

## 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 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

# ガンマガード<sup>®</sup>静注用5g

GAMMAGARD<sup>®</sup> Solvent/Detergent Treated Intravenous 5g

剤 形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）
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	ガンマガード <sup>®</sup> 静注用 5g : 1 バイアル 5g/96mL
一 般 名	和名：乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン 洋名：Freeze-dried ion-exchange-resin treated human normal immuno-globulin
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2018年2月7日
薬 價 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	薬価基準収載年月日：2018年12月14日 販売開始年月日：2019年2月4日
製 造 販 売 （輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元（輸入元）：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9:00~17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>

本IFは2023年4月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。

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

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目 次

---

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名.....	3
(3) 名称の由来.....	3
2. 一般名.....	3
(1) 和名（命名法）.....	3
(2) 洋名（命名法）.....	3
(3) ステム（stem）.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質.....	4
(1) 外観・性状.....	4
(2) 溶解性.....	4
(3) 吸湿性.....	4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4
(5) 酸塩基解離定数.....	4
(6) 分配係数.....	4
(7) その他の主な示性値.....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形.....	5
(1) 剤形の區別.....	5
(2) 製剤の外観及び性状.....	5
(3) 識別コード.....	5
(4) 製剤の物性.....	5
(5) その他.....	5
2. 製剤の組成.....	5
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	5
(2) 電解質等の濃度.....	5
(3) 熱量.....	6

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 .....	11
2. 効能又は効果に関する注意 .....	11
3. 用法及び用量 .....	11
(1) 用法及び用量の解説 .....	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 .....	11
4. 用法及び用量に関する注意 .....	11
5. 臨床成績 .....	13
(1) 臨床データパッケージ .....	13
(2) 臨床薬理試験 .....	13
(3) 用量反応探索試験 .....	13
(4) 検証的試験 .....	14
(5) 患者・病態別試験 .....	14
(6) 治療的使用 .....	15
(7) その他 .....	16

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	17
2. 薬理作用 .....	17
(1) 作用部位・作用機序 .....	17
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	18
(3) 作用発現時間・持続時間 .....	18

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 .....	19
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	19
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	19
(3) 中毒域 .....	19
(4) 食事・併用薬の影響 .....	19
2. 薬物速度論的パラメータ .....	19
(1) 解析方法 .....	19
(2) 吸収速度定数 .....	19
(3) 消失速度定数 .....	19
(4) クリアランス .....	19

(5) 分布容積.....	20
(6) その他.....	20
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	20
(1) 解析方法.....	20
(2) パラメータ変動要因.....	20
4. 吸収.....	20
5. 分布.....	20
(1) 血液－脳関門通過性.....	20
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	20
(3) 乳汁への移行性.....	20
(4) 髄液への移行性.....	20
(5) その他の組織への移行性.....	20
(6) 血漿蛋白結合率.....	20
6. 代謝.....	20
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率.....	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	21
7. 排泄.....	21
8. トランスポーターに関する情報.....	21
9. 透析等による除去率.....	21
10. 特定の背景を有する患者.....	21
11. その他.....	21

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆冒頭部の注意事項.....	22
1. 警告内容とその理由 .....	22
2. 禁忌内容とその理由 .....	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	22
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	24
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	24
(2) 腎機能障害患者 .....	25
(3) 肝機能障害患者 .....	25
(4) 生殖能を有する者 .....	25
(5) 妊婦 .....	26
(6) 授乳婦 .....	26
(7) 小児等 .....	26
(8) 高齢者 .....	26
7. 相互作用 .....	26
(1) 併用禁忌とその理由 .....	26
(2) 併用注意とその理由 .....	27
8. 副作用 .....	27
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	28
(2) その他の副作用 .....	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	29
10. 過量投与 .....	29
11. 適用上の注意 .....	30

12. その他の注意.....	30
(1) 臨床使用に基づく情報.....	30
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	30

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験.....	31
(1) 薬効薬理試験.....	31
(2) 安全性薬理試験.....	31
(3) その他の薬理試験.....	31
2. 毒性試験.....	31
(1) 単回投与毒性試験.....	31
(2) 反復投与毒性試験.....	31
(3) 遺伝毒性試験.....	31
(4) がん原性試験.....	31
(5) 生殖発生毒性試験.....	32
(6) 局所刺激性試験.....	32
(7) その他の特殊毒性.....	32

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分.....	33
2. 有効期間.....	33
3. 包装状態での貯法.....	33
4. 取扱い上の注意.....	33
5. 患者向け資材.....	33
6. 同一成分・同効薬.....	33
7. 国際誕生年月日.....	33
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 .....	33
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 .....	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	34
11. 再審査期間.....	34
12. 投薬期間制限に関する情報.....	34
13. 各種コード.....	35
14. 保険給付上の注意.....	35

## X I. 文献

1. 引用文献.....	36
2. その他の参考文献.....	36

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....	37
2. 海外における臨床支援情報 .....	37

## X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	39
(1) 粉砕 .....	39
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 .....	39
2. その他の関連資料 .....	39

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ガンマガード<sup>®</sup>静注用は、静注用人免疫グロブリン製剤で、イオン交換樹脂で処理することにより、IgA 及び IgG ポリマー等の夾雜たん白を除去し、Fc 活性を保持したインタクトタイプの免疫グロブリン製剤である。

ガンマガード静注用 2.5g は 1980 年より、日本国内における開発を開始し、1982 年より 116 施設にて低並びに無ガンマグロブリン血症<sup>1),2)</sup>、重症感染症における抗生物質との併用<sup>3),4),5),6)</sup>において臨床試験を実施し、1986 年発売するに至った。

また、1994 年 Solvent/Detergent（有機溶剤／界面活性剤）処理することにより、ウイルスに対する安全性をより高めた製剤を供給することになった。

さらに、「重症感染症における抗生物質との併用」の効能又は効果において、1989 年 10 月 6 日付厚生省告示第 184 号及び 1992 年 8 月 3 日付厚生省告示第 203 号で臨時の再評価指定を受け、市販後臨床試験を関係会社共同で実施し抗生物質単独投与群に比べ、併用群の有用性が認められた<sup>7)</sup>。2010 年 5 月 13 日付で「用法及び用量」の一部変更申請が承認され、それに伴い「低並びに無ガンマグロブリン血症」の「用法及び用量」が追記された。

2018 年 2 月にガンマガード静注用 5g が製造販売承認され、2019 年 2 月より販売開始した。なお、ガンマガード静注用 2.5g は薬価基準削除願を提出し、2020 年 4 月に承認整理された。

2020 年 10 月に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社より製造販売承認を承継した。

## 2. 製品の治療学的特性

本剤の作用機序の詳細は不明であるが、抗体価、オプソニン活性、抗体依存性細胞障害活性、感染における防御効果及び治療効果を有する。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 有機溶剤/界面活性剤 (S/D) 処理により、エンベロープを有するウイルスを不活化する。  
(「VIII. 重要な基本的注意とその理由」8.2 の項参照)

・ ガンマガード<sup>®</sup>静注用の S/D 処理に用いている有機溶剤と界面活性剤

有機溶剤 : 0.3% TNBP (トリ(n-ブチル)-ホスフェート)

界面活性剤 : 1.0% Triton X-100 (オクトキシノール 9) /  
0.3% Tween80 (ポリソルベート 80)

・ S/D 処理を含む製造工程におけるウイルスクリアランスデータ<sup>8)</sup>

	ウイルスクリアランス (単位 : Log <sub>10</sub> )					
	エンベロープ有り			エンベロープなし		
	HIV-1	PRV	BVDV	EMCV	HAV	MMV
低温エタノール分画	5.6	1.0*	0.6*	NT	0.5*	NT
ろ過	> 5.7	> 5.2	2.6	5.0	> 5.2	> 5.3
有機溶剤/界面活性剤処理	> 5.5	> 4.9	> 6.2	NA	NA	NA
総ウイルスクリアランス指数	> 16.8	> 10.1	> 8.8	5.0	> 5.2	> 5.3

\*クリアランス指数が 1 Log<sub>10</sub>以下のため総ウイルスクリアランス指数に加算しなかった。

NA : 該当しない。エンベロープなしのウイルスは有機溶剤/界面活性剤処理の影響を受けない。

NT : 施行せず。

HIV-1 : ヒト免疫不全ウイルス 1 型、PRV : 仮性狂犬病ウイルス、BVDV : ウシウイルス性下痢ウイルス、

EMCV : 脳心筋炎ウイルス、HAV : A 型肝炎ウイルス、MMV : マウス微小ウイルス

- (2) イオン交換樹脂処理により、IgA 及び IgG ポリマー等の夾雜たん白を除去している。

(「VIII. 重要な基本的注意とその理由」8.2 の項参照)

- (3) 原料血漿は、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。また、ミニプール血漿及び製造プール血漿で、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、ヒトパルボウイルス B19 及び HAV-RNA の核酸増幅検査 (NAT) を実施している。  
(「VIII. 重要な基本的注意とその理由」8.2 の項参照)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

(2023年4月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ガンマガード<sup>®</sup>静注用 5g

#### (2) 洋名

GAMMAGARD<sup>®</sup> Solvent/Detergent Treated Intravenous 5g

#### (3) 名称の由来

Gammaglobulin（免疫グロブリン）と guard（保護する）に由来。

免疫グロブリンによって体を防御することからガンマガード（GAMMAGARD）と命名。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン（生物学的製剤基準による）

#### (2) 洋名（命名法）

Freeze-dried ion-exchange-resin treated human normal immuno-globulin（生物学的製剤基準による）

#### (3) ステム（stem）

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

Fab 及び Fc 活性を保持したインタクトタイプ IgG

### 4. 分子式及び分子量

分子量約 160,000

### 5. 化学名（命名法）又は本質

免疫グロブリン G（immunoglobulin G : IgG）

あるいはガンマグロブリン（gammaglobulin）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

IGIV（Immunoglobulin intra-venous）

IVIG（intra-venous Immunoglobulin）

治験番号：SM-4300

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

該当資料なし

##### (2) 溶解性

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

該当資料なし

##### 定量法

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液付）（用時溶解型静注・点滴用注射剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ガンマガード静注用 5g
剤形	注射剤（バイアル）
性状	本剤は白色～微黄色の塊状をした凍結乾燥粉末で、添付の溶剤に溶解したとき、1mL 中に人免疫グロブリン G 50mg を含む、無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にはほとんど沈殿を認めない。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

単位 容量	規格 pH 域	試料 pH		最終 pH	変化 所見	浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	粘度 (センチストークス)	比重 (20°C)
5g (96mL)	6.4～7.2	6.8	0.9% NaCl	6.8	なし	約 2.0	1.71cs	1.033

#### (5) その他

薬剤バイアル内は陰圧である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン G を含む凍結乾燥製剤で、下記の成分を含有する。

販売名	ガンマガード静注用 5g
有効成分	1 バイアル中 人免疫グロブリン G 5000mg
添加剤	人血清アルブミン 300mg、ブドウ糖水和物 2000mg、グリシン 2250mg
備考	人免疫グロブリン G、人血清アルブミン：[採血国：米国] [採血の区別：非献血 <sup>注1)</sup> ]

注) 「X III. 2. その他の関連資料：献血又は非献血の区別の考え方」参照。

#### (2) 電解質等の濃度

Na<sup>+</sup> : 140mEq/L

Cl<sup>-</sup> : 137mEq/L

K<sup>+</sup> : 0.1mEq/L

### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

	1 バイアル中の含量
溶剤：日局注射用水	96mL

### 4. 力価

#### 麻しん抗体価試験（生物学的製剤基準）

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

### 5. 混入する可能性のある夾雜物

IgA 実測値 (SRID 法) : 検出せず (2.5g 製剤 3 ロット平均)

実測値 (ELISA 法) : 0.96μg/mL (2.5g 製剤 10 ロット平均)

IgM 実測値 (SRID 法) : 検出せず (2.5g 製剤 3 ロット平均)

PKA 実測値 (放射化学分析) : 検出せず

(社内資料)

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤 (2.5g 製剤\*) を各条件下で保存後、性状、含湿度試験、pH 試験、熱安定性試験、免疫グロブリン G 含量試験、免疫グロブリン G 重合物否定試験、免疫化学試験、抗補体性否定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱性物質試験、力価試験を実施した。

保存条件	保存期間	試験結果
低温 (2~8°C)	27 ヶ月間	変化を認めず安定である。
25°C	36 ヶ月間	変化を認めず安定である。
高温 (40±1°C)	6 ヶ月間	1 ヶ月目に溶解後の性状がわずかに淡黄色を示し、6 ヶ月目では溶解前から部分的に淡黄色に変色し、溶解後は黄色に変色した。また、含湿度の低下、抗補体活性のわずかな上昇を認めた。
光線照射 (1000 ルクス)	3 ヶ月間	変化を認めず安定である。

以上の結果から本剤は、低温 (2~8°C)、25°C 及び光照射 (1000 ルクス) 下での保存期間中は安定であるが、高温 (40±1°C) 保存では性状、含湿度、抗補体活性に変化が認められ安定でないことが確認された。

\*2.5mg 製剤は承認整理済。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

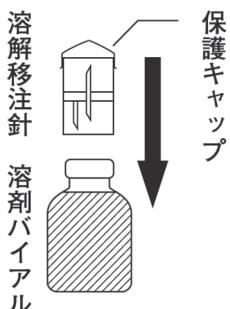
### 調製法

本剤 5000mg を添付の日局注射用水 96mL に溶解する。

＜ガンマガード<sub>®</sub>静注用及び溶解移注針・通気針の取扱方法＞

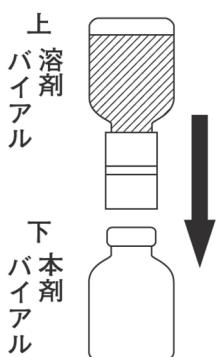
#### 1. 溶解方法

図1



- (1) 本剤バイアル及び添付の溶剤（注射用水）バイアルを冷蔵庫より取り出し室温に戻して下さい。
- (2) 溶剤バイアルのプラスチックカバーをはずし、ゴム栓を消毒後、溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、二本針を溶剤バイアルのゴム栓にまっすぐ根元まで刺して下さい（図1）。

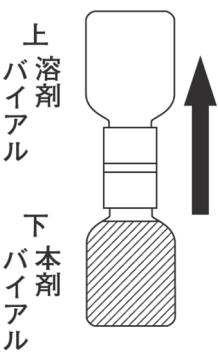
図2



必ず先に溶剤バイアルに溶解移注針を刺して下さい。

- (3) 次に本剤バイアルのプラスチックカバーと溶解移注針の保護キャップをはずし、ゴム栓を消毒後、溶解移注針の一端をつき刺したままの溶剤バイアルを転倒させ、他の一端（一本針）を素早く本剤バイアルのゴム栓につき刺して下さい。  
本剤バイアル内は陰圧になっているため、溶剤は本剤バイアル内へ流れ込みます（図2）。

図3



- (4) 溶剤の移行が終ったら、溶解移注針を溶剤バイアル（空）と共に取りはずし（図3）、本剤バイアルをなるべく泡立てないようゆるやかに振り動かして溶解して下さい（図4）。

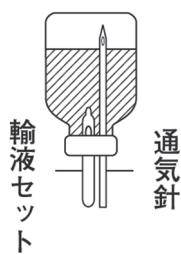
#### 【注意】

- (1) 溶解移注針を刺したままで、長時間放置しないで下さい。
- (2) 溶解移注針はディスポーザブルであり、再使用しないで下さい。
- (3) 輸液セットを用いて点滴静注をする場合には、その導入針及び通気針を溶解移注針を抜き出したあの穴に刺すと液漏れが起こることがあるため、別の部位に刺して下さい。

図4



図5



## 2. 通気針の使い方

本剤を点滴静注する際に通気針の先端が液面上に出るよう一杯に突き刺してご使用下さい（図5）。

### 【注意】

市販の輸液セットに組込まれた通気針は針が短く、先端が液面上に出ないため、点滴の際気泡を生じますので、添付の通気針に替えてご使用下さい。

### 【お願い】

- ・本剤を溶解する際は、本剤バイアルをテーブルなどにおいてから溶剤（注射用水）側に溶解移注針を刺して下さい。
- ・コアリング（溶解移注針によるゴム栓の切断）を防止するため、溶解移注針を刺した状態でバイアル及び溶解移注針を回さないで下さい。

たん白製剤であることから、溶解後1時間以内に使用することが望ましい。なお、使用後の残液は使用しないこと。

### 溶解後の安定性

本剤は添付の溶剤で溶解後、低温（2～8°C）及び室温保存下で3日間は生物学的製剤基準の範囲内で安定であるが、たん白製剤であることから、溶解後1時間以内に使用することが望ましい。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

以下の変動試験データより他の製剤との混注により配合変化を起こすおそれがあることから、混注は避けることが望ましい。

pH 変動試験表														
pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
				変化なし			変化なし							
				2.84 (0.1N-HCl 10mL)			6.85 (0.1N-NaOH 10mL)							

### pH 変動試験値

規格 pH 域	試料 pH	0.1N-HCl (A)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指數	変化所見	浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)
		0.1N-NaOH (B)				
6.4～7.2	6.85	(A) 10mL	2.84	4.01	なし	約 2.0
		(B) 10mL	9.55	2.70	なし	

下記製剤と各比率での混合により下記観察時間後に変化が認められた。

製剤名	混合割合 (輸液：ガンマガード)	観察時間	変化所見	
低分子デキストラン糖注 〃 〃	50:5	6 時間後	淡白濁	
	50:10	1 時間後	淡白濁	
	50:50	1 時間後	白 濁	
デキストラン糖注 〃 〃	50:5	6 時間後	淡白濁	
	50:10	1 時間後	淡白濁	
	50:50	6 時間後	白 濁	
低分子デキストランL 注 〃	50:5	6 時間後	淡白濁	
	50:50	1 時間後	白 濁	
ブドウ糖注射液 〃	50:5	1 時間後	淡白濁	
	50:10	1 時間後	淡白濁	
マルトス輸液 10% 〃	50:5	1 時間後	淡白濁	
	50:10	1 時間後	淡白濁	
デキストラン 40 注 〃	50:5	6 時間後	淡白濁	
	50:50	6 時間後	白 濁	
デキストラン 70 注 〃	50:10	6 時間後	淡白濁	
	50:50	1 時間後	淡白濁	
パンスポリン 0.1W/V%	パンスポリン+ソリターT1 号 〃	50:5 50:50	24 時間後 24 時間後	微黄色 微黄色
	パンスポリン+ソリターT2 号 〃	50:5 50:50	24 時間後 24 時間後	微黄色 微黄色
	パンスポリン+ソリターT3 号 〃	50:5 50:50	24 時間後 24 時間後	微黄色 微黄色
	パンスポリン+ソリターT4 号 〃	50:5 50:50	24 時間後 24 時間後	微黄色 微黄色
ベストコール 0.1w/v%	ベストコール+ソリターT4 号	50:5	24 時間後	淡白濁
(社内資料)				

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

1 バイアル [溶剤 (日局注射用水 96mL)、溶解移注針、通気針 添付]

### (3) 予備容量

### (4) 容器の材質

無色透明のガラス

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 4. 効能又は効果
  - 低並びに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

### 2. 効能又は効果に関する注意

- 5. 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〉  
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生物質が第一選択薬であり、静注用人免疫グロブリン製剤は抗生物質のみで十分な効果が得られない場合に使用されるべきであり、適正使用の観点から記載した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

- 6. 用法及び用量
  - 〈効能共通〉  
本剤 5000mg を添付の日局注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。
  - 〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉  
通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関する注意

- 7. 用法及び用量に関する注意
  - 〈効能共通〉
    - 7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低並びに無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。
    - 7.2 最初 0.5mL/kg/時間で投与し、副作用等の異常が認められなければ、4mL/kg/時間まで徐々に投与速度を上げることができる<sup>8)</sup>。
  - 〈低並びに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>

7.1 米国添付文書において、頭痛、潮紅、脈拍・血圧の変化などの有害事象には投与速度が関係している可能性があり、有害事象を認めた際は投与速度を緩めるか投与を中止することが記載されている<sup>8)</sup>。また、USPDIにおいて、急な輸注速度とともに副作用が起こりやすくなる傾向があり、投与速度の低下又は輸注量の減量によって、即時型のマイナーな反応が回避できることが記載されている<sup>9)</sup>。

7.2 米国添付文書において、「最初の投与速度は 0.5mL/kg/時間が推奨される。IVIG に対する副作用の既往がなく、腎機能障害又は血栓性の合併症の重大な危険因子がない患者については、患者の忍容性に応じて 4mL/kg/時間まで徐々に投与速度を上げることができる。」と記載されている<sup>8)</sup>。また、大部分の有害事象は投与速度に関連する軽微でかつ一時的なものであり、通常投与後 1 時間以内に発生する<sup>10)</sup>。背部痛、悪寒、潮紅、頭痛、低血圧、筋肉痛、恶心及び発熱は投与開始から通常 1 時間以内に発生し、30 分以内に鎮静するのが通常であるが、頭痛については投与後 3~24 時間後に発生する場合もある<sup>9)</sup>。

7.3 低並びに無ガンマグロブリン血症の IVIG 投与による治療における血清の IgG トラフ値について、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の結果については、「V. 5. (7) その他」の項を参照のこと<sup>11)</sup>。また、無ガンマグロブリン血症患者を対象とした別のレトロスペクティブな研究において、IVIG の投与量と感染性合併症の発現数及び重症度は逆相関しており、特に IgG トラフ値を 800mg/dL 以上で維持した場合、重症の細菌性疾患やエンテロウイルス性髄膜脳炎を予防したとの報告や、無ガンマグロブリン血症患者を対象とした試験データのメタアナリシスにおいて、1,000mg/dL までの IgG トラフ値上昇により、肺炎のリスクの低下を示したとの報告がある<sup>12)</sup>。

また、本邦において「診断時には、まず初回 IVIG 投与量を 400mg/kg で開始し、投与直前の血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以上を保つように IVIG 投与量の増減を図る。年長児や成人では 1 回の投与量が多くなるため、2 週間毎に投与することも考慮する。CVID (分類不能型免疫不全症) などでは診断時に血清 IgG が 300~600mg/dL を越えている場合があり、このような例ではトラフ値を診断時の IgG より 350mg/dL 高い血清 IgG トラフ値を目指す。気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症を合併している場合には、800mg/dL 以上の正常者に近いトラフ値を保つようとする。しかし、症例によって至適な投与量が異なるので、血清 IgG トラフ値を目安に個別に増減する。もちろん、トラフ値に振り回されることなく、発熱、咳などの臨床的症状が改善し、白血球や CRP などの炎症反応が正常化するように、至適投与量を調節することが重要である」との報告がある<sup>13)</sup>。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

#### 〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

初回 200～300mg/kg 体重を投与し、以後血中 IgG 濃度を少なくとも 200mg/kg 以上に保つことを目標に設定した<sup>2)</sup>。

#### 〈重症感染症における抗生物質との併用〉

成人 352 名について、1 日投与量は 2500mg 216 例 (61.4%)、5000mg 136 例 (38.6%) で、投与回数は 1 回 147 例 (41.8%)、2 回 45 例 (12.8%)、3 回 154 例 (43.8%) でほとんどの症例が 1 日 2500～5000mg、1～3 回投与の範囲であった。臨床効果は、いずれの投与量、投与回数においても同様の傾向であり、いずれも有効率は 50%、やや有効を含めた有効率は 70% 以上であった<sup>14)</sup>。小児 108 例について、1 日投与量 50～100mg/kg 52 例 (48.1%)、～150mg/kg 37 例 (34.3%)、200mg/kg まで 11 例 (10.2%)、200mg/kg 以上 5 例 (4.6%)、50mg/kg 未満は 3 例 (2.8%) であった。1 回投与量 50～100mg/kg では、やや有効を含めた有効率は 80% 以上であった<sup>5)</sup>。

注意：本邦における用法及び用量は以下の通りである。

#### 〈効能共通〉

本剤 5000mg を添付の日局注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

#### 〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

目的	重症感染症に対する静注用人免疫グロブリンの抗生物質との併用効果の検証 <sup>7)</sup>										
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敗血症の疑い、③肺炎などの呼吸器感染症、④尿路感染症、⑤外傷・熱傷・術後の二次感染（縫合不全による二次感染を含む）、⑥腹膜炎、胆道感染症（これらは十分なドレナージをしても解熱しないもの）										
試験方法	非盲検群間比較試験										
投与方法	登録前の抗生物質 3 日間（72 時間）の投与（セフェム系抗生物質 1 劑、アミノグリコシド系抗生物質 1 劑の計 2 劑）において、感染主要症状の十分な改善が認められない症例を本試験に登録し、割り付けた。 前治療の抗生物質をイミペネム・シラスタチンナトリウム（IPM/CS）とアミカシン（AMK）に変更し、IVIG 併用群は 1 日 5g、3 日間上乗せ投与した。いずれの群も抗生物質は 7 日間投与した。										
試験成績	解熱効果（解熱に要した日数）、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーである CRP の推移）を評価基準として有効性を評価した。 その結果、IVIG・抗生物質併用群が対照群（抗生物質単独投与群）に比べて有意に優る成績であり、重症感染症における IVIG 製剤と抗生物質との併用効果が検証された。 <table border="1" data-bbox="436 1066 1341 1179"> <thead> <tr> <th></th> <th>有効率（有効以上）</th> <th><math>\chi^2</math> 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IVIG・抗生物質併用群</td> <td>61.5% (163/265)</td> <td><math>\chi^2=10.9</math></td> </tr> <tr> <td>抗生物質単独投与群</td> <td>47.3% (113/239)</td> <td><math>p&lt;0.001</math></td> </tr> </tbody> </table> 副作用は、安全性評価の対象となった 321 例中 14 例（4.4%）21 件に認められた。その内訳は、悪寒 1.2%（4 件/321 例）、嘔気／嘔吐 0.9%（3 件/321 例）、皮疹／発疹、そう痒感、発熱及び総ビリルビン上昇がいずれも 0.6%（2 件/321 例）、呼吸困難、心室性頻脈、戦慄、血糖値上昇、BUN 上昇及び $\gamma$ -GTP 上昇がいずれも 0.3%（1 件/321 例）であった。			有効率（有効以上）	$\chi^2$ 検定	IVIG・抗生物質併用群	61.5% (163/265)	$\chi^2=10.9$	抗生物質単独投与群	47.3% (113/239)	$p<0.001$
	有効率（有効以上）	$\chi^2$ 検定									
IVIG・抗生物質併用群	61.5% (163/265)	$\chi^2=10.9$									
抗生物質単独投与群	47.3% (113/239)	$p<0.001$									

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

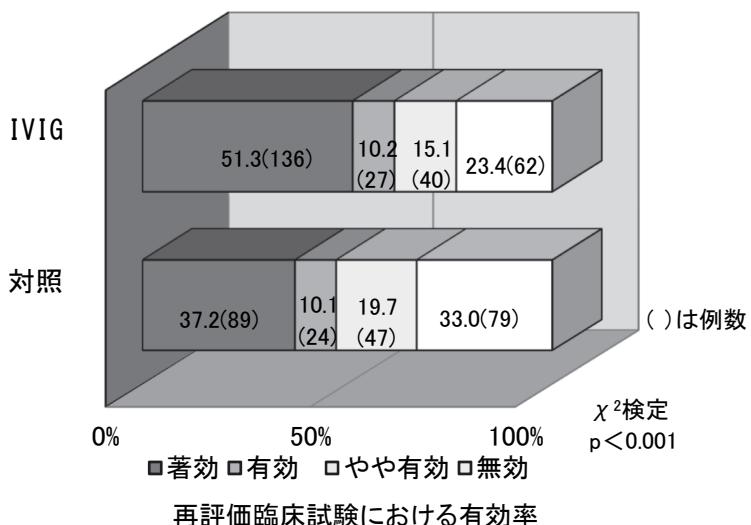
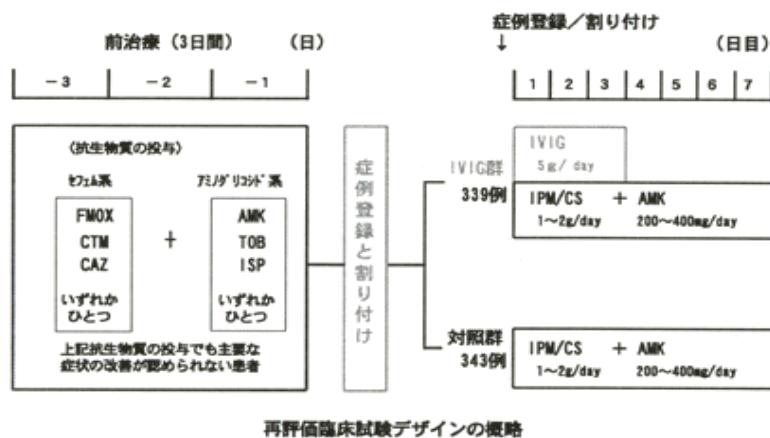
### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### 〈重症感染症における抗生物質との併用〉

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

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

副作用は、安全性評価の対象となった321例中14例（4.4%）21件に認められた。その内訳は、悪寒1.2%（4例/321例）、嘔気／嘔吐0.9%（3例/321例）、皮疹／発疹、そう痒感、発熱及び総ビリルビン上昇がいずれも0.6%（2例/321例）、呼吸困難、心室性頻脈、戦慄、血糖値上昇、BUN上昇及びγ-GTP上昇がいずれも0.3%（1例/321例）であった<sup>7)</sup>。



### 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 該当しない

## (7) その他

### 〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

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

副作用は高用量の IVIG 治療群で 0.4%（投与 294 回中 1 件）、低用量の IVIG 治療群で 2.5%（投与 279 回中 7 件）認められ、その内訳は悪寒、潮紅、頭痛、恶心、胸痛等であった<sup>11)</sup>。

## **VI. 薬効薬理に関する項目**

### **1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群**

該当しない

### **2. 薬理作用**

#### **(1) 作用部位・作用機序**

作用機序の詳細は不明であるが、本剤は以下の作用を有する。

##### **1) 抗体価**

広範囲の細菌、細菌毒素及びウイルス等に対して抗体価を有する (*in vitro*) <sup>7)</sup>。

##### **2) オプソニン活性**

大腸菌、肺炎球菌、綠膿菌、B 群レンサ球菌、肺炎桿菌に対してオプソニン活性を示した。

##### **3) 抗体依存性細胞障害活性**

単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルス感染細胞に対し Fc 活性を有し、抗体依存性細胞障害活性が認められた。

##### **4) 防御効果**

顆粒球減少マウスにおける綠膿菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌感染において、防御効果が認められた。また、熱傷マウスにおける綠膿菌感染においても有意な防御効果が認められた。

##### **5) 治療効果**

マウスにおける肺炎桿菌及び綠膿菌感染において本剤単独又は抗生物質との併用による治療効果が認められた。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

<参考>

各種細菌に対する抗体価<sup>15)</sup>

菌種	測定法	ロット数 (2.5g 製剤)	抗体価
綠膿菌 (A型)	細菌凝集法	10	1:281
綠膿菌 (B型)	細菌凝集法	10	1:57
綠膿菌 (E型)	細菌凝集法	10	1:819
綠膿菌 (F型)	細菌凝集法	10	1:217
綠膿菌 (G型)	細菌凝集法	10	1:76
綠膿菌 (H型)	細菌凝集法	10	1:153
綠膿菌 (I型)	細菌凝集法	10	1:140
MRSA (コアグラーーゼII型) *	細菌凝集法	10	1:563
MRSA (コアグラーーゼIII型) *	細菌凝集法	10	1:768
MRSA (コアグラーーゼIV型) *	細菌凝集法	10	1:1280
MRSA (コアグラーーゼVII型) *	細菌凝集法	10	1:768
百日咳菌 (東浜株)	細菌凝集法	10	1:1104
百日咳菌 (山口株)	細菌凝集法	10	1:1160

\*2.5g 製剤、21 ロット平均 (その他の項目は4 ロット平均)

(社内資料／測定施設：検査受託機関)

各種ウイルスに対する抗体価

ウイルス	測定法	ロット数 (2.5g 製剤)	抗体価
サイトメガロウイルス	NT	10	1:598
単純ヘルペスウイルス-I型	NT	10	1:49
単純ヘルペスウイルス-II型	NT	10	1:32
水痘・帯状ヘルペスウイルス	EIA	10	1:126
ムンプスウイルス	NT	10	1:25
EBウイルス (EBNA)	FA	10	1:96
風疹ウイルス	HI	10	1:460
麻疹ウイルス	PHA	10	12.98U/mL
麻疹ウイルス	NT	10	1:131
アデノウイルス8型	NT	10	1:4 未満
アデノウイルス11型	NT	10	1:17
A型肝炎ウイルス	EIA	10	88.5%
HHV-6	FA	10	1:336
ヒトパルボウイルスB19	EIA	10	9(Index)
エコーワイルス3型	NT	10	1:88
エコーワイルス6型	NT	10	1:53
エコーワイルス9型	NT	10	1:88
エコーワイルス11型	NT	10	1:28
エコーワイルス30型	NT	10	1:42
インフルエンザウイルスA型 (H1N1)	HI	10	1:192
インフルエンザウイルスA型 (H3N2)	HI	10	1:208
インフルエンザウイルスB型 (山東株)	HI	5	1:32

NT: 中和試験

CF: 補体結合反応

(社内資料／測定施設：検査受託機関)

EIA: 酵素抗体法

HI: 赤血球凝集阻止試験

FA: 蛍光抗体法

## (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

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無グロブリン血症患者 29 例（外国人）を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン（IVIG）（3 週間ごとに 350～600mg/kg）の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500mg/kg 以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量 IVIG（3 週間ごとに 200mg/kg 未満）で治療され、血清 IgG トラフ値が 151mg/dL 以上 500mg/dL 未満だった患者では 1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある<sup>9)</sup>。

なお、正常人血清中の免疫グロブリン（IgG）濃度は 1061 (635～1775) mg/dL といわれている<sup>16)</sup>。

注意：本邦における用法及び用量は以下の通りである。

#### 〈効能共通〉

本剤 5000mg を添付の日局注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

#### 〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

無ガンマグロブリン血症患者 7 例及び common variable immunodeficiency 患者 5 例における血中半減期は、平均 25.3 日であった<sup>1)2)</sup>。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当しない

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

- (5) 分布容積  
該当資料なし

- (6) その他

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし

- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

免疫グロブリン血漿成分として循環するほか、血管内外に交流があり、血管外にも分布する<sup>16)</sup>。

- (1) 血液一脳関門通過性  
該当資料なし

- (2) 血液一胎盤関門通過性  
該当資料なし

- (3) 乳汁への移行性  
該当資料なし

- (4) 髄液への移行性  
該当資料なし

- (5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

- (6) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

### 6. 代謝

免疫グロブリンの異化量は免疫グロブリンの血清値（血管内分布量）により変動し、また、免疫グロブリンの異化は、一般に限定分解されフラグメントが循環することではなく、完全に異化される<sup>17)</sup>。

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
該当資料なし

(2) 代謝に関する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率  
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし

(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

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆冒頭部の注意事項

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

#### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

#### 2. 禁忌内容とその理由

##### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

<解説>

人免疫グロブリン製剤投与によりショックを来すことがある。一度ショックを起こした患者に再投与した場合、再度ショック等の過敏症状が起こるおそれがある。

本剤含有のたん白が生体において抗原として認識されることにより抗体が産生され、2回目以降に投与された場合に抗原抗体複合体の産生によりショック等が発現することがある。投与開始後の経過を十分に観察し、また、症状によっては投与を中止し適切な処置をすること。

#### 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」を参照すること。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 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、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルス B19-DNA 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、105IU/mL 以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤は、Cohn の低温エタノール分画法によって得られた免疫グロブリン画分を、TNBP/TritonX-100/Tween80 処理することによりエンベロープを有するウイルスを不活化し、さらにイオン交換樹脂処理により夾雜たん白やウイルスを排除する工程を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できないので、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- 8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5 参照]
- 8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオノンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.3 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
- 8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[9.1.8、11.1.3 参照]

<解説>

- 8.1 【医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律】第 68 条の 21  
「特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。」に基づく。
- 8.2, 8.2.1, 8.2.2 ヒトパルボウイルス B19 は小児に好発する伝染性紅斑（リンゴ病）の原因ウイルスである。健常人への感染は通常一過性で予後良好とされているが、溶血性・失血性貧血患者に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が発現し、また、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者に感染した場合には持続性貧血が発現する。さらに、妊婦に感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が発現することが知られている。血液凝固因子製剤等の投与による B19 感染は報告があるものの、免疫グロブリン製剤投与による B19 伝播の報告はない。ただし、現在の血漿分画製剤の製造工程において物理化学的処理に耐性である B19 等のウイルスを完全に除去・不活化することが困難であることから 8.2.1 の項を記載した。
- また、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオノンを低減し得るとの報告があるが、理論的

なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、我が国で市販されている全ての血漿分画製剤の電子添文には8.2.2の項が記載されている。

<参考>

本剤の感染症関連検査の実施状況（2016年3月現在）

検査項目		原料血漿 採取段階	ミニプール	プール血漿	最終製品
HBV	HBs 抗原	○		○	○
	HBV DNA		○	○	
	抗 HBV 抗体				○
HCV	抗 HCV 抗体	○			
	HCV RNA		○	○	
HIV	抗 HIV1/2 抗体	○		○	○
	HIV1/2 RNA		○	○	
HAV	HAV RNA		○	○	
パルボウイルス B19	PVB19 DNA		○	○	

8.3 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）等における静注用人免疫グロブリン製剤の大量投与時に、抗A抗B血液型抗体に起因した溶血性貧血の発現症例が報告されている。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### （1）合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

##### 9.1.2 IgA 欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

##### 9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。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]

##### 9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

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

##### 9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

##### 9.1.7 心機能の低下している患者

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。

##### 9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。[8.4、11.1.3 参照]

<解説>

- 9.1.1 本剤の再投与により過敏症状を来すおそれがある。過去に発現した過敏症が重篤でなく、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられる場合、慎重に投与する。
- 9.1.2 IgA 欠損症の患者は先天的に IgA を產生しないことから、体内にヒト由来の IgA が入るとこれを異物（抗原）と認識し、抗 IgA 抗体が產生される可能性がある。製剤の投与により製剤中の微量の IgA が抗 IgA 抗体と抗原抗体反応に基づくアレルギー反応を起こすおそれがある。
- 9.1.3, 9.1.4 静注用人免疫グロブリン製剤を大量療法した症例において、脳梗塞、心筋梗塞が発現したとの報告がある。脳・心臓血管障害のある患者又はその既往歴のある患者など血栓塞栓症の発症リスクの高い患者には慎重に投与すること。
- 9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者では、貧血状態を改善すべく赤芽球系の増殖が盛んであるが、ヒトパルボウイルス B19 の感染により赤血球の形成阻害が生じる。無形成造血障害発作では、急激な貧血に発熱が伴う重篤な全身症状をきたすが、生命維持に留意すれば一過性で回復することが多い。
- 9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では、ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ウイルスの排除が速やかに行われないため、慢性赤芽球病、骨髄異形成が生じ、持続性貧血をきたすなど重篤な症状を呈することがある。平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載されている。
- 9.1.7 静注用人免疫グロブリン製剤 1g/kg/日、2 日間の投与により心不全が認められたとの報告がある。心機能の低下している患者では大量投与での循環容量負荷により不全の発症や増悪が認められる可能性がある<sup>18)</sup>。
- 9.1.8 静注用人免疫グロブリン製剤を投与した症例において、急性腎障害が発現したとの報告がある。発現機序は不明であるが、腎障害のある患者には、承認用法及び用量を遵守のうえ投与後の尿量減少、クレアチニン上昇、BUN 上昇等に注意するなどの経過観察を行って慎重に投与すること。

(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。[11.1.3 参照]

(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）が起こる可能性を否定できない。[8.2.1 参照]

<解説>

ヒトパルボウイルス B19 が人に感染すると、感染は一過性であると一般には理解されているが、妊娠等に感染した場合には、流産、胎児水腫、胎児死亡のような重篤な症状を招く可能性があることから、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載されている（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」9.1.5 項<解説>を参照）。

(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。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

静注用人免疫グロブリン製剤の低出生体重児、新生児に対する安全性が確立していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

<解説>

静注用人免疫グロブリンの大量療法において、脳梗塞・心筋梗塞等が発現したとする症例が報告されている。静注用人免疫グロブリンの大量療法で梗塞・血栓症発現に留意すべき患者として、脳、心臓血管障害及び当該既往の患者、高齢者、血管障害を有する高齢者などがあげられることから設定した（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」9.1.3、9.1.4 項<解説>を参照）。

## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

<解説>

#### 人免疫グロブリン製剤と生ワクチンとの接種間隔について：

人免疫グロブリン製剤中にある原料血漿由来の各種病原微生物に対する免疫抗体が、弱毒化されたワクチンを中和することなどにより、生ワクチンの効果が減弱する恐れがある<sup>19),20),21)</sup>。

生ワクチン接種後に免疫グロブリン製剤を投与する場合は、14 日超の間隔をあけること、また、14 日以内に人免疫グロブリン製剤を投与しなければならない場合、免疫グロブリン製剤投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが CDC（米国疾病予防管理センター）より推奨されている。また、免疫グロブリン製剤投与後に生ワクチンを接種する場合は、3 カ月以上（免疫不全への置換療法（300～400mg/kg）後では 8 カ月以上）の間隔をあけることが推奨されている<sup>22)</sup>。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常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 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。

#### 11.1.3 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]

#### 11.1.4 血小板減少（0.1%未満<sup>注)</sup>）

#### 11.1.5 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。

#### 11.1.6 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未満<sup>注)</sup>）

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。

#### 11.1.7 血栓塞栓症（頻度不明）

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3、9.1.4、9.8 参照]

注) 発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果に基づく

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	0.1%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明
過敏症	ふるえ、呼吸困難、発疹、じん麻疹様発疹、そう痒感、冷汗、発熱、蒼白	
循環器	頻脈	血圧上昇、高血圧
肝臓	血清ビリルビン上昇	
呼吸器		喘息様症状、咳嗽、胸部不快感
消化器	恶心	腹痛、嘔吐、食欲減退
泌尿器	クレアチニン上昇、たん白尿	
投与部位		注入部位紅斑
その他	悪寒、戦慄、ふらつき、気分不快感	関節痛、筋肉痛、背部痛、不安、倦怠感、疲労、潮紅、頭痛、多汗症、咽喉絞扼感

注) 発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果に基づく

### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

		承認時までの調査	使用成績調査
総症例数		517	4686
副作用発現症例数		6(1.16%)	15(0.3%)
副作用発現件数		10	30
皮膚・皮膚付属器障害	発疹 そう痒感	1(0.19%) 1(0.19%)	1(0.02%) 0
中枢・末梢神経系障害	ふらつき ふるえ	1(0.19%) 0	0 2(0.04%)
自律神経障害	冷汗 蒼白 頻脈	1(0.19%) 0 0	0 1(0.02%) 1(0.02%)
消化管障害	恶心	1(0.19%)	0
肝臓・胆肝系障害	AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 肝機能障害 血清ビリルビン上昇	0 0 0 0	6(0.13%) 4(0.09%) 1(0.02%) 1(0.02%)
代謝・栄養障害	ALP 上昇 血中クレアチニン上昇	0 0	2(0.04%) 2(0.04%)
呼吸器系障害	呼吸促進 息苦しい	0 0	1(0.02%) 2(0.04%)
血小板・出血凝血障害	血小板減少	0	1(0.02%)
泌尿器系障害	尿たん白陽性	0	1(0.02%)
その他	発熱 悪寒 戦慄 不快感	2(0.39%) 1(0.19%) 1(0.19%) 1(0.19%)	2(0.04%) 2(0.04%) 0 0

### 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の多くは、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）が含まれているため、投与後一過性に抗体陽性になる可能性がある。免疫抗体には感染性がないものの、梅毒などの抗体検査で陽性を示すことなどが知られている。昭和63年6月16日付薬安第64号に基づき免疫グロブリン製剤の「使用上の注意」には、免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者が抗体陽性になる可能性について追記されている。

### 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 本剤を溶解するときは、室温程度に戻した添付の溶剤を用い、静かに溶解する。急激な振盪溶解は避けること。

14.1.2 生理食塩液、ソルビトール加電解質液等の中性に近い輸液・補液剤以外の他剤との混合注射を避けること。

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

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解したとき、不溶物の認められるものは使用しないこと。また、溶解後著しい沈殿のあるものは使用してはならない。

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。

14.2.3 コアリングの可能性があるので、投与に際してはフィルター（ろ過網）付きの点滴セットあるいはフィルター針を使用すること。

<解説>

14.1 たん白製剤は至適 pH、等電点等があり、生物活性に pH や電解質の影響を受けやすい性質がある。本剤を他の注射剤と混合した場合、配合変化を起こすおそれがあることから設定した。

14.2 生物学的基準において電子添文等で「不溶物のあるものは使用してはならない」旨表示するよう規定されている。

## 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

中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、局所麻酔作用、平滑筋、神経-筋伝達、消化器系、腎機能、血液凝固・血小板数・線溶系に対する作用について、マウス、ラット、イヌ、モルモット、ネコ、ウサギ等に用いて検討した結果、特に問題となる作用は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

		LD <sub>50</sub> (mg/kg)			
		ICR 系マウス		Wistar 系マウス	
動物	投与経路	雄	雌	雄	雌
		>10000	>10000	>10000	>10000
マウス	経 口	>10000	>10000	>10000	>10000
マウス	皮 下	>10000	>10000	>10000	>10000
マウス	静脈内	>5000	>5000	>5000	>5000

(社内資料)

#### (2) 反復投与毒性試験

ラットに 250mg/kg、500mg/kg 及び 1000mg/kg の投与量で 35 日間連続静脈内投与し、貧血が認められた。この変化は、病理組織学的、微細形態学的、血液学的及び血清生化学的検査の結果、異種たん白質投与に起因する溶血性貧血あるいは脾臓機能の亢進による貧血であることが示唆された。なお、投与による一般症状の変化及び死亡は認められなかった。

以上グロブリン製剤のラット静脈内投与に共通してみられる貧血に関連すると推察される変化が認められ、最大無作用量は 250mg/kg 以下と考えられる。

ラットに 80mg/kg、250mg/kg 及び 500mg/kg の投与量で 26 週間連続投与したが、異種たん白質の投与に起因すると考えられる貧血に基づく病理組織学的、微細形態学的、血液学的及び血清生化学的变化が認められた。しかし、その他の変化は認められず、また 4 週間の休薬で顕著に軽減又は回復した。

以上の所見により、異種たん白質であるヒト免疫グロブリン投与により、ラットに溶血性貧血が免疫学的機転を介して発生したと考えられ、最大無作用量は 80mg/kg であった。一方、本剤の直接的毒性を示唆する異常は 500mg/kg でも発現しなかった。

#### (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**

- 1) ラットにおける試験では、生殖能、胎仔並びに次世代への影響は認められなかった。
- 2) ウサギにおける器官形成期投与試験では、母獣の早流産、胎盤の重量増加及び組織学的変化が認められたが、異種たん白質投与による即時型アレルギー反応によると考えられる。胎仔に対する催奇形作用、発育抑制作用は認められなかった。

**(6) 局所刺激性試験**

該当資料なし

**(7) その他の特殊毒性**

**抗原性**

モルモット及びウサギを用いて全身性アナフィラキシー反応（ASA 及び PSA）、受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）、受身赤血球凝集反応及びゲル内沈降反応により検討した結果、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同質、同程度の抗原性を示した。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：特定生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：人免疫グロブリン G、生物由来成分

### 2. 有効期間

2 年

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け 25°C以下

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン

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

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

販売名（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
ガンマガード® 静注用 5mg	2018年2月7日	22900AMX00637	2018年12月14日	2019年2月4日
製造販売承認 承継	〃	〃	〃	2020年10月1日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

「用法及び用量」の変更（2018年2月一部変更承認取得）

変更前	変更後
<p>本剤 2500mg を添付の日局 注射用水 50mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低並びに無ガンマグロブリン血症 通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</li> <li>・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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。</li> </ul>	<p>本剤 2500mg 又は 5000mg をそれぞれ添付の日局 注射用水 50mL 又は 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低並びに無ガンマグロブリン血症 通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</li> <li>・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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。</li> </ul>

「用法及び用量」の変更（2020年4月ガンマガード静注用 2.5g 薬価削除に伴う）

変更前	変更後
<p>本剤 2500mg 又は 5000mg をそれぞれ添付の日局 注射用水 50mL 又は 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低並びに無ガンマグロブリン血症 通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</li> <li>・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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。</li> </ul>	<p>本剤 5000mg を添付の日局 注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低並びに無ガンマグロブリン血症 通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</li> <li>・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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。</li> </ul>

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2002年9月25日

再審査結果内容：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない

再評価結果公表年月日：2001年8月24日

再評価結果内容：承認内容と同じ

## 11. 再審査期間

1985年8月22日～1991年8月21日（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ガンマガード® 静注用 5g	6343420X2029	6343420X2029	126074802	622607401

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 中川俊郎 他 : 小児科診療. 1985 ; 48 : 283-291.
- 2) 本廣 孝 他 : The Japanese Journal of Antibiotics. 1985 ; 38 (9) : 2603-2611.
- 3) 原 耕平 他 : 感染症学雑誌. 1984 ; 58 (10) : 982-1000.
- 4) 酒井克治 他 : 感染症学雑誌. 1984 ; 58 (12) : 1315-1328.
- 5) 西村忠史 他 : 小児科臨床. 1984 ; 37 (10) : 2387-2400.
- 6) 珠玖 洋 他 : 感染症学雑誌. 1984 ; 58 (12) : 1338-1351.
- 7) 正岡 徹 他 : 日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48 (3) : 199-217.
- 8) 米国 添付文書
- 9) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) 27th Edition. 2007 ; pp.1645-1651.
- 10) Nydegger, U. E. et al. : Drug Safety. 1999 ; 21 (3) : 171-185. (PMID : 10487396)
- 11) Liese J.G. et al. : Am. J. Dis. Child. 1992 ; 146 (3) : 335-339. (PMID : 1543181)
- 12) Elena E.P. et.al. : J. Allergy Clin. Immunol. 2017 ; 139 (3S) : S1-S46. (PMID : 28041678)
- 13) 宮脇利男 : 血液フロンティア. 2007 ; 17 (1) : 31-37.
- 14) 社内資料.
- 15) 加藤 益弘 他 : The Japanese Journal of Antibiotics. 1985 ; 38 (9) : 2688-2697.
- 16) 安部英 他 編集、日比野進 監修 : 血液学. 丸善, 1985 ; pp.1313-1340.
- 17) Hahn G.S.: Antibody Structure, Function, and Active Sites. Physiology of Immunoglobulins. Diagnostic and Clinical Aspects: 1982 ; pp.193-304.
- 18) 鳴田恵子 : Progress in Medicine. 2000 ; 20 (7) : 1376-1379.
- 19) 富樫武弘 : 日本医事新報. 1989 ; 3423 : 135.
- 20) Grabenstein J.D. : DICP. 1990 ; 24 (1) : 67-81.
- 21) Siber G.R. et al : J. Pediatr. 1993 ; 122 (2) : 204-211. (PMID : 8429432)
- 22) CDC : MMWR. 2006 ; 55 (RR-15) : 6-8. (PMID : 17136024)

## 2. その他の参考文献

- Horowitz B. et al : Transfusion. 1985 ; 25 (6) : 516-522. (PMID : 3934801)  
Prince A.M. et al : The Lancet. 1986 ; 1 (8483) : 706-710. (PMID : 2870224)

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は世界 20 カ国で販売されている（2022 年 7 月）。

海外での承認状況（2023 年 4 月時点）

国名	米国
販売名（販売年）	Gammagard S/D (1994)
会社名	Baxalta Incorporated
剤形	注射剤
含量	5g、10g
効能又は効果	①成人又は 2 歳以上の小児の原発性免疫不全症 ②低ガンマグロブリン症での細菌感染症の予防及び/又は B 細胞性慢性リンパ性白血病随伴の再発性細菌感染症の予防 ③慢性特発性血小板減少性紫斑病での出血の予防及び/又は管理 ④小児の川崎病随伴性冠動脈瘤の予防
用法及び用量	①推奨用量：300-600 mg/kg、3 又は 4 週間毎 ②推奨用量：400 mg/kg、3 又は 4 週間毎 ③推奨用量：1g/kg、隔日で最大 3 回 ④推奨用量：1g/kg, 1 回投与又は 400 mg/kg, 4 日間連続投与、発熱の発症から 7 日以内に開始（アスピリン併用 80-100 mg/kg/日, q.i.d.）

※なお、本邦における【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

#### 【効能又は効果】

- 低並びに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

#### 【用法及び用量】

##### 〈効能共通〉

本剤 5000mg を添付の日局注射用水 96mL に溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

##### 〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に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 2500～5000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### （1）妊婦への投与に関する情報

本邦における電子添文「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦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）が起こる可能性を否定できない。[8.2.1 参照]

## 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。

米国添付文書（2021年3月改訂）の記載

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Animal reproduction studies have not been conducted with GAMMAGARD S/D. It is not known whether GAMMAGARD S/D can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Immunoglobulins cross the placenta from maternal circulation increasingly after 30 weeks of gestation. GAMMAGARD S/D should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There is no information regarding the presence of GAMMAGARD S/D in human milk, its effects on the breastfed infant or its effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GAMMAGARD S/D and any potential adverse effects on the breastfed infant from GAMMAGARD S/D or from the underlying maternal condition.

## (2) 小児等への投与に関する情報

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書（2021年3月改訂）の記載

### 8.4 Pediatric Use

Clinical studies for the treatment of PI did not include sufficient numbers of subjects aged 16 and younger to determine whether they respond differently from adults. Five children under the age of 16 were treated in the initial trial of GAMMAGARD. The mean age of subjects in the phase 4 study was 17.8 years (range 1.7 to 55.3).

Efficacy and safety of GAMMAGARD S/D in pediatric patients with chronic ITP has not been established.

Efficacy and safety of GAMMAGARD S/D in pediatric patients with Kawasaki disease has been established. Virtually all patients treated for Kawasaki disease were less than 5 years of age, with approximately 20% under the age of 1 year.

## X III. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

#### 献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。

この表示区別は、下記の手順に従って決められています。

