薬物代謝酵素の影響は受けないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

肝臓等で異化されアミノ酸の形で尿中より排泄されると考えられる。

(2) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

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

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

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

## 10. 特定の背景を有する患者

(1) 無ガンマグロブリン血症患者 5 例（1 歳 6 カ月～18 歳）に本剤 100～200mg/kg を静脈内へ単回投与した場合の血中半減期は平均 34.3 日であった<sup>13)</sup>。

(2) 免疫性血小板減少症（ITP）患者での血中半減期は、成人急性 ITP、成人慢性 ITP、小児急性 ITP、小児慢性 ITP に 400mg/kg/日、5 日連日投与した場合、それぞれ  $20.9 \pm 5.6$  日、 $23.5 \pm 8.2$  日、 $27.9 \pm 8.0$  日、 $25.4 \pm 10.1$  日であった。

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

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

## 11. その他

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆冒頭部の注意事項

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

#### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

#### 2. 禁忌内容とその理由

##### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

<解説>

本剤の再投与により再度ショックが誘発されるおそれがある。

#### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

#### 5. 重要な基本的注意とその理由

〈効能共通〉

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

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

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

- 8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
- 8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[9.1.8、9.2、11.1.4 参照]
- 〈免疫性血小板減少症〉
- 8.5 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 8.6 小児の新規診断又は持続性免疫性血小板減少症は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- 〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉
- 8.7 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 〈川崎病の急性期〉
- 8.8 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。
- 〈慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）〉
- 8.9 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 8.10 「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
- 8.11 「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
- 8.12 「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- 〈ギラン・バレー症候群〉
- 8.13 筋力低下の改善が認められた後、再燃があるので、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。
- 〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉
- 8.14 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

＜解説＞

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

8.2 献血時の血漿については、HBV、HCV 及び HIV についての核酸増幅検査（NAT）を実施しているが検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在するのでその旨を記載している。

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

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

一方、現段階では異常プリオーンのスクリーニング法が存在せず、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオーンを除去し得るとの研究報告<sup>42)</sup>が公表されているものの、最終製剤が異常プリオーンを全く含まないと結論できるまでには至っていない。

2000 年 9 月 Houston ら<sup>43)</sup>が公表した報告“ヒツジの輸血による BSE 伝播”の続報として、2002 年 7 月に Hunter ら<sup>44)</sup>の“輸血によるプリオーン病の伝播”と題するヒツジの実験結果が報告された。この報告の中で、著者らは、血液を介しての vCJD 感染の可能性が考えられる旨の見解を示している。

以上の報告等を参考に、記載した。

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

8.5 本剤投与後 4 週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板が 10 万/mm<sup>3</sup> 以上を示し、4 週間以上持続した症例は急性免疫性血小板減少症（急性<sup>注 1)</sup>ITP）では 31 例中 20 例（64.5%）、慢性<sup>注 2)</sup>ITP では 54 例中 5 例（9.3%）であったので留意すべきと考える。

注 1) 発症後 6 カ月未満、注 2) 発症後 6 カ月以上

8.6 一般に小児期発症の ITP には 6 カ月～1 年以内に自然寛解する例が多いと考えられている。

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

8.8 IVIG の初回治療（200～400mg/kg/日、5 日間、又は 2g/kg 単回投与、又は 1g/kg/日、1 日～2 日間）で、改善しなかった川崎病患児の症例（不応例）が 15～25% 程度存在することが報告されている<sup>45)</sup>。

8.9、8.10 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の原因は、現在まで解明されておらず、治験時に筋力低下の改善が認められた症例で追跡調査ができた 12 例における効果持続期間は平均約 4 カ月（24 日～587 日）であったので、留意すべきであると考え記載した。また、治験においては 400mg/kg/日、5 日間投与は 1 回（1 クール）しか実施されておらず、反復投与時の有効性、安全性に関する評価は確立していないので、投与に際しては十分に留意すること。

なお、本剤の再審査時の使用成績調査<sup>46)</sup>における安全性評価対象症例 1,980 例中 786 例（39.7%）では、本剤が約 1 カ月から数年間隔で再投与又は反復投与されていた。いずれかのクールで副作用が発現した症例は 1,980 例中 526 例（26.6%）であった。また、単回投与症例 1,194 例にお

ける副作用発現症例率は 22.4% (268/1,194 例) で、反復投与症例における初回投与時 (1 クール目) の 21.2% (167/786 例) と差はなかった。単回投与症例と反復投与症例の 1 クール目の合計の副作用発現率は 22.0% (435/1,980 例) であったが、反復投与時 (2 クール目以降) の副作用発現率は 9.5% (334/3,508 調査票) と有意に低かった。

また、反復投与症例 786 例中 711 例 (90.5%) で反復投与時の臨床効果が評価されており、711 例中 653 例 (91.8%) は、主に本剤 5 日間/クールを反復投与された症例であった。初回投与開始前と最終投与開始約 5 週後の重症度が比較できた 710 例における重症度の推移は、改善した症例が 34.9%、維持されていた症例が 54.1% 及び悪化した症例が 11.0% であった。なお、本剤単回投与 (1 クール) の症例で投与前後の重症度が比較できた 1,004 例における重症度の推移は、改善が 27.0%、維持が 71.2% 及び悪化が 1.8% であった。

反復投与時の臨床効果の評価基準

改善：本剤投与開始前より最終投与開始 5 週後の重症度が改善した症例

維持：本剤投与開始前と最終投与開始 5 週後の重症度が同じ症例

悪化：本剤投与開始前より最終投与開始 5 週後の重症度が増悪した症例

8.11、8.12 「慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の治療中に、症状の悪化が認められた患者に対しては、「運動機能低下の進行抑制」を目的とした投与を継続するのではなく、他の治療を実施する必要があると考えられることから注意喚起のため設定した。

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

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

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

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

##### 9.1.2 IgA 欠損症の患者

抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

##### 9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.8、11.1.7 参照]

##### 9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポタンパク症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[11.1.7 参照]

##### 9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

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

##### 9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

##### 9.1.7 心機能の低下している患者

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

##### 9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

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

<解説>

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

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

9.1.3、9.1.4 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者\*、及び血栓塞栓症の危険性の高い患者\*\* に、静注用人免疫グロブリンを大量投与した際、血液粘度の上昇等により血栓塞栓症（脳梗塞、心筋梗塞等）が発現したとの報告があるので、注意喚起するとともに、「設定理由」の箇所に注意を要する具体的疾患を記載した。また、in vitro の検討で、静注用人免疫グロブリンを血液又は血漿に添加したところ、添加量に相関してその粘度の増加がみられたとの報告、家兎大動脈を用いた実験において光頭的定量で血栓が優位に増加したとの報告がある。

\*文献では、虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害の患者、血管障害を有する高齢者等。

\*\*文献では、血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されて凝固能が亢進している川崎病、クリオグロブリン血症、モノクローナルグロブリン血症、高リポタンパク症、高血圧等。

9.1.5 ヒトパルボウイルス B19 が溶血性貧血、失血性貧血の患者に感染すると発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことが報告されている。

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

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

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

9.1.7 Newburger らが実施した IVIG の 400mg/kg/日、4 日間（以下「400mg 投与群」）の報告<sup>47)</sup> 及び 400mg 投与群と 2g/kg 単回投与（以下「2g 投与群」）の比較臨床試験の報告<sup>35)</sup>において、心臓への容量負荷の可能性が示唆された、うつ血性心不全又は悪化症例が、400mg 群の 1.7% (6/360 例)、2g 投与群の 2.2% (6/273 例) で報告されている。また、CIDP、GBS に対して本剤 400mg/kg/日、2~5 日間投与した 3 例においても心不全が報告されている。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.4 参照]

<解説>

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

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

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

## (6) 授乳婦

設定されていない

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

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

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

<解説>

9.7.1 川崎病患児においてショック、ショック様症状が報告されており、小児がショック等の副作用のハイリスク集団であると考えられたことより、特に小児等へ本剤を投与する場合には投与速度に注意するよう記載した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、免疫性血小板減少症、川崎病、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (CIDP)、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上（麻疹感染の危険性が高い場合の麻疹ワクチン接種は 11 カ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 ショック (0.1~5%未満)、アナフィラキシー (0.1~5%未満)

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

###### 11.1.2 肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)

AST、ALT、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。

###### 11.1.3 無菌性髄膜炎 (頻度不明)

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

###### 11.1.4 急性腎障害 (頻度不明)

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

###### 11.1.5 血小板減少 (頻度不明)

###### 11.1.6 肺水腫 (頻度不明)

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 11.1.7 血栓塞栓症 (頻度不明)

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、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。[9.1.3、9.1.4、9.8 参照]

###### 11.1.8 心不全 (頻度不明)

主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雜音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

<解説>

11.1.1 本剤の投与により、ショック等が発現するがあるので、本剤投与開始後の患者の経過を十分観察するよう注意を喚起している。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、じん麻疹、そう痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精神神経系	痙攣、振戦	めまい、しひれ感	意識障害
循環器	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST、ALT、Al-P の上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球增多、好中球減少、白血球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛、倦怠感	静脈炎	関節痛、筋肉痛、背部痛、CK 上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

#### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### ◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

無又は低ガンマグロブリン血症（承認時）

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

重症感染症における抗生物質との併用（承認時）

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

免疫性血小板減少症（効能又は効果追加時）

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

川崎病（効能又は効果追加時）

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

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパシーを含む）

<筋力低下の改善>（効能又は効果追加時）

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

<運動機能低下の進行抑制>（効能又は効果追加時）

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

MedDRA/J version (18.0)

天疱瘡（効能又は効果追加時）

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

ステイーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（効能又は効果追加時）

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

水疱性類天疱瘡（効能又は効果追加時）

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

ギラン・バレー症候群（効能又は効果追加時）

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

MedDRA/J version (18.1)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

<解説>

人免疫グロブリン製剤は、多くの献血者（供血者）からの血漿を原料としている。

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

## 10. 過量投与

設定されていない

<解説>

大量投与時に血液粘稠度が増加したとの報告がある。<sup>48)</sup>

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 「溶解方法」を参考に溶解すること。

14.1.2 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。

14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。

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

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物の認められるものは使用しないこと。

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

<解説>

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

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

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

その結果、特記すべき点は認められなかった。<sup>49)</sup>

#### (3) 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

急性毒性 (LD<sub>50</sub>) (g/kg)<sup>50)</sup>

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

マウス : ICR、5 週齢

ラット : Sprague-Dawley、5 週齢

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性<sup>51)</sup>

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

##### 2) 慢性毒性<sup>52)</sup>

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

#### (3) 遺伝毒性試験

本剤はネズミチフス菌 5 株及び大腸菌 1 株を用いた復帰変異試験において変異原性を全く示さず、また、ラット肝ミクロソームを用いた代謝活性化法による復帰変異試験でも変異原性を全く認めなかった<sup>53)</sup>。

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

ラットによる妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギによる器官形成期投与試験並びにラットによる周産期及び授乳期投与試験を実施した結果、本剤は、ラット及びウサギの生殖、胎仔及び哺育に及ぼす影響は認められなかった<sup>54~57)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

抗原性<sup>11)</sup>

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

### ◇D-マンニトールについて

#### 1) D-マンニトールの半減期、排泄<sup>58)</sup>

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

#### 2) 急性毒性（LD<sub>50</sub> : g/kg）<sup>59)</sup>

D-マンニトールの急性毒性（LD<sub>50</sub> : g/kg）

動物	投与経路：静脈内
マウス	7.47
ラット	9.69

#### 3) 亜急性毒性<sup>60)</sup>

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

## X. 管理的事項に関する項目

### 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：人免疫グロブリン G、生物由来成分

### 2. 有効期間

製造日から 2 年

### 3. 包装状態での貯法

30°C以下

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品の名称（販売名）、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

### 6. 同一成分・同効薬

[同一成分薬]

なし

[同効薬]

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン 他

〔但し、效能又は効果「スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症」は本剤のみが承認されている。〕

### 7. 国際誕生年月日

平成 3 年 7 月 10 日（1991 年 7 月 10 日）（日本）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

献血グロベニン-I 静注用 500mg

履歴	製造承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
旧版壳名 献血グロベニン-I-ニチヤク	平成3年7月10日 (1991年7月10日)	20300AMZ00538 (03AM)0538	1991年7月10日	1992年10月16日
販売名変更 献血グロベニン-I 静注用 500mg	平成21年6月23日 (2009年6月23日)	22100AMX01034	平成21年9月25日 (2009年9月25日)	
製造販売承認 承継	"	"	"	2022年10月1日

献血グロベニン-I 静注用 2500mg

履歴	製造承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
旧版壳名 献血グロベニン-I-ニチヤク	平成3年7月10日 (1991年7月10日)	20300AMZ00538 (03AM)0538	1991年7月10日	1991年11月13日
販売名変更 献血グロベニン-I 静注用 2500mg	平成21年6月23日 (2009年6月23日)	22100AMX01036	平成21年9月25日 (2009年9月25日)	
製造販売承認 承継	"	"	"	2022年10月1日

献血グロベニン-I 静注用 5000mg

履歴	製造承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始年月日
旧版壳名 献血グロベニン-I-ニチヤク	平成10年2月12日 (1998年2月12日)	20300AMZ00538 (03AM)0538	2001年7月6日	2001年11月9日
販売名変更 献血グロベニン-I 静注用 5000mg	平成21年6月23日 (2009年6月23日)	22100AMX01037	平成21年9月25日 (2009年9月25日)	
製造販売承認 承継	"	"	"	2022年10月1日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- ・無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用  
1984年10月17日（グロベニン-Iとして）
- ・免疫性血小板減少症  
1986年1月29日（グロベニン-I、特発性血小板減少性紫斑病として）
- ・川崎病の急性期  
1993年7月2日
- ・慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善  
1999年6月16日（希少疾病用医薬品としての指定：1994年7月1日）
- ・川崎病の急性期の用法及び用量「2g/kg 単回投与、適宜減量」追加  
2003年7月1日
- ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）  
2008年10月16日
- ・無又は低ガンマグロブリン血症の用法及び用量の一部変更  
2010年5月13日
- ・スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）  
2014年7月4日
- ・水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）  
2015年11月20日
- ・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）  
2016年9月28日
- ・慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）  
2016年12月19日
- ・血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）  
2020年6月10日
- ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）  
2021年3月31日
- ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）  
2022年9月21日

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- ・無又は低ガンマグロブリン血症
- 再審査結果通知年月日：1987年9月14日（グロベニン-Iとして）  
内容：「効能・効果」は現行の承認内容どおり  
「用法・用量」は当時の承認内容どおり（「用法・用量」は「成人に対しては2,500～5,000mg (50～100mL)、小児に対しては100～150mg (2～3mL) /kg」）  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

- ・重症感染症における抗生物質との併用  
再審査結果通知年月日：1987年9月14日（グロベニン-Iとして）  
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
- ・重症感染症における抗生物質との併用  
再評価結果通知年月日：2001年8月24日  
内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
- ・免疫性血小板減少症  
再審査結果通知年月日：2002年9月25日（特発性血小板減少性紫斑病として）  
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
- ・川崎病の急性期  
再審査結果通知年月日：2003年6月27日  
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
- ・慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善  
再審査結果通知年月日：2010年10月1日  
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
- ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）  
再審査結果通知年月日：2015年6月25日  
内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
- ・スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）  
再審査結果通知年月日：2025年9月16日  
内容：「効能又は効果」「用法及び用量」は現行の承認内容どおり  
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

- ・無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用  
再審査期間：1984年10月17日～1986年6月9日（終了：グロベニン-Iとして）
- ・免疫性血小板減少症  
再審査期間：1986年1月29日～1989年4月15日（終了：グロベニン-I、特発性血小板減少性紫斑病として）
- ・川崎病の急性期  
再審査期間：1993年7月2日～1997年7月1日（終了）
- ・慢性炎症性脱髓性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善  
再審査期間：1999年6月16日～2009年6月15日（希少疾病用医薬品）（終了）

- ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）  
再審査期間：2008年10月16日～2012年10月15日（終了）
- ・スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）  
再審査期間：2014年7月4日～2024年7月3日（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
献血グロベニン-I 静注用 500mg	6343402X1075	6343402X1075	111529101	621152901
献血グロベニン-I 静注用 2,500mg	6343402X2071	6343402X2071	111533801	621153301
献血グロベニン-I 静注用 5,000mg	6343402X3035	6343402X3035	114500701	621450001

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 河合忠 : 血漿蛋白ーその基礎と臨床ー. 174-179. (医学書院, 1977)
- 2) 吉岡美咲, 他 : 日本小児科学会雑誌. 1993 ; 97 (9) : 1970-1976.
- 3) Smith SD., et al. : Australas J Dermatol. 2010 ; 51 : 227-237. (PMID : 21198517)
- 4) National Blood Authority : Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. 2nd ed. 2012 July ; p.173-176.
- 5) Mydlarski PR., et al. : J Cutan Med Surg. 2006 ; 10 (5) : 205-221. (PMID : 17234104)
- 6) Enk A., European Dermatology Forum Guideline Subcommittee : Eur J Dermatol. 2009 ; 19 (1) : 90-98. (PMID : 19171549)
- 7) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information). 1998 ; 1624-1628.
- 8) Guidance for Industry : Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (FDA, June.2008)
- 9) COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) : CORE SPC FOR HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION (IVIg) (European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human use, London, 29 July 2004, CPMP/BPWG/859/95 rev.2)
- 10) 宮脇利男 : 血液フロンティア. 2007 ; 17 (1) : 31-37.
- 11) 若林芳久 : 臨床薬理. 1983 ; 14 : 515-528.
- 12) 久堀保, 他 : 脳と神経. 1999 ; 51 (2) : 127-135.
- 13) 堀誠 : 診療と新薬. 1983 ; 20 (12) : 2653-2691.
- 14) 真下啓明 : 感染症学雑誌. 1983 ; 57 : 724-749.
- 15) 安永幸二郎, 他 : 内科宝函. 1984 ; 31 (12) : 415-432.
- 16) 岡崎富男, 他 : 小児科診療. 1988 ; 51 (5) : 1094-1100.
- 17) 岡崎富男, 他 : 小児科診療. 1991 ; 54 (6) : 1412-1420.
- 18) 社内資料 : 試験成績 (川崎病の急性期) (1993年7月2日承認、申請資料概要ト)
- 19) Kuwabara S., et al. : J Neurosurg Psychiatry. 2017 ; 88 : 832-838.
- 20) 社内資料 : 臨床試験 (慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の運動機能低下の進行抑制) (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 21) Kuwabara S., et al. : J Peripher Nerv Syst. 2018 ; 23 : 115-119.
- 22) 社内資料 : 臨床試験 (慢性炎症性脱髓性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の運動機能低下の進行抑制) (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 23) 社内資料 : 臨床試験 (天疱瘡) (2008年10月16日承認、CTD2.7.6.1)
- 24) 社内資料 : 臨床試験 (スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症) (2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 25) Amagai M., et al. : J Dermatological Science. 2017 ; 85 : 77-84.
- 26) Nomura K., et al. : Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2017 ; 8 : 258-266.
- 27) 社内資料 : 臨床試験 (ギラン・バレー症候群) (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 28) 正岡 徹, 他 : 日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48 (3) : 199-217.
- 29) 日本製薬(株) 信頼性保証部 : 診療と新薬. 2007 ; 44 : 845-870.
- 30) Liese J. G., et al. : Am. J. Dis. Child. 1992 ; 146 : 335-339. (PMID : 1543181)
- 31) Roifman C.M., et al. : Lancet. 1987 ; 1 : 1075-1077. (PMID : 2883406)

- 32) Roifman C.M., et al. : Pediatr Infect Dis J. 1988 ; 7 : S92-S96. (PMID : 3399285)
- 33) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia : N. Engl. J. Med. 1988 ; 319 (14) : 902-907. (PMID : 2901668)
- 34) Sato N., et al. : Pediatr Int. 1999 ; 41 ; 1-7. (PMID : 10200128)
- 35) Newburger J.W., et al. : N. Engl. J. Med. 1991 ; 324 (23) : 1633-1639. (PMID : 1709446)
- 36) 岡右之 : 基礎と臨床. 1983 ; 17 (9) : 2849-2854.
- 37) 西武, 他 : 医薬品研究. 1983 ; 14 (6) : 913-921.
- 38) 西武, 他 : 医薬品研究. 1983 ; 14 (6) : 922-929.
- 39) 西武, 他 : 医薬品研究. 1983 ; 14 (6) : 904-912.
- 40) 川崎一, 他 : 応用薬理. 1986 ; 31 (6) : 1175-1180.
- 41) 柴田泰生, 他 : 診療と新薬. 1982 ; 19 (2) : 464-469.
- 42) Lee D.C., et al. : Transfusion. 2001 ; 41 : 449-455. (PMID : 11316893)
- 43) Houston F., et al. : Lancet. 2000 ; 356 : 999-1000. (PMID : 11041403)
- 44) Hunter N., et al. : J. Gen. Virol. 2002 ; 83 : 2897-2905. (PMID : 12388826)
- 45) 佐地 勉, 他 : 日本小児循環器学会雑誌. 2004 ; 20 (1) : 54-56.
- 46) 木村 淳 監修 : 診療と新薬. 2010 ; 47 (8) : 764-797.
- 47) Newburger J.W., et al. : N. Engl. J. Med. 1986 ; 315 (6) : 341-347. (PMID : 2426590)
- 48) Dalakas M.C. : Neurology. 1994 ; 44 : 223-226. (PMID : 8309562)
- 49) 丸山郁夫, 他 : 基礎と臨牀. 1983 ; 17 : 2855-2877.
- 50) 今井 清, 他 : 応用薬理. 1983 ; 26 : 887-894.
- 51) 土谷 稔, 他 : 応用薬理. 1983 ; 26 : 895-912.
- 52) 土谷 稔, 他 : 応用薬理. 1984 ; 27 : 39-62.
- 53) 岩原繁雄, 他 : (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所報告. (1981)
- 54) 斎藤 実, 他 : 応用薬理. 1984 ; 27 : 63-72.
- 55) 斎藤 実, 他 : 応用薬理. 1984 ; 27 : 173-190.
- 56) 佐藤利和, 他 : 応用薬理. 1984 ; 27 : 191-198.
- 57) 斎藤 実, 他 : 応用薬理. 1984 ; 27 : 199-214.
- 58) 第十五改正日本薬局方解説書, C-4197-4200, 2006 (廣川書店)
- 59) 日本医薬品添加剤協会, 訳編:「改訂 医薬品添加物ハンドブック」(マンニトール). 936-941.  
(薬事日報社, 2007)
- 60) 日本薬剤師研修センター, 編集:「日本薬局方 医薬品情報 2006」(D-マンニトール). 1772-1774. (じほうう, 2006)

## 2. その他の参考文献

- X1) Bril V. BSc, et al. : Neurology. 1996 ; 46 : 100-103. (PMID : 8559353)
- X2) Diener H. C., et al. : Eur. Neurol. 2001 ; 46 : 107-109. (PMID : 11528165)
- X3) 一般財団法人化学及血清療法研究所, 他 : 診療と新薬. 2013 ; 50 : 1103-1128.
- X4) van der Meche F.G, et al. : N. Engl. J. Med. 1992 ; 326 : 1123-1129. (PMID : 1552913)
- X5) 野村恭一, 他 : 神経治療学. 2001 ; 18 : 69-81.
- X6) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group : Lancet. 1997 ; 349 : 225-230. (PMID : 9014908)
- X7) Andrew K.H., et al. : Crit. Care. 2011 ; 15 : 164.
- X8) Korinthenberg R., et al. : Pediatrics. 2005 ; 116 : 8-14. (PMID : 15995024)
- X9) Raphael J-C, et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2001 ; 71 : 235-238. (PMID : 11459901)
- X10) Walter F.H., et al. : Ther. Apher. 2000 ; 4 : 198-200. (PMID : 10910019)
- X11) Hosokawa T., et al. : Ther. Apher. 1998 ; 2 : 288-291. (PMID : 10227757)
- X12) Nuran G., et al. : Scand. J. Infect. Dis. 1995 ; 27 : 241-243. (PMID : 8539548)
- X13) Hughes R.A., et al. : Lancet Neurol. 2008 ; 7 : 136-144. (PMID : 18178525)

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国では発売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### X III. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### 2. その他の関連資料

