

献血ヴェノグロブリン	IH 5%静注 0.5g/10mL
同	IH 5%静注 1g/20mL
同	IH 5%静注 2.5g/50mL
同	IH 5%静注 5g/100mL
同	IH 5%静注 10g/200mL
同	IH 10%静注 0.5g/5mL
同	IH 10%静注 2.5g/25mL
同	IH 10%静注 5g/50mL
同	IH 10%静注 10g/100mL
同	IH 10%静注 20g/200mL

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一般社団法人日本血液製剤機構に帰属するものであり、当該情報を本製品の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

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

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般社団法人日本血液製剤機構

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
1.5.1.1 はじめに.....	4
1.5.1.2 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作.....	7
1.5.1.3 本邦で保険適用されている脱感作療法.....	8
1.5.1.4 IVIG を用いた脱感作療法の医療上の必要性.....	8
1.5.1.4.1 IVIG を用いた脱感作療法の現状.....	8
1.5.1.4.2 脱感作療法における IVIG の臨床的位置づけ.....	9
1.5.2 開発の経緯.....	10
1.5.2.1 非臨床試験.....	10
1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	10
1.5.2.2 臨床試験.....	11
1.5.2.2.1 第 II/III 相試験.....	11
1.5.2.2.2 実態調査の実施.....	12
1.5.2.2.3 実態調査結果を踏まえた臨床試験結果の考察.....	12
1.5.2.3 希少疾病用医薬品の指定.....	15
1.5.2.4 開発の経緯図.....	16
1.5.2.5 申請する効能・効果と用法・用量.....	17
1.5.3 参考文献.....	18

略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
CDC-T	Complement-dependent cytotoxicity (T cell)	補体依存性細胞障害（T細胞）
DFPP	Double filtration plasmapheresis	二重濾過血漿交換療法
FcγRIIB	Fcγ receptor IIB	Fcガンマ受容体 IIB
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FCXM-B	B cell flow cytometry crossmatch	—
FCXM-T	T cell flow cytometry crossmatch	—
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン
NIH	National Institutes of Health	国立衛生研究所

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

1.5.1.1 はじめに

GB-0998〔献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL、同 1g/20mL、同 2.5g/50mL、同 5g/100mL 及び同 10g/200mL（以下、5%製剤）、並びに献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL、同 2.5g/25mL、同 5g/50mL、同 10g/100mL 及び同 20g/200mL（以下、10%製剤）〕（以下、本剤）は、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」に相当する製剤である。

(1) 5%製剤について

5%製剤は、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）を【効能又は効果】として、1991年6月28日付けで承認を取得した*。

その後、1996年1月31日付けで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）、2010年10月27日付けで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り）、2011年2月7日付けで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、2011年9月26日付けで⑦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り）、2013年8月5日付けで⑧天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）、2015年2月2日付けで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（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り）**、2016年7月27日付けで⑩水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）、2017年2月8日付けで⑪ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）、2018年2月14日付けで⑫慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）の効能追加に係る承認を取得した。

また、2003年7月1日には川崎病の急性期に対する 2,000mg/kg 体重の単回投与の用法及び用量の追加、2010年5月13日には低並びに無ガンマグロブリン血症に対する用法及び用量の変更に係る承認を取得した。

*5%製剤は、株式会社ミドリ十字が「献血ヴェノグロブリン-IH ミドリ」（献血原料由来）及び「ヴェノグロブリン-IH」（輸入血原料由来）として承認を取得した（1996年1月31日付けで 1g 製剤及び 5g 製剤の容れ目追加に係る承認を取得した）が、吉富製薬株式会社との合併により 1998年4月1日付けで同社に承継し、販売名「献血ヴェノグロブリン-IH ミドリ」を「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」（屋号の読替え）に変更した。その後、社名変更及び三菱東京製薬株式会社との合併（三菱ウェルファーマ株式会社）を経て、株式会社ベネシスへの分社化に伴い、2002年10月1日付けで同社に承継された。また、同社において「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」について「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付け医薬発第935号）に基づく代替新規申請を行い、容れ目毎に「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL」、「同 1g/20mL」、「同 2.5g/50mL」及び「同 5g/100mL」として 2009年6月23日付けで承認を取得した。なお、「ヴェノグロブリン-IH」は、2007年9月25日付けで承認整理した。更に、これらの製剤は一般社団法人日本血液製剤機構への統合により、2012年10月1日付けで同機構に承継され、現在に至っている。

更なる容れ目追加として、2013年2月15日付けで 10g 製剤「献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL」の承認を取得した。

**献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL は、⑨の【効能又は効果】の承認を取得していない。

(2) 10%製剤について

10%製剤は、5%製剤に対して、2017年2月1日付けで「(8の2) 剤型追加に係る医薬品(再審査期間でないもの)」の区分で承認取得した(【効能又は効果】は上記①～⑨)。その後、上記⑩及び⑪の効能を2017年9月20日付けで、⑫の効能を2018年2月14日付けで、それぞれ「(10の3) その他の医薬品」の申請区分により承認取得した。

本剤の【効能又は効果】及び【用法及び用量】を表 1.5.1.1-1 に示す。

なお、本剤は血漿分画製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60°C・10時間の液状加熱処理、平均孔径 19 nm の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。

今般、本剤を「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対して適応することができるように【効能又は効果】及び【用法及び用量】を追加するため、一部変更承認申請を行うものである。

表 1.5.1.1-1 本剤の【効能又は効果】及び【用法及び用量】

【効能又は効果】	【用法及び用量】*1	承認年月日	
		5%製剤	10%製剤
① 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/2～6mL）/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。	・1991年6月28日承認 ・2010年5月13日用法・用量変更	・2017年2月1日承認
② 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/25～50mL）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/1～1.5mL）/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。	・1991年6月28日承認	・2017年2月1日承認
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）	通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg（4～8mL/2～4mL）/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。	・1991年6月28日承認	・2017年2月1日承認
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）	通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg（8mL/4mL）/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/20mL）/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。	・1996年1月31日効能・効果追加 ・2003年7月1日用法・用量追加：2,000mg/kg/単回投与	・2017年2月1日承認
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）	通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL/4mL）/kg体重を5日間点滴静注する。	・2010年10月27日効能・効果追加	・2017年2月1日承認
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	通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL/4mL）/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。	・2011年2月7日効能・効果追加	・2017年2月1日承認
⑦ 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/4mL）/kg体重を5日間点滴静注する。	・2011年9月26日効能・効果追加	・2017年2月1日承認
⑧ 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/4mL）/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。	・2013年8月5日効能・効果追加	・2017年2月1日承認
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（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/3mL）/kg体重、2回目以降は200mg（4mL/2mL）/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。	・2015年2月2日効能・効果追加*2	・2017年2月1日承認
⑩ 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/4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。	・2016年7月27日効能・効果追加	・2017年9月20日効能・効果追加
⑪ 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/4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。	・2017年2月8日効能・効果追加	・2017年9月20日効能・効果追加
⑫ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の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/10mL）/kg体重を1日」又は「500mg（10mL/5mL）/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。	・2018年2月14日効能・効果追加	・2018年2月14日効能・効果追加

*1：（ ）内は投与液量；（5%製剤の場合/10%製剤の場合）

*2：「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL」は【効能又は効果】⑨の承認は取得していない。

1.5.1.2 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

(1) 対象疾患

末期腎不全患者に対する根治的な治療方法は腎移植しかなく、対症療法としての透析療法は週3回、1回4時間程度も拘束される負担の大きな治療である。現在、本邦では約33万人もの透析患者が存在し¹⁾、基本的にはその全員が腎移植の適応と考えられる。1997年に「臓器の移植に関する法律」が施行されたのち移植数は年々増加してきたが、2017年時点で約1,700例であり¹⁾、圧倒的にドナー不足である。また、本邦では死体腎の提供が進まないことから生体腎移植が大半を占めている（図1.5.1.2-1）。

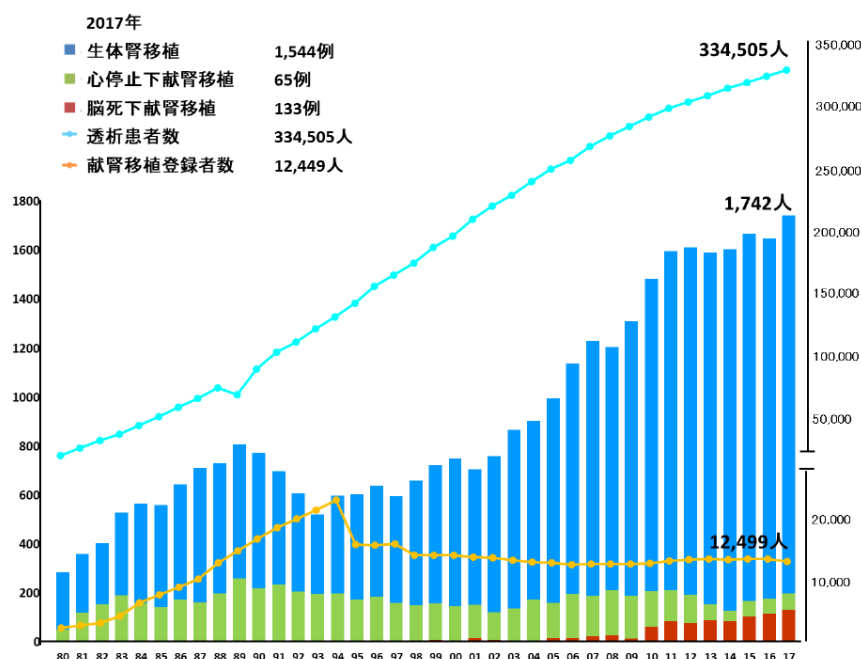
欧米では日本とは反対に献腎移植が主流であり、米国を例に取ると献腎移植が70%を占める²⁾。2015年における米国の人口100万人あたりの移植件数は59件と報告されており²⁾、総人口3.21億人で換算した移植件数は約19,000件、このうち献腎移植数は約13,300件となる。対して日本の献腎移植数は200件にも満たないことから、本邦では生体腎移植に頼らざるを得ない状況がうかがえる。

このようにドナー確保が厳しい状況の中、生体腎移植ドナーが確保できているにも関わらず移植の実施が困難な患者が存在する。すなわち、輸血、妊娠、過去の移植等によって他人の抗原に感作されてドナーに対する抗体を獲得している場合があり、ドナーに対する抗体が陽性のまま移植を行うと移植後に急性拒絶反応を起し移植腎喪失となる確率が高いことが知られている^{3),4)}。生体腎移植が大半を占める本邦においては移植腎喪失となった場合、再移植は極めて困難なことから、移植を実施するか否かの判断は慎重にならざるを得ない。本邦における献腎移植のレシピエント選択基準はリンパ球交差試験が陰性（すなわち、ドナーのリンパ球に対する抗体が陰性）であることとされており⁵⁾、生体腎移植においてもこれに準じた対応がなされている。このようにドナーに対する抗体が陽性の患者（抗ドナー抗体陽性レシピエント）は、抗体価を低下（脱感作）させない限り移植を受ける機会はほとんどなく、生涯透析療法を続けざるを得ない状況にある。

(2) 患者数の推定

日本移植学会が実施した「抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する脱感作療法に関する実態調査」（以下、実態調査）の一次調査として実施された「抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に関するアンケート調査」⁶⁾によると、2014～2016年の3年間に腎移植を施行した全国157施設のうち141施設から回答があり、脱感作療法の実施例数は640例であった。

図 1.5.1.2-1 腎移植者数の推移



[文献 1)から引用]

1.5.1.3 本邦で保険適用されている脱感作療法

抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法として、本邦では DFPP が唯一保険適用されており⁷⁾、その内容は以下のとおりである。なお、本邦において脱感作療法に対して保険が適用されるその他の療法や医薬品は存在しない。

【適応】⁷⁾

当該療法の対象となる同種腎移植又は同種肝移植は、二重濾過法により、ABO 血液型不適合間の同種腎移植若しくは同種肝移植を実施する場合又はリンパ球抗体陽性の同種腎移植若しくは同種肝移植を実施する場合に限り、当該療法の実施回数は一連につき術前は 4 回を限度とし、術後は 2 回を限度として算定する。

1.5.1.4 IVIG を用いた脱感作療法の医療上の必要性

1.5.1.4.1 IVIG を用いた脱感作療法の現状

抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法について、海外では IVIG の有効性が 2000 年前後から検討されており^{8),9)}、2004 年には高用量 IVIG による脱感作療法の有効性を検証するために、米国 NIH によりプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験が実施され、プラセボに比べ抗体価が有意に低下したこと及び有意に移植実施率が向上したことが報告された¹⁰⁾。この結果を受け、米国では高感作例の脱感作療法として高用量 IVIG がオフレABEL使用されるとともに公的保険の償還対象とされている¹¹⁾。また、少なくとも英国、加国、豪州においては、表 1.5.1.4.1-1 に示すとおりガイドラインに掲載され推奨されており¹²⁾⁻¹⁴⁾、公的又は私的に保険償還がなされている。ただし、欧米等 6 カ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）において、腎移植における脱感作療法を適応症に持つ IVIG 製剤はない。

また、近年は、高用量 IVIG の有効性を基本として、B 細胞や抗体産生細胞を標的としたリツキ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シマブ（抗 CD20 モノクローナル抗体）やボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤）との併用が海外で積極的に検討されている¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

なお、米国に代表される献腎移植数が多い欧米では、移植待機患者に対して IVIG 2g/kg 体重/月を数ヵ月繰り返すといった長期間に亘る脱感作療法を行い、抗ドナー抗体を低減して待機順位を繰り上げることが一般的であるが、生体腎移植が主流の本邦においては、ドナーが確保できた時点で速やかに脱感作が行われている。

表 1.5.1.4.1-1 IVIG を用いた脱感作療法に係る海外のガイドライン

	ガイドラインの記載
英国	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use 2011¹²⁾ (Department of Health) : 【腎、心、肺】 抗体陽性で移植ができない場合に、最大 2 g/kg 体重を必要に応じて繰り返す。あるいは、腎移植においては 0.1 g/kg 体重を 8～12 回投与する。
加国	<ul style="list-style-type: none"> • Ontario Immune Globulin (IG) Utilization Management Guidelines. [Version4.0, 2018]¹³⁾ (Ontario Regional Blood Coordinating Network) : 【腎】感作されたレシピエントの生体腎移植において、術前に 2 g/kg 体重/月で 4 ヶ月投与する。
豪州	<ul style="list-style-type: none"> • Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia_Kidney transplantation¹⁴⁾ (National Blood Authority) : 【腎】ドナー特異的抗 HLA 抗体 及び／又は 血液型抗体があり移植できない場合に、移植前に下記の用量を投与する。 <ul style="list-style-type: none"> • IVIG と血漿交換を併用する場合：各血漿交換後に 0.1～0.5 g/kg 体重（分割投与量の合計で最大 2 g/kg 体重/月） • 血漿交換を併用しない場合（単回投与）：最大 2 g/kg 体重、140 g まで • 血漿交換を併用しない場合（分割投与）：2～3.5 g/kg 体重を分割して

1.5.1.4.2 脱感作療法における IVIG の臨床的位置づけ

脱感作療法における IVIG の有効性について、「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版」¹⁸⁾には、IVIG と血漿交換療法が腎移植前の脱感作療法の基軸を成しており、これに様々な新規薬剤を加えた脱感作療法の有効性が報告されているとの記載がある。

実際、日本移植学会が実施した実態調査の一次調査⁶⁾によれば、脱感作療法を施行して移植していると回答した 80 施設において、リツキシマブを用いると回答した施設が 98.8% (79/80 施設)、血漿交換療法が 96.3% (77/80 施設)、ミコフェノール酸モフェチルが 88.8% (71/80 施設) と多く、これらが高頻度で併用されている状況がうかがわれた。一方、IVIG は上記 3 療法に続く 37.5% (30/80 施設) であった (表 2.5.6.1.2-1)。

上記薬剤・療法は、表 1.5.1.4.2-1 のとおりそれぞれ異なる作用機序を持つことから、これらを組み合わせることにより脱感作をより確実なものにすることが期待できる。

表 1.5.1.4.2-1 脱感作療法に用いられる薬剤・療法の作用機序

リツキシマブ	特異的に B 細胞を傷害し B 細胞を枯渇することで抗体の産生を抑制する。
血漿交換療法	膜型血漿分離器や膜型血漿成分分離器を用いて抗体を除去する。
ミコフェノール酸 モフェチル	プリン生合成経路の <i>de novo</i> 経路を阻害することにより、DNA 合成を抑制する。リンパ球細胞は核酸合成を主として <i>de novo</i> 系に依存するため、結果的にリンパ球細胞の増殖を選択的に抑制する。
IVIG	大量投与による脱感作の機序として、FcRn を介した抗ドナー抗体の異化代謝比率の増加 ¹⁹⁾ や FcγRIIB を介した抗体産生の抑制 ²⁰⁾ の可能性を推測する。

事実、前述の実態調査において、現在抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法を実施している、又は今後実施を検討していると回答した 123 施設を対象に、脱感作療法における IVIG のニーズを調査したところ、90.2% (111/123 施設) の施設が IVIG を使用したいと回答し、そのうち 87.4% (97/111 施設) の施設が IVIG を含めた「複数治療の併用で、確実な脱感作療法が可能となる」ことに期待を示した (表 2.5.6.1.2-2)。

一方、表 1.5.1.4.2-1 のとおり、血漿交換療法、リツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルのいずれも抗体の除去又は産生抑制により抗ドナー抗体の低下を期待するものであるため、過度の免疫抑制につながる可能性がある。これに対して、IVIG による脱感作療法は、抗体 (免疫グロブリン) の大量投与による免疫調節の結果として、抗ドナー抗体の異化代謝促進や過剰な抗体の産生を抑制すると考えられることから、上記薬剤・療法のような過度の免疫抑制につながることはない。上述のように本剤は併用が予想され、その際には上記薬剤・療法で懸念される感染症対策の面からもメリットがあると考えられる。したがって、本剤は「作用機序の異なる治療法を組み合わせるという脱感作療法のスタイルに非常に適した薬剤である」と考える。

以上を踏まえると、抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法において、IVIG は作用機序の異なる他の薬剤・療法と組み合わせることにより、過度の免疫抑制を引き起こさずに脱感作の確実性を一層向上させる可能性があると考えられ、こうした可能性に対する期待が IVIG に対する高いニーズに表れているものと考えられる。

1.5.2 開発の経緯

申請者は抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作療法に IVIG を使用することは、医療上の必要性があると判断し、本剤の開発に着手した。

1.5.2.1 非臨床試験

1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験

本剤の薬効評価を実施するに当たり、ヒトのドナー特異的抗 HLA 抗体陽性レシピエントを想定したマウスモデルを作製した。すなわち、HLA-A2 発現トランスジェニックマウス (以下、HLA-A2 発現 Tg マウス) の皮膚移植により、抗 HLA-A2 抗体量が増加する高感作モデルを作製した²¹⁾。本剤の脱感作作用の評価は、臨床で用いられている組織適合性検査である CDC 検査及び Luminex 法による抗体検査を改変して実施した。

- (1) 本剤投与による HLA-A2 高感作モデルで増加した抗 HLA-A2 抗体量の減少効果 (4.2.1.1-1)

C57BL6/J マウスに HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚を移植することで、血清中の抗 HLA-A2 抗体量が増加した。本剤を 1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与することにより、生理食塩液群に比べて用量依存的かつ有意に抗 HLA-A2 抗体量が減少した。また、その効果は、最終投与 8 日後においても持続することが示された。

この本剤による抗 HLA-A2 抗体量の減少は、本剤による血清中マウス IgG 濃度の低下と連動する可能性が推測された。

- (2) HLA-A2 高感作モデルにおける本剤の CDC 陽性率低下作用 (4.2.1.1-2)

HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚を移植した C57BL6/J マウスの血清は、HLA-A2 を発現したヒト T リンパ芽球株化細胞 (CCL-120.1 細胞) に対して CDC を誘導した。本剤を 1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与して 1 日後のマウスの血清は、生理食塩液群の血清に比べて用量依存的かつ有意に CDC 陽性率が低下した。また、その効果は、最終投与 8 日後においても持続することが示された。

以上より、HLA-A2 高感作モデルにおいて、本剤は、1 g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与することにより、抗 HLA-A2 抗体量の減少効果及び CDC 陽性率の低下作用を示した。また、その作用は、最終投与 8 日後まで持続することが示された。

1.5.2.2 臨床試験

1.5.2.2.1 第 II/III 相試験

移植前脱感作が必要な腎不全患者を対象に、申請者は本剤による脱感作療法の有効性及び安全性の検討を目的とした第 II/III 相試験 (以下、本治験) を計画し、■■■■ 年 ■ 月 ■ 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) の対面助言 (受付番号: ■■■■) による指導及び助言を受け (■■■■)、2013 年 11 月から 2015 年 9 月まで本治験を実施した。

試験結果 (5.3.5.2) の概略は以下のとおりである。

- (1) DFPP2 回目実施翌日の FCXM-T が陽性である抗ドナー抗体陽性例 17 例に対して、本剤を 1 日 1 回 1 g/kg 体重を 7 日以内に計 4 回点滴静注した (総投与量 4 g/kg 体重)。
- (2) 主要評価である本剤 4 回目投与翌日又は中止時の FCXM-T の陰性化率 (FAS) は 47.1% (95%信頼区間: 23.0~72.2%) であり、Minimum Effect として設定した 30%を上回った。
- (3) 本剤 4 回目投与翌日の 1 週後に FCXM-T が陰性化した症例が 2 例あったことから、本剤投与後の FCXM-T の最終陰性化率 (本剤投与開始 4 週間までの陰性化率) (FAS) は 58.8% (95%信頼区間: 32.9~81.6%) であった。
- (4) 治験薬各回投与翌日の FCXM-T の陰性化率 (FAS) は、本剤 2 回目投与翌日に 35%、本剤 3 回目投与翌日に 56.3%、本剤 4 回目投与翌日に 46.7%であり、本剤 3 回目投与翌日以降で大きく上昇した。また、本剤投与 4 回投与終了から遅れて陰性化した症例があったことを踏まえると、総投与量 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重の用量の必要性が示唆された。
- (5) 治験期間中に移植を実施した 4 例において、移植後 8 週間までの調査期間中に拒絶反応は発生しなかった。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- (6) 安全性に関して、3例以上認められた副作用は、「頭痛」(29.4%)、「肝機能異常」(17.6%)及び「発疹」(17.6%)であり、いずれも本剤投与においてよく見られる事象であった。また、大量投与により発現の可能性が考えられる重大な副作用として心不全、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎を特定し、治験薬概要書に記載して注意喚起したが、本治験においてこれらの事象は認められなかった。

以上のとおり、抗ドナー抗体陽性例に対して、本剤を1日1回1 g/kg体重を4日点滴静注することにより、FCXM-Tの陰性化率はMinimum Effectとして設定した30%を上回った。FCXM-Tの陰性化率が本剤3回目投与翌日以降で大きく上昇したこと、及び本剤投与4回投与終了から遅れて陰性化した症例があったことを踏まえると、総投与量3 g/kg体重又は4 g/kg体重の用量の必要性が示唆された。また、安全性には特段の問題がなかった(2.5)。

1.5.2.2.2 実態調査の実施

上記の本治験の結果に基づき 年 月 日にPMDAの 相談(受付番号:)を受けた()。その結果、本治験の からは、本剤の有効性が十分に示されたとは判断できず、また、本剤の腎移植における有効性等を説明するための情報が不足していることから、日本移植学会の実施する脱感作療法に関する実態調査の結果等を踏まえて改めて対面助言にて議論する必要があるとの見解がPMDAより示された。

その見解を踏まえ、日本移植学会による「抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する脱感作療法に関する実態調査」が2014年～2016年の間に腎移植の施行実績のある施設を対象に行われた²⁾。実態調査は、まず一次調査として「抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に関するアンケート調査」が行われ、この一次調査の結果に基づき、脱感作療法にIVIGを使用した経験のある施設を特定して二次調査「腎移植前の脱感作療法にIVIGを使用した症例の調査」が行われた。

1.5.2.2.3 実態調査結果を踏まえた臨床試験結果の考察

1.5.2.2.3.1 有効性に関する考察

- (1) 主要評価項目をFCXM-Tの陰性化率に設定した妥当性について(2.5.4.3.1)

一次調査の結果から、「脱感作療法を実施する目安」については、多くの施設が本治験の対象であるCDC-T陰性かつFCXM-T陽性の症例を実際の脱感作療法の対象と考えていることが示された。また、「移植を実施可能と考える目安」については、FCXM-T陰性を移植実施の重要な目安と考えている施設が多いことがわかり、本治験において主要評価項目をFCXM-Tの陰性化率に設定したことの妥当性を裏付ける結果であった。

- (2) IVIGによる脱感作療法後の移植実施例の予後について(2.5.4.3.1)

二次調査の結果からIVIGを用いた脱感作療法後に移植を実施した症例の予後が明らかになった。すなわち、二次調査で収集した症例の多くはIVIGの他に血漿交換療法やリツキシマブを併用した脱感作療法が施行されており、脱感作療法が実施された59例のうち生体腎移植を施行した50例については、20例(40.0%)に27件の拒絶反応を認めたが、移植後2年における生存率及び生着率はそれぞれ98.0%(95%信頼区間:86.6~99.7%)、100.0%と良好な結果であった。この結果について日本移植学会は「予後は本邦における生体腎移植の成

績と遜色ないと考える。通常は移植の適応とならない抗ドナー抗体陽性レシピエントにおいても、脱感作療法により移植が可能となれば、拒絶反応を認めるものの対処は可能であり、高い生着率を維持することが期待できる。」との見解を示している。

以上を踏まえ、IVI_G を用いた脱感作療法について、移植後の拒絶反応を完全に防ぐことはできないものの対処可能なレベルに抑えることが可能であり、結果として良好な予後を期待できると考えた。したがって、本剤による脱感作療法は、これまで移植の対象にならなかった抗ドナー抗体陽性レシピエントに移植の機会と良好な予後を提供し得るものであり、その臨床的意義は大きいと考える。

(3) IVI_G による脱感作療法の対象について (2.5.4.3.2)

本治験では、通常は移植の対象とならない「FCXM-T 陽性例」を脱感作療法が必要な患者として対象とした。しかし、一次調査の結果によると、臨床現場では FCXM-T 陽性のみならず FCXM-B のみ陽性の症例についても脱感作療法の対象になっていることが明らかとなった。実際に二次調査の結果によると、IVI_G を用いた脱感作療法の対象集団には FCXM-T 陰性の症例が含まれており、FCXM-B のみ陽性、あるいはドナー特異的抗 HLA 抗体のみ陽性といった症例も含まれていることが明らかになった。したがって、本剤の対象を本治験と同じく「FCXM-T 陽性例」に限定した場合には、IVI_G 投与を必要とされている患者群を網羅しきれないと考えられる。この結果について日本移植学会は「『リンパ球交差試験陽性』又は『ドナー特異的抗 HLA 抗体陽性』と判定されたレシピエントはドナー抗原に対する抗体を有しており（すなわち『抗ドナー抗体陽性レシピエント』）、いずれも脱感作療法の対象である。より確実な脱感作療法を行うために IVI_G は極めて重要であり、本剤の対象は『抗ドナー抗体陽性レシピエント』全般とすることが妥当と考える。」との見解を示している。

以上を踏まえ、本剤の対象について、脱感作療法を必要とする患者集団であるリンパ球交差試験陽性例及びドナー特異的抗 HLA 抗体陽性例を包含する「抗ドナー抗体陽性レシピエント」とすべきと考える。

(4) 用量について (2.5.4.3.3)

本治験において、FCXM-T の陰性化率が本剤 3 回目投与翌日以降で大きく上昇したこと、及び本剤 4 回目投与終了から遅れて陰性化した症例があったことを踏まえると、総投与量 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重の用量の必要性が示唆された。

一方、二次調査の分析結果から、臨床現場で使用されている用量は本治験のそれより少ない事例が多かったものの、IVI_G の総投与量が 3 g/kg 体重を超える用量のときに拒絶反応及び抗体関連型拒絶反応の発現リスクを軽減できる可能性が示唆された。これは、本治験で必要性が示唆された用量（総投与量 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重）と符合する。

また、本治験に参加した後に移植を施行した 9 例における拒絶反応無発現率及び抗体関連型拒絶反応無発現率はいずれも 88.9%であり、二次調査全体の結果より 20%以上良好な結果を示した。このことから、臨床現場で用いられている用量よりも本治験で設定した用法・用量（1 日 1 回 1 g/kg 体重、総投与量 4 g/kg 体重）がより効果的であった可能性も考えられる。

二次調査における IVI_G の用法・用量は、平均 1 回投与量について 0.08~1.22 g/kg 体重（平均値±標準偏差 0.634±0.329 g/kg 体重）、総投与量について 0.24~8.02 g/kg 体重（平均値±標準偏差 2.451±1.611 g/kg 体重）と多岐に亘っていたが、概ね本治験で設定した用法・用量（1 日 1 回 1 g/kg 体重、総投与量 4 g/kg 体重）の範囲内であった。一方、IVI_G の総投与量が

4 g/kg 体重を超えた症例が 4 例、1 回投与量が 1 g/kg 体重を超えた症例が 5 例あった。本治験で設定した用法・用量を超える症例の取扱いについて、日本移植学会は、「個別症例の詳細を確認したところ、総投与量が 4 g/kg 体重を超えた 4 例のうち計画的に投与されたと思われる症例が 3 例あるが、医師の治療方針や所属医療機関の状況に拠るところが大きいと考えられる。一方、1 回投与量については、明確な意図をもって 1 g/kg 体重を上回る投与を目指した症例はなかったと考えられる。したがって、本剤の用法・用量は、本治験で有効性と安全性を検討した『1 回 1 g/kg 体重、総投与量 4 g/kg 体重』の範囲内によいと考える。」との見解を示している。

以上のように、本治験の結果から、本剤による脱感作効果を得るには 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重の用量が必要であることが示唆された。また、二次調査において、IVIg を 3 g/kg 体重を超える用量のときに良好な移植予後が得られることが示唆された。これらの結果及び日本移植学会の見解を踏まえると、用量については本治験で有効性及び安全性を検討した範囲内、すなわち「1 回 1 g/kg 体重まで、総投与量 4 g/kg 体重まで」とすることが妥当と考える。

(5) 用法について (2.5.4.3.3)

抗ドナー抗体陽性レシピエントが献腎移植の対象とならない本邦においては、生体ドナーを確保できた時点で速やかに脱感作療法を施行し移植することが望まれていることから、本治験では本剤 1 g/kg 体重を 1 日量として 7 日以内に計 4 回投与することを計画とした。しかし、実際の治験では、被験者の体調や有害事象発現、あるいは透析との兼ね合い等により、本剤の投与間隔を空けたいとする問い合わせや、7 日以内に 4 回の投与を完了することが難しい事例も認められた。

また、脱感作療法における IVIg の開始時期を調査した二次調査の結果では、移植日を起点とした IVIg 初回投与までの平均日数は、治験症例を除いた集団で -10.8 ± 12.1 日（平均値±標準偏差）であり、実際の脱感作療法においても IVIg の開始時期には幅が認められた。

本治験において、本剤 4 回目投与翌日に陰性化に至らず FCXM-T の測定を最終観察まで継続した症例の推移をみると、本剤投与開始 4 週間時点まで DFPP 終了時点よりも低い値を維持していた。このことを踏まえると、本剤の脱感作効果は投与終了後 2~3 週間は継続すると推定され、必ずしも移植直前の 7 日間に投与を固定する必要はないと考えられる。したがって、実臨床においては患者の状態、透析療法、他の薬剤及び療法の併用等を考慮し、医師の判断で IVIg の投与タイミングを決定できた方がよいと考える。

1.5.2.2.3.2 安全性に関する考察 (2.5.5.3)

本治験において発現率が高かった副作用は本剤でよく見られる事象であった。また、死亡例は認められず、大量投与により発現の可能性がある心不全、血栓塞栓症、無菌性髄膜炎についても認められなかった。重篤な副作用は 3 例で 5 件発現した。このうち、「慢性腎臓病」が発現した 1 例は透析療法を導入していなかった症例であり、慢性腎不全の増悪が認められたことから新規に血液透析が導入され、移植実施まで継続された。本症例のように、本剤による脱感作療法を実施することで腎機能が悪化し、透析未導入の症例において新たに透析導入を要する可能性が考えられる。しかし、脱感作療法は移植を前提として実施するため、腎機能の悪化による影響は一時的であるとともに、実際の臨床現場では脱感作療法から間を置かずに移植を実施すると想定されるため、透析導入に至る可能性は低いと考えられる。なお、本剤の添付文書²³⁾には腎障害のある患

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

者に本剤を投与する場合は腎機能を悪化させるおそれがある旨を「慎重投与」及び「重大な副作用」に記載している。また、重篤な副作用を発現した他の2例のうち、「白血球減少症」、「好中球減少症」及び「血小板減少症」の3件が認められた1例は治験薬投与中止に至ったが、その後無治療にて回復した。「頭痛」が認められた1例は治験薬投与中止に至ったが、その後投薬により回復した。なお、いずれの事象も本剤の添付文書²³⁾の「重大な副作用」及び「その他の副作用」に記載している。

また、二次調査の安全性プロファイルは治験と相違なく、発現率の高い副作用は本剤でよく見られる事象であった。二次調査において急性冠動脈症候群と診断された後に死亡した症例を2例確認したが、いずれも心筋梗塞の既往や冠動脈バイパスの手術歴があるレシピエントであり、報告した医師は IVIG との因果関係はないと判断していた。脱感作療法の対象は透析を導入している場合が多く、透析患者はなんらかの心疾患を有している可能性が高い。IVIG を大量投与すると、急激な循環血液量の増大等による心機能の悪化や血液粘度の上昇等による血栓塞栓症のおそれが考えられるため注意が必要である。なお、これらの点については、本剤の添付文書²²⁾において「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起している。

二次調査において副作用の発現率を総投与量別に集計したところ、総投与量が多い区分で副作用の発現率が高い傾向が見られたものの、総じて本剤でよく見られる事象が発現していた。

以上より、本治験及び二次調査で得られた安全性情報は、これまでに得られている本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではなく、「1日1回1g/kg体重まで、総投与量4g/kg体重まで」という用法・用量において、安全性に特段問題はないと考えられる。

1.5.2.3 希少疾病用医薬品の指定

2019年3月4日付けで厚生労働大臣により希少疾病用医薬品の指定を受けた〔指定番号(31薬)第428号〕。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.4 開発の経緯図

本効能追加に係る開発の経緯を図 1.5.2.4-1 にまとめた。

図 1.5.2.4-1 開発の経緯図

試験区分	試験の種類	試験番号	試験名	開発の経緯	資料区分	資料番号
薬理	効力を裏付ける試験		HLA-A2高感作モデルにおけるVG-IHの脱感作作用 -1-		評価	4.2.1.1-1
薬理	効力を裏付ける試験		HLA-A2高感作モデルにおけるVG-IHの脱感作作用 -2-		評価	4.2.1.1-2
臨床	国内第II/ III相試験		抗ドナー抗体陽性レシピエントに対するGB-0998による脱感作療法		評価	5.3.5.2-1
—	後方視的実態調査		抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する脱感作療法に関する実態調査 調査期間: 2014年1月～2016年12月		参考	5.4-24

1.5.2.5 申請する効能・効果と用法・用量

非臨床試験及び本治験の成績並びに実態調査結果を勘案のうえ、効能・効果、用法・用量を検討した。

その結果、表 1.5.2.5-1 に示す効能・効果、用法・用量により申請を行うものである。

表 1.5.2.5-1 本剤の申請する効能・効果と用法・用量

	5%製剤	10%製剤
効能・効果	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	
用法・用量	通常、人免疫グロブリン G として、1日あたり 1,000 mg (20mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (80mL) /kg 体重を超えないこと。	通常、人免疫グロブリン G として、1日あたり 1,000 mg (10mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (40mL) /kg 体重を超えないこと。

1.5.3 参考文献

1.5 における参考文献	添付する 文献番号
1) 臓器移植ファクトブック 2018. 日本移植学会.	5.4-1
2) 一般社団法人日本移植学会ホームページ. 一般の方. データで見る臓器移植. 腎臓移植 http://www.asas.or.jp/jst/general/number/ (2019年9月18日アクセス)	5.4-2
3) Park MS, Terasaki PI, Lau M, Iwaki Y. Sensitization after transplantation. Clin Transpl. 1987; 393-7.	5.4-3
4) Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. Transplant Proc. 1995; 27: 666-7.	5.4-4
5) 公益社団法人日本臓器移植ネットワークのホームページ. 腎臓移植希望者 (レシピエント) 選択基準 http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/rec-pancreas.pdf (2018年12月18日アクセス)	5.4-5
6) 中川健, 江川裕人, 高原史郎. ドナー特異的抗体陽性腎移植における脱感作療法の実態－IVIG 使用実態全国アンケート調査より－. 第54回日本移植学会総会臨時号 2018; 443.	5.4-7
7) 診療点数早見表 (医科) 2018年4月版. 医学通信社. p635-8.	5.4-6
8) Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). Am J Transplant. 2002; 2: 758-60.	5.4-8
9) Montgomery RA, Zachary AA. Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective. Pediatr Transplant. 2004; 8: 535-42.	5.4-9
10) Jordan SC, Tyan D, Stablein D, Mcintosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: Report of the NIH IG02 Trial. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256-62.	5.4-10
11) Center for Medicare & Medicaid Services. Local Coverage Article : Intravenous Immune Globulin (IVIg)- Related to LCD L33394(A52446). https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/article-details.aspx?articleId=52446&ver=33&Date=&DocID=A52446&bc=hAAAABAA AAAA&#0 (2018年12月18日アクセス)	5.4-11

1.5 における参考文献	添付する 文献番号
12) Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use. 2011 July. p25, 43-5.	5.4-12
13) Ontario Regional Blood Coordinating Network. Ontario immune globulin (IG) utilization management guidelines Ver.4.0. 2018 January. p9.	5.4-13
14) National Blood Authority. Criteria for clinical use of immunoglobulin in Australia. Kidney transplantation. https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2472 (2018年12月10日アクセス)	5.4-14
15) Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008; 359: 242-51.	5.4-15
16) Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. Transplantation. 2010; 89: 1095-102.	5.4-16
17) Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. Medicine. 2016; 95: e2635.	5.4-17
18) 日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編. 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018年版. 株式会社メディカルレビュー社 2018: 38-43.	5.4-37
19) Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. J Clin Invest. 2005; 115: 3440-50.	5.4-18
20) Nikolova KA, Tchobanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, Nikolova M, Vassilev TL. Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory FcγIIB receptor on B cells. Immunol Cell Biol. 2009; 87: 529-33.	5.4-19
21) Wu GD, He Y, Chai NN, Toyoda M, Dunn R, Kehry MR, et al. Anti-CD20 antibody suppresses anti-HLA antibody formation in a HLA-A2 transgenic mouse model of sensitization. Transpl Immunol. 2008; 19: 178-86.	4.3-3
22) 抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する免疫グロブリン製剤を用いた脱感作療法に関する実態調査結果報告. 移植 2019; 54	5.4-24
23) 献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL 添付文書第36版	5.4-31

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

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般社団法人日本血液製剤機構

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国で製造販売されていない。

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

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL

第1部（モジュール1）：

（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.7 同種同効品一覧表

一般社団法人日本血液製剤機構

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

本剤は静注用人免疫グロブリン製剤であり、当該医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請において追加する効能又は効果は「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」（以下、脱感作）である。

本邦において、静注用人免疫グロブリン製剤で脱感作に係る効能又は効果の承認を取得している品目は無いため、同種同効品は無い。

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

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

一般社団法人日本血液製剤機構

目次

1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案）	4
1.8.1.2 設定根拠.....	4
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.2.1 用法・用量（案）	6
1.8.2.2 設定根拠.....	6
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	7
1.8.2.4 設定根拠.....	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.3.1 警告に係る事項	8
1.8.3.1.1 警告（案）	8
1.8.3.1.2 設定根拠.....	8
1.8.3.2 重要な基本的注意に係る事項.....	8
1.8.3.2.1 重要な基本的注意（案）	8
1.8.3.2.2 設定根拠.....	8
1.8.3.3 相互作用に係る事項.....	9
1.8.3.3.1 相互作用（案）	9
1.8.3.3.2 設定根拠.....	9
1.8.3.4 副作用に係る事項.....	10
1.8.3.4.1 副作用（案）	10
1.8.3.4.2 設定根拠.....	10
1.8.3.4.3 重大な副作用（案）	11
1.8.3.4.4 設定根拠.....	11
1.8.3.4.5 その他の副作用（案）	12
1.8.3.4.6 設定根拠.....	12
1.8.3.5 小児等への投与に係る事項.....	12
1.8.3.5.1 小児等への投与（案）	12
1.8.3.5.2 設定根拠.....	12
1.8.4 臨床成績に関する記載.....	13
1.8.5 薬効薬理に関する記載.....	14
1.8.6 参考文献.....	15

略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
CDC-T	Complement-dependent cytotoxicity (T cell)	補体依存性細胞障害（T 細胞）
DFPP	Double filtration plasmapheresis	二重濾過血漿交換療法
FCXM-B	B cell flow cytometry crossmatch	—
FCXM-T	T cell flow cytometry crossmatch	—
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン

1.8 添付文書 (案)

着率はそれぞれ 98.0% (95%信頼区間 : 86.6~99.7%)、100.0%と良好な結果であった。この結果について日本移植学会から [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]との見解が得られた。

以上より、本剤は腎移植前に脱感作が必要な患者であるリンパ球交差試験の FCXM 陽性例に対して効果的に脱感作して移植機会を提供し、結果として良好な移植予後を期待できると考えられた。

なお、本治験を計画した 2012 年当時は抗 HLA 抗体の測定はまだ普及の途上であったことから、治験では既に確立された検査法である FCXM を評価指標とし、上記のとおり「FCXM-T 陽性例」を対象とした。しかし、実態調査の結果から、IVIG を用いた脱感作療法の対象集団には、FCXM-T 陰性の症例、すなわち FCXM-B のみ陽性、あるいはドナー特異的抗 HLA 抗体のみ陽性といった症例も含まれていることが明らかになった。本件について日本移植学会の見解を確認したところ、

[REDACTED]

[REDACTED]とのことであった。

実態調査で明らかになった脱感作療法対象患者の現状とこれに対する日本移植学会の見解を踏まえると、本剤の対象としては、脱感作療法を必要とする実際的な対象患者として、リンパ球交差試験陽性例及びドナー特異的抗 HLA 抗体陽性例を包含する「抗ドナー抗体陽性レシピエント」が適当であると考えた。また、これまで移植の対象とならなかった抗ドナー抗体陽性レシピエントに対して、本剤を移植前の脱感作に用いることにより、これらの患者に移植機会と良好な予後を提供できると考え、本剤の効能・効果を「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」と設定した。

1.8 添付文書（案）

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

献血ヴェノグロブリン IH 5%静注

【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。

（略）

・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。

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

通常、人免疫グロブリン G として、1日あたり 1,000 mg (20mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (80mL) /kg 体重を超えないこと。

（ _____ ：今回追加）

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注

【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。

（略）

・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 (4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

通常、人免疫グロブリン G として、1日あたり 1,000 mg (10mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (40mL) /kg 体重を超えないこと。

（ _____ ：今回追加）

1.8.2.2 設定根拠

本治験では、本剤 1 g/kg 体重を 1 日量として計 4 回投与することとした。治験薬各回投与翌日の FCXM-T の陰性化率を算出したところ、治験薬 2 回目投与翌日に FCXM-T の陰性化率は 35.3% (6/17 例) となり、Minimum Effect として設定した 30%を上回った。さらに、治験薬 3 回目投与翌日では 56.3% (9/16 例)、治験薬 4 回目投与翌日では 46.7% (7/15 例) となり、治験薬 3 回目投与翌日以降に FCXM-T の陰性化率が大きく上昇した。また、治験薬 4 回目投与終了の 1 週間後にはさらに 2 例が陰性化した。これらのことから、脱感作には本剤 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重が必要であることが示唆された。

一方、実態調査⁸⁾の結果から、臨床現場で脱感作療法に使用されている IVIG の用量は本治験のそれより少ない事例が多かったものの、IVIG の総投与量が 3 g/kg 体重を超える用量のときに拒絶反応及び抗体関連型拒絶反応の発現リスクを軽減できる可能性が示唆された。この結果は、本治験で必要性が示唆された用量（総投与量 3 g/kg 体重又は 4 g/kg 体重）と符合していた。また、実態調査では、本治験に参加した後に移植を施行した 9 例における拒絶反応無発現率及び抗体関連

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 警告に係る事項

1.8.3.1.1 警告（案）

【警告】

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

（ _____ : 今回追加）

1.8.3.1.2 設定根拠

一般的に、移植領域においては専門知識及び技術が不可欠であり、本剤を使用する場合には、個々の患者の年齢及び状態に応じて投与量及び投与間隔を調整し、腎移植患者を管理する必要がある。腎移植に精通している医師でないと患者の管理が難しいと考えることから設定した。

1.8.3.2 重要な基本的注意に係る事項

1.8.3.2.1 重要な基本的注意（案）

2. 重要な基本的注意

患者への説明：（略）

(1) ~ (11)（略）

(12) 本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合、大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

（ _____ : 今回追加）

1.8.3.2.2 設定根拠

「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対して用いる場合、総投与量が最大4,000mg/kg 体重と多く、また、腎機能が低下している患者に投与することから、循環負荷による影響が懸念されるため、水分管理に関する注意を追加記載した。

1.8 添付文書 (案)

1.8.3.3 相互作用に係る事項

1.8.3.3.1 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 ヶ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 ヶ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、多発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、 <u>腎移植術前脱感作における大量療法 (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 ヶ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヶ月以上) 延期すること。</u>	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。

(_____ : 今回追加及び修正)

1.8.3.3.2 設定根拠

腎移植術前脱感作においては大量療法 (200mg/kg 以上) として使用することから、相互作用に係る事項に腎移植術前脱感作を追加記載した。

1.8 添付文書 (案)

1.8.3.4 副作用に係る事項

1.8.3.4.1 副作用 (案)

4. 副作用

(略)

・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)。

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

17 例中 11 例 (64.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 7 件 (41.2%)、発疹 5 件 (29.4%)、胸部不快感 4 件 (23.5%) 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。

(_____ : 今回追加)

1.8.3.4.2 設定根拠

本治験の安全性評価における副作用の発現率は 64.7% (11/17 例) であり、主な副作用は頭痛 5 例 7 件、発疹 3 例 5 件、胸部不快感 1 例 4 件であったことから、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する使用に関連した副作用として追加記載した。

1.8 添付文書 (案)

1.8.3.4.3 重大な副作用 (案)

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー (2.1%) :
(略)
- 2) 肝機能障害 (1.0%)、黄疸 (頻度不明) :
(略)
- 3) 無菌性髄膜炎 (0.2%) :
(略)
- 4) 急性腎障害 (1.0%) :
(略)
- 5) 血小板減少 (0.2%) :
(略)
- 6) 肺水腫 (頻度不明) :
(略)
- 7) 血栓塞栓症 (0.4%) :
(略)
- 8) 心不全 (頻度不明)
(略)

(_____ : 今回修正)

1.8.3.4.4 設定根拠

川崎病を対象とした再審査のための一般使用成績調査結果を含めず、国内臨床試験成績のみで算出し直し変更した。

1.8 添付文書（案）

1.8.3.4.5 その他の副作用（案）

4. 副作用				
(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	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹, 汗疱	蕁麻疹, 顔面潮紅, 局所性浮腫, 痒痒感	全身発赤
精神神経系 ^{注)}		振戦	不穏	痙攣, 傾眠, 意識障害, しびれ
循環器 ^{注)}		顔色不良, 血圧上昇	四肢冷感	徐脈
肝臓	肝機能検査値の異常 [AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP, ALP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		白血球減少	好中球減少, 好酸球増多	溶血性貧血
その他		頭痛, 発熱, 悪寒・戦慄, 倦怠感, CK(CPK)上昇	体温低下, 背部痛, ほてり, 静脈炎	四肢痛, 関節痛, 不機嫌

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。

(_____ : 今回修正)

1.8.3.4.6 設定根拠

川崎病を対象とした再審査のための一般使用成績調査結果を含めず、国内臨床試験成績のみで算出し直し、発現頻度区分の設定を変更した。

1.8.3.5 小児等への投与に係る事項

1.8.3.5.1 小児等への投与（案）

7. 小児等への投与
(1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 小児等に対する安全性は確立していない。
(2) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

(_____ : 今回追加)

1.8.3.5.2 設定根拠

「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対して用いる場合、小児等に対する安全性は確立していないため、小児等に関する注意を追加記載した。

1.8.4 臨床成績に関する記載

本治験に関する情報として、以下のとおり追加記載及び記載整備した。

【臨床成績】

< 献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 >

1. ～8. (略)

9. 腎移植術前脱感作¹¹⁾

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者 (CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性) のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 1g/kg 体重を 7 日以内に計 4 回投与した。その結果、主要評価である本剤 4 回目投与翌日又は中止時における FCXM-T の陰性化率は 47.1% (8/17 例) であった。また、本剤投与開始 4 週間後までの FCXM-T の最終陰性化率は 58.8% (10/17 例) であった。

< 献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 >

1. ～8. (略)

9. 腎移植術前脱感作¹¹⁾

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者 (CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性) のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、5%製剤を 1 日 1 回 1g/kg 体重を 7 日以内に計 4 回投与した。その結果、主要評価である 5%製剤 4 回目投与翌日又は中止時における FCXM-T の陰性化率は 47.1% (8/17 例) であった。また、5%製剤投与開始 4 週間後までの FCXM-T の最終陰性化率は 58.8% (10/17 例) であった。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) ～9) (略)

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) Kakuta Y, et al. : Transplant Direct. 2017;4:e336

12) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991;25(13):3999-4004

13) ～18) (略) (以降、文献番号繰り下げ)

(_____ : 今回追加及び修正)

1.8.5 薬効薬理に関する記載

非臨床試験に関する情報として、以下のとおり追加記載した。

【薬効薬理】

<献血ヴェノグロブリン IH 5%静注>

1. ～8. (略)

9. 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果¹⁹⁾

HLA-A2 高感作モデルマウスにおいて、本剤は用量依存的に抗 HLA-A2 抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した。

<献血ヴェノグロブリン IH 10%静注>

1. ～8. (略)

9. 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果¹⁹⁾

HLA-A2 高感作モデルマウスにおいて、5%製剤は用量依存的に抗 HLA-A2 抗体量を減少させ、補体依存性細胞障害を抑制した。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) ～18) (略)

19) 日本血液製剤機構：内部資料（HLA-A2 高感作モデル）

(_____ : 今回追加)

1.8 添付文書 (案)

1.8.6 参考文献

1.8 における参考文献	添付する 文献番号
1) Park MS, Terasaki PI, Lau M, Iwaki Y. Sensitization after transplantation. Clin Transpl. 1987; 393-7.	5.4-3
2) Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW. Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections. Transplant Proc. 1995; 27: 666-7.	5.4-4
3) 診療点数早見表 (医科) 2018 年 4 月版. 医学通信社. p635-8.	5.4-6
4) 公益社団法人日本臓器移植ネットワークのホームページ. 腎臓移植希望者 (レシピエント) 選択基準 http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/rec-pancreas.pdf (2018 年 12 月 18 日アクセス)	5.4-5
5) 片山昭男. HLA 抗体陽性腎移植症例をどう扱うかー術前 HLA 抗体陽性例の脱感作と術后感作症例に対する長期生着を目指した治療戦略. 移植 2006; 41: 544-50.	5.4-20
6) 三浦正義, 下田直彦, 原田浩, 小川弥生, 久保田佳奈子, 笹木剛志, 他. 既存抗体陽性腎移植の臨床的検討. 移植 2006; 41: 551-8.	5.4-21
7) 梶保祐子, 近本裕子, 倉山亮太, 藤木拓磨, 松村英樹, 藤井寛, 他. 抗ドナー抗体陽性のため術前処置を行って二次生体腎移植に臨んだ 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2009; 29: 186-8.	5.4-22
8) 抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する免疫グロブリン製剤を用いた脱感作療法に関する実態調査結果報告. 移植 2019; 54.	5.4-24



**20●●年●月改訂(第37版)D32
*2018年8月改訂

血漿分画製剤(液状・静注用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				
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月	2013年5月
再評価結果	2001年8月				
再審査結果	2003年6月				
**効能追加	20●●年●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

**【警告】
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

【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〕	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg	
添加物 〔1瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	474mg 適量 適量	948mg 適量 適量	2,370mg 適量 適量	4,740mg 適量 適量	9,480mg 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)
- **13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

●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り)
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)

** 12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

** <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. 特異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		
13. 腎移植術前脱感作			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な判断基準]
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週間以上の間隔に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な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。
 - ・特異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り)：
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り)：
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り)：
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。
- ** 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：
通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000mg(20mL)/kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000mg(80mL)/kg体重を超えないこと。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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)。
 - 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ため、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。
 - 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトランプ値を参考に、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。
 - 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)。
 - 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。
 - 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週間までに認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。
 - 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、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。
- ** (8) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

【使用上の注意】

- 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、本剤の投与開始後も運動機能低下の再発・再燃が繰り返して認められる等、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。

** (12) 本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合、大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

** 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 麻痺ワクチン 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、腎移植術前脱感作における大量療法(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%)、発熱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)。

・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**：

17例中11例(64.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(41.2%)、発熱5件(29.4%)、胸部不快感4件(23.5%)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(2.1%)**：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(1.0%)、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(0.2%)**：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(1.0%)**：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(0.2%)**：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(0.4%)**：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、突如の呼吸困難、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	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^(注)			発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、痒痒感	全身発赤
精神神経系 ^(注)			振戦	不穏	痙攣、傾眠、意識障害、しびれ
循環器 ^(注)			顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	徐脈

種類	頻度	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
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		白血球減少	好中球減少, 好酸球 増多		溶血性貧血
その他		頭痛, 発熱, 悪寒・戦慄, 倦怠感, CK (CPK)上昇	体温低下, 背部痛, ほてり, 静脈炎		四肢痛, 関節 痛, 不機嫌

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ため、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

(1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

小児等に対する安全性は確立していない。

(2) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果

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トランプ値が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トランプ値が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/mm³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・皮筋筋炎⁷⁾

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮筋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. グラン・バレー症候群¹⁰⁾

重症のグラン・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。

** 9. 腎移植術前脱感作¹¹⁾

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者(CDC-T陰性かつFCXM-T陽性)のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、本剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した。その結果、主要評価である本剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1%(8/17例)であった。また、本剤投与開始4週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8%(10/17例)であった。

【薬効薬理】

1. 抗体活性¹²⁾

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のした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¹³⁾

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¹³⁾

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¹⁴⁾

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¹⁵⁾

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¹⁶⁾

C protein誘導性マウス筋炎モデルにおいて、プレドニゾ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¹⁷⁾

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¹⁸⁾

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、好中球の食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。

** 9. 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果¹⁹⁾

HLA-A2高感作モデルマウスにおいて、本剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した。

【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】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

3. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、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蓄積されるまでの間は、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：日本臨床免疫学会誌 1998；21(2)：70-79
- 10) 野村恭一 他：Peripheral Nerve末梢神経 2018；29(1)：56-67
- 11) Kakuta Y, et al. : Transplant Direct. 2017；4：e336
- 12) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991；25(13)：3999-4004
- 13) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991；25(13)：4005-4009
- 14) 禿 英樹 他：新薬と臨床 2008；57(10)：1632-1640
- 15) 沖津祥子 他：炎症 1996；16(6)：395-402

16) 日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)

17) 日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)

18) 中江 孝 他：日本化学療法学会雑誌 1998；46(6)：223-229

19) 日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

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
JB 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

B



**20●●年●月改訂(第5版)D8
*2018年8月改訂

血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血 **ヴェノグロブリン**® IH 10% 静注 0.5g/5mL

献血 **ヴェノグロブリン**® IH 10% 静注 2.5g/25mL

献血 **ヴェノグロブリン**® IH 10% 静注 5g/50mL

献血 **ヴェノグロブリン**® IH 10% 静注 10g/100mL

献血 **ヴェノグロブリン**® IH 10% 静注 20g/200mL

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

Venoglobulin® IH 10% i.v. 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
承認番号	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
薬価収載	2018年5月				
販売開始	2018年6月				
再評価結果	2001年8月				
再審査結果	2003年6月				
効能追加	20●●年●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)

警告
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

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】

	0.5g製剤 (5mL)	2.5g製剤 (25mL)	5g製剤 (50mL)	10g製剤 (100mL)	20g製剤 (200mL)	
有効成分 〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	5g	10g	20g
添加物 〔1瓶中〕	グリシン 水酸化ナトリウム 塩酸	0.075g 適量 適量	0.38g 適量 適量	0.75g 適量 適量	1.5g 適量 適量	3.0g 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG100mg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0.9(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】

- 低並びに無ガンマグロブリン血症
- 重症感染症における抗生物質との併用
- 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)
- 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り)

- 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)
- 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り)
- 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
- 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り)
- 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)
- 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

**

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。
- 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な判断基準]

- 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週以上に副腎皮質ステロイドをブレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上(100mg/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。
- 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ブレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上(100mg/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週間以上の間隔に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。(献血ヴェノグロブリンIH5% (以下、5%製剤)を用いた臨床試験では、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、そ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(2~6mL)/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(25~50mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100~150mg(1~1.5mL)/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(2~4mL)/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(4mL)/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(20mL)/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り)：**
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(4mL)/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(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。
- ・**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り)：**
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(4mL)/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り)：**
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(3mL)/kg体重、2回目以降は200mg(2mL)/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(4mL)/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(4mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。

** 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：

通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000mg(10mL)/kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000mg(40mL)/kg体重を超えないこと。

〈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ため、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(20mL)/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、6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週間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。
- *(8) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

【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流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・再燃が繰り返す等、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。

*(12) 本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合、大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

*(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ため、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、腎移植術前脱感作における大量療法(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

以下に、5%製剤の承認時及び使用成績調査における副作用発現状況を示す。

- ・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を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg/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)。

*** **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**：

17例中11例(64.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(41.2%)、発疹5件(29.4%)、胸部不快感4件(23.5%)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(2.1%)**：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(1.0%)、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(0.2%)**：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(1.0%)**：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、できるだけゆっくと投与することが望ましい。
- 5) **血小板減少(0.2%)**：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(0.4%)**：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、突如の呼吸困難、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	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、痒痒感	全身発赤
精神神経系 ^{注)}			振戦	不穏	痙攣、傾眠、意識障害、しびれ
循環器 ^{注)}			顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	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			白血球減少	好中球減少、好酸球増多	溶血性貧血
その他			頭痛、発熱、悪寒・戦慄、倦怠感、CK(CPK)上昇	体温低下、背部痛、ほてり、静脈炎	四肢痛、関節痛、不機嫌

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ため、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**

(1) **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作**

小児等に対する安全性は確立していない。

(2) **抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果**

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5%製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トランプ値が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トランプ値が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. 特異性血小板減少性紫斑病⁴⁾

5%製剤を用いた臨床試験において、特異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/mm³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)}

5%製剤を用いた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5%製剤を用いた臨床試験 (G群: 第1期5%製剤, 第2期プラセボ, P群: 第1期プラセボ, 第2期5%製剤) 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 (5%製剤) 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 (5%製剤) でP群 (プラセボ) の変化量を上回った (本試験では、5%製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 (5%製剤) 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 (5%製剤, 12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9
P群 (プラセボ, 14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	[-4.8, 8.5]

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5%製剤を用いて実施した。5%製剤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、5%製剤群の合計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、5%製剤群と血液浄化療法群で同程度であった (本試験では、5%製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]
5%製剤群 (23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	[-2.1, 2.4]

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⁾

5%製剤を用いた臨床試験において、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、5%製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、5%製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5%製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5%製剤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。

**** 9. 腎移植術前脱感作¹¹⁾**

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者 (CDC-T陰性かつFCXM-T陽性) のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、5%製剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した。その結果、主要評価値である5%製剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1% (8/17例) であった。また、5%製剤投与開始4週後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8% (10/17例) であった。

【薬効薬理】

1. 抗体活性¹²⁾

本剤の有効成分である免疫グロブリンGは、任意多数の健康人血漿をプールの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。5%製剤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¹³⁾

5%製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¹³⁾

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を有する。5%製剤の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¹⁴⁾

特異性血小板減少性紫斑病 (ITP) モデルマウスにおいて、5%製剤は用量依存的に血小板数の減少を抑制した。

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果¹⁵⁾

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¹⁶⁾

C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて、5%製剤とブ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¹⁷⁾

5%製剤投与により、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¹⁸⁾

5%製剤では、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。

**** 9. 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果¹⁹⁾**

HLA-A2高感作モデルマウスにおいて、5%製剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した。

【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】**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

3. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、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蓄積されるまでの間は、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IH10%静注0.5g/5mL	5mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注2.5g/25mL	25mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注5g/50mL	50mL	1瓶
献血ヴェノグロブリンIH10%静注10g/100mL	100mL	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：日本臨床免疫学会誌 1998；21(2)：70-79
- 10) 野村恭一 他：Peripheral Nerve末梢神経 2018；29(1)：56-67
- 11) Kakuta Y, et al.：Transplant Direct. 2017；4：e336
- 12) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991；25(13)：3999-4004
- 13) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991；25(13)：4005-4009
- 14) 禿 英樹 他：新薬と臨床 2008；57(10)：1632-1640
- 15) 沖津祥子 他：炎症 1996；16(6)：395-402
- 16) 日本血液製剤機構：内部資料(マウス筋炎モデル)
- 17) 日本血液製剤機構：内部資料(重症筋無力症モデル)
- 18) 中江 孝 他：日本化学療法学会雑誌 1998；46(6)：223-229
- 19) 日本血液製剤機構：内部資料(HLA-A2高感作モデル)

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
JB 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

H

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

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

一般社団法人日本血液製剤機構

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は生物学的製剤基準「ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」に該当する製剤である。

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

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

一般社団法人日本血液製剤機構

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3
1.10.1 現行.....	3
1.10.2 変更.....	6

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 現行

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL、同 1g/20mL、同 2.5g/50mL、同 5g/100mL、及び同 10g/200mL は、2017年2月8日付けでギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）の効能追加に係る承認を取得した。この申請に際して実施した臨床試験が直近の臨床試験であるため、当該効能追加の承認取得時点を現行として本資料を作成した。

化学名・別名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
構造式	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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り） 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. 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り） 8. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 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（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り）* *10g 製剤は当該効能・効果なし 10. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
用法・用量	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症： <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 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り）： <ul style="list-style-type: none"> 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： <ul style="list-style-type: none"> 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。 ・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り）： <ul style="list-style-type: none"> 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）： <ul style="list-style-type: none"> 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。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行：前頁からの続き)

<p>用法・用量 (前頁の続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 																																																																																								
<p>劇薬等の指定</p>	<p>特定生物由来製品、処方箋医薬品</p>																																																																																								
<p>市販名及び有効成分・分量</p>	<p>製剤： 市 販 名 (有効成分「人免疫グロブリン G」含有量：g/瓶)</p> <table border="1"> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL</td> <td>(0.5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL</td> <td>(1)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL</td> <td>(2.5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL</td> <td>(5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL</td> <td>(10)</td> </tr> </table>	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL	(0.5)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL	(1)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL	(2.5)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL	(5)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL	(10)																																																																														
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL	(0.5)																																																																																								
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL	(1)																																																																																								
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL	(2.5)																																																																																								
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL	(5)																																																																																								
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL	(10)																																																																																								
<p>毒性</p>	<p>急性 LD₅₀ (mg/kg) 静脈</p> <table border="1"> <tr> <td>マウス♂、♀</td> <td>2,500 以上</td> </tr> <tr> <td>ラット♂、♀</td> <td>2,500 以上</td> </tr> </table>	マウス♂、♀	2,500 以上	ラット♂、♀	2,500 以上																																																																																				
マウス♂、♀	2,500 以上																																																																																								
ラット♂、♀	2,500 以上																																																																																								
<p>副作用</p>	<ul style="list-style-type: none"> 低並びに無ガンマグロブリン血症：副作用発現率 4 例/15 例 = 26.7% <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> <td>潮紅</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2</td> <td>悪寒</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1</td> <td>熱感</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>等</p> 重症感染症における抗生物質との併用：副作用発現率 0 例/26 例 = 0.0% 特発性血小板減少性紫斑病：副作用発現率 0 例/15 例 = 0.0% 川崎病の急性期：副作用発現率 16 例/311 例 = 5.1% <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱</td> <td>7</td> <td>チアノーゼ</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>5</td> <td>高血圧</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td>3</td> <td>末梢循環不全</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>等</p> 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善：副作用発現率(臨床検査異常含む) 27 例/52 例 = 51.9% <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>気管支炎</td> <td>1</td> <td>γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>口腔ヘルペス</td> <td>1</td> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>耐糖能障害</td> <td>1</td> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>高カリウム血症</td> <td>1</td> <td>C-反応性蛋白増加</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1</td> <td>血中クレアチン増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>眼瞼浮腫</td> <td>1</td> <td>血中アルカリホスファターゼ増加</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <p>等</p> 全身型重症筋無力症：副作用発現率(臨床検査異常含む) 14 例/23 例 = 60.9% <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発疹</td> <td>3</td> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2</td> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> <td>γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>2</td> <td>血中クレアチン増加</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>2</td> <td>血中尿素増加</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>1</td> <td>白血球数減少</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>等</p> 	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数	悪心	2	潮紅	1	嘔吐	2	悪寒	1	頭痛	1	熱感	1	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数	発熱	7	チアノーゼ	2	悪寒	5	高血圧	1	振戦	3	末梢循環不全	1	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	気管支炎	1	γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	7	口腔ヘルペス	1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	耐糖能障害	1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	高カリウム血症	1	C-反応性蛋白増加	4	頭痛	1	血中クレアチン増加	3	眼瞼浮腫	1	血中アルカリホスファターゼ増加	3	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	発疹	3	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	頭痛	2	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	悪心	2	γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	3	倦怠感	2	血中クレアチン増加	2	発熱	2	血中尿素増加	2	浮動性めまい	1	白血球数減少	2
副作用の種類	件数	副作用の種類	件数																																																																																						
悪心	2	潮紅	1																																																																																						
嘔吐	2	悪寒	1																																																																																						
頭痛	1	熱感	1																																																																																						
副作用の種類	件数	副作用の種類	件数																																																																																						
発熱	7	チアノーゼ	2																																																																																						
悪寒	5	高血圧	1																																																																																						
振戦	3	末梢循環不全	1																																																																																						
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																																																																						
気管支炎	1	γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	7																																																																																						
口腔ヘルペス	1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5																																																																																						
耐糖能障害	1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5																																																																																						
高カリウム血症	1	C-反応性蛋白増加	4																																																																																						
頭痛	1	血中クレアチン増加	3																																																																																						
眼瞼浮腫	1	血中アルカリホスファターゼ増加	3																																																																																						
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																																																																						
発疹	3	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7																																																																																						
頭痛	2	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6																																																																																						
悪心	2	γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	3																																																																																						
倦怠感	2	血中クレアチン増加	2																																																																																						
発熱	2	血中尿素増加	2																																																																																						
浮動性めまい	1	白血球数減少	2																																																																																						

(現行：前頁からの続き)

副作用 (前頁の続き)	<ul style="list-style-type: none"> ・血清 IgG2 値の低下を伴う、反復する急性中耳炎等：副作用発現率（臨床検査異常含む） 11 例/39 例 = 28.2% <table border="1" data-bbox="512 331 1230 546"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱</td> <td>9</td> <td>補体成分 C3 減少</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>蒼白</td> <td>4</td> <td>補体因子減少</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td>3</td> <td>アスパギン酸アミトランスフェラーゼ増加</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>チアノーゼ</td> <td>2</td> <td>血圧低下</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> <td>補体成分 C4 減少</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 等 ・ギラン・バレー症候群：副作用発現率（臨床検査異常含む） 18 例/21 例 = 85.7% <table border="1" data-bbox="512 607 1230 792"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>7</td> <td>肝酵素上昇</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>異汗性湿疹</td> <td>4</td> <td>フィブリン D 値増加</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>可逆性後白質脳症症候群</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 等 	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	発熱	9	補体成分 C3 減少	2	蒼白	4	補体因子減少	2	振戦	3	アスパギン酸アミトランスフェラーゼ増加	1	チアノーゼ	2	血圧低下	1	悪心	2	補体成分 C4 減少	1	悪寒	2			副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	頭痛	7	肝酵素上昇	4	異汗性湿疹	4	フィブリン D 値増加	2	貧血	2			便秘	2			可逆性後白質脳症症候群	1		
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																																		
発熱	9	補体成分 C3 減少	2																																																		
蒼白	4	補体因子減少	2																																																		
振戦	3	アスパギン酸アミトランスフェラーゼ増加	1																																																		
チアノーゼ	2	血圧低下	1																																																		
悪心	2	補体成分 C4 減少	1																																																		
悪寒	2																																																				
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																																																		
頭痛	7	肝酵素上昇	4																																																		
異汗性湿疹	4	フィブリン D 値増加	2																																																		
貧血	2																																																				
便秘	2																																																				
可逆性後白質脳症症候群	1																																																				
会社	一般社団法人日本血液製剤機構 製剤：製造																																																				

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.2 変更

化学名・別名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
構造式	
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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. <u>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）</u> 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） * *5%10g 製剤は当該効能・効果なし 11. <u>水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）</u> 12. <u>ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）</u> 13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
用法・用量	<p>[注：下記において（ ）内は投与用量；（5%製剤の場合／10%製剤の場合）]</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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／2～6mL）/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／25～50mL）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／1～1.5mL）/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／2～4mL）/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／4mL）/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／20mL）/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／4mL）/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／4mL）/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。 ・ <u>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）：</u> <u>通常、人免疫グロブリン G として「1,000mg（20mL／10mL）/kg 体重を 1 日」又は「500mg（10mL／5mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。</u> ・ 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／4mL）/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／4mL）/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。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(変更：前頁からの続き)

<p>用法・用量 (前頁の続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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/3mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL/2mL) /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/4mL) /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/4mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 ・抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作： 通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000 mg (20mL/10mL) /kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000 mg (80mL/40mL) /kg 体重を超えないこと。 																																
<p>劇薬等の指定</p>																																	
<p>市販名及び有効成分・分量</p>	<p>製剤：</p> <p>[5%製剤]</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">市 販 名</td> <td style="text-align: right;">(有効成分「人免疫グロブリン G」含有量：g/瓶)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL</td> <td style="text-align: right;">(0.5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL</td> <td style="text-align: right;">(1)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL</td> <td style="text-align: right;">(2.5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL</td> <td style="text-align: right;">(5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL</td> <td style="text-align: right;">(10)</td> </tr> </table> <p>[10%製剤]</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">市 販 名</td> <td style="text-align: right;">(有効成分「人免疫グロブリン G」含有量：g/瓶)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL</td> <td style="text-align: right;">(0.5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL</td> <td style="text-align: right;">(2.5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL</td> <td style="text-align: right;">(5)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL</td> <td style="text-align: right;">(10)</td> </tr> <tr> <td>献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL</td> <td style="text-align: right;">(20)</td> </tr> </table>	市 販 名	(有効成分「人免疫グロブリン G」含有量：g/瓶)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL	(0.5)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL	(1)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL	(2.5)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL	(5)	献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL	(10)	市 販 名	(有効成分「人免疫グロブリン G」含有量：g/瓶)	献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL	(0.5)	献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL	(2.5)	献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL	(5)	献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL	(10)	献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL	(20)								
市 販 名	(有効成分「人免疫グロブリン G」含有量：g/瓶)																																
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 0.5g/10mL	(0.5)																																
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 1g/20mL	(1)																																
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 2.5g/50mL	(2.5)																																
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 5g/100mL	(5)																																
献血ヴェノグロブリン IH 5%静注 10g/200mL	(10)																																
市 販 名	(有効成分「人免疫グロブリン G」含有量：g/瓶)																																
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 0.5g/5mL	(0.5)																																
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 2.5g/25mL	(2.5)																																
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 5g/50mL	(5)																																
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 10g/100mL	(10)																																
献血ヴェノグロブリン IH 10%静注 20g/200mL	(20)																																
<p>毒性</p>																																	
<p>副作用</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症：副作用発現率 4 例/15 例 = 26.7% <table border="1" style="margin-left: 20px; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> <td>潮紅</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2</td> <td>悪寒</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1</td> <td>熱感</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">等</p> ・重症感染症における抗生物質との併用：副作用発現率 0 例/26 例 = 0.0% ・特発性血小板減少性紫斑病：副作用発現率 0 例/15 例 = 0.0% ・川崎病の急性期：副作用発現率 16 例/311 例 = 5.1% <table border="1" style="margin-left: 20px; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱</td> <td>7</td> <td>チアノーゼ</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>5</td> <td>高血圧</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td>3</td> <td>末梢循環不全</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">等</p> 	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数	悪心	2	潮紅	1	嘔吐	2	悪寒	1	頭痛	1	熱感	1	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数	発熱	7	チアノーゼ	2	悪寒	5	高血圧	1	振戦	3	末梢循環不全	1
副作用の種類	件数	副作用の種類	件数																														
悪心	2	潮紅	1																														
嘔吐	2	悪寒	1																														
頭痛	1	熱感	1																														
副作用の種類	件数	副作用の種類	件数																														
発熱	7	チアノーゼ	2																														
悪寒	5	高血圧	1																														
振戦	3	末梢循環不全	1																														

(変更：前頁からの続き)

副作用 (前頁の続き)	<ul style="list-style-type: none"> 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善：副作用発現率（臨床検査異常含む） 27例/52例 = 51.9% 																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>気管支炎</td> <td>1</td> <td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>口腔ヘルペス</td> <td>1</td> <td>アラニンアミトランスフェラーゼ増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>耐糖能障害</td> <td>1</td> <td>アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>高カルウム血症</td> <td>1</td> <td>C-反応性蛋白増加</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1</td> <td>血中クレアチン増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>眼瞼浮腫</td> <td>1</td> <td>血中アルカリホスファターゼ増加</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	気管支炎	1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	口腔ヘルペス	1	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	5	耐糖能障害	1	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	5	高カルウム血症	1	C-反応性蛋白増加	4	頭痛	1	血中クレアチン増加	3	眼瞼浮腫	1	血中アルカリホスファターゼ増加	3
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																									
	気管支炎	1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7																									
	口腔ヘルペス	1	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	5																									
	耐糖能障害	1	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	5																									
	高カルウム血症	1	C-反応性蛋白増加	4																									
	頭痛	1	血中クレアチン増加	3																									
	眼瞼浮腫	1	血中アルカリホスファターゼ増加	3																									
	<ul style="list-style-type: none"> 全身型重症筋無力症：副作用発現率（臨床検査異常含む） 14例/23例 = 60.9% 																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発疹</td> <td>3</td> <td>アラニンアミトランスフェラーゼ増加</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2</td> <td>アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> <td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>2</td> <td>血中クレアチン増加</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>2</td> <td>血中尿素増加</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>1</td> <td>白血球数減少</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	発疹	3	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	7	頭痛	2	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	6	悪心	2	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	倦怠感	2	血中クレアチン増加	2	発熱	2	血中尿素増加	2	浮動性めまい	1	白血球数減少	2	
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																										
発疹	3	アラニンアミトランスフェラーゼ増加	7																										
頭痛	2	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	6																										
悪心	2	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3																										
倦怠感	2	血中クレアチン増加	2																										
発熱	2	血中尿素増加	2																										
浮動性めまい	1	白血球数減少	2																										
<ul style="list-style-type: none"> 血清 IgG2 値の低下を伴う、反復する急性中耳炎等：副作用発現率（臨床検査異常含む） 11例/39例 = 28.2% 																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱</td> <td>9</td> <td>補体成分 C3 減少</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>蒼白</td> <td>4</td> <td>補体因子減少</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td>3</td> <td>アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>チアノーゼ</td> <td>2</td> <td>血圧低下</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> <td>補体成分 C4 減少</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	発熱	9	補体成分 C3 減少	2	蒼白	4	補体因子減少	2	振戦	3	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	1	チアノーゼ	2	血圧低下	1	悪心	2	補体成分 C4 減少	1	悪寒	2			
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																										
発熱	9	補体成分 C3 減少	2																										
蒼白	4	補体因子減少	2																										
振戦	3	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	1																										
チアノーゼ	2	血圧低下	1																										
悪心	2	補体成分 C4 減少	1																										
悪寒	2																												
<ul style="list-style-type: none"> ギラン・バレー症候群：副作用発現率（臨床検査異常含む） 18例/21例 = 85.7% 																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>7</td> <td>肝酵素上昇</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>異汗性湿疹</td> <td>4</td> <td>フィブリン D ガイマー増加</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>可逆性後白質脳症症候群</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	頭痛	7	肝酵素上昇	4	異汗性湿疹	4	フィブリン D ガイマー増加	2	貧血	2			便秘	2			可逆性後白質脳症症候群	1							
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																										
頭痛	7	肝酵素上昇	4																										
異汗性湿疹	4	フィブリン D ガイマー増加	2																										
貧血	2																												
便秘	2																												
可逆性後白質脳症症候群	1																												
<ul style="list-style-type: none"> 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作： 副作用発現率（臨床検査異常含む） 11例/17例 = 64.7% 																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>7</td> <td>肝機能異常</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>5</td> <td>白血球減少症</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>胸部不快感</td> <td>4</td> <td>好中球減少症</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>肝機能異常</td> <td>3</td> <td>血小板減少症</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	頭痛	7	肝機能異常	3	発疹	5	白血球減少症	1	胸部不快感	4	好中球減少症	1	肝機能異常	3	血小板減少症	1	悪心	2							
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																										
頭痛	7	肝機能異常	3																										
発疹	5	白血球減少症	1																										
胸部不快感	4	好中球減少症	1																										
肝機能異常	3	血小板減少症	1																										
悪心	2																												
会社	一般社団法人日本血液製剤機構 製剤：製造																												

1.12.1 提出する添付資料一覧

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	表題	著者	実施場所 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考
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	HLA-A2高感作モデルにおけるVG-IHの脱感作作用 - 1 -	日本血液製剤機構	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	HLA-A2高感作モデルにおけるVG-IHの脱感作作用 - 2 -	日本血液製剤機構	国内	社内資料	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	表題	著者	掲載誌
4.3 参考文献			
4.3-1	Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation.	Lefaucheur C, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Nochy D, Andrade J, Antoine C, et al.	Am J Transplant. 2008; 8: 324-31.
4.3-2	Prevention of antibody-mediated kidney transplant rejection.	Morath C, Opelz G, Zeier M, Süsal C.	Transpl Int. 2012; 25: 633-45.
4.3-3	Anti-CD20 antibody suppresses anti-HLA antibody formation in a HLA-A2 transgenic mouse model of sensitization.	Wu GD, He Y, Chai NN, Toyoda M, Dunn R, Kehry MR, et al.	Transpl Immunol. 2008; 19: 178-86.
4.3-4	Suppression of immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin.	Kondo N, Ozawa T, Mushiake K, Motoyoshi F, Kameyama T, Kasahara K, et al.	J Clin Immunol. 1991; 11: 152-8.
4.3-5	Intravenous immunoglobulin mediates an increase in anti-platelet antibody clearance via the FcRn receptor.	Hansen RJ, Balthasar JP.	Thromb Haemost. 2002; 88: 898-9.
4.3-6	Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases.	Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al.	J Clin Invest. 2005; 115:3440-50.
4.3-7	Differences in promiscuity for antibody-FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies.	Ober RJ, Radu CG, Ghetie V, Ward ES.	Int Immunol. 2001; 13: 1551-9.

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	表題	著者	実施場所 (国内/海外)	掲載誌	評価/ 参考
5.2 臨床試験一覧表					
5.2-1	臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—
5.3 試験報告書及び関連情報					
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2-1	総括報告書 抗ドナー抗体陽性レシピエントに対するGB-0998による 脱感作療法	日本血液製剤機構	国内	社内資料	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6-1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（平成30年8 月24日）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-2	献血ヴェノグロブリンIH5%静注 使用成績調査（ CIDP/MMN） 最終報告書	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-3	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（平成20年10 月）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-4	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（平成18年10 月30日）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-5	ヴェノグロブリン-IH、献血ヴェノグロブリン-IHヨシト ミ（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）（ 川崎病） 再審査申請資料概要	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.6-6	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（令和元年8 月）	日本血液製剤機構	国内	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.1	症例一覧表	日本血液製剤機構	国内	社内資料	—
5.3.7.2	副作用一覧表	日本血液製剤機構	国内	社内資料	—
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	日本血液製剤機構	国内	社内資料	—
5.3.7.4	臨床検査値異常変動一覧表	日本血液製剤機構	国内	社内資料	—
5.3.7.5	臨床検査値変動図	日本血液製剤機構	国内	社内資料	—

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	表題	著者	掲載誌
5.4 参考文献			
5.4-1	臓器移植ファクトブック2018	日本移植学会	—
5.4-2	データで見る臓器移植. 腎臓移植.	—	一般社団法人日本移植学会ホームページ. 一般の方. http://www.asas.or.jp/jst/general/number/ (2019年9月18日アクセス)
5.4-3	Sensitization after transplantation.	Park MS, Terasaki PI, Lau M, Iwaki Y.	Clin Transpl. 1987: 393-7.
5.4-4	Sensitization to HLA antigens occurs in 95% of primary renal transplant rejections.	Harmer AW, Koffman CG, Heads AJ, Vaughan RW.	Transplant Proc. 1995; 27: 666-7.
5.4-5	腎臓移植希望者（レシピエント）選択基準	—	公益社団法人日本臓器移植ネットワークのホームページ. http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/rec-pancreas.pdf (2018年12月18日アクセス)
5.4-6	診療点数早見表（医科）2018年4月版	—	医学通信社. p635-8.
5.4-7	ドナー特異的抗体陽性腎移植における脱感作療法の実態—IVIG使用実態全国アンケート調査より—	中川健, 江川裕人, 高原史郎	第54回日本移植学会総会臨時号 2018; 443.
5.4-8	Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg).	Glantz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al.	Am J Transplant. 2002; 2: 758-60.
5.4-9	Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective.	Montgomery RA, Zachary AA.	Pediatr Transplant. 2004; 8: 535-42.
5.4-10	Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: Report of the NIH IG02 Trial.	Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al.	J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 3256-62.
5.4-11	Local Coverage Article : Intravenous Immune Globulin (IVIg)– Related to LCD L33394(A52446).	Center for Medicare & Medicaid Services.	https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/article-details.aspx?articleId=52446&ver=33&Date=&DocID=A52446&bc=hAAAAA&#0 (2018年12月18日アクセス)

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	表題	著者	掲載誌
5.4-12	Clinical guidelines for immunoglobulin use.	Department of Health.	2011 July. p25, 43-5.
5.4-13	Ontario immune globulin (IG) utilization management guidelines Ver.4.0.	Ontario Regional Blood Coordinating Network.	2018 January. p9.
5.4-14	Criteria for clinical use of immunoglobulin in Australia. Kidney transplantation.	National Blood Authority.	https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2472 (2018年12月10日アクセス)
5.4-15	Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation.	Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al.	N Engl J Med. 2008; 359: 242-51.
5.4-16	Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation.	Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al.	Transplantation. 2010; 89: 1095-102.
5.4-17	Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation.	Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al.	Medicine. 2016; 95: e2635.
5.4-18	Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases.	Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al.	J Clin Invest. 2005; 115: 3440-50.
5.4-19	Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory FcγIIB receptor on B cells.	Nikolova KA, Tchurbanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, Nikolova M, Vassilev TL.	Immunol Cell Biol. 2009; 87: 529-33.
5.4-20	HLA抗体陽性腎移植症例をどう扱うかー術前HLA抗体陽性例の脱感作と術后感作症例に対する長期生着を目指した治療戦略	片山昭男	移植 2006; 41: 544-50.
5.4-21	既存抗体陽性腎移植の臨床的検討	三浦正義, 下田直彦, 原田浩, 小川弥生, 久保田佳奈子, 笹木剛志, 他	移植 2006; 41: 551-8.
5.4-22	抗ドナー抗体陽性のため術前処置を行って二次生体腎移植に臨んだ1例	梶保祐子, 近本裕子, 倉山亮太, 藤木拓磨, 松村英樹, 藤井寛, 他	日本小児腎不全学会雑誌 2009; 29: 186-8.
5.4-23	Analysis of anti-HLA antibodies in sensitized kidney transplant candidates subjected to desensitization with intravenous immunoglobulin and rituximab.	Lobashevsky AL, Higgins NG, Rosner KM, Mujtaba MA, Goggins WC, Taber TE.	Transplantation. 2013; 96: 182-90.
5.4-24	抗ドナー抗体陽性腎移植レシピエントに対する免疫グロブリン製剤を用いた脱感作療法に関する実態調査結果報告.	中川健, 江川裕人, 高原史郎	移植 2019; 54.
5.4-25	腎移植臨床登録集計報告（2010）-3 2009年経過追跡調査結果	日本臨床腎移植学会・日本移植学会	移植 2010; 45: 608-20.
5.4-26	Six-year outcomes in broadly HLA-sensitized living donor transplant recipients desensitized with intravenous immunoglobulin and rituximab.	Kahwaji J, Jordan SC, Najjar R, Wongsaroj P, Choi J, Peng A, et al.	Transpl Int. 2016; 29: 1276-85.

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	表題	著者	掲載誌
5.4-27	Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study.	Okada D, Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, et al.	Transpl Int. 2018; 31: 1008-17.
5.4-28	本邦小児腎移植の臨床的背景と移植成績	服部元史, 三重野牧子, 相川厚, 大島伸一, 宍戸清一郎, 高橋公太, 他	移植 2016; 51: 452-63.
5.4-29	かつて移植困難例と考えられていた症例への対応 ABO不適合移植と既存抗体陽性レシピエントへの腎移植	石塚喜世伸, 服部元史	日本小児腎不全学会雑誌2014; 34: 8-11.
5.4-30	小児臓器移植の現況 腎移植	打田和治	日本外科学会雑誌; 2010: 111: 299-304.
5.4-31	献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL 添付文書第36版	日本血液製剤機構	—
5.4-32	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（献血ヴェノグロブリン®-IH _{ヨシトミ} およびヴェノグロブリン®-IH）の使用成績調査結果について	株式会社ベネシス 保証本部 安全管理部 市販後安全対策グループ, 田辺三菱製薬株式会社 開発本部 データサイエンス部 臨床解析グループ	新薬と臨牀 2007; 56: 1966-88.
5.4-33	献血ヴェノグロブリンIH 5%静注 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） 特定使用成績調査の定期報告〈第11回安全性定期報告：2010年10月27日～2018年6月27日〉	日本血液製剤機構	—
5.4-34	献血ヴェノグロブリンIH 5%静注 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） 特定使用成績調査の定期報告〈第9回安全性定期報告：2011年9月26日～2018年6月27日〉	日本血液製剤機構	—
5.4-35	ネオーラル®内用液10%, 10mgカプセル, 25mgカプセル, 50mgカプセル 添付文書第22版	ノバルティスファーマ	—
5.4-36	プログラフ®カプセル0.5mg, 1mg 添付文書第39版	アステラス製薬	—
5.4-37	臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018年版	日本移植学会 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 編	株式会社メディカルレビュー社 2018: 38-43.
5.4-38	Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival.	Montgomery RA, Phil D, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, et al.	N Engl J Med. 2011; 365: 318-26.
5.4-39	腎移植臨床登録集計報告（2012）2011年実施症例の集計報告	日本移植学会・日本臨床腎移植学会	移植 2012; 47: 400-15.
5.4-40	リツキシマブを投与した症例におけるプロテアーゼ処理フローサイトメトリッククロスマッチテストの検討	石塚敏, 石田英樹, 古澤美由紀, 大野真由子, 安尾美年子, 田邊一成	移植 2007; 42: 143-9.
5.4-41	臓器移植ファクトブック2012	日本移植学会	—
5.4-42	診療点数早見表（医科）2012年4月版	—	医学通信社. p495.

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	表題	著者	掲載誌
5.4-43	Intravenous Immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients.	Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, Toyoda M, Peng A, Puliyaanda D, et al.	Transplantation. 2003; 76: 631-6.
5.4-44	Local coverage article for intravenous immune globulin (IVIG)- related to LCD L25820(A47381).	Center for Medicare & Medicaid Services.	(2013年2月4日アクセス)
5.4-45	Guidelines for antibody incompatible transplantation.	The British Transplantation Society.	2011 January. p13, 18-22.
5.4-46	Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation.	Canadian Blood Services and Canada's National Advisory Committee on Blood and Blood Products.	Transfus Med Rev. 2010; 24: S1-6.
5.4-47	Ontario intravenous immune globulin (IVIG) utilization management guidelines Ver.2.0.	Ontario Regional Blood Coordinating Network.	2012 March. p4, 6.
5.4-48	Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia second edition.	National Blood Authority.	2012 July. p152-7, 208.
5.4-49	The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: An evidence-based practice guideline.	Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al.	Transfus Med Rev. 2010; 24: S7-27.
5.4-50	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009	日本腎臓学会 編	東京医学社 2009: 1-16.
5.4-51	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（献血ヴェノグロブリン®-IHヨシトミ）の使用成績調査	株式会社ベネシス 保証本部 安全管理部 市販後安全対策グループ	新薬と臨床 2009; 58: 42-68.
5.4-52	大阪府で行われた腎移植に関する実態調査	小角幸人, 花房徹, 高原史郎, 野々村祝夫, 東治人, 仲谷達也, 他	大阪透析研究会会誌 2013; 31: 193-204.
5.4-53	ABO-incompatible kidney transplantation: long-term outcomes.	Tanabe K, Ishida H, Inui M, Okumi M, Shirakawa H, Shimizu T, et al.	Clinical Transplants. 2013: 307-12.
5.4-54	An update on ABO-incompatible kidney transplantation.	Zschiedrich S, Kramer-Zucker A, Jänigen B, Seidl M, Emmerich F, Pisarski P, et al.	Transpl Int. 2015; 28: 387-97.
5.4-55	Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers.	Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B.	Transplantation. 2015; 99: 400-4.
5.4-56	腎移植臨床登録集計報告（2014）2013年実施症例の集計報告と追跡調査結果	日本移植学会・日本臨床腎移植学会	移植 2014; 49: 240-60.

1.12 添付資料一覧

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧	
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧	
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧	
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
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
5.3.3	臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)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
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書