ウィフガート点滴静注 400mg
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アルジェニクスジャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アルジェニクスジャパン株式会社

販売名

ウィフガート点滴静注 400mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1. 起原又は発見の経緯 3
1.5.2. 開発の経緯 3
1.5.3. 申請効能以外の開発状況 4
1.5.4. 参考文献 5

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

エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）（開発コード：ARGX-113）（以下、エフガルチギモド）は、胎児性 Fc 受容体（FcRn）の天然リガンドであるヒト免疫グロブリン G（IgG）1 の Fc フラグメントの改変体であり、FcRn との親和性を増大させるように設計された。

エフガルチギモドは、ヒト IgG1 の 221～447 番目（Eu 番号）のアミノ酸残基に相当する。エフガルチギモドの 32、34、36、213 及び 214 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Tyr、Thr、Glu、Lys 及び Phe に置換されている。エフガルチギモドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エフガルチギモドは、227 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 54,000）である。

エフガルチギモドは、FcRn をブロックすることにより、結果として循環血中の病原性 IgG の分解を促進する（Ward, 2003、Akilesh, 2007、Latvala, 2017、Roopenian, 2007）。FcRn は IgG の恒常性維持に特化した機能を持つ。具体的には、IgG のすべてのサブタイプ（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）をリソソームによる分解から回避させ、リサイクルする。このため、FcRn によってリサイクルされない他の免疫グロブリン（Ig）と比較して、IgG の半減期は長く、血漿中濃度は高くなる（IgM、IgE、IgA、IgD の半減期は約 5～6 日であるのに対し、IgG は約 21 日）（Ward, 2003、Roopenian, 2007、Ghetie, 1996）。さらに、FcRn は IgG の組織へのトランスサイトーシスも促進し、また、IgG 結合部位とは異なる部位に結合するアルブミンのリサイクルも行う。

IgG は、細胞に取り込まれると、初期エンドソーム内の酸性条件下で FcRn に結合する。FcRn に結合しない他の免疫グロブリンと異なり、FcRn と結合した IgG はリソソームに移行しないため、IgG はリソソームによる分解を免れる。その後、IgG は FcRn によって中性条件下にある細胞表層に戻され、循環血中に放出されるか、他の組織へトランスサイトーシスされる。

酸性と中性のいずれの pH 下でも、エフガルチギモドの FcRn との結合親和性は、内因性 IgG と比較して著しく高い。なお、前述したように、FcRn によるリサイクルは IgG に特異的であり、また、FcRn の IgG 結合部位はアルブミン結合部位とは異なることから、エフガルチギモドが他の免疫グロブリンの濃度やアルブミンの濃度に影響を及ぼす可能性は低い。

FcRn による IgG のリサイクルを阻害することは、病因となる IgG 自己抗体を含む IgG を減少させる。したがって、自己免疫疾患の一種であり、神経筋接合部の構成要素を標的とする病原性の IgG が介在することが知られている全身型重症筋無力症（gMG）に対する合理的で画期的な治療手段となる。さらに、すべての IgG サブタイプを減少させることにより、幅広い gMG 患者集団の治療が可能になると考え、エフガルチギモドの開発に着手した。

1.5.2. 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

argenx BV は、2008 年に創立したベルギーに本社があるグローバル免疫医薬品企業で、深刻な自己免疫疾患及びがんを治療するための免疫領域に特化している。argenx BV は世界的に本剤を開発しており、日本においても日本人患者が参加した国際共同第 III 相二重盲検試験及びその継続投与試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）の治験依頼者としてこれらを実施した。argenx BV の日本法人として、2019 年 4 月 16 日にアルジェニクスジャパ

ン株式会社が設立され、同社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に第一種医薬品製造販売業許可を取得した。

国内開発計画の立案に際しては、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し、gMG 患者を対象とした国際共同第 III 相試験及びその継続投与試験（ARGX-113-1704 試験及び ARGX-113-1705 試験）の試験デザイン及び臨床データパッケージ（電子データを含む）の適切性について確認し、医薬品医療機器総合機構の合意を得た。

また、2020 年 6 月 5 日に、エフガルチギモドは gMG に対する希少疾病用医薬品として指定を受けている。

gMG 及びその現在の治療法、本申請の臨床データパッケージについては Module 2.5（Section 2.5.1）に、エフガルチギモドの有効性、安全性に基づく有用性については Module 2.5（Section 2.5.6）に、製剤開発の経緯については Module 2.3.P.2 に、非臨床試験の計画については Module 2.4（Section 2.4.1）に記載した。

これらの成績を踏まえ、アルジェニクスジャパン株式会社は、エフガルチギモドを新有効成分含有医薬品として以下の効能・効果（案）、用法・用量（案）で製造販売承認申請することとした。

効能・効果（案）

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）

用法・用量（案）

通常、成人にはエフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回 1 時間かけて点滴静注する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。

なお、argenx BV はエフガルチギモドについて、米国で 2020 年 12 月に「the treatment of adult patients with generalized Myasthenia Gravis (gMG)」の効能・効果（案）、欧州で 2021 年 8 月に「Adults for the treatment of generalized Myasthenia Gravis (gMG)」の効能・効果（案）で承認申請しているが、米国及び欧州を含めいずれの国においても承認、販売はされていない（2021 年 10 月現在）。

1.5.3.　申請効能以外の開発状況

エフガルチギモドは、gMG の他、一次性免疫性血小板減少症（ITP）、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、天疱瘡など、IgG を介する自己免疫疾患の治療薬として開発中である。

1.5.4.　参考文献

Akilesh S, Christianson GJ, Roopenian DC, Shaw AS. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. J Immunol. 2007;179(7):4580-4588.

Ghetie V, Hubbard JG, Kim JK, Tsen MF, Lee Y, Ward ES. Abnormally short serum half-lives of IgG in beta 2-microglobulin-deficient mice. Eur J Immunol. 1996;26(3):690-696.

Latvala S, Jacobsen B, Otteneder MB, Herrmann A, Kronenberg S. Distribution of FcRn across species and tissues. J Histochem Cytochem. 2017;65(6):321-333.

Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-725.

Ward ES, Zhou J, Ghetie V, Ober RJ. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. Int Immunol. 2003;15(2):187-195.

図 1.5-1　開発の経緯図

開発の経緯図を以下に示す。

試験項目					
製造・品質・安定性	原薬	大量生産方法			
		産生細胞の確立			
		産生細胞の特性解析			
		構造組成、物理化学的性質			
		規格試験方法			
		安定性			
	製剤	製剤開発			
		規格試験方法			
		安定性			
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験	In vitro	マウス、ラット、ブタ、イヌ、サル、ヒト	ARGX-NC-074
				ウサギ	ARGX-NC-115
				サル、ヒト	20069988
				サル	ARGX-NC-081
			In vivo	PK/PD マウス, ラット	ARGX-NC-076
				毒性/PDラット	[redacted]33981
				PK/PD ウサギ	ARGX-NC-043
				PK/PD 妊娠ウサギ	ARGX-NC-065[redacted]35987
				PK/PD サル	ARGX-NC-078
				PD 単回投与サル	[redacted]32188
				PD 4週投与サル	[redacted]31554
				PD26週投与サル	[redacted]33260
				PK / PD 単回投与 IV/SCサル	ARGX-NC-092
				MGマウスモデル	ARGX-NC-079
				抗MuSK-MGラットモデル	ARGX-NC-080
		副次的薬理試験	In vitro	ヒトFcγR及びC1q結合親和性,NK細胞活性化	ARGX-NC-074
			In vivo	PD4週投与毒性ラット	[redacted]33981
				サルIgG濃度への影響	ARGX-NC-081
				PK/PD 単回投与サル	ARGX-NC-078
				PD 単回投与毒性サル	[redacted]32188
				PD 4週投与サル	[redacted]31554
				PD26週投与サル	[redacted]33260
		安全性薬理試験	血液循環系/心電図	PD 単回投与サル	[redacted]32188
				PD 4週投与サル	[redacted]31554
				PD 26週投与サル	[redacted]33260
			中枢神経系/呼吸器系	5週投与サル	0AGX1
		薬理学的薬物相互作用	PK/PD ヒトFcRnトランスジェニックマウスモデル		121510_IVFC
	薬物動態	分析方法	血清・尿中のEILSA分析法開発	マウス/ラット 血清	ARGX-NC-076
				サル 血清	ARGX-NC-078
				サル 尿	ARGX-NC-012
				サル 尿	ARGX-NC-078
			EILSA分析法確立	ウサギ 血清	ARGX-NC-044
				サル 血清	ARGX-NC-002
			ELISA分析法バリデーション	ラット/血清	[redacted]34023
				ラット 血清	[redacted]35991
				ラット 血清	[redacted]35992
				サル 血清	[redacted]31669
				サル 血清	[redacted]33810
				サル 血清	AXU20112-20112X-C
			抗体分析法開発	マウス、ラット、サル	ARGX-NC-076, ARGX-NC-043, ARGX-NC-078, ARGX-NC-092
			抗体分析法バリデーション	ラット 血清	[redacted]34024
				サル 血清	[redacted]31667
				サル 血清	[redacted]33811
				サル 血清	AXU19877-19877B
		吸収	IV単回投与	マウス、ラット	ARGX-NC-076
				ウサギ	ARGX-NC-043
				サル	ARGX-NC-078
				サル	[redacted]32188
				サル	ARGX-NC-092
			IV反復投与	5週 サル	0AGX1
		分布・代謝	実施せず		
		排泄	IV単回投与	サル 尿	ARGX-NC-078 [redacted]30811)
			IV反復投与	サル 尿	ARGX-NC-012
	毒性	単回投与毒性試験	IV単回投与	サル	[redacted]32188
		反復投与毒性試験	IV反復投与	4週　ラット	[redacted]33981
			IV反復投与	4週　サル	[redacted]31554
			IV反復投与	26週　サル	[redacted]33260
		遺伝毒性試験	実施せず		
		がん原性試験	実施せず		
		生殖発生毒性試験	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		[redacted]35984
			ラット胚・胎児発生に関する予備試験		[redacted]35985
			ラット胚・胎児発生に関する試験		[redacted]35986
			ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験		[redacted]35987
			ウサギ胚・胎児発生に関する試験		[redacted]35988
			ラット出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		[redacted]35989
		局所刺激性試験	ウサギIV、IA、SC、PV、IM		[redacted]34857
		その他の毒性	ELISAバリデーション		[redacted]33809
			再バリデーション		[redacted]35990
			OD280バリデーション		AXU20239-20239X-B
臨床試験	第I相試験（健康成人、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）				ARGX-113-1501
	第I相試験（健康成人、ランダム化、非盲検、並行群間比較）				ARGX-113-1702
	第II相試験（全身型重症筋無力症患者、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）				ARGX-113-1602
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）				ARGX-113-1704
	日本含む国際共同第III相試験（全身型重症筋無力症患者、非盲検、単群）				ARGX-113-1705
	第II相試験（一次性ITP患者、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照期、及び非盲検期）				ARGX-113-1603

販売名

ウィフガート点滴静注 400mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

1.6.　外国における使用状況等に関する資料 3

1.6.　外国における使用状況等に関する資料

2021 年 10 月現在、本剤はいずれの国又は地域でも承認されていない。なお、外国における開発状況は以下のとおりである。

国又は地域	海外開発状況又は予定
米国	審査中（2020 年 12 月 [redacted] 日申請）
欧州	審査中（2021 年 8 月 [redacted] 日申請）
[redacted]	202[redacted] 年に申請予定

販売名

ウィフガート点滴静注 400mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

アルジェニクスジャパン株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

本剤（エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え））の同種同効品として、本邦で販売されている全身型重症筋無力症又は重症筋無力症の効能を有する薬剤を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ウィフガート®点滴静注400mg	ソリリス®点滴静注300mg	献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 0.5g/10mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 1g/20mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 2.5g/50mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 5g/100mL 献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 10g/200mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 0.5g/5mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 2.5g/25mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 5g/50mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 10g/100mL 献血ヴェノグロブリン®IH10%静注 20g/200mL	プログラフ®顆粒 0.2mg プログラフ®顆粒 1mg プログラフ®カプセル 0.5mg プログラフ®カプセル 1mg	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10mg カプセル ネオーラル®25mg カプセル ネオーラル®50mg カプセル
一般名	エフガルチギモド　アルファ（遺伝子組換え）	エクリズマブ（遺伝子組換え）	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	タクロリムス水和物	シクロスポリン
会社名	アルジェニクスジャパン株式会社	アレクシオンファーマ合同会社	一般社団法人 日本血液製剤機構	アステラス製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	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）	○発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ○非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制	**【献血ヴェノグロブリン IH5%静注】** ●500mg 製剤（10mL），1,000mg 製剤（20mL），2,500mg 製剤（50mL），5,000mg 製剤（100mL）	**【プログラフ顆粒 0.2mg、同顆粒 1mg】** ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、	**【ネオーラル 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同 50mg カプセル】** ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移

効能又は効果（続き）		○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る） ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	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	小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○重症筋無力症 **【プログラフ®カプセル0.5mg、同カプセル1mg】** ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○重症筋無力症 ○関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ○難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る） ○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 ○再生不良性貧血、赤芽球癆 ○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

効能又は効果（続き）			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		**【ネオーラル内用液 10%】** ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 ○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 ○ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） ○尋常性乾癬（皮疹が全身の 30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 ○再生不良性貧血、赤芽球癆 ○ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ○全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副

効能又は効果（続き）			で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） 8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 10. 水疱性類天疱瘡（ス		作用により困難な場合） ○アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） ○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）

効能又は効果（続き）			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 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4 川崎病の急性期	効能あり				
5 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（筋力低下の改善）	効能あり				
7 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（進行抑制）	効能あり				
8 全身型重症筋無力症	効能あり				
9 大疱瘡	効能あり				
10 IgG2値低下を伴う，反復する急	効能あり				効能なし

効能又は効果（続き）			<table><tr><td>性中耳炎等</td><td></td></tr><tr><td>11 水疱性類天疱瘡</td><td>効能あり</td></tr><tr><td>12 ギラン・バレー症候群</td><td>効能あり</td></tr><tr><td>13 腎移植術前脱感作</td><td>効能あり</td></tr></table> **【献血ヴェノグロブリンIH10%静注】** 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		

効能又は効果（続き）			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		

添付文書改訂日	–	2020 年 12 月改訂（第 2 版）	**【献血ヴェノグロブリン IH5%静注】** 2021 年 10 月改訂（第 39 版）D34 **【献血ヴェノグロブリン IH10%静注】** 2021 年 10 月改訂（第 7 版）D10	**【プログラフ顆粒 0.2mg、同顆粒 1mg】** 2019 年 6 月改訂（第 1 版） **【プログラフカプセル 0.5mg、同カプセル 1mg】** 2020 年 4 月改訂（第 2 版）	2020 年 2 月改訂（第 1 版、効能変更、用法及び用量変更）
備考	–	–	–	–	–

＊＊2020年12月改訂（第２版）
＊2019年11月改訂（第１版、効能変更）

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：30ヵ月

日本標準商品分類番号
876399

承認番号	22200AMX00316000
販売開始	2010年６月

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤
エクリズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

ソリリス®点滴静注 300mg

Eculizumab (Genetical Recombination)
SOLIRIS® for Intravenous Infusion 300mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること。[5.1、11.1.1 参照]

1.1.1 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直等）に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

1.1.2 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。

1.1.3 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。

1.1.4 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

＊1.2 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、全身型重症筋無力症あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 髄膜炎菌感染症に罹患している患者［症状を悪化させるおそれがある。］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	成分		1バイアル（ストッパー付）30mL中の分量
ソリリス点滴静注300mg	有効成分	エクリズマブ（遺伝子組換え）	300mg
	添加剤	塩化ナトリウム	263.1mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	13.8mg
		リン酸一水素ナトリウム七水和物	53.4mg
		ポリソルベート80	6.6mg

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分（アルブミン）及びウシの胎仔由来成分（血清）を使用している。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ソリリス点滴静注300mg
性　　状	無色澄明な液
pH	pH6.8～7.2
浸透圧比（生理食塩液対比）	約１（日局生理食塩液により希釈後（5mg/mL））

＊4. 効能又は効果

○発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制
○非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制
○全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

＊＊5.1 本剤は補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも２週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること。[1.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2、17.1 参照]

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

5.2 フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。

5.3 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。

5.4 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。

5.5 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。

5.6 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

5.7 補体制御異常による非典型溶血性尿毒症症候群※の患者に使用すること。

※「非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2015」（日本腎臓学会・日本小児科学会）を参考にすること。

5.8 二次性血栓性微小血管症の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

5.9 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

＊〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

5.10 本剤は、抗アクアポリン４抗体陽性の患者に投与すること。

5.11 視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）※の患者に使用すること。

※「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。

6. 用法及び用量

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、１回600mgから投与を開始する。初回投与後、週１回の間隔で初回投与を含め合計４回点滴静注し、その１週間後（初回投与から４週間後）から１回900mgを２週に１回の間隔で点滴静注する。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18歳以上	１回900mgを 週１回で計４回	初回投与４週間後から １回1200mgを２週に１回
18歳未満		
40kg以上	１回900mgを 週１回で計４回	初回投与４週間後から １回1200mgを２週に１回
30kg以上 40kg未満	１回600mgを 週１回で計２回	初回投与２週間後から １回900mgを２週に１回
20kg以上 30kg未満	１回600mgを 週１回で計２回	初回投与２週間後から １回600mgを２週に１回
10kg以上 20kg未満	１回600mgを 週１回で計１回	初回投与１週間後から １回300mgを２週に１回
５kg以上 10kg未満	１回300mgを 週１回で計１回	初回投与１週間後から １回300mgを３週に１回

＊〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、１回900mgから投与を開始する。初回投与後、週１回の間隔で初回投与を含め合計４回点滴静注し、その１週間後（初回投与から４週間後）から１回1200mgを２週に１回の間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

7.1 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.2 本剤投与開始２週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

7.3 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微小血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

7.4 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

7.5 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始後12週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用している患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後12週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

＊〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.6 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

7.7 本剤を一定期間投与後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

＊〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）及び視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

7.8 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体C5が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

	直近の 本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の 時期
血漿交換	300mg	１回につき300mg	施行後 60分以内
	600mg以上	１回につき600mg	
新鮮凍結 血漿輸注	300mg以上	１回につき300mg	施行 60分前

8. 重要な基本的注意

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

8.1 本剤投与によりPNH赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内溶血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低８週間、血管内溶血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

8.2 本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低12週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 髄膜炎菌感染症の既往のある患者

本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。［5.1、11.1.1 参照］

＊＊9.1.2 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

特に莢膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。［5.1、11.1.1、11.1.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

9.7.2 低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

9.7.3 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＊〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等）	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある[1)2)3)]。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 髄膜炎菌感染症（頻度不明）

髄膜炎又は敗血症を発症し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候（発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等）等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている。［1.1、5.1、9.1.1、9.1.2 参照］

＊＊11.1.2 重篤な感染症（頻度不明）

播種性淋菌感染症、肺炎球菌感染、インフルエンザ菌感染等の重篤な感染症があらわれることがある。［5.1、9.1.2 参照］

11.1.3 infusion reaction（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
＊ 血液	−	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	貧血、凝固因子異常
耳及び迷路障害	−	耳鳴	−	回転性めまい、耳痛
＊ 眼	−	−	結膜出血、白内障、強膜出血、眼痛、結膜炎、緑内障	−
＊ 胃腸	悪心	嘔吐	上腹部痛、腸炎、下痢、腹痛、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、舌炎	便秘、消化不良、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	−	発熱	胸部不快感、疲労、腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感、末梢性浮腫	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢出、疼痛、冷感、腫脹
＊ 肝胆道	−	−	高ビリルビン血症、肝機能異常	黄疸
＊ 感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ、咽頭炎	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、医療機器関連感染、肺炎、上気道感染、気管支炎、蜂巣炎、膀胱炎、ウイルス性胃腸炎、扁桃炎、帯状疱疹、敗血症、腎膿瘍、アデノウイルス結膜炎、股部白癬、尿道炎、口腔カンジダ症、耳下腺炎、歯周炎	尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、膿瘍、消化管感染、感染、副鼻腔炎、歯感染、下気道感染、膿痂疹、気道感染、鼻炎、胃腸炎、限局性感染、耳部感染、腹膜炎、BKウイルス感染、ナイセリア感染（淋菌等）
＊ 臨床検査	−	−	ALP上昇、ビリルビン上昇、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、肝酵素増加、尿中白血球陽性、尿中血陽性、好酸球百分率増加、好中球百分率増加	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
＊ 代謝	−	−	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症、高血糖	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	−	−	筋肉痛、関節痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、頭部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
＊ 神経系	頭痛	−	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻、眼振	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
＊ 生殖系	−	−	陰嚢障害、希発月経	腟出血
呼吸器	−	−	上気道炎、咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥

		10%以上	5%～10%未満	5%未満	頻度不明
*	皮膚	−	湿疹	発疹、皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症、接触性皮膚炎	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
	免疫系	−	−	−	季節性アレルギー
	精神系	−	−	うつ病、不安	不眠症、憂鬱感
*	血管・心臓	−	−	高血圧、動悸、起立性低血圧	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
*	腎及び尿路障害	−	−	出血性膀胱炎、腎結石症、尿失禁、尿蛋白	排尿困難、血尿、腎疝痛
*	傷害	−	−	骨折	挫傷、擦過傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
	その他	−	−	皮膚乳頭腫	−

注）発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型溶血性尿毒症症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-004J及び国内臨床試験 C11-005J、全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301及びECU-MG-302における日本人患者の結果、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）を対象とした国際共同試験 ECU-NMO-301及びECU-NMO-302における日本人患者の結果から集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。

14.1.2 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。（希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL、600mgの場合120mL、900mgの場合180mL、1200mgの場合240mLである。）

14.1.3 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）

14.1.4 調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）

14.1.5 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.6 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。

14.2.2 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

14.2.3 希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

14.2.4 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められた[4]。

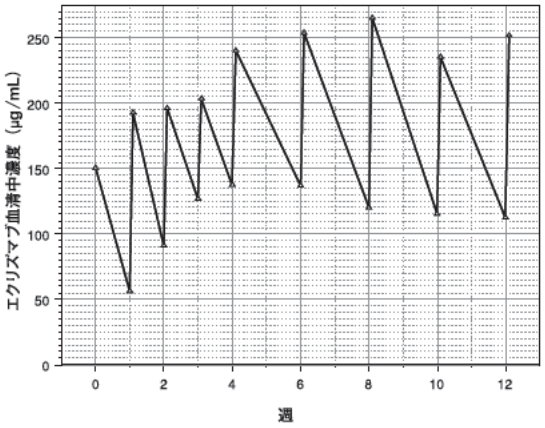
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

16.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001（AEGIS study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は116.5±10.93μg/mLであった[5]。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移
血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

16.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001（TRIUMPH study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（43例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.1±3.81μg/mL、投与4週時113.5±8.70μg/mL、投与6週時104.3±8.65μg/mL、投与12週時96.5±9.38μg/mL、投与26週時101.8±10.84μg/mLであった（n=40～42）。

16.1.3 海外第Ⅲ相試験 C04-002（SHEPHERD study）

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（97例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00μg/mL、投与4週時104.5±5.08μg/mL、投与6週時100.6±5.77μg/mL、投与12週時92.6±5.36μg/mL、投与26週時98.4±6.63μg/mL、投与52週時110.3±8.92μg/mLであった（n=92～96）。

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

16.1.4 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

年齢	体重	1回投与量	投与12週時の血清中濃度（μg/mL）	
			ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6	352.1
6歳	18.9kg	600mg[a)]	524.1	384.8
31歳	53.9kg	1200mg	517.1	377.1

a）10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

16.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（17例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は188.3±47.1μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時152.6±61.8μg/mL、投与26週時194.8±83.1μg/mLであった（n=13～16）。

16.1.6 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

非典型溶血性尿毒症症候群患者（20例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は222.7±48.9μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時222.4±53.3μg/mL、投与26週時276.8±101.0μg/mLであった（n=18～20）。

〈全身型重症筋無力症〉

16.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者（62例（日本人患者3例を含む））に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は336±112μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373±135μg/mL、投与26週時341±172μg/mLであった（n=57～61）。日本人患者（3例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内であった。

＊〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

16.1.8 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者（95例（日本人患者9例を含む））に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は359±103μg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時432±169μg/mL、投与48週時420±218μg/mLであった（n=65～94）。日本人患者（9例）の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5～95パーセンタイルの範囲内にほぼ含まれていた[6]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症〉

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。［5.1 参照］

17.1.1 国内第Ⅱ相試験 C07-001（AEGIS study）

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者29例を対象とし、本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した。ベースラインのLDH（中央値［最小値、最大値］）は1,814.0U/L［627.8U/L、3,642.5U/L］、投与12週目のLDHは244.0U/L［187.0U/L、2,715.0U/L］であり、LDHの低下が認められた（p<0.0001、Wilcoxonの符号付順位検定）[5]。副作用発現頻度は、本剤投与群で93.1%（27/29例）であった。主な副作用は、頭痛（51.7%）、鼻咽頭炎（37.9%）、悪心（20.7%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 C04-001（TRIUMPH study）

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン（PNHタイプⅢ）の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤600mg又はプラセボを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した。Hb安定化※はプラセボ群で0.0%（0/44例）及び本剤群で48.8%（21/43例）の患者で達成された（p<0.001、Fisherの正確検定）。また、濃厚赤血球輸血単位数（中央値［最小値、最大値］）は、プラセボ群で10単位［2単位、21単位］、本剤群で0単位［0単位、16単位］であった（p<0.001、Wilcoxonの順位和検定）[7]。副作用発現頻度は、本剤投与群で55.8%（24/43例）であった。主な副作用は、頭痛（32.6%）、腹痛、皮膚乾燥、単純ヘルペス、悪心、上気道感染（各4.7%）であった。

※ 各患者において、観察期間中（定義）における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化が達成されたと定義

〈非典型溶血性尿毒症症候群〉

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後14日以内に本剤が投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験（C11-005J）の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌b型ワクチンの接種下で実施された。［5.1 参照］

17.1.3 国内第Ⅱ相試験 C11-005J

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者3例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の血小板数の推移は下表のとおりであり、投与期間中3例とも施設基準下限値以上で推移した。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた1例では透析を離脱した。

年齢	体重	1回投与量	血小板数（$\times10^4/\mu L$）		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0～41.0	23.7	19.1～31.1
6歳	18.9kg	600mg[a)]	13.0～35.0	36.2	24.1～41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1～36.2	25.9	23.6～27.8

a）10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

副作用は認められなかった。

17.1.4 海外第Ⅱ相試験 C08-002A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数（平均値±標準偏差）は、ベースライン時10.9±3.2×$10^4/\mu L$から投与26週時21.0±6.8×$10^4/\mu L$に増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値［95%信頼区間］は7.3×$10^4/\mu L$［4.0×$10^4/\mu L$, 10.5×$10^4/\mu L$］であった。

副作用発現頻度は、58.8%（10/17例）であった。主な副作用は、進行性高血圧、白血球減少症、悪心、嘔吐（各11.8%）であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験 C08-003A/B

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている非典型溶血性尿毒症症候群患者20例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微小血管障害イベントフリー※1を達成した患者割合は80%（16/20例）であった。

副作用発現頻度は、30.0%（6/20例）であった。主な副作用は、頭痛、白血球減少症、リンパ球減少症（各10.0%）であった。

17.1.6 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r

本剤の投与歴を有する非典型溶血性尿毒症症候群患者30例（生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例）を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化※2を達成した患者割合は、12歳未満93.3%（14/15例）、12歳以上73.3%（11/15例）であった。また、血栓性微小血管障害イベントフリー※1を達成した患者割合は、12歳未満73%（11/15例）、12歳以上60%（9/15例）であった。

有害事象発現頻度は、73.3%（22/30例）であった。主な有害事象は、発熱（30%）、下痢（27%）、嘔吐、咳嗽（各23%）、上気道感染（20%）であった。

※1 ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義

※2 2回以上の連続した測定で血小板数が15.0×$10^4/\mu L$以上が4週間以上持続した場合と定義

〈全身型重症筋無力症〉

全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。［5.1 参照］

17.1.7 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-MG-301

全身型重症筋無力症患者125例（日本人患者11例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

	MG-ADL総スコア[a]			臨床的イベント[b]	Worst-Rank解析[c]	
	ベースライン	投与26週	変化量	レスキュー治療	順位[d]	群間比較[e]
プラセボ群	9.9±2.64(51) 9.0(5, 18)	7.0±3.36(51) 6.0(2, 16)	-2.8±3.07(51) -2.0(-8, 7)	62.2±55.40(12) 43.5(7, 178)	70.8±4.38(63)	-16.6 [-28.90, -4.23] p=0.0089
本剤群	10.3±3.06(56) 10.0(5, 18)	5.6±4.11(56) 5.5(0, 15)	-4.7±4.20(56) -4.5(-15, 4)	95.7±71.50(6) 99.5(1, 174)	54.2±4.42(62)	

a）上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）、レスキュー治療を必要としなかった患者が評価対象
b）イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値，最大値）
c）①レスキュー治療を受けた患者集団（レスキュー治療実施日までの日数が短い順）、②レスキュー治療を必要としなかった患者（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数とした投与群及びMGFA分類（クラス2a又は3a／4a／2b又は3b／4b）を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析
d）順位の調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）
e）上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

また、重症筋無力症患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更したWorst-Rank解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた[8]。

	MG-ADL総スコア[a]			臨床的イベント[b]		Worst-Rank解析[c]	
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクリーゼ	レスキュー治療及び中止[d]	順位[e]	群間比較[f]
プラセボ群	9.9±2.64(51) 9.0(5, 18)	7.0±3.36(51) 6.0(2, 16)	-2.8±3.07(51) -2.0(-8, 7)	0	62.2±55.40(12) 43.5(7, 178)	70.2±4.41(63)	-15.4 [-27.80, -2.92] p=0.0160
本剤群	10.2±2.98(55) 10.0(5, 18)	5.6±4.02(55) 5.0(0, 15)	-4.7±4.23(55) -4.5(-15, 4)	127.0(1) 127(127, 127)	80.7±76.64(6) 58.0(1, 174)	54.8±4.46(62)	

a）上段：平均値±標準偏差（評価例数）、下段：中央値（最小値，最大値）、MGクリーゼを発現せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治験薬投与を完了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者が評価対象
b）イベントまでの期間（日）、上段：平均値±標準偏差（該当例数）、下段：中央値（最小値，最大値）
c）①投与26週までに死亡した患者集団（死亡した日までの日数が短い順）、②MGクリーゼを発現した患者集団（MGクリーゼ発現までの日数が短い順）、③レスキュー治療を受けた患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団（レスキュー治療実施日又は中止日（両方のイベントがある場合には早く発現した方）までの日数が短い順）、④レスキュー治療を受けなかった患者、又は試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当しなかった患者集団（投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）に基づく改善が小さい順）の順番で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を応答変数として投与群及びMGFA分類を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
d）試験を中止した患者のうちレスキュー治療の実施基準に該当する患者集団
e）順位の調整平均値±標準誤差（共分散分析モデルに基づく）（評価例数）
f）上段：群間差、中段：群間差の95%信頼区間、下段：群間比較のp値

副作用発現頻度は、本剤投与群で66.1%（41/62例）であった。主な副作用は、悪心、上気道感染（各12.9%）、下痢（11.3%）であった。

17.1.8 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-MG-302

全身型重症筋無力症患者を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりであった[9]。

	プラセボ−本剤集団			本剤−本剤集団		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量
ベースライン（ECU-MG-301試験）	60	9.9±2.60		56	10.3±3.03	
1週	60	6.0±3.85	-3.9±3.75	55	5.3±3.94	-5.0±4.07
4週	60	5.1±3.74	-4.8±3.73	55	5.5±3.81	-4.9±4.05
12週	60	5.2±3.25	-4.7±3.39	53	5.3±3.50	-4.8±3.38
26週	55	4.7±3.20	-4.9±3.20	49	5.1±3.77	-5.2±3.77
40週	31	3.8±2.76	-5.7±3.55	29	5.2±4.22	-5.1±4.65
52週	20	4.3±3.06	-5.3±3.24	20	5.8±3.75	-4.4±3.53
最終評価時（LOCF）	60	5.2±3.97	-4.7±4.24	56	6.1±4.36	-4.3±4.11

平均値±標準偏差

副作用発現頻度は、55.6%（65/117例）であり、主な副作用は、頭痛（12.0%）、下痢（8.5%）、上気道感染（7.7%）、鼻咽頭炎（6.8%）であった。

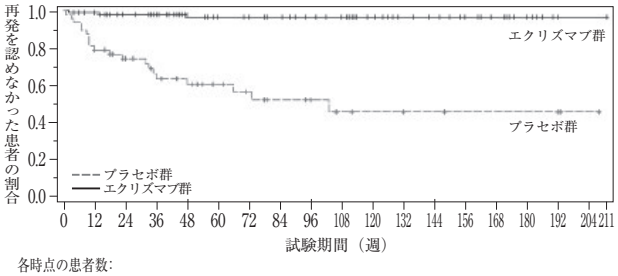
＊〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。［5.1 参照］

17.1.9 第Ⅲ相国際共同試験 ECU-NMO-301

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※143例（日本人患者14例を含む）を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回投与で計4回静脈内投与し、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である独立評価委員会により判定された初回再発までの期間は次図のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に有意な差が認められた（p<0.0001）[a]。ハザード比［95%信頼区間］[b) c)]は0.058［0.017, 0.197］であった。

a）層別ログランク検定に基づく、b）層別Cox比例ハザードモデルに基づく、c）Wald信頼区間



各時点の患者数:

プラセボ群	47	38	30	24	21	16	13	10	9	6	5	5	4	3	3	3	3	1
エクリズマブ群	96	92	83	78	68	60	58	52	46	41	32	24	22	18	14	8	2	1

副作用発現頻度は、本剤投与群で63.5%（61/96例）であった。主な副作用は、上気道感染11.5%（11例）、悪心10.4%（10例）、頭痛8.3%（8例）、浮動性めまい7.3%（7例）であった[6]。

17.1.10 第Ⅲ相国際共同試験（長期投与試験）ECU-NMO-302

視神経脊髄炎スペクトラム障害患者※を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、年間あたりの再発回数の推移は下表のとおりであった。

	評価例数	過去の年間あたりの再発回数[a]	試験中の年間あたりの再発回数	過去の年間あたりの再発回数からの変化量
プラセボ−本剤集団	25	2.405±1.2526 1.923（1.442, 2.885）	0.237±0.6067 0.000（0.000, 0.000）	-2.168±1.4830 -1.923（-2.446, -1.442）
本剤−本剤集団	14	2.029±0.9563 1.923（1.442, 2.404）	0.198±0.4206 0.000（0.000, 0.296）	-1.831±0.7522 -1.923（-2.404, -1.442）
全体集団	39	2.270±1.1564 1.923（1.442, 2.885）	0.223±0.5416 0.000（0.000, 0.000）	-2.047±1.2686 -1.923（-2.446, -1.442）

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（第1四分位点、第3四分位点）
a）ECU-NMO-301試験の治験薬投与前24カ月の年間再発回数

副作用発現頻度は69.2%（27/39例）であり、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症の各12.8%（各5例）であった[10]。

※ 2006年の診断基準[11]に基づき視神経脊髄炎又は2007年の基準[12]に基づき視神経脊髄炎スペクトラム障害と診断された患者。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エクリズマブは、補体タンパクC5に特異的に結合し、C5のC5a及びC5bへの開裂を阻害することで、終末補体複合体C5b-9の生成を抑制する。

18.2 その他

18.2.1 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した[13]。

18.2.2 本剤のヒトC5に対する解離定数（平均値±標準偏差）は46±1.6pmol/L（25℃）、120±5.5pmol/L（37℃）であった[14]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エクリズマブ（遺伝子組換え）
Eculizumab（Genetical Recombination）（JAN）

本　　質：エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5 α 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG由来定常部からなる。L鎖の定常部はκ鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2（γ2鎖）からなり、CH2部の残りとCH3部はIgG4（γ4鎖）からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫（NS0）細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質（分子量：約145,235）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制〉

21.2 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

〈非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制〉

21.4 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.5 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

〈全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）〉

21.6 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.7 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

＊〈視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防〉

21.8 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.9 本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

22. 包装

ソリリス点滴静注300mg　30mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）Jin F, et al. Hum Immunol, 2005; 66(4): 403-410.
2）Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther, 2008; 84(5): 548-558.
3）Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst, 2011; 16(2): 84-91.
4）社内資料：マウスにおける胚-胎児発生に関する試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.6.6）
5）Kanakura Y, et al. Int J Hematol, 2011; 93: 36-46
6）社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-NMO-301試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.4及び2.7.6.1）
7）Hillmen P, et al. N Engl J Med, 2006; 355: 1233-1243
8）社内資料：第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較臨床試験（ECU-MG-301試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.2）
9）社内資料：第Ⅲ相ECU-MG-301継続試験（ECU-MG-302試験）（2017年12月25日承認、CTD2.7.6.3）
10）社内資料：第Ⅲ相ECU-NMO-301継続試験（ECU-NMO-302試験）（2019年11月22日承認、CTD2.7.6.2）
11）Wingerchuk DM, et al. Neurology, 2006; 66(10): 1485-1489
12）Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol, 2007; 6 (9): 805-815
13）社内資料：溶血性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）
14）社内資料：ヒト補体C5に対する親和性試験（2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号
恵比寿ファーストスクエア
TEL：0120-577657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒150-0013
東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号
恵比寿ファーストスクエア

日本標準商品分類番号
８７６３４３

＊＊2021年10月改訂（第39版）D34
＊2021年１月改訂

特定生物由来製品
処方箋医薬品注)

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注0.5g/10mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注1g/20mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注2.5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注5g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH5%静注10g/200mL

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
Venoglobulin®IH5%I.V.0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年９月				2013年５月
販売開始	1992年１月	1996年９月	1992年１月	2002年10月	2013年７月
再評価結果	2001年８月				—
再審査結果	2003年６月				—
効能追加	2019年12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〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物〔１瓶中〕	D-ソルビトール	474mg	948mg	2,370mg	4,740mg	9,480mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
	塩酸	適量	適量	適量	適量	適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である．					
pH	3.9～4.4					
浸透圧比	約１（生理食塩液に対する比）					
備考	人免疫グロブリンGは，ヒト血液に由来する．（採血国：日本，採血の区別：献血）					

【効能・効果】

●500mg製剤（10mL），1,000mg製剤（20mL），2,500mg製剤（50mL），5,000mg製剤（100mL）
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で，著明な出血傾向があり，外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
8. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
10. 血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず，発症を繰り返す場合に限る）
11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
12. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
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る)
9. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
10. 水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
11. ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
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. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4. 川崎病の急性期	効能あり				
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(筋力低下の改善)	効能あり				
7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(進行抑制)	効能あり				
8. 全身型重症筋無力症	効能あり				
9. 天疱瘡	効能あり				
10. IgG2値低下を伴う，反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし
11. 水疱性類天疱瘡	効能あり				
12. ギラン・バレー症候群	効能あり				
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の判断基準]

①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合

本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えている患者．

②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合

本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えており，4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で，血中CK値の低下が認められていない患者．

(4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)．

(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は，「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの，症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること．

(6)**全身型重症筋無力症に用いる場合**は，ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること．また，本剤による治療を行う前に，胸腺摘除術の実施を考慮すること．(臨床試験では，プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上，又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり，現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し，本剤の有効性及び安全性が検討されている．〔【臨床成績】6. の項参照〕)

(7)**天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾロン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

(8)腫瘍随伴性天疱瘡，疱疹状天疱瘡，薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない．

(9)**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること．

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上，又は，急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること．
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること．
・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること．

(10)**水疱性類天疱瘡に用いる場合**は，副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること．同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では，副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日(プレドニゾロン換算)以上を7～21日間使用したにもかかわらず，臨床症状の改善が認められなかった患者に対し，当該製剤の有効性及び安全性が検討されている．

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する．なお，直接静注する場合は，きわめて緩徐に行うこと．

・**低並びに無ガンマグロブリン血症：**
通常，1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する．患者の状態によって適宜増減する．

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

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

・**川崎病の急性期：**
通常，人免疫グロブリンGとして1日に400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注，若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する．

・**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)：**
通常，成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する．

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善：**
通常，1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する．なお，年齢及び症状に応じて適宜減量する．

・**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)：**
通常，人免疫グロブリンGとして「1,000mg(20mL)/kg体重を1

日」又は「500mg(10mL)/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する.

・**全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)**:
通常,成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する.

・**天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.なお,年齢及び症状に応じて適宜減量する.

・**血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず,発症を繰り返す場合に限る)**:
人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重,2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する.投与間隔は,通常,4週間とする.

・**水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)**:
通常,1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する.

・**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〉
(1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること).
(2)**投与速度**:
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内,また投与速度を上げた際に起こる可能性があるので,これらの時間帯については特に注意すること.
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し,副作用等の異常所見が認められなければ,徐々に速度を上げてもよい.ただし,0.06mL/kg/分を超えないこと.2日目以降は,前日に耐容した速度で投与することができる.
②**川崎病の患者に対し,2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合**は,基本的には①の投与速度を遵守することとするが,急激な循環血液量の増大に注意し,12時間以上かけて点滴静注すること.
(3)**低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量**は,血清IgGトラフ値を参考に,基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて,投与量,投与間隔を調節する必要があることを考慮すること.
(4)**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療**において,少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない).
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善**は,本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと.
(6)**天疱瘡及び水疱性類天疱瘡における症状の改善**は,本剤投与終了4週後までに認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと.
(7)**血清IgG2値の低下を伴う,肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎,急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は,本剤の投与は6回を目安とすること.なお,投与を再開する場合には,対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し,本剤投与の要否を判断すること.
(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液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある.〕

2. **重要な基本的注意**

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

(1)本剤の原材料となる献血者の血液については,HBs抗原,抗HCV抗体,抗HIV-1抗体,抗HIV-2抗体,抗HTLV-1抗体陰性で,かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している.更に,HBV,HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し,適合した血漿を本剤の製造に使用しているが,当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する.本剤は,以上の検査に適合した血漿を原料として,Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理,DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり,ウイルス不活化・除去を目的として,製造工程において60℃,10時間の液状加熱処理,ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが,投与に際しては,次の点に十分注意すること.
1)血漿分画製剤の現在の製造工程では,ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため,本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので,投与後の経過を十分に観察すること.
2)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない.しかしながら,製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの,理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので,投与の際には患者への説明を十分行い,治療上の必要性を十分検討の上投与すること.
(2)ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので,注意して使用し,経過を十分観察すること.特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに,経過を十分に観察すること.(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
(3)本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する.したがって,血液型がO型以外の患者に大量投与したとき,まれに**溶血性貧血**を起こすことがある.
(4)本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.
(5)小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること.
(6)川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合,AST(GOT),ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので,投与後の観察を十分に行うこと.
(7)川崎病の患者における追加投与は,本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で,症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと.〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない.〕
(8)多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において,本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には,治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で,本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない).
(9)本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)に対して用いる場合,以下の点に注意すること.
1)本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること.
2)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性,安全性は確立していないことに留意する

こと.

3)「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること.

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

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

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

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

・**重症感染症における抗生物質との併用：**
26例中副作用は認められなかった(承認時).

・**特発性血小板減少性紫斑病：**
15例中副作用は認められなかった(承認時).

・**川崎病：**
311例中16例(5.1%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱7件(2.3%)，悪寒5件(1.6%)，振戦3件(1.0%)であった(承認時).
また，承認後の使用成績調査では，2,044例中224例(11.0%)に副作用が認められた．主な副作用は，悪寒70件(3.4%)，肝機能異常40件(2.0%)，AST(GOT)増加36件(1.8%)，発熱28件(1.4%)であった(再審査終了時).

・**多発性筋炎・皮膚筋炎：**
52例中27例(51.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，γ-GTP増加7件(13.5%)，ALT(GPT)増加5件(9.6%)，AST(GOT)増加5件(9.6%)であった(承認時).

・**全身型重症筋無力症：**
23例中14例(60.9%)に副作用が認められた．主な副作用は，ALT(GPT)増加7件(30.4%)，AST(GOT)増加6件(26.1%)，発疹3件(13.0%)，γ-GTP増加3件(13.0%)であった(承認時).

・**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制：**
39例中11例(28.2%)に副作用が認められた．主な副作用は，発熱9件(23.1%)，蒼白4件(10.3%)，振戦3件(7.7%)であった(承認時).

・**ギラン・バレー症候群：**
21例中18例(85.7%)に副作用が認められた．主な副作用は，頭痛7件(33.3%)，異汗性湿疹4件(19.0%)，肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時).

・**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，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい.〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

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

(2)**その他の副作用**

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと.

種類＼頻度	5%以上	0.5～5%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，瘙痒感	全身発赤，水疱
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，血管痛

注）このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

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

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

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害（流産，胎児水腫，胎児死亡）が起こる可能性がある．〕

7. 小児等への投与

（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**

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体，自己抗体等）が含まれており，投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する．

9. 適用上の注意

（1）**調製時：**

1）他剤との混合注射を避けること．

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

（2）**投与時：**

1）室温程度に戻した後投与すること．

2）不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない．

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

4）静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れないよう注意すること．〔乳幼児において，点滴静注時に血管外へ漏れ，投与部位を中心に皮膚潰瘍，皮膚壊死があらわれた例が報告されている．〕

〔薬物動態〕

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約27±3日及び28±6日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった[1]．

〔臨床成績〕

1. **低並びに無ガンマグロブリン血症**[2]

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

2. **重症感染症**[3]

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

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

3. **特発性血小板減少性紫斑病**[4]

特発性血小板減少性紫斑病患者15例（評価対象14例）について，5万/mm^{3}以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％（4/5），成人で66.7％（6/9），合計71.4％（10/14）であった．

4. **川崎病**[5,6]

多施設群間比較試験において，30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日，5日間連日投与群の有効率は，95.4％（145/152）であり，200mg/kg体重/日，5日間連日投与群の87.1％（128/147）に比し，有意に優れていた（差の95％信頼区間4.0～10.8％）[5]．

海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg体重/日，4日間連日投与群／2g/kg体重単回投与群）は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94（p＝0.045），1.84（p＝0.099），登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33（p＝0.067），1.67（p＝0.307）であったと報告されている[6]．

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．

5. **多発性筋炎・皮膚筋炎**[7]

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験（G群：第1期本剤，第2期プラセボ，P群：第1期プラセボ，第2期本剤）において，400mg/kg体重を5日間投与した．その結果，第1期（8週間）における徒手筋力（MMT）合計スコアは下表のとおりであり，G群（本剤）の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p＝0.0004）．なお，第1期でのMMT合計スコア変化量は，G群（本剤）でP群（プラセボ）の変化量を上回った（本試験では，本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　第1期のG群（本剤）及びP群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
G群（本剤，12例）	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8，8.5]
P群（プラセボ，14例）	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. **全身型重症筋無力症**[8]

既存治療（ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した．本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3～5回実施した結果，最終評価時（4週後又は中止時）の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり，本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定，p<0.0001）．

なお，最終評価時の合計QMGスコアの変化量は，本剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では，本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない）．

表　ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95％信頼区間]
本剤群（23例）	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1，2.4]
血液浄化療法群（22例）	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	

平均値±標準偏差

7. **血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制**[9]

血清IgG2値が80mg/dL未満で，急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例（評価対象33例）に対して，本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8％（26/33）であった．また，本剤投与期間中の急性中耳炎，急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した．

8. **ギラン・バレー症候群**[10]

重症のギラン・バレー症候群患者21例に対して本剤400mg/kg体重を5日間連日投与した結果，投与後4週目にHughesの運動機能尺度（Functional Grade）が1段階以上改善した症例の割合（有効率）は71.4％（15/21例）であった．

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したものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
2. **オプソニン効果**[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能を有する．補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった．
4. **血小板減少抑制効果**[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誘導型マウス筋炎モデルにおいて，プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[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，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：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**(2)：70-79
10)野村恭一　他：Peripheral Nerve　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
〒108-0023　東京都港区芝浦３－１－１
電話 0120－853－560

この製品は献血血液から製造されています．

＊ **製造販売元**

一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3−1−1

D

(2021-10)

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

**2021年10月改訂（第7版）D10
*2021年1月改訂

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH10%静注0.5g/5mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注2.5g/25mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注5g/50mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注10g/100mL
献血ヴェノグロブリン®IH10%静注20g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品注）

生物学的製剤基準
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
Venoglobulin® IH 10% i.v. 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

	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	2019年12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】

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
（1）**重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合**は，適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること．
（2）**川崎病に用いる場合**は，発病後7日以内に投与を開始することが望ましい．
（3）**多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合**は，原則として，下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること．
［ステロイド剤が効果不十分の判断基準］
①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えている患者．
②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり，その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず，十分な改善が認められず，血中CK値が基準値上限を超えており，4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で，血中CK値の

低下が認められていない患者.
(4)本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない).
(5)**慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制に用いる場合**は,「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善」に対する本剤の有効性が認められたものの,症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること.
(6)**全身型重症筋無力症に用いる場合**は,ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること.また,本剤による治療を行う前に,胸腺摘除術の実施を考慮すること.(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る):**
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る):**
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る):**
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ので,これらの時間帯については特に注意すること.
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し,副作用等の異常所見が認められなければ,徐々に速度を上げてもよい.ただし,0.06mL/kg/分を超えないこと.2日目以降は,前日に耐容した速度で投与することができる.
②**川崎病の患者に対し,2,000mg(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週後までに認められることがあるので,投与後の経過を十分に観察し,本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと.

（7）**血清IgG2値の低下を伴う，肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎，急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合**は，本剤の投与は6回を目安とすること．なお，投与を再開する場合には，対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し，本剤投与の要否を判断すること．
（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液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある．〕

2. **重要な基本的注意**

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

（1）本剤の原材料となる献血者の血液については，HBs抗原，抗HCV抗体，抗HIV-1抗体，抗HIV-2抗体，抗HTLV-1抗体陰性で，かつALT（GPT）値でスクリーニングを実施している．更に，HBV，HCV及びHIVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し，適合した血漿を本剤の製造に使用しているが，当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する．本剤は，以上の検査に適合した血漿を原料として，Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理，DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり，ウイルス不活化・除去を目的として，製造工程において60℃，10時間の液状加熱処理，ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが，投与に際しては，次の点に十分注意すること．
　1）血漿分画製剤の現在の製造工程では，ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため，本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので，投与後の経過を十分に観察すること．
　2）現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない．しかしながら，製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの，理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので，投与の際には患者への説明を十分行い，治療上の必要性を十分検討の上投与すること．
（2）**ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので，注意して使用し，経過を十分観察すること．特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに，経過を十分に観察すること．**（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
（3）本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する．したがって，血液型がO型以外の患者に大量投与したとき，まれに**溶血性貧血**を起こすことがある．
（4）本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
（5）小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること．
（6）川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合，AST（GOT），ALT（GPT）上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので，投与後の観察を十分に行うこと．
（7）川崎病の患者における追加投与は，本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で，症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと．〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない．〕
（8）多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において，本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には，治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で，本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）．
（9）本剤を慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）に対して用いる場合，以下の点に注意すること．
　1）本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
　2）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性，安全性は確立していないことに留意すること．
　3）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合，臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること．また，本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等，本剤による効果が認められない場合には，本剤の継続投与は行わず，他の治療法を考慮すること．
　4）「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果，運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮すること．
（10）本剤による天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
（11）ギラン・バレー症候群においては，筋力低下の改善が認められた後，再燃することがあるので，その場合には本剤の再投与を含め，適切な処置を考慮すること．
（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**

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，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくりと投与することが望ましい．〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

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

(2)**その他の副作用**
下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと．

種類＼頻度	5%以上	0.5～5%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，瘙痒感	全身発赤，水疱
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，血管痛

注)このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

5. 高齢者への投与

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

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

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない．感染した場合には胎児への障害(流産，胎児水腫，胎児死亡)が起こる可能性がある．〕

7. 小児等への投与

(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**
本剤には供血者由来の各種抗体(各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体，自己抗体等)が含まれており，投与後の血中にこれらの抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する．

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，高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350～600mg/kg)の治療を受け，血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが，未治療，筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され，血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある．
2. **重症感染症**[3]
   再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として，抗生物質と静注用人免疫グロブリン5g/日，3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った．
   解熱効果，臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果，IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており，有効率はIVIG群61.5％(163/265)，対照群47.3％(113/239)であった．
3. **特発性血小板減少性紫斑病**[4]
   5％製剤を用いた臨床試験において，特発性血小板減少性紫斑病患者15例(評価対象14例)について，5万/mm^3以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は，小児で80.0％(4/5)，成人で66.7％(6/9)，合計71.4％(10/14)であった．
4. **川崎病**[5,6]
   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]．
   海外の静注用人免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日，4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で，登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg体重/日，4日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群)は，登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合，それぞれ1.94(p=0.045)，1.84(p=0.099)，登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合，それぞれ2.33(p=0.067)，1.67(p=0.307)であったと報告されている[6]．
   上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである．
5. **多発性筋炎・皮膚筋炎**[7]
   ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした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 [-4.8，8.5]
P群 (プラセボ，14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

6. **全身型重症筋無力症**[8]
   既存治療(ステロイド剤，ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており，血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を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 [-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]
   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人免疫グロブリンGは，任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリンGであるから，ヒトの間に広くまん延している各種細菌，細菌毒素，ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている．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能を有する．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]
   特発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％製剤とプレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された．
7. **実験的重症筋無力症に対する効果**[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集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

献血ヴェノグロブリンIH10%静注20g/200mL　　200mL　　1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1)兵頭行夫　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1273-1282
2)Liese J.G, et al.：Am J Dis Child　1992；**146**(3)：335-339
3)正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌　2000；**48**(3)：199-217
4)安永幸二郎　他：基礎と臨床　1990；**24**(3)：1295-1301
5)森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica　1994；**36**：347-354
6)Newburger JW, et al.：N. Engl. J. Med. 1991；**324**(23)：1633-1639
7)Nobuyuki Miyasaka, et al.：Mod. Rheumatol.　2012；**22**：382-393
8)日本血液製剤機構：内部資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
9)崎山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌　1998；**21**(2)：70-79
10)野村恭一　他：Peripheral Nerve　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
〒108-0023　東京都港区芝浦３－１－１
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
東京都港区芝浦3−1−1

J

(2021-10)

astellas

＊2019年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
タクロリムス水和物顆粒

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

プログラフ®顆粒0.2mg

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

プログラフ®顆粒1mg

Prograf® Granules 0.2mg・1mg

	顆粒0.2mg	顆粒1mg
承認番号	21300AMZ00031	21300AMZ00032
販売開始	2001年7月	

貯法：室温保存
有効期間：3年

1.警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。［16.1.6参照］

〈臓器移植〉

1.3 本剤の投与は、免疫抑制療法及び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。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者［10.1参照］

2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者［8.2、10.1参照］

2.4 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分	添加剤
プログラフ顆粒0.2mg	1包（0.1g）中 日局　タクロリムス水和物　0.204mg （タクロリムスとして0.2mg）	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム
プログラフ顆粒1mg	1包（0.5g）中 日局　タクロリムス水和物　1.02mg （タクロリムスとして1mg）	

3.2 製剤の性状

	剤形	色
プログラフ顆粒0.2mg	顆粒剤	白色
プログラフ顆粒1mg	顆粒剤	白色

4.効能又は効果

○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植
○骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
○重症筋無力症

5.効能又は効果に関連する注意

〈骨髄移植〉

5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

〈重症筋無力症〉

5.2 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。

6.用法及び用量

〈腎移植の場合〉

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

〈肝移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

〈心移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈肺移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈膵移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈小腸移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈骨髄移植の場合〉

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副

作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

〈重症筋無力症の場合〉
通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

7.用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。
7.2 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。［顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.6参照］
7.2.2 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上0.5mgカプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。
7.2.3 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。［11.1.1参照］
7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉
7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。［16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6参照］
〈骨髄移植〉
7.6 クレアチニン値が投与前の25％以上上昇した場合には、本剤の25％以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。［11.1.1参照］
7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
〈重症筋無力症〉
7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

8.重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β_2ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。［11.1.1参照］
8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。［2.3、10.1参照］
8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。［11.1.14、11.1.15参照］
8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。［11.1.2参照］
8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。［9.1.1、11.1.10参照］
8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。［10.2、11.1.13参照］
8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
〈骨髄移植〉
8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
〈重症筋無力症〉
8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 感染症のある患者
感染症が悪化する可能性がある。［8.6、11.1.10参照］
9.1.2 肝炎ウイルスキャリアの患者
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与

開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。[11.1.10参照]

9.2 腎機能障害患者
腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.3 肝機能障害患者
薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている[1)]。ヒトで胎盤を通過することが報告されている[2)]。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある[3)4)]。

9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2参照]

9.7 小児等
特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植及び重症筋無力症では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

10. 相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等 [2.4参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン （サンディミュン、ネオーラル） [2.2参照]	副作用が増強されたとの報告[5)]がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある[5)]。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン （トラクリア） [2.2参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン （アルダクトンA） カンレノ酸カリウム （ソルダクトン） トリアムテレン （トリテレン） [2.3、8.2参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン※ ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 ブロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
テラプレビル	本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある[6)]。
＊ グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル･パリタプレビル･リトナビル(25mg･150mg･100mg) 1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン※※ 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 （DMARD） メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 急性腎障害（0.1～5％未満）、**ネフローゼ症候群**（0.1％未満）
[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～5％未満）
心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～5％未満）
可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害（0.1～5％未満）
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～5％未満）
溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～5％未満）、**無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**（いずれも頻度不明）

11.1.7 イレウス（0.1～5％未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5％未満）

11.1.10 感染症（15％以上）
細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5％未満）
Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 膵炎（0.1～5％未満）
[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5％未満）、高血糖（15％以上）
［8.3参照］

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、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。

〈重症筋無力症〉

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）
症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1％）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
膵臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇）			
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渇、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。

13.過量投与

13.1 症状
BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている[7)8)]。

13.2 処置
特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた[9)]。

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植［7.5参照］

(1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[10)]。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/mL)	トラフ値※ (ng/mL)	F※※ (%)
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

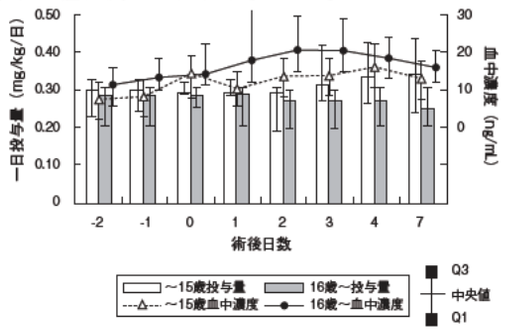
※12時間後血中濃度　（平均±S.D.）
※※生体内利用率

(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[11)]。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/mL)	F※ (%)
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率　（平均±S.D.）

(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[12)]。

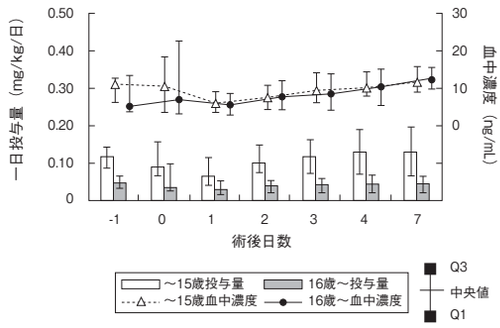


16.1.2 肝移植［7.5参照］

(1) 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた[13)]（外国人でのプログラフカ

プセル投与時のデータ）。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[14]。

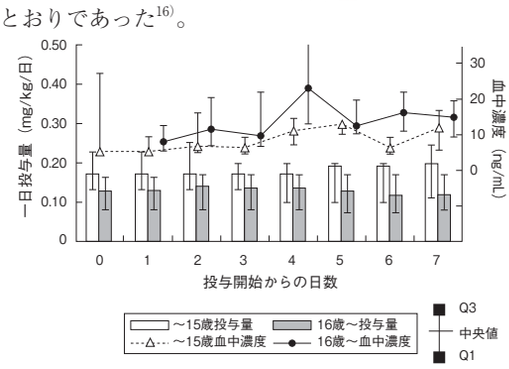


16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、成人に比べ体重換算で1.3～2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた[15]（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植［7.5 参照］

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった[16]。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル３mgを経口投与したときの投与８～16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL（0.65ng/mL～22.44ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は２例であった[17]。市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）３mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下～ 14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった[18]。

16.1.6 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者９例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった[19]。［1.2、7.2.1 参照］

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/mL)	Cmax	$AUC_{0\text{-}12h}$
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ±S.D.	－	－	－	－	－	1.18 ±0.50	1.08 ±0.51

16.2 吸収

健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した[20]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8％以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦６例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた[4]（外国人データ）。［9.6 参照］

16.3.3 ラットに^{14}C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、５分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった[21]。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［10. 参照］

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった[22]（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は１％以下であった[23]（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8％以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（35例）、国内後期第Ⅱ相試験（69例）、国内第Ⅲ相比較試験（82例）

承認時までの臨床試験（1990～1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、１年累積生存率及び１年累積生着率はそれぞれ97.3％及び93.0％であった。拒絶反応は74/186例（39.8％）で延べ101回みられた[10)24)25)]。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9％）で「有効」以上の成績が得られた[26]。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996～1998年）、生着率は94.1％（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8％）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[19)27)]。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の６カ月累積生存率は65.6％であった。このうち８例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7％）で延べ７回みられたが、いずれも軽度でそのうちの１回を除きステロイドパル

ス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった[28)29)]。
プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1%）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった[30)31)]。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制
心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[32)～35)]（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制
肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[34)36)37)]（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制
膵移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[38)39)]（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制
小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている[40)～42)]（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
［予防投与］
(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）
承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4%）であった[43)～45)]。
プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3%（3/9例）であった[46)]。
［治療投与］
(2) 国内試験
承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液・カプセル）を投与し、急性GVHD7/13例（53.8%）及び慢性GVHD12/26例（46.2%）が有効以上の効果を示した[47)]。

〈重症筋無力症〉
17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験
胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた[48)]。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった[49)]。

ステロイド平均投与量※（mg/日）の推移

	タクロリムス群［n＝40］	プラセボ群［n＝40］	調整済の平均の差※※［95%信頼区間］
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	－
投与終了前12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	－1.58［－3.342～0.184］
投与終了前4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48［－6.010～－0.953］

※プレドニゾロン換算量　（平均±S.D.）
※※タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験
ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）[50)]。

合計QMGスコアの推移

投与開始時［n＝10］	最終時［n＝10］	変化量［n＝10］
13.3±5.17	10.6±6.17	－2.7±2.26

（平均±S.D.）

17.2 製造販売後調査等
〈移植領域〉
17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］
(1) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査
市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児（205例）ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった[51)]。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制［7.5参照］
(1) 使用成績調査
市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1%、小児（504例）では87.9%であった[52)]。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制
(1) 使用成績調査・長期特別調査
市販後の調査における心移植一次治療症例（10例）の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100%、12週累積拒絶反応発現率は40.0%であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100%、3年累積拒絶反応発現率は50.0%であった[53)]。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制
(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における肺移植一次治療症例（12例）の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5%、3年累積拒絶反応発現率は75.0%であった[54)]。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制
(1) 特定使用成績調査
市販後の調査における膵移植一次治療症例（35例）の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった[55)]。

164SgE

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制［7.5参照］

(1) 使用成績調査・小児特別調査

［予防投与］

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率（移植後100日時点）は、成人（215例）では44.1%、小児（117例）では40.8%であった[56)]。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。

［治療投与］

市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8%（42/74例）であった[56)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す[57)]。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン(IL)-2及びインターフェロン（IFN)-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する[58)~60)]。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている[58)59)]。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル[61)]、イヌ[62)]、ラット[63)]）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する[64)~66)]。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス[67)]、ラット[68)]）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒヒ[69)]、イヌ[70)]、ラット[71)]）、心移植モデル（ラット)[72)]、肺移植モデル（イヌ)[73)] 及び膵移植モデル（イヌ)[74)] における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 重症筋無力症に対する作用

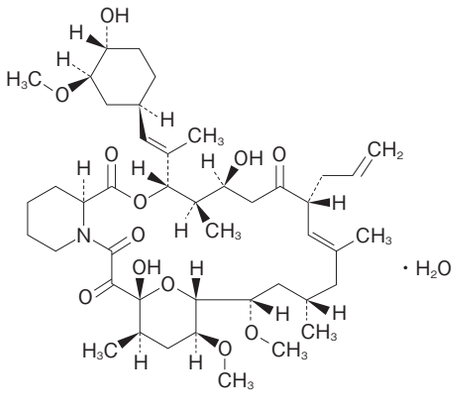
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する[75)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26a*S*)-5, 19-Dihydroxy-3-｛(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl｝-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造式：



分子式：$C_{44}H_{69}NO_{12}・H_2O$

分子量：822.03

融　点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

性　状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈プログラフ顆粒0.2mg〉

50包

〈プログラフ顆粒 1 mg〉

50包

23. 主要文献

1) Saegusa, T. et al.：基礎と臨床 1992; 26（3）: 969-981［PRG-01148］
2) Zheng, S. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76（6）: 988-996［PRG-36798］
3) Coscia, L.A. et al.：Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28（8）: 1174-1187［PRG-36799］
4) Jain, A. et al.：Transplantation 1997; 64（4）: 559-565［PRG-05533］
5) Fung, J. J. et al.：Transplant. Proc. 1990; 22（1）Suppl.1：6-12［PRG-00191］
6) Garg, V. et al.：Hepatology 2011; 54（1）: 20-27［PRG-28255］
7) Curran, C. F. et al.：Transplantation 1996; 62（9）: 1376-1377［PRG-04546］
8) Mrvos, R. et al.：J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35（4）: 395-399［PRG-05400］
9) 社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
10) 石橋道男 他：移植 1994; 29（3）: 294-313［PRG-02352］
11) 社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
12) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
13) McDiarmid, S. V. et al.：Transplantation 1993; 55（6）: 1328-1332［PRG-01716］
14) 社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
15) Jain, A. et al.：Transplant. Proc. 1994; 26（3）: 1609-1610［PRG-02370］
16) 社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
17) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
18) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
19) 高原史郎 他：今日の移植 1999; 12（5）: 537-543［PRG-08414］
20) Dressler, D. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59（2）: 151［PRG-03974］

21）Iwasaki, K. et al.：薬物動態 1998；13（3）：259-265 [PRG-06905]
22）Christians, U. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2741-2744 [PRG-00688]
23）Venkataramanan, R. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2736-2740 [PRG-00687]
24）深尾　立 他：移植 1994；29（6）：614-631 [PRG-02754]
25）落合武徳 他：移植 1994；29（6）：650-681 [PRG-02756]
26）高橋公太 他：移植 1994；29（6）：682-697 [PRG-02757]
27）大島伸一 他：移植 2001；36（1）：20-38 [PRG-10222]
28）上本伸二 他：臨床麻酔 1993；17（8）：1087-1089 [PRG-01833]
29）Inomata, Y. et al.：Transplantation 1996；61（2）：247-252 [PRG-03643]
30）上本伸二 他：今日の移植 1999；12（4）：445-451 [PRG-08155]
31）上本伸二 他：今日の移植 2000；13（2）：185-194 [PRG-08973]
32）Reichart, B. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1998；17（8）：775-781 [PRG-07233]
33）Taylor, D. O. et al.：J. Heart Lung Transplant. 1999；18（4）：336-345 [PRG-07960]
34）Mentzer, R. M. Jr. et al.：Transplantation 1998；65（1）：109-113 [PRG-06237]
35）Pham, S. M. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996；111（4）：764-772 [PRG-03803]
36）Keenan, R. J. et al.：Ann. Thorac. Surg. 1995；60（3）：580-585 [PRG-03344]
37）Reichenspurner, H. et al.：Transplantation 1999；68（1）：67-71 [PRG-08173]
38）Gruessner, R. W. G.：Clin. Transplant. 1997；11（4）：299-312 [PRG-05540]
39）Corry, R. J. et al.：Transplant. Proc. 1998；30（2）：521 [PRG-06437]
40）Atkison, P. et al.：Pediatr. Transplant. 1997；1（2）：111-118 [PRG-08067]
41）古川博之 他：今日の移植 1997；10（4）：527-536 [PRG-05378]
42）Kareem, M. A. et al.：Ann. Surg. 2009；250（4）：567-581 [PRG-25785]
43）平岡　諦 他：今日の移植 1997；10（4）：593-604 [PRG-05380]
44）金丸昭久 他：今日の移植 1998；11（3）：367-380 [PRG-06465]
45）平岡　諦 他：今日の移植 1998；11（5）：649-676 [PRG-07196]
46）平岡　諦 他：今日の移植 2000；13（3）：277-288 [PRG-09279]
47）正岡　徹 他：今日の移植 1993；6（3）：313-320 [PRG-01707]
48）社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
49）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
50）社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
51）社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
52）社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
53）社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
54）社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
55）社内報告書：膵移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
56）社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
57）奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996；70（1）：1-8 [PRG-03740]
58）Kino, T. et al.：J. Antibiot. 1987；40（9）：1256-1265 [PRG-00003]
59）Sakuma, S. et al.：Br. J. Pharmacol. 2000；130（7）：1655-1663 [PRG-09368]
60）Sakuma, S. et al.：Int. Immunopharmacol. 2001；1（4）：749-757 [PRG-10660]
61）Monden, M. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：66-71 [PRG-00207]
62）Todo, S. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：64-67 [PRG-00039]
63）稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988；36（1）：81-89 [PRG-00110]
64）岡村直孝：移植 1991；26（5）：436-444 [PRG-00678]
65）Mazzaferro, V. et al.：Transplant. Proc. 1990；22（1）Suppl.1：93-95 [PRG-00216]
66）Loreal, O. et al.：Transplant. Proc. 1991；23（6）：2825-2828 [PRG-00715]
67）社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
68）Markus, P. M. et al.：Surgery 1991；110（2）：357-364 [PRG-00582]
69）Todo, S. et al.：Surgery 1989；106（2）：444-451 [PRG-00091]
70）Ochiai, T. et al.：Transplant. Proc. 1987；19（5）Suppl.6：53-56 [PRG-00035]
71）社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
72）Ochiai, T. et al.：Transplantation 1987；44（6）：734-738 [PRG-00050]
73）和田洋巳 他：今日の移植 1992；5（4）：387-391 [PRG-01270]
74）剣持　敬 他：日本外科学会雑誌 1992；93（6）：626-631 [PRG-01169]
75）Yoshikawa, H. et al.：J. Autoimmun. 1997；10（1）：11-16 [PRG-04959]

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号