ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、CSL ベーリング株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

CSL ベーリング株式会社

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

CSL ベーリング株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯....4
1.5.1　起原又は発見の経緯....4
1.5.2　疾患について....4
1.5.3　開発の経緯....5
1.5.4　治験相談等の経緯....8
1.5.5　効能又は効果、用法及び用量....9
1.5.6　開発の経緯図....10
1.5.7　参考文献....11

略語・略号一覧

略語・略号	英語	日本語
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
EAE	Experimental allergic encephalomyelitis	実験的アレルギー性脳脊髄炎
EU	European Union	欧州連合
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Immunoglobulin for intravenous administration	静脈注射用ヒト免疫グロブリン
ITP	Immune Thrombocytopenic Purpura	免疫性血小板減少性紫斑病
PID	Primary Immunodeficiency	原発性免疫不全症候群
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1930 年代に低温エタノール分画法が確立され、グロブリンやアルブミンなどの血漿タンパク質の分離が可能となった。最初の免疫グロブリン製剤としては、1940 年代に米国で筋肉注射用の製剤が開発された。しかし、この筋注用免疫グロブリン製剤は、筋注による疼痛や、投与後血液内に到達するまでの時間が長いため速効性が期待できないこと、筋注のため大量投与ができないことなどの理由で、臨床上の利用が制約された。

筋注用製剤の欠点を克服した静脈注射用（静注用）ヒト免疫グロブリン製剤（IVIG）が開発されたが、当初は本来の免疫グロブリン G（IgG）の Fc 部が失われている不完全分子型静注用免疫グロブリン製剤であったため、一部の生物活性は期待できず、また血中半減期が短かった。その後、IgG の形態をそのまま維持した完全分子型静注用免疫グロブリン製剤が開発され、現在、広く使われている。

日本においては、昭和 30 年（1955 年）前後から昭和 40 年（1965 年）にかけて、日本で最初の免疫グロブリン製剤が市販された。

1972 年から 1976 年にかけて、酵素（ペプシンやプラスミン）処理により静脈注射可能となった免疫グロブリン製剤が市販され、それまでの筋注用グロブリン製剤が投与時に痛みを伴い、また投与する量に限界があったのに対し、これらの静注用グロブリン製剤ではそのような制約がなくなったために、有用性が高まり、医療に大きく貢献するようになった。さらに昭和 50 年代の半ば頃（1980 年頃）、完全分子型静注用グロブリン製剤が相次いで市販され、以後、原発性免疫不全症候群（PID）等に対する補充療法、また、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）等に対する免疫調節療法として静注用グロブリン製剤が使用されている。

1.5.2　疾患について

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、自己免疫を介して発症すると考えられる後天性の脱髄性神経障害である（Köller et al, 2005）。2 ヵ月以上にわたる、2 肢以上で発現する主に対称性の運動性及び／又は感覚性の徴候及び症状の進行又は再発を特徴とする。

疫学研究では、CIDP の有病率は成人 10 万人に対し 1.6～8.9 人であることが示されている（Iijima et al, 2008 ; Laughlin et al, 2009）。CIDP の重症度は変動しやすく、一部の患者では障害はほとんど又は全く認められないが、多くの患者には、多くの場合疲労を含む顕著な症状が発現する（Bissay et al, 2008 ; Eftimov and van Schaik, 2013）。CIDP による障害は長期間に及ぶ可能性があり、患者の 54%が疾患過程のいずれかの時点で重度の障害に至る（Eftimov et al, 2013）。治療を受けても、10%を超える患者に重度の障害が残る。CIDP はどの年齢でも起こり得る疾患であるが、60 歳代及び 70 歳代での発症が最も多い。

CIDP の診断は臨床所見、電気生理学的所見及び脳脊髄液所見に基づいておこなわれ、限定的ではあるが組織病理学的所見も診断の根拠となる。

日本の有病率（10 万人当たり 1.6 人（Iijima 2008））及び厚生労働省特定疾患医療受給者証交付件数（2,328 人）に基づき、日本人 CIDP 患者数は約 2,000 人である。2018 年 2 月現在、日本では CIDP に対して 2 種類の IVIG が販売されている。CIDP の急性期治療に対しては、いずれも 2 g/kg bw を連続する 5 日間に分割して投与する。再発した場合は再度投与することができる。その投与間隔は、疾患の臨床経過に基づき決定しなければならない。CIDP の維持療法に対しては、1 g/kg bw を 1 日又は 0.5 g/kg bw を 2 日間連日投与、いずれの場合も 3 週間隔投与する。現在得られているエビデンスによれば、日本人被験者における CIDP の疫学及び臨床経過は他の地域と違いがないことが示唆されている（Iijima et al, 2008；Iijima and Sobue, 2015）。

国際的なガイドライン（EFNS/PNS joint task force 2010 など）及び日本のガイドライン（日本神経学会治療ガイドライン、2013）では、感覚性及び運動性 CIDP の治療における IVIG 製剤の使用が推奨されている（推奨レベル A）。この推奨は、複数のプラセボ対照試験で得られたエビデンスを根拠としている（Eftimov et al, 2013）。推奨される投与法に、2 g/kg bw での IVIG 急性期治療及び 1 g/kg bw を 3 週ごとに投与する IVIG 維持療法がある。

1.5.3　開発の経緯

本剤は、CSL ベーリング社が製造する人免疫グロブリン G の調製済み 10%静注用無菌液剤であり、抗細菌性及び抗ウイルス性の IgG 抗体を幅広く含有し、Fc 機能により免疫調節活性を示す。

IgPro10 は、米国（2007 年 7 月）、カナダ（2008 年 1 月）、スイス（2008 年 4 月）、欧州連合（EU）（2008 年 4 月）及びその他の国で承認されている。EU、スイス及びオーストラリアでは、IVIG による複数の適応が確立されている。低又は無ガンマグロブリン血症を伴う PID、重度の続発性低ガンマグロブリン血症と反復性感染症を伴う骨髄腫及び慢性リンパ性白血病、反復性感染症を伴う後天性免疫不全症候群の小児に対し、補充療法として承認されている。また IVIG は、川崎病、ギラン・バレー症候群、同種骨髄移植、小児又は成人慢性 ITP に対して、免疫調節療法としても承認されている。また、IgPro10 は、EU において 2013 年に、その後、スイス、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、米国等の国においても CIDP の治療に対して承認されている。

日本では、2018 年 6 月に 10%IVIG 液剤が CIDP の急性期及び維持療法を含めた治療薬として発売された。すなわち 2018 年 8 月の時点で CIDP の急性期及び維持療法を適応として承認されているのは、5%IVIG 凍結乾燥製剤、5%IVIG 液剤及び 10% IVIG 液剤（以上の 2 製品 3 剤型すべてを国内企業が製造）となっている。5%IVIG 製剤と比較すると、IgPro10 では上記 10%IVIG 液剤同様に、注入量の半減及び注入時間の短縮につながり、投与に長時間を要する IgG 療法の不快感を軽減できる可能性がある。本申請資料に示す IgPro10_3001 試験及び IgPro20_3003 試験の CIDP 被験者での IgPro10 の平均最大注入速度は約 5～6 mg/kg bw/min であり、その忍容性は良好であった。

IgPro10 が日本人 CIDP 患者の治療選択肢の 1 つとなることにより、日本での IVIG 製剤の安定供給の確保につながり、製剤の切替えを必要とする患者の利益となる。

1.5.3.1　製剤開発の経緯

CSL ベーリング社は、1978 年にスイス連邦で、1985 年に日本で免疫グロブリン製剤のサングロポール（凍結乾燥製剤）（承認番号：22000AMI00003000、2008 年 4 月 14 日承認）を発売して以来、製剤由来の感染症例はないものの、病原体に関する安全性の強化を継続してきた。20[redacted] 年には、サングロポールの製造工程にウイルス除去フィルターを使用したウイルスろ過工程が導入された。

サングロポールを更に発展させた製剤（Sandoglobulin Liquid）が開発され、この製剤は、基本的にはサングロポールと同一の製造工程による製剤であるが、その新規性は、pH [redacted]、タンパク質濃度 120 g/L（12 w/v %）の液剤であること、安定剤として L-プロリン（[redacted]mmol/L）、L-イソロイシン（[redacted]mmol/L）及びニコチンアミド（[redacted]mmol/L）を使用していることである。この製剤は、スイス、ドイツ及びフランスを含む 11 カ国で承認された。

その後、CSL ベーリング社の IgG 製剤の第 3 世代として、本剤（IgPro10）とハイゼントラ（IgPro20）（承認番号：22500AMX01830000 等、2013 年 9 月 27 日承認）が開発された。IgPro10 は静脈注射用に開発した液剤であり、タンパク質濃度は 100 g/L（10 w/v%）である。本剤と IgPro20 の両製剤ともに pH 4 処理が行われ、250 mmol/L の L-プロリンで安定化されている。IgPro20 は皮下注射用であり、本剤とはタンパク質濃度が異なる（200 g/L）ほか、添加剤としてポリソルベート 80 が使用されている。

1.5.3.2　非臨床試験の概要

IgG 製剤のヒトにおける安全性及び有効性は十分に確立されている。また、免疫グロブリンには免疫活性があり、動物種間で交差反応を起こす可能性がある。したがって、非臨床試験は IgPro10 の in vitro の Fab 及び Fc 機能、実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）のラットモデルにおける in vivo の有効性、薬物動態（PK）、降圧作用と局所刺激性に関する安全性について検討した。

IgPro10 の Fab 及び Fc 機能は、他の IVIG と同等であった。ラットの EAE モデル（実験的アレルギー性脳脊髄炎の動物実験モデル）では、IgPro10 の静脈内投与により EAE の進行を抑制し、死亡率が低下した。ラットでは、IgPro10 は Sandoglobulin Liquid と同程度の中等度の低血圧が認められた。

PK はヒト IgG の濃度-曲線下面積（AUC）及び最高血中濃度（C_{max}）で用量の増加に伴う上昇が認められた。ウサギを用いた局所刺激性試験において、IgPro10 の静脈内、皮下、静脈傍及び動脈内投与後の局所刺激性は許容可能であった。

また、添加物である L-プロリンについて高用量静脈内投与を行った試験（ラット 5 日間安全性薬理試験［Irwin テスト、水迷路課題試験］、5 日間反復投与毒性試験［用量設定］、28 日間反復投与毒性試験、及び生殖毒性試験［胚・胎児発生に関する試験］、イヌ 7 日間反復毒性試験［用量設定］及び 28 日間反復毒性試験）を実施したが、安全性に関する問題は認められなかった。

1.5.3.3　臨床試験の概要

CIDP を有する被験者を対象として 2 つの試験を実施し、本適応における IgPro10 の有効性及び安全性の評価に寄与するデータが得られている。

- IgPro10_3001 試験（3001 試験、完了）: CIDP 被験者を対象とし、IgPro10 の有効性及び安全性を検討する前向き、多施設共同、単群、非盲検、第 III 相試験
- IgPro20_3003 試験（3003 試験、完了）: CIDP の治療に対する異なる 2 用量の IgPro20（皮下注用人免疫グロブリン）の有効性、安全性及び忍容性を検討する前向き、多施設共同、並行群間、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験
  本試験は次の期間で構成された：1）IVIG 休薬期間（IVIG を投与しない）；2）IgPro10 再安定化期間（全被験者に IgPro10 を投与し、IgPro10 の有効性及び安全性を検討）；3）皮下投与期間（被験者を無作為化し、IgPro20 又はプラセボを皮下投与）；4）IgPro10 救済治療期間(皮下投与期間中に CIDP を再発した被験者に救済薬として IgPro10 を投与)。

3001 試験では、他剤のプラセボ対照試験（ICE 試験）から得たヒストリカルコントロール群を用いた。また、いずれの試験でも、過去に安定した IVIG 療法を受けていた被験者を被験者自身の対照とした。CIDP が安定した状態で試験に参加した被験者は、IVIG のウォッシュアウト／休薬期間中に CIDP の増悪が認められ、その後の IgPro10 投与期間中に増悪した状態の改善が認められなければならないこととした。最新の EFNS/PNS ガイドライン（EFNS/PNS joint task force, 2010）に従い、CIDP 治療に IgG を必要とする被験者を選択するために IVIG のウォッシュアウト／休薬期間を試験デザインに含めた。

本申請を支持する主要試験となる 3001 試験及び 3003 試験では、それぞれ 28 例及び 207 例に IgPro10 を投与した。まとめると、これら 2 つの試験で 235 例が 1,879 回 IgPro10 の投与を受けた。組み入れた集団は類似しており、CIDP 治療における IVIG 製剤の有効性及び安全性に関する現時点で最大のデータセットとなっている。3003 試験の IgPro10 再安定化期間に IgPro10 の投与を受けた 207 例（うち日本人被験者 15 例、149 回投与）のうち 172 例が無作為化され、皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボの投与を受けた。これら 172 例のうち 60 例が IgPro10 救済治療期間に 274 回 IgPro10 の投与を受けた（うち日本人被験者 5 例、31 回投与)。

また、本申請には参考資料として米国において実施された慢性 ITP 患者を対象とした第 III/IV 相臨床試験（IgPro10_4001 試験）を添付した。本試験の主要目的は IgPro10 投与中に起こり得る溶血の機序を探索的に検討することであったが、本試験で IgPro10 の投与を受けた 57 例のうち、いずれの被験者においても臨床的に意味のある溶血反応は認められなかった。

1.5.4　治験相談等の経緯

CSL ベーリング社は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、日本での 3003 試験の開始前に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と対面助言（医薬品[redacted]相談［オーファン以外］；P[redacted]）をおこなった。日本では、当時、CIDP の急性期 IVIG 療法のみが承認されており、[redacted]承認されていなかった。そのため、CSL ベーリング社は、CIDP の治療のために[redacted]助言を受け、さらに、3003 試験の試験デザインにおける留意点についても助言を受けた。

本剤に関する他の面談の過程において、[redacted]が確認されたため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]について助言を受けた（P[redacted]）。[redacted]は受け入れ可能と考えられ、[redacted]が示された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日には医薬品[redacted]相談をおこない、IgPro10 の承認申請に必要な[redacted]について協議した（P[redacted]）。[redacted]と考えられたが、[redacted]が提示された。また[redacted]は一部指摘を受け、CSL ベーリング社は[redacted]を含め、それらを十分に考慮した。

IgPro10 の[redacted]について協議するため、CSL ベーリング社は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PMDA と医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]）をおこなった。PMDA からは以下の助言を受けた。

- [redacted]安全性については、[redacted]個々の有害事象についてより詳細に解析することを推奨する。
- 日本の CIDP 診療ガイドライン（日本神経学会治療ガイドライン、2013）において、[redacted]PMDA は、[redacted]と提言した。
- 維持療法については、[redacted]PMDA は、[redacted]日本での申請時には[redacted]

[redacted]が適切であるとの見解であった。

以上の見解を受け、必要とされたデータを整備の上、次項に示す効能・効果（案）をもって申請を行うこととした。

1.5.5　効能又は効果、用法及び用量

本申請の効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果（案）】

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

【用法及び用量（案）】

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

1.5.6　開発の経緯図

	試験	
品質	原薬	
	製剤	
薬理	ラット薬力学試験	EAR 03/06
	安全性薬理試験	HYR 01/06
薬物動態	薬物動態試験	PSR 02/06
毒性	ウサギ局所刺激性試験	143.143.552
	ウサギ局所刺激性試験	143.143.482
	ラット反復投与毒性試験（予備試験、添加剤）	925/034
	ラット反復投与毒性試験（添加剤）	925/035
	イヌ反復投与毒性試験（予備試験、添加剤）	668316
	イヌ反復投与毒性試験（添加剤）	668321
	遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（添加剤）	22196
	遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（添加剤）	49196
	遺伝毒性試験：染色体異常試験（添加剤）	CLE1554/3-D5140
	遺伝毒性試験：小核試験（添加剤）	CLE1554/4-D5140
	ラット生殖発生毒性試験（添加剤）	AA30034
	ラット神経毒性試験（添加剤）	1657/ZLB/02
	ラット神経毒性試験（添加剤）	PSR 08/06
	幼若ラット神経毒性/薬物動態試験（添加剤）	PSR 03/07
	幼若ラット神経毒性試験（添加剤）	PSR 01/07
	幼若ラット神経毒性試験（添加剤）	ZLB06_006
臨床試験	第3相欧州試験	IgPro10_3001
	第3相国際共同試験	IgPro20_3003
	第3/4相米国試験（安全性）	IgPro10_4001

[redacted]

1.5.7　参考文献

Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger G. Fatigue as the Presenting Symptom of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Muscle Nerve 2008 ;38(6) :1653-7.

EFNS and PNS joint task force 2010. European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First revision. J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9.

Eftimov F, Van Schaik I. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Update on Clinical Features, Phenotypes and Treatment Options. Curr Opin Neurol 2013; 26(5): 496-502.

Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous Immunoglobulin for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2013; (12): CD001797.

Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(9):1040-3.

Iijima M, Sobue G. Epidemiology and clinical symptoms of CIDP. Nihon Rinsho. 2015;73 Suppl 7:400-7.

Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. N Engl J Med 2005; 352: 1343-56.

Laughlin RS, Dyck PJ, Melton III LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and Prevalence of CIDP and the Association of Diabetes Mellitus. Neurology 2009; 73(1): 39–45.

日本神経学会, 慢性炎症性脱髄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 2013, 2013
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/cidp/sinkei_cidp_2013_02.pdf. （参照 2017 年 12 月 1 日）

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.6　外国における使用状況等に関する資料

CSL ベーリング株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における承認状況 3
1.6.2 海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文 9

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

本剤は、2018 年 1 月現在、米国や欧州など世界 48 の国と地域で承認・発売されている。外国における承認状況は表 1.6-1 のとおりである。

なお、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）は、EU（2013 年 3 月 26 日承認）、スイス（2013 年 9 月 19 日承認）、オーストラリア（2014 年 1 月 23 日承認）、カナダ（2014 年 5 月 23 日承認）、ニュージーランド（2015 年 5 月 14 日承認）、米国（2017 年 9 月 14 日承認）等の国において承認されている。

表 1.6-1　外国における承認状況（2018 年 1 月 9 日現在）

国/地域名	販売名	初回承認年月日	発売開始年月
米国	Privigen	2007 年 7 月 26 日	2008 年 2 月
カナダ	Privigen	2008 年 1 月 9 日	2009 年 1 月
スイス	Privigen	2008 年 4 月 11 日	2008 年 12 月
EU	Privigen	2008 年 4 月 25 日	2008 年 9 月*
オーストラリア	Privigen	2009 年 1 月 30 日	2015 年 9 月
プエルトリコ	Privigen	2009 年 12 月 29 日	2011 年 6 月
シリア	Privigen	2010 年 2 月 7 日	2016 年 11 月
コロンビア	Privigen	2010 年 8 月 2 日	2014 年 1 月
クウェート	Privigen	2010 年 10 月 6 日	2010 年 6 月
アラブ首長国連邦	Privigen	2010 年 10 月 12 日	2016 年 1 月
ジャマイカ	Privigen	2010 年 12 月 10 日	2012 年 10 月
セルビア	Privigen	2011 年 3 月 28 日	2012 年 4 月
ニュージーランド	Privigen	2011 年 5 月 12 日	2016 年 2 月
イラン	Privigen	2011 年 5 月 30 日	2013 年 1 月
ヨルダン	Privigen	2011 年 6 月 14 日	2013 年 10 月
イスラエル	Privigen	2011 年 7 月 31 日	2014 年 4 月
レバノン	Privigen	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月
アルゼンチン	Privigen	2011 年 10 月 18 日	2011 年 11 月
トリニダード・トバゴ	Privigen	2011 年 11 月 3 日	2013 年 5 月
グアテマラ	Privigen	2011 年 12 月 13 日	n/a
ペルー	Privigen	2012 年 1 月 2 日	2012 年 6 月
マケドニア	Privigen	2012 年 1 月 31 日	2012 年 11 月
メキシコ	Higlobin	2012 年 2 月 7 日	2013 年 1 月
ホンジュラス	Privigen	2012 年 4 月 17 日	2013 年 1 月
コスタリカ	Privigen	2012 年 6 月 18 日	n/a
チュニジア	Privigen	2012 年 7 月 3 日	n/a
エルサルバドル	Privigen	2012 年 7 月 6 日	2014 年 4 月
サウジアラビア	Privigen	2012 年 12 月 8 日	2012 年 9 月
ブラジル	Sandoglobulina Privigen	2012 年 12 月 31 日	2013 年 4 月
カザフスタン	Privigen	2013 年 1 月 22 日	2015 年 6 月
ジョージア	Privigen	2014 年 1 月 22 日	n/a
ロシア	Privigen	2014 年 5 月 6 日	2014 年 12 月
アルジェリア	Privigen	2014 年 5 月 12 日	n/a
香港	Privigen	2014 年 5 月 22 日	2014 年 12 月
トルコ	Privigen	2014 年 5 月 27 日	2015 年 6 月
チリ	Privigen	2014 年 6 月 10 日	2015 年 11 月
マレーシア	Privigen	2014 年 9 月 26 日	2015 年 7 月
アゼルバイジャン	Privigen	2014 年 11 月 6 日	n/a

国/地域名	販売名	初回承認年月日	発売開始年月
モロッコ	Privigen	2014 年 12 月 31 日	n/a
モルドバ	Privigen	2015 年 1 月 22 日	n/a
台湾	Privigen	2015 年 4 月 20 日	2015 年 11 月
ベラルーシ	Privigen	2015 年 5 月 28 日	2016 年 7 月
ウズベキスタン	Privigen	2016 年 10 月 4 日	n/a
エジプト	Privigen	2016 年 10 月 31 日	2016 年 10 月
アルメニア共和国	Privigen	2016 年 11 月 10 日	n/a
パナマ共和国	Privigen	2017 年 5 月 11 日	n/a
エクアドル	Privigen	2017 年 6 月 20 日	n/a
フィリピン	Privigen	2017 年 10 月 5 日	n/a

EU: オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ共和国、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国
* EU 加盟国のうち、最も早い販売開始時期（ドイツ）を記載した。
n.a. 未発売

EU 及び米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6-2 に示す。

表 1.6-2　EU 及び米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

国/地域名	EU	米国
販売名	Privigen	Privigen
剤形・含量	注射剤：2.5 g/25 mL、5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL、40 g/400 mL	注射剤：5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL、40 g/400 mL
効能・効果	成人及び小児並びに青年（0～18 歳）における以下の疾患の補充療法： - 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全（PID）症候群 - 予防的抗生剤が無効であった慢性リンパ性白血病患者における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症 - 肺炎球菌の予防接種に反応しなかった安定期の多発性骨髄腫患者における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症 - 同種造血幹細胞移植（HSCT）後の患者における低γグロブリン血症 - 反復性細菌感染症を伴う先天性 AIDS 成人及び小児並びに青年（0～18 歳）における以下の疾患における免疫調節： - 原発性免疫性血小板減少症（ITP）の出血リスクの高い患者又は手術前の血小板数の補正の必要な患者 - ギラン・バレー症候群 - 川崎病 - 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）。小児 CIDP 患者における静注用免疫グロブリンの使用については、限られた知見しか得られていない。	Privigen は静注用人免疫グロブリン 10%液であり、以下の治療に用いる。 **1.1　原発性免疫不全症候群** Privigen は、原発性免疫不全症候群（PI）に対する補充療法として用いる。これには先天性無γグロブリン血症における体液性免疫不全、分類不能型免疫不全症（CVID）、X 連鎖無γグロブリン血症、ウィスコット・オルドリック症候群及び重度の複合型免疫不全を含むがこれらに限定されない。 **1.2　慢性免疫性血小板減少性紫斑病** Privigen は、15 歳以上の慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）患者の血小板数を増加させるために用いる。 **1.3　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎** Privigen は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の成人患者の神経筋障害及び神経筋機能障害を改善するために用いる。 使用の制限： CIDP に対する Privigen の維持療法については 6 箇月以上の試験は行われていない。初期投与中に反応が認められれば、CIDP の症状再発を防ぐための Privigen による無期限の維持療法をすべての患者に行う必要はない。患者の反応及び治療継続の明らかな必要性に基づき、6 箇月以降は投与期間を個別に決定すること。

<table>
<tr><td>国/地域名</td><td>EU</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>補充療法は、免疫不全症の治療に精通した医師の監督のもとで投与及び観察すること。

用法・用量
用量及び用法は適応症により異なる。
補充療法においては、用量は薬物動態及び臨床反応に応じて個別の患者ごとに調節が必要となる場合がある。以下に目安となる用法を示す。

原発性免疫不全（PID）症候群における補充療法
少なくとも 5〜6 g/L のトラフ IgG 値（次の投与の前に測定した値）を達成することができる用法を用いること。投与開始後、平衡を達成するまでに 3〜6 箇月を要する。推奨開始用量としては、0.4〜0.8 g/kg 体重（bw）を単回投与し、その後 0.2 g/kg bw 以上を 3〜4 週ごとに投与する。

5〜6 g/L のトラフ値を達成するために必要な用量は、1 箇月当たり 0.2〜0.8 g/kg bw 程度である。定常状態に達した時点の投与間隔は 3〜4 週間と異なる。トラフ値を測定し、患者の臨床反応と併せて評価すること。臨床反応（例、感染症発現率）に応じて、より高いトラフ値を得るため、用量と投与間隔の調節を検討してもよい。

予防的抗菌剤が無効であった慢性リンパ性白血病患者における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症；安定期における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症；肺炎球菌の予防接種に反応しなかった多発性骨髄腫患者；反復性細菌感染症を伴う先天性 AIDS
推奨用量は 3〜4 週ごとに 0.2〜0.4 g/kg bw である。

同種造血幹細胞移植後の患者における低γグロブリン血症
推奨用量は 3〜4 週ごとに 0.2〜0.4 g/kg bw である。トラフ値を 5 g/L より高く維持すること。

原発性免疫性血小板減少症（ITP）
用法・用量として 2 種類の選択肢がある：
- Day 1 に 0.8〜1 g/kg bw を投与する。この用量を 3 日以内に 1 回再投与してもよい。
- 0.4 g/kg bw/日を 2〜5 日間投与する。
再発が認められる場合には反復投与できる。

ギラン・バレー症候群</td><td>表 1：Privigen の推奨用法・用量
<table><tr><th>適応症</th><th>用量</th><th>初回投与速度</th><th>維持投与速度
（忍容性に応じ）</th></tr><tr><td>原発性免疫不全症候群</td><td>3〜4 週ごとに
200〜800 mg/kg
(2〜8 mL/kg)</td><td>0 5 mg/kg/分
（0.005 mL/kg/分）</td><td>8 mg/kg/分
（0.08 mL/kg/分）
まで上げる</td></tr><tr><td>慢性免疫性血小板減少性紫斑病</td><td>2 日間連日で 1 g/kg
（10 mL/kg）</td><td>0 5 mg/kg/分
（0.005 mL/kg/分）</td><td>4 mg/kg/分
（0.04 mL/kg/分）
まで上げる</td></tr><tr><td>慢性炎症性脱髄性多発根神経炎</td><td>初回量：
2〜5 日間連日 2 g/kg（20 mL/kg）を分割投与
維持量：
3 週ごとに 1 g/kg（10 mL/kg）を 1 回投与又は 2 日間連日で 2 分割投与</td><td>0 5 mg/kg/分
（0.005 mL/kg/分）</td><td>8 mg/kg/分
（0.08 mL/kg/分）
まで上げる</td></tr></table>
2.1　原発性免疫不全症候群（PI）における用量
IgG の半減期は PI 患者間で大きく異なるため、免疫グロブリン療法の頻度及び用量は患者により異なる可能性がある。適正量は、臨床反応を観察して決定する。

PI 患者に対する Privigen の用量は、200〜800 mg/kg（2〜8 mL/kg）である。これを 3〜4 週ごとに投与する。患者が投与を逸した場合は、可能な限り早急に逸した用量の投与終了し、その後規定通りに 3 週又は 4 週ごとの予定された投与を再開する。

本用法・用量は、望ましい血清 IgG トラフ値及び臨床反応を達成するため、徐々に調節すること。免疫グロブリン療法を受ける患者の至適トラフ値を決定するための無作為化比較試験のデータは得られていない。

2.2　慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）における用量
慢性 ITP 患者に対する Privigen の用量は、1 日当たり 1 g/kg（10 mL/kg）を 2 日間連日投与するため、総用量で 2 g/kg となる。

血栓症、溶血、急性腎不全又は容量過負荷のリスクが増大している患者では、高用量（1 g/kg/日を 2 日間投与）を開始する前に相対的なリスクと有益性について慎重に考慮すること。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>国/地域名</th><th>EU</th><th>米国</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>0.4 g/kg bw/日を 5 日間投与する。

川崎病
1.6～2.0 g/kg bw を分割して 2～5 日間かけて投与、又は 2.0 g/kg bw を単回投与する。
患者にはアセチルサリチル酸を併用投与すること。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）*
推奨開始用量は、2 g/kg bw を分割して 2～5 連日間かけて投与し、その後は 3 週ごとに 1 g/kg bw の維持用量を 1～2 連日間かけて投与する。

以下の表に推奨用法・用量をまとめる。

<table>
<tr><th>適応症</th><th>用量</th><th>投与頻度</th></tr>
<tr><td>原発性免疫不全（PID）における補充療法</td><td>開始用量：
0.4～0.8 g/kg bw
維持用量：
0.2～0.8 g/kg bw</td><td>

5～6 g/L 以上の IgG トラフ値を得るため 3～4 週ごとに投与</td></tr>
<tr><td>続発性免疫不全における補充療法</td><td>0.2～0.4 g/kg bw</td><td>5～6 g/L 以上の IgG トラフ値を得るため 3～4 週ごとに投与</td></tr>
<tr><td>先天性 AIDS</td><td>0.2～0.4 g/kg bw</td><td>3～4 週ごとに投与</td></tr>
<tr><td>同種造血幹細胞移植後の患者における低γグロブリン血症（< 4 g/L）</td><td>0.2～0.4 g/kg bw</td><td>5 g/L 超の IgG トラフ値を得るため 3～4 週ごとに投与</td></tr>
<tr><td>免疫調節
原発性免疫性血小板減少症（ITP）</td><td>0.8～1 g/kg bw
又は
0.4 g/kg bw/日</td><td>Day 1 に投与。3 日以内に 1 回再投与可能
2～5 日間</td></tr>
<tr><td>ギラン・バレー症候群</td><td>0.4 g/kg bw/日</td><td>5 日間</td></tr>
<tr><td>川崎病</td><td>1.6～2 g/kg bw
又は
2 g/kg bw</td><td>アセチルサリチル酸を併用し分割用量を 2～5 日間かけて投与
アセチルサリチル酸を併用し単回投与</td></tr>
</table>
</td>
<td>2.3　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）における用量
Privigen は初期投与として初回総投与量 2 g/kg（20 mL/kg）を 2～5 日間連日にわたって分割投与する。Privigen は維持投与として 3 週ごとに 1 g/kg（10 mL/kg）を 1 日 1 回単回投与又は 2 日間連日にわたって 2 回分割投与する。6 箇月を超える維持療法については試験が行われていない。

初回投与速度は 0.5 mg/kg/分（0.005 mL/kg/分）である。Privigen 投与の忍容性が良好な場合は、速度を最大 8 mg/kg/分（0.08 mL/kg/分）まで徐々に上げてもよい。血栓症、腎機能障害又は容量過負荷のリスクがあると判断される患者では、実施可能な最低投与速度で Privigen を投与すること。</td>
</tr>
</table>

国/地域名	EU	米国

適応症	用量	投与頻度
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）*	開始用量： 2 g/kg bw 維持用量： 1 g/kg bw	分割用量を 2～5 日間かけて投与 3 週ごとに 1～2 日間かけて投与

* Privigen を用いて実施した臨床試験で使用した用量に基づく。25 週間を超える投与は､長期での患者の反応性及び維持用量に対する反応性に基づき医師が判断すること。用法・用量及び投与間隔は、個々の患者の疾患の経過により調節してもよい。

小児集団
各適応症に対する用法・用量は、体重当たりで示され、上記の病態の臨床転帰に応じて調節されるため、小児及び青年（0～18 歳）における用法・用量は、成人における用法・用量と同様である。

投与法
静注用。
人免疫グロブリンは、0.3 mL/kg bw/時の初期投与速度で約 30 分かけて静脈内に投与すること。投与速度は、忍容性が良好であれば最大 4.8 mL/kg bw/時まで徐々に上げることができる。

4.8 mL/kg bw/時の投与速度に対し良好な忍容性を示した PID 患者では、投与速度をさらに最大 7.2 mL/kg bw/時まで徐々に上げてよい。

投与前に希釈が必要な場合、Privigen は最終濃度 50 mg/mL（5%）まで 5%グルコース溶液で希釈することができる。

1.6.2　海外添付文書の原文及び和訳、並びに CCDS の原文

以下の資料を次ページ以降に添付する。

（1） EU における Summary of Product Characteristics（原文）（1.6.2.1）
（2） EU における Summary of Product Characteristics（和訳）（1.6.2.2）
（3） 米国添付文書（原文）（1.6.2.3）
（4） 米国添付文書（和訳）（1.6.2.4）
（5） CCDS の原文（1.6.2.5）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Privigen 100 mg/ml solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Human normal immunoglobulin (IVIg)*

One ml contains:
Human normal immunoglobulin 100 mg
(purity of at least 98% IgG)

Each vial of 25 ml solution contains: 2.5 g human normal immunoglobulin
Each vial of 50 ml solution contains: 5 g human normal immunoglobulin
Each vial of 100 ml solution contains: 10 g human normal immunoglobulin
Each vial of 200 ml solution contains: 20 g human normal immunoglobulin
Each vial of 400 ml solution contains: 40 g human normal immunoglobulin

Distribution of the IgG subclasses (approx. values):
IgG_1 67.8%
IgG_2 28.7%
IgG_3 2.3%
IgG_4 1.2%

The maximum IgA content is 25 micrograms/ml.

*Produced from the plasma of human donors.

Excipients with known effects:
Privigen contains approximately 250 mmol/L (range: 210 to 290) of L-proline.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion.
The solution is clear or slightly opalescent and colourless to pale yellow.
Privigen is isotonic, with an approximate osmolality of 320 mOsmol/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Replacement therapy in adults, and children and adolescents (0-18 years) in:
Primary immunodeficiency (PID) syndromes with impaired antibody production (see section 4.4).

- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia, in whom prophylactic antibiotics have failed.
- Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in plateau phase multiple myeloma patients who have failed to respond to pneumococcal immunisation.
- Hypogammaglobulinaemia in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).
- Congenital AIDS with recurrent bacterial infections.

Immunomodulation in adults, and children and adolescents (0-18 years) in:

- Primary immune thrombocytopenia (ITP), in patients at high risk of bleeding or prior to surgery to correct the platelet count.
- Guillain-Barré syndrome.
- Kawasaki disease.
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Only limited experience is available of use of intravenous immunoglobulins in children with CIDP.

4.2 Posology and method of administration

Replacement therapy should be commenced and monitored under the supervision of a physician experienced in the treatment of immunodeficiency.

Posology

The dose and dose regimen is dependent on the indication.
In replacement therapy the dose may need to be individualised for each patient depending on the pharmacokinetic and clinical response. The following dose regimens are given as a guideline.

Replacement therapy in primary immunodeficiency (PID) syndromes
The dose regimen should achieve a trough IgG level (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/l. Three to six months are required after the initiation of therapy for equilibration to occur. The recommended starting dose is 0.4 to 0.8 g/kg body weight (bw) given once, followed by at least 0.2 g/kg bw every 3 to 4 weeks.

The dose required to achieve a trough level of 5 to 6 g/l is of the order of 0.2 to 0.8 g/kg bw/month. The dosage interval when steady state has been reached varies from 3 to 4 weeks.
Trough levels should be measured and assessed in conjunction with the patient's clinical response. Depending on the clinical response (e.g. infection rate), adjustment of the dose and/or the dose interval may be considered in order to aim for higher trough levels.

Hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia, in whom prophylactic antibiotics have failed; hypogammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections in plateau phase; multiple myeloma patients who have failed to respond to pneumococcal immunisation; congenital AIDS with recurrent bacterial infections
The recommended dose is 0.2 to 0.4 g/kg bw every 3 to 4 weeks.

Hypogammaglobulinaemia in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation
The recommended dose is 0.2 to 0.4 g/kg bw every 3 to 4 weeks. The trough levels should be maintained above 5 g/l.

Primary immune thrombocytopenia (ITP)
There are two alternative treatment schedules:

- 0.8 to 1g/kg bw given on day 1; this dose may be repeated once within 3 days
- 0.4 g/kg bw given daily for 2 to 5 days.

The treatment can be repeated if relapse occurs.

Guillain-Barré syndrome
0.4 g/kg bw/day over 5 days.

Kawasaki disease
1.6 to 2.0 g/kg bw should be administered in divided doses over 2 to 5 days or 2.0 g/kg bw as a single dose.
Patients should receive concomitant treatment with acetylsalicylic acid.

*Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)**
The recommended starting dose is 2 g/kg bw divided over 2 to 5 consecutive days followed by maintenance doses of 1 g/kg bw over 1 to 2 consecutive days every 3 weeks.

The dosage recommendations are summarised in the following table:

Indication	Dose	Frequency of injections
Replacement therapy in primary immunodeficiency (PID)	starting dose: 0.4 - 0.8 g/kg bw	
	Thereafter: 0.2 - 0.8 g/kg bw	every 3 to 4 weeks to obtain IgG trough levels of at least 5 - 6 g/l
Replacement therapy in secondary immunodeficiency	0.2 - 0.4 g/kg bw	every 3 to 4 weeks to obtain IgG trough levels of at least 5 - 6 g/l
Congenital AIDS	0.2 - 0.4 g/kg bw	every 3 to 4 weeks
Hypogammaglobulinaemia (< 4 g/l) in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation	0.2 - 0.4 g/kg bw	every 3 to 4 weeks to obtain IgG trough level above 5 g/l.
Immunomodulation		
Primary immune thrombocytopenia (ITP)	0.8 - 1 g/kg bw or	on day 1, possibly repeated once within 3 days
	0.4 g/kg bw/d	for 2 to 5 days
Guillain-Barré syndrome	0.4 g/kg bw/d	for 5 days
Kawasaki disease	1.6 – 2 g/kg bw or	in divided doses over 2 to 5 days in association with acetylsalicylic acid
	2 g/kg bw	in one dose in association with acetylsalicylic acid
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)*	starting dose: 2 g/kg bw	in divided doses over 2 to 5 days
	maintenance dose: 1 g/kg bw	every 3 weeks over 1 to 2 days

*The dose is based on the dose used in the clinical studies conducted with Privigen. The duration of treatment beyond 25 weeks should be subject to the physicians discretion based upon the patient response and maintenance response in the long-term. The dosing and intervals may have to be adapted according to the individual course of the disease.

Paediatric population
The posology in children and adolescents (0-18 years) is not different from that of adults as the posology for each indication is given by body weight and adjusted to the clinical outcome of the above mentioned conditions.

Method of administration
For intravenous use.
Human normal immunoglobulin should be infused intravenously at an initial infusion rate of 0.3 ml/kg bw/hr for approximately 30 min. If well tolerated (see section 4.4), the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 4.8 ml/kg bw/hr.

In PID patients who have tolerated the infusion rate of 4.8 ml/kg bw/hr well, the rate may be further increased gradually to a maximum of 7.2 ml/kg bw/hr.

If dilution prior to infusion is desired, Privigen may be diluted with 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5%). For instruction, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see also section 4.4).
Hypersensitivity to human immunoglobulins, especially in patients with antibodies against IgA.
Patients with hyperprolinaemia type I or II.

4.4 Special warnings and precautions for use

Certain severe adverse reactions may be related to the rate of infusion. The recommended infusion rate given under section 4.2 must be closely followed. Patients must be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period.

Certain adverse reactions may occur more frequently:
- in case of high rate of infusion,
- in patients with hypogammaglobulinaemia or agammaglobulinaemia, with or without IgA deficiency,
- in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time or, in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when there has been a long interval since the previous infusion.

Potential complications can often be avoided by ensuring that patients:
- are not sensitive to human normal immunoglobulin by initially infusing the product slowly (0.3 ml/kg bw/hr);
- are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naive to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative IVIg product or when there has been a long interval since the previous infusion should be monitored during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse signs. All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

In case of adverse reaction, either the rate of administration must be reduced or the infusion stopped. The treatment required depends on the nature and severity of the adverse reaction.
In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

In all patients, IVIg administration requires:
- adequate hydration prior to the initiation of the infusion of IVIg
- monitoring of urine output
- monitoring of serum creatinine levels
- avoidance of concomitant use of loop diuretics.

For patients suffering from diabetes mellitus and requiring dilution of Privigen to lower concentrations, the presence of glucose in the recommended diluent should be taken into account.

Hypersensitivity
True hypersensitivity reactions are rare. They can occur in patients with anti-IgA antibodies.

IVIg is not indicated in patients with selective IgA deficiency where the IgA deficiency is the only abnormality of concern.

Rarely, human normal immunoglobulin can induce a fall in blood pressure with anaphylactoid reaction, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin.

Haemolytic anaemia
IVIg products can contain blood group antibodies which may act as haemolysins and induce in vivo coating of red blood cells (RBC) with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin reaction (Coombs' test) and, rarely, haemolysis. Haemolytic anaemia can develop subsequent to IVIg therapy due to enhanced RBC sequestration.

Isolated cases of haemolysis-related renal dysfunction/renal failure or disseminated intravascular coagulation and death have occurred.
The following risk factors are associated with the development of haemolysis: high doses, whether given as a single administration or divided over several days; non-O blood group; and underlying inflammatory state. As this event was commonly reported in non-O blood group patients receiving high doses for non-PID indications, increased vigilance is recommended. Haemolysis has rarely been reported in patients given replacement therapy for PID.

IVIg recipients should be monitored for clinical signs and symptoms of haemolysis. If signs and/or symptoms of haemolysis develop during or after an IVIg infusion, discontinuation of the IVIg treatment should be considered by the treating physician (see also section 4.8).

Aseptic meningitis syndrome (AMS)
Aseptic meningitis syndrome has been reported to occur in association with IVIg treatment. Discontinuation of IVIg treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae. The syndrome usually begins within several hours to 2 days following IVIg treatment. Cerebrospinal fluid studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per mm^3, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dl.
AMS may occur more frequently in association with high-dose (2 g/kg) IVIg treatment.

Thromboembolism
There is clinical evidence of an association between IVIg administration and thromboembolic events such as myocardial infarction, cerebral vascular accident (including stroke), pulmonary embolism and deep vein thromboses which is assumed to be related to a relative increase in blood viscosity through the high influx of immunoglobulin in at-risk patients. Caution should be exercised in prescribing and infusing IVIg in obese patients and in patients with pre-existing risk factors for thrombotic events (such as advanced age, hypertension, diabetes mellitus and a history of vascular disease or thrombotic episodes, patients with acquired or inherited thrombophilic disorders, patients with prolonged periods of immobilisation, severely hypovolaemic patients, patients with diseases which increase blood viscosity).

In patients at risk for thromboembolic adverse reactions, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and dose practicable.

Acute renal failure
Cases of acute renal failure have been reported in patients receiving IVIg therapy. In most cases risk factors have been identified, such as pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, hypovolaemia, overweight, concomitant nephrotoxic medicinal products or age over 65.
In case of renal impairment, IVIg discontinuation should be considered. While these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many of the licensed IVIg products containing various excipients such as sucrose, glucose and maltose, those containing sucrose as a stabiliser accounted for a disproportionate share of the total number. In patients at risk, the use of IVIg products that do not contain sucrose should therefore be considered. Privigen does not contain sucrose, maltose or glucose.
In patients at risk of acute renal failure, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and dose practicable.

Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
Noncardiogenic pulmonary edema may very rarely occur following treatment with IVIg products, including Privigen. TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever. Symptoms typically appear within 1 to 6 hours following treatment.
Monitor patients for pulmonary adverse reactions. TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

Interference with serological testing

After injection of immunoglobulin, the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may result in misleading positive results in serological testing.

Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens, e.g. A, B, D, may interfere with some serological tests for red cell antibodies, for example the direct antiglobulin test (DAT, direct Coombs' test).

Transmissible agents
Privigen is made from human plasma. Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), and hepatitis C virus (HCV) and for the non-enveloped viruses such as hepatitis A virus (HAV) and parvovirus B19.

There is reassuring clinical experience regarding the lack of hepatitis A or parvovirus B19 transmission with immunoglobulins and it is also assumed that the antibody content makes an important contribution to the viral safety.

It is strongly recommended that every time Privigen is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

Sodium content
Privigen is essentially sodium-free.

Paediatric population
Although limited data is available, it is expected that the same warnings, precautions and risk factors apply to the paediatric population. In post marketing reports it is observed that IVIG high-dose indications in children, particularly Kawasaki disease, are associated with an increased reporting rate of haemolytic reactions compared to other IVIG indications in children.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Live attenuated virus vaccines
Immunoglobulin administration may impair for a period of at least 6 weeks and up to 3 months the efficacy of live attenuated virus vaccines such as measles, rubella, mumps, and varicella. After administration of this medicinal product, an interval of 3 months should elapse before vaccination with live attenuated virus vaccines. In the case of measles, this impairment may persist for up to 1 year. Therefore, patients receiving measles vaccine should have their antibody status checked.

Paediatric population
Although limited data is available, it is expected that the same interactions may occur in the paediatric population.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
The safety of this medicinal product for use in human pregnancy has not been established in controlled clinical trials and therefore should only be given with caution to pregnant women and breast-feeding mothers. IVIg products have been shown to cross the placenta, increasingly during the third trimester. Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy, or on the foetus and the neonate are to be expected.

Experimental studies of the excipient L-proline carried out in animals found no direct or indirect toxicity affecting pregnancy, embryonal or foetal development.

Breast-feeding
Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to protecting the neonate from pathogens which have a mucosal portal of entry.

Fertility
Clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on fertility are to be expected.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The ability to drive and operate machines may be impaired by some adverse reactions associated with Privigen. Patients who experience adverse reactions during treatment should wait for these to resolve before driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse reactions such as chills, headache, dizziness, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure and moderate low back pain may occur occasionally in connection with intravenous administration of human immunoglobulin including Privigen.

Rarely human normal immunoglobulins including Privigen may cause a sudden fall in blood pressure and, in isolated cases, anaphylactic shock, even when the patient has shown no hypersensitivity to previous administration.

Cases of reversible aseptic meningitis and rare cases of transient cutaneous reactions have been observed with human normal immunoglobulin including Privigen.

Reversible haemolytic reactions have been observed in patients, especially those with non-O blood groups in immunomodulatory treatment. Rarely, haemolytic anaemia requiring transfusion may develop after high dose IVIg treatment including Privigen (see section 4.4).

Increase in serum creatinine level and/or acute renal failure have been observed.

Very rarely: Transfusion related acute lung injury and thromboembolic reactions such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism and deep vein thromboses.

Tabulated list of adverse reactions
Six clinical studies were performed with Privigen, which included patients with PID, ITP and CIDP. In the pivotal PID study, 80 patients were enrolled and treated with Privigen. Of these, 72 completed the 12 months of treatment. In the PID extension study, 55 patients were enrolled and treated with Privigen. The two ITP studies were performed with 57 patients each. The two CIDP studies were performed with 28 and 207 patients, respectively.

Most adverse drug reactions (ADRs) observed in the six clinical studies were mild to moderate in nature.

The following table shows an overview of the ADRs observed in the six clinical studies categorized according the MedDRA System Organ Class (SOC), Preferred Term Level (PT) and frequency. Frequencies were evaluated according to the following conventions: Very common (≥1/10), Common (≥1/100 to <1/10), Uncommon (≥1/1,000 to <1/100), Rare (≥1/10,000 to <1/1,000), Very rare (<1/10,000). For spontaneous post-marketing ADRs, the reporting frequency is categorized as unknown.

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing frequency.

MedDRA System Organ Class (SOC)	Adverse Drug Reaction	Frequency
Infections and infestations	Aseptic meningitis	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia, haemolysis (including haemolytic anaemia), leukopenia	Common
	Anisocytosis (including microcytosis), thrombocytosis	Uncommon
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	Anaphylactic shock	Unknown
Nervous system disorders	Headache (including sinus headache, migraine, head discomfort, tension headache)	Very common
	Dizziness (including vertigo)	Common
	Somnolence, tremor	Uncommon
Cardiac disorders	Palpitations, tachycardia	Uncommon
Vascular disorders	Hypertension, flushing (including hot flush, hyperaemia), hypotension	Common
	Thromboembolic events, vasculitis (including peripheral vascular disorder)	Uncommon
	Transfusion related acute lung injury	Unknown
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea (including chest pain, chest discomfort, painful respiration)	Common
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very common
	Vomiting, diarrhoea, abdominal pain	Common
Hepatobiliary disorders	Hyperbilirubinaemia	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin disorder (including rash, pruritus, urticaria, maculo-papular rash, erythema, skin exfoliation)	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia (including muscle spasms, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal pain)	Common
Renal and urinary disorders	Proteinuria, increased blood creatinine	Uncommon
	Acute renal failure	Unknown
General disorders and administration site conditions	Pain (including back pain, pain in extremity, arthralgia, neck pain, facial pain) pyrexia (including chills), influenza like illness (including nasopharyngitis, pharyngolaryngeal pain, oropharyngeal blistering, throat tightness)	Very common
	Fatigue, asthenia (including muscular weakness)	Common
	Injection site pain	Uncommon
Investigations	Decreased haemoglobin (including decreased red blood cell count, decreased haematocrit), Coombs` (direct) test positive, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, increased blood lactate dehydrogenase	Common

For safety with respect to transmissible agents and additional details on risk factors, see section 4.4.

Paediatric Population

In Privigen clinical studies with paediatric patients, the frequency, nature and severity of adverse reactions did not differ between children and adults. In post marketing reports it is observed that the proportion of haemolysis cases to all case reports occurring in children is slightly higher than in adults. Please refer to section 4.4 for details on risk factors and monitoring recommendations.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose may lead to fluid overload and hyperviscosity, particularly in patients at risk, including elderly patients or patients with cardiac or renal impairment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for intravascular administration, ATC code: J06BA02.
Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of antibodies against infectious agents.

Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled plasma from not fewer than 1,000 donors. It has a distribution of immunoglobulin G subclasses closely proportional to that in native human plasma. Adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low immunoglobulin G levels to the normal range. The mechanism of action in indications other than replacement therapy is not fully elucidated, but includes immunomodulatory effects.

The safety and efficacy of Privigen was evaluated in 6 prospective, open-label, single-arm, multicenter studies performed in Europe (ITP, PID and CIDP studies) and the USA (PID study).

PID
The PID pivotal study included a total of 80 patients aged between 3 and 69 years old. 19 children (3 to 11 years), 12 adolescents (12 to 16 years) and 49 adults were treated with Privigen over 12 months. 1038 infusions were administered, 272 (in 16 patients) in the 3-week schedule and 766 (in 64 patients) in the 4-week schedule. The median doses administered for the 3-week and 4-week treatment schedules were almost identical to each other (428.3 vs. 440.6 mg IgG/ kg bw).The PID extension study included a total of 55 patients aged between 4 and 81 years old. 13 children (3 to 11 years), 8 adolescents (12 to 15 years) and 34 adults were treated with Privigen over 29 months. 771 infusions were administered and the median dose administered was 492.3 mg IgG/kg bw.

ITP
In the ITP pivotal study, in total 57 patients aged between 15 and 69 years old were treated with 2 infusions of Privigen for a total of 114 infusions. The scheduled dose of 1 g/kg bw per infusion was closely adhered to in all patients (median 2 g IgG/kg bw).

In the second ITP study, 57 patients with ITP (baseline platelet counts $\leq 30\times10^9$ / l) aged between 18 and 65 years were treated with Privigen at 1 g/kg bw. On day 3 patients could receive a second dose of 1 g/ kg bw, for patients with a platelet count of $< 50\times10^9$ / l on day 3 this second dose was mandatory. Overall, in 42 subjects (74 %) the platelet count increased at least once to $\geq 50\times10^9$ / l within 6 days after the first infusion, which was well within the expected range. A second dose in subjects with platelet counts $\geq 50\times10^9$ /l after the first dose provided a relevant additional benefit in terms of higher and longer-lasting increases in platelet counts compared to a single dose. In subjects with platelet counts $< 50\times10^9$ / l after the first dose, 30% showed a platelet response of $\geq 50\times10^9$ / l after the mandatory second dose.

CIDP

In the first CIDP study, a prospective multicenter open label trial (Privigen impact on mobility and autonomy PRIMA study), 28 patients (13 subjects who have previously received IVIG and 15 subjects not) were treated with a Privigen loading dose of 2g/kg bw given over 2-5 days followed by 6 maintenance doses of 1g/kg bw over 1-2 days every three weeks. Previously treated patients were withdrawn from IVIG until confirmed deterioration before start of Privigen. On the adjusted 10 point INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) scale a clinically meaningful improvement of at least 1-point from baseline to treatment week 25 was observed in 17 out of 28 patients. The INCAT responder rate was 60.7% (95% confidence interval [42.41, 76.4]). 9 patients responded after receiving the initial induction dose by week 4, 16 patients responded by week 10.

Muscle strength as measured by the MRC (Medical Research Council) Score improved in all patients by 6.9 points (95% confidence interval [4.11, 9.75], in previously treated patients by 6.1 points (95% confidence interval [2.72, 9.44]) and in untreated patients by 7.7 points (95% confidence interval [2.89, 12.44]). The MRC responder rate, an increase of at least 3 points, was 84.8% which was similar in previously treated (81.5% [58.95, 100.00]) and untreated (86.7% [69.46, 100.00]) patients.
In patients defined as INCAT non-responders, muscle strength improved by 5.5 points (95% confidence interval [0.6, 10.2]) as compared to INCAT responders (7.4 points (95% confidence interval [4.0, 11.7])

In a second prospective, multicenter randomized, placebo-controlled clinical study (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra, PATH trial), 207 subjects with CIDP were treated with Privigen in the prerandomization phase of the study. Subjects all with IVIg pretreatment of at least 8 weeks and with an IVIg-dependence confirmed by clinically evident deterioration during an IVIg withdrawal phase of up to 12 weeks, received a Privigen loading dose of 2 g/kg bw followed by up to 4 Privigen maintenance doses of 1 g/kg bw every 3 weeks for up to 13 weeks.
Following clinical deterioration during IVIg withdrawal, clinical improvement of CIDP was primarily defined by a decrease of ≥ 1 point at the adjusted INCAT score. Additional measures of CIDP improvement were an increase in R-ODS (Rasch-built Overall Disability Scale) score of ≥ 4 points, a mean grip strength increase of ≥ 8 kPa, or an MRC sum score increase of ≥ 3 points. Overall, 91 % of subjects (188 patients) showed improvement in at least one of the criteria above by week 13.
By adjusted INCAT score, the responder rate by week 13 was 72.9 % (151 / 207 patients), with 149 patients responding already by week 10. A total of 43 of the 207 patients achieved a better CIDP status as assessed by the adjusted INCAT score compared to their CIDP status at study entry.

The mean improvement at the end of the treatment period compared to reference visit was 1.4 points in the PRIMA (1.8 points in IVIg pretreated subjects) and 1.2 points in PATH study.

In PRIMA, the percentage of responders in the overall Medical Research Council (MRC) score (defined as an increase by ≥ 3 points) was 85 % (87 % in the IVIg-untreated and 82 % in IVIg-pretreated) and 57 % in PATH. The overall median time to first MRC sum score response in PRIMA was 6 weeks (6 weeks in the IVIg-untreated and 3 weeks in the IVIg-pretreated) and 9.3 weeks in PATH. MRC sum score in PRIMA improved by 6.9 points (7.7 points for IVIg-untreated and 6.1 points for IVIg-pretreated) and by 3.6 points in PATH.
The grip strength of the dominant hand improved by 14.1 kPa (17.0 kPa in IVIg-untreated and 10.8 kPa in IVIg pretreated subjects) in the PRIMA study, while in PATH the grip strength of the dominant hand improved by 12.2 kPa. For the non dominant hand similar results were observed in both PRIMA and PATH trials.

The efficacy and safety profile in the PRIMA and the PATH study in CIDP patients were overall comparable.

Paediatric population

No differences were seen in the pharmacodynamic properties between adult and paediatric study patients.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Human normal immunoglobulin is immediately and completely bioavailable in the recipient's circulation after intravenous administration.

Distribution
It is distributed relatively rapidly between plasma and extravascular fluid, after approximately 3-5 days equilibrium is reached between the intra- and extravascular compartments.

Elimination
IgG and IgG complexes are broken down in the cells of the reticuloendothelial system. The half-life may vary from patient to patient. The pharmacokinetic parameters for Privigen were determined in a clinical study in PID patients (see section 5.1). 25 patients (aged 13-69 years) participated in the pharmacokinetic (PK) assessment. In this study, the median half-life of Privigen in PID patients was 36.6 days. In an extension of this study, 13 PID patients (aged 3-65 years) participated in a PK sub-study. The results of this study show the median half-life of Privigen to be 31.1 days (see table below).

Pharmacokinetic parameters of Privigen in PID patients

Parameter	**Pivotal Study (N= 25) ZLB03_002CR Median (Range)**	**Extension Study (N=13) ZLB05_006CR Median (Range)**
C_{max} (peak, g/l)	23.4 (10.4-34.6)	26.3 (20.9-32.9)
C_{min} (trough, g/l)	10.2 (5.8-14.7)	12.3 (10.4-18.8) (3-week schedule) 9.4 (7.3-13.2) (4-week schedule)
$t_{½}$ (days)	36.6 (20.6-96.6)	31.1 (14.6-43.6)

C_{max}, maximum serum concentration; $C_{min,}$ trough (minimum level) serum concentration; $t_{½}$, elimination half-life

Paediatric population
No differences were seen in the pharmacokinetic parameters between adult and paediatric study patients with PID. There are no data on pharmacokinetic properties in paediatric patients with CIDP.

5.3 Preclinical safety data

Immunoglobulins are a normal constituent of the human body. L-proline is a physiological, non-essential amino acid.

The safety of Privigen has been assessed in several preclinical studies, with particular reference to the excipient L-proline. Some published studies pertaining to hyperprolinaemia have shown that long-term, high doses of L-proline have effects on brain development in very young rats. However, in studies where the dosing was designed to reflect the clinical indications for Privigen, no effects on brain development were observed. Non-clinical data reveal no special risk for humans based on safety pharmacology and toxicity studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-proline, water for injections.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products, diluents, or solvents except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years

Stability after first opening:
Once the vial has been broached, its contents should be used promptly. Because the solution contains no preservative, Privigen should be infused immediately.

Stability after dilution:
If the product is diluted to lower concentrations (see section 6.6), immediate use after dilution is recommended. The in-use stability of Privigen after dilution with a 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5%) has been demonstrated for 10 days at 30°C; however, the microbial contamination aspect was not studied.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
For storage conditions after first opening of the medicinal product and after dilution, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

25 ml of solution in a single vial (type I glass), with a stopper (elastomeric), a cap (aluminium crimp), a flip off disc (plastic), label with integrated hanger.

50 or 100 ml of solution in a single vial (type I or II glass), with a stopper (elastomeric), a cap (aluminium crimp), a flip off disc (plastic), label with integrated hanger.

200 or 400 ml of solution in a single vial (type II glass), with a stopper (elastomeric), a cap (aluminium crimp), a flip off disc (plastic), label with integrated hanger.

Pack sizes
1 vial (2.5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml or 40 g/400 ml),
3 vials (10 g/100 ml or 20 g/200 ml).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Privigen comes as a ready-to-use solution in single-use vials. The product should be brought to room temperature (25°C) before use. A vented infusion line should be used for the administration of Privigen. Flushing of the infusion tubes with physiological saline or 5% glucose solution is permitted. Always pierce the stopper at its centre, within the marked area.

The solution should be clear or slightly opalescent and colourless or pale yellow. Solutions that are cloudy or have deposits should not be used.

If dilution is desired, 5% glucose solution should be used. For obtaining an immunoglobulin solution of 50 mg/ml (5%), Privigen 100 mg/ml (10%) should be diluted with an equal volume of the 5% glucose solution. Aseptic technique must be strictly observed during the dilution of Privigen.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25 April 2008
Date of first renewal: 13 March 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

08/2017

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/

別添Ⅰ

製品概要

1　販売名

Privigen 100 mg/mL 注射液

2　成分・含量

人免疫グロブリン（IVIg）*

1 mL 含有量：
人免疫グロブリン　100 mg
（純度 98%以上の IgG）

25 mL 溶液バイアル含有量：人免疫グロブリン 2.5 g
50 mL 溶液バイアル含有量：人免疫グロブリン 5 g
100 mL 溶液バイアル含有量：人免疫グロブリン 10 g
200 mL 溶液バイアル含有量：人免疫グロブリン 20 g
400 mL 溶液バイアル含有量：人免疫グロブリン 40 g

IgG サブクラス分布（概算値）：

IgG_1	67.8%
IgG_2	28.7%
IgG_3	2.3%
IgG_4	1.2%

IgA 最大含有量は 25 μg/mL。

*人ドナーの血漿から製造。

既知の作用を有する添加物：
Privigen は約 250 mmol/L（範囲：210～290）の L-プロリンを含有する。

添加物の詳細については 6.1 項を参照のこと。

3　剤形・性状

注射液。
無色から淡黄色の澄明又はわずかに白濁した溶液である。
Privigen は浸透圧約 320 mOsmol/kg で等張である。

4　臨床的特性

4.1　効能又は効果

成人及び小児並びに青年（0～18 歳）における以下の疾患の補充療法：
抗体産生障害を伴う原発性免疫不全（PID）症候群（4.4 項を参照のこと）

- 予防的抗生剤が無効であった慢性リンパ性白血病患者における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症
- 肺炎球菌の予防接種に反応しなかった安定期の多発性骨髄腫患者における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症
- 同種造血幹細胞移植（HSCT）後の患者における低γグロブリン血症
- 反復性細菌感染症を伴う先天性 AIDS

成人及び小児並びに青年（0～18 歳）における以下の疾患における免疫調節：

- 原発性免疫性血小板減少症（ITP）の出血リスクの高い患者又は手術前の血小板数の補正の必要な患者
- ギラン・バレー症候群
- 川崎病
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）。小児 CIDP 患者における静注用免疫グロブリンの使用については、限られた知見しか得られていない。

4.2　用法・用量及び投与法

補充療法は、免疫不全症の治療に精通した医師の監督のもとで投与及び観察すること。

用法・用量
用量及び用法は適応症により異なる。
補充療法においては、用量は薬物動態及び臨床反応に応じて個別の患者ごとに調節が必要となる場合がある。以下に目安となる用法を示す。

原発性免疫不全（PID）症候群における補充療法

少なくとも 5〜6 g/L のトラフ IgG 値（次の投与の前に測定した値）を達成することができる用法を用いること。投与開始後、平衡を達成するまでに 3〜6 箇月を要する。推奨開始用量としては、0.4〜0.8 g/kg 体重（bw）を単回投与し、その後 0.2 g/kg bw 以上を 3〜4 週ごとに投与する。

5〜6 g/L のトラフ値を達成するために必要な用量は、1 箇月当たり 0.2〜0.8 g/kg bw 程度である。定常状態に達した時点の投与間隔は 3〜4 週間と異なる。

トラフ値を測定し、患者の臨床反応と併せて評価すること。臨床反応（例、感染症発現率）に応じて、より高いトラフ値を得るため、用量と投与間隔の調節を検討してもよい。

予防的抗菌剤が無効であった慢性リンパ性白血病患者における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症；安定期における低γグロブリン血症及び反復性細菌感染症；肺炎球菌の予防接種に反応しなかった多発性骨髄腫患者；反復性細菌感染症を伴う先天性 AIDS

推奨用量は 3〜4 週ごとに 0.2〜0.4 g/kg bw である。

同種造血幹細胞移植後の患者における低γグロブリン血症

推奨用量は 3〜4 週ごとに 0.2〜0.4 g/kg bw である。トラフ値を 5 g/L より高く維持すること。

原発性免疫性血小板減少症（ITP）

用法・用量として 2 種類の選択肢がある：

- Day 1 に 0.8〜1 g/kg bw を投与する。この用量を 3 日以内に 1 回再投与してもよい。
- 0.4 g/kg bw/日を 2〜5 日間投与する。
  再発が認められる場合には反復投与できる。

ギラン・バレー症候群

0.4 g/kg bw/日を 5 日間投与する。

川崎病

1.6〜2.0 g/kg bw を分割して 2〜5 日間かけて投与、又は 2.0 g/kg bw を単回投与する。

患者にはアセチルサリチル酸を併用投与すること。

*慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）**

推奨開始用量は、2 g/kg bw を分割して 2〜5 連日間かけて投与し、その後は 3 週ごとに 1 g/kg bw の維持用量を 1〜2 連日間かけて投与する。

以下の表に推奨用法・用量をまとめる。

適応症	用量	投与頻度
原発性免疫不全（PID）における補充療法	開始用量： 0.4～0.8 g/kg bw	
	維持用量： 0.2～0.8 g/kg bw	5～6 g/L 以上の IgG トラフ値を得るため 3～4 週ごとに投与
続発性免疫不全における補充療法	0.2～0.4 g/kg bw	5～6 g/L 以上の IgG トラフ値を得るため 3～4 週ごとに投与
先天性 AIDS	0.2～0.4 g/kg bw	3～4 週ごとに投与
同種造血幹細胞移植後の患者における低γグロブリン血症（< 4 g/L）	0.2～0.4 g/kg bw	5 g/L 超の IgG トラフ値を得るため 3～4 週ごとに投与
免疫調節		
原発性免疫性血小板減少症（ITP）	0.8～1 g/kg bw 又は 0.4 g/kg bw/日	Day 1 に投与。3 日以内に 1 回再投与可能 2～5 日間
ギラン・バレー症候群	0.4 g/kg bw/日	5 日間
川崎病	1.6～2 g/kg bw 又は	アセチルサリチル酸を併用し分割用量を 2～5 日間かけて投与
	2 g/kg bw	アセチルサリチル酸を併用し単回投与
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）*	開始用量： 2 g/kg bw	分割用量を 2～5 日間かけて投与
	維持用量： 1 g/kg bw	3 週ごとに 1～2 日間かけて投与

* Privigen を用いて実施した臨床試験で使用した用量に基づく。25 週間を超える投与は、長期での患者の反応性及び維持用量に対する反応性に基づき医師が判断すること。用法・用量及び投与間隔は、個々の患者の疾患の経過により調節してもよい。

小児集団

各適応症に対する用法・用量は、体重当たりで示され、上記の病態の臨床転帰に応じて調節されるため、小児及び青年（0～18 歳）における用法・用量は、成人における用法・用量と同様である。

投与法

静注用。

人免疫グロブリンは、0.3 mL/kg bw/時の初期投与速度で約 30 分かけて静脈内に投与すること。投与速度は、忍容性が良好であれば（4.4 項を参照のこと）最大 4.8 mL/kg bw/時まで徐々に上げることができる。

4.8 mL/kg bw/時の投与速度に対し良好な忍容性を示した PID 患者では、投与速度をさらに最大 7.2 mL/kg bw/時まで徐々に上げてよい。

投与前に希釈が必要な場合、Privigen は最終濃度 50 mg/mL（5%）まで 5%グルコース溶液で希釈することができる。手順については 6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載するいずれかの添加物に対する過敏症のある患者（4.4 項も参照のこと)。
人免疫グロブリンに対する過敏症のある患者。特に、IgA に対する抗体を保有する患者。
高プロリン血症 I 型又は II 型患者。

4.4　使用上の特別な警告・注意

投与速度に関連して特定の重症な副作用が起こることがある。4.2 項に示す推奨投与速度に厳密に従うこと。投与期間を通して、すべての症状について患者を十分に注意深く観察すること。

以下の場合に特定の副作用がより高頻度で起こることがある：

- 投与速度が速い場合
- IgA 欠損症の有無に関わらず、低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症を有する患者。
- 患者が初めて人免疫グロブリンの投与を受ける場合、まれではあるが人免疫グロブリンを切り替えた場合、あるいは前回の投与から長時間間隔が空いている場合。

多くの場合、以下により潜在的合併症を回避することができる：

- 初回投与時に緩徐（0.3 mL/kg bw/時）に注入し、患者に人免疫グロブリンに対する過敏症がないことを確認する。
- 投与期間を通してすべての症状について患者を注意深く観察する。特に、人免疫グロブリンの投与を受けたことのない患者、別の IVIg 製剤から切り替えた患者、あるいは前回の投与から長時間間隔が空いている患者は、潜在的な副作用の徴候を検出するため、初回投与中及び初回投与後 1 時間観察すること。他のすべての患者は、投与後 20 分以上観察すること。

副作用が起こった場合は、投与速度を下げるか投与を中止すること。必要となる治療は副作用の性質及び重症度により異なる。

ショックが起こった場合は、ショックに対する通常の治療を行うこと。

すべての患者で、IVIg の投与には以下を要する。

- IVIg の投与開始前に適切な水分補給を実施すること。
- 尿量を観察すること。
- 血清クレアチニン値を観察すること。
- ループ利尿剤を併用しないこと。

糖尿病のため Privigen を希釈して濃度を下げる必要のある患者では、推奨希釈剤に含まれるグルコースを考慮に入れること。

過敏症

真の過敏症反応が起こることはまれである。抗 IgA 抗体を保有する患者でこうした反応が起こることがある。

IVIg は、IgA の欠損が懸念される唯一の異常である選択的 IgA 欠損症患者には用いないこと。

まれに、以前は人免疫グロブリン投与に良好な忍容性を示した患者であっても、人免疫グロブリンによりアナフィラキシー様反応を伴う血圧低下が起こることがある。

溶血性貧血

IVIg 製剤は、溶血素として作用し、体内で赤血球（RBC）に免疫グロブリンを結合させることのある血液型抗体を含有し、直接抗グロブリン反応（クームス試験）陽転及びまれに溶血を起こすことがある。IVIg 療法後、増大した RBC 捕捉に起因する溶血性貧血が起こることがある。

極端な例として溶血関連の腎機能障害／腎不全又は播種性血管内凝固及び死亡が認められている。

溶血の発現には以下のリスク因子が関連する：高用量（単回投与又は分割用量を数日かけて投与した場合）、非 O 型血液型及び基礎疾患としての炎症状態。本事象は通例、PID 以外の適応症に対して高用量で投与を受けた非 O 型血液型の患者で報告されたため、注意深く観察することが推奨される。溶血は、PID に対する補充療法を受けた患者ではほとんど報告されていない。

IVIg の投与を受けた患者では、溶血の臨床徴候及び症状について観察すること。IVIg の投与中又は投与後に溶血の徴候・症状が認められる場合、医師は IVIg の投与中止を考慮すること（4.8 項も参照のこと）。

無菌性髄膜炎症候群（AMS）

IVIg の投与に関連して無菌性髄膜炎症候群の発現が報告されている。IVIg の投与を中止すると、AMS は数日以内に後遺症なく回復した。通常、本症候群は IVIg の投与後数時間から 2 日以内に発現する。高頻度で脳脊髄液検査陽性となり、髄液細胞増加症を伴い主に顆粒球系の細胞数が数千/ mm^3まで増加し、タンパク質濃度は数百 mg/dL まで上昇する。

AMS は、高用量（2 g/kg）の IVIg 投与に関連してより高頻度で起こるおそれがある。

血栓塞栓症

心筋梗塞、脳血管障害（脳卒中等）、肺塞栓症及び深部静脈血栓症（リスクのある患者での免疫グロブリンの大量流入による血液粘度の相対的上昇に関連すると推定される）等の血栓塞栓性事象と IVIg 投与との関連には臨床的根拠がある。肥満患者及び血栓性事象に対する既存のリスク因子のある患者（加齢、高血圧、糖尿病及び血管性疾患又は血栓性事象の既往歴、後天性又は遺伝性の血栓形成傾向の疾患を有する患者、長期の不動にある患者、重度に血液量が減少している患者、血液粘度が上昇する疾患を有する患者等）では、注意して IVIg を処方及び投与すること。

血栓塞栓性副作用のリスクのある患者では、実施可能な最低投与速度及び最小用量で IVIg 製剤を投与すること。

急性腎不全

IVIg 療法を受けた患者での急性腎不全例が報告されている。ほとんどの場合、既存の腎機能不全、糖尿病、血液量減少症、過体重、腎毒性のある薬剤の併用又は年齢 65 歳以上といったリスク因子が確認されている。

腎障害の場合は、IVIg の中止を検討すること。これらの腎機能障害及び急性腎不全の報告は、ショ糖、グルコース、マルトース等のさまざまな添加物を含有する多くの既承認 IVIg 製剤の使用に関連しており、安定剤としてショ糖を含有している IVIg 製剤が全体に対して極めて大きな割合を占めている。したがって、リスクのある患者では、ショ糖を含有しない IVIg 製剤の使用を検討すること。Privigen はショ糖、マルトース、及びグルコースを含有しない。

急性腎不全のリスクのある患者では、実施可能な最低投与速度及び最小用量で IVIg 製剤を投与すること。

輸血関連急性肺障害（TRALI）

Privigen 等 IVIg 製剤の投与後、ごくまれに非心原性肺水腫が起こることがある。TRALI は重度の呼吸窮迫、肺水腫、低酸素血症、正常な左心室機能及び発熱によって特徴付けられる。通常、症状は投与後 1～6 時間以内に発現する。

肺の副作用について患者を観察すること。TRALI は、適切な補助換気を行う酸素療法を用いて管理できる場合がある。

血清学的検査への影響

免疫グロブリンの投与後、患者の血液中に受動的に移行したさまざまな抗体の値が一時的に上昇し、血清学的検査結果が誤って陽性となるおそれがある。

A、B、D 等の赤血球抗原に対する抗体の受動的移行が、例えば直接抗グロブリン試験（DAT、直接クームス試験）等の赤血球抗体に関するいくつかの血清学的検査に影響を及ぼすおそれがある。

伝染性物質

Privigen はヒト血漿から製造される。ヒト血液又はヒト血漿から製造された医薬品の使用に起因する感染症を予防する標準的な方法に、ドナーの選別、特定の感染症マーカーを用いた個別の献血及び血漿プールのスクリーニング並びにウイルス不活化／除去に有効な製造工程の導入がある。これにも関わらず、ヒト血液又はヒト血漿から製造された医薬品を投与する場合は、感染性物質が伝播する可能性を完全に排除することはできない。このことは、未知又は新たなウイルス及び他の病原体にもあてはまる。

実施されている方法は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）等のエンベロープウイルス及び A 型肝炎ウイルス（HAV）、パルボウイルス B19 等の非エンベロープウイルスに対して有効であると考えられている。

免疫グロブリンでは A 型肝炎又はパルボウイルス B19 の伝播はないことについては十分な臨床経験が得られており、ウイルス安全性には抗体含量が重要な役割を果たすとも考えられている。

患者に Privigen を投与する場合は、その都度製品の名称及びロット番号を記録し、患者と製品ロット番号の関連性を保存することが強く推奨される。

ナトリウム含量

Privigen は本質的にナトリウムを含有しない。

小児集団

得られているデータは限られているが、同様の警告、使用上の注意及びリスク因子が小児集団にもあてはまると考えられる。市販後の報告では、小児における高 IVIG 用量の適応症、特に川崎病は、小児での他の IVIG の適応症と比較してより高い溶血性反応の報告率との関連性が認められている。

4.5　他の薬物との相互作用及びその他の相互作用

生弱毒性ウイルスワクチン

免疫グロブリンの投与は、麻疹、風疹、ムンプス及び水痘等の生弱毒性ウイルスワクチンの効果を 6 週間以上、最長で 3 箇月間阻害する可能性がある。本剤の投与後は、生弱毒性ウイルスワクチンの接種まで 3 箇月間の間隔を空けること。麻疹の場合、このような効果の阻害が最長 1 年間持続することがある。このため、麻疹ワクチンの接種を受けた患者では、抗体の状態を確認すること。

小児集団

得られているデータは限られているが、小児集団においても同様の相互作用が起こる可能性があると考えられている。

4.6　生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

ヒトの妊娠における本剤使用の安全性は、適切な臨床試験では確立していないため、妊婦及び授乳婦には注意して投与すること。IVIg 製剤は、妊娠第 3 期に徐々に胎盤を通過することが示されている。免疫グロブリンの臨床経験からは、妊娠経過又は胎児及び新生児に対する有害な作用は予想されないことが示唆されている。

動物を使用した添加物 L-プロリンの実験的研究では、妊娠又は胚・胎児発生に影響を及ぼす直接又は間接毒性は示されなかった。

授乳

免疫グロブリンは母乳中に分泌され、粘膜を通して侵入する病原体から新生児を保護する可能性がある。

生殖能

免疫グロブリンの臨床経験からは、生殖能に対する有害な影響は予想されないことが示唆されている。

4.7　自動車の運転・機械操作への影響

Privigen の投与に関連するいくつかの副作用により自動車の運転及び機械を操作する能力が低下するおそれがある。投与中に副作用が発現した患者は、副作用が消失するまで自動車の運転又は機械の操作を行わないこと。

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

Privigen を含む人免疫グロブリンの静脈内投与に関連して、時に悪寒、頭痛、浮動性めまい、発熱、嘔吐、アレルギー反応、悪心、関節痛、低血圧、及び中等度の腰痛等の副作用が起こるおそれがある。

まれに、Privigen を含む人免疫グロブリンの投与により急激な血圧低下及び、ごくまれに、患者が以前の投与に過敏性を示していない場合であっても、アナフィラキシーショックが起こるおそれがある。

Privigen を含む人免疫グロブリンでは、可逆性無菌性髄膜炎の症例及び、まれではあるが、一過性皮膚反応の症例も認められている。

免疫調節治療において特に非O型血液型の患者で可逆性溶血反応が認められている。まれに、Privigen 等の IVIg を高用量で投与した後、輸血を要する溶血性貧血が起こることがある（4.4 項を参照のこと）。

血清クレアチニン値の上昇及び急性腎不全が認められている。

極めてまれに、輸血関連急性肺障害及び心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓性反応が起こることがある。

副作用一覧表

Privigen を用いて 6 件の臨床試験（PID、ITP、及び CIDP 患者を対象とした試験）が実施された。PID ピボタル試験には、80 名の被験者が登録され、Privigen の投与を受けた。このうち 72 名が 12 箇月間の治療を完了した。PID 継続投与試験には、55 名の被験者が登録され、Privigen の投与を受けた。2 件の ITP 試験はいずれも 57 名の患者を対象に、2 件の CIDP 試験は 28 名及び 207 名の患者を対象にそれぞれ実施された。

6 件の臨床試験で認められた副作用（ADR）は、大半が軽度から中等度のものであった。

6 件の試験で報告された ADR の概要を、MedDRA の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び発現頻度に従って分類し、以下に一覧表で示す。発現頻度は以下の規定に従って評価した：極めて高頻度（≥ 1/10）、高頻度（≥ 1/100～< 1/10）、低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100）、まれ（≥ 1/10,000～< 1/1,000）、極めてまれ（< 1/10,000）。自発的に報告された市販後の ADR については、発現頻度の分類は不明とした。

副作用は、頻度分類ごとに発現頻度の高いものから示す。

MedDRA 器官別大分類（SOC）	副作用	発現頻度
感染症及び寄生虫症	無菌性髄膜炎	低頻度
血液及びリンパ系障害	貧血、溶血（溶血性貧血を含む）、白血球減少症	高頻度
	赤血球大小不同症（小赤血球症を含む）、血小板増加症	低頻度
免疫系障害	過敏症	高頻度
	アナフィラキシーショック	不明
神経系障害	頭痛（副鼻腔炎に伴う頭痛、片頭痛、頭部不快感、緊張型頭痛を含む）	極めて高頻度
	浮動性めまい（回転性めまいを含む）	高頻度
	傾眠、振戦	低頻度
心臓障害	動悸、頻脈	低頻度
血管障害	高血圧、潮紅（ほてり、充血を含む）、低血圧	高頻度
	血栓塞栓症、血管炎（末梢血管障害を含む）	低頻度
	輸血関連急性肺障害	不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難（胸痛、胸部不快感、呼吸時疼痛を含む）	高頻度
胃腸障害	悪心	極めて高頻度
	嘔吐、下痢、腹痛	高頻度
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	高頻度
皮膚及び皮下組織障害	皮膚障害（発疹、そう痒症、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、皮膚剥脱を含む）	高頻度
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛（筋痙縮、筋骨格硬直、筋骨格痛を含む）	高頻度
腎及び尿路障害	蛋白尿、血中クレアチニン増加	低頻度
	急性腎不全	不明
一般・全身障害及び投与部位の状態	疼痛（背部痛、四肢痛、関節痛、頚部痛、顔面痛を含む）、発熱（悪寒を含む）、インフルエンザ様疾患（鼻咽頭炎、咽喉頭疼痛、口腔咽頭水疱形成、咽喉絞扼感を含む）	極めて高頻度
	疲労、無力症（筋力低下を含む）	高頻度
	注射部位疼痛	低頻度
臨床検査	ヘモグロビン減少（赤血球数減少、ヘマトクリット減少を含む）、クームス（直接）試験陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加	高頻度

伝染性病原体に関する安全性及びリスク因子のさらなる詳細については4.4項を参照のこと。

小児集団

小児集団での Privigen の臨床試験では、副作用の発現頻度、特性及び重症度は、小児と成人で同様であった。市販後報告では、小児の症例報告全体に対する溶血症例の割合は、成人における割合よりもわずかに高いことが示されている。リスク因子の詳細及び経過観察の推奨については 4.4 項を参照のこと。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより薬剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、別添 V に記載された各国の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9　過量投与

高齢者又は心機能障害若しくは腎障害のある患者等の特にリスクのある患者では、過量投与により水分過負荷及び過粘稠が起こるおそれがある。

5　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬物療法群 : 免疫血清及び免疫グロブリン : 静注用人免疫グロブリン、人免疫グロブリンは、主に免疫グロブリン G（IgG）を含有し、感染性因子に対する広範な抗体を含む。ATC コード : J06BA02

人免疫グロブリンは、正常集団にみられる IgG 抗体を含有する。通常、1,000 名を超えるドナーから採取したプール血漿から製造される。人免疫グロブリンの IgG サブクラスの分布は、天然のヒト血漿での比率に近く、適切な用量で本剤を投与することにより、免疫グロブリン G の異常低値を正常範囲まで回復できる可能性がある。補充療法以外の適応症における作用機序は完全には解明されていないが、免疫調節作用がある。

Privigen の安全性及び有効性は、欧州（ITP、PID 及び CIDP 試験）及び米国（PID 試験）で実施された 6 件の前向き非盲検単群多施設共同試験で評価した。

PID

PID ピボタル試験には、3～69 歳の計 80 名の被験者を組み入れた。小児（3～11 歳）19 名、青年（12～16 歳）12 名及び成人 49 名に 12 箇月間 Privigen を投与した。投与は 1038 回実施され、うち 272 回（16 名）が 3 週ごと、766 回（64 名）が 4 週ごとの投与であった。3 週ごと及び 4 週ごとの投与量の中央値はそれぞれほとんど同じであった（428.3 mg IgG/kg bw vs 440.6 mg IgG/kg bw）。PID 継続投与試験には、4～81 歳の計 55 名の被験者を組み入れた。小児（3～11 歳）13 名、青年（12～15 歳）8 名及び成人 34 名に 29 箇間 Privigen を投与した。投与は 771 回実施され、投与量の中央値は 492.3 mg IgG/kg bw であった。

ITP

ITP ピボタル試験では、15～69 歳の計 57 名の被験者に Privigen を 2 回、計 114 回投与した。すべての患者で 1 回の投与当たり 1 g/kg bw の予定投与量を厳密に遵守した（中央値 2 g IgG/kg bw）。

2 件目の ITP 試験では、18～65 歳の計 57 名の ITP 患者（ベースライン時の血小板数が≤ 30×10^9/L）に 1 g/kg bw の Privigen を投与した。被験者は、3 日目に 1 g/kg bw の 2 回目の投与を受けることができたが、3 日目の血小板数が< 50×10^9/L の被験者に対しては、この 2 回目の投与は必須とした。全体として、42 名（74%）の被験者で初回投与後 6 日以内に血小板数が 1 回以上≥ 50×10^9/L に増加した。このことは十分に予想の範囲内であった。初回投与後の血小板数が≥ 50×10^9/L の被験者に 2 回目の投与を行うことにより、単回投与と比較して血小板数がより増加し、増加した血小板数がより長期間継続するという重要な追加的ベネフィットが得られた。初回投与後の血小板数が< 50×10^9/L の被験者では、必須であった 2 回目の投与後、被験者の 30%が≥ 50×10^9/L となる血小板反応を示した。

CIDP

最初の CIDP 試験である前向き多施設共同非盲検試験（可動性及び自律性に及ぼす Privigen の影響を検討する PRIMA 試験）では、28 名の患者（試験開始前の IVIG 治療歴ありの被験者 13 名及びなしの被験者 15 名）に Privigen 2 g/kg bw の開始用量を 2～5 日間かけて投与し、その後 3 週ごとに 1 g/kg bw の維持用量を 1～2 日間かけて 6 回投与した。治療歴のある患者は、Privigen の投与開始前に悪化が確認されるまで IVIG の投与を中止した。調整 10 ポイント Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）スケールに基づき、28 名中 17 名でベースラインから治療 25 週目までに 1 ポイント以上の臨床的に意味のある改善が認められた。INCAT レスポンダー率は 60.7%（95%信頼区間［42.41, 76.4］であった。9 名が初期導入量の投与後 4 週目までに反応を示し、16 名が 10 週目までに反応を示した。

英国医学研究審議会（MRC）スコアで測定した筋力は、すべての患者で 6.9 ポイント（95%信頼区間［4.11, 9.75］）改善し、治療歴のある患者では 6.1 ポイント（95%信頼区間［2.72, 9.44］）及び治療歴のない患者では 7.7 ポイント（95%信頼区間［2.89, 12.44］］改善した。3 ポイント以上改善した MRC レスポンダー率は 84.8%であり、治療歴のある患者（81.5%［58.95, 100.00］）と治療歴のない患者（86.7%［69.46, 100.00］）で同様であった。INCAT ノンレスポンダーとされた患者では、INCAT レスポンダー（7.4 ポイント（95%信頼区間［4.0, 11.7］））と比較して筋力が 5.5 ポイント（95%信頼区間［0.6, 10.2］）改善した。

2 件目の試験は前向き多施設共同無作為化プラセボ対照試験（多発性神経障害及び Hizentra による治療を検討した PATH 試験）であり、207 名の CIDP 患者に対し、無作為化前期間に Privigen

を投与した。被験者は全例、少なくとも 8 週間にわたる IVIG 治療歴があり、最長 12 週間までの IVIG 休薬期間中に臨床的に明らかな悪化が認められることで確認された IVIG 依存性を有しており、Privigen を負荷用量として 2 g/kg bw、その後、維持用量として 1 g/kg bw を 3 週ごとに 13 週まで最大 4 回投与された。

IVIG 休薬期間の臨床的な悪化の後、CIDP の臨床的な改善は主として調整 INCAT スコア 1 ポイント以上の減少と定義された。CIDP 改善の追加的な基準は、R-ODS（Rasch-built Overall Disability Scale）スコアの 4 ポイント以上の増加、平均握力の 8 kPa 以上の増加又は MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の増加とした。おおむね、91%の被験者（188 名）が上述の基準のうち少なくとも 1 つの改善を 13 週までに示した。

調整 INCAT スコアによる 13 週までのレスポンダー率は 72.9%（151/207 名）であり、うち 149 名は 10 週までに反応を示した。調整 INCAT スコアを試験登録時の CIDP の状態と比較すると、207 名のうち合計 43 名がより良好な CIDP の状態を達成した。

投与期間終了時と基準来院時を比較すると、改善の平均は PRIMA 試験で 1.4 ポイント（IVIG 治療歴ありの被験者では 1.8 ポイント）、PATH 試験で 1.2 ポイントであった。

PRIMA 試験では、全体の英国医学研究審議会（MRC）スコアによるレスポンダー（3 ポイント以上の増加と定義）の割合は 85%（IVIG 未治療患者で 87%、IVIG 治療歴ありの患者で 82%）であり、PATH 試験では 57%であった。MRC 合計スコアで最初に反応がみられるまでの全体的な時間の中央値は、PRIMA 試験では 6 週間（IVIG 未治療患者で 6 週間、IVIG 治療歴ありの患者で 3 週間）、PATH 試験では 9.3 週間であった。MRC 合計スコアは PRIMA 試験では 6.9 ポイント改善し（IVIG 未治療患者で 7.7 ポイント、IVIG 治療歴ありの患者で 6.1 ポイント）、PATH 試験では 3.6 ポイント改善した。

利き手の握力は PRIMA 試験では 14.1 kPa（IVIG 未治療患者で 17.0 kPa、IVIG 治療歴ありの患者で 10.8 kPa）改善した一方、PATH 試験では利き手の握力の改善は 12.2 kPa であった。利き手と逆の手の結果は PRIMA 試験及び PATH 試験で同様であった。

PRIMA 試験及び PATH 試験での CIDP 患者における有効性及び安全性プロファイルは、おおむね同程度であった。

小児集団

成人試験の患者と小児試験の患者間で薬力学的特性に差は認められなかった。

5.2　薬物動態

吸収

人免疫グロブリンは、静脈内に投与された後、患者の血液循環を通して速やかかつ完全に体内に吸収され利用される。

分布

人免疫グロブリンは、血漿から血管外液まで比較的迅速に分布し、約 3～5 日後、血管内コンパートメントと血管外コンパートメントの間で平衡に達する。

排泄

IgG 及び IgG 複合体は、細網内皮系の細胞内で分解される。半減期は患者により異なる可能性がある。Privigen の薬物動態パラメーターを PID 患者を対象とした臨床試験で測定した（5.1 項を参照のこと）。25 名の被験者（13～69 歳）が薬物動態（PK）評価に参加した。本試験では、PID 患者における Privigen の半減期の中央値は 36.6 日であった。本試験の継続投与試験では、13 名の PID 患者（3～65 歳）が PK サブスタディに参加した。この試験の結果から、Privigen の半減期の中央値は 31.1 日であることが示された（下表を参照のこと）。

PID 患者における Privigen の薬物動態パラメーター

パラメーター	ピボタル試験（N= 25） ZLB03_002CR 中央値（範囲）	継続投与試験（N=13） ZLB05_006CR 中央値（範囲）
C_{max}（ピーク値、g/L）	23.4 (10.4-34.6)	26.3 (20.9-32.9)
C_{min}（トラフ値、g/L）	10.2 (5.8-14.7)	12.3 (10.4-18.8) (投与間隔 3 週間ごと) 9.4 (7.3-13.2) (投与間隔 4 週間ごと)
$t_{½}$（日）	36.6 (20.6-96.6)	31.1 (14.6-43.6)

C_{max} = 最高血中濃度、C_{min} = 血清中トラフ（最低値）濃度、t1/2 = 消失半減期

小児集団

成人試験の PID 患者と小児試験の PID 患者間で薬物動態パラメーターに差は認められなかった。小児 CIDP 患者における薬物動態特性に関するデータは得られていない。

5.3　非臨床安全性データ

免疫グロブリンは人体の正常成分である。L-プロリンは生理学的な非必須アミノ酸である。

Privigen の安全性は、特に添加物である L-プロリンについて複数の非臨床試験で評価されている。高プロリン血症に関して公表されているいくつかの試験では、幼若ラットにおいて、高用量での長期の L-プロリンの使用が脳の発達に影響を及ぼすことが示されている。ただし、Privigen の臨床適応を反映するよう設計された用法・用量を用いて実施した試験では、脳の発達に対する影響は認められなかった。安全性薬理試験及び毒性試験に基づき、非臨床データからヒトに対する特別なリスクは示されなかった。

6　製剤学的特性

6.1　添加物

L-プロリン、注射用水

6.2　配合禁忌

本剤は、他の薬剤、希釈液又は溶解液と混合してはならない。ただし、6.6 項に示すものを除く。

6.3　使用期限

3 年

開封後の安定性：

開封したバイアルの中身は速やかに使用すること。Privigen は保存剤を含有しないため、速やかに投与すること。

希釈後の安定性：

本剤を低濃度（6.6 項を参照のこと）に希釈する場合、希釈後速やかに使用することが推奨される。5%グルコース溶液で最終濃度 50 mg/mL（5%）に希釈した後の Privigen の使用時の安定性は、30°C で 10 日間示されているが、微生物汚染に関連する試験は実施していない。

6.4　貯法に関する使用上の注意

保管温度は 25℃を超えないこと。
凍結を避けること。
バイアルは、遮光のため外箱に入れて保管すること。
本剤を開封、希釈後の保管条件については 6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性質及び内容

1 バイアル（I 型ガラス）中に 25 mL の溶液、栓（エラストマー)、キャップ（アルミニウムクリンプ)、フリップオフ栓（プラスチック)、ハンガーラベル

1 バイアル（I 型又は II 型ガラス）中に 50 mL 又は 100 mL の溶液、栓（エラストマー)、キャップ（アルミニウムクリンプ)、フリップオフ栓（プラスチック)、ハンガーラベル

1 バイアル（II 型ガラス）中に 200 mL 又は 400 mL の溶液、栓（エラストマー)、キャップ（アルミニウムクリンプ)、フリップオフ栓（プラスチック)、ハンガーラベル

包装サイズ：
1 バイアル（2.5 g/25 mL、5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL 又は 40 g/400 mL)、
3 バイアル（10 g/100 mL 又は 20 g/200 mL）

すべての包装サイズが市販されていない場合がある。

6.6　廃棄・取扱いに関する特別な注意

Privigen は、単回使用バイアルに入った調製済溶液である。本剤は使用前に室温（25℃）に戻しておくこと。Privigen の投与にはベント式輸液ラインを使用すること。生理食塩水又は 5%グルコース溶液で輸液チューブを洗い流してもよい。常に栓の中心部の印の付いた部分を刺すこと。

Privigen は、無色又は淡黄色の澄明又はわずかに白濁した溶液である。混濁又は沈殿物の認められる溶液は使用しないこと。

希釈が必要な場合には、5%グルコース溶液を使用すること。50 mg/mL（5%）の免疫グロブリン溶液を得るためには、100 mg/mL（10%）の Privigen を等量の 5%グルコース溶液で希釈する。Privigen の希釈中は無菌法を厳守すること。

未使用の製剤又は廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

7　販売承認取得者

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Germany

8　販売承認番号

EU/1/08/446/001
EU/1/08/446/002
EU/1/08/446/003
EU/1/08/446/004
EU/1/08/446/005
EU/1/08/446/006
EU/1/08/446/007

9　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2008 年 4 月 25 日
初回更新日：2013 年 3 月 13 日

10　本文改訂日

2017 年 8 月

本剤に関する詳細情報は欧州医薬品庁のホームページ（http://www.ema.europa.eu/）で入手可能である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use Privigen safely and effectively. See full prescribing information for Privigen.

Privigen, Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Liquid
Initial U.S. Approval: 2007

WARNING: THROMBOSIS, RENAL DYSFUNCTION AND ACUTE RENAL FAILURE

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Thrombosis may occur with immune globulin products, including Privigen. Risk factors may include: advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors.**
- **Renal dysfunction, acute renal failure, osmotic nephrosis, and death may occur with immune globulin intravenous (IGIV) products in predisposed patients. Renal dysfunction and acute renal failure occur more commonly in patients receiving IGIV products containing sucrose. Privigen does not contain sucrose.**
- **For patients at risk of thrombosis, renal dysfunction or failure, administer Privigen at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity.**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications (1.3)	09/2017
Dosage and Administration (2, 2.3)	09/2017
Warnings and Precautions (5.2, 5.6, 5.7, 5.9)	09/2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Privigen is an Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Liquid indicated for the treatment of:

- Primary humoral immunodeficiency (PI) (1.1)
- Chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) in patients age 15 years and older (1.2)
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in adults (1.3)

Limitations of Use:
Privigen maintenance therapy in CIDP has not been studied beyond 6 months. (1.3)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Intravenous Use Only

Indication	Dose	Initial Infusion Rate	Maintenance Infusion Rate (as tolerated)
PI	200-800 mg/kg (2-8 mL/kg) every 3-4 weeks	0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min)	Increase to 8 mg/kg/min (0.08 mL/kg/min)
ITP	1 g/kg (10 mL/kg) for 2 consecutive days	0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min)	Increase to 4 mg/kg/min (0.04 mL/kg/min)
CIDP	*Loading dose* 2 g/kg (20 mL/kg) in divided doses over 2 to 5 consecutive days *Maintenance dose* 1 g/kg (10 mL/kg) administered in 1 to 2 infusions on consecutive days, every 3 weeks	0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min)	Increase to 8 mg/kg/min (0.08 mL/kg/min)

- Ensure that patients with pre-existing renal insufficiency are not volume depleted, and discontinue Privigen if renal function deteriorates. (2.4, 5.2)
- For patients at risk of renal dysfunction or thrombosis, administer Privigen at the dose and minimum infusion rate practicable. (2.4, 5.2, 5.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Privigen is a liquid solution containing 10% IgG (0.1 g/mL). (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- History of anaphylactic or severe systemic reaction to human immune globulin (4)
- Hyperprolinemia (Privigen contains the stabilizer L-proline) (4)
- IgA-deficient patients with antibodies to IgA and a history of hypersensitivity (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- IgA-deficient patients with antibodies to IgA are at greater risk of developing severe hypersensitivity and anaphylactic reactions. (5.1)
- Monitor renal function, including blood urea nitrogen and serum creatinine, and urine output in patients at risk of developing acute renal failure. (5.2)
- Hyperproteinemia, increased serum viscosity, and hyponatremia may occur. (5.4)
- Aseptic meningitis syndrome (AMS) may occur, especially with high doses or rapid infusion. (5.5)
- Hemolysis that is either intravascular or due to enhanced red blood cell sequestration may occur. Risk factors include high doses and non-O blood group. Closely monitor patients for hemolysis and hemolytic anemia (5.6)
- Elevations of systolic and diastolic blood pressure (including cases of hypertensive urgency) have been observed during/shortly following Privigen infusion. These blood pressure elevations were resolved or significantly improved within hours with either observation alone or changes in oral anti-hypertensive therapy. Check patients for a history of hypertension and monitor blood pressure during and following Privigen infusion. (5.7)
- Monitor patients for pulmonary adverse reactions (transfusion-related acute lung injury [TRALI]). (5.8)
- Carefully consider the relative risks and benefits before prescribing the high dose regimen (for chronic ITP and CIDP) in patients at increased risk of thrombosis, hemolysis, acute kidney injury, or volume overload. (5.9)
- Privigen is made from human blood and may contain infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt Jakob disease [vCJD] agent and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. (5.10)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- **PI** – The most common adverse reactions, observed in >5% of study subjects, were headache, fatigue, nausea, chills, vomiting, back pain, pain, elevated body temperature, abdominal pain, diarrhea, cough, stomach discomfort, chest pain, joint swelling/effusion, influenza-like illness, pharyngolaryngeal pain, urticaria, and dizziness. Serious adverse reactions were hypersensitivity, chills, fatigue, dizziness, and increased body temperature. (6.1)
- **Chronic ITP** – The most common adverse reactions, observed in >5% of study subjects, were laboratory findings consistent with hemolysis (hemoglobin and hematocrit decrease without blood loss in conjunction with positive direct antiglobulin test (DAT) and elevated blood lactate dehydrogenase (LDH) and/or indirect bilirubin), headache, elevated body temperature, anemia, nausea, and vomiting. A serious adverse reaction was aseptic meningitis. (6.1)
- **CIDP –** The most common adverse reactions observed in >5% of study subjects were headache, asthenia, hypertension, nausea, pain in extremity, hemolysis, influenza like illness, leukopenia, and rash. Serious adverse reactions were hemolysis, exacerbation of CIDP, acute rash, blood pressure diastolic increased, hypersensitivity, pulmonary embolism, respiratory failure, and migraine. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact CSL Behring Pharmacovigilance at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

The passive transfer of antibodies may:

- Lead to misinterpretation of the results of serological testing. (5.11)
- Interfere with the response to live virus vaccines. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Geriatric: In patients over age 65 or in any patient at risk of developing renal insufficiency, do not exceed the recommended dose, and infuse Privigen at the minimum rate practicable. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 9/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: THROMBOSIS, RENAL DYSFUNCTION AND ACUTE RENAL FAILURE

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Primary Humoral Immunodeficiency
- 1.2 Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura
- 1.3 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosage for Primary Humoral Immunodeficiency (PI)
- 2.2 Dosage for Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)
- 2.3 Dosage for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
- 2.4 Preparation and Handling
- 2.5 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hypersensitivity
- 5.2 Renal Dysfunction and Acute Renal Failure
- 5.3 Thrombosis
- 5.4 Hyperproteinemia, Increased Serum Viscosity, and Hyponatremia
- 5.5 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)
- 5.6 Hemolysis
- 5.7 Hypertension
- 5.8 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)
- 5.9 Volume Overload
- 5.10 Transmissible Infectious Agents
- 5.11 Interference with Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Live Virus Vaccines

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Treatment of Primary Humoral Immunodeficiency
- 14.2 Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura
- 14.3 Postmarketing Commitment Study in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura
- 14.4 Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***** Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: THROMBOSIS, RENAL DYSFUNCTION AND ACUTE RENAL FAILURE

Thrombosis may occur with immune globulin products[1-3], including Privigen. Risk factors may include: advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling central vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors *[see Warnings and Precautions (5.3), Patient Counseling Information (17)]*.

Renal dysfunction, acute renal failure, osmotic nephrosis, and death may occur with immune globulin intravenous (IGIV) products in predisposed patients. Patients predisposed to renal dysfunction include those with any degree of pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, age greater than 65, volume depletion, sepsis, paraproteinemia, or patients receiving known nephrotoxic drugs.

Renal dysfunction and acute renal failure occur more commonly in patients receiving IGIV products containing sucrose.[4] Privigen does not contain sucrose.

For patients at risk of thrombosis, renal dysfunction or failure, administer Privigen at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

Privigen is an Immune Globulin Intravenous (Human), 10% Liquid indicated for the treatment of the following conditions.

1.1 Primary Humoral Immunodeficiency

Privigen is indicated as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (PI). This includes, but is not limited to, the humoral immune defect in congenital agammaglobulinemia, common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinemia, Wiskott-Aldrich syndrome, and severe combined immunodeficiencies.

1.2 Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura

Privigen is indicated for the treatment of patients age 15 years and older with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) to raise platelet counts.

1.3 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Privigen is indicated for the treatment of adults with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) to improve neuromuscular disability and impairment.

Limitation of Use:
Privigen maintenance therapy in CIDP has not been studied for periods longer than 6 months. After responding during an initial treatment period, not all patients require indefinite maintenance therapy with Privigen in order to remain free of CIDP symptoms. Individualize the duration of any treatment beyond 6 months based upon the patient's response and demonstrated need for continued therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Table 1. Recommended Dosage and Administration for Privigen

Indication	Dose	Initial infusion rate	Maintenance infusion rate (as tolerated)
Primary Immunodeficiency	200-800 mg/kg (2-8 mL/kg) every 3-4 weeks	0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min)	Increase to 8 mg/kg/min (0.08 mL/kg/min)
Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura	1 g/kg (10 mL/kg) for 2 consecutive days	0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min)	Increase to 4 mg/kg/min (0.04 mL/kg/min)
Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	Loading dose: 2 g/kg (20 mL/kg) in divided doses over 2 to 5 consecutive days Maintenance dose: 1 g/kg (10 mL/kg) administered in 1 to 2 infusions on consecutive days, every 3 weeks	0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min)	Increased to 8 mg/kg/min (0.08 mL/kg/min)

2.1 Dosage for Primary Humoral Immunodeficiency (PI)

As there are significant differences in the half-life of IgG among patients with PI, the frequency and amount of immunoglobulin therapy may vary from patient to patient. The proper amount can be determined by monitoring clinical response.

The recommended dose of Privigen for patients with PI is 200 to 800 mg/kg (2 to 8 mL/kg), administered every 3 to 4 weeks. If a patient misses a dose, administer the missed dose as soon as possible, and then resume scheduled treatments every 3 or 4 weeks, as applicable.

Adjust the dosage over time to achieve the desired serum IgG trough levels and clinical responses. No randomized, controlled trial data are available to determine an optimal trough level in patients receiving immune globulin therapy.

2.2 Dosage for Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)

The recommended dose of Privigen for patients with chronic ITP is 1 g/kg (10 mL/kg) administered daily for 2 consecutive days, resulting in a total dosage of 2 g/kg.

Carefully consider the relative risks and benefits before prescribing the high dose regimen (e.g., 1 g/kg/day for 2 days) in patients at increased risk of thrombosis, hemolysis, acute kidney injury, or volume overload *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

2.3 Dosage for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

Privigen may be initially administered as a total loading dose of 2 g/kg (20 mL/kg) given in divided doses over two to five consecutive days. Privigen may be administered as a maintenance infusion of 1 g/kg (10 mL/kg) administered in a single infusion given in one day or divided into two doses given on two consecutive days, every 3 weeks. Maintenance therapy beyond 6 months has not been studied.

The recommended initial infusion rate is 0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min). If the infusion is well tolerated, the rate may be gradually increased to a maximum of 8 mg/kg/min (0.08 mL/kg/min). For patients judged to be at risk for thrombosis, renal dysfunction, or volume overload, administer Privigen at the minimum infusion rate practicable *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*.

2.4 Preparation and Handling

- Privigen is a clear or slightly opalescent, colorless to pale yellow solution. Inspect parenteral drug products visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if the solution is cloudy, turbid, or if it contains particulate matter.
- DO NOT SHAKE.
- Do not freeze. Do not use if Privigen has been frozen.
- Privigen should be at room temperature (up to 25ºC [77ºF]) at the time of administration.
- Do not use Privigen beyond the expiration date on the product label.
- The Privigen vial is for single-use only. Promptly use any vial that has been entered. Privigen contains no preservative. Discard partially used vials or unused product in accordance with local requirements.
- Infuse Privigen using a separate infusion line. Prior to use, the infusion line may be flushed with Dextrose Injection, USP (D5W) or 0.9% Sodium Chloride for Injection, USP.
- Do not mix Privigen with other IGIV products or other intravenous medications. However, Privigen may be diluted with Dextrose Injection, USP (D5W).
- An infusion pump may be used to control the rate of administration.
- If large doses of Privigen are to be administered, several vials may be pooled using aseptic technique. Begin infusion within 8 hours of pooling.

2.5 Administration

Privigen is for intravenous administration only.

Monitor the patient's vital signs throughout the infusion. Slow or stop the infusion if adverse reactions occur. If symptoms subside promptly, the infusion may be resumed at a lower rate that is comfortable for the patient.

Ensure that patients with pre-existing renal insufficiency are not volume depleted. For patients judged to be at risk for renal dysfunction or thrombosis, administer Privigen at the minimum dose and infusion rate practicable, and discontinue Privigen administration if renal function deteriorates *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*.

The following patients may be at risk of developing systemic reactions (mimicking symptoms of an inflammatory response or infection) on rapid infusion of Privigen (greater than 4 mg/kg/min [0.04 mL/kg/min]): 1) those who have never received Privigen or another IgG product or who have not received it within the past 8 weeks, and 2) those who are switching from another IgG product. These patients should be started at a slow rate of infusion (e.g., 0.5 mg/kg/min [0.005 mL/kg/min] or less) and gradually increase as tolerated.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Privigen is a liquid solution containing 10% IgG (0.1 g/mL) for intravenous infusion.

4 CONTRAINDICATIONS

- Privigen is contraindicated in patients who have a history of anaphylactic or severe systemic reaction to the administration of human immune globulin.
- Privigen is contraindicated in patients with hyperprolinemia because it contains the stabilizer L-proline *[see Description (11)]*.
- Privigen is contraindicated in IgA-deficient patients with antibodies to IgA and a history of hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Severe hypersensitivity reactions may occur *[see Contraindications (4)]*. In case of hypersensitivity, discontinue the Privigen infusion immediately and institute appropriate treatment. Medications such as epinephrine should be available for immediate treatment of acute hypersensitivity reactions.

Privigen contains trace amounts of IgA (≤25 mcg/mL) *[see Description (11)]*. Individuals with IgA deficiency can develop anti-IgA antibodies and anaphylactic reactions (including anaphylaxis and shock) after administration of blood components containing IgA. Patients with known antibodies to IgA may have a greater risk of developing potentially severe

hypersensitivity and anaphylactic reactions with administration of Privigen. Privigen is contraindicated in patients with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity.

5.2 Renal Dysfunction and Acute Renal Failure

Renal dysfunction, acute renal failure, osmotic nephrosis, and death may occur with immune globulin intravenous (IGIV) products in predisposed patients. Renal dysfunction and acute renal failure occur more commonly in patients receiving IGIV products containing sucrose.[4] Privigen does not contain sucrose. Acute renal failure may also occur as a result of Privigen-induced hemolysis. Ensure that patients are not volume depleted and assess renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine, before the initial infusion of Privigen and at appropriate intervals thereafter.

Periodic monitoring of renal function and urine output is particularly important in patients judged to be at increased risk of developing acute renal failure.[4] If renal function deteriorates, consider discontinuing Privigen. For patients judged to be at risk of developing renal dysfunction because of pre-existing renal insufficiency, or predisposition to acute renal failure (such as those with diabetes mellitus or hypovolemia, those who are obese, those who use concomitant nephrotoxic medicinal products, or those who are over 65 years of age), administer Privigen at the minimum rate of infusion practicable *[see Boxed Warning, Administration (2.4)]*.

5.3 Thrombosis

Thrombosis may occur following treatment with immune globulin products[1-3], including Privigen. Risk factors may include: advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling central vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors.

Consider baseline assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies. For patients at risk of thrombosis, administer Privigen at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.3), Patient Counseling Information (17)]*.

5.4 Hyperproteinemia, Increased Serum Viscosity, and Hyponatremia

Hyperproteinemia, increased serum viscosity, and hyponatremia may occur following treatment with IGIV products, including Privigen. The hyponatremia is likely to be a pseudohyponatremia, as demonstrated by a decreased calculated serum osmolality or elevated osmolar gap. It is critical to distinguish true hyponatremia from pseudohyponatremia, as treatment aimed at decreasing serum free water in patients with pseudohyponatremia may lead to volume depletion, a further increase in serum viscosity, and a possible predisposition to thromboembolic events.[5]

5.5 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)

AMS may occur infrequently following treatment with Privigen *[see Adverse Reactions (6)]* and other human immune globulin products. Discontinuation of treatment has resulted in remission

of AMS within several days without sequelae.[6] AMS usually begins within several hours to 2 days following IGIV treatment.

AMS is characterized by the following signs and symptoms: severe headache, nuchal rigidity, drowsiness, fever, photophobia, painful eye movements, nausea, and vomiting. Cerebrospinal fluid (CSF) studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per cubic millimeter, predominantly from the granulocytic series, and with elevated protein levels up to several hundred mg/dL, but negative culture results. Conduct a thorough neurological examination on patients exhibiting such signs and symptoms, including CSF studies, to rule out other causes of meningitis.

AMS may occur more frequently in association with high doses (2 g/kg) and/or rapid infusion of IGIV.

5.6 Hemolysis

Privigen may contain blood group antibodies that can act as hemolysins and induce in vivo coating of red blood cells (RBCs) with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin test (DAT) (Coombs' test) result and hemolysis.[7-9] Delayed hemolytic anemia can develop subsequent to Privigen therapy due to enhanced RBC sequestration, and acute hemolysis, consistent with intravascular hemolysis, has been reported.[10] Cases of severe hemolysis-related renal dysfunction/failure or disseminated intravascular coagulation have occurred following infusion of Privigen.

The following risk factors may be associated with the development of hemolysis: high doses (e.g., ≥2 g/kg), given either as a single administration or divided over several days, and non-O blood group.[11] Other individual patient factors, such as an underlying inflammatory state (as may be reflected by, for example, elevated C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate), have been hypothesized to increase the risk of hemolysis following administration of IGIV,[12] but their role is uncertain. Hemolysis has been reported following administration of IGIV for a variety of indications, including ITP, CIDP, and PI.[9]

Closely monitor patients for clinical signs and symptoms of hemolysis, particularly patients with risk factors noted above and those with pre-existing anemia and/or cardiovascular or pulmonary compromise. Consider appropriate laboratory testing in higher risk patients, including measurement of hemoglobin or hematocrit prior to infusion and within approximately 36 hours and again 7 to 10 days post infusion. If clinical signs and symptoms of hemolysis or a significant drop in hemoglobin or hematocrit have been observed, perform additional confirmatory laboratory testing. If transfusion is indicated for patients who develop hemolysis with clinically compromising anemia after receiving IGIV, perform adequate cross-matching to avoid exacerbating on-going hemolysis.

5.7 Hypertension

Elevations of systolic blood pressure to ≥180 mm Hg and/or of diastolic blood pressure to >120 mm Hg (hypertensive urgency) have been observed during and/or shortly following infusion of Privigen. These blood pressure elevations were resolved or significantly improved within hours with either observation alone or changes in oral anti-hypertensive therapy *[see*

Adverse Reactions (6.1)]. Such elevations were reported more often among patients with a history of hypertension. Check patients for a history of hypertension and current antihypertensive medication use. Monitor blood pressure prior to, during, and following Privigen infusion.

5.8 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

Noncardiogenic pulmonary edema may occur following treatment with IGIV products, including Privigen.[13] TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever. Symptoms typically appear within 1 to 6 hours following treatment.

Monitor patients for pulmonary adverse reactions. If TRALI is suspected, perform appropriate tests for the presence of anti-neutrophil antibodies and anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies in both the product and the patient's serum.

TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

5.9 Volume Overload

Carefully consider the relative risks and benefits before prescribing the high dose regimen (for chronic ITP and CIDP) in patients at increased risk of thrombosis, hemolysis, acute kidney injury, or volume overload.

5.10 Transmissible Infectious Agents

Because Privigen is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents (eg, viruses, the variant Creutzfeldt Jakob disease [vCJD] agent and, theoretically, the Creutzfeldt Jakob disease [CJD] agent). The risk of infectious agent transmission has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, testing for the presence of certain current virus infections, and including virus inactivation/removal steps in the manufacturing process for Privigen.

Report any infection thought to be possibly transmitted by Privigen to CSL Behring Pharmacovigilance at 1-866-915-6958.

5.11 Interference with Laboratory Tests

Various passively transferred antibodies in immunoglobulin preparations may lead to misinterpretation of the results of serological testing.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are reported with IGIV: hypersensitivity, renal dysfunction and acute renal failure, thrombosis, hyperproteinemia, increased serum viscosity, hyponatremia, aseptic meningitis syndrome, hemolysis, hypertension, transfusion related acute lung injury, volume overload, and transmissible infectious agents *[see Warnings and Precautions (5)]* and are described elsewhere in the prescribing information.

Adverse reactions (ARs) *[see Adverse Reactions (6.1)]* are defined as adverse events at least possibly related or events occurring during or within 72 hours of a Privigen infusion.

Primary Humoral Immunodeficiency
The most serious adverse reaction observed in clinical study subjects receiving Privigen for PI was hypersensitivity in one subject *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. The most common adverse reactions observed in >5% of clinical study subjects with PI were headache, fatigue, nausea, chills, vomiting, back pain, pain, elevated body temperature, abdominal pain, diarrhea, cough, stomach discomfort, chest pain, joint swelling/effusion, influenza-like illness, pharyngolaryngeal pain, urticaria, and dizziness.

Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura
The most serious adverse reactions observed in the premarketing clinical study subjects receiving Privigen for chronic ITP were aseptic meningitis syndrome in one subject and hemolysis in two subjects *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.6)]*. A total of 8 subjects (14%) in the premarketing ITP study experienced hemolysis as documented from clinical laboratory data. No serious adverse reactions were observed in the postmarketing chronic ITP study. A total of 12 subjects (21%) in the postmarketing ITP study were adjudicated to have mild hemolysis as documented from clinical laboratory data *[see Warnings and Precautions (5.6)]*. The most common adverse reactions observed in >5% of subjects in both clinical studies of subjects with chronic ITP were laboratory findings consistent with hemolysis (hemoglobin and hematocrit decrease without blood loss in conjunction with positive direct antiglobulin test (DAT) and elevated blood lactate dehydrogenase (LDH) and/or indirect bilirubin), headache, elevated body temperature, anemia, nausea, and vomiting.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
The most serious adverse reactions observed in clinical study subjects receiving Privigen for CIDP was hemolysis. The most common adverse reactions observed in >5% of subjects in both clinical studies of subjects with CIDP were headache, asthenia, hypertension, nausea, pain in extremity, hemolysis, influenza like illness, leukopenia, and rash.

6.1 Clinical Trials Experience

Because different clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Treatment of Primary Humoral Immunodeficiency

In a prospective, open-label, single-arm, multicenter clinical study, 80 subjects with PI (with a diagnosis of XLA or CVID) received Privigen every 3 or 4 weeks for up to 12 months *[see Clinical Studies (14.1)]*. All subjects had been on regular IGIV replacement therapy for at least 6 months prior to participating in the study. Subjects ranged in age from 3 to 69; 46 (57.5%) were male and 34 (42.5%) were female.

The safety analysis included all 80 subjects, 16 (20%) on the 3-week schedule and 64 (80%) on the 4-week schedule. The median dose of Privigen administered was 428 mg/kg (3-week schedule) or 441 mg/kg (4-week schedule) and ranged from 200 to 888 mg/kg. A total of 1038 infusions of Privigen were administered, 272 in the 3-week schedule and 766 in the 4-week schedule.

Routine premedication was not allowed. However, subjects who experienced two consecutive infusion-related ARs that were likely to be prevented by premedication were permitted to receive antipyretics, antihistamines, NSAIDs, or antiemetic agents. During the study, 8 (10%) subjects received premedication prior to 51 (4.9%) of the 1038 infusions administered.

Table 2 summarizes the most frequent ARs that occurred in >5% of subjects.

Table 2. PI Pivotal Study – ARs* Occurring in >5% of Subjects

AR	Number (%) of Subjects [n=80]	Number (Rate) of Infusions with AR [n=1038]
Headache	36 (45.0)	100 (0.096)
Fatigue	13 (16.3)	29 (0.028)
Nausea	11 (13.8)	23 (0.022)
Chills	9 (11.3)	15 (0.014)
Vomiting	9 (11.3)	15 (0.014)
Back pain	8 (10.0)	15 (0.014)
Pain	7 (8.8)	14 (0.013)
Elevated body temperature	7 (8.8)	12 (0.012)
Diarrhea	6 (7.5)	6 (0.006)
Cough	5 (6.3)	5 (0.005)
Stomach discomfort	5 (6.3)	5 (0.005)

* ARs are defined as adverse events at least possibly related or events occurring during or within 72 hours of a Privigen infusion. Infections are excluded from this table.

Of the 192 ARs reported (including 5 serious, severe ARs described below) 91 were mild (awareness of sign, symptom or event, but easily tolerated), 81 were moderate (discomfort enough to cause interference with usual activity and may have warranted intervention), 19 were

severe (incapacitating with inability to do usual activities or significantly affected clinical status, and warranted intervention), and 1 was of unknown severity.

The five serious ARs (hypersensitivity, chills, fatigue, dizziness, and increased body temperature, all severe), occurred in one subject, and resulted in the subject's withdrawal from the study. Two other subjects withdrew from the study due to ARs (chills and headache in one subject; vomiting in the other).

Seventy-seven of the 80 subjects enrolled in this study had a negative DAT at baseline. Of these 77 subjects, 36 (46.8%) developed a positive DAT at some time during the study. However, no subjects showed evidence of hemolytic anemia.

During this study, no subjects tested positive for infection due to human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), or B19 virus (B19V).

An extension of the study described above was conducted in 55 adult and pediatric subjects with PI to collect additional efficacy, safety, and tolerability data. This study included 45 subjects from the pivotal study who were receiving Privigen and 10 new subjects who were receiving another IGIV product prior to enrolling in the extension study. Subjects ranged in age from 4 to 81 years; 26 (47.3%) were male and 29 (52.7%) were female.

Subjects were treated with Privigen at median doses ranging from 286 to 832 mg/kg per infusion over a treatment period ranging from 1 to 27 months. Twelve (21.8%) subjects were on a 3-week treatment schedule with the number of infusions per subject ranging from 4 to 38 (median: 8 infusions); 43 (78%) subjects were on a 4-week schedule with the number of infusions ranging from 1 to 31 (median: 15 infusions). A total of 771 infusions were administered in this study.

In this study, subjects who continued from the pivotal study were permitted to receive infusions of Privigen at a rate up to 12 mg/kg/min (as opposed to the maximum of 8 mg/kg/min allowed in the pivotal study) at the discretion of the investigator based on individual tolerability. Twenty-three (51%) of the 45 subjects from the pivotal study (42% of the 55 subjects in the extension study) received 265 (38%) infusions at a maximum rate greater than the recommended rate of 8 mg/kg/min *[see Administration (2.4)]*. The median of the maximum infusion rate in this subset was 12 mg/kg/min. However, because the study was not designed to compare infusion rates, no definitive conclusions regarding tolerability could be drawn for infusion rates higher than the recommended rate of 8 mg/kg/min.

Table 3 summarizes the ARs that occurred in >5% of subjects.

Table 3. PI Extension Study – ARs* Occurring in >5% of Subjects

AR*	Number (%) of Subjects [n=55]	Number (Rate) of Infusions with AR [n=771]
Headache	18 (32.7)	76 (0.099)
Nausea	6 (10.9)	10 (0.013)
Elevated body temperature	4 (7.3)	12 (0.016)
Abdominal pain†	4 (7.3)	7 (0.009)
Chest pain	3 (5.5)	4 (0.005)
Chills	3 (5.5)	7 (0.009)
Joint swelling/effusion	3 (5.5)	7 (0.009)
Pain	3 (5.5)	6 (0.008)
Fatigue	3 (5.5)	5 (0.006)
Influenza-like illness	3 (5.5)	5 (0.006)
Pharyngolaryngeal pain	3 (5.5)	4 (0.005)
Urticaria	3 (5.5)	4 (0.005)
Dizziness	3 (5.5)	3 (0.004)

Note: The AR rates in this study cannot be compared directly to the rates in other IGIV studies, including the original pivotal study described earlier in this section, because (1) the extension study used an enriched population and (2) the selective use of higher infusion rates at the investigators' discretion in a subset of subjects may have introduced bias.

* Excluding infections.

† Includes abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower.

Of the 125 reported ARs, 76 were mild (did not interfere with routine activities), 40 were moderate (interfered somewhat with routine activities), and 9 were severe (impossible to perform routine activities).

Three subjects experienced ARs: dyspnea and pancytopenia in one subject, a transient ischemic attack 16 days after the infusion in one subject, and mild urticaria in one subject, resulting in the subject's withdrawal from the study.

Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura

In a prospective, open-label, single-arm, multicenter premarketing clinical study, 57 subjects with chronic ITP and a platelet count of 20 x 10^9/L or less received a total of 2 g/kg dose of Privigen administered as 1 g/kg infusions daily for 2 consecutive days *[see Clinical Studies (14.2)]*. Subjects ranged in age from 15 to 69; 23 (40%) were male and 34 (60%) were female.

Concomitant medications affecting platelets or other treatments for chronic ITP were not allowed. Thirty-two (56%) subjects received premedication with acetaminophen and/or an antihistamine.

Table 4 summarizes the most frequent ARs that occurred in >5% of subjects with chronic ITP.

Table 4. Chronic ITP Premarketing Clinical Study – ARs* Occurring in >5% of Subjects

AR	Number (%) of Subjects [n=57]	Number (Rate) of Infusions with AR [n=114]
Headache	37 (64.9)	52 (0.456)
Elevated body temperature	21 (36.8)	23 (0.202)
Positive DAT	7 (12.3)	8 (0.070)
Anemia	6 (10.5)	6 (0.053)
Nausea	6 (10.5)	8 (0.070)
Epistaxis	6 (10.5)	8 (0.070)
Vomiting	6 (10.5)	7 (0.061)
Blood bilirubin unconjugated increased	6 (10.5)	6 (0.053)
Blood bilirubin conjugated increased	5 (8.8)	5 (0.044)
Blood total bilirubin increased	3 (5.3)	3 (0.026)
Hematocrit decreased	3 (5.3)	3 (0.026)
Blood lactate dehydrogenase increased	3 (5.3)	3 (0.026)

* ARs were defined as adverse events at least possibly related or events occurring during or within 72 hours after the end of a treatment cycle [two consecutive infusions].

Of the 149 non-serious ARs, 103 were mild (awareness of sign, symptom or event, but easily tolerated), 37 were moderate (discomfort enough to cause interference with usual activity and may have warranted intervention), and 9 were severe (incapacitating with inability to do usual activities or significantly affected clinical status, and warranted intervention).

One subject experienced a serious AR (aseptic meningitis).

Eight subjects, all of whom had a positive DAT, experienced transient drug-related hemolytic reactions, which were associated with elevated bilirubin, elevated lactate dehydrogenase, and a decrease in hemoglobin level within two days after the infusion of Privigen. Two of the eight subjects were clinically anemic but did not require clinical intervention; these cases resolved uneventfully.

Four other subjects with active bleeding were reported to have developed anemia without evidence of hemolysis.

In this study, there was a decrease in hemoglobin after the first Privigen infusion (median decrease of 1.2 g/dL by Day 8) followed by a return to near baseline by Day 29.

Fifty-six of the 57 subjects in this study had a negative DAT at baseline. Of these 56 subjects, 12 (21%) developed a positive DAT during the 29-day study period.

Postmarketing Commitment Study in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura
In a prospective, open-label, single-arm, multicenter postmarketing clinical study whose primary objective was to evaluate mechanisms of hemolysis, 57 subjects with chronic ITP and a platelet count of <30 x 10^9/L at screening were studied following treatment with Privigen. Twenty-one (21) subjects (37%) received 1 infusion of 1 g/kg on Day 1 and 36 subjects (63%) received 2 infusions each of 1 g/kg (Day 1 and Day 3). Concomitant medications affecting platelets or other treatments for chronic ITP were not allowed. Subjects received premedication with acetaminophen and/or an antihistamine *[see Clinical Studies (14.3)]*.

The most frequent ARs (adverse events at least possibly related or events occurring during or within 72 hours after the end of treatment) that occurred in >5% of subjects with chronic ITP were headache (16 subjects [28%]) and pyrexia (3 subjects [5%]).

No subject experienced a serious adverse reaction.

Of the 23 non-serious ARs, 22 were mild (does not interfere with routine activities), 1 was moderate (interferes somewhat with routine activities), and none were severe (impossible to perform routine activities).

All 57 subjects had a negative DAT at baseline. Twenty-two (38%) developed a positive DAT by Day 4, 19 of these subjects were from blood group A.

Fifteen subjects were adjudicated by an independent expert committee, for presumptive/possible hemolysis, all of whom received 2 g/kg IGIV during the study *[see Clinical Studies (14.3)]*. Twelve subjects (21%) were judged to have mild hemolysis. In these 12 subjects there was a median hemoglobin drop from baseline at Day 9 (nadir) of -3.0 g/dL (range -0.9 to -5.8 g/dL) with Day 9 hemoglobin values ranging from 9.9 to 13.2 g/dL and a median drop from baseline in hemogloblin of -1.2 g/dL (range -0.1 to -2.7 g/dL) at Day 29 (end of study) with hemoglobin values ranging from 11.8 to 15.8 g/dL. Ten subjects were blood group A and 2 subjects were blood group B. These hemoglobin drops were transient and were followed by recovery or partial recovery by Day 29. One subject experienced mild dyspnea between Day 9 and Day 16; 1 subject experienced mild dizziness on Day 4. No subject was judged as having experienced clinically significant intravascular hemolysis. Three of the 15 adjudicated subjects were judged not to have experienced hemolysis.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)
In a prospective, open-label, single-arm, multicenter clinical study (Privigen Impact on Mobility and Autonomy [PRIMA]), 28 subjects with CIDP received a Privigen loading dose of 2 g/kg followed by Privigen maintenance doses of 1 g/kg every 3 weeks for up to 21 weeks with 3 week follow up *[see Clinical Studies (14.4)]*. Administration of the loading dose occurred over 2 days and the maintenance dose over 1 day in the majority of cases.

Table 5 summarizes the most frequent ARs that occurred in ≥5% of subjects with CIDP.

Table 5. CIDP Clinical Study – ARs* Occurring in ≥5% of Subjects

AR	Number (%) of Subjects [n=28]	Number (Rate) of Infusions with AR [n=259]
Headache	8 (28.6)	19 (0.073)
Asthenia	4 (14.3)	4 (0.015)
Hypertension	4 (14.3)	6 (0.023)
Nausea	3 (10.7)	3 (0.012)
Pain in extremity	3 (10.7)	3 (0.012)
Hemolysis	2 (7.1)	2 (0.008)
Influenza like illness	2 (7.1)	2 (0.008)
Leukopenia	2 (7.1)	2 (0.008)
Rash	2 (7.1)	2 (0.008)

*ARs were defined as adverse events at least possibly related or events occurring during or within 72 hours after IV infusion.

Two hemolysis serious adverse reactions occurred after the start of the Privigen induction dose in subjects with non-O blood groups (A and AB). The reactions resolved after discontinuation without the need for transfusion.

Four subjects, three of whom had a history of hypertension, had reversible increases in systolic blood pressure to ≥180 mm Hg during or within 1 to 4 hours following Privigen infusion. One of these subjects who had a history of untreated hypertension had a reversible increase in diastolic blood pressure from 84 mm Hg pre-infusion to 135 mm Hg at 1 hour after the end of the infusion. All were resolved or significantly improved within 1 to 6 hours with either observation alone or changes in oral anti-hypertensive therapy.

A total of 71 ARs were reported: 46 were mild (does not interfere with routine activities), 23 were moderate (interferes somewhat with routine activities), and 2 were severe (impossible to perform routine activities) in intensity.

In a second prospective, open-label Privigen pre-randomization phase of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study (Polyneuropathy and Treatment with Hizentra [PATH]), 207 IGIV-pretreated subjects with CIDP received a Privigen loading dose of 2 g/kg followed by up to 4 Privigen maintenance doses of 1 g/kg every three weeks for up to 13 weeks. Additionally, 60 of these subjects received Privigen rescue treatment by the same dosing regimen following CIDP relapse during the double-blind post-randomization phase *[see Clinical Studies (14.4)]*.

Eight subjects experienced a serious adverse reaction (acute rash cutaneous, blood pressure diastolic increased, exacerbation of CIDP [2], hypersensitivity, pulmonary embolism, respiratory failure, and migraine. The serious adverse reactions of pulmonary embolism and respiratory failure occurred in subjects with preexisting risk factors. All serious adverse reactions resolved without sequelae.

Adverse reactions that occurred in >5% of subjects with CIDP were headache (33 subjects, 15.9% [rate per infusion 56/1894, 0.030]).

A total of 225 ARs were reported: 160 were mild (is transient, does not usually interfere with routine activities but minimal treatment or therapeutic intervention may be required), 59 were moderate (interferes somewhat with routine activities and usually alleviated with specific intervention but poses no significant or permanent risk of harm), and 6 were severe (interrupts usual activities of daily living, significantly affects clinical status, or may require intensive therapeutic intervention) in intensity.

6.2 Postmarketing Experience

Because adverse reactions are reported voluntarily post-approval from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of these reactions or establish a causal relationship to product exposure.

Privigen

The following adverse reactions have been identified during postmarketing use of Privigen. This list does not include reactions already reported in clinical studies with Privigen *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

- *Infusion reactions:* Changes in blood pressure, dyspnea, tachycardia, flushing
- *Hematologic:* hemoglobinuria/hematuria/chromaturia, renal failure
- *Neurological:* photophobia
- *Integumentary:* pruritus

General

In addition, the following adverse reactions have been identified and reported during the post-approval use of immune globulin products.[14]

- *Infusion Reactions:* Tachycardia, malaise, flushing, rigors
- *Renal*: Acute renal dysfunction/failure, osmotic nephropathy
- *Respiratory*: Apnea, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), TRALI, cyanosis, hypoxemia, pulmonary edema, bronchospasm
- *Cardiovascular:* Cardiac arrest, thromboembolism, vascular collapse, hypotension
- *Neurological:* Coma, loss of consciousness, seizures, tremor
- *Integumentary:* Stevens-Johnson syndrome, epidermolysis, erythema multiforme, bullous dermatitis
- *Hematologic:* Pancytopenia, leukopenia
- *Gastrointestinal:* Hepatic dysfunction

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Live Virus Vaccines

The passive transfer of antibodies with immunoglobulin administration may interfere with the response to live virus vaccines such as measles, mumps, rubella, and varicella *[see Patient Counseling Information (17)]*.[15]

Inform the immunizing physician of recent therapy with Privigen so that appropriate measures can be taken.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with Privigen. It is not known whether Privigen can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Immune globulins cross the placenta from maternal circulation increasingly after 30 weeks of gestation.[16,17] Privigen should be given to pregnant women only if clearly needed. 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

No human data are available to indicate the presence or absence of drug-associated risk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Privigen and any potential adverse effects on the breastfed infant from Privigen or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Treatment of Primary Humoral Immunodeficiency

Privigen was evaluated in 31 pediatric subjects (19 children and 12 adolescents) with PI (prospective, open label, single arm, multicenter clinical study). There were no apparent differences in the safety and efficacy profiles as compared to those in adult subjects. No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels. The safety and effectiveness of Privigen have not been studied in clinical trials in pediatric patients with PI who are under the age of 3.

Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura

The safety and effectiveness of Privigen have not been established in pediatric patients with chronic ITP who are under the age of 15.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

The safety and effectiveness of Privigen have not been established in pediatric patients with CIDP who are under the age of 18.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Privigen in PID and ITP did not include sufficient numbers of subjects age 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

The safety and effectiveness of Privigen in CIDP subjects age 65 and over was similar to those under age 65.

Use caution when administering Privigen to patients age 65 and over who are judged to be at increased risk of developing acute renal insufficiency and thrombosis *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*. Do not exceed recommended doses, and administer Privigen at the minimum dose and infusion rate practicable.

10 OVERDOSAGE

Overdose may lead to fluid overload and hyperviscosity, particularly in the elderly and in patients with impaired renal function.

11 DESCRIPTION

Privigen is a ready-to-use, sterile, 10% protein liquid preparation of polyvalent human immunoglobulin G (IgG) for intravenous administration. Privigen has a purity of at least 98% IgG, consisting primarily of monomers. The balance consists of IgG dimers (≤12%), small amounts of fragments and polymers, and albumin. Privigen contains ≤25 mcg/mL IgA. The IgG subclass distribution (approximate mean values) is IgG_1, 67.8%; IgG_2, 28.7%; IgG_3, 2.3%; and IgG_4, 1.2%. Privigen has an osmolality of approximately 320 mOsmol/kg (range: 240 to 440) and a pH of 4.8 (range: 4.6 to 5.0).

Privigen contains approximately 250 mmol/L (range: 210 to 290) of L-proline (a nonessential amino acid) as a stabilizer and trace amounts of sodium. Privigen contains no carbohydrate stabilizers (e.g., sucrose, maltose) and no preservative.

Privigen is prepared from large pools of human plasma by a combination of cold ethanol fractionation, octanoic acid fractionation, and anion exchange chromatography. The IgG proteins are not subjected to heating or to chemical or enzymatic modification. The Fc and Fab functions of the IgG molecule are retained. Fab functions tested include antigen binding capacities, and Fc functions tested include complement activation and Fc-receptor-mediated leukocyte activation (determined with complexed IgG). Privigen does not activate the complement system or prekallikrein in an unspecific manner.

To specifically reduce blood group A and B antibodies (isoagglutinins A and B) the manufacturing process for Privigen includes an immunoaffinity chromatography step.

All plasma units used in the manufacture of Privigen have been tested and approved for manufacture using FDA-licensed serological assays for hepatitis B surface antigen and

antibodies to HCV and HIV-1/2 as well as FDA-licensed Nucleic Acid Testing (NAT) for HBV, HCV and HIV-1 and found to be nonreactive (negative). In addition, the plasma has been tested for B19 virus (B19V) DNA by NAT. Only plasma that passed virus screening is used for production, and the limit for B19V in the fractionation pool is set not to exceed 10^4 IU of B19V DNA per mL.

The manufacturing process for Privigen includes three steps to reduce the risk of virus transmission. Two of these are dedicated virus clearance steps: pH 4 incubation to inactivate enveloped viruses and virus filtration to remove, by size exclusion, both enveloped and non-enveloped viruses as small as approximately 20 nanometers. In addition, a depth filtration step contributes to the virus reduction capacity.

These steps have been independently validated in a series of in vitro experiments for their capacity to inactivate and/or remove both enveloped and non-enveloped viruses.

Table 6 shows the virus clearance during the manufacturing process for Privigen, expressed as the mean $\log_{10}$ reduction factor (LRF).

Table 6. Virus Inactivation/Removal in Privigen*

	HIV-1	**PRV**	**BVDV**	**WNV**	**EMCV**	**MVM**
Virus property						
Genome	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Envelope	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No
Size (nm)	80-100	120-200	50-70	50-70	25-30	18-24
Manufacturing step	**Mean LRF**					
pH 4 incubation	≥5.4	≥5.9	4.6	≥7.8	nt	nt
Depth filtration	≥5.3	≥6.3	2.1	3.0	4.2	2.3
Virus filtration	≥5.3	≥5.5	≥5.1	≥5.9	≥5.4	≥5.5
Overall reduction ($\log_{10}$ units)	**≥16.0**	**≥17.7**	**≥11.8**	**≥16.7**	**≥9.6**	**≥7.8**

HIV-1, human immunodeficiency virus type 1, a model for HIV-1 and HIV-2; PRV, pseudorabies virus, a nonspecific model for large enveloped DNA viruses (eg, herpes virus); BVDV, bovine viral diarrhea virus, a model for hepatitis C virus; WNV, West Nile virus; EMCV, encephalomyocarditis virus, a model for hepatitis A virus; MVM, minute virus of mice, a model for a small highly resistant non-enveloped DNA virus (eg, parvovirus); LRF, $\log_{10}$ reduction factor; nt, not tested.

* The virus clearance of human parvovirus B19 was investigated experimentally at the pH 4 incubation step. The estimated LRF obtained was ≥5.3.

The manufacturing process was also investigated for its capacity to decrease the infectivity of an experimental agent of transmissible spongiform encephalopathy (TSE), considered a model for CJD and its variant vCJD.[18] Several of the production steps have been shown to decrease TSE infectivity of an experimental model agent. TSE reduction steps include octanoic acid fractionation (≥6.4 $\log_{10}$), depth filtration (2.6 $\log_{10}$), and virus filtration (≥5.8 $\log_{10}$). These studies provide reasonable assurance that low levels of vCJD/CJD agent infectivity, if present in the starting material, would be removed.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Privigen supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against a wide variety of bacterial and viral agents. The mechanism of action has not been fully elucidated, but may include immunomodulatory effects.

12.3 Pharmacokinetics

Treatment of Primary Humoral Immunodeficiency

In the clinical study assessing the efficacy and safety of Privigen in 80 subjects with PI *[see Clinical Studies (14.1)]*, serum concentrations of total IgG and IgG subclasses were measured in 25 subjects (ages 13 to 69) following the 7th infusion for the 3 subjects on the 3-week dosing interval and following the 5th infusion for the 22 subjects on the 4-week dosing interval. The dose of Privigen used in these subjects ranged from 200 mg/kg to 714 mg/kg. After the infusion, blood samples were taken until Day 21 and Day 28 for the 3-week and 4-week dosing intervals, respectively.

Table 7 summarizes the pharmacokinetic parameters of Privigen, based on serum concentrations of total IgG.

Table 7. PI Study – Pharmacokinetic Parameters of Privigen in Subjects

Parameter	3-Week Dosing Interval (n=3)		4-Week Dosing Interval (n=22)	
	Mean (SD)	**Median (Range)**	**Mean (SD)**	**Median (Range)**
C_{max} (peak, mg/dL)	2,550 (400)	2,340 (2,290-3,010)	2,260 (530)	2,340 (1,040-3,460)
C_{min} (trough, mg/dL)	1,230 (230)	1,200 (1,020-1,470)	1,000 (200)	1,000 (580-1,360)
$t_{½}$ (days)	27.6 (5.9)	27.8 (21.6-33.4)	45.4 (18.5)	37.3 (20.6-96.6)
AUC_{0-t} (day × mg/dL)*	32,820 (6,260)	29,860 (28,580-40,010)	36,390 (5,950)	36,670 (19,680-44,340)
$AUC_{0-\infty}$ (day × mg/dL)*	79,315 (20,170)	78,748 (59,435-99,762)	104,627 (33,581)	98,521 (64,803-178,600)
Clearance (mL/day/kg)*	1.3 (0.1)	1.3 (1.1-1.4)	1.3 (0.3)	1.3 (0.9-2.1)
Mean residence time (days)*	38.6 (8.1)	39.5 (30.1-46.2)	65.2 (24.7)	59.0 (33.2-129.6)
Volume of distribution at steady state (mL/kg)*	50 (13)	44 (40-65)	84 (35)	87 (40-207)

C_{max}, maximum serum concentration; $C_{min,}$ trough (minimum level) serum concentration; $t_{½}$, elimination half-life; AUC_{0-t}, area under the curve from 0 hour to last sampling time; $AUC_{0-\infty}$, area under the curve from 0 hour to infinite time.
* Calculated by log-linear trapezoidal rule.

Although no systematic study was conducted to evaluate the effect of gender and age on the pharmacokinetics of Privigen, based on the small sample size (11 males and 14 females), it appears that clearance of Privigen is comparable in males (1.27 ± 0.35 mL/day/kg) and females (1.34 ± 0.22 mL/day/kg). In six subjects between 13 and 15 years of age, the clearance of Privigen (1.35 ± 0.44 mL/day/kg) is comparable to that observed in 19 adult subjects 19 years of age or older (1.29 ± 0.22 mL/day/kg). The IgG subclass levels observed in the pharmacokinetic study were consistent with a physiologic distribution pattern.

Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura
Pharmacokinetic studies with Privigen were not performed in subjects with chronic ITP.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
Trough concentrations:
In both the PRIMA and PATH studies, on Day 1, subjects received an induction dose (2 g/kg) given over 2 to 5 days, followed by maintenance doses of 1 g/kg every 3 weeks.

In the PRIMA study, from Day 1 (reference) to Day 2, the mean serum IgG trough concentration increased from 12.6 ± 3.8 g/L to 24.4 ± 7.0 g/L. At Week 7, before the second maintenance treatment of (1 g/kg) given over 1 or 2 days every 3 weeks, the mean IgG trough concentration was 17.5 ± 3.1 g/L and remained stable from Week 7 to Week 19.

In the PATH study, from Day 1 (reference) to Day 5, the mean serum IgG trough concentration increased from 12.7 ± 3.2 g/L to 33.2 ± 6.9 g/L. At Week 7, before the second maintenance treatment of (1 g/kg) given over 1 or 2 days every 3 weeks, the mean IgG trough concentration was 17.7 ± 4.0 g/L and remained stable from Week 7 to Week 13.

Post-infusion concentrations:
In the PRIMA study, from Day 1 to Day 2, the post-infusion serum IgG concentration increased from 28.6 ± 8.5 g/L to 40.0 ± 11.5 g/L. At Week 7 (after the second maintenance treatment), the post-infusion IgG concentration was 32.3 ± 8.0 g/L and remained stable from Week 7 to Week 19.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Primary Humoral Immunodeficiency
A prospective, open-label, single-arm, multicenter study assessed the efficacy, safety, and pharmacokinetics of Privigen in adult and pediatric subjects with PI, who were treated for 12 months at a 3-week or 4-week dosing interval. Subjects ranged in age from 3 to 69; 46 (57.5%) were male and 34 (42.5%) were female; 77.5% were Caucasian, 15% were Hispanic, and 7.5% were African-American. All subjects had been on regular IGIV replacement therapy for at least 6 months prior to participating in the study.

The efficacy analysis included 80 subjects, 16 (20%) on the 3-week dosing interval and 64 (80%) on the 4-week dosing interval. Doses ranged from 200 mg/kg to 888 mg/kg per infusion. The median dose for the 3-week interval was 428.3 mg/kg per infusion; the median dose for the 4-week interval was 440.6 mg/kg per infusion. Subjects received a total of 1038 infusions of Privigen, 272 for the 3-week dosing regimen and 766 for the 4-week dosing regimen. The maximum infusion rate allowed during this study was 8 mg/kg/min with 715 (69%) of the infusions administered at a rate of 7 mg/kg/min or greater.

The primary analysis for efficacy was based on the annual rate of acute serious bacterial infections (aSBIs), defined as pneumonia, bacteremia/septicemia, osteomyelitis/septic arthritis, bacterial meningitis, and visceral abscess, per subject per year. Secondary analyses were based on the annual rate of other infections, antibiotic use, days out of work/school/day care or unable to perform normal activities due to illness, and days of hospitalization.

During the 12-month study period, the aSBI rate was 0.08 (with an upper 1-sided 99% confidence interval of 0.203), which met the predefined success rate of less than one aSBI per subject per year. Six subjects experienced an aSBI, including three cases of pneumonia and one case each of septic arthritis, osteomyelitis, and visceral abscess. All six subjects completed the study.

The rate of other infections was 3.55 infections per subject per year. The infections that occurred most frequently were sinusitis (31.3%), nasopharyngitis (22.5%), upper respiratory tract infection (18.8%), bronchitis (13.8%), and rhinitis (13.8%). Among the 255 infections, 16 (6.3%) occurring in 10 subjects were considered severe.

Table 8 summarizes the efficacy results for all 80 subjects.

Table 8. PI Study – Summary of Efficacy Results in Subjects

Number of Subjects	80
Results from Case Report Forms	
Total Number of Subject Days	26,198
Infections Annual rate of confirmed aSBIs* Annual rate of other infections	 0.08 aSBIs/subject year† 3.55 infections/subject year
Antibiotic use Number of subjects (%) Annual rate	 64 (80%) 87.4 days/subject year
Results from Subject Diaries	
Total Number of Diary Days	24,059
Out of work/school/day care or unable to perform normal activities due to illness Number of days (%) Annual rate	 570 (2.37%) 8.65 days/subject year
Hospitalization Number of days (%) Annual rate	 166 (0.69%) 2.52 days/subject year

* Defined as pneumonia, bacterial meningitis, bacteremia/septicemia, osteomyelitis/septic arthritis, and visceral abscess.
† Upper 1-sided 99% confidence interval: 0.203.

14.2 Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura

A prospective, open-label, single-arm, multicenter study assessed the efficacy, safety, and tolerability of Privigen in 57 subjects with chronic ITP and a platelet count of 20 x 10^9/L or less. Subjects ranged in age from 15 to 69; 23 (40.4%) were male and 34 (59.6%) were female; all were Caucasian.

Subjects received a 2 g/kg dosage of Privigen administered as 1 g/kg (10 mL/kg) intravenous infusion daily for 2 consecutive days, and were observed for 29 days. Fifty-three (93%) subjects received Privigen at the maximum infusion rate allowed (4 mg/kg/min [0.04 mL/kg/min]).

The primary analysis was based on the response rate defined as the percentage of subjects with an increase in platelet counts to at least 50 x 10^9/L within 7 days after the first infusion (responders). Secondary analyses were based on the increase in platelet counts and the time to reach a platelet count of at least 50 x 10^9/L at any point within the study period, the duration of that response, and the regression (decrease in the severity) of hemorrhage in subjects who had bleeding at baseline. Platelet counts were measured on Days 1, 2, 4, 6, 8, 15, 22, and 29. Additional measurements on Days 57 and 85 occurred in subjects with a platelet count of at least 50 x 10^9/L at the previous visit.

Of the 57 subjects in the efficacy analysis, 46 (80.7%) responded to Privigen with a rise in platelet counts to at least 50 x 10^9/L within 7 days after the first infusion. The lower bound of the 95% confidence interval for the response rate (69.2%) is above the predefined response rate of 50%.

The highest median increase in platelet counts was seen 7 days after the first infusion (123 x 10^9/L). The median maximum platelet count achieved was 154 x 10^9/L. The median time to reach a platelet response of more than 50 x 10^9/L was 2.5 days after the first infusion. Twenty-five (43%) of the 57 subjects reached this response by Day 2 prior to the second infusion and 43 (75%) subjects reached this response by Day 6.

The duration of platelet response was analyzed for the 48 subjects who achieved a response any time after the first infusion. The median duration of platelet response in these subjects was 15.4 days (range: 1 to >82 days). Thirty-six (75%) of the 48 subjects maintained the response for at least 8.8 days and 12 (25%) of them for at least 21.9 days. Five (9%) subjects maintained a response up to Day 29 and two (4%) up to Day 85.

A decrease in the severity of hemorrhage from baseline was observed in the following bleeding locations: skin (31 of 36 subjects), oral cavity (11 of 11 subjects), and genitourinary tract (7 of 9 subjects). This decrease was not sustained in all subjects up to the end of the 29-day study period.

14.3 Postmarketing Commitment Study in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura

A prospective, open-label, single-arm, multicenter study assessed efficacy and safety parameters in 57 IGIV-treated subjects with chronic ITP with a platelet count of $<30 \times 10^9$/L at screening. Fifty-three subjects had a history of chronic ITP with a duration of greater than 6 months and 4 subjects, all of whom had received prior treatment for ITP with subsequent elevation followed by falls in platelet counts, had a duration of ITP less than 6 months. The study examined the incidence of subjects who met laboratory and clinical criteria for hemolysis and was intended to identify antibodies most frequently bound to erythrocytes in subjects who experienced clinically significant intravascular hemolysis. Subjects ranged in age from 18 to 65; 20 (35.1%) were male and 37 (64.9%) were female; all were Caucasian.

Twenty-one (21) subjects (37%) received 1 infusion of 1 g/kg on Day 1 and 36 subjects (63%) received 2 infusions of 1 g/kg (Day 1 and Day 3). The second infusion was administered based on the subject's platelet response to the Day 1 dose ($<50 \times 10^9$/L) and investigator's discretion.

The efficacy endpoint platelet response (increase in platelet count at least once to at least 50×10^9/L within 6 days after the first infusion) was achieved in 42 subjects (74%; 95% confidence interval [CI]: 61% to 83%).

Fifteen subjects with a suspicion of hemolysis based on laboratory data were referred for independent expert adjudication during the study. The adjudication committee selected from 3 options for their determination: no hemolysis, hemolysis, or clinically significant intravascular hemolysis. The set of antibodies most frequently bound to erythrocytes in subjects with clinically significant intravascular hemolysis could not be analyzed, because no subject experienced clinically significant intravascular hemolysis. No irregular antibodies were detected in any subject; therefore, no association between such antibodies and hemolytic laboratory changes could be established. Hemolytic laboratory changes were most often found in non-O blood group (especially the A blood group) subjects and those receiving 2 infusions. These laboratory parameters improved or normalized by the end of the study in the majority of subjects. Seven subjects (12% of the study population) with a normal hemoglobin at baseline had an abnormal hemoglobin at Day 29 (end of study) with a hemoglobin range from 11.2 to 13.6 g/dL.

Post-hoc analyses were performed using a set of defined criteria for hemolysis. The hemolysis group (18 subjects, 32%) met the criterion for greater than 1 g/dL drop in hemoglobin within a 21-day interval since the last IGIV administration not explained by blood loss or repeated phlebotomy, were treatment-emergent DAT positive, and met at least one other minor criterion (eg, fall in serum haptoglobin level to below the lower limit of normal, rise in lactate dehydrogenase level above the upper limit of normal, rise in indirect or total bilirubin to above the upper limit of normal, or rise in plasma-free hemoglobin above the upper limit of normal). Fourteen of 15 previously adjudicated presumptive hemolysis cases during the study were included in this post-hoc hemolysis group.

14.4 Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

In a prospective, open-label, single-arm, multicenter clinical study (Privigen Impact on Mobility and Autonomy [PRIMA]), 28 subjects with CIDP (13 IGIV-pretreated and 15 IGIV-untreated)

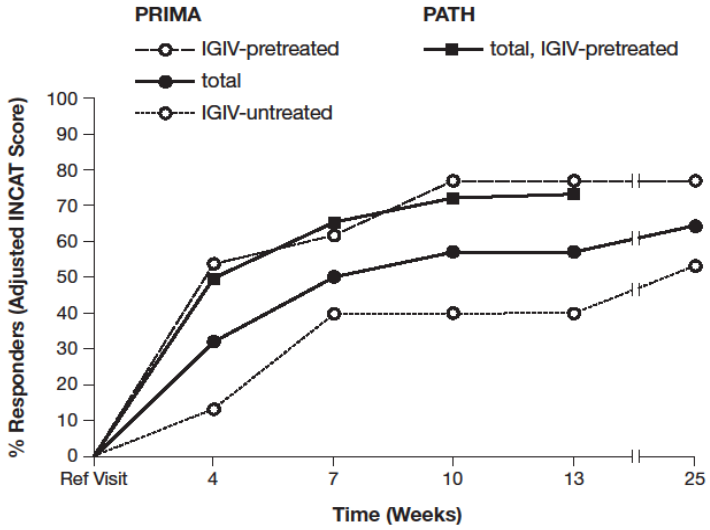
received a Privigen loading dose of 2 g/kg followed by Privigen maintenance doses of 1 g/kg for up to 21 weeks with a 3 week follow up.

Efficacy in the PRIMA study was based on the responder rate of Privigen in comparison to an historical control in the adjusted 10-point Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) score.[19] The responder rate was defined as the proportion of subjects who demonstrated clinically meaningful improvement (at least 1 point decrease on adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] score) between baseline and Week 25, with a pre-specified threshold of 35% in the lower limit of the 2-sided 95% Wilson-Score confidence interval (CI). The overall percentage of responders in PRIMA was 61% (95% CI: 42.4% to 76.4%). Response rates were 47% in IGIV-untreated and 77% in IGIV-pretreated subject subgroups. In a post-hoc analysis, the overall percentage of subjects in PRIMA who responded by week 10 and maintained the response through week 25 and lacked confounding changes in glucocorticoid/immunosuppressant dosage was 53.6% (95% CI: 35.8% to 70.5%).

In a second study (PATH) with the same Privigen dosing regimen, all 207 subjects were IGIV-pretreated and had relapsed following withdrawal of IGIV prior to being administered Privigen *[see Dosage and Administration (2.3)]*. The response rate was 73% (see Figure 1). Among the subset of 151 subjects in the PATH study who had deteriorated by one or more points in adjusted INCAT score following withdrawal of IGIV, 137 subjects (90.7%) responded during the Privigen “restabilization” period with an increase of one or more adjusted INCAT score points.

The overall median time to first adjusted INCAT response in PRIMA was 7.5 weeks (18 weeks in IGIV-untreated and 3 weeks in IGIV-pretreated). The median time to first adjusted INCAT response in PATH (all IGIV-pretreated) was 3.7 weeks (95% CI: 3.4 to 5.9 weeks). Mean INCAT score in PRIMA showed a clinically meaningful improvement by 1.4 points (1.1 points for IGIV-untreated, and 1.8 points for IGIV-pretreated [1.2 points in PATH]).

Figure 1. Percentage of Responders (Adjusted INCAT Score)



Medical Research Council (MRC) sum score in PRIMA improved by a mean of 6.9 points (7.7 points for IGIV-untreated and 6.1 points for IGIV-pretreated). MRC sum score in PATH improved by a mean of 3.6 points.

Grip strength of the dominant hand improved in PRIMA by a mean of 14.1 kPa (17.0 kPa for IGIV-untreated and 10.8 kPa for IGIV-pretreated subgroups). Grip strength of the dominant hand improved in PATH by a mean of 12.2 kPa. Similar results were observed for the non-dominant hand in both studies.

15 REFERENCES

1. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
2. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218.
3. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000;65:30-34.
4. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1788-1793.
5. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. Am J Hematol 2003;73:97-100.
6. Gabor EP. Meningitis and skin reaction after intravenous immune globulin therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:1130.

7. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
8. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;15:3789.
9. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
10. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
11. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, et al. Acute Hemolysis After High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1993-1997.
12. Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: A case series analysis. *Transfusion* 2008;48:1598-1601.
13. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41:264-268.
14. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Trans Med Rev* 2003;17:241-251.
15. Siber GA, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993;122:204-211.
16. Hammarström L, Smith CIE. Placental transfer of intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1986;1:681.
17. Sidiropoulos D, Herrmann U, Morell A, von Muralt G, Barandun S. Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy. *J Pediatr* 1986;109:505-508.
18. Gregori L, Maring J-A, MacAuley C, Stühler A, Löwer J, Blümel J. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. *Biologicals* 2004;32:1-10.
19. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008;7:136-44.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

- Privigen is supplied in a single-use, tamper-evident vial containing the labeled amount of functionally active IgG. The Privigen packaging components are not made with natural rubber latex.

Each product presentation includes a package insert and the following components:

Presentation	Carton NDC Number	Components
50 mL	44206-436-05	Vial containing 5 grams of protein (NDC 44206-436-90)
100 mL	44206-437-10	Vial containing 10 grams of protein (NDC 44206-437-91)
200 mL	44206-438-20	Vial containing 20 grams of protein (NDC 44206-438-92)
400 mL	44206-439-40	Vial containing 40 grams of protein (NDC 44206-439-93)

Storage and Handling

- Keep Privigen in its original carton to protect it from light.
- Each vial has an integral suspension band and a label with two peel-off strips showing the product name, lot number, and expiration date.
- When stored at room temperature (up to 25ºC [77ºF]), Privigen is stable for up to 36 months, as indicated by the expiration date printed on the outer carton and vial label.
- Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Inform patients of the early signs of hypersensitivity reactions to Privigen (including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis), and advise them to notify their physician if they experience any of these symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Inform patients to immediately report the following signs and symptoms to their physician:

- Decreased urine output, sudden weight gain, fluid retention/edema, and/or shortness of breath, which may suggest kidney problems *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Instruct patients to immediately report symptoms of thrombosis. These symptoms may include: pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, numbness or weakness on one side of the body *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, sensitivity to light, painful eye movements, nausea, and vomiting, which may suggest aseptic meningitis syndrome *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Fatigue, increased heart rate, yellowing of skin or eyes, and dark-colored urine, which may suggest hemolysis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Severe breathing problems, lightheadedness, drops in blood pressure, and fever, which may suggest TRALI (a condition typically occurring within 1 to 6 hours following transfusion) *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Inform patients that Privigen is made from human blood and may contain infectious agents that can cause disease (eg, viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease [vCJD] agent and, theoretically the CJD agent). Explain that the risk that Privigen may transmit an infectious agent has been reduced by screening the plasma donors, by testing donated plasma for certain virus infections, and by inactivating or removing certain viruses during manufacturing, and counsel patients to report any symptoms that concern them *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Inform patients that administration of IgG may interfere with the response to live virus vaccines (eg, measles, mumps, rubella, and varicella), and instruct them to notify their immunizing physician of recent therapy with Privigen *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Manufactured by:
CSL Behring AG
Bern, Switzerland
US License No. 1766

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

添付文書の重要点（ハイライト）
これらの重要点（ハイライト）には、PRIVIGEN の安全かつ有効な使用に必要な情報のすべては盛り込まれていない。
PRIVIGEN の添付文書全文を参照すること。
PRIVIGEN 静注用人免疫グロブリン 10%液
初回米国承認：2007 年

警告：血栓症、腎機能障害及び急性腎不全
警告欄全体は添付文書全文を参照すること
- **Privigen を含む免疫グロブリン製剤は血栓症を起こすおそれがある。リスク因子には、加齢、長期の不動、血液凝固亢進状態、静脈血栓症又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲン製剤の使用、血管カテーテルの留置、過粘稠及び心血管系リスク因子がある。**
- **素因のある患者では、静注用免疫グロブリン（IGIV）製剤により腎機能障害、急性腎不全、浸透圧性ネフローゼ及び死亡が起こるおそれがある。ショ糖を含有する IGIV 製剤の投与を受けている患者では、腎機能障害及び急性腎不全がより起こりやすい。Privigen はショ糖を含有しない**
- **血栓症、腎機能障害又は腎不全のリスクのある患者では、実施可能な最小用量及び投与速度で Privigen を投与すること。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと。血栓症の徴候及び症状を観察し、過粘稠のリスクのある患者では血液粘度の評価を行うこと。**

……最近の主要な変更……

効能・効果（1.3）	2017 年 9 月
用法・用量（2, 2.3）	2017 年 9 月
警告及び使用上の注意（5.2, 5.6, 5.7, 5.9）	2017 年 9 月

……効能・効果……

Privigen は静注用人免疫グロブリン 10%液であり、以下の治療に用いる。
- 原発性免疫不全症候群（PI）（1.1）
- 慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）（15 歳以上）（1.2）
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）（成人）（1.3）

使用の制限：
CIDP に対する Privigen の維持療法については 6 箇月以上の試験は行われていない。（1.3）

……用法・用量……

静注用

適応症	用量	初回投与速度	維持投与速度（忍容性に応じ）
PI	3～4 週ごとに 200～800 mg/kg（2～8 mL/kg）	0.5 mg/kg/分（0.005 mL/kg/分）	8 mg/kg/分（0.08 mL/kg/分）まで上げる
ITP	2 日間連日 1 g/kg（10 mL/kg）	0.5 mg/kg/分（0.005 mL/kg/分）	4 mg/kg/分（0.04 mL/kg/分）まで上げる
CIDP	初回量： 2～5 日間連日 2 g/kg（20 mL/kg）を分割投与 維持量： 3 週ごとに 1 g/kg（10 mL/kg）を 1 回投与又は 2 日間連日で 2 分割投与	0.5 mg/kg/分（0.005 mL/kg/分）	8 mg/kg/分（0.08 mL/kg/分）まで上げる

- 既存の腎機能不全のある患者では体液量が減少していないことを確認し、腎機能が悪化した場合は Privigen の投与を中止すること。（2.4, 5.2）
- 腎機能障害又は血栓症のリスクのある患者では、本用量の Privigen を実施可能な最低投与速度で投与すること。（2.4, 5.2, 5.3）

……剤形及び含量……

Privigen は濃度 10%の IgG（0 1 g/mL）を含有する注射剤である。（3）

……禁忌……

- 人免疫グロブリンに対しアナフィラキシー又は重度の全身性反応の既往歴のある患者（4）
- 高プロリン血症の患者（Privigen は安定剤として L-プロリンを含有する。）（4）
- 過敏症の既往歴があり、抗 IgA 抗体を保有する IgA 欠損症の患者（4）

……警告及び使用上の注意……

- 抗 IgA 抗体を保有する IgA 欠損症患者は、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応を起こすリスクがより高い。（5.1）
- 急性腎不全を起こすリスクのある患者では、血中尿素窒素や血清クレアチニンを含む腎機能及び尿量を観察すること。（5.2）
- 高蛋白血症、血清粘度上昇及び低ナトリウム血症を起こすおそれがある。（5.4）
- 特に高用量投与又は急速投与した場合に、無菌性髄膜炎症候群（AMS）を起こすおそれがある。（5.5）
- 血管内での溶血又は赤血球捕捉の増加に起因する溶血が起こることがある。溶血のリスク因子には、高用量及び非 O 型血液型がある。溶血及び溶血性貧血について患者を十分に観察すること。（5.6）
- Privigen の投与中又は投与直後に収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇（高血圧切迫症の症例を含む）が認められている。これらの血圧上昇は、無処置あるいは経口降圧薬の変更により数時間以内に回復あるいは有意に改善した。高血圧の病歴について患者に確認し、Privigen の投与中及び投与後は血圧を観察すること。（5.7）
- 肺関連有害事象について患者を観察すること（輸血関連急性肺障害［TRALI］）。（5.8）
- 血栓症、溶血、急性腎不全又は容量過負荷のリスクが増大している患者では、（慢性 ITP 及び CIDP に対する）用量を増量する前に、相対的なリスクと有益性について慎重に考慮すること。（5.9）
- Privigen はヒト血液を原料として製造されており、ウイルスや変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の因子等の感染性因子及びクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の因子を含有することがある。（5.10）

……副作用……

- 原発性免疫不全症候群－最も高頻度に認められた（被験者の 5%超）副作用は、頭痛、疲労、悪心、悪寒、嘔吐、背部痛、疼痛、体温上昇、腹痛、下痢、咳嗽、胃不快感、胸痛、関節腫脹／浸出液、インフルエンザ様疾患、咽喉頭疼痛、蕁麻疹、浮動性めまいであった。重篤な副作用は、過敏症、悪寒、疲労、浮動性めまい、体温上昇であった。（6.1）
- 慢性免疫性血小板減少性紫斑病－最も高頻度に認められた（被験者の 5%超）副作用は、溶血を示す臨床検査所見（直接抗グロブリン試験（DAT）陽性と血中乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇及び／又は間接ビリルビンの上昇を伴い、失血を伴わないヘモグロビン及びヘマトクリットの低下）、頭痛、体温上昇、貧血、悪心、嘔吐であった。重篤な副作用は、無菌性髄膜炎であった。（6.1）
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 –最も高頻度に認められた（被験者の 5%超）副作用は、頭痛、無力症、高血圧、

悪心、四肢痛、溶血、インフルエンザ様疾患、白血球減少症、発疹であった。重篤な副作用は、溶血、CIDP の増悪、急性発疹、拡張期血圧上昇、過敏症、肺塞栓症、呼吸不全、片頭痛であった。（6.1）

副作用の疑いがある場合には、CSL Behring の Pharmacovigilance（1-866-915-6958）　又　は FDA（1-800-FDA-1088 若しくは *www.fda.gov/medwatch*）まで連絡すること。

……薬物相互作用……

抗体の受動伝達：

- 血清学的検査結果の誤った解釈の原因となる可能性がある。（5.11）
- 生ウイルスワクチンに対する反応を阻害する可能性がある。（7.1）

……特別な患者集団への投与……

- 高齢者：年齢 65 歳以上の患者又は腎機能不全を起こすリスクのある患者では、用法用量を超えないこと。実施可能な最低投与速度で Privigen を投与すること。（8.5）

患者に伝えるべき情報（PATIENT COUNSELING INFORMATION）については 17 項を参照のこと。

改訂日：2017 年 9 月

添付文書全文：目次*
警告：血栓症、腎機能不全及び急性腎不全

1　効能・効果
1.1　原発性免疫不全症候群
1.2　慢性免疫性血小板減少性紫斑病
1.3　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

2　用法・用量
2.1　原発性免疫不全症候群（PI）における用量
2.2　慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）における用量
2.3　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）における用量
2.4　調製及び取扱い上の注意
2.5　投与方法

3　剤形及び含量

4　禁忌

5　警告及び使用上の注意
5.1　過敏症
5.2　腎機能障害及び急性腎不全
5.3　血栓症
5.4　高蛋白血症、血清粘度上昇及び低ナトリウム血症
5.5　無菌性髄膜炎症候群（AMS）
5.6　溶血
5.7　高血圧
5.8　輸血関連急性肺障害（TRALI）
5.9　循環血容量過負荷
5.10　伝播性感染性因子
5.11　臨床検査値への影響

6　副作用
6.1　臨床試験成績
6.2　市販後の使用経験

7　薬物相互作用
7.1　生ウイルスワクチン

8　特別な患者集団への投与
8.1　妊娠
8.2　授乳
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与

10　過量投与

11　処方

12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.3　薬物動態

14　臨床試験
14.1　原発性免疫不全症候群の治療
14.2　慢性免疫性血小板減少性紫斑病の治療
14.3　慢性免疫性血小板減少性紫斑病における承認条件の市販後試験
14.4　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療

15　参考文献

16　提供形態、貯法及び取扱い上の注意

17　患者に伝えるべき情報

*添付文書全文で省略された項目又は下位項目は記載していない。

警告：血栓症、腎機能障害及び急性腎不全

Privigen を含む免疫グロブリン製剤[1-3]により血栓症を生じるおそれがある。リスク因子には、加齢、長期の不動、血液凝固亢進状態、静脈血栓症又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲン製剤の使用、血管カテーテルの留置、過粘稠及び心血管系リスク因子がある。血栓症は既知のリスク因子が認められない場合であっても起こるおそれがある*［警告及び使用上の注意（5.3）、患者に伝えるべき情報 （17）を参照のこと］*。

素因のある患者では、静注用免疫グロブリン（IGIV）製剤により腎機能障害、急性腎不全、浸透圧性ネフローゼ及び死亡が起こるおそれがある。腎機能障害の素因のある患者には、程度に関わらず既存の腎機能不全、糖尿病、年齢 65 歳以上、血液量減少症、敗血症、パラプロテイン血症の患者又は既知の腎毒性薬剤の投与を受けている患者が含まれる。

ショ糖を含有する IGIV 製剤の投与を受けている患者では、腎機能障害及び急性腎不全がより起こりやすい[4]。Privigen はショ糖を含有しない。

血栓症、腎機能障害又は腎不全のリスクのある患者では、実施可能な最小用量及び投与速度で Privigen を投与すること。投与前に、患者に十分な水分補給を行うこと。血栓症の徴候及び症状を観察し、過粘稠のリスクのある患者では血液粘度の評価を行うこと*［用法・用量（2.3）、 警告及び使用上の注意 （5.2, 5.3）を参照のこと］*。

1　効能・効果

Privigen は静注用人免疫グロブリン 10%液であり、以下の治療に用いる。

1.1　原発性免疫不全症候群

Privigen は、原発性免疫不全症候群（PI）に対する補充療法として用いる。これには先天性無γグロブリン血症における体液性免疫不全、分類不能型免疫不全症（CVID）、X 連鎖無γグロブリン血症、ウィスコット・オルドリック症候群及び重度の複合型免疫不全を含むがこれらに限定されない。

1.2　慢性免疫性血小板減少性紫斑病

Privigen は、15 歳以上の慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）患者の血小板数を増加させるために用いる。

1.3　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

Privigen は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の成人患者の神経筋障害及び神経筋機能障害を改善するために用いる。

使用の制限：

CIDP に対する Privigen の維持療法については 6 箇月以上の試験は行われていない。初期投与中に反応が認められれば、CIDP の症状再発を防ぐための Privigen による無期限の維持療法をすべての患者に行う必要はない。患者の反応及び治療継続の明らかな必要性に基づき、6 箇月以降は投与期間を個別に決定すること。

2　用法・用量

表 1. Privigen の推奨用法・用量

適応症	用量	初回投与速度	維持投与速度 （忍容性に応じ）
原発性免疫不全症候群	3～4 週ごとに 200～800 mg/kg (2～8 mL/kg)	0.5 mg/kg/分 （0.005 mL/kg/分）	8 mg/kg/分（0.08 mL/kg/分） まで上げる
慢性免疫性血小板 減少性紫斑病	2 日間連日で 1 g/kg （10 mL/kg）	0.5 mg/kg/分 （0.005 mL/kg/分）	4 mg/kg/分（0.04 mL/kg/分） まで上げる
慢性炎症性脱髄性 多発根神経炎	初回量： 2～5 日間連日 2 g/kg （20 mL/kg）を分割 投与 維持量： 3 週ごとに 1 g/kg（10 mL/kg）を 1 回投与 又は 2 日間連日で 2 分割投与	0.5 mg/kg/分 （0.005 mL/kg/分）	8 mg/kg/分（0.08 mL/kg/分） まで上げる

2.1　原発性免疫不全症候群（PI）における用量

IgG の半減期は PI 患者間で大きく異なるため、免疫グロブリン療法の頻度及び用量は患者により異なる可能性がある。適正量は、臨床反応を観察して決定する。

PI 患者に対する Privigen の用量は、200～800 mg/kg（2～8 mL/kg）である。これを 3～4 週ごとに投与する。患者が投与を逸した場合は、可能な限り早急に逸した用量の投与終了し、その後規定通りに 3 週又は 4 週ごとの予定された投与を再開する。

本用法・用量は、望ましい血清 IgG トラフ値及び臨床反応を達成するため、徐々に調節すること。免疫グロブリン療法を受ける患者の至適トラフ値を決定するための無作為化比較試験のデータは得られていない。

2.2　慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）における用量

慢性 ITP 患者に対する Privigen の用量は、1 日当たり 1 g/kg（10 mL/kg）を 2 日間連日投与するため、総用量で 2 g/kg となる。

血栓症、溶血、急性腎不全又は容量過負荷のリスクが増大している患者では、高用量（1 g/kg/日を 2 日間投与）を開始する前に相対的なリスクと有益性について慎重に考慮すること*［警告及び使用上の注意　(5.9）を参照のこと］*。

2.3　慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）における用量

Privigen は初期投与として初回総投与量 2 g/kg（20 mL/kg）を 2～5 日間連日にわたって分割投与する。Privigen は維持投与として 3 週ごとに 1 g/kg（10 mL/kg）を 1 日 1 回単回投与又は 2 日間連日にわたって 2 回分割投与する。6 箇月を超える維持療法については試験が行われていない。

初回投与速度は 0.5 mg/kg/分（0.005 mL/kg/分）である。Privigen 投与の忍容性が良好な場合は、速度を最大 8 mg/kg/分（0.08 mL/kg/分）まで徐々に上げてもよい。血栓症、腎機能障害又は容量過負荷のリスクがあると判断される患者では、実施可能な最低投与速度で Privigen を投与すること*［警告及び使用上の注意　(5.2, 5.3）を参照のこと］*。

2.4　調製及び取扱い上の注意

- Privigen は無色から淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤である。非経口製剤は、投与前に粒子状物質及び変色の有無について、できるだけ目視で溶液及び容器を確認すること。混濁又は粒子状物質が認められる場合には使用しないこと。
- 振盪しないこと。
- 凍結させないこと。凍結した Privigen は使用しないこと。
- 投与時、Privigen は室温（25°C［77°F］まで）に戻しておくこと。
- 製剤ラベルに表示された使用期限を過ぎた Privigen は使用しないこと。
- Privigen のバイアルは単回使用である。開封したバイアルは速やかに使用すること。Privigen は防腐剤を含まない。一部使用したバイアル又は未使用の製剤は地域の要件に従って廃棄すること。
- Privigen は独立した輸液ラインを用いて投与すること。使用前に、この輸液ラインをブドウ糖注射液（Dextrose Injection, USP [D5W]）又は 0.9%塩化ナトリウム注射液（0.9% Sodium Chloride for Injection, USP）で洗浄する。
- Privigen と他の IGIV 製剤又は他の静注用薬剤と混合しないこと。ただし、Privigen は、ブドウ糖注射液（Dextrose Injection, USP [D5W]）で希釈することができる。
- 輸液ポンプを使用して投与速度を管理することができる。

- 大量の Privigen を投与する場合には、無菌法を用いて複数のバイアルを混合することができる。混合後 8 時間以内に投与を開始すること。

2.5　投与方法

Privigen は静脈内投与でのみ使用すること。

投与中は常に患者のバイタルサインを観察すること。副作用が発現した場合は投与速度を下げる又は投与を中止すること。症状が速やかに消失した場合には、患者にとって適切な、緩徐な速度で投与を再開することができる。

既存の腎機能不全のある患者では、血液量が減少していないことを確認すること。腎機能障害又は血栓症のリスクがあると判断される患者では、実施可能な最小用量及び投与速度で Privigen を投与し、腎機能が悪化した場合は Privigen の投与を中止すること［警告欄、警告及び使用上の注意（5.2, 5.3）を参照のこと］。

以下の患者は、Privigen の急速投与（4 mg/kg/分［0.04 mL/kg/分］を超える）により全身性反応（炎症反応又は感染症様症状）を起こすリスクがある：1) Privigen 又は他の IgG 製剤の投与を受けたことのない患者又は過去 8 週間以内に Privigen 又は他の IgG 製剤の投与を受けていない患者、及び 2) 他の IgG 製剤から切り替えた患者。これらの患者では、緩徐な速度（0.5 mg/kg/分［0.005 mL/kg/分］以下）で投与を開始し、忍容性に応じて徐々に速度を上げること。

3　剤形及び含量

Privigen は濃度 10%の IgG（0.1 g/mL）を含有する静注用注射剤である。

4　禁忌

- Privigen は、人免疫グロブリンの投与に対しアナフィラキシー又は重度の全身性反応の既往歴のある患者には禁忌である。
- Privigen は、安定剤として L-プロリンを含有するため、高プロリン血症の患者には禁忌である*［性状（11）を参照のこと］*。
- Privigen は、IgA に対する抗体を保有し、過敏症の既往歴のある IgA 欠損症の患者には禁忌である*［警告及び使用上の注意 (5.1）を参照のこと］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　過敏症

重度の過敏症が起こるおそれがある*［禁忌（4）を参照のこと］*。過敏症が認められた場合には、直ちに Privigen の投与を中止し、適切な処置を行うこと。急性過敏症反応の緊急治療に使用するエピネフリン等の薬剤を用意しておくこと。

Privigen は微量の IgA（≤ 25 μg/mL）を含有する*［性状（11）を参照のこと］*。IgA 欠損症患者では、IgA を含有する血液成分の投与後、抗 IgA 抗体が発現しアナフィラキシー反応（アナフィラキシー及びショック）が起こることがある。既知の IgA 抗体を保有する患者では、Privigen の投与により潜在的に重度の過敏症及びアナフィラキシー反応が起こるリスクがより高い。Privigen は IgA 抗体を保有する患者及び過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

5.2　腎機能障害及び急性腎不全

素因のある患者では、静注用免疫グロブリン（IGIV）製剤により腎機能障害、急性腎不全、浸透圧性ネフローゼ及び死亡が起こるおそれがある。ショ糖を含有する IGIV の投与を受けている患者では、腎機能障害及び急性腎不全がより起こりやすい[4]。Privigen はショ糖を含有しない。Privigen が誘発する溶血によって急性腎不全が起こるおそれもある。Privigen の初回投与前及びその後も適切な間隔で患者の血液量が減少していないことを確認し、血中尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン等を測定して腎機能を評価すること。

急性腎不全を起こすリスクが増大していると判断される患者では、腎機能及び尿量の定期的な観察が特に重要である[4]。腎機能の悪化が認められる場合は、Privigen の中止を考慮すること。既存の腎機能不全に起因する腎機能障害を起こすリスクがあると判断される患者又は急性腎不全の素因のある患者（糖尿病又は血液量減少症のある患者、肥満患者、腎毒性のある薬剤を併用している患者又は年齢 65 歳以上の患者）では、実施可能な最低投与速度で投与すること*［警告欄、投与方法（2.4）を参照のこと］*。

5.3　血栓症

Privigen を含む免疫グロブリン製剤の投与により血栓症が生じるおそれがある[1-3]。リスク因子には、加齢、長期の不動、凝固亢進状態、静脈血栓症又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲン製剤の使用、血管カテーテルの留置、過粘稠及び心血管系リスク因子がある。血栓症は既知のリスク因子が存在しない場合であっても起こるおそれがある。

クリオグロブリン製剤を使用している患者、空腹時高カイロミクロン血症／トリアシルグリセロール（トリグリセリド）値が著しく高い患者又は単クローン性免疫グロブリン血症患者等、

過粘稠のリスクのある患者では、血液粘度のベースライン評価を検討すること。血栓症のリスクのある患者では、実施可能な最低の用量及び投与速度で Privigen を投与すること。患者には、投与前に適切な水分補給を実施すること。過粘稠のリスクのある患者では、血栓症の徴候及び症状を観察し、血液粘度の評価を行うこと*［警告欄、用法・用量*（2.3）、*患者に伝えるべき情報*（17）*を参照のこと］*。

5.4　高蛋白血症、血清粘度上昇及び低ナトリウム血症

Privigen を含む IGIV 製剤の投与により高蛋白血症、血清粘度上昇及び低ナトリウム血症が起こるおそれがある。低ナトリウム血症は、算出血清浸透圧低下又は浸透圧ギャップの上昇で示されるように偽性低ナトリウム血症である可能性がある。偽性低ナトリウム血症患者における血漿中の遊離水の低減を目的とした治療は、血液量減少症、血清粘度のさらなる上昇及び血栓塞栓症に対する潜在的素因につながるおそれがあるため、真正低ナトリウム血症と偽性低ナトリウム血症を識別することが重要である [5]。

5.5　無菌性髄膜炎症候群（AMS）

Privigen［副作用（6）を参照のこと］及び他の人免疫グロブリン製剤の投与により、まれに AMS が起こるおそれがある。AMS は、投与中止により数日以内に後遺症なく寛解している [6]。AMS は、通常 IGIV 投与後数時間から 2 日以内に発症する。

AMS は、以下の徴候及び症状を特徴とする : 重度の頭痛、項部硬直、傾眠状態、発熱、羞明、眼球運動痛、悪心及び嘔吐。脳脊髄液（CSF）検査では、高頻度で陽性となり、主に顆粒球系からの細胞数が数千/mm^3 まで増加する髄液細胞増加症及びタンパク質濃度が数百 mg/dL まで上昇するタンパク質濃度上昇を伴うが、培養結果は陰性となる。そのような徴候及び症状が認められる患者では、その他の髄膜炎の原因を除外するため、CSF 検査を含めた徹底した神経学的検査を実施すること。

AMS は、高用量（2 g/kg）及び／又は IGIV の急速注入に関連してより高い頻度で起こるおそれがある。

5.6　溶血

Privigen は、溶血素として作用し、体内で赤血球（RBC）に免疫グロブリンを結合させることのある血液型抗体を含有し、直接抗グロブリン試験（DAT）（クームス試験）結果陽性及び溶血を起こすおそれがある [7-9]。Privigen の投与後、赤血球捕捉の亢進に起因する遅発性溶血性貧血が起こることがある。また、血管内溶血と一致する急性溶血が報告されている [10]。Privigen の投与後に、重度の溶血に関連する腎機能障害／腎機能不全又は播種性血管内凝固の症例がみられている。

溶血の発現には、以下のリスク因子が関連することがある：高用量（例、≥2 g/kg）（単回投与、又は数日間での分割投与の別を問わない）及びO型以外の血液型[11]。内在する炎症状態（例えば、C反応性蛋白又は赤血球沈降速度の上昇に反映されることがある）等、他の個別の患者要因により、IVIG投与後の溶血リスクが増大することが仮定されるが[12]、それらの役割は不明である。IGIV投与後の溶血は、ITP、CIDP及びPIを含むさまざまな適応症で報告されている[9]。

特に上記のリスク因子を保有する患者、貧血患者及び心血管系又は肺に合併症の現病歴のある患者では、溶血の臨床徴候及び症状について注意深く観察すること。リスクのより高い患者には、投与前及び投与後約36時間以内、さらに7～10日後のヘモグロビン値又はヘマトクリット値の測定を含む適切な臨床検査を検討すること。溶血の臨床徴候及び症状あるいはヘモグロビン値又はヘマトクリット値の大幅な低下がみられた場合には、追加的な確認的臨床検査を実施すること。IGIVの投与後、臨床上影響のある貧血を伴う溶血が発現し、輸血が示唆される場合には、継続している溶血の悪化を避けるために適切な交差適合試験を実施すること。

5.7　高血圧

Privigenの投与中又は投与直後に収縮期血圧の上昇（180 mmHg以上まで）及び拡張期血圧の上昇（120 mmHg超まで）（高血圧切迫症）が認められている。これらの血圧上昇は、未処置又は経口降圧薬の変更により数時間以内に回復又は有意に改善した［副作用（6.1）を参照のこと］。血圧上昇は高血圧の病歴ある患者でより高い頻度に報告された。高血圧の病歴及び現在の降圧薬使用について患者に確認すること。Privigenの投与前、投与中及び投与後に血圧を観察すること。

5.8　輸血関連急性肺障害（TRALI）

Privigenを含むIGIV製剤の投与後、非心原性肺水腫が起こるおそれがある[13]。TRALIは、重度の呼吸窮迫、肺水腫、低酸素血症、正常左心室機能及び発熱を特徴とする。症状は、一般的に投与後1～6時間以内に発現する。

肺性副作用について患者を観察すること。TRALIが疑われる場合には、製剤及び患者の血清の両方で抗好中球抗体及び抗ヒト白血球（HLA）抗原抗体の有無について適切な検査を実施すること。

TRALIは、適切な換気補助を用いた酸素療法で管理可能な場合がある。

5.9　循環血容量過負荷

血栓症、溶血、急性腎不全又は循環血容量過負荷のリスクが増大している患者では、（慢性ITP 及び CIDP に対する）用量を増量する前に、相対的なリスクと有益性について慎重に検討すること。

5.10　伝播性感染性因子

Privigen はヒト血液を原料として製造されており、感染性因子（ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の因子及びクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の因子）を伝播するリスクを伴う。感染性因子伝播のリスクは、特定のウイルスに対する事前曝露について実施する血漿ドナーのスクリーニング、特定のウイルスに対する現在の感染の有無に関する検査の実施及び Privigen の製造工程でのウイルス不活化／除去工程の実施により低減されている。

Privigen による伝播の可能性が考えられる感染症はすべて CSL ベーリング社のファーマコビジランス部門（1-866-915-6958）へ連絡すること。

5.11　臨床検査値への影響

免疫グロブリン製剤中に受動的に移行したさまざまな抗体により血清学的検査の結果の解釈に誤りが生じるおそれがある。

6　副作用

IGIV に報告されている重要な副作用は、過敏症、腎機能障害及び急性腎不全、血栓症、高蛋白血症、血清粘度上昇、低ナトリウム血症、無菌性髄膜炎症候群、溶血、高血圧、輸血関連急性肺障害、容量過負荷、伝播性感染性因子であり*［警告及び使用上の注意 (5）を参照のこと］*、これらの副作用については本添付文書の別の個所に記載がある。

副作用*［副作用（6.1）を参照のこと］*は、Privigen の投与との因果関係が少なくとも「可能性あり」の有害事象あるいは Privigen の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した事象と定義する。

原発性免疫不全症候群

原発性免疫不全症候群（PI）の治療のために Privigen の投与を受けた臨床試験被験者で認められた最も重篤な副作用は、1 例の被験者に認められた過敏症であった*［警告及び使用上の注意 (5.1）を参照のこと］*。臨床試験に参加した PI 患者の 5%超に認められた最も頻度の高い副作用は、頭痛、疲労、悪心、悪寒、嘔吐、背部痛、疼痛、体温上昇、腹痛、下痢、咳嗽、胃不

快感、胸痛、関節腫脹／浸出液、インフルエンザ様疾患、咽喉頭疼痛、蕁麻疹及び浮動性めまいであった。

慢性免疫性血小板減少性紫斑病

慢性免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療のためにPrivigenの投与を受けた市販前の臨床試験被験者で認められた最も重篤な副作用は、1例の被験者に認めた無菌性髄膜炎症候群及び2例の被験者に認めた溶血であった［警告及び使用上の注意（5.5, 5.6）を参照のこと］。臨床検査データから、市販前のITP試験においては8例の被験者（14%）に溶血が発現したことが明らかとなっている。市販後の慢性ITP試験においては重篤な副作用は認められなかった。市販後のITP試験の臨床検査データでは、12例の被験者（21%）で軽度の溶血が発現したと判定された［警告及び使用上の注意（5.6）を参照のこと］。両臨床試験に参加した慢性ITP患者の5%超に認められた最も頻度の高い副作用は、溶血を示す臨床検査所見（直接抗グロブリン試験（DAT）陽性と血中乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇及び／又は間接ビリルビンの上昇を伴い、失血を伴わないヘモグロビン及びヘマトクリットの低下）、頭痛、体温上昇、貧血、悪心及び嘔吐であった。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療のためにPrivigenの投与を受けた臨床試験被験者で認められた最も重篤な副作用は溶血であった。CIDP患者を対象とする2件の臨床試験において被験者の5%超に認められた最も頻度の高い副作用は、頭痛、無力症、高血圧、悪心、四肢痛、溶血、インフルエンザ様疾患、白血球減少症及び発疹であった。

6.1　臨床試験成績

複数の臨床試験が大きく異なる条件下で実施されているため、一薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他の薬剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較することは不可能であり、臨床診療において認められる副作用発現率を反映しない可能性がある。

原発性免疫不全症候群の治療

前向き、非盲検、単群、多施設共同臨床試験において、（XLAまたはCVIDと診断された）80例のPI患者に、3～4週ごとに1回、最長で12箇月間Privigenを投与した［臨床試験（14.1）を参照のこと］。すべての被験者は、本試験への参加前に6箇月以上IGIVの定期補充療法を受けていた。被験者の年齢は3～69歳であり、46例（57.5%）が男性、34例（42.5%）が女性であった。

安全性解析には、80例の被験者（16例［20%］が3週ごと64例［80%］が4週ごとの投与）をすべて含めた。Privigenの用量の中央値は428 mg/kg（3週ごとの投与）又は441 mg/kg（4週

ごとの投与)、用量範囲は 200～888 mg/kg であった。Privigen の投与は合計で 1,038 回（3 週ごとの投与で 272 回、4 週ごとの投与で 766 回）実施された。

定期的な前投薬は認められていなかったが、前投薬で予防していた可能性のある投与に関連する副作用が 2 回連続で発現した被験者には、解熱剤、抗ヒスタミン剤、NSAID 又は制吐剤の投与が認められた。本試験期間中、8 例（10%）の被験者が、1038 回の投与のうち 51 回（4.9%）の投与の前に予防薬の前投薬投与を受けた。

表 2 に 5%を超える被験者に最も高頻度で発現した副作用をまとめる。

表 2. PI ピボタル試験－5%を超える被験者に発現した副作用*

副作用	被験者数 （%） [n=80]	副作用が発現した投与回数 （発現率） [n=1038]
頭痛	36 (45.0)	100 (0.096)
疲労	13 (16.3)	29 (0.028)
悪心	11 (13.8)	23 (0.022)
悪寒	9 (11.3)	15 (0.014)
嘔吐	9 (11.3)	15 (0.014)
背部痛	8 (10.0)	15 (0.014)
疼痛	7 (8.8)	14 (0.013)
体温上昇	7 (8.8)	12 (0.012)
下痢	6 (7.5)	6 (0.006)
咳嗽	5 (6.3)	5 (0.005)
胃不快感	5 (6.3)	5 (0.005)

* 副作用は、Privigen の投与との因果関係が少なくとも「可能性あり」の有害事象、あるいは Privigen の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した事象と定義する。本表では感染症を除いている。

報告された 192 件（以下に記載する 5 件の重篤かつ重度の副作用を含む）の副作用のうち 91 件は軽度（徴候、症状又は事象の認識はあったが、容易に耐えることができた)、81 件は中等度（通常の活動の十分な妨げとなり、確立された治療介入を行った可能性がある)、19 件が重度（通常の活動ができず行動不能となった又は臨床状態に重大な影響があったか保証された治療介入を行った）及び 1 例が重症度不明であった。

5 件の重篤な副作用（過敏症、悪寒、疲労、浮動性めまい及び体温上昇。すべて重度）が 1 例の被験者に発現し、当該被験者は本試験を中止した。その他 2 例の被験者が副作用（1 例は悪寒及び頭痛、もう 1 例は嘔吐）のため本試験を中止した。

本試験に登録した 80 例の被験者のうち 77 例は、ベースラインで直接抗グロブリン試験（DAT）陰性であった。これら 77 例のうち 36 例（46.8%）が本試験の期間中いずれかの時点で DAT 陽性に転じた。ただし、溶血性貧血の徴候を示した被験者は認められなかった。

本試験期間中、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、又は B19 ウイルス（B19V）により感染症検査陽性となった被験者は認められなかった。

追加的な有効性、安全性及び忍容性のデータを収集するため、成人及び小児 PI 患者 55 例を対象としてピボタル試験の継続投与試験を実施した。本試験には、ピボタル試験に参加し Privigen の投与を受けていた被験者が 45 例及び本継続投与試験への登録前には別の IGIV 製剤の投与を受けていた被験者 10 例が新たに参加した。被験者の年齢は 4～81 歳で、26 例（47.3%）が男性、29 例（52.7%）が女性であった。

1～27 箇月の投与期間中、被験者は用量の中央値で投与当たり 286～832 mg/kg の Privigen の投与を受けた。12 例（21.8%）の被験者が、3 週ごとの投与を、被験者 1 例あたり 4～38 回（中央値：8 回）の投与を受け、43 例（78%）の被験者が、4 週ごとに 1～31 回（中央値：15 回）の投与を受けた。本試験では、合計 771 回の投与が実施された。

本試験では、ピボタル試験から継続した被験者には、個別の忍容性に基づく治験責任医師の判断により、（ピボタル試験で認められていた最大投与速度 8 mg/kg/分とは対照的に）12 mg/kg/分の投与速度で Privigen を投与することが認められた。ピボタル試験から移行した 45 例の被験者のうち 23 例（51%）（継続投与試験の被験者 55 例の 42%）が 8 mg/kg/分の推奨投与速度よりも速い、最大投与速度で 265 回（38%）の投与を受けた *［投与方法 (2.4) を参照のこと］*。この部分集団での最大投与速度の中央値は 12 mg/kg/分であった。ただし、本試験は投与速度の比較を目的とした試験ではなく、そのため 8 mg/kg/分の推奨投与速度よりも速い投与速度について確定的な忍容性の結論は出ていない。

表 3に 5%を超える被験者に発現した副作用をまとめる。

表 3. PI 継続投与試験－5%を超える被験者に発現した副作用*

副作用*	被験者数（%） [n=55]	副作用が発現した投与回数 （発現率）[n=771]
頭痛	18 (32.7)	76 (0.099)
悪心	6 (10.9)	10 (0.013)
体温上昇	4 (7.3)	12 (0.016)
腹痛†	4 (7.3)	7 (0.009)
胸痛	3 (5.5)	4 (0.005)
悪寒	3 (5.5)	7 (0.009)
関節腫脹／浸出液	3 (5.5)	7 (0.009)
疼痛	3 (5.5)	6 (0.008)
疲労	3 (5.5)	5 (0.006)
インフルエンザ様疾患	3 (5.5)	5 (0.006)
咽喉頭疼痛	3 (5.5)	4 (0.005)
蕁麻疹	3 (5.5)	4 (0.005)
浮動性めまい	3 (5.5)	3 (0.004)

注：本試験における副作用発現率は、以下の理由により、本項の初めに記載したピボタル試験も含めた他の IGIV 試験における副作用発現率と直接比較することはできない：
(1)本継続投与試験の集団には新たな被験者を含めた。
(2)治験責任医師の判断により、被験者の部分集団においてより速い投与速度が選択的に使用されており、バイアスがかかっている可能性がある。
*感染症を除く
†腹痛、上腹部痛、下腹部痛を含む

125 件報告された副作用のうち 76 件が軽度（日常の活動を妨げない）、40 件が中等度（日常の活動を少し妨げる）及び 9 件が重度（日常の活動を行うことができない）であった。

3 例の被験者は副作用（1 例に呼吸困難及び汎血球減少症、1 例に投与から 16 日後に一過性脳虚血発作及び 1 例に軽度の蕁麻疹）が発現したため、本試験を中止した。

慢性免疫性血小板減少性紫斑病の治療

市販前の前向き、非盲検、単群、多施設共同臨床試験において、血小板数 20×10^9/L 以下の慢性 ITP 患者 57 例に 1 日 1 回 1 g/kg として 2 日間連日、合計 2 g/kg の Privigen を投与した*［臨床試験 (14.2) を参照のこと］*。被験者の年齢は 15～69 歳、23 例（40%）が男性、34 例（60%）が女性であった。

血小板数に影響を及ぼす併用薬剤又は他の慢性 ITP の治療は認められなかった。32 例（56%）の被験者がアセトアミノフェン及び／又は抗ヒスタミンの前投薬を受けていた。

表 4に 5%を超える慢性 ITP 被験者に最も高頻度で発現した副作用をまとめる。

表 4. 市販前の慢性 ITP 試験－5%を超える被験者に発現した副作用*

副作用	被験者数（%）[n=57]	副作用が発現した投与回数（発現率）[n=114]
頭痛	37 (64.9)	52 (0.456)
体温上昇	21 (36.8)	23 (0.202)
DAT 陽性	7 (12.3)	8 (0.070)
貧血	6 (10.5)	6 (0.053)
悪心	6 (10.5)	8 (0.070)
鼻出血	6 (10.5)	8 (0.070)
嘔吐	6 (10.5)	7 (0.061)
血中非抱合ビリルビン増加	6 (10.5)	6 (0.053)
血中抱合ビリルビン増加	5 (8.8)	5 (0.044)
血中総ビリルビン増加	3 (5.3)	3 (0.026)
ヘマトクリット減少	3 (5.3)	3 (0.026)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (5.3)	3 (0.026)

* 副作用は、Privigen の投与との因果関係が少なくとも「可能性あり」の有害事象、あるいは治療［2 日連日投与］中又は治療後 72 時間以内に発現した事象と定義する。

149 件の非重篤副作用のうち 103 件が軽度（徴候、症状又は事象の認識はあったが、容易に耐えることができた）、37 件が中等度（通常の活動の十分な妨げとなり、確立された治療介入を行った可能性がある）及び 9 件が重度（通常の活動ができず行動不能となった、又は臨床状態に重大な影響があったあるいは保証された治療介入を行った）であった。

1 例に重篤な副作用（無菌性髄膜炎）が発現した。

8 例（全員が DAT 陽性であった）に、Privigen の投与後 2 日以内にビリルビン上昇、乳酸脱水素酵素増加及びヘモグロビン値低下を伴う一過性の薬物関連溶血性反応が発現した。8 例中 2 例は臨床的に貧血であったが、治療介入は必要とせず、いずれも問題なく消散した。

活動性の出血が認められた他の 4 例で貧血が発現したと報告されているが、溶血の徴候は認められなかった。

本試験では、初回の Privigen の投与後、ヘモグロビン値の低下がみられ（Day 8 までに中央値で 1.2 g/dL 低下）たが、その後 Day 29 までにほぼベースライン値まで回復した。

本試験の被験者 57 例中 56 例はベースラインで DAT 陰性であった。これら 56 例の被験者のうち 12 例（21%）が 29 日間の試験期間中に DAT 陽性に転じた。

慢性免疫性血小板減少性紫斑病における承認条件の市販後試験

溶血の発現機序の評価を主要な目的とした、前向き、非盲検、単群、多施設の市販後臨床試験において、慢性 ITP と診断され、スクリーニング時に血小板数が 30×10^9/L 未満の被験者 57 例が試験に組み入れられ、Privigen の投与を受けた。21 例の被験者（37%）は Day 1 に 1 g/kg の投与を 1 回、36 例（63%）は 1 g/kg の投与を 2 回受けた（Day 1 と Day 3）。血小板に影響する併用薬又は慢性 ITP の治療を目的とした併用薬の使用は認めなかった。被験者はアセトアミノフェン又は抗ヒスタミン薬の前投薬を受けた*［臨床試験 （14.3）を参照のこと］*。

慢性 ITP 被験者の 5%超で発現した最も頻度の高い副作用（少なくとも関連があるかもしれないと判定された有害事象又は投与中か投与終了後 72 時間以内に発現した有害事象）は、頭痛（16 例［28%］）及び発熱（3 例［5%］）であった。

重篤な副作用を発現した被験者は認めなかった。

23 件の非重篤の副作用のうち、22 件は軽度（日常活動に支障なし）であり、1 件が中等度（日常活動にやや支障あり）、重度（日常活動が不可能）は 0 件であった。

57 例すべての被験者がベースライン時に DAT 陰性であった。22 例（38%）は Day 4 までに DAT が陽性となり、そのうち 19 例は血液型が A 型であった。

溶血の推定/可能性ありとして独立専門家委員会にかけられた 15 例は、すべて 2 g/kg の IGIV 投与を受けていた*［臨床試験（14.3）を参照のこと］*。 12 例（21%）は軽度の溶血と判定された。これらの 12 例のうち、ベースラインからのヘモグロビン減少の中央値は Day 9（最低値）で-3.0 g/dL（範囲 -0.9 から-5.8 g/dL）、Day 9 のヘモグロビン値の範囲は 9.9 から 13.2 g/dL であり、Day 29（試験終了時）のベースラインからのヘモグロビン減少の中央値は-1.2 g/dL（範囲 -0.1 から-2.7 g/dL）、ヘモグロビン値の範囲は 11.8 から 15.8 g/dL であった。10 例は血液型 A 型、2 例は B 型であった。これらのヘモグロビン減少は一過性であり、Day 29 までに回復又は一部回復した。Day 9 から Day 16 の間に 1 例の軽度の呼吸困難を、Day 4 に 1 例ｍｐ軽度の浮動性めまいを認めた。臨床的に意義のある血管内溶血と判断された被験者はいなかった。独立専門家委員会にかけられた 15 例中 3 例は、溶血を発現しなかったと判断された。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療

前向き、非盲検、単群、多施設共同臨床試験（Privigen Impact on Mobility and Autonomy［PRIMA］試験）において、28 例の CIDP 患者に、初回量 2 g/kg の Privigen を投与した後、3 週ごとに維持量 1 g/kg として最長で 21 週間 Privigen を投与し、3 週間にわたって追跡した*［臨床試験（14.4）を参照のこと］*。ほとんどの症例は、初回量を 2 日間にわたって投与し、維持量を 1 日で投与した。

表 5に 5%以上の CIDP 被験者に最も高頻度で発現した副作用をまとめる。

表 5. CIDP 臨床試験 –5%以上の被験者に発現した副作用*

副作用	被験者数（%） [n=28]	副作用が発現した投与回数（発現率） [n=259]
頭痛	8 (28.6)	19 (0.073)
無力症	4 (14.3)	4 (0.015)
高血圧	4 (14.3)	6 (0.023)
悪心	3 (10.7)	3 (0.012)
四肢痛	3 (10.7)	3 (0.012)
溶血	2 (7.1)	2 (0.008)
インフルエンザ様疾患	2 (7.1)	2 (0.008)
白血球減少症	2 (7.1)	2 (0.008)
発疹	2 (7.1)	2 (0.008)

* 副作用は、Privigen の投与との因果関係が少なくとも「可能性あり」の有害事象、あるいは Privigen の静脈内投与中又は投与後 72 時間以内に発現した事象と定義する。

Privigen の導入投与開始後に重篤な副作用として 2 件の溶血が、血液型が非 O 型（A 型と AB 型）の被験者に発現した。これらの副作用は輸血の必要もなく、投与中止後に回復した。

4 例（このうち 3 例は高血圧の病歴があった）に、Privigen 投与中又は投与後 1～4 時間以内に収縮期血圧の可逆的な上昇（180 mmHg 以上まで）が発現した。未治療高血圧の病歴がある 1 例は、投与終了の 1 時間後に拡張期血圧が投与前の 84 mmHg から 135 mmHg に可逆的に上昇した。いずれの血圧上昇も未治療又は経口降圧薬の変更によって 1～6 時間以内に回復又は有意に改善した。

71 件の副作用が報告され、このうち 46 件が軽度（日常の活動を妨げない）、23 件が中等度（日常の活動を少し妨げる）及び 2 件が重度（日常の活動を行うことができない）であった。

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床試験（Polyneuropathy and Treatment with Hizentra［PATH］試験）の 2 番目の Privigen を用いた前向き、非盲検、無作為化前期間において、IVIG 治療歴のある CIDP 被験者 207 例に、初回用量 2 g/kg の Privigen を投与した後、3 週ごとに維持用量として 1 g/kg の Privigen を最大で 4 回、最長で 13 週投与した。さらに、この患者のうち 60 例の被験者に、CIDP 再発後に二重盲検、無作為化後の段階において同じ投与方法による Privigen の救済治療を行った*［臨床試験（14.4）を参照のこと］*。

8 例に重篤な副作用（急性皮膚発疹、拡張期血圧上昇、CIDP 増悪［2 例］、過敏症、肺塞栓症、呼吸不全及び片頭痛）が発現した。肺塞栓症及び呼吸不全の重篤な副作用は、既存のリスク因子がある被験者に発現した。重篤な副作用はいずれも後遺症なく回復した。

CIDP 被験者の 5%超で発現した副作用は頭痛（33 例［15.9%］、投与当たりの発現率 56/1894［0.030］）であった。

225 件の副作用が報告され、このうち 160 件が軽度（一過性で、日常の活動をほとんど妨げないが、最低限の治療又は治療的介入が必要となる場合がある）、59 件が中等度（日常の活動を少し妨げ、一定の介入によって通常は軽減するが、重大又は持続的な有害リスクは生じない）及び 6 件が重度（日常生活の通常の活動ができず、臨床状態に重大な影響がある又は集中的な治療的介入が必要となる場合がある）であった。

6.2　市販後の使用経験

副作用は、承認後、不確定数の集団から自発的に報告されるため、これらの副作用の頻度を正確に推定又は製剤への曝露との因果関係を確立することが常に可能とは限らない。

Privigen

Privigen の市販後使用期間中に以下の副作用が確認されている。このリストには、Privigen の臨床試験で既に報告されている副作用は含まない*［副作用　(6.1）を参照のこと］*。

- *注入反応：*血圧の変化、呼吸困難、頻脈、潮紅
- *血液学的反応：*ヘモグロビン尿／血尿／着色尿、腎不全
- *神経学的反応：*羞明
- *外皮反応：*そう痒症

一般

さらに、免疫グロブリン製剤の市販後使用期間中に以下の副作用が確認され報告されている[14]。

- *注入反応：*頻脈、倦怠感、潮紅、悪寒
- *腎反応：*急性腎機能障害／不全、浸透圧性腎症
- *呼吸反応：*無呼吸、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、TRALI、チアノーゼ、低酸素血症、肺水腫、気管支痙攣
- *心血管系反応：*心停止、血栓塞栓症、血管虚脱、低血圧
- *神経学的反応：*昏睡、意識消失、発作、振戦
- *外皮反応：*スティーブンス・ジョンソン症候群、表皮融解、多形紅斑、水疱性皮膚炎
- *血液学的反応：*汎血球減少症、白血球減少症
- *胃腸反応：*肝機能障害

7　薬物相互作用

7.1　生ウイルスワクチン

免疫グロブリンの投与に伴う抗体の受動的移行により麻疹、ムンプス、風疹、水痘等の生ウイルスワクチンに対する反応が妨げられるおそれがある*［患者に伝えるべき情報（17）を参照のこと］*[15]。

適切な措置が取られるよう、Privigen を用いた最近の治療について予防接種を実施する医師に知らせておくこと。

8　特別な患者集団への投与

8.1　妊娠

リスクの概要

ヒトにおいて Privigen に関連するリスクの有無を示すデータは得られていない。Privigen を用いた動物生殖試験は実施していない。Privigen が、妊婦に投与された場合に胎児に害を及ぼす可能性及び生殖能に影響を及ぼす可能性については未知である。免疫グロブリンは、妊娠 30 週以降、母体循環系から徐々に胎盤を通過する[16,17]。妊婦には、明らかに必要とされる場合のみ Privigen を投与すること。米国一般人口において、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常のリスク及び流産のリスクは、推定背景値としてそれぞれ 2～4%及び 15～20%である。

8.2　授乳

リスクの概要

ヒトにおいて Privigen に関連するリスクの有無を示すデータは得られていない。授乳児の発達及び健康における授乳の有益性は、母親の Privigen の臨床的必要性及び Privigen 又は母親の基礎疾患による授乳児への有害な影響の可能性とともに考慮すべきである。

8.4　小児への投与

原発性免疫不全症候群の治療

31 例の小児 PI 被験者（小児 19 例、青年 12 例）を対象として Privigen の評価を実施した（前向き、非盲検、単群、多施設共同臨床試験）。成人被験者と比較して、安全性及び有効性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。目標血清 IgG 値を達成するために小児特有の用量設定は必要なかった。年齢 3 歳未満の小児 PI 患者における Privigen の安全性及び有効性は臨床試験で検討されていない。

慢性免疫性血小板減少性紫斑病の治療

年齢 15 歳未満の小児慢性 ITP 患者における Privigen の安全性及び有効性は確立されていない。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療

年齢 18 歳未満の小児 CIDP 患者における Privigen の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

PID 及び ITP を対象とする Privigen の臨床試験には、65 歳以上の患者の反応性が若年患者との差異を判断するために十分な数の被験者が含まれなかった。

年齢 65 歳以上の CIDP 患者における Privigen の安全性及び有効性は 65 歳未満の患者と同様であった。

急性腎機能不全及び血栓症が発現するリスクが増大していると判断される 65 歳以上の患者に Privigen を投与する場合は、慎重に実施すること［警告欄、警告及び使用上の注意（5.2, 5.3）を参照のこと］。推奨用量を超えないこと、また Privigen は実施可能な最小用量及び投与速度で投与すること。

10　過量投与

過量投与は、特に高齢者及び腎機能障害のある患者では、水分過負荷及び過粘稠につながるおそれがある。

11　処方

Privigen は、静注用多価人免疫グロブリン G（IgG）の事前調製済、滅菌、10%タンパク質液状製剤である。Privigen は、主に単量体からなる純度 98%以上の IgG である。IgG 二量体（≤ 12%）、微量のフラグメント、ポリマー及びアルブミンで平衡状態となる。Privigen は≤ 25 μg/mL の IgA を含有する。IgG サブクラス分布（おおよその平均値）は、IgG_1：67.8%、IgG_2：28.7%、IgG_3：2.3%及び IgG_4：1.2%である。Privigen の浸透圧は約 320 mOsmol/kg（範囲：240～440）、pH は 4.8（範囲：4.6～5.0）である。

Privigen は、安定剤として約 250 mmol/L（範囲 : 210～290）の L-プロリン（非必須アミノ酸）及び微量のナトリウムを含有するが、炭水化物系安定剤（ショ糖、マルトース等）や防腐剤は含有していない。

Privigen は、ヒト血漿の大規模プールから低温エタノール分画法、オクタン酸分画法及び陰イオン交換クロマトグラフィーを組み合わせた方法で製造する。IgG タンパク質は、加熱又は化学修飾も若しくは酵素修飾を受けない。IgG 分子の Fc 及び Fab 機能は維持される。Fab 機能は抗原結合能を有し、Fc 機能は補体活性及び Fc 受容体介在白血球活性を有する（結合 IgG で決定される）。Privigen は、非特異的な作用で補体系又はプレカリクレインを活性化しない。

抗 A 及び抗 B 血液型抗体（抗 A 及び抗 B 同種凝集素）を特異的に低減するために、Privigen の製造工程にはイムノアフィニティークロマトグラフィーの工程が含まれる。

Privigen の製造に使用するすべての血漿ユニットは、B 型肝炎表面抗原、HCV 抗体、HIV-1/2 抗体について FDA 認可の血清学的検査及び HBV、HCV、HIV-1 について FDA 認可の核酸増幅検査（NAT）を受け、非反応性（陰性）であることが確認されている。さらに、原料血漿は、NAT 法により B19 ウイルス（B19V）DNA についても検査が行われている。ウイルススクリーニングを通過した血漿のみが製造に使用され、分画プール中の B19V の限界量は 1 mL 中 B19V DNA が 104 IU 以下に設定されている。

Privigen の製造工程には、ウイルス伝播のリスクを低減するための 3 つの段階が含まれる。そのうちの 2 つが、ウイルス除去工程、すなわちエンベロープウイルスを不活化するための pH 4 でのインキュベーション及びサイズ排除により約 20 nm のエンベロープウイルスと非エンベロープウイルスの両方を除去するウイルスろ過である。さらに、デプスフィルトレーション工程によりウイルス除去能が高められている。

これらの工程は、一連の in vitro 試験でエンベロープウイルス及び非エンベロープウイルスの両方を不活化及び／又は除去能について個別にバリデーションされている。

表 6 に Privigen の製造工程中のウイルスクリアランスを平均 log_{10}減少因子（LRF）で示す。

表 6. Privigen のウイルス不活化／除去*

	HIV-1	**PRV**	**BVDV**	**WNV**	**EMCV**	**MVM**
ウイルス特性						
ゲノム	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	DNA
エンベロープ	あり	あり	あり	あり	なし	なし
大きさ（nm）	80-100	120-200	50-70	50-70	25-30	18-24
製造工程	**平均 LRF**					
pH 4 インキュベーション	≥5.4	≥5.9	4.6	≥7.8	nt	nt
デプスフィルトレーション	≥5.3	≥6.3	2.1	3.0	4.2	2.3
ウイルスろ過	≥5.3	≥5.5	≥5.1	≥5.9	≥5.4	≥5.5
全体での除去（log_{10}ユニット）	**≥16.0**	**≥17.7**	**≥11.8**	**≥16.7**	**≥9.6**	**≥7.8**

HIV-1 =ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1 及び HIV-2 のモデル）、PRV = 仮性狂犬病ウイルス（非特定の大型エンベロープ DNA ウイルス［例、ヘルペスウイルス］のモデル）、BVDV = 牛ウイルス性下痢ウイルス（C 型肝炎ウイルスのモデル）、WNV = ウエストナイルウイルス、EMCV = 脳心筋炎ウイルス（A 型肝炎ウイルスのモデル）、MVM = マウス微小ウイルス（高抵抗性の小さなノンエンベロープ DNA ウイルス［例、パルボウイルス］のモデル）、LRF = log_{10}減少因子、nt = 試験せず

*ヒトパルボウイルス B19 のウイルスクリアランスは pH 4 インキュベーション工程で実験的に調査した。得られた推定 LRF は≥ 5.3 であった。

この製造工程については、CJD 及びその変異型である vCJD のモデルと考えられている伝染性海綿状脳症（TSE）の実験的因子の感染力低減能も調べた[18]。いくつかの製造工程で実験的モデル因子である TSE の感染力低下が示された。TSE 低減工程には、オクタン酸分画（≥ 6.4 log_{10}）、デプスフィルトレーション（2.6 log_{10}）及びウイルスろ過（≥ 5.8 log_{10}）がある。これらの試験により、出発原料に低レベルの vCJD/CJD 因子の感染力があったとしても、除去されることが確認されている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Privigen は、さまざまな細菌性及びウイルス性感染性因子に対する広範なスペクトルを有するオプソニン化及び中和 IgG 抗体を提供する。作用機序は十分には解明されていないが、免疫調節作用が関わっている可能性がある。

12.3 薬物動態

原発性免疫不全症候群の治療

80 例の PI 患者を対象とした Privigen の有効性と安全性を評価する臨床試験*[臨床試験 (14.1) を参照のこと]* において、25 例の被験者（年齢 13～69 歳）の総 IgG 及び IgG サブクラスの血清中濃度を測定した。この測定は、投与間隔が 3 週ごとの 3 例では 7 回目の投与後、投与間隔が 4 週ごとの 22 例では 5 回目の投与後に実施した。これらの被験者で使用した Privigen の用量は 200～714 mg/kg であった。投与後、投与間隔が 3 週ごとの被験者は Day 21 まで、投与間隔が 4 週ごとの被験者は Day 28 までそれぞれ血液検体を採取した。

表 7に総 IgG の血清中濃度に基づく Privigen の薬物動態パラメーターを示す。

表 7. PI 試験－被験者における Privigen の薬物動態パラメーター

パラメーター	投与間隔 3 週ごと(n=3)		投与間隔 4 週ごと(n=22)	
	平均値（SD）	中央値（範囲）	平均値（SD）	中央値（範囲）
C_{max} (ピーク値、mg/dL)	2,550 (400)	2,340 (2,290-3,010)	2,260 (530)	2,340 (1,040-3,460)
C_{mim} (トラフ値、mg/dL)	1,230 (230)	1,200 (1,020-1,470)	1,000 (200)	1,000 (580-1,360)
$t_{1/2}$ (日数)	27.6 (5.9)	27.8 (21.6-33.4)	45.4 (18.5)	37.3 (20.6-96.6)
AUC_{0-t} (日× mg/dL)*	32,820 (6,260)	29,860 (28,580-40,010)	36,390 (5,950)	36,670 (19,680-44,340)
$AUC_{0-\infty}$ (日× mg/dL)*	79,315 (20,170)	78,748 (59,435-99,762)	104,627 (33,581)	98,521 (64,803-178,600)
クリアランス(mL/日/kg)*	1.3 (0.1)	1.3 (1.1-1.4)	1.3 (0.3)	1.3 (0.9-2.1)
平均滞留時間(日数)*	38.6 (8.1)	39.5 (30.1-46.2)	65.2 (24.7)	59.0 (33.2-129.6)
定常状態での分布容積(mL/kg)*	50 (13)	44 (40-65)	84 (35)	87 (40-207)

C_{max} = 最高血中濃度、C_{min} = トラフ（最低レベル）血清濃度、$t_{1/2}$ = 排出半減期、AUC_{0-t} = 0 時間から最終検体採取時間までの濃度時間曲線下面積、$AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積

* Log-linear trapezoidal rule により算出

Privigen の薬物動態に対する性別及び年齢の影響を評価するための系統的な試験は実施していない。しかし、症例数は少ない（男性 11 例、女性 14 例）ものの、Privigen のクリアランスは男性（1.27 ± 0.35 mL/日/kg）と女性（1.34 ± 0.22 mL/日/kg）で類似していると考えられた。年齢 13～15 歳の 6 例の被験者では、Privigen のクリアランス（1.35 ± 0.44 mL/日/kg）は年齢 19 歳以上の 19 例の被験者で認められたクリアランス（1.29 ± 0.22 mL/日/kg）と類似していた。薬物動態試験で認められた IgG サブクラス値は、生理学的な分布パターンと一致していた。

慢性免疫性血小板減少性紫斑病の治療

慢性 ITP 患者を対象とした Privigen の薬物動態試験は実施していない。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療

トラフ濃度：

PRIMA 試験及び PATH 試験のいずれにおいても、被験者には Day 1 に初回量（2 g/kg）を 2～5 日間にわたって投与した後、3 週ごとに維持量 1 g/kg を投与した。

PRIMA 試験では、Day 1（基準）から Day 2 までに平均血清 IgG トラフ濃度が 12.6 ± 3.8 g/L から 24.4 ± 7.0 g/L に増加した。3 週ごとの 1 日又は 2 日間での 1 g/kg 維持投与中において、Week 7（2 回目の維持投与前）の平均 IgG トラフ濃度は 17.5 ± 3.1 g/L で、Week 7 から Week 19 まで安定していた。

PATH 試験では、Day 1（基準）から Day 5 までに平均血清 IgG トラフ濃度が 12.7 ± 3.2 g/L から 33.2 ± 6.9 g/L に増加した。3 週ごとの 1 日又は 2 日間での 1 g/kg 維持投与中において、Week 7（2 回目の維持投与前）の平均 IgG トラフ濃度は 17.7 ± 4.0 g/L で、Week 7 から Week 13 まで安定していた。

投与後濃度：

PRIMA 試験では、Day 1 から Day 2 までに投与後の平均血清 IgG トラフ濃度が 28.6 ± 8.5 g/L から 40.0 ± 11.5 g/L に増加した。Week 7（2 回目の維持投与後）の投与後 IgG 濃度は 32.3 ± 8.0 g/L で、Week 7 から Week 19 まで安定していた。

14 臨床試験

14.1 原発性免疫不全症候群の治療

Privigen の有効性、安全性及び薬物動態を評価する前向き、非盲検、単群、多施設共同試験を実施し、成人及び小児 PI 患者に投与間隔 3 週ごと又は 4 週ごとに 12 箇月間投与した。被験者は、年齢 3～69 歳、46 例（57.5%）が男性及び 34 例（42.5%）が女性、77.5%が白人、15%が

ヒスパニック、7.5%がアフリカ系アメリカ人であった。すべての被験者は、本試験への参加前に 6 箇月以上定期的な IGIV 補充療法を受けていた。

有効性解析には 80 例（投与間隔 3 週ごとの被験者が 16 例［20%］及び投与間隔 4 週ごとの被験者 64 例［80%］）を含めた。用量は、投与当たり 200～888 mg/kg であった。投与間隔が 3 週ごとの用量の中央値は投与当たり 428.3 mg/kg、投与間隔が 4 週ごとの用量の中央値は投与当たり 440.6 mg/kg であった。被験者は、3 週ごとの投与で 272 回、4 週ごとの投与で 766 回、合計で 1,038 回 Privigen の投与を受けた。本試験で認められた最大投与速度は 8 mg/kg/分であった。715 回（69%）の投与が 7 mg/kg/分以上の投与速度で実施された。

有効性の主要解析は、被験者当たりの急性かつ重篤な細菌感染症（aSBI：肺炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎、細菌性髄膜炎及び実質臓器の膿瘍と定義）の年間発現率に基づき実施した。副次的解析は、その他の感染症の年間発現率、抗生物質の使用、疾患のために仕事／学校／保育園を休んだ日数又は通常の日常生活を行うことができなかった日数及び入院日数に基づき実施した。

12 箇月の試験期間中、aSBI の発現率は 0.08（99%片側信頼区間上限値＝0.203）であり、あらかじめ設定されていた成功率である被験者当たりの aSBI 年間発現率 1 未満を達成した。6 例に、肺炎 3 件及び化膿性関節炎、骨髄炎、実質臓器の膿瘍各 1 件を含む aSBI が発現した。この 6 例全員が本試験を完了した。

その他の感染症の発現率は、被験者当たり年間 3.55 件であった。最も高頻度に認められた感染症は副鼻腔炎（31.3%）、鼻咽頭炎（22.5%）、上気道感染（18.8%）、気管支炎（13.8%）及び鼻炎（13.8%）であった。255 件の感染症のうち 10 例に発現した 16 件（6.3%）が重度と判断された。

表 8に 80 例すべての被験者の有効性の結果を示した。

表 8. PI 試験－被験者における有効性の結果の概要

被験者数	80
症例報告書から得られた結果	
被験者日の総日数	26,198
感染症 確認された aSBI の年間発現率* その他の感染症の年間発現率	 0.08 件／被験者年† 3.55 件／被験者年
抗生物質の使用 被験者数（%） 年間使用率	 64（80%） 87.4 日／被験者年
被験者日誌から得られた結果	
日誌記載の総日数	24,059
疾患のために仕事／学校／保育園を休んだ日数又は日常の活動が妨げられた日数 日数（%） 年間発生率	 570（2.37%） 8.65 日／被験者年
入院 日数（%） 年間発生率	 166（0.69%） 2.52 日／被験者年

*肺炎、細菌性髄膜炎、菌血症／敗血症、骨髄炎／化膿性関節炎及び実質臓器の膿瘍と定義
†99%片側信頼区間上限値：0.203

14.2 慢性免疫性血小板減少性紫斑病の治療

血小板数 20×10^9/L 以下の慢性 ITP 患者 57 例を対象とし、Privigen の有効性、安全性及び忍容性を評価する前向き、非盲検、単群、多施設共同試験を実施した。被験者は、年齢 15～69 歳、23 例（40.4%）が男性、34 例（59.6%）が女性で全員が白人であった。

被験者には、1 日 1 回 1 g/kg（10 mL/kg）の Privigen を 2 日間連日で、合計 2 g/kg 静脈内投与し、その後 29 日間経過観察を行った。53 例（93%）の被験者が認められた最大投与速度（4 mg/kg/分［0.04 mL/kg/分］）で Privigen の投与を受けた。

主要解析は、初回投与後 7 日以内に血小板数が 50×10^9/L 以上まで増加した被験者（レスポンダー）の割合と定義する反応率に基づき実施した。副次的解析は、血小板数の増加及び試験期間内のいずれかの時点で 50×10^9/L 以上の血小板数を達成するまでに要した時間、反応の持続時間、ベースライン時に出血のあった被験者での出血の軽減（重症度の低下）に基づき実施した。血小板数は Day 1、2、4、6、8、15、22 及び 29 で測定した。前回来院時に血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者には、Day 57 及び Day 85 に追加的な測定を実施した。

有効性解析に含めた 57 例のうち 46 例（80.7%）が Privigen に反応性を示し、初回投与後 7 日以内に 50×10^9/L 以上まで血小板数が増加した。反応率（69.2%）に対する 95%信頼区間の下限値は、あらかじめ設定されていた反応率である 50%を超えている。

血小板数増加の中央値の最大値は初回投与から 7 日後に認められた（123×10^9/L）。達成された最大血小板数の中央値は 154×10^9/L であった。50×10^9/L 以上の血小板反応性を達成するまでに要した時間の中央値は、初回投与から 2.5 日後であった。57 例の被験者のうち 25 例（43%）が 2 回目の投与前の Day 2 までに、また 43 例（75%）が Day 6 までにこの血小板反応性に到達した。

血小板反応性の持続期間は、初回投与後いずれかの時点で血小板反応性を達成した 48 例で解析した。これらの被験者の血小板反応性持続時間の中央値は 15.4 日（範囲：1～> 82 日）であった。48 例のうち 36 例（75%）が 8.8 日以上、12 例（25%）が 21.9 日以上血小板反応性を維持した。5 例（9%）は最長で Day 29 まで、2 例（4%）は最長で Day 85 まで血小板反応性を維持した。

出血重症度のベースラインからの低下は、以下の出血部位で観察した : 皮膚（36 例中 31 例）、口腔（11 例中 11 例）及び泌尿生殖器（9 例中 7 例）。この重症度の低下は、すべての被験者で、29 日の試験期間の終了時点までは持続しなかった。

14.3 慢性免疫性血小板減少性紫斑病における承認条件の市販後試験

前向き、非盲検、単群、多施設試験において、ベースライン時に血小板数が 30×10^9/L 未満で、IGIV 投与を受けた 57 例の慢性 ITP 被験者の有効性及び安全性パラメーターを評価した。53 例は 6 箇月を超える期間 ITP の病歴を有し、4 例の ITP の病歴は 6 箇月未満で、この 4 例はすべて先の ITP 治療後に血小板数の上昇とその後の低下を認めた。本試験では、臨床検査値及び臨床的な溶血の定義に合致する被験者の発生率を検討し、臨床的に意義のある血管内溶血を呈した患者の赤血球に結合する頻度の最も高い抗体を特定することを目的としていた。被験者の年齢の範囲は 18 から 65 歳、20 例（35.1%）は男性で 37 例（64.9%）は女性であり、全員が白人であった。

21 例（37%）が 1 g/kg の投与を Day 1 に 1 回受け、36 例（63%）は 1 g/kg の投与を 2 回（Day 1 と Day 3）受けた。2 回目の投与は被験者の Day 1 の投与に対する血小板の反応（50×10^9 /L 未満）と、治験責任医師の判断に基づき実施した。

有効性評価項目である血小板の反応（血小板数が 1 回以上かつ 50×10^9 /L 以上、最初の投与後 6 日の間に増加すること）は、42 例で達成した（74%、95%信頼区間［CI］：61%～83%）。

15 例は臨床検査値から溶血の疑いありとされ、試験中に独立した専門家の判定を受けた。判定委員会の判断は、溶血ではない、溶血又は臨床的に意義のある血管内溶血の 3 種類の基準から選択した。臨床的に意義のある血管内溶血を発現した被験者はいなかったため、臨床的に意義のある血管内溶血を認めた被験者における赤血球に結合する頻度の最も高い抗体の解析を行うことができなかった。不規則性抗体は被験者からは検出されず、したがって、それらの抗体と溶血性の臨床検査値変化に関連性がないことが確認された。溶血性の臨床検査値の変化は、非 O 型の血液型（特に A 型）で、投与を 2 回受けた被験者において最も高い頻度で観察された。これらの臨床検査値は、ほとんどの被験者で試験終了までに改善又は正常化した。7 例（試験対象集団の 12%）は、ベースライン時にヘモグロビンが正常値だったが、Day 29（試験終了時）は異常値であり、その範囲は 11.2 から 13.6 g/dL であった。

定義された溶血の基準を用いて事後解析が実施された。溶血群（18 例、32%）は、失血や繰返しの静脈切開術で説明のつかないヘモグロビン値の 1 g/dL 超の低下が、最後の IGIV 投与後 21 日以内に生じるという基準に合致し、DAT 陽性が治療下で発現し、少なくとも他のマイナーな 1 基準（例えば、血清ハプトグロビンが正常値下限を下回るレベルに低下、乳酸脱水素酵素が正常値上限を上回るレベルに上昇、間接又は総ビリルビン値が正常値上限を上回るレベルに上昇又は血漿遊離ヘモグロビンが正常値上限を上回るレベルに上昇）に合致した。先に溶血と推定された 15 例のうち、14 例はこの事後解析溶血群に含まれていた。

14.4 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）の治療

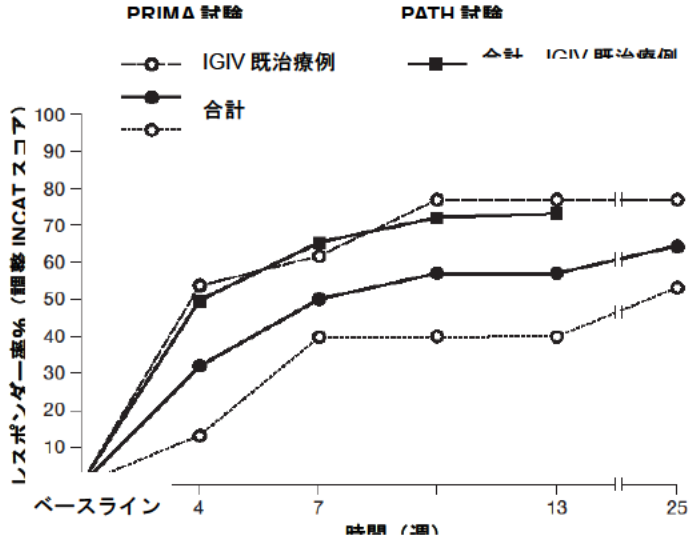
前向き、非盲検、単群、多施設共同臨床試験（Privigen Impact on Mobility and Autonomy［PRIMA］試験）において、28 例の CIDP 患者（13 例は IGIV 既治療例、15 例は IGIV 未治療例）に、初回量 2 g/kg の Privigen を投与した後、3 週ごとに維持量 1 g/kg として最長で 21 週間 Privigen を投与し、3 週間にわたって追跡した。

PRIMA 試験の有効性は、10 ポイントからなる調整「炎症性神経炎の原因及び治療（Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment ：INCAT ）」スコアで判定した Privigen のレスポンダー率を既存対照と比較して評価した[19]。レスポンダー率は、ベースラインから Week 25 までに臨床的に意義のある改善（調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の減少）を示した被験者の割合と定義した（Wilson スコア法による 両側 95%信頼区間［CI］下限の閾値は 35%とあらかじめ設定）。PRIMA 試験における全体的なレスポンダー率は 61%（95% CI：42.4%～76.4%）であった。IGIV 未治療被験者サブグループのレスポンダー率は 47%、IGIV 既治療被験者サブグループのレスポンダー率は 77%であった。事後解析では、PRIMA 試験において Week 10 までに反応性を示した後に Week 25 まで反応性を維持し、グルココルチコイド／免疫抑制薬投与量に交絡的な変化がなかった被験者の全体的な割合は 53.6%（95% CI：35.8%～70.5%）であった。

Privigen の同じ投与方法を用いた 2 件目の試験（PATH 試験）では、207 例すべての被験者が Privigen 投与前に IGIV 治療を既に受けており、IGIV 中止後に再発していた *［用法・用量 (2.3) を参照のこと］*。反応率は 73%であった（図 1 を参照のこと）。PATH 試験の被験者 151 例は IGIV 中止後に調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上悪化しており、この部分集団のうち 137 例（90.7%）は Privigen による「再安定化」期間中に反応を示し、調整 INCAT スコアが 1 ポイント以上増加した。

PRIMA 試験において、調整 INCAT による最初の反応を示すまでの時間の全体的な中央値は 7.5 週（IGIV 未治療例では 18 週、IGIV 既治療例では 3 週）であった。PATH 試験（すべて IGIV 既治療例）において、調整 INCAT による最初の反応を示すまでの時間の中央値は 3.7 週（95% CI：3.4～5.9 週）であった。PRIMA 試験の平均 INCAT スコアから、1.4 ポイントの臨床的に意義のある改善（IGIV 未治療例では 1.1 ポイント、IGIV 既治療例では 1.8 ポイント［PATH 試験では 1.2 ポイント］）が認められた。

図 1.　レスポンダー率（調整 INCAT スコア）



PRIMA 試験では、英国医学研究審議会（MRC）合計スコアが平均 6.9 ポイント（IGIV 未治療例では 7.7 ポイント、IGIV 既治療例では 6.1 ポイント）改善した。PATH 試験では、MRC 合計スコアが平均 3.6 ポイント改善した。

PRIMA 試験では、利き手の握力が平均 14.1 kPa（IGIV 未治療例では 17.0 kPa、IGIV 既治療例では 10.8 kPa）改善した。PATH 試験では、利き手の握力が平均 12.2 kPa 改善した。両試験において、非利き手についても同様の結果が認められた。

15 参考文献

1. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
2. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;2:217-218.
3. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. Am J Hematol 2000;65:30-34.
4. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. J Am Soc Nephrol 1997;8:1788-1793.
5. Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. Am J Hematol 2003;73:97-100.
6. Gabor EP. Meningitis and skin reaction after intravenous immune globulin therapy. Ann Intern Med 1997;127:1130.
7. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tutschka PJ. Hemolysis following intravenous immune globulin therapy. Transfusion 1986;26:410-412.
8. Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. Blood 1993;15:3789.
9. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. Muscle Nerve 1997;20:1142-1145.
10. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. J Autoimmun 1999;13:129-135.
11. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, et al. Acute Hemolysis After High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1993-1997.
12. Daw Z, Padmore R, Neurath D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: A case series analysis. Transfusion 2008;48:1598-1601.
13. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. Transfusion 2001;41:264-268.

14. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. Trans Med Rev 2003;17:241-251.
15. Siber GA, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Pediatr 1993;122:204-211.
16. Hammarström L, Smith CIE. Placental transfer of intravenous immunoglobulin. Lancet 1986;1:681.
17. Sidiropoulos D, Herrmann U, Morell A, von Muralt G, Barandun S. Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy. J Pediatr 1986;109:505-508.
18. Gregori L, Maring J-A, MacAuley C, Stühler A, Löwer J, Blümel J. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. Biologicals 2004;32:1-10.
19. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate/chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008;7:136-44.

16 提供形態、貯法及び取扱い上の注意

形態

Privigen は、ラベルに表示された機能的に活性な IgG を含有し、単回使用、開封確認機能つきのバイアルで提供される。Privigen の包装材に天然ゴムラテックスは含まれていない。

各製剤は以下の成分及び添付文書からなる。

容量	箱 NDC 番号	成分
50 mL	44206-436-05	5 g のタンパク質を含有するバイアル（NDC 44206-436-90）
100 mL	44206-437-10	10 g のタンパク質を含有するバイアル（NDC 44206-437-91）
200 mL	44206-438-20	20 g のタンパク質を含有するバイアル（NDC 44206-438-92）
400 mL	44206-439-40	40 g のタンパク質を含有するバイアル（NDC 44206-439-93）

貯法及び取扱い上の注意

Privigen は、光から保護するため箱に入れたまま保管すること。

各バイアルには、一体型の吊り具及び製品名、ロット番号及び有効期限が記載された 2 枚の剥離式シールを貼付したラベルがついている。

外箱及びバイアルのラベルに記載した有効期限で示すように、Privigen は、室温（25℃［77℉］まで）で保管した場合、最長 36 箇月まで安定を保つ。

凍結させないこと。

17 患者に伝えるべき情報

Privigen に対する過敏症反応の初期徴候（蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、アナフィラキシー等）について患者に伝え、これらの症状のいずれかが生じた場合には医師に連絡するよう助言すること*［警告及び使用上の注意 (5.1）を参照のこと］*。

以下の徴候及び症状が発現した場合は速やかに医師に報告するよう患者に伝えること。

- 尿量減少、急激な体重増加、体液貯留／浮腫／息切れ。これらは、腎障害を示唆する可能性がある*［警告及び使用上の注意 (5.2）を参照のこと］*。
- 血栓症の症状はすみやかに報告するよう患者に伝えること。これらの症状には以下が含まれることがある：患部の温感を伴う腕又は下肢の疼痛／腫脹、腕又は下肢の変色、原因不明の息切れ、深呼吸で悪化する胸痛又は胸部不快感、原因不明の頻脈、身体の片側のしびれ感又は脱力*［警告及び使用上の注意 (5.3）を参照のこと］*。
- 重度の頭痛、頚部硬直、傾眠状態、発熱、光線過敏、眼球運動痛、悪心及び嘔吐。これらは、無菌性髄膜炎症候群を示唆する可能性がある*［警告及び使用上の注意 (5.5）を参照のこと］*。
- 疲労、心拍数増加、皮膚又は眼の黄変及び濃色尿。これらは、溶血を示唆する可能性がある*［警告及び使用上の注意 (5.6）を参照のこと］*。
- 重度の呼吸障害、頭部ふらふら感、血圧低下及び発熱。これらは、TRALI（通常、輸血後1～6 時間以内に生じる症状）を示唆する可能性がある*［警告及び使用上の注意 (5.8）を参照のこと］*。

Privigen はヒト血液から製造されており、疾病を引き起こす感染性因子（ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の因子及び CJD 因子）を含むことがあることを患者に伝えること。Privigen により感染性因子が伝播されるリスクは、血漿ドナーのスクリーニング、ドナー血漿のウイルス感染検査及び製造工程でのウイルス不活化又は除去により低減されていることを患者に説明し、気になる症状があれば報告するよう助言すること*［警告及び使用上の注意 (5.10）を参照のこと］*。

IgG の投与によりウイルス生ワクチン（麻疹、ムンプス、風疹、水痘等）に対する反応が阻害される可能性があることを患者に伝え、予防接種を実施する医師に最近の Privigen 療法について報告するように伝えること*［警告及び使用上の注意 (5.11）を参照のこと］*。

製造

CSL Behring AG

Bern, Switzerland

US License No. 1766

販売

CSL Behring LLC

Kankakee, IL 60901 USA

COMPANY CORE DATA SHEET – CCDS

PRIVIGEN

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN 10 %

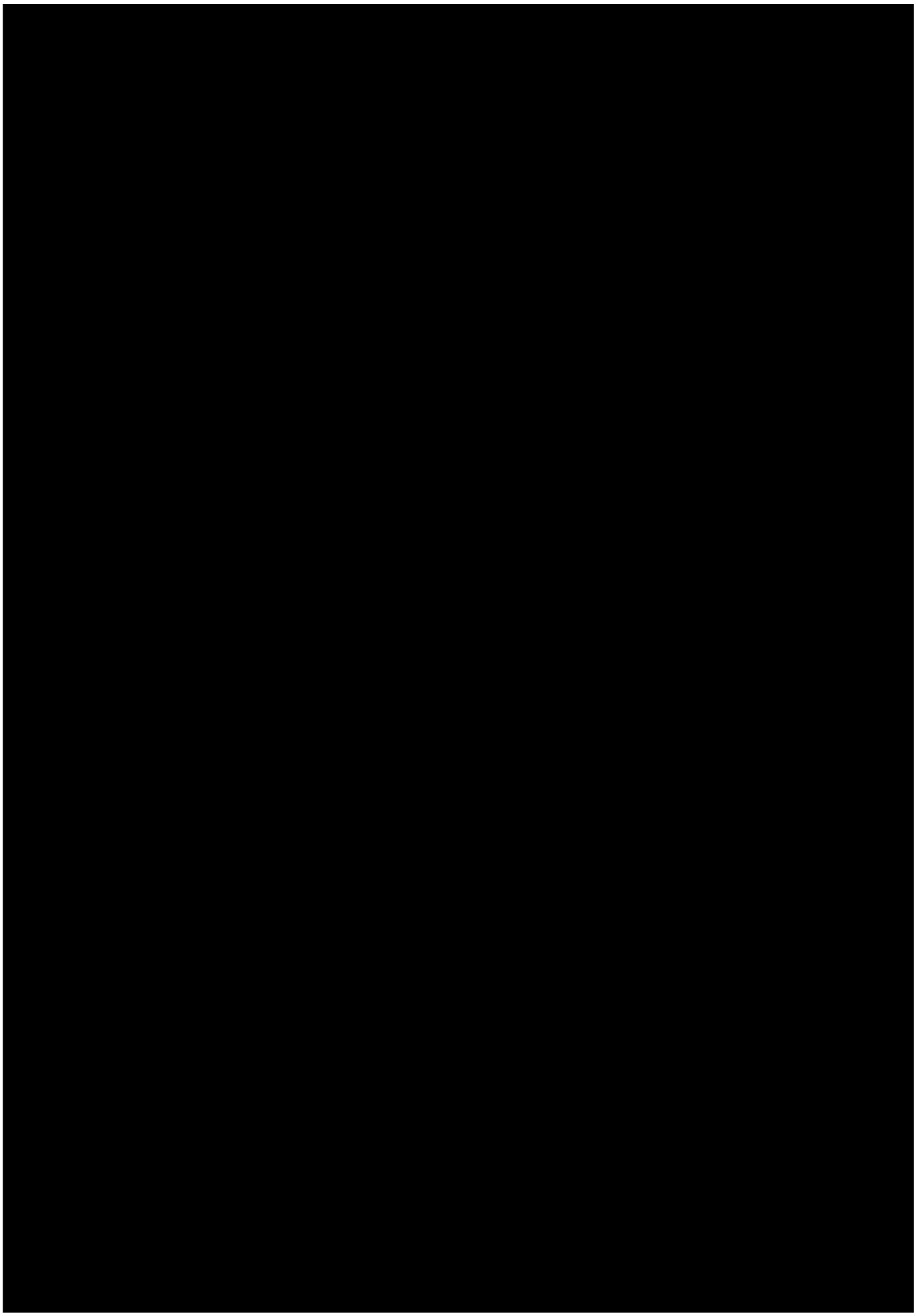
VERSION: [redacted]

REVISION DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

REASON FOR CHANGE: [redacted]

Text Convention:

Normal font:	Mandatory text to file by meaning and emphasis
grey-shaded text:	Contains explanatory notes, instructions or definition not to be implemented into any labelling



ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.7　同種同効品一覧表

CSL ベーリング株式会社

目次

1.7.　同種同効品一覧表 3

1.7.　同種同効品一覧表

販売名	ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、同 10 g/100 mL、同 20 g/200 mL	献血グロベニン®-I 静注用 500 mg、同 2500 mg、同 5000 mg	献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL、同 10 g/200 mL
一般名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
会社名	CSL ベーリング株式会社	日本製薬株式会社	一般社団法人 日本血液製剤機構
効能又は効果	○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 ○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）	◇無又は低ガンマグロブリン血症 ◇重症感染症における抗生物質との併用 ◇特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ◇川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ◇天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合） ◇水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ◇ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）	●500 mg 製剤（10 mL），1,000 mg 製剤（20 mL），2,500 mg 製剤（50 mL），5,000 mg 製剤（100 mL） 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎･皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 10. 血清 IgG2 値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る） 11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

販売名	ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、同 10 g/100 mL、同 20 g/200 mL	献血グロベニン®-I 静注用 500 mg、同 2500 mg、同 5000 mg	献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL、同 10 g/200 mL
一般名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
効能又は効果			●10,000 mg 製剤（200 mL） 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎･皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 10. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 11. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL、同 10 g/100 mL、同 20 g/200 mL</td><td>献血グロベニン®-I 静注用 500 mg、同 2500 mg、同 5000 mg</td><td>献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 0.5 g/10 mL、同 1 g/20 mL、同 2.5 g/50 mL、同 5 g/100 mL、同 10 g/200 mL</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>pH4 処理酸性人免疫グロブリン</td><td>乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン</td><td>ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td></td><td></td><td>＜参考＞規格別の効能の有無
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>500 mg 製剤 (10 mL)</th><th>1,000 mg 製剤 (20 mL)</th><th>2,500 mg 製剤 (50 mL)</th><th>5,000 mg 製剤 (100 mL)</th><th>10,000 mg 製剤 (200 mL)</th></tr>
<tr><td>1 低並びに無ガンマグロブリン血症</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>2 重症感染症における抗生物質との併用</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>3 特発性血小板減少性紫斑病</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>4 川崎病の急性期</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>5 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>6 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（筋力低下の改善）</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>7 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（進行抑制）</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>8 全身型重症筋無力症</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>9 天疱瘡</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>10 IgG2 値低下を伴う，反復する急性中耳炎等</td><td colspan="4">効能あり</td><td>効能なし</td></tr>
<tr><td>11 水疱性類天疱瘡</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
<tr><td>12 ギラン・バレー症候群</td><td colspan="5">効能あり</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>添付文書改訂日</td><td>－</td><td>2016 年 12 月改訂（第 31 版）</td><td>2018 年 8 月改訂（第 36 版）</td></tr>
</table>

＊＊2016年 12月改訂（第31版）
＊2016年 9月改訂

貯　　法：30℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間：検定合格日から2年
（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示）

日本標準商品分類番号		
876343		

	献血グロベニン-I 静注用500mg	献血グロベニン-I 静注用2500mg	献血グロベニン-I 静注用5000mg
承認番号	22100AMX01034	22100AMX01036	22100AMX01037
薬価収載	2009年9月		
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月
＊＊効能追加	2016年12月		
再評価結果	2001年 8月		
再審査結果	2015年 6月		

血漿分画製剤（静注用人免疫グロブリン製剤）

特定生物由来製品
処方箋医薬品注1)

献血グロベニン®-I 静注用500mg

特定生物由来製品
処方箋医薬品注1)

献血グロベニン®-I 静注用2500mg

特定生物由来製品
処方箋医薬品注1)

献血グロベニン®-I 静注用5000mg

生物学的製剤基準　乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

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

注1）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料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

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

成分		500mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤
有効成分	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG	500mg	2,500mg	5,000mg
添加物	D-マンニトール	150mg	750mg	1,500mg
	グリシン	45mg	225mg	450mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg
添付溶解液：日本薬局方注射用水		10mL	50mL	100mL

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

性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。
pH	6.4～7.2
浸透圧比	1.3～1.7（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

◇無又は低ガンマグロブリン血症
◇重症感染症における抗生物質との併用
◇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）
◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
＊＊◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
◇天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
◇水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
＊◇ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
(2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
(3) 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
(4) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
(5) スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
(6) 水疱性類天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
＊＊(7) 本剤を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

【用法・用量】

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL)で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。［溶解方法は末尾を参照してください。］

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

◇重症感染症における抗生物質との併用：
通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

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

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

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

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制：**
通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を１日」又は「500mg(10mL)/kg体重を２日間連日」を３週間隔で点滴静注する。

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

◇**スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：**
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(８mL)/ kg体重を５日間連日点滴静注する。

◇**水疱性類天疱瘡：**
通常、１日に人免疫グロブリンＧとして４００mg（８mL）/kg体重を５日間連日点滴静注する。

＊◇**ギラン・バレー症候群：**
通常、１日に人免疫グロブリンＧとして４００mg（８mL）/kg体重を５日間連日点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
** (2) 投与速度[1)]:
ショック等の副作用は初日の投与開始１時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること。
1)「無又は低ガンマグロブリン血症」、「重症感染症における抗生物質との併用」、「特発性血小板減少性紫斑病」、「川崎病の急性期」、「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」、「天疱瘡」、「スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症」、「水疱性類天疱瘡」、「ギラン・バレー症候群」に対して用いる場合、初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表」参照]
2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げることができる。また、0.03mL/kg/分の投与速度で30分間投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、ショック等重篤な副作用の発現に十分注意した上で、0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げることができる。2日間投与の場合、2日目は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制）」参照]
3)川崎病の患者に対し2,000mg(40mL)/kgを１回で投与する場合は、基本的には１）の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
(3) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了１カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後１カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。
(4) 天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了４週後までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後４週間においては本剤の追加投与は行わないこと。
(5) 無又は低ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清ＩｇＧトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) ＩgA欠損症の患者［抗ＩgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。］
(2) 腎障害のある患者［腎機能を悪化させるおそれがある。］
(3) 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の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。］
(4) 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いる川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。］
(5) 溶血性・失血性貧血の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。］
(6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者［ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。］
(7) 心機能の低下している患者［大量投与により、心不全を発症または悪化させるおそれがある。］

２．重要な基本的注意
［患者への説明］
本剤の投与にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール４０００処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、ＨＩＶをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
1)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスＢ19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（ｖＣＪＤ）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なｖＣＪＤ等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
(2)**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参照)
(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。
(4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
(5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
(6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。
**(7) 本剤を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）に対して用いる場合、以下の点に注意すること。
1) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場

合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

(8) 本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

＊(9) ギラン･バレー症候群においては､筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

3．相互作用

＊[併用注意]（併用に注意すること）

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

4．副作用

◇無又は低ガンマグロブリン血症※､ [2)]：

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

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

◇重症感染症における抗生物質との併用[2,3)]：

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

◇特発性血小板減少性紫斑病（ITP）[4)]：

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

◇川崎病[5,6)]：

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

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

＊＊◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む):

＜筋力低下の改善＞

延べ99例中24例（24.2%）に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT･GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。[7)]（効能効果追加時）

＜運動機能低下の進行抑制＞

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

◇天疱瘡：

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

◇スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

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

◇水疱性類天疱瘡：

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

＊◇ギラン・バレー症候群：

22例中16例（72.7%）に副作用が認められ､その種類は頭痛が8例（36.4%）､アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各4例（18.2%）､アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が3例（13.6%）、薬疹、発熱及び白血球数減少が各2例（9.1%）等であった。（効能効果追加時）

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（0.1～5%未満）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈､喘鳴､喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと 。

2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3) 無菌性髄膜炎（頻度不明）：大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全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とともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

5) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

6) 肺水腫（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8) 心不全（頻度不明）：主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症注2)	**発疹、蕁麻疹、瘙痒感、水疱、汗疱**	**顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹**	
精神神経系注2)	**痙攣、振戦**	**めまい、しびれ感**	**意識障害**
循環器注2)	**顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感**		**血圧上昇、動悸**
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球増多、好中球減少、白血球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛、倦怠感	静脈炎	関節痛、筋肉痛、背部痛、CK(CPK)上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5．高齢者への投与

（1）一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。］

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8．臨床検査結果に及ぼす影響

本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おり、投与後の血中にこれら免疫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。

9．適用上の注意

（1）**調製時**：

1）５％ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。

2）一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため）。

（2）**投与時**：

1）不溶物の認められるものは使用しないこと。

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

【薬物動態】

1. 健康成人に本剤を投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった。[8)]
2. 無ガンマグロブリン血症の患者（1歳6カ月～18歳）に本剤を投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった。[2)]

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症[9)]：

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。

2．重症感染症における抗生物質との併用[10)]：

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症例を対象として、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例／265例）、対照群47.3％（113例／239例）であった。

3．特発性血小板減少性紫斑病（ITP）[4)]：

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であって、本剤を単独投与した症例は109例（急性ITP：42例、慢性ITP：67例）であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として400mg／kg／日、5日間連日投与された。

（1）本剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0％(34例／42例)、慢性ITPに対する有効率は61.2％(41例／67例）であった。

（2）本剤単独投与による血小板数増加効果（投与前と投与後最高血小板数との差）が5万／mm³以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例(85.7％)、慢性ITPでは67例中43例(64.2％）であった。

（3）本剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が10万／mm³以上を示した症例は、急性ITPでは31例中27例（87.1％)、慢性ITPでは54例中30例（55.6％）であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例(64.5％)、慢性ITPでは54例中5例（9.3％）であった。

（4）血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

4．川崎病：

（1）本剤が200mg／kg／日、5日間連日投与された91症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後7日以内に投与開始された。[5,6)]

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

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

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

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

（2）信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g／kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例（95.8％）であった。[11)]

****5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）**：

＜筋力低下の改善＞

本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0％（13例／20例）であった。[7)]

＜運動機能低下の進行抑制＞

1）慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者49例に対して、本剤2,000mg/kg（400mg/kg/日、5日間連日）投与後、本剤1,000mg/kg（「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期28週目時点で1点以上のINCATスコアの改善を維持した患者の割合は77.6％（38例/49例）であった。また、28週目以降も治療を継続した38例において、治験薬投与期28週目と比較して、治験薬投与期52週目時点で1点以上INCATスコアが悪化した患者の割合は10.5％（4例／38例）であった。

2）多巣性運動ニューロパチー患者13例に対して、本剤1,000mg/kg（「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。MRCスコアは治験薬投与前で90.5、治験薬投与期49週目時点で90.6であった。

6. 天疱瘡：

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

7. スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症：

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

8. 水疱性類天疱瘡：

副腎皮質ホルモン剤０．４mg/kg/ 日以上を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤４００mg/kg/日が5日間連日投与された。投与開始15日目におけるPDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いたスコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（２７ 例）３２．３±３１．５、本剤群（２９例）１９．８±２２．２ であった（対応のないｔ検定、p= ０．０８９）。

＊9. ギラン・バレー症候群：

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

【薬効薬理】

１．本剤は、各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた。[12)]
　また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。
２．本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。[13)]
３．本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した。[13)]
４．本剤は、マウス好中球に対して貪食能促進作用を示した。[14)]
５．本剤は、健康人から得た好中球に対して貪食能促進作用を示した。[15)]
６．本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した。[16)]

【取扱い上の注意】

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

【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。

〈**川崎病**〉

急性期川崎病治療における 2,000mg／ kg体重１回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

【包　　装】

献血グロベニン - Ｉ	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンＧ	500mg 含有	1瓶
静注用500mg	溶解液（日本薬局方注射用水）	10mL	1瓶添付
献血グロベニン - Ｉ	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンＧ	2,500mg 含有	1瓶
静注用2500mg	溶解液（日本薬局方注射用水）	50mL	1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付
献血グロベニン - Ｉ	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンＧ	5,000mg 含有	1瓶
静注用5000mg	溶解液（日本薬局方注射用水）	100mL	1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付

【主要文献】

１）USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998.
２）堀　誠：診療と新薬，**20**：2653, 1983.
３）真下啓明：感染症学雑誌，**57**：724, 1983.
４）安永幸二郎，他：内科宝函，**31**：415, 1984.
５）岡崎富男，他：小児科診療，**51**：1094, 1988.
６）岡崎富男，他：小児科診療，**54**：1412, 1991.
７）久堀　保，他：脳と神経，**51**：127, 1999.
８）柴田泰生，他：診療と新薬，**19**：464, 1982.
９）Liese J. G., et al.：Am. J. Dis. Child., **146**：335, 1992.
10）正岡　徹，他：日本化学療法学会雑誌，**48**：199, 2000.
11）Sato N., et al.：Pediater. Int., **41**：1, 1999.
12）岡　右之：基礎と臨床，**17**：2849, 1983.
13）西　武，他：医薬品研究，**14**：904, 1983.
14）西　武，他：医薬品研究，**14**：913, 1983.
15）西　武，他：医薬品研究，**14**：922, 1983.
16）川崎　一，他：応用薬理，**31**：1175, 1986.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

日本製薬株式会社　くすり相談窓口
〒 104-0044 東京都中央区明石町８番１号
フリーダイヤル 0120-00-8414
［受付時間 9:00 ～ 17:30 ／土日祝日・弊社休業日を除く］

＜参考＞体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.03 mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から1時間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度※	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54

※最高投与速度までは徐々に上げていく
上段：mL/時又は滴数/分［小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合］
下段：滴数/分［普通点滴セット(20滴/mL)を用いた場合］

＊＊＜参考＞体重別投与速度表（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制）

初日の投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03mL/kg/分に徐々に投与速度を上げることができます。0.03mL/kg/分の投与速度で30分間投与し副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から30分間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の30分間	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54
その後の最高投与速度※	0.06	mL/時	36	72	108	144	180	252	324
		滴数/分	12	24	36	48	60	84	108

※最高投与速度までは徐々に上げていく
上段：mL/時又は滴数/分[小児用点滴セット（60滴/mL）を用いた場合]
下段：滴数/分[普通点滴セット（20滴/mL）を用いた場合]

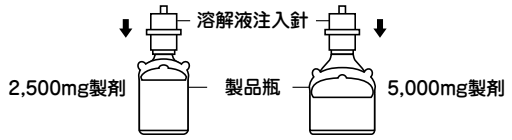
＜溶解方法＞

献血グロベニン - Ｉ静注用 500mg

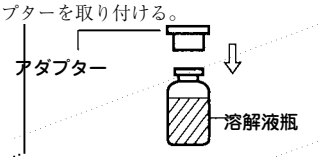
1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3. 製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
4. 製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

献血グロベニン-Ｉ静注用 2500mg 及び 献血グロベニン-Ｉ静注用 5000mg

1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3. 溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

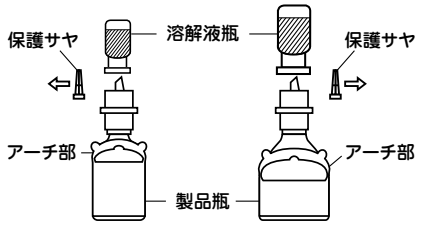


4. 溶解液瓶にアダプターを取り付ける。

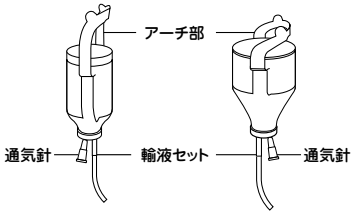


5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6. 溶解液注入針を溶解液瓶（空瓶）と共に抜去し、製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。
7. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注　意

1. 輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針（瓶針）及び通気針を溶解液注入針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるので別の場所に刺すこと。
2. 点滴輸注する場合、吊りさげた後に通気針を刺してご使用ください。
3. 溶解液注入針を刺入したままで長時間放置しないこと。
4. 溶解液注入針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元 **日本製薬株式会社**
東京都中央区明石町８番１号
販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目１番１号

R16　　F0A0

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

**2018年 8 月改訂（第36版）D31
*2018年 2 月改訂

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 0.5g/10mL
献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 1g/20mL
献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 2.5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 5g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 10g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

Venoglobulin® IH 5% I.V. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年9月				2013年5月
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月	2013年7月
再評価結果	2001年8月				—
再審査結果	2003年6月				—
* 効能追加	2018年2月				

貯　　法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から2年
（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は，貴重な人血液を原料として製剤化したものである．原料となった血液を採取する際には，問診，感染症関連の検査を実施するとともに，製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し，感染症に対する安全対策を講じているが，人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため，疾病の治療上の必要性を十分に検討の上，必要最小限の使用にとどめること．（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
（1）本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
（2）遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず，低血糖症等が発現し，肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある．〕

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		500mg製剤（10mL）	1,000mg製剤（20mL）	2,500mg製剤（50mL）	5,000mg製剤（100mL）	10,000mg製剤（200mL）
有効成分〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物〔1瓶中〕	D-ソルビトール	474mg	948mg	2,370mg	4,740mg	9,480mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である．					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）					
備考	人免疫グロブリンGは，ヒト血液に由来する．（採血国：日本，採血の区別：献血）					

【効能・効果】

●500mg製剤（10mL），1,000mg製剤（20mL），2,500mg製剤（50mL），5,000mg製剤（100mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

●10,000mg製剤（200mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 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. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
11. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）

＊＜参考＞規格別の効能の有無

効能・効果	500mg製剤（10mL）	1,000mg製剤（20mL）	2,500mg製剤（50mL）	5,000mg製剤（100mL）	10,000mg製剤（200mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり				
2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり				
3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4. 川崎病の急性期	効能あり				
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（筋力低下の改善）	効能あり				
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（進行抑制）	効能あり				
8. 全身型重症筋無力症	効能あり				
9. 天疱瘡	効能あり				
10. IgG2値低下を伴う，反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし
11. 水疱性類天疱瘡	効能あり				
12. ギラン・バレー症候群	効能あり				

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

（1）**重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合**は，適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること．

（2）**川崎病に用いる場合**は，発病後7日以内に投与を開始することが望ましい．

（3）**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合**は，原則として，下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること．

［ステロイド剤が効果不十分の判断基準］

①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合

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

②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合

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

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

＊（5）**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は，「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの，症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること．

（6）**全身型重症筋無力症に用いる場合**は，ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること．また，本剤による治療を行う前に，胸腺摘除術の実施を考慮すること．（臨床試験では，プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上，又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり，現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し，本剤の有効性及び安全性が検討されている．〔【臨床成績】6. の項参照〕）

（7）**天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

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

（9）**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること．

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上，又は，急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること．

・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること．

・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること．

＊（10）**水疱性類天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を7～21日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する．なお，直接静注する場合は，きわ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．患者の状態によって適宜増減する．

・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回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する．

・特発性血小板減少性紫斑病：

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

・川崎病の急性期：

通常，人免疫グロブリンGとして1日に400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注，若しくは人免疫グロブリンGとして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適宜減量する．

・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）：

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

・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日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する．

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

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

・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）：

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

・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：

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

・**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る)**：
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重，2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する．投与間隔は，通常，4週間とする．
・**水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**：
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する．
・**ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)**：
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する．

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)．
＊(2)**投与速度**：
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内，また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので，これらの時間帯については特に注意すること．
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し，副作用等の異常所見が認められなければ，徐々に速度を上げてもよい．ただし，0.06mL/kg/分を超えないこと．2日目以降は，前日に耐容した速度で投与することができる．
②**川崎病の患者に対し，2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合**は，基本的には①の投与速度を遵守することとするが，急激な循環血液量の増大に注意し，12時間以上かけて点滴静注すること．
(3)**低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は，血清IgGトラフ値を参考に，基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて，投与量，投与間隔を調節する必要があることを考慮すること．
(4)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において，少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)．
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善**は，本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので，投与後の経過を十分に観察し，本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと．
(6)**天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善**は，本剤投与終了4週後までに認められることがあるので，投与後の経過を十分に観察し，本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと．
(7)**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，本剤の投与は6回を目安とすること．なお，投与を再開する場合には，対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し，本剤投与の要否を判断すること．

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある．〕
(2)腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある．〕
(3)脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある．〕
(4)血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある．〕
(5)溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある．〕
(6)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない．感染した場合には，持続性の貧血を起こすことがある．〕
(7)心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある．〕

2. 重要な基本的注意
患者への説明：本剤の使用にあたっては，疾病の治療における本剤の必要性とともに，本剤の製造に際し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，血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを，患者に対して説明し，理解を得るよう努めること．
(1)本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体，抗HIV-2抗体，抗HTLV-1抗体陰性で，かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している．更に，HBV，HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理，DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において60℃，10時間の液状加熱処理，ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること．
1)血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること．
2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること．
(2)**ショック**等重篤な副作用を起こすことがあるので，注意して使用し，経過を十分観察すること．特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに，経過を十分に観察すること．(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
(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，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある．
(4)本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
(5)小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること．
(6)川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合，AST(GOT)，ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので，投与後の観察を十分に行うこと．
(7)川崎病の患者における追加投与は，本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で，症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと．〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない．〕
(8)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において，本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には，治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で，本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)．
＊(9)本剤を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)に対して用いる場合，以下の点に注意すること．
1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性，安全性は確立していないことに留意すること．
3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること．
4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること．
(10)本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
(11)ギラン・バレー症候群においては，筋力低下の改善が認められた後，再燃することがあるので，その場合には本剤の再投与を含め，適切な処置を考慮すること．

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン 等	本剤の投与を受けた者は，生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので，生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること．また，生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は，投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい．なお，特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，川崎病，多発性筋炎・皮膚筋炎，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)，全身型重症筋無力症，天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ギラン・バレー症候群に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は，原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること．	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．

4. 副作用
・低並びに無ガンマグロブリン血症※：
15例中4例(26.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，悪心2件(13.3%)，嘔吐2件(13.3%)であった(承認時)．
※「通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する．症状によって適宜増量する．」に従って投与された際の副作用発現状況である．

・重症感染症における抗生物質との併用：
26例中副作用は認められなかった(承認時)．

・特発性血小板減少性紫斑病：
15例中副作用は認められなかった(承認時)．

・川崎病：
311例中16例(5.1%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱7件(2.3%)，悪寒5件(1.6%)，振戦3件(1.0%)であった(承認時)．
また，承認後の使用成績調査では，2,044例中224例(11.0%)に副作用が認められた．主な副作用は，悪寒70件(3.4%)，肝機能異常40件(2.0%)，AST(GOT)増加36件(1.8%)，発熱28件(1.4%)であった(再審査終了時)．

・多発性筋炎・皮膚筋炎：
52例中27例(51.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，γ-GTP増加7件(13.5%)，ALT(GPT)増加5件(9.6%)，AST(GOT)増加5件(9.6%)であった(承認時)．

・全身型重症筋無力症：
23例中14例(60.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，ALT(GPT)増加7件(30.4%)，AST(GOT)増加6件(26.1%)，発疹3件(13.0%)，γ-GTP増加3件(13.0%)であった(承認時)．

・血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：
39例中11例(28.2%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱9件(23.1%)，蒼白4件(10.3%)，振戦3件(7.7%)であった(承認時)．

・ギラン・バレー症候群：
21例中18例(85.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(33.3%)，異汗性湿疹4件(19.0%)，肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時)．

なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は11.0%(224例/2,044例)で，そのうちショック0.8%(16例18件)，ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ，血圧低下等)2.7%(56例67件)であり，重篤な副作用の発現率は2.9%(59例84件)であった．また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例268件)で，そのうちショック17例/1,000kg(72例79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)26例/1,000kg(111例130件)であった．

(1)重大な副作用

1)**ショック，アナフィラキシー**(0.1～5%未満)：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

2)**肝機能障害**(0.1～5%未満)，**黄疸**(頻度不明)：AST(GOT)，ALT(GPT)，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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．

3)**無菌性髄膜炎**(0.1～5%未満)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

4)**急性腎障害**(頻度不明)：急性腎障害があらわれることがあるので，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値(BUN，血清クレアチニン等)の悪化，尿量減少が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，急性腎障害の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．

5)**血小板減少**(頻度不明)：血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと．

6)**肺水腫**(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7)**血栓塞栓症**(頻度不明)：大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状(めまい，意識障害，四肢麻痺等)，胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

8)**心不全**(頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2)その他の副作用
下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと．

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注]		発疹，蕁麻疹	顔面潮紅，局所性浮腫	瘙痒感，全身発赤，汗疱
精神神経系[注]		振戦，痙攣	傾眠	意識障害，不穏，しびれ
循環器[注]		顔色不良，四肢冷感	血圧上昇，徐脈	
肝臓	肝機能検査値の異常〔AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP，Al-Pの上昇等〕			
呼吸器			咳嗽	喘息様症状，低酸素血症
消化器		悪心，嘔吐，下痢	腹痛	
血液			好中球減少	白血球減少，好酸球増多，溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，体温低下	四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK(CPK)上昇，ほてり，不機嫌，静脈炎

注)このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与
(1)一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

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

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害(流産，胎児水腫，胎児死亡)が起こる可能性がある．〕

7. 小児等への投与
低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない．

8. 臨床検査結果に及ぼす影響
本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おり，投与後の血中にこれら免疫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．

9. 適用上の注意
(1)調製時：
1)他剤との混合注射を避けること．
2)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ため)．

(2)投与時：
1)室温程度に戻した後投与すること．
2)不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない．
3)本剤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．
4)静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．[乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部位を中心に皮膚潰瘍，皮膚壊死があらわれた例が報告されている．]

【薬物動態】
低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±3日及び28±6日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

【臨床成績】
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症[2]
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．

2. 重症感染症[3]
再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．
解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率はIVIG群61.5％(163/265)，対照群47.3％(113/239)であった．

3. 特発性血小板減少性紫斑病[4]
特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について，5万/mm^{3}以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％(4/5)，成人で66.7％(6/9)，合計71.4％(10/14)であった．

＊4. 川崎病[5,6]
多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，5日間連日投与群の有効率は，95.4％(145/152)であり，200mg/kg体重/日，5日間連日投与群の87.1％(128/147)に比し，有意に優れていた(差の95％信頼区間4.0～10.8％)[5]．
海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日，4日間連日投与群／2g/kg体重単回投与群)は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94(p＝0.045)，1.84(p＝0.099)，登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33(p＝0.067)，1.67(p＝0.307)であったと報告されている[6]．
上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎[7]
ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験(G群：第1期本剤，第2期プラセボ，P群：第1期プラセボ，第2期本剤)において，400mg/kg体重を5日間投与した．その結果，第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり，G群(本剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p＝0.0004)．なお，第1期でのMMT合計スコア変化量は，G群(本剤)でP群(プラセボ)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　第1期のG群(本剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群 (本剤，12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [−4.8，8.5]
P群 (プラセボ，14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. 全身型重症筋無力症[8]
既存治療(ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した．本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3～5回実施した結果，最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定，p<0.0001)．
なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では，本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
本剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	−3.3±3.4	0.2 [−2.1，2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	−3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制[9]
血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して，本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％(26/33)であった．また，本剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した．

8. ギラン・バレー症候群[10]
重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果，投与後4週目にHughesの運動機能尺度(Functional Grade)が1段階以上改善した症例の割合(有効率)は71.4％(15/21例)であった．

【薬効薬理】
1. 抗体活性[11]
本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．この抗体活性は対照として用いた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等であった．

2. オプソニン効果[12]
本剤のオプソニン効果(食菌促進効果，殺菌促進効果)は，*in vitro*において，対照として用いた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等であった．

3. 補体共存下の殺菌効果[12]
本剤はFc部分を完全に保持しているため，補体の正常な活性化能を有する．補体共存下における大腸菌の殺菌効果は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等であった．

4. 血小板減少抑制効果[13]
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて，用量依存的に血小板数の減少が抑制された．

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果[14]
LCWE(*Lactobacillus casei*から抽出したcell wall extract)誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し，同種IgGは抑制効果を示した．

6. 筋炎に対する効果[15]
C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて，プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．

7. 実験的重症筋無力症に対する効果[16]
本剤投与により，ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて，歩行機能の低下を改善した．

8. IgG2による細菌数の減少促進効果[17]
肺炎球菌臨床分離株に対して，4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し，好中球の貪食作用を促進するとともに，マウス血液中からの細菌数の減少を早めた．

【取扱い上の注意】
記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから，本剤を投与した場合は，医薬品名(販売名)，その製造番号(ロット番号)，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．

**【承認条件】

1. **川崎病**
   急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重１回投与での副作用発現，臨床効果等に関するデータを収集する目的で，適切な市販後調査を実施すること．
2. **全身型重症筋無力症**
   全身型重症筋無力症について，国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，原則として全症例を対象に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．

【包　装】

献血ヴェノグロブリンIH5%静注0.5g/10mL	10mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注1g/20mL	20mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注5g/100mL	100mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH5%静注10g/200mL	200mL	1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. **主要文献**

1）兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**（3）：1273-1282
2）Liese J. G, et al.：Am J Dis Child　1992；**146**（3）：335-339
3）正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**（3）：199-217
4）安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**（3）：1295-1301
5）森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6）Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7）Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol. 2012；**22**：382-393
8）日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9）崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**（2）：70-79
10）日本血液製剤機構：内部資料(ギラン・バレー症候群を対象とした第Ⅲ相試験)
11）土居卓治　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：3999-4004
12）中島常隆　他：基礎と臨床　1991；**25**(13)：4005-4009
13）禿　英樹　他：新薬と臨床　2008；**57**(10)：1632-1640
14）沖津祥子　他：炎症　1996；**16**（6）：395-402
15）日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
16）日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
17）中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌　1998；**46**（6）：223-229

2. **文献請求先**
   主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい．
   一般社団法人 日本血液製剤機構　くすり相談室
   〒105-6107　東京都港区浜松町 2－4－1
   電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています．

製造販売元
一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

A

(2018-8)

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.8.1　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

CSL ベーリング株式会社

CSL Behring

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（液状静注用人免疫グロブリン製剤）

ピリヴィジェン 10%点滴静注 5g/50mL
ピリヴィジェン 10%点滴静注 10g/100mL
ピリヴィジェン 10%点滴静注 20g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
pH4 処理酸性人免疫グロブリン

Privigen 10% I.V. Drip Infusion 5g/50mL
Privigen 10% I.V. Drip Infusion 10g/100mL
Privigen 10% I.V. Drip Infusion 20g/200mL

貯　　法：遮光、凍結を避けて 2～25℃で保存
有効期間：製造日から 36 箇月
最終有効年月日は外箱及びラベルに表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	5g/50mL	
	10g/100mL	
	20g/200mL	
薬価収載	201●年●月	
販売開始	201●年●月	
国際誕生	2007 年 7 月	

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・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、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分にショックの既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する液剤である。

成分		1 バイアル中の分量			備考
		50mL	100mL	200mL	
有効成分	人免疫グロブリン G	5g	10g	20g	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ、オーストリア、ポーランド 採血の区分注）：献血及び 採血国：米国、スイス 採血の区分注）：非献血
添加物	L-プロリン	1.44g	2.88g	5.76g	
	pH 調節剤				

注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 性状

本剤は、無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤である。
pH：4.60～5.00
浸透圧比：0.8～1.5（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
本剤を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

【用法及び用量】

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（4mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000mg（10mL）/kg 体重を 1 日」又は「500mg（5mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
1. 投与速度：
初回の投与開始から約 30 分は 0.3mL/kg 体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を 4.8mL/kg 体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。
ショック等の副作用は初日の投与開始 30 分以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること。
2.「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」は、本剤投与 4 週後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与後 4 週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
(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。］
(3)腎障害のある患者［腎機能を悪化させるおそれがある。］
(4)脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者［大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。］
(5)血栓塞栓症の危険性の高い患者［大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。］
(6)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。］
(7)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)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)高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者［添加物として L-プロリンを含有するため、症状を悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

［患者への説明］
本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し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、血液を原料等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。
(1)本剤の原料等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、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV 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。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。
その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH4 処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
(2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
(3)ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉を参照）
(4)本剤による治療に際し、以下の点に注意すること。
1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。
4)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン（麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、大量療法（200mg/kg 体重以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヵ月以上）延期すること。	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。

4. 副作用

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、235 例（日本人 15 例を含む）中 77 例（32.8%、日本人 7 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 30 例（12.8%）、溶血 11 例（4.7%）、悪心 10 例（4.3%）、高血圧 8 例（3.4%）、無力症 5 例（2.1%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー反応（頻度不明）…ショック、アナフィラキシー等のアナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、びまん性紅斑を伴う全身潮紅、胸部不快感、頻脈、低血圧、喘鳴、喘息、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。

2) 溶血性貧血（0.4%）…本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有するため、血液型が O 型以外の患者への大量投与により、溶血性貧血があらわれる可能性がある。観察を十分に行い、溶血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。

3) 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）…静注用人免疫グロブリン製剤において、大量投与により無菌性髄膜炎症候群が報告されている。無菌性髄膜炎の症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 血栓塞栓症（0.4%）…大量投与例で血液粘度の上昇等により、心筋梗塞、脳血管障害（脳卒中を含む）、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、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[「慎重投与」(4)(5)及び「高齢者への投与」(2)参照]

5) 急性腎障害（0.4%）…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とともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎障害の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

6)肺水腫（頻度不明）…肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)血小板減少（頻度不明）…血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

8)肝機能障害、黄疸（頻度不明）…AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明§
血液及びリンパ系障害	溶血、白血球減少症	貧血	赤血球大小不同症、小赤血球症、血小板増加症、好中球数減少
免疫系障害		過敏症	
神経系障害	頭痛、片頭痛、浮動性めまい、回転性めまい	傾眠、緊張性頭痛、振戦	副鼻腔炎に伴う頭痛、頭部不快感
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害	高血圧	ほてり、末梢血管障害、血管炎	潮紅、充血、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	胸痛、胸部不快感、呼吸時疼痛
胃腸障害	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、斑状丘疹状皮疹	そう痒症、皮膚剥脱、蕁麻疹	皮膚障害、紅斑
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	筋肉痛、筋骨格硬直、筋骨格痛
腎及び尿路障害			蛋白尿、血中クレアチニン増加
一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症、発熱、疲労、悪寒、インフルエンザ様疾患、疼痛	背部痛、筋力低下	四肢痛、関節痛、頚部痛、顔面痛、上咽頭炎、咽喉頭疼痛、口腔咽頭水疱形成、咽喉絞扼感、注射部位疼痛
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加	ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、クームス試験陽性

報告頻度は国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験に基づく

§：頻度不明は市販後の報告及びその他の臨床試験に基づく

5.高齢者への投与

(1)一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。］

7.小児等への投与

18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

8.臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中の各種抗体が一時的に上昇するため、血清学的検査で偽陽性を示すことがある。また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体（抗A、抗B及び抗D抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

9.適用上の注意

(1)調製時：

1)他の製剤との混注は避けること。

2)本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、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蛋白であり、保存剤を含有していないため）。

3)本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。

(2)投与時：

1)室温程度に戻した後投与すること。

2)不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

【薬物動態】[1)]

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（多施設共同二重盲検試験）において、Day 1に導入用量（2g/kg体重）を2～5日間に分割して投与し、その後3週ごとに1g/kg体重の維持用量を投与したところ、Day 1（ベースライン）からDay 5までに血清IgGトラフ濃度の平均値は12.7±3.2g/L（日本人患者：15.4±3.1g/L）から33.2±6.9g/L（日本人患者：34.3±4.2g/L）まで上昇した。Week 7で、3週ごとに維持用量（1g/kg体重）を1日又は2日かけて投与する維持療法の2回目の投与前にIgGトラフ濃度の平均値は17.7±4.0g/L（日本人患者：18.6±2.6g/L）となり、その後Week 7からWeek 13（日本人患者：Week 10）まで安定的に推移した。

【臨床成績】

1.慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善（国際共同第Ⅲ相試験における無作為化前期間の急性期治療）[2)]

静注用人免疫グロブリン製剤（IVIG）休薬期間（IVIGを投与しない最長12週の期間）後、IVIG休薬期間中に慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の臨床症状が悪化した成人患者207例（日本人患者15例を含む）に急性期治療として本剤2g/kg体重を連続する2～5日間に分割して静脈内投与し（無作為化前期間の急性期治療）、本剤1g/kg体重を1日又は0.5g/kg体重を2日連日で3週ごとにWeek 4からWeek 10又はWeek 13まで静脈内投与した（無作為化前期間の維持療法）。その後、無作為化の後に、異なる2用量の人免疫グロブリン（0.2g/kg体重又は0.4g/kg体重）又はプラセボを皮下投与した（無作為化後期間）。

急性期治療後の来院別のレスポンダー（調整INCATスコアの1ポイント以上の改善と定義）の割合は以下のと

おりであった。

レスポンダー数（%）	日本人（N=15）	全体（N=207）
Week4	5 (33.3)	103 (49.8)

また、IVIG 休薬期間の INCAT スコアの悪化及び本剤再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、日本人患者のレスポンダー率は 83.3%（5/6 例）であった。

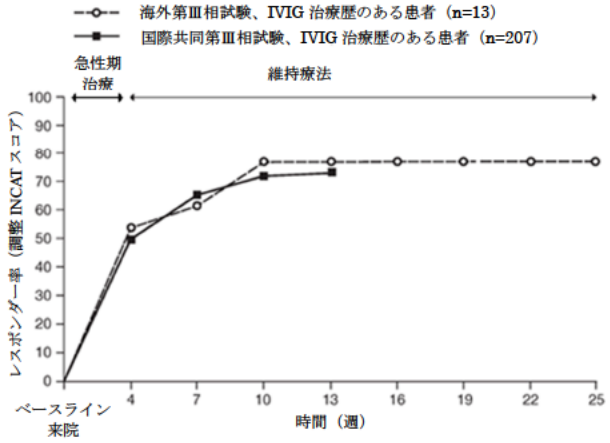
2. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（国際共同第Ⅲ相試験における無作為化前期間の維持療法） [2)]

維持療法後の来院別のレスポンダー（調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の改善と定義）の割合は以下のとおりであった。

レスポンダー数（%）	日本人（N=15）	全体（N=207）
Week7	NA	135 (65.2)
Week10	6 (40.0)	149 (72.0)
Week13	6 (40.0)	151 (72.9)

また、IVIG 休薬期間の INCAT スコアの悪化及び本剤再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、維持療法期間の日本人患者のレスポンダー率は 100.0%（6/6 例）であった。

IVIG 治療歴のある患者の来院別のレスポンダー率（調整 INCAT スコア）（海外第Ⅲ相試験：最大の解析対象集団、国際共同第Ⅲ相試験：無作為化前安全性解析対象集団）



【薬効薬理】

脱髄性疾患モデルに対する作用 [3)]

本剤に含有されている IgG は正常な Fc 及び Fab 領域機能を保持している。本剤はラット実験的アレルギー性脳脊髄炎モデルに対して症状の発現及び進行を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

本剤は、L-プロリンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリンで、無色澄明～淡黄色の僅かに白濁した液剤である。

本剤は、25μg/mL 以下の IgA を含む。

IgG サブクラスの分布は以下の通りである。

IgG1　67.8%
IgG2　28.7%
IgG3　2.3%
IgG4　1.2%

【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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

【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。

【包装】

ピリヴィジェン 10%点滴静注 5g/50mL　1 バイアル
ピリヴィジェン 10%点滴静注 10g/100mL　1 バイアル
ピリヴィジェン 10%点滴静注 20g/200mL　1 バイアル

【主要文献】

1) 社内資料：臨床概要（臨床薬理試験）
2) 社内資料：臨床概要（臨床的有効性）
3) 社内資料：非臨床試験の概要（薬理試験）

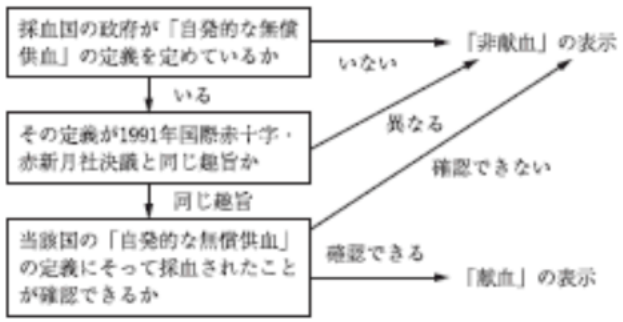
【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

CSL ベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目 7 番 12 号
電話：0120-534-587

【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。



製造販売（輸入）：
CSLベーリング株式会社
東京都江東区東雲一丁目 7 番12号

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.8.2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

CSL ベーリング株式会社

目次

1.8.2. 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠 4
1.8.2.1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1.1. 効能又は効果（案） 4
1.8.2.1.2. 効能又は効果の設定根拠 4
1.8.2.2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.2.1. 用法及び用量（案） 9
1.8.2.2.2. 用法及び用量の設定根拠 9
1.8.2.3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 13
1.8.2.3.1. 禁忌 13
1.8.2.3.1.1. 禁忌（案） 13
1.8.2.3.1.2. 禁忌の設定根拠 13
1.8.2.3.2. 効能又は効果に関連する使用上の注意 13
1.8.2.3.2.1. 効能又は効果に関連する使用上の注意（案） 13
1.8.2.3.2.2. 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠 14
1.8.2.3.3. 用法及び用量に関連する使用上の注意 14
1.8.2.3.3.1. 用法及び用量に関連する使用上の注意（案） 14
1.8.2.3.3.2. 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠 14
1.8.2.3.4. 慎重投与 14
1.8.2.3.4.1. 慎重投与（案） 14
1.8.2.3.4.2. 慎重投与の設定根拠 15
1.8.2.3.5. 重要な基本的注意 15
1.8.2.3.5.1. 重要な基本的注意（案） 15
1.8.2.3.5.2. 重要な基本的注意の設定根拠 17
1.8.2.3.6. 相互作用 17
1.8.2.3.6.1. 相互作用（案） 17
1.8.2.3.6.2. 相互作用の設定根拠 18
1.8.2.3.7. 副作用 18
1.8.2.3.7.1. 副作用（案） 18
1.8.2.3.7.2. 副作用の設定根拠 20
1.8.2.3.8. 高齢者への投与 20
1.8.2.3.8.1. 高齢者への投与（案） 20
1.8.2.3.8.2. 高齢者への投与の設定根拠 20
1.8.2.3.9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 21
1.8.2.3.9.1. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 21

1.8.2.3.9.2.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 21
1.8.2.3.10.　小児等への投与 21
1.8.2.3.10.1.　小児等への投与（案） 21
1.8.2.3.10.2.　小児等への投与の設定根拠 21
1.8.2.3.11.　臨床検査結果に及ぼす影響 21
1.8.2.3.11.1.　臨床検査結果に及ぼす影響（案） 21
1.8.2.3.11.2.　臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠 22
1.8.2.3.12.　適用上の注意 22
1.8.2.3.12.1.　適用上の注意（案） 22
1.8.2.3.12.2.　適用上の注意の設定根拠 22

1.8.2. 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.1.　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1.　効能又は効果（案）

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

1.8.2.1.2.　効能又は効果の設定根拠

本剤の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）患者の急性期治療並びに維持療法の有効性及び安全性は、海外臨床試験である IgPro10_3001 試験（PRIMA 試験。以下、3001 試験）及び日本人被験者も含めて実施された国際共同臨床試験の IgPro20_3003 試験（PATH 試験。以下、3003 試験）で評価した。

なお、本剤とほぼ同じ製造工程で得る同じ内因性の有効成分（IgG）を含有する皮下注用人免疫グロブリン 20%液剤（IgPro20［ハイゼントラ 20%皮下注］）を用いた皮下投与期間の結果（3003 試験）についても、CIDP 被験者における維持療法の継続的な有効性及び安全性を裏付けるために概要を示した。

急性期治療

急性期治療では、3001 試験及び 3003 試験のいずれにおいても CIDP 患者に本剤 2,000 mg/kg 体重を連続する 2～5 日間に分割して静脈内投与（3003 試験の日本人被験者は、連続する 5 日間に分割して投与）し Week 4 で有効性を評価した。

（1） 効能又は効果の設定根拠／急性期治療

1） 3001 試験の結果／急性期治療

3001 試験では CIDP 患者 28 例（静注用人免疫グロブリン［IVIG］治療歴のある患者 13 例、及び IVIG 治療歴のない患者 15 例）に本剤を投与した。Week 4 でのレスポンダー（調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の改善と定義）の割合（レスポンダー率）は、全体集団（FAS）で 32.1%（28 例中 9 例）であった（IVIG 治療歴のある患者：53.8%［13 例中 7 例］、IVIG 治療歴のない患者：13.3%［15 例中 2 例］）。調整 INCAT スコアでの初回反応までの時間は、IVIG 治療歴のある患者の中央値は 3 週（25 パーセンタイル値：3 週、75 パーセンタイル値：9 週）であり、また、IVIG 治療歴のない患者の中央値は 18 週（25 パーセンタイル値：6 週、75 パーセンタイル値：推定不能）であった。

MRC 合計スコアを指標とした場合のレスポンダー（3 ポイント以上改善）は 12 例（IVIG 治療歴のある患者：7 例、IVIG 治療歴のない患者：5 例）であった。ベ

ースラインから Week 4 までの INCAT スコア、利き手の握力及び MRC 合計スコアの変化量の平均±標準偏差は、それぞれ－0.8 ± 1.29（IVIG 治療歴のある患者：－1.5 ± 1.56、IVIG 治療歴のない患者：－0.1 ± 0.35）、11.5 ± 27.25 kPa（IVIG 治療歴のある患者：11.4 ± 19.84 kPa、IVIG 治療歴のない患者：11.5 ± 33.09 kPa）及び 4.7 ± 6.10（IVIG 治療歴のある患者：5.5 ± 5.72、IVIG 治療歴のない患者：3.9 ± 6.52）であった。

IVIG 治療歴のない被験者は、IVIG 治療歴のある被験者に比べて本剤に対する反応が低く、反応が遅延することが示されたが、Week 4 時点での MRC 合計スコア及び平均握力は、IVIG 治療歴のある被験者及び IVIG 治療歴のない被験者のいずれにおいても臨床的に意味のある改善が認められた。

また、レスポンダーの 50.0%（18 例中 9 例）（IVIG 治療歴のある被験者：70.0%［10 例中 7 例］／IVIG 治療歴のない被験者：25.0%［8 例中 2 例］）は、Week 4 の時点で調整 INCAT での初回反応を示した。

2） 3003 試験の結果／急性期治療

3003 試験では CIDP 患者 207 例（全例が IVIG 治療歴のある被験者）に本剤を投与した。Week 4 時点でのレスポンダー率は 49.8%（207 例中 103 例）であったが、IVIG 休薬期間の INCAT スコアの悪化及び本剤再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、急性期治療後（Week 4 で）68.2%（151 例中 103 例）の患者が調整 INCAT スコアでの反応を示した。

調整 INCAT スコアにおける初回反応までの時間の中央値は、26 日／3.7 週（25 パーセンタイル値：22 日／3.1 週、75 パーセンタイル値：66 日／9.4 週）であった。

日本人被験者では、33.3%（15 例中 5 例）が急性期治療後（Week 4）に反応を示したが、IVIG 休薬期間の INCAT スコアの悪化及び本剤再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、日本人被験者のレスポンダー率は 83.3%（6 例中 5 例）であった。

初回反応までの時間の中央値は、日本人被験者では推定不能であったが、レスポンダーは全例が初回導入投与後に反応を示した。

いずれかの有効性評価項目（調整 INCAT スコア、利き手の握力、MRC 合計スコア、R-ODS パーセンタイルスコア）での初回反応までの時間の中央値は、日本人被験者と全体集団で同様であった（日本人被験者 22.0 日、全体集団 23.0 日）。

INCAT スコア、利き手の握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコア（3003 試験のみ）のベースラインから Week 4 までの変化量の平均±標準偏差は、それぞれ－0.9 ± 1.10（日本人被験者：－0.8 ± 0.97）、8.0 ± 13.89 kPa

（日本人被験者：16.6 ± 12.38 kPa）、2.8 ± 4.27（日本人被験者：5.9 ± 6.17）及び 5.1 ± 9.78（日本人被験者：9.3 ± 13.18）であった。

日本人被験者は全体集団と人口統計学的特性（年齢、体重、男女の割合）が異なり、疾患の罹病期間が短かったものの、急性期治療に対する全体集団の反応と同様の反応が認められた。

（2） 結論／急性期治療

以上、3001 試験及び 3003 試験において総合的に CIDP 患者における本剤の急性期治療の有効性（Week 4 時点）が確認された。3001 試験において、IVIG 治療歴のない被験者は、IVIG 治療歴のある被験者に比べて本剤に対する調整 INCAT スコアでの反応が低く、遅延することが示されたが、Week 4 時点での MRC 合計スコア及び平均握力は、IVIG 治療歴のある被験者及び IVIG 治療歴のない被験者のいずれにおいても臨床的に意味のある改善が認められた。また、3003 試験の急性期治療における本剤の反応に日本人被験者と全体集団との間に臨床的に意義のある差異は観察されなかったことから、これら急性期治療の有効性は日本人 CIDP 患者においても同様であることが示唆された。

よって､本剤の効能又は効果を｢慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善｣と設定した。

維持療法

維持療法では、CIDP 患者に本剤 1,000 mg/kg 体重を 1 日又は 500 mg/kg 体重を 2 日連日で 3 週ごとに、3001 試験では、Week 4 から Week 22 まで 7 回静脈内投与（3001 試験における維持療法）し Week 25 又は最終試験来院時に評価した。3003 試験では、Week 4 から Week 10（若しくは Week13）まで 3 回又は 4 回静脈内投与（3003 試験における維持療法）し評価した。

また、CIDP 患者における維持療法の継続的な有効性及び安全性を裏付けるため、IgPro20 を用いた皮下投与期間（3003 試験）の評価も示した。

（1） 効能又は効果の設定根拠／維持療法

1） 3001 試験の結果／維持療法

3001 試験における 21 週の投与期間中に、本剤の導入用量 2,000 mg/kg 体重を投与（急性期治療）後、3 週ごとに維持用量 1,000 mg/kg 体重を投与（維持療法）した結果、Week 25 又は試験中止前の最後の試験来院までの全体集団（FAS）のレスポンダー率（調整 INCAT スコアの 1 ポイント以上の改善と定義）は 60.7%（28 例中 17 例）（95%信頼区間下限 : 42.4%）であった（IVIG 治療歴のある患者 : 76.9%［13 例中 10 例］、IVIG 治療歴のない患者：46.7%［15 例中 7 例］）。IVIG 治療歴

のない被験者でのレスポンダー率は全体集団及び IVIG 治療歴のある被験者に比べて低値であったが、その他の有効性評価項目（MRC 合計スコア、平均握力）において、いずれの群でも臨床的に意味のある改善が認められた。

調整 INCAT スコアにおける初回反応までの時間の全体集団の中央値は 7.5 週であった。IVIG 治療歴のある被験者では調整 INCAT スコアでの初回反応がより早く認められ（3 週）、IVIG 治療歴のない被験者ではより後だった（18 週）。初回改善までの時間の中央値をレスポンダーのみに限定した場合、すべてのレスポンダーが IVIG 治療歴のある患者では Week 10、IVIG 治療歴のない患者では Week 19 までに改善を示した。

MRC 合計スコアを指標とした場合の全体集団のレスポンダー率（MRC 合計スコアの 3 ポイント以上の改善と定義）は 84.8%（IVIG 治療歴のある患者 : 81.5%、IVIG 治療歴のない患者：86.7%）であり、1 例（Week 16）を除くすべてのレスポンダーが Week 10 までに改善を示した。MRC 合計スコアでの初回反応までの時間の全体集団の中央値は 6 週（IVIG 治療歴のある被験者 : 3 週／IVIG 治療歴のない被験者：6 週）であった。

ベースラインから Week 25 又は試験終了来院までの INCAT スコア、利き手の握力及び MRC 合計スコアの変化量の平均±標準偏差は、それぞれ－1.4 ± 1.45（IVIG 治療歴のある患者 : －1.8 ± 1.42、IVIG 治療歴のない患者 : －1.1 ± 1.44）、14.1 ± 34.39 kPa（IVIG 治療歴のある患者 : 10.8 ± 22.61 kPa、IVIG 治療歴のない患者 : 17.0 ± 42.71）及び 6.9 ± 7.28（IVIG 治療歴のある患者 : 6.1 ± 5.56、IVIG 治療歴のない患者：7.7 ± 8.62）であった。

3001 試験の全体集団では、レスポンダー（Week 25 時点）の 50.0%が急性期治療後（Week 4 時点での評価）に反応を示した。

2） 3003 試験の結果／維持療法

3003 試験では、Week 13 での調整 INCAT スコアによるレスポンダー率は 72.9%（207 例中 151 例）であった。2 例（Week 13）を除くすべてのレスポンダーが Week 10 までに改善を示した。

日本人被験者では、Week 13 での全レスポンダー率は 40.0%（15 例中 6 例）であったが、IVIG 休薬期間の INCAT スコアの悪化及び本剤再安定化期間の INCAT スコアの改善のみを考慮した場合、維持療法期間の日本人患者のレスポンダー率は 100.0%（6 例中 6 例）であった。

調整 INCAT スコアにおける初回反応までの時間の中央値は 26.0 日／3.7 週（25 パーセンタイル値 : 22.0 日／3.1 週、75 パーセンタイル値 : 66.0 日／9.4 週）であった。日本人患者では、初回反応までの時間の中央値は推定できなかったが、レ

スポンダーはすべて初回の導入用量の投与後に反応を示した。Week 10 での INCAT スコア、利き手の握力、MRC 合計スコア及び R-ODS パーセンタイルスコア（3003 試験のみ）の変化量の平均±標準偏差は、それぞれ-1.2 ± 1.12（日本人患者［13 例］: -0.5 ± 1.27）、12.2 ± 16.18 kPa（日本人患者［13 例］: 15.9 ± 19.44 kPa）、3.6 ± 4.34（日本人患者［13 例］: 4.0 ± 7.31）及び 5.7 ± 13.45（日本人患者［12 例］: 10.6 ± 19.75）であり、急性期治療で達成した初回改善が維持療法期間中に良好に維持された。

3003 試験の日本人被験者は全体集団と人口統計学的特性（年齢、体重、男女の割合）が異なり、疾患の罹病期間が短かったものの、維持療法期間中に安定化を維持した被験者の割合も日本人被験者と全体集団で同様であった。

3） 本剤再安定化期間後の継続投与（IgPro20 皮下投与）の結果／維持療法

3003 試験の本剤の再安定化期間に CIDP 安定化を達成した被験者は無作為化され（172 例）、皮下投与期間として 24 週間 0.2 g/kg 体重（57 例）又は 0.4 g/kg 体重（58 例）の IgPro20 若しくはプラセボ（57 例）の投与を受けた。これらの被験者のうち 11 例が日本人であった（0.2 g/kg 体重：3 例、0.4 g/kg 体重：4 例、プラセボ：4 例）。

INCAT スコアは本剤の再安定化期間中に改善、安定化し、IgPro20 を投与すると最長 25 週間及び投与後の最終観察時点まで安定的に推移した。プラセボに割り付けられた被験者の INCAT スコアは悪化した。

CIDP 再発又はその他の理由による試験中止率は IgPro20 の高用量（0.4 g/kg 体重）群及び低用量（0.2 g/kg 体重）群ともに、プラセボ群に比べて統計学的に有意に低く（One-sided Fisher’s exact test：p<0.001［0.4 g/kg 群］、p=0.007［0.2 g/kg 群］）、IgPro20 の 2 用量の投与群間には統計学的な有意差は認められなかった。

また、全体集団において、再安定化期間のベースラインと比較して、投与 4 週目の来院評価時に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上の低下が見られた被験者は 109 例であった。この 109 例のうち、最終投与評価時に調整 INCAT スコアのベースラインからの低下が 0 ポイント以下であった被験者の割合は 8.3%（109 例中 9 例）であった。この結果から、投与 4 週目の来院評価時に調整 INCAT スコアで 1 ポイント以上の低下（改善）が見られた被験者の 90%以上で急性期治療後の改善を維持することが期待できると考えられたことから、本剤の再安定化期間にあらかじめ本剤の投与を受けた被験者で、IgPro20 投与による維持療法の継続的な有効性が示された。

（2） 結論／維持療法

以上、3001 試験及び 3003 試験の CIDP 被験者において急性期治療で達成した初回改善が維持療法期間中に良好に維持されたことにより、CIDP 患者における本剤の維持療法の有効性が確認された。3001 試験において IVIG 治療歴のない被験者でのレスポンダー率は、全体集団及び IVIG 治療歴のある被験者に比べて低値であったが、その他の副次的有効性評価項目（MRC 合計スコア、平均握力）において、いずれの群でも臨床的に意味のある改善が認められたことから、この主要評価項目の結果は支持された。さらに、本剤とほぼ同じ製造工程で製造される IgPro20 を用いた皮下投与期間の結果（3003 試験）から、CIDP 被験者における IgG による維持療法の継続的な有効性及び安全性が裏付けられた。また、3003 試験において総じて日本人被験者と全体集団との間に臨床的に意味のある差異が観察されなかったことから、CIDP 患者における維持療法の有効性は日本人においても同様であると考察できた。

よって、本剤の効能又は効果を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」と設定した。

1.8.2.2.　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1.　用法及び用量（案）

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）

通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

1.8.2.2.2.　用法及び用量の設定根拠

3001 試験及び 3003 試験のいずれの試験においても、急性期治療として本剤 2,000 mg/kg 体重（体重）（導入用量）を連続する 2～5 日間（3003 試験の日本人被験者では 5 日間）に分割して静脈内投与し、その後、維持療法として 1,000 mg/kg 体重（維持用量）を 1 日又は連続する 2 日間で、3 週ごとに、3001 試験では 7 回、3003 試験では 3 回又は 4 回静脈内投与した。3003 試験では、再安定化期間に本剤を静脈内投与し、その後、皮下投与期間に IgPro20 又はプラセボを二重盲検下で皮下投与した。

急性期治療における用法及び用量の設定根拠

急性期治療として、3001試験及び3003試験のいずれにおいても、CIDP患者に本剤2,000 mg/kg体重を連続する2～5日間に分割して静脈内投与（3003試験の日本人被験者においては、連続する5日間に分割して投与）した。

（1） 血清中IgG濃度／急性期治療

検体採取スケジュールが異なるため、急性期治療における3001試験及び3003両試験の血清中IgG濃度の比較は注意を要するものの、急性期治療期間の投与前血清中IgG（トラフ）濃度の平均値は、試験間で概して同程度であった。また3001試験においては、投与前血清中IgG濃度は、ベースライン来院／Day 1の時点ではIVIG治療歴のない被験者で低値であったが、急性期治療期間の投与前血清中IgG濃度は、IVIG治療歴のない被験者と治療歴のある被験者の間で同程度であった。

3003試験では、本剤での急性期治療期間中、日本人被験者15例と非日本人被験者192例の部分集団間で投与前血清中IgG濃度に大きな差はみられなかった。日本人被験者と全被験者の比較においても意味のある差はみられなかった。母集団PKモデルでは、IgPro10投与後の血清中IgGのPKに影響した唯一の共変量は体重であり、地域（日本対その他の国々）及びIVIG治療歴の影響は認められなかった。日本の医療状況を考慮して3003試験での日本人被験者に対する急性期治療は連続する5日間での実施に限定された。

（2） 急性期治療投与時の安全性について／急性期治療

いずれの試験の急性期治療でも、最も発現頻度の高い本剤と因果関係のある有害事象は頭痛であった（3001試験は7例［25.0%］、3003試験の再安定化期間中は19例［9.2%］）。3001試験で次いで発現頻度の高い本剤と因果関係のある有害事象は無力症及び高血圧であった。他の本剤と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の10%未満に発現した。3003試験では、頭痛以外の本剤と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の3%未満に発現した。

3001試験又は3003試験の本剤の再安定化期間に死亡例は認められなかった。3001試験の急性期治療では3例（10.7%）に各1件の重篤な有害事象が発現し、このうち2件（溶血2件）は本剤と因果関係のある事象であった。3003試験では3例（1.4%）に各1件の重篤な有害事象が発現し、このうち2件（片頭痛及び発疹）は本剤と因果関係のある事象であった。これらの試験での重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

3001試験では、急性期治療期間中に2例に各1件の被験者の試験中止に至った有害事象が発現した。いずれの有害事象（溶血2件）も重篤な有害事象であり、本剤と因

果関係のある事象であった。3003 試験の急性期治療期間には被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった。

各試験で急性期治療期間中に発現した特に注目すべき有害事象（IVIG 製剤の過去の臨床試験及び市販後調査で繰り返し発現した有害事象）としては、3001 試験では 2 例（7.1%）に各 1 件の溶血（重度 1 件及び軽度 1 件）が発現し、3003 試験では 5 例（2.4%）に各 1 件の溶血（重度 1 件、中等度 1 件及び軽度 3 件）、1 例に 1 件の溶血性貧血（軽度）が発現した。これら以外の特に注目すべき有害事象は、3003 試験では各 1 例に発疹及び表在性血栓性静脈炎が発現したが、3001 試験では認められなかった。

3003 試験では、日本人被験者 6 例（40.0%）に 12 件の本剤と因果関係のある有害事象が発現した。本剤と因果関係のある有害事象の発現頻度が最も高い器官別大分類（SOC）は、血液およびリンパ系障害、神経系障害及び血管障害（いずれも 2 例、13.3%）であった。日本人被験者 2 例（13.3%）に各 1 件の本剤と因果関係のある頭痛が発現したが、それ以外はいずれも 1 例以下であった。

3001 試験及び 3003 試験では、本剤の急性期治療期間中、新たな臨床的に意味のある安全性所見又は安全性シグナルは認められず、また、有害事象の発現頻度に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

（3） 結論／急性期治療

1.8.2.1.2 で記載したとおり、急性期治療における本剤の有効性が示され、また、3003 試験において本剤の急性期治療期間中、日本人被験者 15 例と非日本人被験者 192 例の部分集団間で投与前血清中 IgG 濃度に大きな差はみられなかった。安全性プロファイルにおいても新たな懸念は認められず、全体集団と比較して日本人被験者に関する新たな安全性の懸念も認められなかった。母集団 PK 解析を用いた内因性要因及び外因性要因の評価により、内因性要因として体重が IgG の CL 及び Vc の有意な予測因子であることが明らかとなったが、IgG の CL 及び Vc を体重で補正した時、日本人被験者と非日本人被験者の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

よって、本剤の急性期治療における用法及び用量を「通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg (4 mL)/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。」と設定した。

維持療法における用法及び用量の設定根拠

維持療法としては、1 g/kg 体重（維持用量）を 1 日又は連続する 2 日間で、3 週ごとに、3001 試験では 7 回、3003 試験では 3 回又は 4 回静脈内投与した。3003 試験では、再安定化期間に本剤を静脈内投与し、その後、皮下投与期間に本剤とほぼ同じ製造工程で製造される IgPro20 又はプラセボを二重盲検下で皮下投与した。

（1） 血清中 IgG 濃度／維持療法

投与前血清中 IgG（トラフ）濃度の平均値は、本剤での急性期治療期間に上昇した後、維持療法期間には安定的に推移し、3001 試験と 3003 試験で同程度であった。また 3001 試験では、血清中 IgG トラフ濃度の平均値は、ベースライン来院／Day 1 の時点では IVIG 治療歴のない被験者で低値であったが、維持療法期間では IVIG 治療歴のない被験者と治療歴のある被験者で同程度であった。

3003 試験では本剤での維持療法期間中、日本人被験者 15 例と非日本人被験者 192 例の部分集団間で投与前血清中 IgG 濃度に大きな差はみられなかった。日本人被験者と全被験者の比較においても意味のある差はみられなかった。

（2） 維持療法投与時の安全性について／維持療法

いずれの試験でも、維持療法期間で最も発現頻度の高い本剤と因果関係のある有害事象は頭痛であった（3001 試験は 4 例［14.3%］、3003 試験の本剤の再安定化期間は 7 例［3.5%］）。3001 試験で次いで発現頻度の高い本剤と因果関係のある有害事象は高血圧及び白血球減少症であった。本剤と因果関係のある他の有害事象はいずれも被験者の 5%未満に発現した。3003 試験では、頭痛以外の本剤と因果関係のある有害事象はいずれも被験者の 3%未満に発現した。

3001 試験又は 3003 試験の再安定化期間中に死亡例は認められなかった。3001 試験の維持療法期間に、1 例（3.6%）に 1 件の憩室炎の重篤な有害事象が発現したが、本剤との因果関係は認められなかった。3003 試験の維持療法期間には 8 例（4.0%）に各 1 件の重篤な有害事象が発現し、これら 8 件のうち 5 件（拡張期血圧上昇、CIDP、過敏症、肺塞栓症及び呼吸不全）が本剤と因果関係のある事象であった。いずれの試験でも、これらの重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

3001 試験の維持療法期間中、被験者の試験中止に至った有害事象は認められなかった。3003 試験では、4 例に各 1 件の被験者の試験中止に至った有害事象（肺塞栓症、腎不全、呼吸不全及び頭痛）が発現した。このうち 2 件（肺塞栓症及び呼吸不全）が重篤な有害事象であり、いずれも本剤と因果関係のある事象であった。

各試験の維持療法期間中に発現した特に注目すべき有害事象としては、3001 試験では溶血が発現した被験者は認められなかった。3003 試験では 3 例（1.5%）に各 1 件の溶血（軽度 2 件、重度 1 件）が発現した。これら以外に発現した 2 件の特に注目すべき有害事象（過敏症及び肺塞栓症）は、3003 試験で各 1 例に発現した。

日本人被験者 1 例（7.1%）に 1 件の本剤と因果関係のある重篤な有害事象（慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー）が発現した。日本人被験者では試験中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

3001 試験及び 3003 試験では、維持療法期間中、新たな臨床的に意味のある安全性

所見又は安全性シグナルは認められず、また、有害事象の発現頻度に日本人被験者と全体集団で意味のある差は認められなかった。

（3） 結論／維持療法

1.8.2.1.2 で記載したとおり、維持療法における本剤の有効性が示され、また、3003 試験において本剤での維持療法期間中、日本人被験者 15 例と非日本人被験者 192 例の部分集団間で投与前血清中 IgG 濃度に大きな差はみられなかった。安全性プロファイルにおいても新たな懸念は認められず、全体集団と比較して日本人被験者に関する新たな安全性の懸念も認められなかった。さらに、母集団 PK 解析を用いた評価により、内因性要因として体重が IgG の CL 及び Vc の有意な予測因子であることが明らかとなったが、IgG の CL 及び Vc を体重で補正した時、日本人被験者と非日本人被験者の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

したがって維持療法の用法及び用量を「通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。」と設定した。

1.8.2.3.　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1.　禁忌

1.8.2.3.1.1.　禁忌（案）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分にショックの既往歴のある患者

1.8.2.3.1.2.　禁忌の設定根拠

本剤の有効成分及び添加物に対しショックの既往歴がある場合には、アナフィラキシー等の重篤な有害事象を発現する可能性があるため、他の人免疫グロブリン製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.2.　効能又は効果に関連する使用上の注意

1.8.2.3.2.1.　効能又は効果に関連する使用上の注意（案）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
本剤を「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

1.8.2.3.2.2. 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤は既承認のIVIG製剤におけるCIDPに対する維持療法と同等の臨床的位置付けであると考えられることから、既承認のIVIG製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.3. 用法及び用量に関連する使用上の注意

1.8.2.3.3.1. 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 投与速度：
   初回の投与開始から約30分は0.3 mL/kg体重/時間で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、投与速度を4.8 mL/kg体重/時間まで徐々に上げることができる。その後の投与は、耐容した速度で開始することができる。
   ショック等の副作用は初日の投与開始30分以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので、これらの時間帯については特に注意すること。
2. 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」は、本剤投与4週後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

1.8.2.3.3.2. 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 他のIVIG製剤の添付文書を参考に、また、本剤の臨床試験における治験実施計画書に従い、投与速度に関する注意事項を記載した。
2. 本剤の臨床試験における初回反応が得られるまでの時間に基づき、急性期治療から維持治療へ移行する際の間隔に関する注意事項について、他のIVIG製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.4. 慎重投与

1.8.2.3.4.1. 慎重投与（案）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
   (1) 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
   (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。］
   (3) 腎障害のある患者［腎機能を悪化させるおそれがある。］
   (4) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者［大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。］

(5) 血栓塞栓症の危険性の高い患者［大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。］
(6) 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。］
(7) 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) 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) 高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者［添加物として L-プロリンを含有するため、症状を悪化させるおそれがある。］

1.8.2.3.4.2. 慎重投与の設定根拠

(1) 一度過敏症を起こした患者に再投与した場合、再度過敏症状が起こるおそれが考えられることから記載した。
(2) 本剤は微量の IgA を含んでいるため、他の人免疫グロブリン製剤の添付文書を参考に記載した。
(3) IVIG 製剤の使用において腎障害の発現が報告されていることから、他の IVIG 製剤の添付文書を参考に記載した。
(4), (5) IVIG 製剤の使用において、血栓塞栓症の発現が報告されていることから、他の IVIG 製剤の添付文書を参考に記載した。
(6), (7) 本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。
(8) 他の IVIG 製剤の添付文書を参考に記載した。
(9) 本剤に添加物として L-プロリンが 28.8 mg/mL 含まれているため、高プロリン血症 1 型又は 2 型の患者では、通常の代謝経路で代謝されず、血中プロリン濃度が高値になる可能性があることから、本剤の企業中核データシート（CCDS）を参考に記載した。

1.8.2.3.5. 重要な基本的注意

1.8.2.3.5.1. 重要な基本的注意（案）

2. 重要な基本的注意

［患者への説明］

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し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、血液を原料等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。

(1) 本剤の原料等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、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV 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。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程であるデプスフィルトレーション、pH 4 処理及びナノフィルトレーションは、HIV、HBV、HCV 等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない HAV、ヒトパルボウイルス B19 をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果が確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

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

(2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉を参照）

(4) 本剤による治療に際し、以下の点に注意すること。

1）本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

2）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

3）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い定期的に継続投与の必要性を確認すること。また、継続投与の結果十分な効果が認められず、運動機能低下の再発・再燃等を繰り返す場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

4）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の減量又は投与中止を考慮すること。

1.8.2.3.5.2. 重要な基本的注意の設定根拠

［患者への説明］

本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成15年5月15日付医薬発第0515005号厚生労働省医薬局長通知）に従い、他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。

(1) 本剤は血漿分画製剤であることから、特定生物由来製品の添付文書に記載すべき事項（平成15年5月15日付医薬発第0515005号厚生労働省医薬局長通知）及び平成8年11月11日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い､他の血漿分画製剤と同様に本項目を記載した。

(2) 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ことから、他の血漿分画製剤の添付文書を参考に記載した。

(3) 他のIVIG製剤の添付文書を参考に注意事項として設定した。

(4) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であり、また、急性期治療に反復投与したときの有効性及び安全性は確立していないこと、維持療法に使用する場合には臨床症状の観察を行い継続投与の必要性を検討すること、及び投与中止を考慮するタイミングについては留意すべき事項であることから、他のIVIG製剤の添付文書を参考に記載した。

1.8.2.3.6. 相互作用

1.8.2.3.6.1. 相互作用（案）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン （麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 なお、大量療法（200 mg/kg体重以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上）延期すること。	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。

1.8.2.3.6.2. 相互作用の設定根拠

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を減弱されるおそれがあることより、他の IVIG 製剤の添付文書を参考に設定した。

1.8.2.3.7. 副作用

1.8.2.3.7.1. 副作用（案）

4. 副作用

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、235 例（日本人 15 例を含む）中 77 例（32.8%、日本人 7 例を含む）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 30 例（12.8%）、溶血 11 例（4.7%）、悪心 10 例（4.3%）、高血圧 8 例（3.4%）、無力症 5 例（2.1%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1) アナフィラキシー反応（頻度不明）…ショック、アナフィラキシー等のアナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、びまん性紅斑を伴う全身潮紅、胸部不快感、頻脈、低血圧、喘鳴、喘息、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。

2) 溶血性貧血（0.4%）…本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有するため、血液型が O 型以外の患者への大量投与により、溶血性貧血があらわれる可能性がある。観察を十分に行い、溶血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。

3) 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）…静注用人免疫グロブリン製剤において、大量投与により無菌性髄膜炎症候群が報告されている。無菌性髄膜炎の症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 血栓塞栓症（0.4%）…大量投与例で血液粘度の上昇等により、心筋梗塞、脳血管障害（脳卒中を含む）、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、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。［「慎重投与」(4)(5)及び「高齢者への投与」(2)参照］

5) 急性腎障害（0.4%）…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とともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎障害の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

6) 肺水腫（頻度不明）…肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれ

た場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 血小板減少（頻度不明）…血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

8) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）…AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明[§]
血液及びリンパ系障害	溶血、白血球減少症	貧血	赤血球大小不同症、小赤血球症、血小板増加症、好中球数減少
免疫系障害		過敏症	
神経系障害	頭痛、片頭痛、浮動性めまい、回転性めまい	傾眠、緊張性頭痛、振戦	副鼻腔炎に伴う頭痛、頭部不快感
心臓障害		動悸	頻脈
血管障害	高血圧	ほてり、末梢血管障害、血管炎	潮紅、充血、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	胸痛、胸部不快感、呼吸時疼痛
胃腸障害	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、斑状丘疹状皮疹	そう痒症、皮膚剥脱、蕁麻疹	皮膚障害、紅斑
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	筋肉痛、筋骨格硬直、筋骨格痛
腎及び尿路障害			蛋白尿、血中クレアチニン増加
一般・全身障害及び投与部位の状態	無力症、発熱、疲労、悪寒、インフルエンザ様疾患、疼痛	背部痛、筋力低下	四肢痛、関節痛、頚部痛、顔面痛、上咽頭炎、咽喉頭疼痛、口腔咽頭水疱形成、咽喉絞扼感、注射部位疼痛

臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	血中乳酸脱水素酵素増加	ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、クームス試験陽性

報告頻度は国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験に基づく
§：頻度不明は市販後の報告及びその他の臨床試験に基づく

1.8.2.3.7.2.　副作用の設定根拠

（1） 重大な副作用

1） ショック、アナフィラキシー等のアナフィラキシー反応を発現する可能性があるため設定した。

2） 人免疫グロブリン製剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有することから、血液型が O 型以外の患者への大量投与により、溶血性貧血があらわれる可能性がある。また、本剤の臨床試験においても発現が認められていることから設定した。

3）, 6）～8）IVIG 製剤において報告があり、本剤の海外製造販売後安全性情報においても報告されていることから設定した。

4）, 5）IVIG 製剤において報告があり、また、本剤の臨床試験においても報告されていることから設定した。

（2） その他の副作用

副作用は、本剤の CCDS に基づき設定した。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における国際共同第Ⅲ相試験（3003 試験）で本剤が投与された 207 例及び海外第Ⅲ相試験（3001 試験）で本剤が投与された 28 例の副作用を合算して算出した発現頻度を示した。市販後及びその他の臨床試験で報告された副作用は、頻度不明として記載した。

1.8.2.3.8.　高齢者への投与

1.8.2.3.8.1.　高齢者への投与（案）

5.　高齢者への投与

（1） 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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

1.8.2.3.8.2.　高齢者への投与の設定根拠

（1） 平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号に基づき記載した。

（2） 人免疫グロブリン製剤の使用において、血栓塞栓症の発現が報告されており、血管障害を有する高齢者などは発現リスクが高いと考えられるため、他の IVIG 製剤の添付文書を参考に記載した。

1.8.2.3.9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.2.3.9.1. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。]

1.8.2.3.9.2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

本剤は血漿分画製剤であることから、平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に従い、他の血漿分画製剤の添付文書と同様に記載した。

1.8.2.3.10. 小児等への投与

1.8.2.3.10.1. 小児等への投与（案）

7. 小児等への投与

18 歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

1.8.2.3.10.2. 小児等への投与の設定根拠

本適応症における 18 歳未満の患者を対象とした本剤の臨床データはなく、有効性及び安全性は確立していないため設定した。

1.8.2.3.11. 臨床検査結果に及ぼす影響

1.8.2.3.11.1. 臨床検査結果に及ぼす影響（案）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により血中の各種抗体が一時的に上昇するため、血清学的検査で偽陽性を示すことがある。また、本剤に含まれる赤血球型抗原に対する抗体（抗 A、抗 B 及び抗 D 抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

1.8.2.3.11.2. 臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠

本剤は人免疫グロブリン製剤であることから、昭和 63 年 6 月 16 日付薬安第 64 号に基づき、本剤の欧州添付文書を参考に記載した。

1.8.2.3.12. 適用上の注意

1.8.2.3.12.1. 適用上の注意（案）

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

1) 他の製剤との混注は避けること。
2) 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、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蛋白であり、保存剤を含有していないため)。
3) 本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。

(2) 投与時：

1) 室温程度に戻した後投与すること。
2) 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

1.8.2.3.12.2. 適用上の注意の設定根拠

（1） 調製時：

1） 単剤での使用が原則であり、また、蛋白製剤は配合変化を起こしやすいため記載した。
2） 開封後の細菌汚染のリスク減らすため記載した。
3） 本剤は調製不要の液剤であるが、血液粘度が高い状態の患者や血栓塞栓症、心障害、腎障害の危険因子を有する患者等に本剤を希釈して投与することで、過粘稠のリスクを減少させることができると考えられるため、CCDS 及び希釈後の安定性試験結果に基づき設定した。また、希釈後の細菌汚染のリスクを減らすため、速やかに使用する必要があることを注意事項として記載した。

（2） 投与時：

本剤の CCDS 及び他の IVIG 製剤を参考に、注射剤の一般的な注意事項を記載した。

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.9　一般的名称に係る文書

CSL ベーリング株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書..... 3

1.9　一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「pH 4 処理酸性人免疫グロブリン」とする。

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CSL ベーリング株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3
1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">pH 4 処理酸性人免疫グロブリン</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6">人免疫グロブリンG</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善
通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：人免疫グロブリンG
製剤：
ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL(1 バイアル中人免疫グロブリン G 5 g 含有)
ピリヴィジェン 10%点滴静注 10 g/100 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 10 g 含有）
ピリヴィジェン 10%点滴静注 20 g/200 mL（1 バイアル中人免疫グロブリン G 20 g 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="5">毒性</td><td colspan="6">単回投与試験*</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg）</td><td>概略の致死量</td><td colspan="2">主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット♀</td><td>静注</td><td>250</td><td>該当せず</td><td colspan="2">血圧への影響に関して忍容性は良好であった。</td></tr>
<tr><td colspan="6">反復投与試験*</td></tr>
<tr><td colspan="6">
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>投与期間</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット♀</td><td>静注</td><td>5 日間</td><td>100、400</td><td>該当せず</td><td>該当せず（死亡なし）</td></tr>
</table>
*本剤では単回及び反復投与毒性試験を実施していないため、単回投与試験は安全性薬理試験、反復投与試験は薬物動態試験を記載した。
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">
副作用発現率 77/235 例 ＝32.8%　　臨床検査異常発現率 6/235 例 ＝2.6%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>件数</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>59</td><td>ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加</td><td>2</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>14</td><td>ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加</td><td>2</td></tr>
<tr><td>溶血</td><td>11</td><td>血圧上昇</td><td>2</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>9</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>高血圧</td><td>8</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>5</td><td>γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>4</td><td>白血球数減少</td><td>1</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>4</td><td>拡張期血圧上昇</td><td>1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">CSL ベーリング株式会社（製剤：輸入）</td></tr>
</table>

ピリヴィジェン 10%点滴静注
5 g/50 mL、10 g/100 mL、20 g/200 mL

1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

CSL ベーリング株式会社

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	pH4 処理酸性人免疫グロブリン
販売名：	ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL ピリヴィジェン 10%点滴静注 10 g/100 mL ピリヴィジェン 10%点滴静注 20 g/200 mL
申請者：	CSL ベーリング株式会社
効能・効果：	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
用法・用量：	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 通常、成人には人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☒ヒト由来成分（血液、尿、その他） ☐動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名； ヒトの血液（血漿）
生物由来原料等の使用目的	☐宿主細胞、☐培地添加物、☒その他の製造原材料、 ☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	人免疫グロブリンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原材料である血液（血漿）は、健康なヒトに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。個々の供血は、[redacted]により HBs 抗原、抗 HIV-1 型/2 型抗体、抗 HCV 抗体が陰性であること確認する。また、[redacted]ことを確認する。さらに、プール血漿は[redacted]、核酸増幅試験において B 型肝炎ウイルス DNA，C 型肝炎ウイルス RNA，人免疫不全ウイルス 1 型 RNA 及び A 型肝炎ウイルス[redacted]で、パルボウイルス B19-[redacted]が[redacted]ことを確認する。
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙１のとおり

製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙２のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ヒトの血液（血漿）
使用した生物由来原料等の分類	☒ヒト血液由来成分、☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、 ☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☒有効成分、☐宿主細胞、☐培地添加物、 ☐その他の製造原料等（　　）、☐製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	人免疫グロブリンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原材料である血液（血漿）は、健康なヒトに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。個々の供血は、[redacted]により HBs 抗原、抗 HIV-1 型/2 型抗体、抗 HCV 抗体が陰性であること確認する。また、[redacted]ことを確認する。さらに、プール血漿は[redacted]、核酸増幅試験において B 型肝炎ウイルス DNA，C 型肝炎ウイルス RNA，人免疫不全ウイルス 1 型 RNA 及び A 型肝炎ウイルス[redacted]で、パルボウイルス B19-[redacted]が[redacted]ことを確認する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	生物由来原料には、不活化及び除去工程はない。
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

別紙１

ウイルスクリアランス試験結果の概要

表 1-１：各ウイルス除去工程におけるウイルスクリアランス試験結果

	[redacted]	HIV	PRV	BVDV	WNV	EMCV	MVM	B19V
pH 4 incubation								
[redacted] (Depth filtration)								
Virus filtration (Nano filtration)								
Overall Reduction Factor (log_{10})*		**≥9.78**	**≥16.64**	**≥12.14**	**≥12.9**	**≥8.23**	**≥8.79**	**≥5.1**

[redacted]

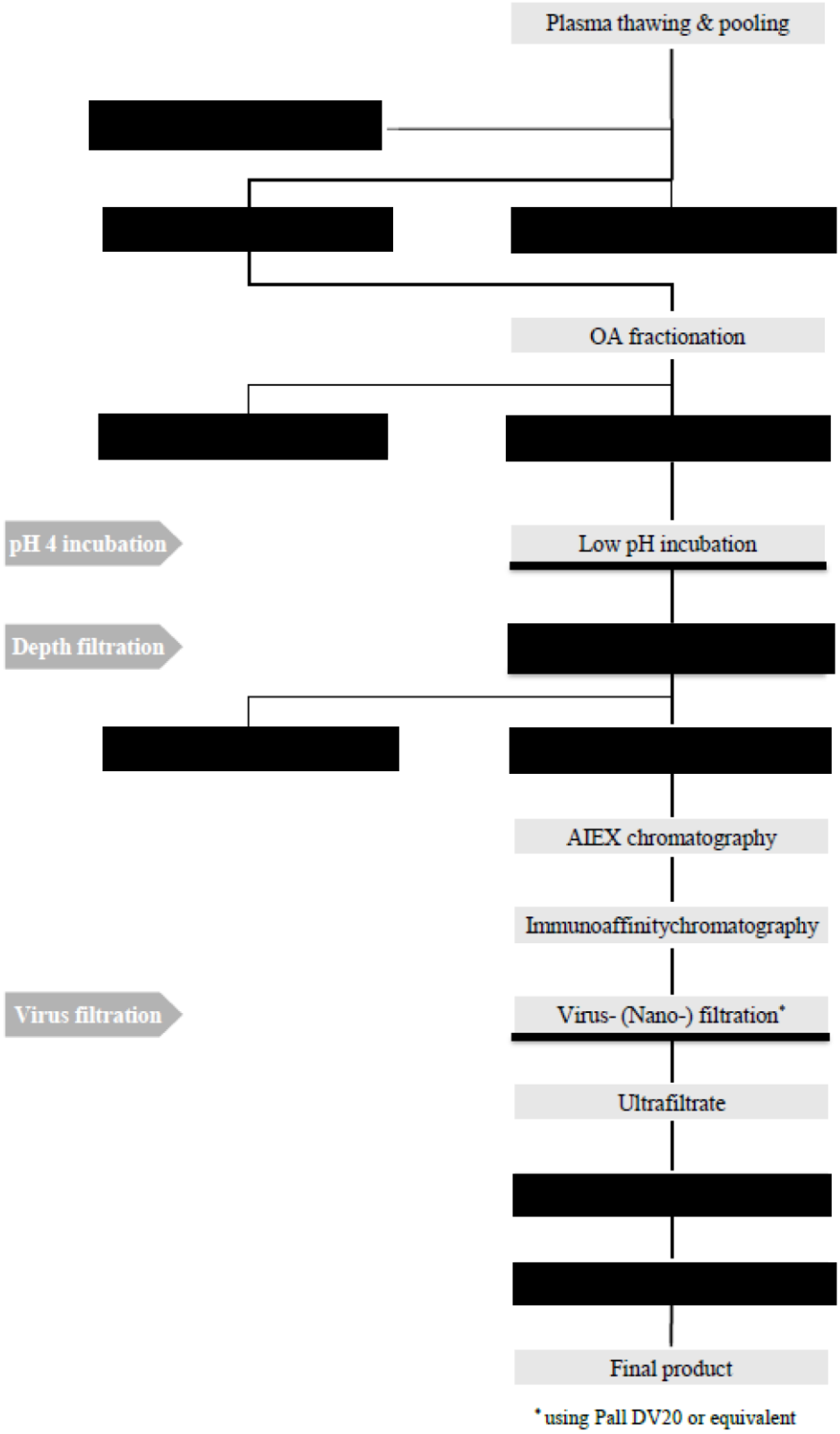
* Overall reduction factor [redacted]

表 1-２：バリデーション試験に使用したモデルウイルス

Virus	Abbreviation	Model for
Human Immuno- deficiency Virus	HIV-1	HIV 1, HIV 2 and HTLV
Pseudorabies Virus	PRV	Large, enveloped DNA viruses (e.g. herpes viruses)
Bovine Viral Diarrhea Virus	BVDV	Hepatitis C Virus
West Nile Virus	WNV	West Nile Virus
Encephalomyo- carditis Virus	EMCV	Hepatitis A Virus
Minute Virus of Mice	MVM	Small, non-enveloped DNA viruses
Human B19 Virus	B19V	B19V

別紙２

製造工程の概要（製造方法の流れ図、ウイルス除去及び不活化工程を下線部で示す）



第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	表 題	報種類	評価／ 参考の別
3	QUALITY	海外	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	EAR 03/06	[redacted]	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1	HYR 01/06	[redacted]	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	05016.10.AVT.001_01	[redacted]	評価
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	PSR 02/06	[redacted]	評価
4.2.2.3 分布			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.4 代謝			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.5 排泄			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
該当資料なし	-	-	-
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 In Vitro試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.3.2 In Vivo試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
該当資料なし	-	-	-

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2.3.4.3 その他の試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	143.143.482	[redacted]	評価
4.2.3.6.2	143.143.552	[redacted]	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	925/034	[redacted]	参考
4.2.3.7.7.2	925/035	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.3	668316	[redacted]	参考
4.2.3.7.7.4	668321	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.5	22196	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.6	49196	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.7	1554/3-D5140	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.8	1554/4-D5140	[redacted]	評価

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	評価/ 参考の別
4.2.3.7.7.9	AA30034	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.10	1657/ZLB /02	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.11	PSR 08/06	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.12	PSR 03/07	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.13	PSR 01/07	[redacted]	評価
4.2.3.7.7.14	ZLB 06_006	[redacted]	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	Achiron A, Mor F, Margalit R, Cohen IR, Lider O, Miron S.	Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by intravenously administered polyclonal immunoglobulins.	J Autoimmun, 15, pp. 323-330. (2000)
4.3-2	Bavaresco CS, Streck EL, Netto CA, Wyse ATS.	Chronic hyperprolinemia provokes a memory deficit in the Morris water maze task.	Metab Brain Dis, 20, pp. 73-80. (2005)
4.3-3	BIBRA.	Toxicity profile: Polysorbate 80	1992
4.3-4	Bleeker WK, Agterberg J, Rigter G, de Vries-van Rossen A, Bakker JC.	An animal model for the detection of hypotensive side effects of immunoglobulin preparations.	Vox Sang, 52, pp. 281-290. (1987)
4.3-5	-	Blutgerinnung. In: Wissenschaftliche Tabellen Geigy: Physikalische Chemie, Blut, Humangenetik, Stoffwechsel von Xenobiotika	Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland, 8th edition, pp. 199-209. (1979)
4.3-6	Delwing D, Bavaresco CS, Chiarani F, Wannmacher CMD, Wajner M, Dutra-Filho CS, Wyse ATS.	In vivo and in vitro effects of proline on some parameters of oxidative stress in rat brain.	Brain Research, 991, pp. 180-186. (2003a)
4.3-7	Delwing D, Bavaresco CS, Wannmacher CMD, Wajner M, Dutra-Filho CS, Wyse ATS.	Proline induces oxidative stress in cerebral cortex of rats.	Int J Dev Neurosci, 21, pp. 105-110. (2003b)
4.3-8	Delwing D, Chiarani F, Delwing D, Bavaresco CS, Wannmacher CMD, Wajner M, Wyse ATS.	Proline reduces acetylcholinesterase activity in cerebral cortex of rats.	Metab Brain Dis. 18, pp. 79-86. (2003c)
4.3-9	Delwing D, Chiarani F, Bavaresco CS, Wannmacher CMD, Wajner M, Dutra-Filho CS, Wyse ATS.	Protective effect of antioxidants on brain oxidative damage caused by proline administration.	Neuroscience Research, 52, pp. 69-74. (2005a)
4.3-10	Delwing D, Chiarani F, Wannmacher CMD, Wajner M, Wyse ATS.	Effect of hyperprolinemia on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in rat.	Amino Acids, 28, pp. 305-308. (2005b)
4.3-11	Delwing D, Bavaresco CS, Monteiro SC, Matté C, Netto CA, Wyse	α -Tocopherol and ascorbic acid prevent memory deficits provoked by chronic hyperprolinemia in rats.	Behav Brain Res, 168, pp. 185-189. (2006a)
4.3-12	Delwing D, Delwing D, Sarkis JJF, Wyse ATS.	Proline induces alterations in nucleotide hydrolysis in rat blood serum.	Mol Cell Biochem, 292, pp. 139-144. (2006b)
4.3-13	Delwing D, Delwing D, Chiarani F, Kurek AG, Wyse ATS.	Proline reduces brain cytochrome c oxidase: prevention by antioxidants.	Int J Devel Neurosci, 25, pp. 17-22. (2007)

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-14	Druml W, Heinzel G, Kleinberger G.	Amino acid kinetics in patients with sepsis.	Am J Clin Nutr, 73, pp. 908-913. (2001)
4.3-15	Franzon R, Lamers ML, Stefanello FM, Wannmacher CMD, Wajner M, Wyse ATS.	Evidence that oxidative stress is involved in the inhibitory effect of proline on Na(+), K(+)-ATPase activity in synaptic plasma membrane of rat hippocampus.	Int J Dev Neuroscience, 21, pp. 303-307. (2003)
4.3-16	-	プレアミン-P注射液 添付文書	扶桑薬品工業株式会社 (2011)
4.3-17	Gasparoni A, Avanzini A, Probizer FR, Chirico G, Rondini G, Severi F.	IgG subclasses compared in maternal and cord serum and breast milk.	Arch Dis Child, 67, pp. 41-43. (1992)
4.3-18	Green NR, Savage JR.	Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity.	Mutat Res, 57, pp. 115–121. (1978)
4.3-19	Hagan JB, Wasserman RL, Baggish JS, Spycher MO, Berger M, Shashi V, Lohrmann E, Sullivan KE.	Safety of L-proline as a stabilizer for immunoglobulin products.	Expert Rev Clin Immunol, 8, pp. 169-178. (2012)
4.3-20	小寺敬一, 冨山嘉六, 石村勝正, 篠原幸三, 本郷善昭, 馬場明彦, 米沢実江子, 恒吉冨美江, 波多野宗利	アミノ酸輸液（GO-80）の毒性研究（第3報） ウサギによる慢性毒性試験	医薬品研究, 13(1), 62-89. (1982)
4.3-21	Kroez M, Kanzy EJ, Gronski P, Dickneite G.	Hypotension with intravenous immunoglobulin therapy: importance of pH and dimer formation.	Biologicals, 31, pp. 277-286. (2003)
4.3-22	McMorrow IM, Comrack CA, Nazarey PP, Sachs DH, DerSimonian H.	Relationship between ABO blood group and levels of Gal alpha,3 Galactose-reactive human immunoglobulin G1.	Transplantation, 64, pp. 546-549. (1997)
4.3-23	Moreira JCF, Wannmacher CMD, Costa SM, Wajner M.	Effect of proline administration on rat behavior in aversive and nonaversive tasks.	Pharm Biochem Behav, 32, pp. 885-890. (1989)
4.3-24	Morell A.	Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin preparations (In: Intravenous immunoglobulins in clinical practice, Eds.).	Lee ML and Srand V, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong. pp. 1-18. (1997)

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-25	Nadler JV, Wang A, Hakim A.	Toxicity of L–proline toward rat hippocampal neurons.	Brain Res, 456, pp. 168-172. (1998)
4.3-26	Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Pontes GN, Nagao AT, Carneiro-Sampaio MM.	Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin.	Pediatr Allergy Immunol, 20, pp. 528-535. (2009)
4.3-27	-	Proline. In: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids.	Panel on macronutrients, Food and Nutrition Board. Washington, D.C.: National Academic Press, pp. 728-729. (2005)
4.3-28	Shanti ND, Shashikumar KC, Desai PV.	Influence of proline on rat brain activities of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and acid phosphatase.	Neurochem Res, 29, pp. 2197-2206. (2004)
4.3-29	Spycher MO, Bolli R, Hodler G, Gennari K, Hubsch A, Späth P, Schnorf J.	Well-tolerated liquid intravenous immunoglobulin G preparations (IVIGs) have a low immunoglobulin G dimer (IgG-dimer) content.	J Autoimmun (suppl),p. 96. (1999)
4.3-30	Tada Y, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Ohashi N, Ogata A, Nakae D.	Toxicological evaluation of L-proline in a 90-day feeding study with Fischer 344 rats.	Regul Toxicol Pharmacol, 58, pp. 114-120. (2010)
4.3-31	Teschner W, Butterweck HA, Auer W, Muchitsch EM et al.	A new liquid, intravenous immunoglobulin product (IGIV 10%) highly purified by state-of-the-art process.	Vox Sang, 92, pp. 42-55. (2007)
4.3-32	Thamavit W, Pairojkul C, Tiwawech D, Shirai T, Ito N.	Lack of promoting effect of proline on bile duct cancer development in dimethylnitrosamine-initiated hamster livers.	Teratog Carcinog Mutagen, 14, pp. 169–174. (1994)
4.3-33	Tomlinson S, Nussenzweig V.	Human alternative complement pathway-mediated lysis of rabbit erythrocytes is enhanced by natural anti-Galα1-3Gal antibodies.	J Immunol, 159, pp. 5606–5609. (1997)
4.3-34	土谷稔、倉本達郎、斉藤実、佐野正樹、奈良間功	乾燥Polyethylene Glycol処理人免疫Globulin (GV-523)のラット静脈内投与による慢性毒性試験	応用薬理, 27, pp. 39-62. (1984)

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-35	Watier H, Guillaumin J-M, Piller F, Lacord M, Thibault G, Lebranchu Y, et al.	Removal of terminal α-galactosyl residues from xenogeneic porcine endothelial cells.	Transplantation, 62, pp. 105-113. (1996)
4.3-36	WHO	Organophosphorus insecticides: a general introduction (International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 63)	WHO/IPCS EHC63 (1986)
4.3-37	Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM et al.	Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations.	Am J Hematol, 65, pp. 30-34. (2000)

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別
5.2 全臨床試験一覧表			
5.2	-	Tabular Listing of all Clinical Studies	-
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	N/A	Exposure to IgPro10 in Subjects with Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy (CIDP)	参考
5.3.3.5.2	N/A	Addendum to Report: Exposure to IgPro10 in Subjects with Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy (CIDP)	参考
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.5.2非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	IgPro10_3001	A single-arm study to demonstrate the efficacy and safety of Privigen in the treatment of subjects with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)	評価
5.3.5.2.2	IgPro20_3003	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of 2 different doses of IgPro20 (subcutaneous immunoglobulin) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) – the PATH study	評価
5.3.5.2.3	IgPro10_4001	An open-label, prospective, multicenter study to investigate the specificity of in vivo antibody binding to red blood cells in subjects with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with IgPro10 (Privigen®) who have shown signs of hemolysis	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	-	Integrated Tables of Treatment-Emergent Adverse Events for Japan-1	参考

CTD No.-資料番号	試験番号	表題	評価/参考の別
5.3.5.3.2	-	Integrated Tables of Treatment-Emergent Adverse Events for Japan-2	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書			
該当資料なし	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1-1	-	Periodic Safety Update Report on Privigen, Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) ([redacted])	参考
5.3.6.1-2	-	Periodic Safety Update Report on Privigen, Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) ([redacted])	参考
5.3.6.1-3	-	Periodic Safety Update Report on Privigen, Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) ([redacted])	参考
5.3.6.1-4	-	Periodic Safety Update Report on Privigen, Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) ([redacted])	参考
5.3.6.1-5	-	Periodic Safety Update Report on Privigen, Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) ([redacted])	参考
5.3.6.1-6	-	Periodic Safety Update Report for Human Normal Immunoglobulin for intravenous administration, Privigen® ([redacted])	参考
5.3.6.1-7	-	Periodic Safety Update Report for Privigen, Human Normal Immunoglobulin for intravenous administration ([redacted])	参考
5.3.6.1-8	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance(s): Human Normal Immunoglobulin ([redacted])	参考
5.3.6.1-9	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin ([redacted])	参考
5.3.6.1-10	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin ([redacted])	参考
5.3.6.1-11	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin ([redacted])	参考
5.3.6.1-12	-	Periodic Safety Update Report for Active Substance: Human Normal Immunoglobulin ([redacted])	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1	-	主要な試験の症例一覧表	-
5.3.7.2	-	有害事象症例一覧表	-
5.3.7.3	-	重篤な有害事象症例一覧	-
5.3.7.4	-	臨床検査異常変動症例一覧表	-
5.3.7.5	-	臨床検査値シフト表	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	Bellac CL, Hottiger T, Jutzi MP, Bögli-Stuber K, Sänger M, Hanschmann KM, et al.	The Role of Isoagglutinins in Intravenous Immunoglobulin-related Hemolysis.	Transfusion. 2015;55 Suppl 2:S13-22.
5.4.2	Berg R, Shebl A, Kimber MC, Abraham M, Schreiber GB.	Hemolytic Events Associated With Intravenous Immune Globulin Therapy: a Qualitative Analysis of 263 Cases Reported to Four Manufacturers Between 2003 and 2012.	Transfusion. 2015;55:S36-46.
5.4-3	Bissay V, Flamez A, Schmedding E, Ebinger	Fatigue as the Presenting Symptom of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.	Muscle Nerve. 2008;38(6):1653-7.
5.4-4	Brannagan TH 3rd.	Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies.	Muscle Nerve. 2009;39(5):563-78.
5.4-5	Chiò A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, et al.	Idiopathic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: an Epidemiological Study in Italy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(12):1349-53.
5.4-6	Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, Olberg B, Tinmouth A, Giulivi A.	Hemolytic Transfusion Reactions After Administration of Intravenous Immune (gamma) Globulin: a Case Series Analysis.	Transfusion. 2008;48(8):1598-601.
5.4-7	Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA.	Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature.	Transfus Med. 2014;24(4):219-26.
5.4-8	Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, et al.	Safety and Tolerability of Immune Globulin Intravenous in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy.	Arch Neurol. 2010;67(9):1082-88.
5.4-9	Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al.	A Plasma Exchange Versus Immune Globulin Infusion Trial in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy.	Ann Neurol. 1994;36(6):838-45.
5.4-10	EFNS and PNS Joint Task Force 2005.	European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society.	J Peripher Nerv Syst 2005;10(3):220-8.
5.4-11	EFNS and PNS Joint Task Force 2010.	European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision.	J Peripher Nerv Syst. 2010;15(1):1-9.
5.4-12	Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN.	Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12): CD001797.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-13	Eftimov F, Van Schaik I.	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Update on Clinical Features, Phenotypes and Treatment Options.	Curr Opin Neurol. 2013;26(5):496-502
5.4-14	European Medicines Agency (EMA).	Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg).	2010
5.4-15	Fabbri S, Ursino G, Garnero M, Cabella I, Gemelli C, Schenone A, et al.	Intravenous Immunoglobulins: Use and Adverse Events.	J Peripher Nerv Syst. 2014;19:S13.
5.4-16	Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al.	Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions.	Transfus Med Rev. 2007;21:S57-107.
5.4-17	Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K, Robertson D, Xie F, Assasi N, et al.	Intravenous immunoglobulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis.	Open Med. 2010;4(3):e154-66.
5.4-18	Gallia F, Balducci C, Nobile‐Orazio E.	Efficacy and Tolerability of Different Brands of Intravenous Immunoglobulin in the Maintenance Treatment of Chronic Immune-mediated Neuropathies.	J Peripher Nerv Syst. 2016;21(2):82-4.
5.4-19	Gamunex-C	Gamunex-C United States Prescribing Information.	2015
5.4-20	Gerber S, Gaida A, Spiegl N, Wymann S, Antunes AM, Menyawi IE, et al.	Reduction of Isoagglutinin in Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Using Blood Group A- and B specific Immunoaffinity Chromatography: Industry-scale Assessment.	BioDrugs 2016;30(5):441-51.
5.4-21	Hoefferer L, Glauser I, Gaida A, Willimann K, Marques Antunes A, Siani B, et al.	Isoagglutinin Reduction by a Dedicated Immunoaffinity Chromatography Step in the Manufacturing Process of Human Immunoglobulin Products.	Transfusion. 2015;55(2):S117-21.
5.4-22	Hoffmann R, Lotichius P, Pfruender D.	Efficacy and Tolerability of the Polyvalent Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Privigen® – a Multicenter Non-interventional Study.	J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):AB141.
5.4-23	Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al.	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin Versus Oral Prednisolone in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy.	Ann Neurol. 2001;50(2):195-201.
5.4-24	Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al; ICE Study Group.	Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial.	Lancet Neurol. 2008;7(2):136-44.
5.4-25	Hughes RA.	Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: the ICE trial.	Expert Rev Neurother. 2009;9(6):789-95.
5.4-26	Hughes RA, Lunn MP.	Neuromuscular Disease: IVIg for Neuromuscular Disease – effective but Expensive.	Nat Rev Neurol. 2012;8(6):303-5.
5.4-27	Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, et al.	Prevalence and Incidence Rates of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in the Japanese Population.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(9):1040-3.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-28	Iijima M, Sobue G.	Epidemiology and clinical symptoms of CIDP.	Nihon Rinsho.（日本臨床）2015;73 Suppl 7:400-7.
5.4-29	日本神経学会治療ガイドライン（Japanese Guidelines for CIDP）	慢性炎症性脱髄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2013 Clinical practice guideline for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy 2013.	監修: 日本神経学会. 2013
5.4-30	Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI.	Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome.	Muscle Nerve. 1991;14(11):1103-9.
5.4-31	Köller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP.	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	N Engl J Med. 2005;352(13):1343-56.
5.4-32	Kubori T, Mezaki T, Kaji R, Kimura J, Hamaguchi K, Hirayama K, et al.	The clinical usefulness of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy.	Brain Nerve（脳神経）. 1999;51(2):127-135
5.4-33	Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, et al.	Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(10):832-8.
5.4-34	Laughlin RS, Dyck PJ, Melton III LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB.	Incidence and Prevalence of CIDP and the Association of Diabetes Mellitus.	Neurology. 2009;73(1):39-45.
5.4-35	Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N.	Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study.	Brain. 2001;124(Pt 1):145-53.
5.4-36	Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al.	Efficacy and Safety of Privigen® in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Results of a Prospective, Single‐arm, Open‐label Phase III Study (the PRIMA Study).	J Peripher Nerv Syst. 2013;18(2):130-40.
5.4-37	Lozeron P, Theaudin M, Adams D, Lacroix C, Cauquil C, Moumane N.	Efficacy and Safety of Privigen® in the Treatment of Dysimmune Neuropathies.	J Peripher Nerv Syst. 2012;517(2):257-58.
5.4-38	Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J.	Hemolytic Anemia Following High Dose Intravenous Immunoglobulin in Patients With Chronic Neurological Disorders.	Eur J Neurol. 2014;21(1):147-52
5.4-39	Markvardsen LH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J.	Headache and Nausea After Treatment With High‐Dose Subcutaneous Versus Intravenous Immunoglobulin.	Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(6):409-12.
5.4-40	Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H, Danish CIDP and MMN Group.	Subcutaneous Immunoglobulin as First-line Therapy in Treatment naive Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Randomized Controlled Trial Study.	Eur J Neurol. 2017;24(2):412-418.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-41	McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V.	Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in New South Wales, Australia.	Ann Neurol. 1999;46(6):910-3.
5.4-42	McMorrow IM, Comrack CA, Nazarey PP, Sachs DH, DerSimonian H.	Relationship between ABO Blood Group and Levels of Gal alpha,3 Galactose-reactive Human Immunoglobulin G1.	Transplantation. 1997;64(3):546-49.
5.4-43	Merkies IS, Schmitz PI, Van Der Meché FG, Van Doorn PA.	Comparison Between Impairment and Disability Scales in Immune-mediated Polyneuropathies.	Muscle Nerve. 2003;28(1):93-100.
5.4-44	Mielke O, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al, on behalf of the PATH study group.	Intravenous Immunoglobulin (IVIG) for Restabilization Treatment after IVIG withdrawal in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Results from the Pre-Randomization Phase of the PATH Study.	Journal of the Peripheral Nervous System. 2017;22(3):341.
5.4-45	Mielke O, Fontana S, Goranova-Marinova V, Shebl A, Spycher MO, Wymann S, et al.	Hemolysis Related to Intravenous Immunoglobulins is Dependent on the Presence of Anti-blood Group A and B Antibodies and Individual Susceptibility.	Transfusion. 2017;57(11):2629-38.
5.4-46	Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al.	Intravenous Immunoglobulin Versus Intravenous Methylprednisolone for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: a Randomised Controlled Trial.	Lancet Neurol. 2012;11(6):493-502.
5.4-47	Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, et al.	Frequency and Time to Relapse After Discontinuing 6-month Therapy with IVIg or Pulsed Methylprednisolone in CIDP.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(7):729-34.
5.4-48	Not A, Théaudin-Saliou M, Cauquil C, Masnou P, Denier Ch, Sarov M, et al.	Tolerance and Safety of Long-term Intravenous Immunoglobulin Administration.	J Peripher Nerv Syst. 2012;517(2):263-4.
5.4-49	Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT.	Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.	Neurology. 2012;78(13):1009-15.
5.4-50	Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, Bankart J, Gosalakkal JA.	Epidemiologic Variability of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy with Different Diagnostic Criteria: Study of a UK Population.	Muscle Nerve 2009;39(4):432-8.
5.4-51	Robert F, Edan G, Nicolas G, Pouget J, Vial C, Antoine JC, et al.	A Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin (Tegeline®) in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy.	Presse Med. 2015;44(7):e291-300.
5.4-52	Scott DE, Epstein JS.	Hemolytic Adverse Events with Immune Globulin Products: Product Factors and Patient Risks.	Transfusion. 2015;55:S2-5.

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-53	Shebl A, Mallick A, Fescharek R, Patel G, Hoefferer L, Gabriel S, et al.	Reduction of Isoagglutinins in Intravenous Immunoglobulin by Anti-A Donor Screening and Spontaneous Reporting Rates of Haemolytic Reactions Worldwide.	Abstract INC/PNS 2016.
5.4-54	Siani B, Willimann K, Wymann S, Marques AA, Widmer E.	Isoagglutinin Reduction in Human Immunoglobulin Products by Donor Screening.	Biol Ther. 2014;4(1-2):15-26.
5.4-55	Simon HU and Späth PJ.	IVIG – Mechanisms of action.	Allergy. 2003;58(7):543-52.
5.4-56	Tomlinson S, Nussenzweig V.	Human Alternative Complement Pathway-mediated Lysis of Rabbit Erythrocytes is Enhanced by Natural Anti-Galα1-3Gal Antibodies.	J Immunol. 1997;159:5606-9.
5.4-57	Toothaker TB, Brannagan TH 3rd.	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathies: Current Treatment Strategies.	Curr Neurol Neurosci. Rep 2007;7(1):63-70.
5.4-58	Totzeck A, Stettner M, Hagenacker T.	Early Platelet and Leukocyte Decline in Patients with Neuroinflammatory Disorders after Intravenous Immunoglobulins.	Eur J Neurol. 2017;24(4):638-44.
5.4-59	Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al.	European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — First Revision	European Journal of Neurology 2010, 17(3):356-363
5.4-60	Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RA, Bril V, et al.	Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG – the ICE study.	Eur J Neurol. 2013;20(5):748-55.
5.4-61	van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al.	Rasch-built overall disability scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies.	Neurology. 2011;76(4):337-45.
5.4-62	Watier H, Guillaumin J-M, Piller F, Lacord M, Thibault G, Lebranchu Y, et al.	Removal of Terminal α-galactosyl Residues from Xenogeneic Porcine Endothelial Cells.	Transplantation. 1996;62:105-13.
5.4-63	Winiecki S, Baer B, Chege W, Jankosky C, Mintz P, Baker M, et al.	Complementary Use of Passive Surveillance and Mini‐sentinel to Better Characterize Hemolysis After Immune Globulin.	Transfusion. 2015(2);55:S28-35.
5.4-64	AAN Criteria	Research Criteria for Diagnosis of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force.	Neurology. 1991;41:617-8.
5.4-65	Baetu C, Buraga I, Giurea Neacsu G, Lungu V, Enachi AM, Mihailescu G.	Intravenous Immunoglobulin in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculopathy: Is it Really Effective? Our Experience [P22252].	Eur J of Neurol. 2016;23(Suppl 2):231.

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-66	Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK.	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: a Prevalence Study in South East England.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66(5):677-80.
5.4-67	Report 2014-1US	Simulation of alternative subcutaneous dosing regimens of Hizentra in subjects with primary immunodeficiency.	CSL Behring, King of Prussia, PA, USA. 2015.