**2024年11月改訂（第3版）
*2023年3月改訂

貯　　法：30℃以下
有効期間：2年

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

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

日本標準商品分類番号
876343

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

	500mg製剤	1,000mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤
承認番号	22100AMX01040	22100AMX01041	22100AMX01042	22100AMX01043
販売開始	1992年1月			2001年11月

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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。

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

3. 組成・性状
3.1 組成
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			
		500mg	1000mg	2500mg	5000mg
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加剤	グリシン	195mg	390mg	975mg	1,950mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-マンニトール	90mg	180mg	450mg	900mg
	塩化ナトリウム	100mg	200mg	500mg	1,000mg

添付溶剤：日本薬局方注射用水	10mL	20mL	50mL	100mL

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。

3.2 製剤の性状

販売名	献血ベニロン-I静注用			
	500mg	1000mg	2500mg	5000mg
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。			
pH	6.4～7.2			
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)			

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)
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
○視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

5. 効能・効果に関連する注意
〈重症感染症における抗生物質との併用〉
5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

〈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。

〈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40mg/日を4週間以上投与)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。[17.1.7参照]

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

〈視神経炎の急性期〉
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1,000mg/日を3日間以上点滴静注)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。[17.1.10参照]
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]

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

〈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 200～600mg(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回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50～150mg(1～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

〈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 200～400mg(4～8mL)/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 200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

〈ギラン・バレー症候群〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/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 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
〈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 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

7. 用法・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]
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[1)]。[9.7.1参照]
〈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。
〈川崎病の急性期〉
7.4 2,000mg(40mL)/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[1)]。[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。
〈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。
〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善〉
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。
〈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。

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。
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。
8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]
8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、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、11.1.4参照]
〈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、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。
〈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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。[11.1.8参照]
9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[8.4、11.1.4参照]
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]
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)が起こる可能性がある。[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。
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]
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。

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]

10. 相互作用

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チー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、視神経炎の急性期に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6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[2),3)]。	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。

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。

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、悪心・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ることがある。呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

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		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	
血　液			白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血
その他	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

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。

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 低又は無ガンマグロブリン血症患者7例にスルホ化人免疫グロブリンG 100mg/kg体重を静脈内へ単回投与した場合の平均血中濃度(投与前149mg/dL)は、投与24時間後では313mg/dL、2週間後では206mg/dLであった[4)]。

16.1.2 スルホ化人免疫グロブリンGを、健康成人6例に対して300～400mg及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者6例に対して100mg/kg体重でいずれも静脈内へ単回投与した試験成績から、スルホ化人免疫グロブリンGの血中半減期は約25日であることが確認されている[4),5)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈低又は無ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外レトロスペクティブ研究

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

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[6)]。

〈特発性血小板減少性紫斑病(ITP)〉

17.1.2 国内臨床試験

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計177症例(成人75例、小児102例)のうち本剤400mg/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通りであった。

・有効率は68.8%(64例/93例)であった。

・血小板数は、投与前2.7万/mm^3、投与1日後3.8万/mm^3、投与2日後6.6万/mm^3、投与3日後7.8万/mm^3、投与4日後10.2万/mm^3、投与5日後13.2万/mm^3、投与7日後12.8万/mm^{3}と増加した。

・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。

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、悪心各2件(1.1%)であった[7]。

〈川崎病の急性期〉

17.1.3 国内臨床試験(200mg(4mL)/kg体重を5日間)

本剤200mg/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った有効以上の症例は127例であり、有効率は84.1%(127例/151例)であった。

上記川崎病に対する効果は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。

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[8]。

17.1.4 国内臨床試験(2,000mg(40mL)/kg体重を1回)

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

また、副作用は認められなかった[9]。

〈ギラン・バレー症候群〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(成人)

本剤400mg/kg体重/日を5日間投与された重症成人患者23例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は60.9%(14例/23例)であった。

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[10]。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(小児)

本剤400mg/kg体重/日を5日間投与された重症小児患者11例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は81.8%(9例/11例)であった。

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%)、好酸球増多、髄液細胞数増加各2件(18.2%)であった[11]。

〈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〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

ステロイド抵抗性(ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾロン換算で40mg/日以上を4週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾロン換算で5～20mg/日の一定用量を4週間以上投与)で、徒手筋力検査(MMT)スコア合計が130以下、かつMMTスコアが3以下となる神経障害箇所を有する患者23例に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。その結果、本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した(表1)。なお、第1期でのMMTスコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った(本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)(表2)。[5.5参照]

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値注)
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差(23例)

注)対応のあるt検定

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

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

平均値±標準偏差

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

A群：第1期 本剤、第2期 プラセボ、第3期 プラセボ

B群：第1期 プラセボ、第2期 本剤、第3期 プラセボ

C群：第1期 プラセボ、第2期 プラセボ、第3期 本剤

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[12]。

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

17.1.8 国内第Ⅲ相試験

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者31例に対して、本剤400mg/kg/日を5日間連日投与した。本剤投与前に比べ投与開始3週間後時点で1点以上の調整INCAT(adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment)スコア合計の改善を示した患者の割合は67.7%(21例/31例)であった。

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[13]。

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

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

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[14]。

〈視神経炎の急性期〉

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

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3)。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4のとおりであった。[5.7、5.8参照]

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

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

表3　投与開始前に対する投与開始2週間後のlogMAR値の変化量

投与群	投与開始前	投与開始2週間後	logMAR値の変化量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±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

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

表4　投与開始前に対する投与開始2週間後の抗AQP4抗体陽性・陰性別のlogMAR値の変化量

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

平均値±標準偏差

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[15]。

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。

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(5g/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[16]。

〈川崎病の急性期〉

17.2.2 国内使用成績調査(200mg(4mL)/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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

18.2 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[17]。

18.3 オプソニン効果

大腸菌を用いて検討した結果、スルホ化人免疫グロブリンGは生体本来の免疫グロブリンGと同様、食細胞の貪食能、殺菌能の増強効果等のオプソニン効果が認められている[18),19]。

18.4 溶菌活性

スルホ化人免疫グロブリンGは正常な補体の活性化にもとづく溶菌活性能を有している[20),21]。

18.5 血小板減少抑制効果

抗血小板抗血清を投与したラットの実験的血小板減少症において、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、血小板減少抑制作用が認められている[22]。

18.6 冠動脈障害抑制効果

離乳期ウサギに馬血清をくり返し投与することによって作成した冠動脈障害モデルに対して冠動脈障害抑制効果が認められている[23]。

18.7 末梢神経障害抑制効果

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において、ラット免疫グロブリン又はスルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより末梢神経障害の抑制作用が認められている[24),25]。

18.8 視神経炎抑制効果

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎及び実験的自己免疫性視神経炎モデルにおいて、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、視神経における抗炎症作用及び脱髄抑制作用が認められている[26]。

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈視神経炎の急性期〉

21.2 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。

22. 包装

〈献血ベニロン－Ⅰ静注用500mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)10mL添付

〈献血ベニロン－Ⅰ静注用1000mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)20mL、薬液調整用針(溶解移注針)、通気針添付

〈献血ベニロン－Ⅰ静注用2500mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)50mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

〈献血ベニロン－Ⅰ静注用5000mg〉

1バイアル　溶剤(日本薬局方注射用水)100mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

23. 主要文献

1) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) 1998: 1624-1628.
2) Hall,C.B.et al.：Pediatrics, 1994: 93(4): 682-685.
3) 薗部友良：小児内科, 1994: 26(11): 1929.
4) 安保　亘ほか：臨牀小児医学,1978: 26(2): 147-154.
5) 岸本　進ほか：基礎と臨床,1978: 12(3): 493-496.
6) Liese,J.G.et al：Am J Dis Child, 1992: 146(3): 335-339.
7) 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)
8) 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)
9) Sato,N.et al.：Pediatr.Int.,1999: 41(1): 1-7.
10) 野村恭一ほか：神経治療学,2001: 18(1): 69-81.
11) 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))
12) 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)
13) 社内資料：臨床試験(慢性炎症性脱髄性多発根神経炎),2019(2019年8月22日承認、CTD 2.5.4.4, 2.5.5.6)
14) 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)
15) 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)
16) 正岡　徹ほか：日本化学療法学会雑誌,2000: 48(3): 199-217.
17) 岩村善利ほか：臨牀と研究,1978: 55(6): 1900-1907.
18) 増保安彦ほか：臨牀と研究,1978: 55(11): 3722-3726.
19) 笹田昌孝ほか：日本血液学会雑誌,1983: 46(3): 671-676.
20) 鈴木洋二ほか：日本薬学会第101年会,講演要旨集 1981: 306.
21) 新井俊彦：感染症学雑誌,1985: 59(1): 41-46.
22) 斉藤典之ほか：ITPに対する免疫グロブリン療法、ライフサイエンス・メディカ(東京)1982: 59-65.
23) 田宮　寛ほか：Prog.Med.,1989: 9(1): 49-54.
24) 社内資料：末梢神経障害抑制効果(ラット),1996.
25) Miyagi,F.et al.：J.Neuroimmunol.,1997: 78(1): 127-131.
26) Takahashi,H.et al.：Biol.Pharm.Bull.,2019: 42(2): 173.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒100-8585　東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル　0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

【溶解方法】

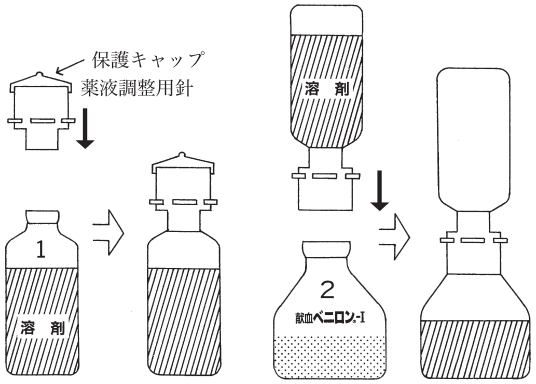
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤(日本薬局方注射用水)バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

500mg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っ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)。



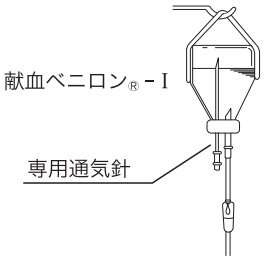
(図1)　　(図2)

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500mg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。

【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込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指を放す。



＊1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤に添付している通気針は、献血ベニロン－Ⅰを点滴静注する時に気泡が生じないように、特別に軸が長く設計されたものです。

＊市販の輸液セットに組み込まれた通気針は針が短く、液面から出ないために点滴の際気泡が生じますので、添付の通気針をご使用下さい。

この製品は献血血液から製造されています。