

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 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
献血ベニロン®-I 静注用500mg
献血ベニロン®-I 静注用1000mg
献血ベニロン®-I 静注用2500mg
献血ベニロン®-I 静注用5000mg

Kenketsu Venilon-I I.V. Injection 500 mg, 1000 mg, 2500 mg, 5000 mg

剤形	用時溶解注射剤		
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	献血ベニロン®-I 静注用 500mg : 1瓶(10 mL)中 スルホ化人免疫グロブリン G 500 mg 1000mg : 1瓶(20 mL)中 スルホ化人免疫グロブリン G 1,000 mg 2500mg : 1瓶(50 mL)中 スルホ化人免疫グロブリン G 2,500 mg 5000mg : 1瓶(100 mL)中 スルホ化人免疫グロブリン G 5,000 mg		
一般名	和名 : 乾燥スルホ化人免疫グロブリン 洋名 : Freeze-Dried Sulfonated Human Normal Immunoglobulin		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	規格	500 mg、1,000 mg、2,500 mg	5,000 mg
	製造販売承認年月日	2009年6月23日(販売名変更に係る代替新規承認)	
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日(変更銘柄品での収載日)	
	販売開始年月日	1992年1月	2001年11月12日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元 : KMバイオロジクス株式会社 販売元 : 帝人ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/		

本IFは2024年11月改訂(第3版)の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。

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－

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、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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ない。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 を利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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	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	3
6. RMPの概要	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	6
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
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	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剂形	9
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	13
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14

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
4. 用法及び用量に関連する注意	20
5. 臨床成績	22

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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	64
2. 薬物速度論的パラメータ	65
3. 母集団(ポピュレーション)解析	65
4. 吸収	65
5. 分布	65
6. 代謝	66
7. 排泄	67
8. トランスポーターに関する情報	67
9. 透析等による除去率	67
10. 特定の背景を有する患者	67
11. その他	68

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	69
2. 禁忌内容とその理由	69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	69
5. 重要な基本的注意とその理由	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	73
7. 相互作用	77
8. 副作用	78
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	92
10. 過量投与	92
11. 適用上の注意	92
12. その他の注意	93

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 94
2. 毒性試験 94

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 96
2. 有効期間 96
3. 包装状態での貯法 96
4. 取扱い上の注意 96
5. 患者向け資材 96
6. 同一成分・同効薬 97
7. 国際誕生年月日 97
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 98
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 98
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容 99
11. 再審査期間 99
12. 投薬期間制限に関する情報 99
13. 各種コード 99
14. 保険給付上の注意 100

XI. 文献

1. 引用文献 101
2. その他の参考文献 104

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 105
2. 海外における臨床支援情報 105

XIII. 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 106
2. その他の関連資料 106

略語表

略語	略語内容
AGA	アレルギー性肉芽腫性血管炎
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQP4	アクアポリン 4
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	血清尿素窒素
CIDP	慢性炎症性脱髓性多発根神経炎
CK	クレアチンキナーゼ
CRP	C 反応性蛋白
CSS	チャーチ・ストラウス症候群
CYP	シトクロム P450
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
FG	Hughes の機能グレード尺度
GBS	ギラン・バレー症候群
GNDS	Guy's 神経障害スケール
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV-1	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
ISS	Injury Severity Score
ITP	特発性血小板減少性紫斑病
IVIG	静注用人免疫グロブリン製剤
LD ₅₀	50%致死量
LDH	血清乳酸脱水素酵素
logMAR	logarithm of minimum angle of resolution(最小分離閾の視角の対数値)
MedDRA/J	国際医薬用語集 日本語版
MMN	多巣性運動ニューロパシー
MMT	徒手筋力検査
MOG	ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質
MRC	Medical Research Council
NAT	核酸増幅検査
ON	視神経炎
PE	血漿交換療法
RMP	医薬品リスク管理計画書

SD	標準偏差
SE	標準誤差

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

1980 年 2 月 ベニロン®発売

適応症:低又は無ガンマグロブリン血症

重症感染症における抗生物質との併用

1985 年 4 月 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時の止血管理を必要とする場合)の効能・効果追加

1990 年 9 月 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)の効能・効果追加

1992 年 1 月 献血ベニロン®-I 発売

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

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

2002 年 9 月 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時の止血管理を必要とする場合)に対する再審査結果公表(結果:承認内容と同じ)

2003 年 6 月 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)に対する再審査結果公表(結果:承認内容と同じ)

2003 年 7 月 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)に対し、2,000 mg/kg 1 回投与の用法・用量追加

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

2010 年 5 月 低又は無ガンマグロブリン血症に対する用法・用量変更

I. 概要に関する項目

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

2019年8月 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下
の改善の効能・効果追加

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

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

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

*:現 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

**:2023年3月をもって経過措置期間が満了しました。

2. 製品の治療学的特性

1)スルホ化により、補体の非特異的な活性化を抑制し、静脈内投与を可能とした¹⁾。

(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

2)好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)及び視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)の適応症を有する静注用人免疫グロブリン製剤である。

(「V. 治療に関する項目」の項参照)

3)スルホ化された状態でFab活性(抗原結合能)、Fc活性に由来するオプソニン作用、溶菌活性を示した(*in vitro*)。

(「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

4)重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー(0.1%未満)、肝機能障害、黄疸(頻度不明)、無菌性髄膜炎(頻度不明)、急性腎障害(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)、肺水腫(頻度不明)、血栓塞栓症(頻度不明)、心不全(頻度不明)があらわれることがある。

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

1) Fc 領域(活性)を保持している完全分子型静注用人免疫グロブリン製剤である。

(「II.3. 構造式又は示性式」の項参照)

2) ウイルス混入対策として、原料血漿スクリーニング、低温エタノール分画のほか、スルホ化処理、ウイルス除去膜による不活化・除去工程、最終製品でのウイルス検査を導入している。

(「IV.12. その他」の項参照)

3) 室温での保存が可能である*。

* :30℃以下に凍結を避けて保存

(「IV.6. 製剤の各種条件下における安定性」、「X.3. 包装状態での貯法」、「X.4. 取扱い上の注意」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	タイトル、参考先
RMP	有	(「I.6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材:適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照)
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	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜視神経炎の急性期＞

視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

I. 概要に関する項目

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】	【重要な情報不足】
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	原材料に由来する感染症の伝播	該当なし

有効性に関する検討事項
視神経炎(ON)の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)の使用実態下での有効性

↓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
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 献血ベニロン®-I 一般使用成績調査 視神経炎(ON)の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)
有効性に関する調査・試験の計画
献血ベニロン®-I 一般使用成績調査 視神経炎(ON)の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材 適正使用ガイドの作成と配布 視神経炎(ON)の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

※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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

献血ベニロン®-I 静注用 500 mg

献血ベニロン®-I 静注用 1000 mg

献血ベニロン®-I 静注用 2500 mg

献血ベニロン®-I 静注用 5000 mg

(2) 洋名

Kenketsu Venilon-I I.V. Injection 500 mg

Kenketsu Venilon-I I.V. Injection 1000 mg

Kenketsu Venilon-I I.V. Injection 2500 mg

Kenketsu Venilon-I I.V. Injection 5000 mg

(3) 名称の由来

「献血」は、原料が国内献血由来の血漿であることを示す。

「Venilon」は、venous(静脈に) + long(長く)に由来する。

「I」は、intact(完全分子型)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

乾燥スルホ化人免疫グロブリン(生物学的製剤基準)

(2) 洋名(命名法)

Freeze-Dried Sulfonated Human Normal Immunoglobulin

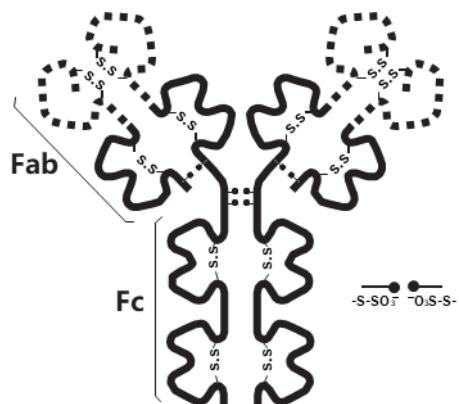
(3) ステム

該当しない

II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

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



4. 分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

分子量：約 16 万

5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：GLOBULIN-S

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

溶解前：白色の凍結乾燥製剤

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

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

(1)スルホ化確認試験

SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により試験するとき、スルホ化処置が確認されなければならない。

(2)同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンに特有の位置に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、明らかに異常な沈降線を生じてはならない。

III. 有効成分に関する項目

<定量法>

スルホ化人免疫グロブリン G 含量試験

生物学的製剤基準一般試験法の「セルロースアセテート膜電気泳動試験法」を準用して試験するとき、スルホ化人免疫グロブリン G の易動度を示すものが 90%以上含まれなければならない。ただし、人血清アルブミンが添加されている場合は、総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、生物学的製剤基準一般試験法の「たん白窒素定量法」を準用して求めたタンパク質量から計算するとき、検体 1 mL 中のスルホ化人免疫グロブリン G 含量は、表示量の 90～110%でなければならない。

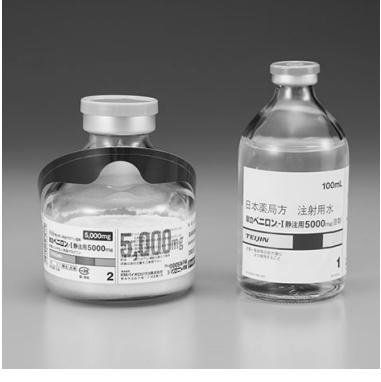
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解注射剤(凍結乾燥製剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解)

(2) 製剤の外観及び性状

性状	本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。		
外観	500 mg 	1,000 mg 	2,500 mg 
	5,000 mg 		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶解時の pH : 6.4~7.2

浸透圧比 : 生理食塩液に対する比は約 2 である。

IV. 製剤に関する項目

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：該当なし

バイアル内圧：真空

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、スルホ化人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に各々下記の成分を含有する。

販売名		献血ベニロン®I 静注用			
		500 mg	1000 mg	2500 mg	5000 mg
有効成分	スルホ化人免疫 グロブリン G	500 mg	1,000 mg	2,500 mg	5,000 mg
添加剤	グリシン	195 mg	390 mg	975 mg	1,950 mg
	人血清アルブミン	25 mg	50 mg	125 mg	250 mg
	D-マンニトール	90 mg	180 mg	450 mg	900 mg
	塩化ナトリウム	100 mg	200 mg	500 mg	1,000 mg
添付溶剤	日本薬局方注射用水	10 mL	20 mL	50 mL	100 mL

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

(2) 電解質等の濃度

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

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

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

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

①抗体活性

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

②生物学的製剤基準

一般試験法の麻疹抗体価測定法を準用して試験するとき、スルホ化人免疫グロブリンG 150 mg につき5単位以上を含んでいる。

5. 混入する可能性のある夾雜物

原料血漿由来の夾雜物

6. 製剤の各種条件下における安定性

溶解前の製剤を下記の保存条件で保管し、下記試験項目において試験した結果、保存期間を通じて、規格内であった。

保存条件	保存期間	結果
30°C、60%RH	36カ月	規格内

<試験項目>

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

ただし、電子添文に記載された貯法、有効期間は以下のとおりである。

貯法 : 30°C以下

有効期間 : 2年

7. 調製法及び溶解後の安定性

<調製法>

本剤は、以下に示す、【溶解方法】及び【通気針の使用方法】に準じて、添付の日本薬局方注射用水(500 mg 製剤では 10 mL、1,000 mg 製剤では 20 mL、2,500 mg 製剤では 50 mL、5,000 mg 製剤では 100 mL)で溶解して、效能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

【溶解方法】

冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤(日本薬局方注射用水)バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

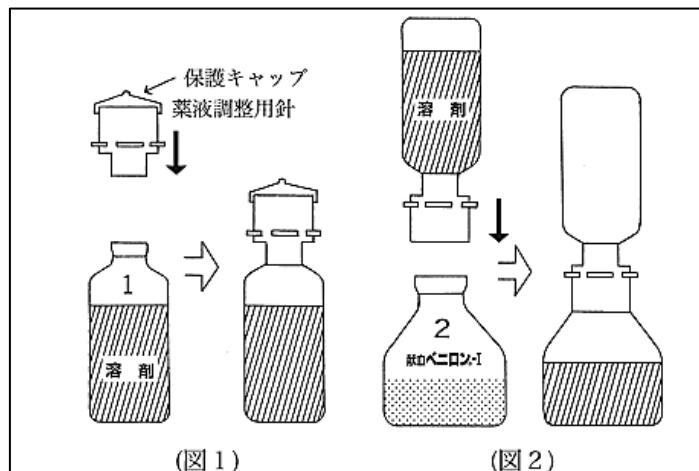
IV. 製剤に関する項目

500 mg製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 注射器で溶剤を全量抜き取り、製剤バイアルに突き刺し、溶剤の全量を壁面に沿つてゆっくり注入する。
3. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する(激しく振盪しないこと)。

1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 添付の薬液調整用針の保護キャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアル1にまっすぐにさし込む(図1)。
3. 薬液調整用針の保護キャップを外した後、薬液調整用針を溶剤バイアルにさしたまま逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアル2にまっすぐにすばやくさし込む(図2)。
4. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから薬液調整用針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
5. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する(激しく振盪しないこと)。



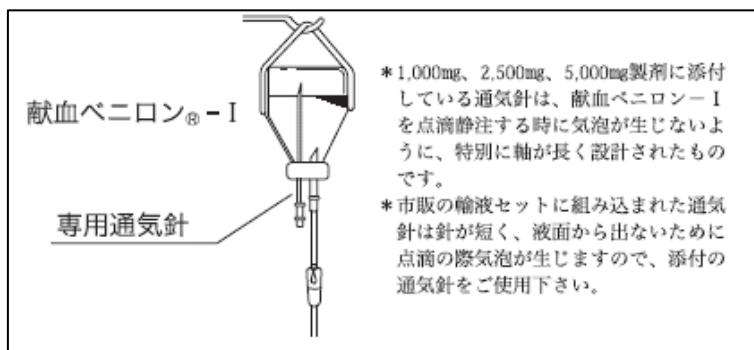
注:なお、誤って、先に製剤バイアルに薬液調整用針を取り付けると、
製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注出来ません。
この場合は500 mg製剤の溶解方法に準じて、注射器を使用して
移注して下さい。

IV. 製剤に関する項目

【通気針の使用方法】

1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤

1. 製剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにつるしておく。
2. 通気針のフィルターの部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルに差しこみ、先端が液面上に出たことを確認してからフィルターパーツの指を放す。



<溶解後の安定性>

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

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

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

<試験項目>

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

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

他剤との混合注射は避けること。

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

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

献血ベニロン®-I 静注用 500 mg : 1 バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水)10 mL 添付

献血ベニロン®-I 静注用 1000 mg : 1 バイアル

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

献血ベニロン®-I 静注用 2500 mg : 1 バイアル

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

献血ベニロン®-I 静注用 5000 mg : 1 バイアル

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル : 無色透明のガラス製

ゴム栓 : ブチルゴム製

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

<ウイルス安全対策>

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

1) 原料血漿スクリーニング

HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT* 値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で NAT を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

* : ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)

IV. 製剤に関する項目

2) 低温エタノール分画によるウイルスの不活化、除去

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

3) ウイルス除去膜による感染因子の除去

ウイルス除去膜(プラノバTM20N(旭化成メディカル株式会社製):平均孔径19 nm)による濾過により、種々のウイルスの除去が評価され、現在知られている血液を介して伝播するウイルスで最も小さいパルボウイルスにおいても高い除去効果が得られている。また、感染性プリオンに対しても高い除去効果が報告されている⁶⁾。

4) スルホ化処理によるウイルスの不活化

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

5) 最終製品での検査実施

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

- 低又は無ガンマグロブリン血症
- 重症感染症における抗生物質との併用
- 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
- 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)
- 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
- 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

2. 効能又は効果に関する注意

<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。

(解説)

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

<特発性血小板減少性紫斑病>

- 5.2 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。

- 5.3 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

<川崎病の急性期>

- 5.4 発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。

(解説)

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

V. 治療に関する項目

＜好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善＞

5.5 ステロイド剤による適切な治療(原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 40 mg/日を 4 週間以上投与)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。[17.1.7 参照]

(解説)

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

「V.5.(4).1) 有効性検証試験」の項参照

＜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＞

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

＜視神經炎の急性期＞

5.7 ステロイド剤による適切な治療(原則として、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間以上点滴静注)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。[17.1.10 参照]

(解説)

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

「V.5.(4).1) 有効性検証試験」の項参照

V. 治療に関する項目

＜視神経炎の急性期＞

5.8 原則として、抗アクアポリン 4(AQP4)抗体陽性の患者へ投与すること。抗 AQP4 抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること。[8.6、17.1.10 参照]

(解説)

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

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

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

「V.5.(4).1) 有効性検証試験」の項参照

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・用量

<効能共通>

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

<低又は無ガンマグロブリン血症>

通常、1回にスルホ化人免疫グロブリン G 200～600 mg(4～12 mL)/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

<重症感染症における抗生物質との併用>

通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリン G 2,500～5,000 mg(50～100 mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリン G 50～150 mg(1～3 mL)/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

<特発性血小板減少性紫斑病>

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

<川崎病の急性期>

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 200 mg(4 mL)/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg(40 mL)/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。

<ギラン・パレー症候群>

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg(8 mL)/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注する。

<好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善>

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg(8 mL)/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

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

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg(8 mL)/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。

<視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)>

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリン G 400 mg(8 mL)/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

投与速度：「V.4. 用法及び用量に関する注意」の項参照

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

<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。特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1 参照]

(解説)

静注用人免疫グロブリン製剤(以下、IVIG)の急速投与により、血圧降下を来す可能性があるので、投与速度に注意して投与すること。

7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。[9.7.1 参照]

(解説)

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

<低又は無ガンマグロブリン血症>

7.3 血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

(解説)

文献⁹⁾において「投与直前の血清IgGトラフ値を500mg/dL以上に保つようにIVIG投与量の増減を図る」とされ、さらに感染症や臨床症状により「適宜投与量を調節することが重要である」とされている。

低又は無ガンマグロブリン血症患者への投与にあたっては、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることから記載した。

V. 治療に関する項目

<川崎病の急性期>

- 7.4 2,000 mg(40 mL)/kg を 1 回投与する場合には、基本的には 7.2 の投与速度を遵守することとするが、目安としては 12 時間以上かけて点滴静注すること。[9.7.1 参照]
- 7.5 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。

(解説)

川崎病の「2,000 mg/kg 1 回投与」の用法・用量追加承認(2003 年 7 月)に伴い、点滴静注時間の目安を記載した⁸⁾。

<好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善>

- 7.6 本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと。4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
- 7.7 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

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

本剤投与後 4 週間は再投与を行わないこと。

<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>

- 7.8 本剤投与開始 4 週間は追加投与を行わないこと。4 週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。

(解説)

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の臨床試験において、4 週間以内の短期間で本剤を追加投与した実績はなく、本剤投与開始 4 週間以内の追加投与に関する有効性及び安全性は確認されていない。本剤投与開始 4 週間は追加投与を行わないこと。

V. 治療に関する項目

<視神経炎の急性期>

- 7.9 本剤投与後4週間は再投与を行わないこと。4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
- 7.10 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること。本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善>

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

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

チャーグ・ストラウス症候群(CSS)、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)

試験成績については、「V.5.(4).1) 有効性検証試験」の「⑤好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」の項参照。

V. 治療に関する項目

<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>

2019年8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)の筋力低下の改善の効能追加

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

慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(CIDP)

多巣性運動ニューロパチー(MMN)

試験成績については「V.5.(4).1) 有効性検証試験」の「⑥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」の項参照。

<視神経炎の急性期>

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

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

視神経炎(ON)

試験成績については、「V.5.(4).1) 有効性検証試験」の「⑥視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)」の項参照。

(2) 臨床薬理試験

反復投与

本剤を1年以上にわたってくり返し投与した症例において、本剤に対する特異的な抗体産生は見られなかった¹⁰⁾。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<臨床効果>

① 低又は無ガンマグロブリン血症

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG) (3 週間ごとに 350~600 mg/kg) の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500 mg/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若しくは低用量 IVIG (3 週間ごとに 200 mg/kg 未満) で治療され、血清 IgG トラフ値が 151 mg/dL 以上 500 mg/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。

なお、安全性については、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%) に副作用が認められた¹¹⁾。

② 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)

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

- i) 有効率は 68.8% (64 例/93 例) であった。
- ii) 血小板数は、投与前 2.7 万/mm³、投与 1 日後 3.8 万/mm³、投与 2 日後 6.6 万/mm³、投与 3 日後 7.8 万/mm³、投与 4 日後 10.2 万/mm³、投与 5 日後 13.2 万/mm³ 及び投与 7 日後 12.8 万/mm³ であった。血小板数はいずれの観察期においても投与前より増加していた。
- iii) 93 例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった 60 例に対する有効率は 63.3% (38 例/60 例) であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった 12 例に対する有効率は 66.7% (8 例/12 例) であった。

なお、安全性については、177 例中 11 例 (6.2%) に副作用 18 件が認められた。主な副作用は、頭痛、発熱各 5 件 (2.8%)、食欲不振、恶心各 2 件 (1.1%) であった¹³⁾。

V. 治療に関する項目

③川崎病

- i) 本剤 200 mg/kg/日を 5 日間投与された 151 症例のうち冠動脈障害が認められなかつた有効以上の症例は 127 例であり、有効率は 84.1% (127 例/151 例) であった。
上記川崎病に対する効果は本剤とアスピリンを併用した 100 症例(有効率 84.0%)、本剤単独の 51 症例(有効率 84.3%)から得られたものである。
なお、安全性については、151 例中 2 例 (1.3%) に副作用 4 件が認められた。発現した副作用は、発熱 2 件 (1.3%)、振戦、口唇チアノーゼ各 1 件 (0.7%) であった¹⁴⁾。
- ii) 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、IVIG 2 g/kg を 1 回投与された原田スコア 4 以上の急性期ハイリスク患児 72 例のうち冠動脈障害が認められなかつた症例は 69 例 (95.8%) であった。
なお、副作用は認められなかつた¹⁵⁾。

④ギラン・バレー症候群

i) 成人

本剤 400 mg/kg/日を 5 日間投与された重症成人患者 23 例において、Hughes の機能グレード尺度が 1 段階以上改善した治療開始 4 週目の改善率は 60.9% (14 例/23 例) であった。
なお、安全性については、23 例中 5 例 (21.7%) に副作用(自他覚症状) 7 件が認められた。主な副作用(自他覚症状)は、皮疹 3 件 (13.0%) であった。また、23 例中 10 例 (43.5%) に本剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動が認められた。主な臨床検査値異常変動は、ALT 上昇 4 件 (17.4%)、AST 上昇、γ-GTP 上昇、白血球減少各 3 件 (13.0%) であった¹⁶⁾。

ii) 小児

本剤 400mg/kg/日を 5 日間投与された重症小児患者 11 例において、Hughes の機能グレード尺度が 1 段階以上改善した治療開始 4 週目の改善率は 81.8% (9 例/11 例) であった。
なお、安全性については、11 例中 2 例 (18.2%) に副作用(自他覚症状) 3 件が認められた。発現した副作用(自他覚症状)は、発熱 2 件 (18.2%)、無菌性髄膜炎 1 件 (9.1%) であった。また、11 例中 4 例 (36.4%) に本剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動が認められた。主な臨床検査値異常変動は、顆粒球減少 3 件 (27.3%)、好酸球增多、髄液細胞数増加各 2 件 (18.2%) であった¹⁷⁾。

V. 治療に関する項目

⑤好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

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

なお、安全性については、23例中14例(60.9%)に副作用21件が認められた。主な副作用は、頭痛4件(17.4%)、ALT上昇3件(13.0%)、倦怠感2件(8.7%)であった¹⁸⁾。

表1. 本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

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

平均値±SD(23例)

*: 対応のあるt検定

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

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

平均値±SD

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

投与群	第I期	第II期	第III期
A群	本剤	プラセボ	プラセボ
B群	プラセボ	本剤	プラセボ
C群	プラセボ	プラセボ	本剤

V. 治療に関する項目

<MMT スコアの評価基準>

スコア	評価	筋力の状態
5	正常	強い抵抗を与えるても完全に運動しうるもの
4	良好	ある程度の抵抗に打ち勝って正常可動域いっぱいに運動できる
3	やや良好	抵抗を加えなければ重力に抗して正常可動域いっぱいに運動できる
2	不良	重力を除外してやれば正常可動域いっぱいに運動できる
1	痕跡	筋のわずかな収縮は起こるが関節は動かない
0	—	筋の収縮がまったくみられない
MMT スコア合計		上肢 9箇所及び下肢 6箇所の左右、計 30 箇所のスコアを累計したもの

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

⑥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

i) 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(CIDP)

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

なお、安全性については、31 例中 11 例 (35.5%) に副作用 14 件が認められた。主な副作用は頭痛 6 件 (19.4%) であった¹⁹⁾。

ii) 多巣性運動ニューロパチー(MMN)

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

なお、安全性については、5 例中 3 例 (60.0%) に副作用 5 件が認められた。主な副作用は頭痛 2 件 (40.0%) であった²⁰⁾。

V. 治療に関する項目

<調整 INCAT スコア>

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

<INCAT スコア>

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

上肢の障害

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

下肢の障害

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

<MRC スコア>

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

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

V. 治療に関する項目

⑦視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

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

なお、安全性については、29例^{注3)}中20例(69.0%)に副作用56件が認められた。主な副作用は、頭痛7件(24.1%)、白血球数減少6件(20.7%)、ALT上昇5件(17.2%)、AST上昇5件(17.2%)であった²¹⁾。

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

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

注3) ステロイドパルス群のうち、有効性評価終了後に本剤を投与した13例を含む。

表1. 投与開始前にに対する投与開始2週間後のlogMAR値の変化量

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

平均値±SD

a) 最小二乗平均値±SE

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

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

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

平均値±SD

V. 治療に関する項目

<比較試験>

①川崎病

i) アスピリンを対照薬とした有効性の検討(200 mg/kg × 5 日間、400 mg/kg × 5 日間)^{22,23)}

目的	アスピリンを対象に、本剤の有効性を検討する。		
対象	川崎病 患児		
試験方法	封筒法による群間比較(対照薬:アスピリン)		
投与方法	試験 I :アスピリン 30～50 mg/kg、本剤 400 mg/kg 5 日間 試験 II :アスピリン 30～50 mg/kg、本剤 200 mg/kg 5 日間		
評価方法	川崎病急性期における、断層心エコー法による冠動脈障害の出現頻度で評価した。なお、冠動脈障害の診断は、厚生省(現、厚生労働省)川崎病研究班の診断基準によった。		
試験成績	<p>冠動脈障害の抑制において、本剤単独群及び本剤とアスピリンの併用群がアスピリン単独群に比し、冠動脈障害の抑制率が有意に高いことが確認された(χ^2 検定)。</p> <p>なお、副作用は、試験 I において、悪寒・発熱が本剤単独群、肝障害がアスピリン単独群で各 1 例発生した。なお、両試験において、本剤によると思われる重篤な副作用の発現はなかった。</p>		
川崎病急性期における冠動脈障害発生率			
試験	治療薬	冠動脈障害発生率(%) (冠動脈障害例／評価例数)	アスピリン単独群 との検定 (χ^2 検定)
試験 I	アスピリン	42.2% (19/45 例)	—
	本剤 400 mg/kg 5 日間 (一部アスピリン併用)	15.0% (6/40 例)	p < 0.01
試験 II	アスピリン	38.8% (19/49 例)	—
	本剤 200 mg/kg 5 日間 (アスピリン併用)	18.4% (9/49 例)	p < 0.05
	本剤 200 mg/kg 5 日間	18.9% (10/53 例)	p < 0.05

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

V. 治療に関する項目

ii) 2 g/kg 単回投与法の有効性の検討¹⁵⁾

目的	川崎病急性期の患児に対する2 g/kg 単回投与法と400 mg/kg 5日間投与法のその有効性、安全性及び医療経済性を比較検討する。															
対象	急性期川崎病患児 203例(原田スコア3項目以下:58例、4項目以上:145例)															
試験方法	無作為化比較試験															
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> 原田スコア4項目以上の川崎病患児を本剤投与群とした。 分割投与群(400 mg/kg/日、5日間連続投与)、単回投与群(2 g/kg、1回投与) 原田スコア3項目以下の川崎病患児にはアスピリンのみを投与した。 アスピリンは急性発熱期には30 mg/kg/日(分3)、非発熱期には5 mg/kg/日(分1)をすべての患児に投与した。 															
評価方法	川崎病急性期における、冠動脈障害の出現頻度、発熱期間で評価した。															
試験成績	単回投与群は分割投与群に比べ、冠動脈障害の発生率が有意に低かった(χ^2 検定、 $p=0.03$)。また、総発熱期間、投与後の発熱期間及び入院期間も有意に短く(t検定、それぞれ、 $p<0.01$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.05$)、総医療費も有意に少なかった(t検定、 $p<0.05$)。なお、副作用は認められなかった。															
<p style="text-align: center;">治療法別冠動脈障害の発生率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>n</th> <th>冠動脈障害の発生率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>原田スコア^{※1}≤3 本剤(-) (n=58)</td> <td>58</td> <td>0 (0/58)</td> </tr> <tr> <td>原田スコア≥4 本剤(+) (n=145)</td> <td>145</td> <td>15.1 (11/73)</td> </tr> <tr> <td>原田スコア^{※1}≤3 本剤(-) (n=73)</td> <td>73</td> <td>15.1 (11/73)</td> </tr> <tr> <td>原田スコア^{※1}≤3 本剤(-) (n=72)</td> <td>72</td> <td>4.2 (3/72)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">冠動脈障害の発生率 (%)</p>		群	n	冠動脈障害の発生率 (%)	原田スコア ^{※1} ≤3 本剤(-) (n=58)	58	0 (0/58)	原田スコア≥4 本剤(+) (n=145)	145	15.1 (11/73)	原田スコア ^{※1} ≤3 本剤(-) (n=73)	73	15.1 (11/73)	原田スコア ^{※1} ≤3 本剤(-) (n=72)	72	4.2 (3/72)
群	n	冠動脈障害の発生率 (%)														
原田スコア ^{※1} ≤3 本剤(-) (n=58)	58	0 (0/58)														
原田スコア≥4 本剤(+) (n=145)	145	15.1 (11/73)														
原田スコア ^{※1} ≤3 本剤(-) (n=73)	73	15.1 (11/73)														
原田スコア ^{※1} ≤3 本剤(-) (n=72)	72	4.2 (3/72)														

※1: 原田スコア

- ① 男児
- ② 年齢 12カ月未満
- ③ 白血球数 12,000 /mm³ 以上
- ④ 血小板数 350,000 /mm³ 未満
- ⑤ CRP 4.0 mg/dL 以上(3+以上)
- ⑥ ヘマトクリット 35 %未満
- ⑦ 血清アルブミン 3.5 g/dL 未満
 - 第9病日までのデータで判定
 - 上記7項目中4項目以上を満たす場合にIVIGの適応とする
 - 経過中のもっとも不良な値を採用して判定する

V. 治療に関する項目

試験成績 (続き)	川崎病に対する用法別 IVIG 療法の治療効果及び医療費の比較			
	項目	分割投与群 (n=73)	単回投与群 (n=72)	検定※3
総発熱※2 期間(日)	9.2±5.2	7.5±1.8	p<0.01	
投与後の発熱期間(日)	3.6±5.2	1.6±1.3	p<0.01	
CRP 陽性日数(日)	11.2±8.0	8.9±5.1	p<0.05	
入院期間(日)	15.9±7.2	13.1±6.0	p<0.05	
総医療費(万円)	69.6±16.7	63.1±12.4	p<0.05	

※2 : 体温(直腸又は口内)≥37.5°C
※3 : Student's t-test

V. 治療に関する項目

②ギラン・バレー症候群¹⁶⁾

目的	ギラン・バレー症候群を対象とし、本剤 400 mg/kg/日、5 日間連日静脈投与における運動機能尺度改善による有効性及び安全性を、血漿交換療法(PE)を対照として検討する。
対象	ギラン・バレー症候群患者 47 例（本剤群:23 例、PE 群:24 例） <選択基準> (1) 発症から 2 週間以内(4 週間以内を限度として)治療開始可能な入院症例 (2) Hughes の機能グレード尺度(FG)でレベル 4、5 度の症例(但し、症状が進行性の場合は 3 度の症例も含む) (3) PE、副腎皮質ステロイド剤、免疫グロブリン療法未実施の症例 (4) PE が施行可能な症例
試験方法	多施設非盲検比較試験オープン、中央登録と無作為割付けによる。
投与方法	(1) 本剤群 : 400 mg/kg/日にて 5 日間連日静脈投与する。 (2) PE 群 : 総交換血漿量として 200～250 mL/kg を上限とし、原則として初回治療開始から 2 週間以内に 4～5 回施行する。4 週間以内に 7 回を限度とする。
評価項目	主要評価項目: Hughes の機能グレード尺度(FG)の 1 段階改善に要する日数 副次評価項目: 治療開始から 12 週までの FG 平均値の推移
判定基準	Hughes の機能グレード尺度(FG)を用いた。 0 : 健康 1 : 軽微な神経症状で、走ることは可能(手作業は可能) 2 : 歩行器、杖あるいは支えなしで 5 m 以上歩行可能であるが、走ることは不能(手作業は不能) 3 : 歩行器、杖を用いて、あるいは支えられて 5 m の歩行が可能 4 : ベッド上あるいは椅子上に限定 5 : 換気補助を要する 6 : 死亡
試験成績	<主要評価項目> FG の 1 段階改善に要する日数はカプランマイヤー曲線による 50% 値で、本剤群 14 日(25% 値 7 日、75% 値 42 日)、PE 群 20 日(25% 値 5.5 日、75% 値 35 日)であり、両群の経過に有意差は認められなかった($p=0.853$ 、一般化 Wilcoxon 検定)。 <副次評価項目> 治療開始から 12 週までの FG 平均値の推移 FG 前値及び治療開始から 12 週までの FG 推移は、両群ともに 2 週目以降に有意な改善が認められた(Wilcoxon 検定: $p=0.05 \sim 0.001$)。 <安全性> 概括安全度は、「安全」「ほぼ安全」「やや問題がある」「問題がある」の 4 段階で判定した。その結果、安全率は本剤群 56.5%(13/23 例)、PE 群 58.3%(14/24 例)であった。その内訳は本剤群「安全」13 例、「ほぼ安全」10 例、PE 群「安全」14 例、「ほぼ安全」4 例、「やや問題がある」6 例であった。 なお、23 例中 5 例(21.7%)、7 件に副作用が認められ、皮疹 3 件(13.0%)、発熱、頭痛、倦怠感、汎血球減少が各 1 件(4.3%)であった。また、本剤との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は、23 例中 10 例(43.5%)、26 件みられ、ALT 上昇 4 件(17.4%)、AST 上昇、γ-GTP 上昇、白血球減少が各 3 件(13.0%)、顆粒球減少、好酸球增多、尿蛋白陽性、髓液蛋白增加が各 2 件(8.7%)等であった。なお、本剤群において死亡例は認められなかつ

V. 治療に関する項目

試験成績 (続き)	た。PE群において死亡例が1例(4.3%)あったが因果関係は否定された。また症状の悪化による投与中止が本剤群、PE群とも、各1例(4.3%)であった。
--------------	---

V. 治療に関する項目

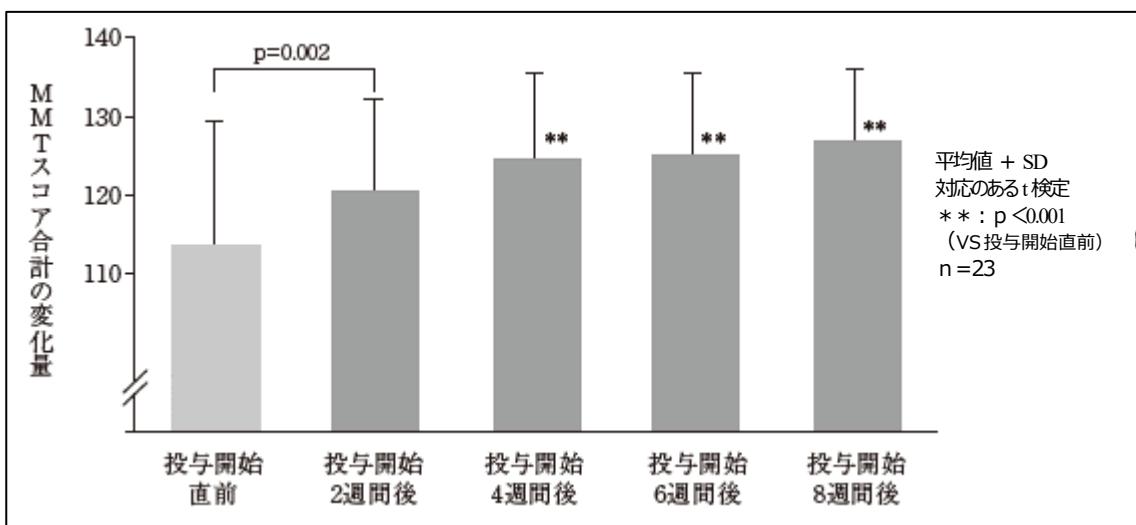
③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善¹⁸⁾

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

V. 治療に関する項目

試験成績 (続き)	<p>は-4.0(95%信頼区間:-8.5~0.5)、プラセボ投与群であるB+C群では-0.5(95%信頼区間:-1.4~0.4)であり、本剤投与群の変化量がプラセボ投与群を有意に上回った(群間差:-3.5、95%信頼区間:-6.5~-0.4、2標本t検定:p=0.028)。MMTスコア3以下は日常生活を営むのに不自由な状態であり、本剤はプラセボに比べて障害の重い箇所を改善することが示された。</p> <p><安全性></p> <p>安全性の解析は安全性解析対象である23例(A群8例、B群8例、C群7例)を対象として実施した。本剤投与後における有害事象は全群をまとめて22例(95.7%)59件認められた。このうち副作用は14例(60.9%)21件認められた。</p> <p>内訳は神経系障害(頭痛)が3例(13.0%)4件、皮膚及び皮下組織障害(紅斑、紫斑)が2例(8.7%)2件、全身障害及び投与局所様態(胸痛、注射部位そう痒感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、注射部位腫脹)が6例(26.1%)7件、臨床検査、末梢性浮腫、発熱、注射部位腫脹)が6例(26.1%)7件、臨床検査値異常[ALT増加、AST増加、血中LDH増加、γ-GTP増加、血小板数減少、白血球数減少]が5例(21.7%)8件であった。</p>
--------------	---

本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量(主要評価項目)



本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

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

平均値±SD(23例)

*: 対応のあるt検定

V. 治療に関する項目

第Ⅰ期の本剤及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからの
MMTスコア合計の変化量(副次評価項目)

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

平均値±SD

V. 治療に関する項目

④慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(CIDP)¹⁹⁾

目的	CIDP患者に対する本剤400mg/kg/日、5日間連日静脈投与の投与開始3週間後の有効性及び安全性を検討する。
対象	<p>慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(CIDP)患者 31例</p> <p>＜選択基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同意取得時点で20歳以上、75歳未満 ・同意取得時点までに欧州神経学会議／末梢神経学会(EFNS/PNS)診断基準が定義するDefinite CIDPまたはProbable CIDPに該当 ・投与開始前検査で、INCAT Overall Disability Sum Scale(INCATスコア合計)が2ポイント以上9ポイント以下の障害のある患者(ただし、スコア合計が2ポイントの患者は、下肢のみで2ポイントの障害があること) <p>＜除外基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CIDPのうち、純粹感覺型 CIDP ・多巣性運動ニューロパチー(MMN) ・その他の末梢神経障害(ニューロパチー)を有する患者 等
試験方法	多施設共同、非盲検、非対照、投与前後比較試験(国内第Ⅲ相試験)
投与方法	本剤400mg/kg/日を5日間連日静脈投与した。 第2クール投与基準 ^{*1} を満たす場合には、投与開始4週後に本剤400mg/kg/日を5日間静脈内点滴投与した。
評価項目	<p>＜主要評価項目＞</p> <p>本剤の投与開始前から投与開始3週間後に調整INCATスコア合計が1ポイント以上減少した被験者割合</p> <p>＜副次評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調整INCATスコア:投与開始4週間後、7週間後(第2クール)に1ポイント以上減少した被験者割合、投与開始前、3週間後、4週間後のスコア合計 ・MRCスコア合計:投与開始3週間後、7週間後(第2クール)に1段階以上増加した被験者割合 ・握力:投与開始3週間後、7週間後(第2クール)の変化量 ・ISS^{*2}:投与開始3週間後、7週間後(第2クール)の変化量
解析計画	<p>＜主要評価項目＞</p> <p>投与開始前から投与開始3週間後に調整INCATスコア合計が1ポイント以上減少した被験者割合とその95%信頼区間を算出する(期待値:40%、閾値:15%)。なお、投与開始3週間後のデータが欠測の場合、無効例として扱う。</p> <p>＜副次評価項目(欠測例の扱い)＞</p> <p>被験者割合を求める解析では無効例(INCATスコア合計が1ポイント以上減少していない、あるいはMRCスコア合計が1段階以上増加していない)として扱い、記述統計量や変化量の記述統計量を求める場合は除外する。</p>

V. 治療に関する項目

試験成績	<p>有効性の解析は 31 例を対象に実施した。</p> <p>＜主要評価項目＞</p> <p>本剤の投与開始 3 週間後に調整 INCAT スコア合計が 1 ポイント以上減少した被験者割合は、67.7% (21/31 例) で、事前に規定した期待値(40%)を上回った。また、95%信頼区間は 48.6-83.3% で、下限値は事前に規定した閾値(15%)を上回った。</p> <p>＜副次評価項目＞</p> <p>本剤の投与開始 4 週間後に調整 INCAT スコア合計が 1 ポイント以上減少した被験者割合は 74.2% (23/31 例、95%信頼区間 55.4～88.1%) であった。本剤の投与開始前、投与開始 3、4 週間後の調整 INCAT スコア合計の平均値±SD は、それぞれ 3.8±1.1、2.6±1.3、2.5±1.3 であった。本剤の投与開始 3 週間後に MRC スコア合計が 1 段階以上増加した被験者割合は 74.2% (23/31 例、95%信頼区間 55.4～88.1%) であった。本剤の投与開始 3 週間後の握力の変化量の平均値±SD は、利き手が 11.040 ± 17.479 kPa、非利き手が 9.037 ± 19.185 kPa であった。本剤の投与開始 3 週間後の ISS 合計の変化量の平均値±SD は -1.5 ± 3.5 であった。</p> <p>＜安全性＞</p> <p>副作用は 31 例中 11 例 (35.5%)、14 件に認められた。試験中止に至った有害事象は 1 例 1 件で、治験薬投与中に蕁麻疹が発現したために投与を中止した。副作用の内訳は、頭痛 5 例 (16.1%) 6 件、脱水、恶心、肝機能異常、湿疹、紅斑、発疹、蕁麻疹及び白血球数減少が各 1 例 (3.2%) 1 件であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。</p>
------	--

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

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

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

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

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

V. 治療に関する項目

⑤多巣性運動ニューロパチー(MMN)²⁰⁾

目的	MMN 患者に対する本剤 400 mg/kg/日、5 日間連日静脈投与の投与開始 2 週後の有効性及び安全性を検討する。
対象	<p>多巣性運動ニューロパチー(以下、MMN)患者 5 例</p> <p>＜選択基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同意取得時点で 20 歳以上、75 歳未満 ・同意取得時点までに EFNS/PNS 診断基準が定義する Definite MMN または Probable MMN に該当 ・投与開始前検査で、上肢筋において MRC スコア 4+ 以下となる障害を 1 カ所以上有し、かつ MRC スコア合計が 98 以下の患者 <p>＜除外基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(CIDP) ・運動神経障害を発症している患者 等
試験方法	多施設共同、非盲検、非対照、投与前後比較試験(国内第Ⅲ相試験)
投与方法	本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日静脈投与した。 第 2 クール投与基準 ^{※1} を満たす場合には、投与開始 4 週間後に本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日静脈投与した。
評価項目	<p>＜主要評価項目＞</p> <p>本剤の投与開始前から投与開始 2 週間後に MRC スコア合計が 1 段階以上増加した被験者数</p> <p>＜副次評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・握力 : 投与開始 2 週間後、4 週間後の変化量 ・MRC スコア合計 : 投与開始 4 週間後に 1 段階以上増加した被験者数 ・GNDS^{※2} : 投与開始 2 週間後、4 週間後に 1 段階以上減少した被験者数
試験成績	<p>＜主要評価項目＞</p> <p>本剤の投与開始 2 週間後に MRC スコア合計が 1 段階以上増加した被験者数は 5 例中 4 例であった。</p> <p>＜副次評価項目＞</p> <p>本剤の投与開始 2、4 週間後の握力の変化量の平均値±SD は、利き手がそれぞれ 12.10 ± 10.01 kPa、19.10 ± 15.82 kPa、非利き手がそれぞれ 13.30 ± 10.42 kPa、18.00 ± 13.66 kPa であった。本剤の投与開始 4 週間後に MRC スコア合計が 1 段階以上増加した被験者数は 5 例中 4 例であった。本剤の投与開始前、投与開始 2、4 週間後の MRC スコア合計の平均値±SD は、それぞれ 89.40 ± 14.23、92.40 ± 15.89、92.80 ± 16.10 であった。本剤の投与開始 2、4 週間後に GNDS が 1 段階以上減少した被験者数はいずれも 5 例中 3 例であった。</p> <p>＜安全性＞</p> <p>副作用は 5 例中 3 例 (60.0 %)、5 件に認められた。副作用の内訳は、頭痛が 2 例 (40.0 %) 2 件、白血球減少症、下痢及び湿疹が各 1 例 (20.0 %) 1 件であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至る有害事象は認められなかった。</p>

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

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

上肢 : 手や腕の障害(ファスナーやボタンの開け閉め、紐の扱い、洗髪・整髪、食事など)

0(問題なし) ~ 5(いずれも不可)

下肢 : 歩行の障害(杖・補助具の要否、屋内・屋外での移動手段など)

0(問題なし) ~ 5(通常、室内で車椅子使用)

V. 治療に関する項目

⑥視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)²¹⁾

目的	本剤 400 mg/kg/日、5 日間連日静脈投与における有効性及び安全性をステロイド剤対照比較試験により評価する。
対象	<p>ステロイド剤が効果不十分な視神経炎患者 32 例（本剤群:16 例、ステロイドパルス群:16 例）</p> <p>＜選択基準＞ 以下のすべてを満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 同意取得時点で 20 歳以上、80 歳未満の患者 (2) 急性発症(再発を含む)した視神経炎の患者 (3) 視神経造影 MRI で視神経の腫大と造影所見陽性を認める患者 (4) 発症後にステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3 日間点滴静注)を実施し、ステロイドパルス療法開始 7 日後の logMAR 値が 1.0 を超え(小数視力 0.1 未満)かつステロイドパルス療法開始前と比較して 0.3 以上の改善を認めない患者 <p>＜主な除外基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・下肢筋力低下、歩行障害、下肢の知覚障害、排尿障害などの脊髄炎徴候がみられる患者 (以前に脊髄炎を発症している場合は新たな脊髄炎徴候のみられる患者) ・以下に示すような視神経炎以外の他の眼疾患に起因する視力低下を認め、治験責任医師または治験分担医師が不適格と判断した患者 虚血性視神経症、圧迫性視神経症、外傷性視神経症、中毒性視神経症、遺伝性視神経症 ・視神経発症前 8 週間にステロイドパルス療法を実施した患者 ・同意取得日の前 8 週間に免疫グロブリン製剤、血漿交換療法(免疫吸着療法を含む)、リンパ球除去療法、放射線療法を実施した患者
試験方法	多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較対照試験(国内第III相試験)
投与方法	<p>発症後に実施するステロイドパルス療法が効果不十分な場合に、本剤群とステロイドパルス群に無作為に割り付け、発症から 3 週間以内に以下の投与方法で治療を開始した。</p> <p>＜本剤群＞</p> <p>本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日静脈投与し、投与開始 2 週間後に生理食塩液 500 mL/日を 5 日間投与した。</p> <p>＜ステロイドパルス群＞</p> <p>メチルプレドニゾロン*1,000 mg/日を 3 日間、その後生理食塩液 500 mL/日を 2 日間投与し、投与開始 2 週後に本剤 400 mg/kg/日を 5 日間連日静脈投与した。</p> <p>* : メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム: 視神経炎の効能・効果はないが、1,000 mg/日の 3 日間投与は保険上で処方が認められている(保医発 0915 第 1 号 平成 21 年 9 月 15 日)。</p> <p>＜本剤再投与基準＞</p> <p>治験薬投与後の logMAR 値が治験薬投与前に對し 0.3 以上の改善した被験者が、投与開始 6~12 週後に 0.3 以上悪化した場合は、本剤を再投与した。</p>

V. 治療に関する項目

評価項目	<p>＜主要評価項目＞ 投与開始前に対する投与開始 2 週間後の視力(logMAR 値)の変化量</p> <p>＜副次評価項目＞</p> <ul style="list-style-type: none"> • 視力(logMAR 値) <ul style="list-style-type: none"> ①投与開始 2 週後に logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数(追加解析) ②logMAR 値が 1.0 以下に改善した被験者数(投与開始 1、2、4、6、8、10、12 週後) • 視野 <ul style="list-style-type: none"> ①静的視野の MD 値の変化量(投与開始 2 週後)(追加解析)、変化量の推移(追加解析) ②動的視野の投与開始前に対する投与 2 週後の改善度別の被験者数 • 中心フリッカー値[critical flicker frequency: CFF(近大式)] <ul style="list-style-type: none"> 変化量の推移(追加解析) <p>＜部分集団解析＞ <u>抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の logMAR 値の投与開始前に対する変化量(投与開始 2 週後)</u></p>
解析計画	<p>本治験での統計解析は、統計解析計画書及びデータ固定後に作成した追加解析計画書に基づき実施した。なお、追加解析では、有効性の副次評価項目及びそれについての抗 AQP4 抗体(陽性・陰性)別の部分集団解析を行った。主要評価項目については、追加解析は実施していない。また、logMAR 値の解析では、logMAR 値 2.0 以上の評価(指標弁、手動弁など)はすべて logMAR 値 2.0 と置き換えた。</p> <p>＜主要評価項目＞ FAS を対象に、投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量の薬剤群間の比較に関して、スクリーニング時の抗 AQP4 抗体陰性・陽性を因子とする分散分析により行った。また、投与群ごとに最小二乗平均値と SE 及び群間差とその 95%信頼区間を算出した。 データ取扱基準考慮後の投与開始 2 週後の logMAR 値が存在せず欠測である場合でも、1 回目の治験薬投与後の logMAR 値が存在する場合には、投与開始 2 週後に一番近い時期に測定された値を投与開始 2 週後の値として補完した。</p> <p>＜副次評価項目＞ FAS 及び PPS を対象に解析を行った。欠測の補完を行わない解析を中心であったが、視力(logMAR 値)の各時点での測定値及びその変化量の解析については、主要評価項目と同様に投与開始 2 週後の欠測を補完した解析も行った。また、それ以外にも必要に応じて、追加解析で同様に欠測を補完した解析を行った。基本的な解析として、各時点(「投与開始 2 週後(欠測補完あり)」を含む)、投与群ごとに、連続変数については記述統計量(被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値)の算出、カテゴリカル変数については各時点での被験者数及びその割合の算出を行った。さらに、投与開始前からの変化量に関しては対応のある t 検定と 2 標本 t 検定による群間比較及び群間差とその 95%信頼区間の算出を行った。また、カテゴリー分類した場合の被験者の割合については、Fisher の直接確率計算法による群間比較や Newcombe による 95%信頼区間の算出を行った(評価項目によってはこれらの解析が事前の解析計画に含められていないものもあり、その場合には追加解析で行った。承認申請の審査の過程で評価された追加解析結果について、試験成績に示す)。</p> <p>＜抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の解析＞ 再投与以外のデータを対象に、視力(logMAR 値)に関して抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の追加解析として、投与開始前からの変化量に関して対応のある t 検定、2 標本 t 検定による群間比較及び群間差とその 95%信頼区間の算出を行った。</p>

V. 治療に関する項目

試験成績	<p>＜主要評価項目＞</p> <p>抗 AQP4 抗体陽性・陰性を因子とする分散分析により投与開始前に対する投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量について、欠測を補完し、投与群間で比較した結果、優越性は検証されなかった ($p=0.160$)。また、logMAR 値の変化量の最小二乗平均値は、本剤群とステロイドパルス群でそれぞれ -0.631、-0.280 となり、群間差は -0.352 であった (95%信頼区間 -0.850～0.147)。</p> <p>＜副次評価項目＞</p> <p>①logMAR 値が投与開始前から 0.3 以上改善した被験者数(投与開始 2 週後)</p> <p>欠測を補完した場合の、投与開始 2 週後における logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数(割合)は、本剤群で 16 例中 12 例 (75. 0%)、ステロイドパルス群で 16 例中 5 例 (31.3%) であり、本剤群は対照群に比して logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者の割合が大きかった(群間差 0.438、Newcombe による 95%信頼区間 0.0921～0.6637、追加解析)。</p> <p>②logMAR 値の投与開始前に対する変化量の推移</p> <p>投与開始前に対する logMAR 値の変化量は、本剤群では、すべての時点で投与開始前と比較して減少した ($p<0.05$、対応のある t 検定)。ステロイドパルス群では投与開始 4 週後以降で減少した ($p<0.05$、対応のある t 検定)。</p> <p>③logMAR 値が 1.0 以下に改善した被験者数</p> <p>投与開始 2 週後における logMAR 値が 1.0 以下(小数視力 0.1 以上)に改善した被験者数(割合)は、本剤群 16 例中 7 例 (43.8%)、ステロイドパルス群 13 例中 3 例 (23.1%) であった。</p> <p>④静的視野の MD 値の投与開始前に対する変化量(投与開始 2 週後)</p> <p>Humphrey 視野計で測定した MD 値について、欠測を補完した場合の投与開始 2 週後の変化量の平均値±SD は、本剤群 9.258 ± 8.296 dB、ステロイドパルス群 3.175 ± 6.167 dB で、本剤群がステロイドパルス群を上回った ($p=0.030$、2 標本 t 検定; 95%信頼区間 0.616～11.550、追加解析)。</p> <p>⑤動的視野の投与開始前に対する改善度別の被験者数(投与開始 2 週後)</p> <p>Goldmann 視野計で測定した動的視野の投与開始前に対する改善度(改善、不变、悪化)*が“改善”と判断された被験者数(割合)は、投与開始 2 週後において、本剤群で 16 例中 15 例 (93.8%)、ステロイドパルス群で 13 例中 11 例 (84.6%) であり、統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.481$、2 標本 Wilcoxon 検定)。</p> <p>* 改善度:投与開始前との比較で、主治医より判断された。</p> <p>⑥CFF の投与開始前に対する変化量の推移</p> <p>投与開始 2 週後における変化量の平均値±SD は、本剤群 9.0 ± 7.9 Hz ($p=0.002$、対応のある t 検定、追加解析)、ステロイドパルス群 5.6 ± 8.7 Hz ($p=0.048$、対応のある t 検定、追加解析) であった。</p> <p>⑦抗 AQP4 抗体陽性・陰性別の部分集団解析</p> <p>抗 AQP4 抗体陽性例 (5.0 U/mL 以上) では、投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量の平均値±SD について、本剤群 (11 例) とステロイドパルス群 (12 例) を比較した結果、p 値は 0.050 であった (2 標本 t 検定、95%信頼区間 -1.210～0.001、追加解析)。また、抗 AQP4 抗体陰性例 (5.0 U/mL 未満) では、投与開始 2 週後の logMAR 値の変化量の平均値±SD について、本剤群 (5 例) とステロイドパルス群 (4 例) を比較した結果、p 値は 0.521 であった (2 標本 t 検定、95%信頼区間 -0.981～1.585、追加解析)。</p>
------	---

V. 治療に関する項目

試験成績 (続き)	<p><安全性></p> <p>本剤群及びステロイドパルス群での本剤投与後以降に発現した副作用は 29 例中 20 例 (69.0%)、56 件であった。主な副作用は頭痛が 7 例(24.1%)7 件、白血球数減少 6 例 (20.7%)6 件、ALT 増加、AST 増加が各 5 例(17.2%)5 件、肝機能検査異常、発疹、倦怠感、発熱が各 2 例(6.9%)2 件であった。</p> <p>メチルプレドニゾロン投与後に発現した副作用は、ステロイドパルス群でのメチルプレドニゾロン投与開始から本剤投与開始前までに発現した、合計 16 例で評価した。16 例中 10 例 (62.5%)23 件に副作用が認められ、主な副作用は不眠症が 2 例(12.5%)2 件であった。</p> <p>重篤な副作用は、本剤群では肝機能異常、食欲減退の 2 例(12.5%)2 件、ステロイドパルス群ではうつ病と薬物性肝障害の 2 例(12.5%)2 件が認められた。ステロイドパルス群で重篤な副作用と判断されたうつ病の 1 例(6.3%)1 件は 2 回目の本剤投与前に、薬物性肝障害の 1 例(6.3%)1 件は 2 回目の本剤投与後に発現していた。治験中止に至った副作用は本剤群では肝機能異常の 1 例(6.3%)1 件、ステロイドパルス群でうつ病の 1 例(6.3%)1 件であった。</p> <p>本剤再投与後、本剤群 2 例(100%)、2 件に副作用が認められた。副作用の内訳は、発熱及び血中 LDH 増加であった。本剤再投与後、重篤な副作用は認められなかった。</p>
--------------	--

投与開始 2 週間後において投与開始前から logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数

(副次評価項目)

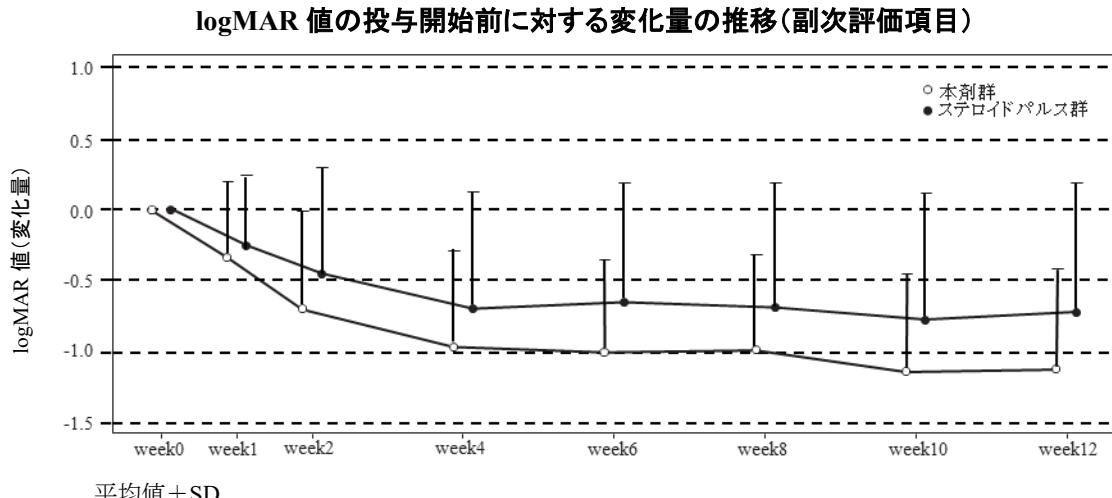
投与群	logMAR 値が 0.3 以上改善した被験者数(割合(%)) ^{a)b)}	割合の群間差 [95%信頼区間] ^{c)}
本剤(16 例)	12(75.0)	0.438[0.0921, 0.6637]
ステロイドパルス(16 例)	5(31.3)	

a) 投与開始 2 週間後の logMAR 値が欠測の場合は、投与開始日以降、投与開始 2 週間後に一番近い時期に測定された logMAR 値で補完した。

b) Fisher 直接確率計算法による検定: p=0.032

c) Newcombe による 95%信頼区間

V. 治療に関する項目



<投与方法>

本剤群 : 投与開始 1 日目 (week0) から本剤 5 日間静脈内点滴投与し、投与開始 14 日目 (week2) から生理食塩液を 5 日間投与。

ステロイドパルス群 : 投与開始 1 日目 (week0) からメチルプレドニゾロン 3 日間、その後、生理食塩液を 2 日間、投与開始 14 日目 (week2) から本剤 5 日間静脈内点滴投与。

<投与開始前からの対応のある t 検定>

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

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

<logMAR 値の小数視力値への換算表>

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

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

測定距離 5 m
換算小数視力値 = $10^{-\log\text{MAR}}$

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

ギラン・バレー症候群(小児)¹⁷⁾

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

<有効性評価>

主要評価である Hughes の機能グレード尺度(FG)1段階改善に要する日数は、カプランマイヤー曲線から50%値で10日であった。FGが2段階改善する日数は50%値で27日であった。

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

<安全性評価>

11例中2例(18.2%)に副作用(自他覚症状)3件が認められた。発現した副作用(自他覚症状)は、発熱2件(18.2%)、無菌性髄膜炎1件(9.1%)であった。

また、11例中4例(36.4%)に本剤との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動が認められた。主な臨床検査値異常変動は、顆粒球減少3件(27.3%)、好酸球增多、髄液細胞数増加各2件(18.2%)であった。

V. 治療に関する項目

(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

ギラン・バレー症候群(GBS)の使用成績調査結果の概要²⁴⁾

目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	調査期間 (再審査期間) 2000年12月12日～2010年12月11日
	調査方法 全例調査方式
	調査対象 113 施設から本剤が投与された調査票 1,270 票(1,218 症例)を収集 安全性解析対象症例 : 1,184 例 1,335 エピソード 有効性解析対象症例 : 1,154 例 1,303 エピソード (初回投与 1,142 エピソード、再投与 161 エピソード)
	観察時期及び 観察期間 本剤投与開始から 4 週後(4 週以内に退院した場合は退院時)
	有効性の評価 二つの指標を用い、エピソード別に評価する。 ①Hughes の機能グレード尺度(Hughes Functional Grade Scale;FG)における 1段階以上の改善率 ②FG1段階改善日数(Kaplan-Meier 曲線による 50%推定値)
調査結果	安全性 安全性解析対象症例 1,184 例のうち 380 例に 696 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 32.1% (380/1,184 例)。 <投与毎(以下、エピソード)での副作用発現率> 初回投与エピソード 30.5% (356/1,169 例) 再投与エピソード 24.7% (41/166 例)
	有効性 <初回投与エピソード> ①FG1段階以上改善率は、69.4% (761/1,097 例) ②FG1段階改善日数は、12 日であった。 <再投与エピソード> ①FG1段階以上改善率は、53.8% (84/156 例) ②FG1段階改善日数は、28 日以上であった。

V. 治療に関する項目

2) 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

①川崎病の急性期(2 g/kg単回投与)の使用成績調査結果の概要²⁵⁾

目的		本剤の 2 g/kg 単回投与の用法・用量の追加承認に伴う、2 g/kg 単回投与の安全性及び有効性データの収集
調査方法	調査期間	2003 年 8 月 1 日～2006 年 7 月 31 日までの 3 年間
	調査方法	プロスペクティブな中央登録方式
	調査対象	<p>全国 303 施設から本剤が投与された 2,332 例 安全性解析対象症例、有効性解析対象症例 :2,235 例 初回治療の有効性解析対象例:2195 例(内、選択基準適用症例:1,575 例) 追加治療のみ有効性解析対象例:40 例(初回治療が他社 IVIG) 初回治療のみ有効性解析対象例:1,826 例(内、選択基準適用症例:1,357 例) 初回+追加治療の有効性解析対象例:318 例(内、選択基準適用症例:19 例) (追加、併用治療に他社 IVIG を除く) 投与量別では、初回と追加治療を合わせて、2g/kg × 1 日投与が全体の 63.1%、1g/kg × 1 日投与が全体の 35.0%となり、単回大量投与は、合わせて 98.1%であった。</p>
	観察時期及び観察期間	・本剤投与開始から 30 病日又は退院時までを観察
	安全性の評価	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用 ・重点調査項目 <ul style="list-style-type: none"> ①ショック又はショックが疑われる症状に関する有害事象 ②心不全に関する有害事象 ③溶血性貧血に関する有害事象
	有効性の評価	<p>＜評価項目＞ 医師判定による有効率、冠動脈の心断層エコー所見、解熱効果(解熱までの時間)の 3 項目</p> <p>＜有効性解析対象基準＞ 年齢、治療開始病日、治療用併用薬剤及び先天性疾患などの合併症を有しないなど選択基準を設けた。</p>
調査結果	安全性	<p>＜副作用＞ 安全性解析対象症例 2,235 例のうち 100 例に 128 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 4.47 % (100/2,235 例)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主な副作用(10 件以上)は、発疹 23 件(1.03%)、肝機能異常 18 件(0.81%)であった。 ・ 重篤な副作用は、0.54% (12/2,235 例) に発現した。内訳は、肝機能異常 3 件、心不全 3 件、無菌性髄膜炎 3 件、冠動脈疾患 1 件、肝障害 1 件、好酸球数増加 1 件、好中球数減少 1 件であった。 ・ 分割投与群の症例数が単回投与群に比し、症例数が顕著に少なかったため、両群の比較ができなかった。

V. 治療に関する項目

調査結果 (続き)	安全性(続き)	<p><重点調査項目></p> <p>①ショック又はショックが疑われる症状に関する有害事象 副作用としての「ショック」は認められなかつたが、「ショックが疑われる症状」と考えられるものは「血圧低下」、「低体温」が各 3 例 3 件認められた。</p> <p>②心不全に関する有害事象 「心不全」が 5 例(0.22 %)認められた。</p> <p>③溶血性貧血に関する有害事象 報告はなかつた。</p>
	有効性	<p><医師判定による有効率></p> <p>初回治療時における医師判定有効率は 89.2 %(1,368/1,533 例) 追加治療時における医師判定有効率は 86.2 %(156/181 例)</p> <p><冠動脈の心断層エコー所見></p> <p>本剤投与前の心断層エコー所見が正常の場合の異常率 初回治療のみ : 1.3%(14/1,077 例) 初回+追加治療 : 15.9%(24/151 例)</p> <p><解熱効果(解熱までの時間)></p> <p>48 時間以内の解熱率は、 初回治療時 : 73.8%(1,141/1,547 例) 追加治療時 : 57.9%(103/178 例)</p>

V. 治療に関する項目

②「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)における神経障害の改善」の使用成績調査方法及び結果の概要

目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	調査期間 2010年1月～2019年10月(実施期間)
	調査方法 中央登録方式による全例調査
	調査対象 本剤が投与された好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(以下、EGPA)における神経障害患者 収集症例数 681 例 1,208 エピソード ^{注1)} 安全性解析対象症例数 635 例 1,143 エピソード 有効性解析対象症例数 634 例 1,142 エピソード
	観察期間 本剤の投与開始日から 2 年間
有効性の評価	<医師による有効性評価> 患者の血管炎症状、MMT(徒手筋力テスト、個々の筋肉の筋力を個別に評価する方法)、MBI(日常の生活活動の評価指標)、VAS(自覚症状の評価指標)及びその他の各種検査の結果を踏まえ、本剤投与前の症状と比較して患者の神経障害症状の改善状況を評価時期ごとに総合的に、医師が 5 段階(寛解、軽快、不变、悪化、判定不能)で判定した。 <再投与時の有効性> 再投与理由を「効果不十分」、「再発・再燃」、「その他(1 回目で改善傾向にあったが更なる回復を期待して投与等)」の 3 区分に分類し、医師の有効性評価を採用し再投与前後の改善率を求めた。評価時期として 12 週後の評価(12 週後の評価がない場合は 4 週後の評価)を採用した。
調査結果	安全性 安全性解析対象 635 例中 77 例(12.1%)に 149 件の副作用が認められた。 主な副作用は、頭痛 8 例(1.3%)、喘息 7 例(1.1%)、発熱、血小板数減少各 6 例(0.9%)等であった。
	有効性 <医師による有効性評価> 改善割合(改善率) ^{注2)} は、4 週後は 1,016 エピソード中 659 エピソード(64.9%)、12 週後は 680 エピソード中 407 エピソード(59.9%)、24 カ月後は 276 エピソード中 203 エピソード(73.6%)であった。 <再投与時の有効性> 再投与理由別の再投与前後の改善割合(改善率)は、再投与理由が「効果不十分」の場合、投与前は 260 エピソード中 137 エピソード(52.7%)、投与後は 328 エピソード中 172 エピソード(52.4%)、再投与理由が「再発・再燃」の場合、投与前は 96 エピソード中 67 エピソード(69.8%)、投与後は 153 エピソード中 96 エピソード(62.7%)、再投与理由が「その他」の場合、投与前は 15 エピソード中 11 エピソード(73.3%)、投与後は 20 エピソード中 13 エピソード(65.0%)であった。

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

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

V. 治療に関する項目

③視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)に関する一般使用成績調査(実施中)

使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とする。

目的		本剤の使用実態下での安全性及び有効性の把握
調査方法	調査期間	2019年12月～2028年12月までの9年間
	調査方法	中央登録方式による全例調査とし、観察期間は本剤投与後12週間
	調査対象	本剤が投与されたON患者全症例(調査予定例数:250例)
	安全性検討事項	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

V. 治療に関する項目

(7) その他

電子添文

「17. 臨床成績」の項

17.2 製造販売後調査等

<重症感染症における抗生物質との併用>

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

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

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

安全性評価対象 321 例中 14 例(4.4%)に副作用 21 件が認められた。主な副作用は、悪寒 4 件(1%)、嘔気(嘔吐)3 件(1%)、皮疹(発疹)、そう痒感、発熱、総ビリルビン上昇各 2 件(1%)であった。

V. 治療に関する項目

IVIG 再評価のための市販後臨床試験の成績の概要²⁶⁾

目的	重症感染症に対する静注用人免疫グロブリン製剤(IVIG)の抗生物質との併用効果の検証									
対象	広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない以下の重症感染症の入院患者682例。年齢は16歳以上70歳以下で性別は問わない。 ①敗血症、②敗血症疑い、③肺炎などの呼吸器感染症、④尿路感染症、⑤外傷・熱傷・術後の二次感染(縫合不全による二次感染も含む)、⑥腹膜炎、胆道感染症(これらは十分なドレナージをしても解熱しないもの)									
試験方法	非盲検群間比較試験									
投与方法	登録前の抗生物質3日間(72時間)の投与(セフェム系抗生物質1剤とアミノグリコシド系抗生物質1剤の計2剤)において、感染主要症状の十分な改善が認められない症例を本試験に登録し、割り付けた。 前治療の抗生物質をイミペネム・シラスタチンナトリウム(IPM/CS)とアミカシン(AMK)に変更し、IVIG併用群はIVIGを1日1回5g、3日間上乗せ投与した。 いずれの群も抗生物質は7日間投与した。									
試験成績	解熱効果(解熱に要した日数)、臨床症状の改善効果又は、検査所見(炎症マーカーであるCRPの推移)を評価基準として有効性を評価した。 その結果、IVIG・抗生物質併用群が対照群(抗生物質単独投与群)に比べて有意に高い成績であり、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。 <table border="1"><thead><tr><th>評価項目</th><th>有効率(有効以上)</th><th>χ^2検定</th></tr></thead><tbody><tr><td>IVIG・抗生物質併用群</td><td>61.5% (163/265例)</td><td>$\chi^2=10.9$</td></tr><tr><td>抗生物質単独投与群</td><td>47.3% (113/239例)</td><td>$p<0.001$</td></tr></tbody></table> IVIG群における本薬剤との因果関係を否定し得ない副作用は、安全性評価対象症例321例のうち14例(4.4%)に計21件認められた。主な副作用は、悪寒4件(1%)、嘔気(嘔吐)3件(1%)、皮疹(発疹)、そう痒感、発熱が各2件(1%)で、呼吸困難、心室性頻脈及び戦慄が各1件であり、臨床検査値異常として、総ビリルビン上昇が2件(1%)、血糖上昇、BUN上昇及び γ -GTP上昇が各1件認められた。このうち呼吸困難と心室性頻脈は重度であった。 なお、IVIG群において死亡7例(原疾患の悪化:4例、感染症悪化:2例、原疾患に伴う脳内出血:1例)が認められた。また対照群では死亡は11例(原疾患に伴う脳内出血:3例、原疾患の悪化、感染症悪化、肺炎:各2例、腹膜炎悪化、原疾患に伴う心不全・腎不全:各1例)であった。	評価項目	有効率(有効以上)	χ^2 検定	IVIG・抗生物質併用群	61.5% (163/265例)	$\chi^2=10.9$	抗生物質単独投与群	47.3% (113/239例)	$p<0.001$
評価項目	有効率(有効以上)	χ^2 検定								
IVIG・抗生物質併用群	61.5% (163/265例)	$\chi^2=10.9$								
抗生物質単独投与群	47.3% (113/239例)	$p<0.001$								

V. 治療に関する項目

17.2 製造販売後調査等

<川崎病の急性期>

17.2.2 国内使用成績調査 [200 mg(4 mL)/kg 体重を 5 日間]

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 1.14%(12 例 /1,053 例)で、そのうちショック 0%(0 例 0 件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)0.28%(3 例 4 件)であり、重篤な副作用の発現率は 0%(0 例 0 件)であった。

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

人免疫グロブリン G

注意：関連のある化合物の效能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. 低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用

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

1) 抗体活性²⁾

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

2) 溶菌活性²⁷⁾

血清中の補体成分を活性化することにより、細菌を溶菌する。

3) オプソニン効果^{28,29)}

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

4) 殺菌能増強活性³⁰⁾

殺菌能を持つスーパーオキサイドの産生を高めることにより、殺菌効果を増強する。

5) 抗生物質との併用効果^{26,31)}

抗生物質と併用することにより、臨床効果を高める。

2. 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)

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

1) 網内系プロック³²⁾

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

2) 血小板表面保護効果³²⁾

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

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 抗血小板抗体産生抑制効果³³⁾

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

3. 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)

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

- 本剤は、病原体³⁴⁾や免疫複合体³⁵⁾による血管炎に対して抑制作用を示す。

4. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)、慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパシーを含む)の筋力低下の改善

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

- 1) 単球・マクロファージの炎症局所への遊走阻止³⁶⁾
- 2) 抑制型Fc受容体の発現亢進³⁷⁾
- 3) 活性型Fc受容体抑制³⁸⁾

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

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

- 1) 抗炎症作用³⁶⁾
- 2) 抗原抗体反応に基づく中和作用²⁾
- 3) ステロイド感受性亢進作用³⁹⁾
- 4) 血流改善作用⁴⁰⁾

VI. 薬効薬理に関する項目

6. 視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

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

○抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎

- 1) 補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞介在性傷害抑制⁴¹⁾
- 2) 神經節細胞の脱落抑制⁴²⁾
- 3) 抗 AQP4 抗体の代謝促進⁴¹⁾
- 4) 補体活性化抑制⁴¹⁾
- 5) アナフィラトキシンの中和⁴¹⁾
- 6) エフェクター細胞の遊走抑制⁴¹⁾
- 7) AQP4 と抗 AQP4 抗体の複合体へのエフェクター細胞の結合抑制⁴¹⁾

○多発性硬化症由来の視神経炎

- 1) インターフェロン-γ、サイトカイン等の產生抑制⁴³⁾
- 2) マクロファージの活性化抑制⁴³⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗体活性²⁾

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

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

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

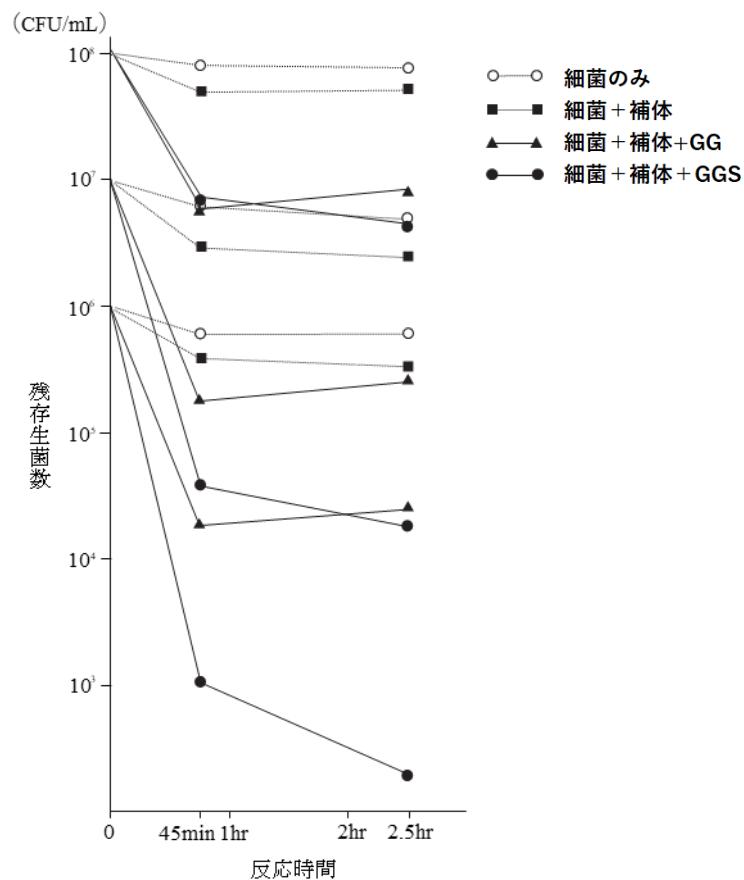
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 溶菌活性(*in vitro*)²⁷⁾

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

その結果、本剤(GGS)が溶菌活性を持つことが確認された。

本剤(GGS)の補体依存性溶菌活性



細菌 : 緑膿菌、 1×10^6 、 1×10^7 及び 1×10^8 CFU/mL

補体 : 新鮮モルモット血清

免疫グロブリン : 6.25 mg/mL

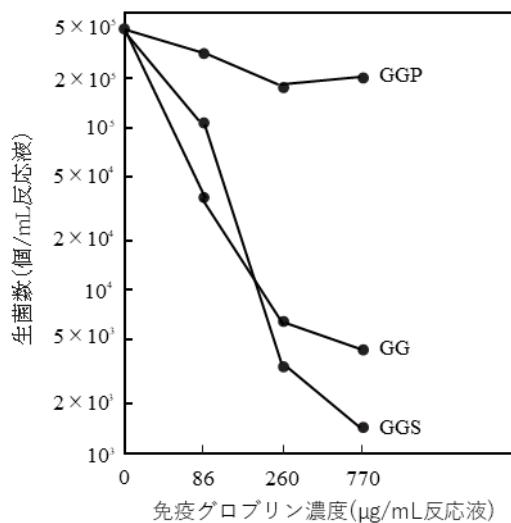
反応温度 : 37°C

VI. 薬効薬理に関する項目

3) オプソニン効果(*in vitro*)²⁸⁾

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

本剤(GGS)、GG 及び GGP のオプソニン活性の比較



反応温度 : 37°C
反応時間 : 2 時間

4) 紮菌能増強活性(*in vitro*)³⁰⁾

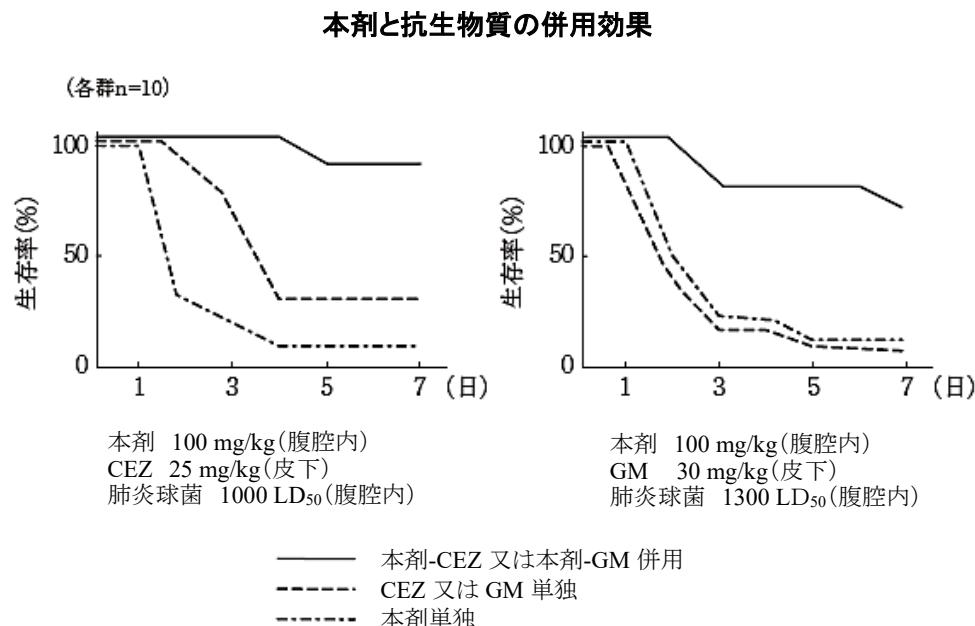
細菌は食細胞中に取り込まれると、ファゴゾーム膜中のペルオキシダーゼによって産生されるスーパーオキサイド(O_2^-)により殺菌される。

in vitro にて、大腸菌がヒト好中球により食食殺菌される系を用いて、本剤、ペプシン処理人免疫グロブリン、標準人免疫グロブリンの O_2^- 放出効果を比較検討した。その結果、本剤は O_2^- 産生誘導作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

5) 実験的細菌感染症における抗生物質との併用効果(マウス)³¹⁾

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



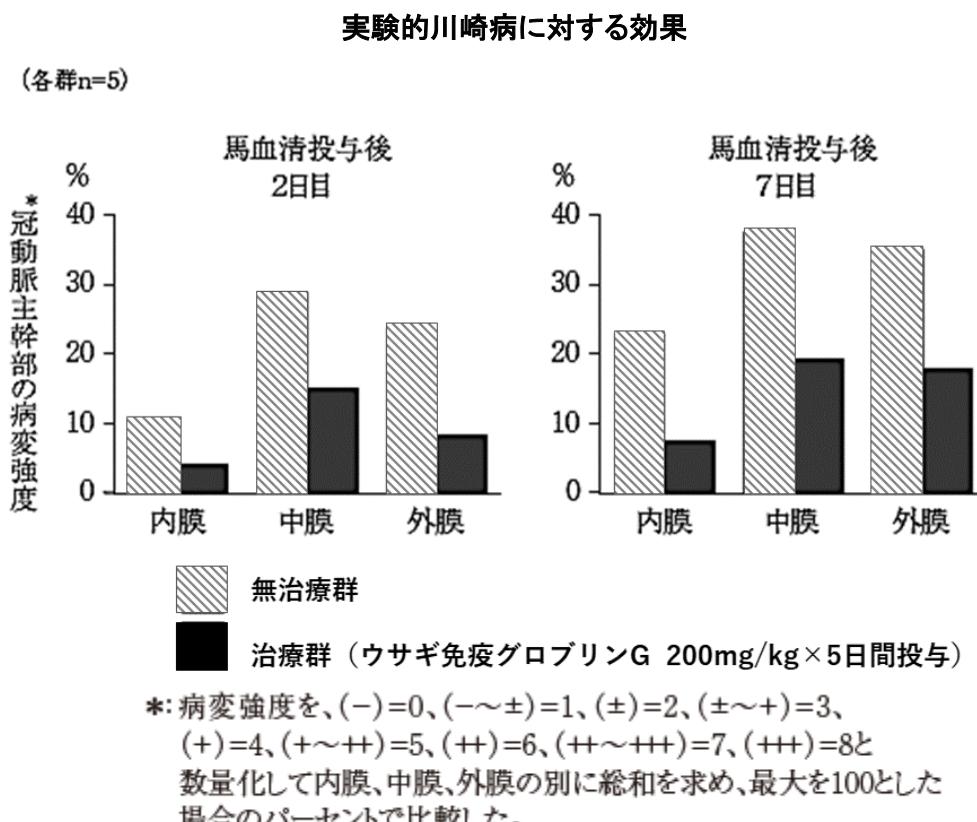
6) 血小板減少抑制効果(ラット)⁴⁴⁾

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

VI. 薬効薬理に関する項目

7) 冠動脈障害抑制効果(ウサギ)³⁵⁾

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

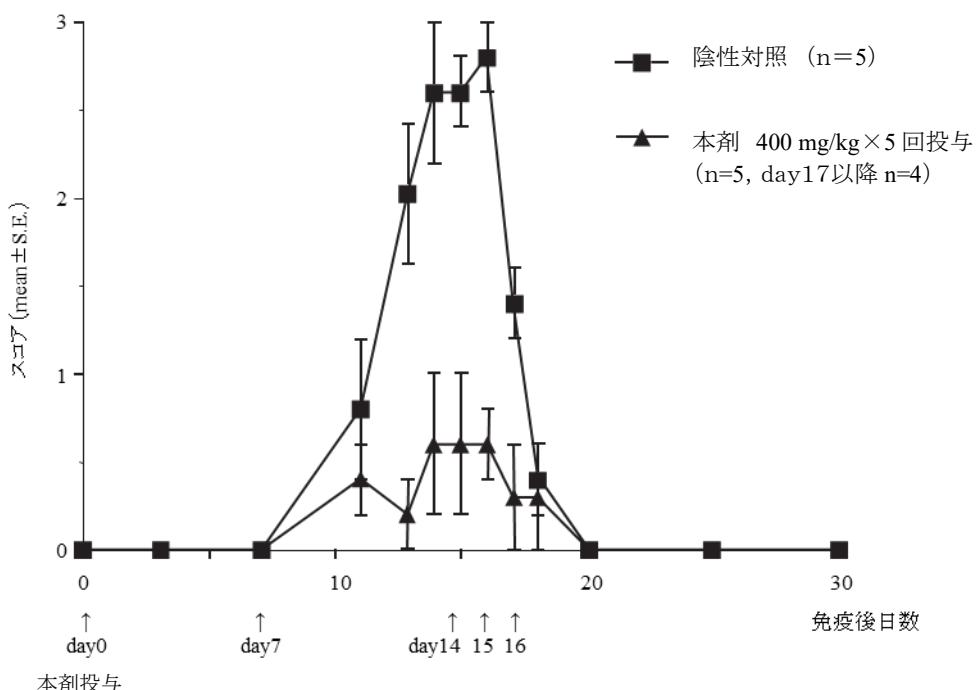


VI. 薬効薬理に関する項目

8) 末梢神経障害抑制効果(ラット)⁴⁵⁾

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

本剤のラット EAN モデルに対する作用



本剤群及び対照群における臨床スコアの統計解析

グループ	スコア ^a (平均値±SE)	p 値(vs.陰性対照群) ^b
陰性対照群	2.8±0.2	—
本剤群	1.0±0.4	$p<0.05$

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

b : Mann-Whitney U test

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

9) 中枢神経障害抑制効果(マウス)

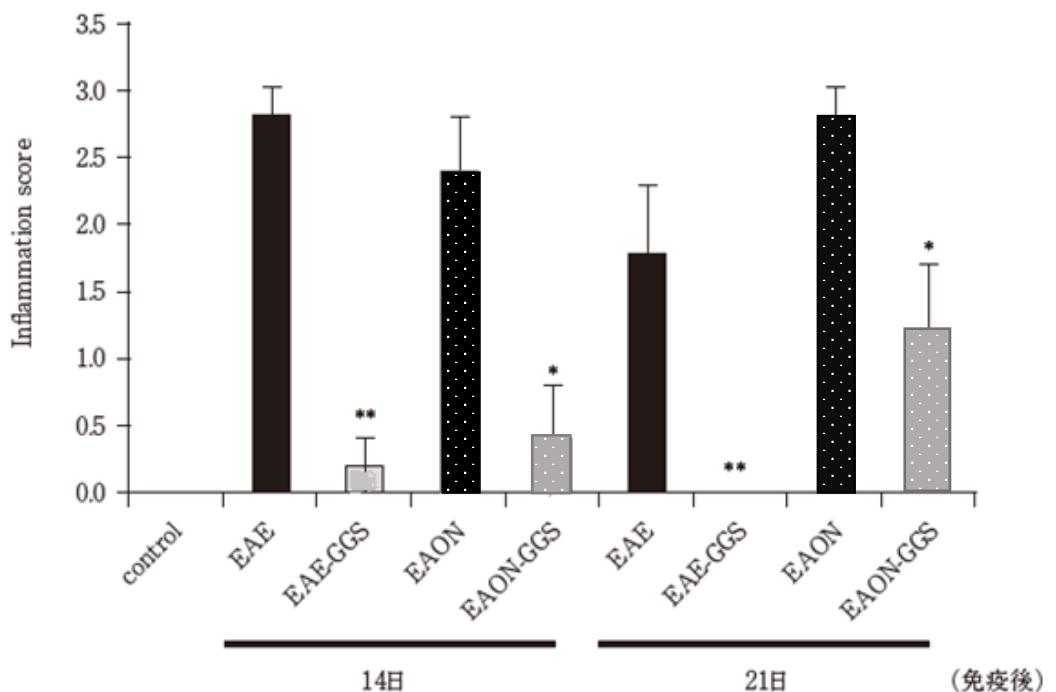
MOG ペプチドの免疫により惹起したマウス実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)及び実験的自己免疫性視神経炎(EAON)モデルにおいて、本剤を腹腔内投与することにより、用量依存的なEAE 臨床症状スコアの抑制効果が認められた^{46,47)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

10) 視神經炎抑制効果(マウス)⁴⁷⁾

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

本剤(GGS)の抗炎症効果(視神經 HE 染色標本)



Inflammation score(炎症スコア※)

平均±SE, 各群5例、control(無処置)群のみ3例

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

※ 炎症の程度を0:所見なし、1:軽度の細胞浸潤、2:中等度の細胞浸潤、3:重度の細胞浸潤の4段階でスコア付けした。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

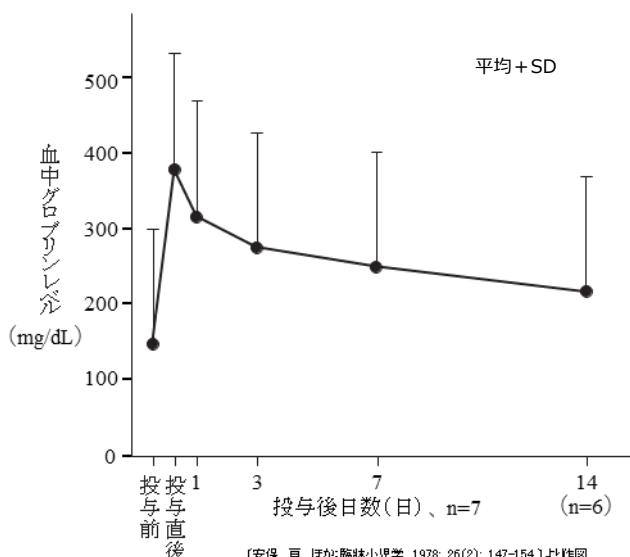
(1) 治療上有効な血中濃度

無ガンマグロブリン血症では、経験的に血中濃度が最低 200 mg/dL 以上必要とされている⁴⁸⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

低又は無ガンマグロブリン血症の患者(小児)7例に本剤を 100 mg/kg 投与した場合の平均血中濃度(投与前 149 mg/dL)は投与 24 時間後では 313 mg/dL、2 週間後では 206 mg/dL であった⁴⁹⁾。

本剤投与後の血中グロブリンレベルの推移



健康成人⁵⁰⁾及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者(小児)⁴⁹⁾における投与試験から、本剤の血中半減期は約 25 日であることが確認されている。

特発性血小板減少性紫斑病の患者(小児)9例に本剤 400 mg/kg/日を 5 日間投与したとき、血中 IgG 濃度は投与前の平均 1,196 mg/dL から、投与 5 日目には平均 3,040 mg/dL に上昇した。投与 4 週目には平均 1,503 mg/dL と投与前値に復していた⁵¹⁾。

ギラン・バレー症候群の患者 8 例に本剤 400 mg/kg/日を 5 日間投与したとき、血中 IgG 濃度は投与前の平均 1,361 mg/dL から投与 2 週目には平均 3,272 mg/dL に上昇した。投与 4 週目には平均 1,765 mg/dL と投与前値に復していた⁵²⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII.7. 相互作用」の項を参照のこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

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

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

低又は無ガンマグロブリン血症児の髄膜炎時に、本剤の静脈内投与に比例して髄液 IgG 濃度の上昇が認められた⁵³⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

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

(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>

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

ラットによる実験では、スルホ基は 1 時間で約 70%、6 時間で約 93%、遅くとも 24 時間で完全に離脱することが確認されている。離脱したスルホ基の大部分は SO_3^{2-} 、 SO_4^{2-} となって尿、糞中に排泄されるが、スルホ基のごく微量は組織内に分布し、コンドロイチン硫酸として軟骨部に取り込まれ通常の代謝を受ける^{54,55)}。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

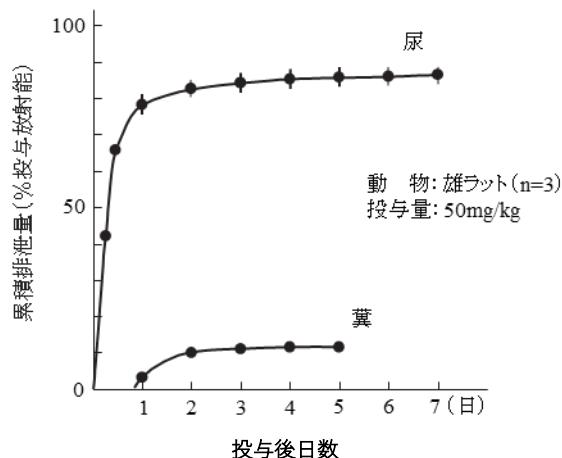
7. 排泄

該当資料なし

<参考>

本剤は、生体内投与後速やかにスルホ基が離脱し、本来の人免疫グロブリン G に復元し通常の代謝機構により処理され排泄される。ラットに本剤を静注し、投与後 5 日までに離脱したスルホ基の累積排泄量は、尿中で 85%、糞中で 11% であった。なお呼気中には排泄されていない^{54,55)}。

[³⁵S]本剤静注後のラットにおける[³⁵S]-moiety の尿糞中排泄



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

腹膜透析及び血液透析： 該当資料なし

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

直接血液灌流 : 該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆冒頭部の注意事項

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

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)

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

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」の項参照

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」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

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

(解説)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

(解説)

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

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]

(解説)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(解説)

現在までに、血漿分画製剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。血漿分画製剤の vCJD 伝播の理論的リスクは低いと考えられるが、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上で投与すること。

<参考>

KM バイオロジクス株式会社が製造している血漿分画製剤のウイルス検査の実施状況は下記のとおりである。

		KM バイオロジクス株式会社		2024 年 12 月現在	
試験項目		原料血漿		原料プール血漿	最終製剤
		個別 ^{注1}	ミニプール ^{注2}		
HBV	HBs 抗原	○	—	—	—
	抗 HBc 抗体	○	—	—	—
	HBV・DNA	○	—	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○	—	—	—
	HCV・RNA	○	—	○	○
HAV	HAV・RNA	—	○	○	○
肝機能	ALT	○	—	—	—
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○	—	—	—
	HIV・RNA	○	—	○	○
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○	—	—	—
ヒトパルボ ウイルス B19	B19 抗原	○	—	—	—
	B19・DNA	—	○	○	○
梅毒	梅毒関連抗体	○	—	—	—

注 1:日本赤十字社で実施

注 2:KM バイオロジクス株式会社で実施

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(解説)

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

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がないことを確認すること。[9.1.8、11.1.4 参照]

<ギラン・バレー症候群>

8.5 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。

(解説)

ギラン・バレー症候群における急性期治療終了後、一旦、筋力低下の改善が認められたのち、再燃することがある。こうした症例に対し、本剤の臨床試験での実績及び文献報告⁵⁶⁾で本剤追加投与の有用性が示唆されていることから、再燃した場合は、本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

<視神経炎の急性期>

8.6 視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで投与すること。[5.8 参照]

(解説)

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

(解説)

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

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。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。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]

(解説)

脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者又は血栓塞栓症の危険性の高い患者に投与する場合は、投与後に患者の状態を観察するなど慎重に投与すること。

国内外で、インタクト型(完全分子型)IVIG の大量投与時に血栓・塞栓症(脳梗塞、心筋梗塞等)が発現したとの報告がある^{57~69)}。

○推測されている発現機序

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

○発現に留意すべき患者

- ①脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等

- ②血栓・塞栓症の危険性の高い患者

血栓・塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されて凝固能が亢進している状態、クリオグロブリン血症、モノクローナルグロブリン血症、高リポタンパク血症等

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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]

(解説)

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

これまで、血液凝固因子製剤、アンチトロンビン製剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある^{70~72)}。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある⁷³⁾。ヒトパルボウイルス B19 は、伝染性紅斑(リンゴ病)の病因ウイルスとして知られているウイルスで、一般的に飛沫感染により一過性の感染を起こすが、症状は一般的に軽度であり、予後も良好とされている。しかし、溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を招く可能性がある。

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]

(解説)

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

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

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。[11.1.4 参照]

(解説)

海外文献^{74~79)}で、腎機能障害のある患者へのIVIGの投与により腎障害を来たしたとする報告がある。

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

(3) 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]

(解説)

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

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。[7.1、7.2、7.4 参照]

(解説)

「VIII.2 禁忌内容とその理由」「VIII. 8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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。

(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]

(解説)

高齢者に対する一般的注意として記載した。

血栓塞栓症に対して留意すべき患者として「高齢者」又は「血管障害を有する高齢者」をあげている文献報告^{59~63)}がある。また、欧米ではIVIGによる血栓塞栓症の危険性の高い患者として高齢者が含まれている。

高齢者へ投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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か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か月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多巣性運動ニューロパシー(MMN)を含む慢性炎症性脱髓性多発根神経炎(CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法(200 mg/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か月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11か月以上)延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

(解説)

本剤の主成分は免疫抗体であり、投与により一時的に血液中に抗体を保有するため、本剤を大量に投与した場合、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。接種間隔については、文献を参考に記載した^{82,83)}。

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

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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、アナフィラキシー(0.1%未満)

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

11.1.2 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

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。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がある。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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等	発赤、腫脹、水疱、汗疱
循環器			血圧低下、血圧上昇
肝臓	AST・ALT 等の上昇		
消化器		恶心、嘔吐、食欲不振、腹痛	
血液			白血球減少、好中球減少、好酸球增多、溶血性貧血、貧血
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感	胸痛、体温低下、CK 上昇、喘息様症状

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

適応症別副作用(臨床試験)

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

MedDRA/J(ver.24.1)

注1):低又は無ガンマグロブリン血症

注4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

注2):特発性血小板減少性紫斑病

注5):慢性炎症性脱髓性多発根神経炎

注3):ギラン・バレー症候群

注6):多発性運動ニューロパシー

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(臨床試験)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	CIDP ^{注5)/} MMN ^{注6)}	視神經炎	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))								
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	1(2.4)	1(0.3)	1(0.6)	-	-	-	-	1(3.4)	4(0.4)
あくび	1(2.4)	-	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
頻呼吸	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
口腔咽頭不快感	-	-	1(0.6)	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
胃腸障害	-	1(0.3)	2(1.1)	-	1(1.5)	-	2(5.6)	3(10.3)	9(0.8)
胃食道逆流性疾患	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
嘔吐	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
悪心	-	1(0.3)	2(1.1)	-	-	-	1(2.8)	-	4(0.4)
下痢	-	-	-	-	1(1.5)	-	1(2.8)	-	2(0.2)
便秘	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
肝胆道系障害	-	-	-	-	-	-	1(2.8)	2(6.9)	3(0.3)
肝機能異常	-	-	-	-	-	-	1(2.8)	1(3.4)	2(0.2)
薬物性肝障害	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	1(2.4)	-	1(0.6)	-	7(10.8)	2(6.5)	5(13.9)	5(17.2)	21(1.9)
ざ瘡様皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
湿疹	-	-	-	-	-	-	2(5.6)	1(3.4)	3(0.3)
紅斑	-	-	-	-	-	1(3.2)	1(2.8)	-	2(0.2)
そう痒症	-	-	1(0.6)	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
紫斑	-	-	-	-	1(1.5)	1(3.2)	-	-	2(0.2)
発疹	-	-	-	-	6(9.2)	-	1(2.8)	2(6.9)	9(0.8)
蕁麻疹	1(2.4)	-	-	-	-	-	1(2.8)	-	2(0.2)
筋骨格系および 結合組織障害	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
関節痛	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	1(2.4)	2(0.5)	6(3.4)	2(0.6)	4(6.2)	6(19.4)	-	5(17.2)	26(2.4)
胸痛	1(2.4)	1(0.3)	-	-	-	1(3.2)	-	-	3(0.3)
胸部不快感	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	1(3.4)	2(0.2)
末梢性浮腫	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
顔面浮腫	-	-	1(0.6)	-	-	-	-	-	1(0.1)
悪寒	-	1(0.3)	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
発熱	-	1(0.3)	5(2.8)	2(0.6)	3(4.6)	1(3.2)	-	2(6.9)	14(1.3)
倦怠感	-	-	-	-	1(1.5)	2(6.5)	-	2(6.9)	5(0.5)
注射部位腫脹	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
注射部位そう痒感	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)

MedDRA/J(ver.24.1)

注 1):低又は無ガンマグロブリン血症

注 4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

注 2):特発性血小板減少性紫斑病

注 5):慢性炎症性脱髓性多発根神経炎

注 3):ギラン・バレー症候群

注 6):多巣性運動ニューロパシー

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(臨床試験)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	CIDP ^{注5)/} MMN ^{注6)}	視神經炎	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))								
臨床検査	3(7.3)	-	-	-	22(33.8)	7(22.6)	1(2.8)	12(41.4)	45(4.1)
血圧低下	2(4.9)	-	-	-	-	-	-	-	2(0.2)
心拍数減少	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
脈拍異常	1(2.4)	-	-	-	-	-	-	-	1(0.1)
血中クレアチニン ホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素 増加	-	-	-	-	1(1.5)	1(3.2)	-	1(3.4)	3(0.3)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
好酸球数増加	-	-	-	-	4(6.2)	-	-	-	4(0.4)
顆粒球数減少	-	-	-	-	6(9.2)	-	-	1(3.4)	7(0.6)
ヘマトクリット減少	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	2(3.1)	-	-	-	2(0.2)
血小板数減少	-	-	-	-	1(1.5)	1(3.2)	-	1(3.4)	3(0.3)
赤血球数減少	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
網状赤血球数増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
白血球数減少	-	-	-	-	8(12.3)	2(6.5)	1(2.8)	6(20.7)	17(1.6)
白血球数増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
好中球百分率減少	-	-	-	-	-	1(3.2)	-	-	1(0.1)
リンパ球数増加	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	8(12.3)	3(9.7)	-	5(17.2)	16(1.5)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	7(10.8)	1(3.2)	-	5(17.2)	13(1.2)
γ-グルタミル トランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	4(6.2)	1(3.2)	-	-	5(0.5)
肝機能検査異常	-	-	-	-	-	-	-	2(6.9)	2(0.2)
肝機能検査値上昇	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
補体成分C4増加	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
総補体値上昇	-	-	-	-	1(1.5)	-	-	-	1(0.1)
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
骨密度減少	-	-	-	-	-	-	-	1(3.4)	1(0.1)
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	2(3.1)	-	-	-	2(0.2)

MedDRA/J(ver.24.1)

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

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

注 1): 低又は無ガンマグロブリン血症

注 4): 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

注 2): 特発性血小板減少性紫斑病

注 5): 慢性炎症性脱髓性多発根神経炎

注 3): ギラン・バレー症候群

注 6): 多巣性運動ニューロパシー

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)

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

注1):低又は無ガンマグロブリン血症

注3):ギラン・バレー症候群

MedDRA/J(ver.24.1)

注2):特発性血小板減少性紫斑病

注4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	川崎病 2 g/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
代謝および栄養障害	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)	4(0.3)	2(0.3)	8(0.0)
糖尿病	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
高コレステロール血症	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
高尿酸血症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
低カリウム血症	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
代謝性アシドーシス	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
食欲減退	-	-	1(0.2)	-	-	2(0.2)	-	3(0.0)
精神障害	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)	1(0.1)	1(0.2)	4(0.0)
不安	-	1(0.0)	-	-	-	-	-	1(0.0)
陰気	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
不眠症	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
神経系障害	-	1(0.0)	14(2.6)	-	5(0.2)	41(3.5)	12(1.9)	73(0.4)
ぐも膜下出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
脳梗塞	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
浮動性めまい	-	-	2(0.4)	-	-	-	-	2(0.0)
顔面麻痺	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
頭痛	-	1(0.0)	13(2.4)	-	5(0.2)	32(2.7)	8(1.3)	59(0.4)
感覺鈍麻	-	-	-	-	-	-	2(0.3)	2(0.0)
感覺障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
髄液細胞増加症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
痙攣発作	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
失神	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
一過性脳虚血発作	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
低酸素性虚血性脳症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
可逆性後白質脳症 症候群	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
眼障害	-	-	-	-	1(0.0)	1(0.1)	1(0.2)	3(0.0)
網膜静脈閉塞	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
羞明	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
結膜出血	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)

注1):低又は無ガンマグロブリン血症

注3):ギラン・バレー症候群

MedDRA/J (ver.24.1)

注2):特発性血小板減少性紫斑病

注4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	川崎病 2 g/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
心臓障害	-	1(0.0)	1(0.2)	-	9(0.4)	4(0.3)	2(0.3)	17(0.1)
不整脈	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
第二度房室ブロック	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
徐脈	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
心不全	-	-	-	-	5(0.2)	-	1(0.2)	6(0.0)
急性心不全	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
うつ血性心不全	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
心拡大	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
心肺停止	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
冠動脈疾患	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
動悸	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)	1(0.1)	-	3(0.0)
頻脈	-	1(0.0)	-	-	-	-	-	1(0.0)
血管障害	-	3(0.0)	2(0.4)	1(0.1)	-	7(0.6)	2(0.3)	15(0.1)
クリオグロブリン血症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
高血圧	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
ショック	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
深部静脈血栓症	-	-	-	-	-	1(0.1)	2(0.3)	3(0.0)
血管痛	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
血管障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
潮紅	-	3(0.0)	1(0.2)	-	-	-	-	4(0.0)
四肢静脈血栓症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
チアノーゼ	-	2(0.0)	-	1(0.1)	-	-	-	3(0.0)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	-	5(0.0)	2(0.4)	-	1(0.0)	6(0.5)	12(1.9)	26(0.2)
急性肺水腫	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
肺水腫	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
喘息	-	-	-	-	-	-	7(1.1)	7(0.0)
咳嗽	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
呼吸困難	-	5(0.0)	2(0.4)	-	1(0.0)	-	-	8(0.0)
鼻出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
咽頭痛	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
肺塞栓症	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
肺梗塞	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
アレルギー性鼻炎	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
上気道の炎症	-	-	-	-	-	1(0.1)	2(0.3)	3(0.0)

注1):低又は無ガンマグロブリン血症

注3):ギラン・バレー症候群

MedDRA/J(ver.24.1)

注2):特発性血小板減少性紫斑病

注4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	川崎病 2 g/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
胃腸障害	1(0.4)	4(0.0)	6(1.1)	-	12(0.5)	19(1.6)	4(0.6)	46(0.3)
腹痛	-	-	-	-	2(0.1)	-	-	2(0.0)
腹部不快感	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
腹部膨満	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
便秘	-	-	-	-	1(0.0)	2(0.2)	-	3(0.0)
下痢	-	-	-	-	4(0.2)	2(0.2)	-	6(0.0)
消化不良	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
胃炎	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
悪心	-	4(0.0)	3(0.6)	-	1(0.0)	13(1.1)	2(0.3)	23(0.1)
口内炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
上部消化管出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
嘔吐	1(0.4)	2(0.0)	4(0.8)	-	4(0.2)	4(0.3)	2(0.3)	17(0.1)
口腔腫脹	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
口唇紅斑	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
肝胆道系障害	-	-	1(0.2)	-	21(0.9)	105(8.9)	6(0.9)	133(0.8)
胆嚢炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
胆石症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
肝機能異常	-	-	1(0.2)	-	18(0.8)	86(7.3)	4(0.6)	109(0.7)
肝障害	-	-	-	-	3(0.1)	17(1.4)	2(0.3)	22(0.1)
薬物性肝障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)

注1):低又は無ガンマグロブリン血症

注3):ギラン・バレー症候群

MedDRA/J(ver.24.1)

注2):特発性血小板減少性紫斑病

注4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	川崎病 2 g/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
皮膚および皮下組織障害	1(0.4)	15(0.1)	10(1.9)	5(0.5)	33(1.5)	57(4.8)	13(2.0)	134(0.8)
水疱	-	-	-	-	-	1(0.1)	2(0.3)	3(0.0)
水疱性皮膚炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
皮膚炎	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
アレルギー性皮膚炎	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
蕁疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
異汗性湿疹	-	-	-	-	-	17(1.4)	-	17(0.1)
湿疹	-	1(0.0)	-	-	-	1(0.1)	-	2(0.0)
紅斑	-	-	2(0.4)	1(0.1)	2(0.1)	1(0.1)	-	6(0.0)
皮下出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
手掌紅斑	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
点状出血	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
そう痒症	-	1(0.0)	4(0.8)	1(0.1)	2(0.1)	4(0.3)	2(0.3)	14(0.1)
乾癬	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
掌蹠膿疱症	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
紫斑	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
発疹	1(0.4)	8(0.1)	4(0.8)	1(0.1)	23(1.0)	18(1.5)	5(0.8)	60(0.4)
丘疹性皮疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
そう痒性皮疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
小水疱性皮疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
中毒性皮疹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
皮膚びらん	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
蕁麻疹	-	5(0.0)	3(0.6)	3(0.3)	6(0.3)	3(0.3)	4(0.6)	24(0.1)
血管性紫斑病	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
色素沈着障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
筋骨格系および 結合組織障害	1(0.4)	-	-	-	1(0.0)	6(0.5)	3(0.5)	11(0.1)
関節痛	1(0.4)	-	-	-	1(0.0)	1(0.1)	-	3(0.0)
背部痛	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
筋痙攣	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
筋肉痛	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
四肢痛	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
骨壊死	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
筋骨格硬直	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
腎および尿路障害	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
腎障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
急性腎障害	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)

注 1) : 低又は無ガンマグロブリン血症

注 3) : ギラン・バレー症候群

MedDRA/J(ver.24.1)

注 2) : 特発性血小板減少性紫斑病

注 4) : 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	川崎病 2 g/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
一般・全身障害および投与部位の状態	6(2.7)	9(0.1)	23(4.3)	2(0.2)	8(0.4)	22(1.9)	10(1.6)	80(0.5)
胸痛	-	-	-	-	1(0.0)	3(0.3)	-	4(0.0)
胸部不快感	1(0.4)	-	2(0.4)	-	-	-	1(0.2)	4(0.0)
死亡	-	-	-	-	-	-	2(0.3)	2(0.0)
低体温	-	-	-	-	3(0.1)	-	-	3(0.0)
浮腫	-	-	1(0.2)	-	1(0.0)	-	-	2(0.0)
末梢性浮腫	-	1(0.0)	-	-	-	-	1(0.2)	2(0.0)
末梢腫脹	-	-	-	-	1(0.0)	-	-	1(0.0)
顔面浮腫	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
悪寒	2(0.9)	5(0.0)	-	2(0.2)	-	1(0.1)	-	10(0.1)
熱感	-	-	2(0.4)	-	-	1(0.1)	-	3(0.0)
発熱	3(1.3)	5(0.0)	12(2.3)	-	2(0.1)	17(1.4)	6(0.9)	45(0.3)
倦怠感	1(0.4)	-	2(0.4)	-	-	-	-	3(0.0)
無力症	-	1(0.0)	1(0.2)	-	-	-	-	2(0.0)
異常感	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
腫脹	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
注射部位反応	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
注射部位腫脹	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
注射部位紅斑	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
注射部位疼痛	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)

注1):低又は無ガンマグロブリン血症

注3):ギラン・バレー症候群

MedDRA/J(ver.24.1)

注2):特発性血小板減少性紫斑病

注4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

適応症	低・無 ガンマ ^{注1)}	重症 感染症	ITP ^{注2)}	川崎病 200 mg/kg	川崎病 2 g/kg	GBS ^{注3)}	EGPA ^{注4)}	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合(%))							
臨床検査	-	1(0.0)	1(0.2)	7(0.7)	13(0.6)	196(16.6)	18(2.8)	236(1.4)
血圧低下	-	1(0.0)	-	2(0.2)	3(0.1)	-	-	6(0.0)
血圧上昇	-	-	1(0.2)	-	-	-	-	1(0.0)
心電図異常	-	-	-	-	-	-	1(0.2)	1(0.0)
血中クレアチニン ホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
血中乳酸脱水素酵素 増加	-	-	-	-	1(0.0)	6(0.5)	-	7(0.0)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	-	-	-	-	-	6(0.5)	-	6(0.0)
好酸球数増加	-	-	-	-	1(0.0)	19(1.6)	3(0.5)	23(0.1)
顆粒球数減少	-	-	-	-	-	3(0.3)	-	3(0.0)
ヘマトクリット減少	-	-	-	-	-	3(0.3)	-	3(0.0)
ヘマトクリット増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	-	4(0.3)	1(0.2)	5(0.0)
ヘモグロビン増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
リンパ球数減少	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
リンパ球数増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
単球数増加	-	-	-	-	-	10(0.8)	-	10(0.1)
好中球数減少	-	-	-	1(0.1)	1(0.0)	26(2.2)	2(0.3)	30(0.2)
好中球数増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
血小板数減少	-	-	-	-	-	22(1.9)	6(0.9)	28(0.2)
血小板数増加	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)
赤血球数減少	-	-	-	-	-	4(0.3)	1(0.2)	5(0.0)
赤血球数増加	-	-	-	-	-	1(0.1)	1(0.2)	2(0.0)
赤血球連鎖形成存在	-	-	-	-	-	1(0.1)	-	1(0.0)
白血球数減少	-	-	-	-	1(0.0)	35(3.0)	2(0.3)	38(0.2)
白血球数増加	-	-	-	-	-	9(0.8)	1(0.2)	10(0.1)
白血球百分率数異常	-	-	-	-	-	2(0.2)	-	2(0.0)

注1):低又は無ガンマグロブリン血症

注2):特発性血小板減少性紫斑病

注3):ギラン・バレー症候群

注4):好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

MedDRA/J(ver.24.1)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

適応症別副作用(使用成績調査)(続き)

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

MedDRA/J(ver.24.1)

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

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

注 1): 低又は無ガンマグロブリン血症

注 3): ギラン・バレー症候群

注 2): 特発性血小板減少性紫斑病

注 4): 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

免疫グロブリン製剤には、各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれている。免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者が一過性に抗体陽性になる可能性があるため、投与後の臨床診断には注意を要する。

10. 過量投与

設定されていない

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】に従い、溶解すること。また、通気針は【通気針の使用方法】に従い、使用すること。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。

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

(解説)

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

配合変化を起こすおそれがあるので、他剤との混合注射は避けること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 溶解時に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)

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

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

心血管・呼吸器系⁸⁴⁾、消化器系⁸⁵⁾、中枢神経系⁸⁶⁾、凝固・線溶系⁸⁷⁾に及ぼす影響をイヌ、ウサギ、マウス、ラット、モルモットを用いて検討した結果、本剤投与の影響はみられず、ヒスタミンやプラスミンの遊離を伴うアナフィラキシー様症状も認められなかった⁸⁸⁾。

(3) その他薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤をマウス、ラットに投与可能な最大投与量まで投与した結果、いずれの投与群においても、一般所見において異常を認めず、死亡例も認められなかった⁸⁹⁾。

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

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

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

サルにおいてスルホ化サル免疫グロブリン 100 mg/kg を 3 カ月にわたり静脈内に頻回(2 週間隔、計 6 回)投与したが、一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において、投与に基づく異常所見は認められていない⁹⁰⁾。また、サルにおいてスルホ化サル免疫グロブリン 100 mg/kg を 1 年にわたり静脈内に頻回(1 カ月間隔、計 12 回)投与したが、投与期間中の一般状態観察、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において、異常所見は認められなかった^{91,92)}。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「IX.2.(2)反復投与毒性試験」の項と同じ理由で同種動物の免疫グロブリンからスルホ化免疫グロブリンを作製し試験を実施した。

器官形成期投与試験として、スルホ化ウサギ免疫グロブリン 50～200 mg/kg を、ヒマラヤウサギの妊娠 0、10、20 日目に合計 3 回静脈内投与後、妊娠 29 日目に帝王切開し、母体及び胚・胎児に対する影響を検討した。その結果、母体及び胚・胎児への影響は認められなかった⁹³⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他特殊毒性

抗原性試験

スルホ化による新たな抗原性出現の有無をモルモット、ウサギ、サルを用いた異種及び同種免疫系で検討した結果、スルホ化免疫グロブリンに対する特異抗体産生は認められなかった⁹⁴⁾。

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^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : スルホ化人免疫グロブリン G

2. 有効期間

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

20.1 凍結を避けること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資料:

- ・ 患者さん、ご家族の方へ 免疫グロブリン製剤について
- ・ 川崎病の急性期 — 献血ベニロン®-I の治療を受けられる患者さんとご家族の方へ —
- ・ ギラン・バレー症候群
— 献血ベニロン®-I の治療を受けられる患者さんとご家族の方へ —
- ・ 献血ベニロン®-I の治療を受けられる慢性炎症性脱髓性多発根神経炎と多巣性運動ニューロパチーの患者さんとご家族の方へ
- ・ 献血ベニロン®-I の治療を受けられる視神経炎の患者さんとご家族の方へ

<参考先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/>

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :なし

同効薬:

<低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用>

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

<無又は低ガンマグロブリン血症>

pH4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)

<特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)>

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

<川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)>

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

<ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)>

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

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

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)

7. 国際誕生日月日

1979年5月22日「日本」

X. 管理的事項に関する項目

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

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ベニロン®	1979年5月22日	15400EZZ00934000	1980年2月1日	1980年2月1日
旧販売名 献血ベニロン®-I	1991年7月10日	20300AMZ00540000	1991年7月10日	1992年1月
旧販売名 献血ベニロン®-I (5,000 mg 製剤)	(規格追加の一変承認) 2000年12月13日	20300AMZ00540000	2001年7月6日	2001年11月12日
販売名変更 献血ベニロン®-I 静注用 500 mg		22100AMX01040000		
販売名変更 献血ベニロン®-I 静注用 1000 mg		22100AMX01041000	(変更銘柄品での 収載日)	(変更銘柄品での 販売日)
販売名変更 献血ベニロン®-I 静注用 2500 mg	2009年6月23日	22100AMX01042000	2009年9月25日	2009年9月25日
販売名変更 献血ベニロン®-I 静注用 5000 mg		22100AMX01043000		

献血ベニロン®-I 静注用 1000 mg は、2023年3月をもって経過措置期間が満了いたしました。

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

項目	内容	年月日
効能・効果追加	特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管管理を必要とする場合)	1985年4月16日
効能・効果追加	川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)	1990年9月28日
効能・効果追加	ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)	2000年12月12日
用法・用量追加	川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)に 2,000 mg/kg 1 回投与	2003年7月1日
効能・効果追加	チャーチ・ストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎*における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)	2010年1月20日
用法・用量変更	低又は無ガンマグロブリン血症	2010年5月13日
効能・効果追加	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	2019年8月22日
効能・効果追加	視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)	2019年12月20日

*:現 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再評価結果公表>

効能・効果	公表年月日	再評価結果
重症感染症における抗生物質との併用	2001年8月24日	「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)	2002年9月25日	「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)	2003年6月27日	「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)	2013年12月19日	「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)	2021年6月30日	「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり

11. 再審査期間

効能・効果	再審査期間
特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)	4年: 1985年4月16日～1989年4月15日 (終了)
川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)	4年: 1990年9月28日～1994年9月27日 (終了)
ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例) (希少疾病用医薬品)	10年: 2000年12月12日～2010年12月11日 (終了)
チャーチ・ストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎*における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) (希少疾病用医薬品)	10年: 2010年1月20日～2020年1月19日 (終了)
視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合) (希少疾病用医薬品)	10年: 2019年12月20日～2029年12月19日

*:現 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

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(13桁)番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
献血ベニロン®-I 静注用 500 mg	6343400X1041	6343400X1041	1115130030202	621151301
献血ベニロン®-I 静注用 2500 mg	6343400X3044	6343400X3044	1115178030202	621151701
献血ベニロン®-I 静注用 5000 mg	6343400X5020	6343400X5020	1144994010102	621449901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Y. Masuho, et al: Vox Sang 1977;32(3):175-81.(PMID: 67713)
- 2) 岩村善利ほか: 臨牀と研究 1978; 55 (6): 1900-1907.
- 3) Wells MA, et al: Transfusion 1986; 26 (2) : 210-213. (PMID:3006303)
- 4) Schroeder DD, et al: Science 1970; 168 (3938) : 1462-1464. (PMID:5445935)
- 5) Yei S, et al: Transfusion 1992; 32 (9) : 824-828. (PMID:1335184)
- 6) 黒岩正昭ほか: Prog Med 2007; 27 (9) : 2127-2131.
- 7) 谷川久ほか: Prog Med 1986; 6 (5) : 997-1000.
- 8) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) 1998: 1624-1628.
- 9) 宮脇 利男: 血液フロンティア 2007; 17 (1) : 31-37.
- 10) 小菅啓司ほか: 日本小児科学会雑誌 1979; 83 (10) : 1356.
- 11) Liese J. G, et al: Am J Dis Child 1992; 146 (3) : 335-339. (PMID:1543181)
- 12) 安永幸二郎ほか: 内科宝函 1983; 30 (5) : 135-145.
- 13) 社内資料: 試験成績(特発性血小板減少性紫斑病) (1985年4月16日承認、申請資料概要ト)
- 14) 社内資料: 試験成績(川崎病の急性期) (1990年9月28日承認、申請資料概要ト)
- 15) Sato N, et al: Pediatr Int 1999; 41 (1) : 1-7. (PMID:10200128)
- 16) 野村恭一ほか: 神經治療学 2001; 18 (1) : 69-81.
- 17) 社内資料: 試験成績(小児)(ギラン・バレー症候群) (2000年12月12日承認、申請資料概要ト (4))
- 18) 社内資料: 臨床試験(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症), 2009 (2010年1月20日承認、CTD 2.5.4.2, 2.5.5.2)
- 19) 社内資料: 臨床試験(慢性炎症性脱髓性多発根神経炎), 2019 (2019年8月22日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.6)
- 20) 社内資料: 臨床試験(多巣性運動ニューロパチー), 2019 (2019年8月22日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.6)
- 21) 社内資料: 臨床試験(視神経炎の急性期), 2019 (2019年12月20日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.4)
- 22) Furusho K, et al: Lancet 1984; 2 (8411) : 1055-1058. (PMID:6209513)
- 23) 古庄巻史: Prog Med 1987; 7 (1) : 77-81.
- 24) 一般財団法人化学及血清療法研究所(現 KM バイオロジクス株式会社)ほか: 診療と新薬 2013;50 (11):1103-1128.
- 25) 財団法人化学及血清療法研究所(現 KM バイオロジクス株式会社)ほか: Prog Med 2007; 27 (9):2190-2211.
- 26) 正岡 徹ほか: 日本化学療法学会雑誌 2000; 48 (3) : 199-217.
- 27) 新井俊彦: 感染症学雑誌 1985; 59 (1) : 41-46.

- 28) 増保安彦ほか: 臨牀と研究 1978; 55(11): 3722-3726.
- 29) Jungi TW, et al: Clin Exp Immunol 1990; 82(1): 163-169. (PMID:2208790)
- 30) 笹田昌孝ほか: 日本血液学会雑誌 1983; 46(3): 671-676.
- 31) 富岡治明ほか: 応用薬理 1978; 15(7): 1157-1167.
- 32) Fehr J, et al: N Engl J Med 1982; 306(21): 1254-1258. (PMID:6803159)
- 33) Imbach P, et al: Lancet 1981; 317(8232): 1228-1231. (PMID:6112565)
- 34) 四宮敬介ほか: Prog. Med 1989; 9(1): 55-59.
- 35) 田宮 寛ほか: Prog. Med 1989; 9(1): 49-54.
- 36) 梶井 雅彦ほか: 新薬と臨牀 2012; 61(7): 1445-1452.
- 37) Samuelsson A, et al: Science 2001; 291(5503): 484-486. (PMID:11161202)
- 38) Ichiyama T, et al: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(4): 428-433. (PMID:14985941)
- 39) Spahn JD, et al: J Allergy Clin Immunol. 1999; 103(3): 421-426. (PMID:10069875)
- 40) Tsurikisawa N, et al: Ann Allergy Asthma Immunol. 2004; 92(1): 80-87. (PMID:14756469)
- 41) Ratelade J, et al: Exp Neurol. 2014; 255: 145-153. (PMID:24636863)
- 42) Nobuyoshi S, et al: Jpn J Ophthalmol. 2016; 60(5): 419-423. (PMID:27271761)
- 43) Jacob S, et al: Curr Neuropharmacol. 2009; 7(4): 337-342. (PMID:20514213)
- 44) 斎藤典之ほか: ITP に対する免疫グロブリン療法(ライフサイエンス・メディカ(東京)), 1982: 59-65.
- 45) Miyagi F, et al: J Neuroimmunol 1997; 78(1): 127-131. (PMID:9307236)
- 46) 奥田祥士ほか: 薬学雑誌 2012; 132(2): 243-249.
- 47) Takahashi H, et al: Biol. Pharm. Bull. 2019; 42(2): 173-178. (PMID:30713249)
- 48) 枝植郁哉ほか: 臨床科学 1996; 32(2): 153-157.
- 49) 安保 亘ほか: 臨牀小児医学 1978; 26(2): 147-154.
- 50) 岸本 進ほか: 基礎と臨床 1978; 12(3): 493-496.
- 51) 川井 進ほか: 小児科臨床 1984; 37(8): 1804-1810.
- 52) 承認時評価資料第Ⅱ相試験(パイロット試験)
- 53) 滝口雅文ほか: 小児科診療 1982; 45(6): 963-969.
- 54) 久保順嗣ほか: 基礎と臨床 1978; 12(2): 171-188.
- 55) 三浦祝爾ほか: 基礎と臨床 1977; 11(10): 2663-2666.
- 56) Visser LH, et al: J Neural Neurosurg Psychiatr 1998; 64(2): 242-244. (PMID:9489539)
- 57) 久堀 保ほか: 神経治療 1995; 12(6): 505-507.
- 58) 吉岡美咲ほか: 日本小児科学会雑誌 1993; 97(9): 1970-1976.
- 59) Woodruff RK, et al: Lancet 1986; 2(8500): 217-218. (PMID:2873457)
- 60) Silbert PL, et al: Neurology 1992; 42(1): 257-258. (PMID:1734312)
- 61) Dalakas MC : Neurology 1994; 44(2): 223-226. (PMID:8309562)

XI. 文献

- 62) Steg RE, et al: Neurology 1994; 44(6): 1180-1181.(PMID:8208421)
- 63) 大野雅樹ほか: 小児科臨床 1994; 47(増刊): 1622-1625.
- 64) Hague RA, et al: Blut 1990; 61(2-3): 66-67. (PMID:2207343)
- 65) Reinhart WH, et al: Lancet 1992; 339(8794): 662-664. (PMID:1347348)
- 66) Ropper AH, et al: Arch Neurol. 1992; 49(9): 979-981. (PMID:1325767)
- 67) Durand JM, et al: Am. J. Hematol. 1993; 44(3): 214-215. (PMID:8213780)
- 68) Gangarossa S, et al: Pediatr. Hematol. Oncol. 1993; 10(4): 377-378. (PMID:8292525)
- 69) Harkness K, et al: J Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1996; 60(5): 586. (PMID:8778270)
- 70) Santagostino E, et al: Lancet 1994; 343(8900): 798. (PMID:7907759)
- 71) Yee TT, et al: Br J Haematol. 1996; 93(2): 457-459. (PMID:8639448)
- 72) Mosquet B, et al: Therapie 1994; 49(5): 471-472. (PMID:7855776)
- 73) Saldanha J, et al: Br J Haematol. 1996; 93(3): 714-719. (PMID:8652400)
- 74) Schifferli J, et al: Lancet 1991; 337(8739): 457-458. (PMID:1671473)
- 75) Ahsan N, et al: Arch Intern Med 1994; 154(17): 1985-1987. (PMID:8074604)
- 76) Pasatiempo AMG, et al: J Rheumatol 1994; 21(2): 347-349. (PMID:8182648)
- 77) Donatini B : J. Intern Med 1992; 232(4): 376. (PMID:1402646)
- 78) Tan E, et al: Arch Neurol 1993; 50(2): 137-139. (PMID:8431131)
- 79) Cantú TG, et al: Am J Kidney Dis 1995; 25(2): 228-234. (PMID:7847349)
- 80) 布上 董: 日本内科学会雑誌 1994; 83(8): 1365-1370.
- 81) 川名 尚ほか: 産科と婦人科 1990; 57(7): 1527-1532.
- 82) Hall CB, et al: Pediatrics 1994; 93(4): 682-685. (PMID:8134232)
- 83) 菊部友良: 小児内科 1994; 26(11): 1929-1933.
- 84) 上野光一ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2477-2486.
- 85) 上野光一ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2487-2497.
- 86) 森 俊郎ほか: 基礎と臨床 1977; 11(12): 3441-3457.
- 87) 大津 晶ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2457-2462.
- 88) 上野光一ほか: 基礎と臨床 1978; 12(1): 46-66.
- 89) 小山 保ほか: 基礎と臨床 1977; 11(12): 3435-3440.
- 90) 力久哲二ほか: 基礎と臨床 1977; 11(10): 2667-2672.
- 91) 佐野正樹ほか: 基礎と臨床 1978; 12(3): 497-515.
- 92) 社内報告: 慢性毒性試験(サル) 1979.
- 93) 蒔田徳太郎ほか: 基礎と臨床 1978; 12(2): 197-202.
- 94) 田代 昭ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2447-2451.

2. その他の参考文献

- 川崎病急性期治療のガイドライン(2020年改訂版)、日本小児循環器学会
- 2020年改訂版 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン
日本循環器学会 / 日本心臓血管外科学会合同ガイドライン
- ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2024、監修:日本神経学会
- ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023
編集 : 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
- 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020
編集: 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究 針谷正祥
- 慢性炎症性脱髓性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2024、監修:日本神経学会
- 多発性硬化症・視神經脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023、監修:日本神経学会
- 日本版敗血症診療ガイドライン 2024、日本集中治療医学会
- 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参考ガイド 2019 改訂版
厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班「ITP 治療の参考ガイド」作成委員会
- 妊婦合併特発性血小板減少紫斑病診療の参考ガイド
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究班 妊娠合併 ITP 診療の参考ガイド作成委員会
- 造血細胞移植ガイドライン 造血細胞移植後の感染管理(第4版)2017年9月
日本造血細胞移植学会発行

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない(2024年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

<医療従事者向け資材>

- RMPに基づく適正使用資材

適正使用ガイド: 視神經炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

- 免疫グロブリン製剤の適正使用のために

<患者向け資材>

- 患者さん、ご家族の方へ 免疫グロブリン製剤について
- 川崎病の急性期 — 献血ベニロン®-I の治療を受けられる患者さんとご家族の方へ —
- ギラン・バレー症候群
— 献血ベニロン®-I の治療を受けられる患者さんとご家族の方へ —
- 献血ベニロン®-I の治療を受けられる慢性炎症性脱髓性多発根神経炎と多巣性運動ニューロパチーの患者さんとご家族の方へ
- 献血ベニロン®-I の治療を受けられる視神經炎の患者さんとご家族の方へ

<参考先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/>

販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 03-5510-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号