グロベニン-I 10%静注 5 g/50 mL
グロベニン-I 10%静注 10 g/100 mL
グロベニン-I 10%静注 20 g/200 mL

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業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。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 承認申請の経緯 2

表

表 1.5.1-1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
表 1.5.1-2 開発の経緯 3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 承認申請の経緯

TAK-339（一般名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン）は海外で採取された血漿を原料とし、低温エタノール分画、界面活性剤処理、陽イオン交換体処理及び陰イオン交換体処理を組み合わせて分画精製した完全分子型の静注用人免疫グロブリン（IVIG）製剤（10%液状製剤）である。TAK-339 は、近年の自己免疫性疾患に対する IVIG 大量療法のニーズの高まりや、利便性、患者の負担軽減を考慮し、また、血液製剤の安定供給への貢献を目的として開発された。TAK-339 は、既承認の IVIG 製剤（5%凍結乾燥製剤）である「献血グロベニン-I 静注用」（一般名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の剤形追加として、2025 年 7 月に製造販売承認を取得した。

自己免疫性脳炎の適応症に係る開発は、日本製薬株式会社（現在の武田薬品工業株式会社）により開始され、「献血グロベニン-I 静注用」（開発成分記号：NPB-01）を用いた国内第 3 相試験（NPB-01-19/C-01 試験）を 2022 年 3 月に開始した。その後、TAK-339 が開発されたため、NPB-01-19/C-01 試験成績を評価資料として、TAK-339 の自己免疫性脳炎の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更申請を行うこととした。

TAK-339 は、米国では「GAMMAGARD LIQUID」の製品名で 2005 年に、欧州では「KIOVIG」の製品名で 2006 年に承認され、2026 年 3 月現在、60 ヵ国以上で販売されているが、海外では自己免疫性脳炎の効能は未承認である。外国での開発及び承認状況は第 1.6 項に記載した。

日本における起原又は発見の経緯及び開発の経緯は主に承認申請書添付資料第 2 部の 2.5 項に記載した。表 1.5.1-1 に第 2 部での該当内容の記載場所を示す。また、開発の経緯図を表 1.5.1-2 に示す。

表 1.5.1-1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第 1.5 項に記載する内容	第 2 部での記載場所	
起原又は発見の経緯、臨床開発の経緯、臨床データパッケージ、治験相談	2.5.1	製品開発の根拠
申請製剤、品質の概略	2.3	品質に関する概括資料：該当なし
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価：該当なし[1]
臨床試験の概略	2.5.2 2.5.3 2.5.4 2.5.5	生物薬剤学に関する概括評価：該当なし 臨床薬理に関する概括評価：該当なし 有効性の概括評価 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論

[1] [redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）にて、[redacted]との機構見解を得ている。

表 1.5.1-2　開発の経緯

	実施地域	試験項目（試験番号）		実施時期	2022	2023	2024	2025	2026
国内	日本	第 3 相	検証試験（NPB-01-19/C-01 試験）	2022 年 3 月～2024 年 8 月	━━	━━	━		

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

TAK-339（一般名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン）は、点滴静注製剤として 2005 年 4 月に米国で初めて承認を取得した。その後、2006 年 1 月には EU（英国も含む）でも承認を取得し、その他にカナダ及びオーストラリアを含む 60 ヵ国以上で承認されている（2026 年 3 月現在）。承認を取得している適応症は国や地域で異なる場合があるが、いずれも原発性免疫不全症候群（PID）、続発性免疫不全症候群、免疫性血小板減少症、ギラン・バレー症候群、多巣性運動ニューロパチー、川崎病又は慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の範囲内である。

なお、オーストラリア及び米国を含む 8 ヵ国では PID についてのみ皮下投与製剤として承認を取得している（2026 年 3 月現在）。

米国／欧州の添付文書（原文及び和訳の概要）及び企業中核データシートを次頁以降に添付した。

Individuals using assistive technology may not be able to fully access the information contained in this file. For assistance, please call 800-835-4709 or 240-402-8010, extension 1. CBER Consumer Affairs Branch or send an e-mail to: ocod@fda.hhs.gov and include 508 Accommodation and the title of the document in the subject line of your e-mail.

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

GAMMAGARD LIQUID, Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution, for intravenous and subcutaneous administration
Initial U.S. Approval: 2005

WARNING: THROMBOSIS, RENAL DYSFUNCTION and ACUTE RENAL FAILURE
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Thrombosis may occur with immune globulin products, including GAMMAGARD LIQUID. Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity and cardiovascular risk factors. (5.4)**
- **Renal dysfunction, acute renal failure, osmotic nephrosis, and death may occur in predisposed patients with immune globulin intravenous (IGIV) products including GAMMAGARD LIQUID. Renal dysfunction and acute failure occur more commonly with IGIV products containing sucrose. GAMMAGARD LIQUID does not contain sucrose. (5.2)**
- **For patients at risk of thrombosis, administer GAMMAGARD LIQUID at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk of hyperviscosity. (5.4)**

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------
- Indications and Usage (1.3) 1/2024
- Dosage and Administration (2.3) 1/2024

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
GAMMAGARD LIQUID is an immune globulin infusion (human) indicated as a:
- Replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (PI) in adult and pediatric patients two years of age or older. (1.1)
- Maintenance therapy to improve muscle strength and disability in adult patients with Multifocal Motor Neuropathy (MMN). (1.2)
- Therapy to improve neuromuscular disability and impairment in adult patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). (1.3)

Limitations of Use:
- Safety and effectiveness of GAMMAGARD LIQUID has not been studied in immunoglobulin-naïve patients with CIDP. (1.3)
- GAMMAGARD LIQUID maintenance therapy in CIDP has not been studied beyond 6 months (1.3)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
PI: *Intravenous (IV)* (2.1)

Dose	Initial Infusion Rate	Maintenance Infusion Rate
300 to 600 milligram (mg)/kg every 3 to 4 weeks based on clinical response	0.5milliliter (mL)/kg/hr (0.8 mg/kg/min) for 30 minutes	Increase every 30minutes (if tolerated) up to 5 mL/kg/hr (8 mg/kg/min)

Subcutaneous (SC) (2.1)

Dose	Initial Infusion Rate	Maintenance Infusion Rate
Initial Dose is 1.37 × previous intravenous dose divided by # of weeks between intravenous doses. Maintenance dose is based on clinical response and target IgG trough level.	40 kg BW and greater: 30 mL/site at 20 mL/hr/site Under 40 kg BW: 20 mL/site at 15 mL/hr/site	40 kg BW and greater: 30 mL/site at 20 to 30 mL/hr/site Under 40 kg BW: 20 mL/site at 15 to 20 mL/hr/site

MMN: *Intravenous (IV)* (2.2)

Dose	Initial Infusion Rate	Maintenance Infusion Rate
Dose range 0.5 to 2.4 gram/kg/month based on clinical response	0.5mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min)	Infusion rate may be advanced if tolerated to 5.4 mL/kg/hr (9 mg/kg/min)

CIDP: *Intravenous (IV)* (2.3)

Dose	Initial Infusion Rate	Maintenance Infusion Rate
Induction dose is 2 g/kg in divided doses over 2 to 5 consecutive days, followed by maintenance infusions. Maintenance dose is 1 g/kg in divided doses over 1 to 4 consecutive days, every 3 weeks.	0.5 mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min)	Infusion rate may be increased if tolerated up to 5.4 mL/kg/hr (9 mg/kg/min)

- Ensure patients with pre-existing renal insufficiency are not volume depleted; discontinue GAMMAGARD LIQUID if renal function deteriorates. (2.5, 5.2)
- For patients at risk of renal dysfunction or thrombotic events, administer GAMMAGARD LIQUID at minimum infusion rate practicable. (2.5, 5.2, 5.4)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Aqueous solution containing 10% IgG (100 mg/mL) (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
- Anaphylactic or severe systemic hypersensitivity reactions to Immune Globulin (Human) (4)
- IgA deficient patients with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- IgA deficient patients with antibodies to IgA are at greater risk of developing severe hypersensitivity and anaphylactic reaction. (5.1)
- Monitor renal function, including blood urea nitrogen, serum creatinine, and urine output in patients at risk of acute renal failure. (5.2)
- Hyperproteinemia, increased serum viscosity and hyponatremia may occur. (5.3)
- Thrombosis may occur. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity for those at risk for hyperviscosity. (5.4)
- Aseptic Meningitis Syndrome (AMS) may occur. (5.5)
- Hemolytic anemia can develop. Monitor for clinical signs and symptoms of hemolysis and hemolytic anemia. (5.6)
- Monitor patients for pulmonary adverse reactions (transfusion-related acute lung injury, TRALI). (5.7)
- GAMMAGARD LIQUID is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease agent (5.8)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
The most common adverse reactions observed in ≥5% of subjects were:
PI: Intravenous Administration: Headache, fatigue, pyrexia, nausea, chills, rigors, pain in extremity, diarrhea, migraine, dizziness, vomiting, cough, urticaria, asthma, pharyngolaryngeal pain, rash, arthralgia, myalgia, oedema peripheral, pruritus, and cardiac murmur. (6.1)
Subcutaneous Administration: Infusion site (local) event, headache, fatigue, heart rate increased, pyrexia, abdominal pain upper, nausea, vomiting, asthma, blood pressure systolic increased, diarrhea, ear pain, aphthous stomatitis, migraine, oropharyngeal pain, and pain in extremity. (6.1)
MMN: Headache, chest discomfort, muscle spasms, muscular weakness, nausea, oropharyngeal pain, and pain in extremity. (6.1)
CIDP: Headache, pyrexia anemia, leukopenia, neutropenia, illness, blood creatinine increased, dizziness, migraine, somnolence, tremor, nasal dryness, abdominal pain upper, vomiting, chills, nasopharyngitis, and pain in extremity. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------
Passive transfer of antibodies may transiently interfere with immune responses to live virus vaccines, such as measles, mumps, rubella, and varicella. (7)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Geriatric: In patients over age 65 or in any patient at risk of developing renal insufficiency, do not exceed the recommended dose. Infuse GAMMAGARD LIQUID at the minimum infusion rate practicable. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 1/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: THROMBOSIS, RENAL DYSFUNCTION and ACUTE RENAL FAILURE
1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Primary Immunodeficiency (PI)
- 1.2 Multifocal Motor Neuropathy (MMN)
- 1.3 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosage for Primary Immunodeficiency
- 2.2 Dosage for Multifocal Motor Neuropathy
- 2.3 Dosage for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
- 2.4 Preparation and Handling
- 2.5 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
- 4.1 Hypersensitivity Reaction to Immune Globulins
- 4.2 IgA Sensitive Patients with History of Hypersensitivity Reactions

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

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

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

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: THROMBOSIS, RENAL DYSFUNCTION and ACUTE RENAL FAILURE

- **Thrombosis may occur with immune globulin products, including GAMMAGARD LIQUID. Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions, history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling vascular catheters, hyperviscosity and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors *[see Warnings and Precautions (5.4), Patient Counseling Information (17)]*.**
- **Renal dysfunction, acute renal failure, osmotic nephrosis, and death may occur in predisposed patients with immune globulin intravenous (IGIV) products. Patients predisposed to renal dysfunction include those with any degree of pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, age greater than 65, volume depletion, sepsis, paraproteinemia, or patients receiving known nephrotoxic drugs. Renal dysfunction and acute renal failure occur more commonly in patients receiving IGIV products containing sucrose. GAMMAGARD LIQUID does not contain sucrose. *[see Warnings and Precautions (5.2)***
- **For patients at risk of thrombosis, administer GAMMAGARD LIQUID at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk of hyperviscosity *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.4)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Primary Immunodeficiency (PI)

GAMMAGARD LIQUID is indicated as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (PI) in adult and pediatric patients two years of age or older. This includes, but is not limited to, common variable immunodeficiency (CVID), X-linked agammaglobulinemia, congenital agammaglobulinemia, Wiskott-Aldrich syndrome, and severe combined immunodeficiencies.[1,2]

1.2 Multifocal Motor Neuropathy (MMN)

GAMMAGARD LIQUID is indicated as a maintenance therapy to improve muscle strength and disability in adult patients with Multifocal Motor Neuropathy (MMN).

1.3 Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

GAMMAGARD LIQUID is indicated as a therapy to improve neuromuscular disability and impairment in adult patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP).

Limitation of Use

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage for Primary Immunodeficiency

Intravenous Administration (IV)

Table 1: Recommended Dosage for Primary Immunodeficiency (Intravenous Administration)

Dose	Initial Infusion rate	Maintenance Infusion rate
300 to 600 milligram (mg)/kg every 3 to 4 weeks based on clinical response	0.5 milliliter (mL)/kg/hr (0.8mg/kg/min) for 30 minutes	Increase every 30 minutes (if tolerated) up to 5 mL/kg/hr (8mg/kg/min)

Dose Adjustments

Adjust dose according to IgG levels and clinical response, as the frequency and dose of immune globulin may vary from patient to patient.

No randomized controlled clinical studies are available to determine an optimum trough serum IgG level for intravenous treatment. If a patient misses a dose, administer the missed dose as soon as possible, and then resume scheduled treatments every 3 or 4 weeks, as applicable.

Prior to switching from intravenous to subcutaneous treatment, obtain the patient's serum IgG trough level to guide subsequent dose adjustments. Start the initial subcutaneous dose approximately one week after the last intravenous infusion.

Dose Adjustments for Measles Exposure

If a patient has been exposed to measles, it may be prudent to administer an extra dose of GAMMAGARD LIQUID as soon as possible and within 6 days of exposure. A dose of 400 mg/kg should provide a serum level > 240 mIU/mL of measles antibodies for at least two weeks.

If a patient is at risk of future measles exposure and receives a dose of less than 530 mg/kg every 3 to 4 weeks, the dose should be increased to at least 530 mg/kg. This should provide a serum level of 240 mIU/mL of measles antibodies for at least 22 days after infusion.

Subcutaneous Administration (SC)

Table 2: Recommended Dosage for Primary Immunodeficiency (Subcutaneous Administration)

Dose	Initial Infusion rate	Maintenance Infusion rate
Initial dose is 1.37 × previous intravenous dose divided by # of weeks between intravenous doses. Maintenance dose is based on clinical response and target IgG trough level.	40 kg BW and greater: 30 mL/site at 20 mL/hr/site. Under 40 kg BW: 20 mL/site at 15 mL/hr/site.	40 kg BW and greater: 30 mL/site at 20 to 30 mL/hr/site. Under 40 kg BW: 20 mL/site at 15 to 20 mL/hr/site.

Dose Adjustments

Based on the results of clinical studies, the expected increase in serum IgG trough level during weekly subcutaneous treatment at the dose adjusted to provide a comparable AUC, is approximately 281 mg/dL higher than the last IgG trough level during prior stable intravenous treatment. To calculate the target trough IgG level for subcutaneous treatment, add 281 mg/dL to the IgG trough level obtained after the last intravenous treatment.

To guide dose adjustment, calculate the difference between the patient's target serum IgG trough level and the IgG trough level during subcutaneous treatment. Find this difference in the columns of Table 3 and the corresponding amount (in mL) by which to increase (or decrease) the weekly dose based on the patient's

body weight. If the difference between measured and target trough levels is less than 100 mg/dL then no adjustment is necessary. However, the patient's clinical response should be the primary consideration in dose adjustment.

Table 3: Change in Weekly Dose of GAMMAGARD LIQUID for Intended IgG Trough Level Adjustment[a]

	Difference between Measured and Target IgG Trough Levels			
Body Weight	**100 mg/dL**	**200 mg/dL**	**300 mg/dL**	**400 mg/dL**
10 kg	2 mL	4 mL	6 mL	8 mL
20 kg	4 mL	8 mL	11 mL	15 mL
30 kg	6 mL	11 mL	17 mL	23 mL
40 kg	8 mL	15 mL	23 mL	30 mL
50 kg	9 mL	19 mL	28 mL	38 mL
60 kg	11 mL	23 mL	34 mL	45 mL
70 kg	13 mL	26 mL	40 mL	53 mL
80 kg	15 mL	30 mL	45 mL	60 mL
90 kg	17 mL	34 mL	51 mL	68 mL
100 kg	19 mL	38 mL	57 mL	75 mL
110 kg	21 mL	42 mL	62 mL	83 mL
120 kg	23 mL	45 mL	68 mL	91 mL
130 kg	25 mL	49 mL	74 mL	98 mL
140 kg	26 mL	53 mL	79 mL	106 mL

[a] Derived using a linear approximation to the nomogram method with a slope of 5.3 kg/dL.

Example 1: A patient with a body weight of 80 kg has a measured IgG trough level of 800 mg/dL and the target trough level is 1000 mg/dL. The desired target trough level difference is 200 mg/dL (1000 mg/dL minus 800 mg/dL). The weekly dose of GAMMAGARD LIQUID should be **increased** by 30 mL (3.0 gm).

Example 2: A patient with a body weight of 60 kg has a measured IgG trough of 1000 mg/dL and the target trough level is 800 mg/dL. The desired target trough level difference is 200 mg/dL (800 mg/dL minus 1000 mg/dL). The weekly dose of GAMMAGARD LIQUID should be **decreased** by 23 mL (2.3 gm).

2.2 Dosage for Multifocal Motor Neuropathy

Intravenous Administration (IV)

Table 4: Recommended Dosage for Multifocal Motor Neuropathy

Dose	Initial Infusion rate	Maintenance Infusion rate
Dose range 0.5 to 2.4 gram/kg/month based on clinical response (14)	0.5 mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min)	Infusion rate may be increased if tolerated up to 5.4 mL/kg/hr (9 mg/kg/min)

Dose Adjustments

The dose may need to be adjusted to achieve the desired clinical response. In the clinical study, the dose ranged between 0.5 to 2.4 grams/kg/month. While receiving GAMMAGARD LIQUID, 9% of subjects in the clinical study experienced neurological decompensation that required an increase in dose. In order to avoid worsening of muscle weakness in patients, dose adjustment may be necessary.

2.3 Dosage for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Intravenous Administration (IV)

Table 5: Recommended Dosage for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Dose	Initial Infusion rate	Maintenance Infusion rate
Induction dose is 2 g/kg in divided doses over 2 to 5 consecutive days, followed by maintenance infusions. Maintenance dose is 1 g/kg in divided doses over 1 to 4 consecutive days, every 3 weeks.	0.5 mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min)	Infusion rate may be increased if tolerated up to 5.4 mL/kg/hr (9 mg/kg/min)

Dose Adjustments

The induction dose is 2 g/kg divided over 2 to 5 consecutive days, followed by 1 g/kg maintenance doses divided over 1 to 4 days consecutive days, every 3 weeks. The maintenance dose level and dosing interval of GAMMAGARD LIQUID treatment may be adjusted according to the clinical response.

The recommended initial infusion rate is 0.5 mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min). If the infusion is well tolerated, the rate may be gradually increased to a maximum of 5.4 mL/kg/hr (9 mg/kg/min). *[see Administration (2.5)]*.

For patients at risk of renal dysfunction or thromboembolic events, do not exceed the recommended dose. Infuse at the minimum intravenous infusion rate practicable *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.4) and Use In Specific Populations (8.5)]*.

2.4 Preparation and Handling

- Inspect the drug product visually for particulate matter and discoloration prior to administration. GAMMAGARD LIQUID is a clear or slightly opalescent, colorless or pale-yellow solution. Do not use if the solution is cloudy, turbid, or if it contains particulates.
- GAMMAGARD LIQUID vial is for single use only. Any vial that has been entered should be used promptly. Partially used vials should be discarded. GAMMAGARD LIQUID contains no preservative.
- Allow refrigerated product to come to room temperature before use. DO NOT MICROWAVE.
- Do not shake.
- Do not mix with other products.
- Do not use normal saline as a diluent. If dilution is desired, 5% dextrose in water (D5W) should be used as a diluent.
- The infusion line may be flushed with normal saline. An in-line filter is optional.
- Record the name and lot number of the product in the recipient's records.

2.5 Administration

Intravenous administration

Table 6: Infusion Rates for Intravenous Administration

	PI	**MMN**	**CIDP**
Initial	0.5 mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min) for 30 minutes	Increasing rates of infusion starting at 0.5 mL/kg/h (0.8 mg/kg/min)	0.5 mL/kg/hr (0.8 mg/kg/min)
Subsequent	Increase every 30 minutes (if tolerated) up to 5 mL/kg/hr (8 mg/kg/min)	Increasing to a maximum rate of 5.4 mL/kg/hr if tolerated (9 mg/kg/min)	Increase to a maximum rate of 5.4 mL/kg/hr if tolerated (9 mg/kg/min)

Monitor patient vital signs throughout the infusion. Certain adverse reactions (ARs) such as headaches, flushing, and changes in pulse rate and blood pressure may be related to the rate of infusion. Slow or stop infusion if adverse reactions occur. If symptoms subside promptly, the infusion may be resumed at a lower rate that does not result in recurrence of the symptoms.

Adverse reactions may occur more frequently in patients receiving immune globulin for the first time, upon switching brands or if there has been a long interval since the previous infusion.[2] In such cases, start at lower infusion rates and gradually increase as tolerated.

Ensure that patients with pre-existing renal insufficiency are not volume depleted. For patients over 65 years of age or judged to be at risk for renal dysfunction or thrombotic events, administer GAMMAGARD LIQUID at the minimum infusion rate practicable. In such cases, the maximal rate should be less than 3.3 mg/kg/min (<2 mL/kg/hr); consider discontinuation of administration if renal function deteriorates *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.4) and Use In Specific Populations (8.5)]*.

Subcutaneous administration for PI

Table 7: Infusion Rates for Subcutaneous Administration

	40 kg BW and greater	**Under 40 kg BW**
Initial	30 mL/site at a rate of 20 mL/hr/site	20 mL/site at a rate of 15 mL/hr/site
Maintenance	30 mL/site at a rate of 20 to 30 mL/hr/site	20 mL/site at a rate of 15 to 20 mL/hr/site

Selection of Infusion Site: Suggested areas for subcutaneous infusion of GAMMAGARD LIQUID are abdomen, thighs, upper arms, or lower back. Infusion sites should be at least two inches apart, avoiding bony prominences. Rotate sites each week.

Volume per Site: The weekly dose (mL) should be divided by 30 or 20, based on patient weight above, to determine the number of sites required. Simultaneous subcutaneous infusion at multiple sites can be facilitated by use of a multi-needle administration set.

Rate of Infusion for Patients 40 kg and greater (88 lbs): If multiple sites are used, the rate set on the pump should be the rate per site multiplied by the number of sites (e.g., 30 mL x 4 sites = 120 mL/hr). The number of simultaneous sites should be limited to 8, or maximum infusion rate of 240 mL/hr.

Rate of Infusion for Patients under 40 kg (88 lbs): If multiple sites are used, the rate set on the pump should be the rate per site multiplied by the number of sites (e.g., 20 mL x 3 sites = 60 mL/hr). The number of simultaneous sites should be limited to 8, or maximum infusion rate of 160 mL/hr.

Instructions for Subcutaneous Administration: Instruct patients to observe the following procedures:

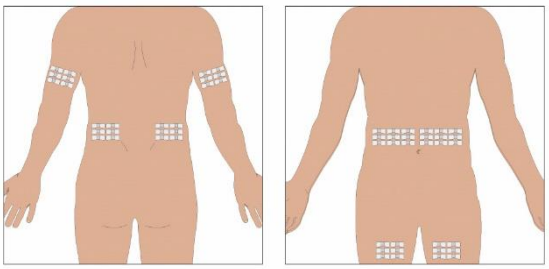
1. **Aseptic technique** - Use aseptic technique when preparing and infusing GAMMAGARD LIQUID.
2. **Assemble supplies** - Set up a clean work area and gather all supplies necessary for the subcutaneous infusion: vial(s) of GAMMAGARD LIQUID, ancillary supplies, sharps container and pump. If GAMMAGARD LIQUID has already been pooled into a bag or a syringe, skip to Step 5.
3. **Product preparation** - Remove the protective cap from the vial to expose the center of the vial. Wipe the stopper with an alcohol pad and allow to dry.




4. **Withdraw GAMMAGARD LIQUID from the vials** - Attach a sterile syringe to a needle and draw air into the syringe barrel equal to the amount of product to be withdrawn. Inject the air into the vial and withdraw the desired volume of GAMMAGARD LIQUID. If multiple vials are required to achieve the desired dose, repeat this step.



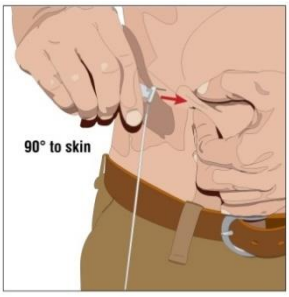
5. **Prepare the infusion pump and tubing** - Follow the manufacturer's instructions for preparing the pump and administration tubing, if needed. Be sure to prime the pump tubing to ensure that no air is left in the tubing and needle.
6. **Select the infusion sites** - Select the number of infusion sites depending on the volume of the total dose. *[See Dosage and Administration (2.5)]* for recommended maximum volumes and rates. Potential sites for infusion include the back of arms, abdomen, thighs, and lower back (see Figure below). Ensure sites are at least 2 inches apart; avoid bony prominences.



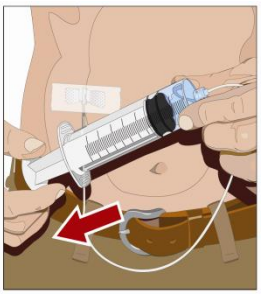
7. **Cleanse the infusion site(s)** - Cleanse the infusion site(s) with an antiseptic skin preparation (e.g., alcohol pad) using a circular motion working from the center of the site and moving to the outside. Allow to dry.



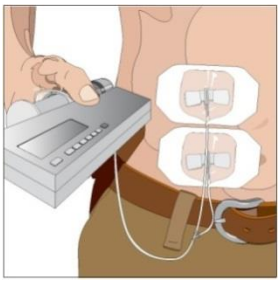
8. **Insert the needle** - Choose the correct needle length to assure that GAMMAGARD LIQUID is delivered into the subcutaneous space. Grasp the skin and pinch at least one inch of skin between two fingers. Insert needle at a 90-degree angle with a darting motion into the subcutaneous tissue. Secure the needle.



9. **Check for proper needle placement -** Prior to the start of infusion, check each needle for correct placement to make sure that a blood vessel has not been punctured. Gently pull back on the attached syringe plunger and monitor for any blood return in the needle set. If you see any blood, remove and discard the needle set. Repeat priming and needle insertion steps in a different infusion site with a new needle set.



10. **Secure the needle to the skin** - Secure the needle(s) in place by applying a sterile protective dressing over the site.



11. **Start infusion of GAMMAGARD LIQUID** - Follow the manufacturer's instructions to turn pump on.
12. **Document the infusion** - Remove the peel-off label with product lot number and expiration date from the GAMMAGARD LIQUID vial and place in treatment diary/logbook to keep track of the product lots used. Keep the treatment diary/logbook current by recording the time, date, dose, product label and any reactions after each infusion.
13. **Remove needle set** - After the infusion is complete, remove the needle set and gently press a small piece of gauze over the needle insertion site and cover with a protective dressing. Discard any unused solution and disposable supplies in accordance with local requirements.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

GAMMAGARD LIQUID is an aqueous solution containing 10% IgG (100 mg/mL).

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity Reaction to Immune Globulins

GAMMAGARD LIQUID is contraindicated in patients who have a history of anaphylactic or severe systemic hypersensitivity reactions to administration of human immune globulin.

4.2 IgA Sensitive Patients with History of Hypersensitivity Reactions

GAMMAGARD LIQUID is contraindicated in IgA-deficient patients with antibodies to IgA and a history of hypersensitivity. Anaphylaxis has been reported with intravenous use of GAMMAGARD LIQUID and is theoretically possible following subcutaneous administration *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Severe hypersensitivity reactions may occur, even in patients who had tolerated previous treatment with human normal immune globulin. In case of hypersensitivity, discontinue GAMMAGARD LIQUID infusion immediately and institute appropriate treatment.

GAMMAGARD LIQUID contains trace amount of IgA (average concentration of 37 μg/mL). Patients with antibodies to IgA have a greater risk of developing potentially severe hypersensitivity and anaphylactic reactions. GAMMAGARD LIQUID is contraindicated in patients with antibodies against IgA and a history of hypersensitivity reaction *[see Contraindications (4.1)]*.

5.2 Renal Dysfunction/Failure

Acute renal dysfunction/failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy, osmotic nephrosis, and death may occur upon use of IGIV treatment, especially those containing sucrose[3]. Acute renal dysfunction/failure has been reported in association with infusions of GAMMAGARD LIQUID. Assure that patients are not volume depleted prior to the initiation of infusion of GAMMAGARD LIQUID. In patients who are at risk of developing renal dysfunction because of pre-existing renal insufficiency or predisposition to acute renal failure (such as diabetes mellitus, age greater than 65, volume depletion, sepsis, paraproteinemia, or patients receiving known nephrotoxic drugs, etc.), administer GAMMAGARD LIQUID intravenously at the minimum rate of infusion practicable (not exceeding 3.3 mg IgG/kg/min (<2 mL/kg/hr) *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Periodic monitoring of renal function and urine output is particularly important in patients judged to be at increased risk for developing acute renal failure. Assess renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine, before the initial infusion of GAMMAGARD LIQUID and again at appropriate intervals thereafter. If renal function deteriorates, consider discontinuation of GAMMAGARD LIQUID *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.3 Hyperproteinemia, Increased Serum Viscosity, and Hyponatremia

Hyperproteinemia, increased serum viscosity and hyponatremia may occur in patients receiving GAMMAGARD LIQUID. It is critical to distinguish true hyponatremia from pseudohyponatremia that is temporally or causally related to hyperproteinemia with concomitant decreased calculated serum osmolality or elevated osmolar gap. Treatment aimed at decreasing serum free water in patients with pseudohyponatremia may lead to volume depletion, a further increase in serum viscosity, and a predisposition to thromboembolic events.[4]

5.4 Thrombosis

Thrombosis may occur following treatment with immune globulin products, including GAMMAGARD LIQUID. Risk factors may include advanced age, prolonged immobilization, hypercoagulable conditions,

history of venous or arterial thrombosis, use of estrogens, indwelling central vascular catheters, hyperviscosity, and cardiovascular risk factors. Thrombosis may occur in the absence of known risk factors.

Consider baseline assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies. For patients at risk of thrombosis, administer GAMMAGARD LIQUID at the minimum dose and infusion rate practicable. Ensure adequate hydration in patients before administration. Monitor for signs and symptoms of thrombosis and assess blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity *[see Boxed Warning, Dosage and Administration (2.5), Patient Counseling Information (17)]*.

5.5 Aseptic Meningitis Syndrome (AMS)

AMS may occur with immune globulin treatment, including GAMMAGARD LIQUID, administered intravenously or subcutaneously. AMS may occur more frequently in female patients. Discontinuation of immune globulin treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae. The syndrome usually begins within several hours to two days following immune globulin treatment.

AMS is characterized by the following signs and symptoms: severe headache, nuchal rigidity, drowsiness, fever, photophobia, painful eye movements, nausea and vomiting *[see Patient Counseling Information (17)]*. Cerebrospinal fluid (CSF) studies frequently reveal pleocytosis up to several thousand cells per mm^3, predominantly from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred milligram/dL, but negative culture results. Conduct a thorough neurological examination on patients exhibiting such symptoms and signs, including CSF studies, to rule out other causes of meningitis.

5.6 Hemolysis

GAMMAGARD LIQUID, contains blood group antibodies that may act as hemolysins and induce in vivo coating of red blood cells (RBC) with immune globulin. This may cause a positive direct antiglobulin test [DAT (Coomb's test)].[5,6] Delayed hemolytic anemia can develop subsequent to GAMMAGARD LIQUID therapy due to enhanced RBC sequestration; acute hemolysis, consistent with intravascular hemolysis, has been reported *[see Adverse Reactions (6)]*.[5-8]

The following risk factors may be related to the development of hemolysis: high doses (e.g., ≥2 grams/kg, single administration or divided over several days) and non-O blood group.[5] Underlying inflammatory state in an individual patient may increase the risk of hemolysis,[5] but its role is uncertain.[8,9]

Monitor patients for clinical signs and symptoms of hemolysis particularly patients with risk factors noted above. Consider appropriate laboratory testing in higher risk patients, including measurement of hemoglobin or hematocrit prior to infusion and within approximately 36 to 96 hours post infusion. If clinical signs and symptoms of hemolysis or a significant drop in hemoglobin or hematocrit have been observed, perform additional confirmatory laboratory testing. If transfusion is indicated for patients who develop hemolysis with clinically compromising anemia after receiving IGIV, perform adequate cross-matching to avoid exacerbating on-going hemolysis *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

5.7 Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)

Non-cardiogenic pulmonary edema (TRALI) has been reported in patients following treatment with IGIV products, including GAMMAGARD LIQUID. TRALI is characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever. Symptoms typically occur within 1 to 6 hours after treatment.

Monitor patients for pulmonary adverse reactions *[see Patient Counseling Information (17)]*. If TRALI is suspected, perform appropriate tests for the presence of anti-neutrophil and anti-HLA antibodies in both the product and patient serum. TRALI may be managed using oxygen therapy with adequate ventilatory support.

5.8 Transmissible Infectious Agents

Because GAMMAGARD LIQUID is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the

Creutzfeldt-Jakob disease agent. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens. No confirmed cases of viral transmission or vCJD have been associated with GAMMAGARD LIQUID.

All infections thought by a physician to possibly have been transmitted by this product should be reported by the physician or other healthcare provider to Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) (in the U.S.).

5.9 Monitoring: Laboratory Tests

- Periodic monitoring of renal function and urine output is particularly important in patients judged to be at increased risk of developing acute renal failure. Assess renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine, before the initial infusion of GAMMAGARD LIQUID and at appropriate intervals thereafter.
- Consider baseline assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity, including those with cryoglobulins, fasting chylomicronemia/markedly high triacylglycerols (triglycerides), or monoclonal gammopathies, because of the potentially increased risk of thrombosis.[3,4]
- If signs and/or symptoms of hemolysis are present after an infusion of GAMMAGARD LIQUID, perform appropriate laboratory testing for confirmation.
- If TRALI is suspected, perform appropriate tests for the presence of anti-neutrophil antibodies and anti-HLA antibodies in both the product and the patient's serum.

5.10 Interference with Laboratory Tests

After infusion of IgG, the transitory rise of the various passively transferred antibodies in the patient's blood may yield false positive serological testing results, with the potential for misleading interpretation. Passive transmission of antibodies to erythrocyte antigens (e.g., A, B, and D) may cause a positive direct or indirect antiglobulin (Coombs') test.

Administration of immune globulin products, including GAMMAGARD LIQUID, can lead to false positive readings in assays that depend on detection of beta-D-glucans for diagnosis of fungal infections; this may persist during the weeks following infusion of the product.

6 ADVERSE REACTIONS

Primary Immunodeficiency (PI)

Intravenous administration:

The serious adverse reaction (AR) seen during intravenous treatment in the clinical studies for PI was aseptic meningitis. The most common adverse reactions for PI (observed in ≥5% of subjects) were headache, fatigue, pyrexia, nausea, chills, rigors, pain in extremity, diarrhea, migraine, dizziness, vomiting, cough, urticaria, asthma, pharyngolaryngeal pain, rash, arthralgia, myalgia, oedema peripheral, pruritus, and cardiac murmur.

Subcutaneous Administration:

No serious adverse reactions were observed during the clinical study of subcutaneous treatment. The most common adverse reactions during subcutaneous treatment (observed in ≥5% of PI subjects) were infusion site (local) event, headache, fatigue, heart rate increased, pyrexia, abdominal pain upper, nausea, vomiting, asthma, blood pressure systolic increased, diarrhea, ear pain, aphthous stomatitis, migraine, oropharyngeal pain, and pain in extremity.

Multifocal Motor Neuropathy (MMN)

The serious adverse reactions in the clinical study for MMN were pulmonary embolism and blurred vision. The most common adverse reactions for MMN (observed in ≥5% of subjects) were headache, chest discomfort, muscle spasms, muscular weakness, nausea, oropharyngeal pain, and pain in extremity.

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

The most common adverse reactions observed in ≥5% of clinical study subjects receiving GAMMAGARD LIQUID for CIDP were headache, pyrexia, anemia, leukopenia, neutropenia, illness, blood creatinine increased, dizziness, migraine, somnolence, tremor, nasal dryness, abdominal pain upper, vomiting, chills, nasopharyngitis, and pain in extremity.

6.1 Clinical Trials Experience

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

Treatment of Primary Immunodeficiency (Intravenous)

The safety of GAMMAGARD LIQUID intravenous infusion was evaluated in 61 subjects.

Fifteen adverse reactions in 8 subjects were serious. Of these, two episodes of aseptic meningitis in one subject were deemed possibly related to infusion of GAMMAGARD LIQUID.

There were 400 non-serious adverse reactions. Of these, 217 were rated as mild (transient discomfort that resolves spontaneously or with minimal intervention), 164 were rated as moderate (limited impairment of function and resolves spontaneously or with minimal intervention with no sequelae), and 19 were rated as severe (marked impairment of function or can lead to temporary inability to resume normal life pattern; requires prolonged intervention or results in sequelae). All of the severe non-serious adverse experiences were transient, did not lead to hospitalization, and resolved without complication. One subject withdrew from the study due to a non-serious adverse experience (papular rash).

Adverse reactions with a frequency of ≥5% (defined as adverse events occurring during or within 72 hours of infusion or any causally related event occurring within the study period) are shown in Table 8.

Table 8: Adverse Reactions Occurring in ≥5% of Subjects with PI (Intravenous Administration)

Events	**By Infusion N (%) (N=1812 Infusions)**	**By Subject N (%) (N=61 Subjects)**
Headache	94 (5.2%)	29 (47.5%)
Fatigue	33 (1.8%)	14 (23.0%)
Pyrexia	28 (1.5%)	17 (27.9%)
Nausea	17 (0.9%)	11 (18.0%)
Chills	14 (0.8%)	8 (13.1%)
Rigors	14 (0.8%)	8 (13.1%)
Pain in extremity	13 (0.7%)	7 (11.5%)
Diarrhea	12 (0.7%)	9 (14.8%)
Migraine	12 (0.7%)	4 (6.6%)
Dizziness	11 (0.6%)	8 (13.1%)
Vomiting	11 (0.6%)	9 (14.8%)
Cough	9 (0.5%)	8 (13.1%)
Urticaria	9 (0.5%)	5 (8.2%)
Asthma	7 (0.4%)	6 (9.8%)

Events	By Infusion N (%) (N=1812 Infusions)	By Subject N (%) (N=61 Subjects)
Pharyngolaryngeal pain	7 (0.4%)	5 (8.2%)
Rash	6 (0.3%)	4 (6.6%)
Arthralgia	5 (0.3%)	4 (6.6%)
Myalgia	5 (0.3%)	5 (8.2%)
Oedema peripheral	5 (0.3%)	5 (8.2%)
Pruritus	5 (0.3%)	4 (6.6%)
Cardiac murmur	4 (0.2%)	4 (6.6%)

Pooled analysis of 4 short term clinical studies with 106 subjects (total of 854 infusions) showed no differences in the safety profile of GAMMAGARD LIQUID. These short-term studies were designed to stabilize the immune globulin treatment or as a safety follow-up study. They were not designed to study the safety, efficacy and tolerability of GAMMAGARD LIQUID. No additional adverse reactions were reported during the study periods.

Treatment of Primary Immunodeficiency (Subcutaneous)

The safety of GAMMAGARD LIQUID in subcutaneous infusion was evaluated in 47 subjects.

Adverse reactions with a frequency of ≥5% (defined as adverse events occurring during or within 72 hours of infusion or any causally related event occurring within the study period) are shown in Table 9.

Table 9: Adverse Reactions Occurring in ≥5% of Subjects with PI (Subcutaneous Administration)

Events	By Infusion N (%) (N=2294 infusions)	By Subject N (%) (N=47 Subjects)
Infusion site (local) event	55 (2.4%)	21 (44.7%)
Headache	31 (1.4%)	19 (40.4%)
Fatigue	11 (0.5%)	7 (14.9%)
Heart rate increased	11 (0.5%)	3 (6.4%)
Pyrexia	11 (0.5%)	9 (19.1%)
Abdominal pain upper	9 (0.4%)	5 (10.6%)
Nausea	7 (0.3%)	3 (6.4%)
Vomiting	7 (0.3%)	5 (10.6%)
Asthma	6 (0.3%)	4 (8.5%)
Blood pressure systolic increased	6 (0.3%)	3 (6.4%)
Diarrhea	5 (0.2%)	3 (6.4%)
Ear pain	4 (0.2%)	3 (6.4%)
Aphthous stomatitis	3 (0.1%)	3 (6.4%)
Migraine	3 (0.1%)	3 (6.4%)
Oropharyngeal pain	3 (0.1%)	3 (6.4%)
Pain in extremity	3 (0.1%)	3 (6.4%)

Of the 348 non-serious adverse reactions, 228 were rated as mild (transient discomfort that resolves spontaneously or with minimal intervention), 112 were rated as moderate (limited impairment of function and resolves spontaneously or with minimal intervention with no sequelae), and 8 were rated as severe (marked impairment of function or can lead to temporary inability to resume normal life pattern; requires prolonged intervention or results in sequelae). Neither of the severe adverse reactions required hospitalization or resulted in sequelae.

Local Adverse Reactions:

Local adverse reactions reported as mild (transient discomfort that resolves spontaneously or with minimal intervention) were rash, erythema, edema, hemorrhage, and irritation. Local adverse reactions reported as mild or moderate (limited impairment of function and resolves spontaneously or with minimal intervention with no sequelae) were pain, hematoma, pruritus, and swelling.

One subject withdrew from the study after 10 treatments with GAMMAGARD LIQUID subcutaneous infusion (2.5 months) due to increased fatigue and malaise.

The overall rate of local adverse reactions (excluding infections) during subcutaneous treatment was 2.4% per infusion. In subcutaneous naïve subjects, the incidence of local adverse reactions (N=1757 infusions) was 2.8% (2.2% mild and 0.6% moderate with no severe adverse reactions). In the subjects who were subcutaneous experienced (N=537 infusions), the incidence of local adverse reactions was 1.1% (1.1% mild, and no moderate or severe adverse reactions).

After all subcutaneous doses were adjusted, only one subject did not reach the maximum rate allowed in the protocol for one or more infusions, 20 mL/site/hour if weight was below 40 kg and 30/mL/hour for weight 40 kg and greater. Overall, 70% (31 of 44) of subjects opted for the highest rate for all infusions. No subject limited the infusion rate due to an adverse reaction. Median duration of each weekly infusion was 1.2 hours (range: 0.8-2.3 hours). The rate set on the pump was the rate per site multiplied by the number of sites, with no maximum.

During subcutaneous treatment, 99.8% of infusions were completed without a reduction, interruption, or discontinuation for tolerability reasons. The proportion of subjects who experienced local adverse reactions (excluding infections) was highest immediately following the switch from intravenous to subcutaneous treatment in all age groups. The rate of local adverse reactions per infusion immediately after switching from intravenous to subcutaneous treatment was 4.9% (29/595), decreasing to 1.5% (8/538) by the end of the study and to 1.1% (10/893) in the Study Extension. There was a decrease of local adverse reactions over subsequent subcutaneous infusions.

Eight (17%) subjects experienced a local adverse reaction during the first infusion, but that decreased to 1 (2.2%) for subsequent infusions, ranging from 0 to 4 (8.7%) during the first year of subcutaneous treatment. No subject reported a local adverse reaction from week 53 to end of study at week 68.

Analysis of a short-term follow-up safety study of 10 subjects who were treated with subcutaneous administration of GAMMAGARD LIQUID (total of 218 infusions) showed no differences in the safety profile. The follow-up safety study was not designed to study the safety, efficacy and tolerability of GAMMAGARD LIQUID and no additional adverse reactions were reported during the study period.

Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (Intravenous)

The safety of GAMMAGARD LIQUID was evaluated in 44 subjects with MMN who received a total of 983 infusions. Two serious adverse reactions, pulmonary embolism and blurred vision, occurred.

In the study, among the 317 non-serious adverse reactions, 176 were considered ARs. Of these, 126 were mild (transient discomfort that resolves spontaneously or with minimal intervention), 37 were moderate (limited impairment of function and resolves spontaneously or with minimal intervention with no sequelae) and 13 were severe (marked impairment of function or can lead to temporary inability to resume normal life pattern; requires prolonged intervention or results in sequelae).

Adverse reactions with a frequency ≥5% (defined as adverse events occurring during or within 72 hours of infusion or any causally related event occurring within the study period) are shown in Table 10.

Table 10: Adverse Reactions Occurring in ≥5% of MMN Subjects

Events	GAMMAGARD LIQUID		Placebo	
	By Infusion N (%) (N=983 Infusions)	**By Subject N (%) (N=44 Subjects)**	**By Infusion N (%) (N=129 Infusions)**	**By Subject N (%) (N=43 Subjects)**
Headache	28 (2.85%)	14 (31.82%)	3 (2.33%)	2 (4.65%)
Chest Discomfort	3 (0.31%)	3 (6.82%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Muscle Spasms	3 (0.31%)	3 (6.82%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Muscular weakness	4 (0.41%)	3 (6.82%)	1 (0.78%)	1 (2.33%)
Nausea	28 (2.85%)	3 (6.82%)	2 (1.55%)	1 (2.33%)
Oropharyngeal pain	4 (0.41%)	3 (6.82%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pain in extremity	4 (0.41%)	3 (6.82%)	1 (0.78%)	1 (2.33%)

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (Intravenous)

The safety of GAMMAGARD LIQUID was evaluated in a clinical study of 20 adult subjects with CIDP. A total of 389 infusions of GAMMAGARD LIQUID were administered during the study.

Fourteen out of the 20 subjects reported 60 adverse events; 9 experienced mild events (transient discomfort that resolves spontaneously or with minimal intervention), 3 had moderate events (limited impairment of function and resolves spontaneously or with minimal intervention with no sequelae), and 2 experienced severe events (marked impairment of function or can lead to a temporary inability to resume normal life pattern; requires prolonged intervention or results in sequelae). There were 39 ARs in 13 subjects (65%), and 31 related to GAMMAGARD LIQUID in 11 subjects (55%). One subject (5%) experienced one severe AR (headache) related to GAMMAGARD LIQUID. No AR resulted in early discontinuation or death, and no serious AR was reported.

Adverse reactions with a frequency ≥5% (defined as adverse events occurring during or within 72 hours of infusion or any causally related event occurring within the study period) are shown in Table 11.

Table 11: Adverse Reactions Occurring in ≥5% of CIDP Subjects

Events	By Infusion N (%) (N=389 Infusions)	By Subject N (%) (N=20 Subjects)
Headache	20 (5.1%)	8 (40.0%)
Pyrexia	3 (0.8%)	2 (10.0%)
Abdominal pain upper	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Anemia	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Blood creatinine increased	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Chills	2 (0.5%)	1 (5.0%)

Events	By Infusion N (%) (N=389 Infusions)	By Subject N (%) (N=20 Subjects)
Dizziness	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Illness	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Leukopenia	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Migraine	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Nasal Dryness	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Nasopharyngitis	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Neutropenia	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Pain in extremity	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Somnolence	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Tremor	1 (0.3%)	1 (5.0%)
Vomiting	1 (0.3%)	1 (5.0%)

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reporting of adverse reactions is voluntary and from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of these reactions or establish a causal relationship to product exposure.

Intravenous Adverse Reactions

Blood and Lymphatic System Disorders: Hemolysis
Immune System Disorders: Anaphylactic shock
Nervous System Disorders: Cerebral vascular accident, transient ischemic attack, tremor
Cardiac Disorders: Myocardial infarction
Vascular Disorders: Deep vein thrombosis, hypotension
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Pulmonary embolism, pulmonary edema
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Hyperhidrosis
General Disorders and Administration-Site Conditions: Chest pain
Investigations: Coombs direct test positive, oxygen saturation decreased
Injury, Poisoning and Procedural Complications: Transfusion-related acute lung injury

Subcutaneous Adverse Reactions

Immune System Disorders: Hypersensitive
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Myalgia
General Disorders and Administration-Site Conditions: Chills

In addition to the adverse reactions listed above, the following reactions have been identified for immune globulin products administered intravenously:

Renal and Urinary Disorders: Osmotic nephropathy

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Cyanosis, hypoxemia, bronchospasm, apnea, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
Integumentary: Bullous dermatitis, epidermolysis, erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome
Vascular Disorders: Cardiac arrest, vascular collapse
Nervous System Disorders: Coma, seizures, loss of consciousness
Blood and Lymphatic System Disorders: Pancytopenia
Gastrointestinal: Hepatic dysfunction

The adverse reactions listed below have been identified and reported with the use of another immune globulin products administered subcutaneously:

Immune System Disorders: Anaphylactic reaction
Nervous System Disorders: Paresthesia, tremor
Cardiac Disorders: Tachycardia
Vascular Disorders: Hypotension
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Dyspnea, laryngospasm
General Disorders and Administration-Site Conditions: Chest discomfort, injection site reaction (including induration, warmth)

7 DRUG INTERACTIONS

Passive transfer of antibodies may transiently impair the immune response to live attenuated virus vaccines such as mumps, rubella and varicella for up to 6 months, and for a year or more to measles (rubeola). Inform the immunizing physician of recent therapy with GAMMAGARD LIQUID so that appropriate precautions can be taken *[see Patient Counseling Information (17)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.4 Pediatric Use

Treatment of Primary Immunodeficiency (PI)

GAMMAGARD LIQUID administered intravenously was evaluated in 15 pediatric subjects with PI (7 subjects aged 2 to <12 years and 8 subjects aged 12 to <16 years) in a multicenter clinical study. GAMMAGARD LIQUID administered subcutaneously was evaluated in 18 pediatric subjects with PI (14 subjects aged 2 to <12 years and 4 subject aged 12 to <16 years) in another multicenter clinical study.

The safety and efficacy profiles were similar to adult subjects. No pediatric-specific dose requirements were necessary to achieve the desired serum IgG levels.

Safety and efficacy of GAMMAGARD LIQUID in pediatric patients below the age of 2 have not been established.

Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (MMN) and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

Safety and effectiveness in pediatric patients with MMN and CIDP have not been established.

8.5 Geriatric Use

Treatment of Primary Immunodeficiency (PI)

Limited information is available for the geriatric use of GAMMAGARD LIQUID. GAMMAGARD LIQUID administered intravenously and subcutaneously was evaluated in two PI studies with a total of 8 subjects over the age of 65 years. No differences in safety or efficacy were observed for this group. Monitor patients who are at an increased risk for developing renal failure or thrombotic events. Do not exceed the recommended dose. Infuse at the minimum intravenous infusion rate practicable *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.4) and Dosage and Administration (2.5)]*.

Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (MMN)

GAMMAGARD LIQUID was administered intravenously for treatment of MMN in 5 subjects aged 65 years and above. There was an insufficient number of subjects aged 65 years and above to determine whether they respond differently from younger subjects *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.4) and Dosage and Administration (2.5)]*.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)

GAMMAGARD LIQUID was administered intravenously for the treatment of CIDP in 5 subjects aged 65 years and above and 15 subjects aged below 65 years. There was an insufficient number of subjects aged 65 years and above to determine whether they respond differently from younger subjects. *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2, 5.4) and Dosage and Administration (2.5)]*

10 OVERDOSAGE

With intravenous administration, overdose of GAMMAGARD LIQUID may lead to fluid overload and hyperviscosity. Patients at risk of complications of fluid overload and hyperviscosity include elderly patients and those with cardiac or renal impairment.

11 DESCRIPTION

GAMMAGARD LIQUID is a ready-for-use sterile, liquid preparation of highly purified and concentrated immunoglobulin G (IgG) antibodies. The distribution of the IgG subclasses is similar to that of normal plasma. The Fc and Fab functions are maintained in GAMMAGARD LIQUID. Pre-kallikrein activator activity is not detectable. GAMMAGARD LIQUID contains 100 mg/mL protein. At least 98% of the protein is immune globulin, the average immunoglobulin A (IgA) concentration is 37 µg/mL, and immunoglobulin M is present in trace amounts. GAMMAGARD LIQUID contains a broad spectrum of IgG antibodies against bacterial and viral agents. Glycine (0.25M) serves as a stabilizing and buffering agent. There are no added sugars, sodium or preservatives. The pH is 4.6 to 5.1. The osmolality is 240 to 300 mOsmol/kg, which is similar to physiological osmolality (285 to 295 mOsmol/kg).

GAMMAGARD LIQUID is manufactured from large pools of human plasma. IgG preparations are purified from plasma pools using a modified Cohn-Oncley cold ethanol fractionation process, as well as cation and anion exchange chromatography.

Screening against potentially infectious agents begins with the donor selection process and continues throughout plasma collection and plasma preparation. Each individual plasma donation used in the manufacture of GAMMAGARD LIQUID is collected only at FDA approved blood establishments and is

tested by FDA licensed serological tests for Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), and for antibodies to Human Immunodeficiency Virus (HIV-1/HIV-2) and Hepatitis C Virus (HCV) in accordance with U.S. regulatory requirements. As an additional safety measure, mini-pools of the plasma are tested for the presence of HIV-1 and HCV by FDA licensed Nucleic Acid Testing (NAT) and found to be negative.

To further improve the margin of safety, validated virus inactivation/removal steps have been integrated into the manufacturing and formulation processes, namely solvent/detergent (S/D) treatment,[10] 35 nm nanofiltration, and a low pH incubation at elevated temperature (30 C to 32 C). The S/D process includes treatment with an organic mixture of tri-n-butyl phosphate, octoxynol 9 and polysorbate 80 at 18 C to 25 C for a minimum of 60 minutes. S/D treatment inactivates the lipid-enveloped viruses investigated to below detection limits within minutes.[12]

In vitro virus spiking studies have been used to validate the capability of the manufacturing process to inactivate and remove viruses. To establish the minimum applicable virus clearance capacity of the manufacturing process, virus clearance studies were performed under extreme conditions (e.g., at minimum S/D concentrations, incubation time and temperature for the S/D treatment).

Virus clearance studies for GAMMAGARD LIQUID performed in accordance with good laboratory practices are summarized in Table 12.

Table 12: Three Dedicated Independent Virus Inactivation/Removal Steps Mean Log_{10} Reduction Factors[a] (RFs) For Each Virus and Manufacturing Step

Virus type	**Enveloped RNA**			**Enveloped DNA**	**Non-enveloped RNA**		**Non-enveloped DNA**
Family	**Retroviridae**	**Flaviviridae**		**Herpesviridae**	**Picornaviridae**		**Parvoviridae**
Virus	**HIV-1**	**BVDV**	**WNV**	**PRV**	**HAV**	**EMCV**	**MMV**
SD treatment	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d
35 nm nanofiltration	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
Low pH treatment	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d.b	>6.3	3.1
Overall log reduction factor (ORF)	**>14.8**	**>16.8**	**>12.2**	**>16.9**	**5.7b**	**>7.7**	**5.1**

Abbreviations: HIV-1, Human Immunodeficiency Virus Type 1; BVDV, Bovine Viral Diarrhea Virus (model for Hepatitis C Virus and other lipid enveloped RNA viruses); WNV, West Nile Virus; PRV, Pseudorabies Virus (model for lipid enveloped DNA viruses, including Hepatitis B Virus); EMCV, Encephalomyocarditis Virus (model for non-lipid enveloped RNA viruses, including Hepatitis A virus [HAV]); MMV, Mice Minute Virus (model for non-lipid enveloped DNA viruses, including B19 virus [B19V]); n.d. (not done), n.a. (not applicable).

[a] For the calculation of these RF data from virus clearance study reports, applicable manufacturing conditions were used. Log_{10} RFs on the order of 4 or more are considered effective for virus clearance in accordance with the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, formerly CPMP) guidelines.

[b] No RF obtained due to immediate neutralization of HAV by the anti-HAV antibodies present in the product.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

GAMMAGARD LIQUID supplies a broad spectrum of opsonizing and neutralizing IgG antibodies against a wide variety of bacterial and viral agents. GAMMAGARD LIQUID also contains a spectrum of antibodies capable of interacting with and altering the activity of cells of the immune system as well as antibodies capable of reacting with cells such as erythrocytes. The role of these antibodies and the mechanism of action of IgG in GAMMAGARD LIQUID have not been fully elucidated.

The mechanism of action of immunoglobulins in the treatment of CIDP in adults has not been fully elucidated but may include immunomodulatory effects.

12.3 Pharmacokinetics

Treatment of Primary Immunodeficiency (Intravenous)

Following intravenous infusion, IGIV products show a biphasic decay curve. The initial (α) phase is characterized by an immediate post-infusion peak in serum IgG and is followed by rapid decay due to equilibration between the plasma and extravascular fluid compartments. The second (β) phase is characterized by a slower and constant rate of decay. The commonly cited "normal" half-life of 18 to 25 days is based on studies in which tiny quantities of radiolabeled IgG are injected into healthy individuals. When radiolabeled IgG was injected into patients with hypogammaglobulinemia or agammaglobulinemia, highly variable half-lives ranging from 12 to 40 days were observed. In other radiolabeled studies, high serum concentrations of IgG and hypermetabolism associated with fever and infection have been seen to coincide with a shortened IgG half-life.

In contrast, pharmacokinetic studies in immunodeficient patients are based on the decline of IgG concentrations following infusion of large quantities of immune globulin. In such studies, investigators have reported uniformly prolonged half-lives of 26 to 35 days. Pharmacokinetic parameters for GAMMAGARD LIQUID were determined from total IgG levels following the fourth infusion in subjects with primary humoral immunodeficiency (N=61) treated intravenously with the product every 3 or 4 weeks according to the regimen used prior to entering the study. Of these, 57 had sufficient pharmacokinetic data to be included in the dataset. The median weight-adjusted dose per subject was 455mg/kg/4 weeks with a range of 262 to 710. Pharmacokinetic parameters are presented in Table 13.

Table 13: Summary of Intravenous Pharmacokinetic Parameters in 57 Subjects

Parameter	**Median**	**95% Confidence Interval**
Dose of IgG (milligram/kg/4 weeks)	**455**	**Range: 262-710**
Elimination Half-Life (T ½ days)	35	(31, 42)
$AUC_{0\text{-}21d}$ (milligram·days/dL)	29139	(27494, 30490)
C_{max} (Peak, milligram/dL)	2050	(1980, 2200)
C_{min} (Trough, milligram/dL)	1030	(939, 1110)
Incremental recovery (milligram/dL)/(milligram/kg)	2.3	(2.2, 2.6)

Abbreviations: AUC=area under the curve, $C_{max=}$maximum concentration, $C_{min=}$minimum concentration.

Median IgG trough levels were maintained between 960 to 1120mg/dL. These dosing regimens-maintained serum trough IgG levels generally considered adequate to prevent bacterial infections. The elimination half-life of GAMMAGARD LIQUID (35 days) was similar to that reported for other IGIV products.

Treatment of Primary Immunodeficiency (Subcutaneous)

Pharmacokinetic (PK) parameters of subcutaneously administered GAMMAGARD LIQUID were evaluated in subjects with primary immunodeficiency (PI) who were 12 years and older during a clinical study *[see Clinical Studies (14)]*.

Subjects were treated intravenously for 12 weeks with GAMMAGARD LIQUID and then switched to weekly subcutaneous GAMMAGARD LIQUID infusions. Initially, all subjects were treated for a minimum of 12 weeks at a subcutaneous dose that was 130% of the intravenous dose. A comparison of the area under the curve (AUC) for intravenous and subcutaneous infusions done on the first 15 adult subjects determined that the subcutaneous dose required to provide an exposure from subcutaneous administration that was not inferior to the exposure from intravenous administration was 137% of the intravenous dose. Subsequently, all subjects were treated with this dose for 6 weeks after which the dose was individualized for all subjects using IgG trough levels, as described below. After a minimum of 8 weeks at this subcutaneous dose, a PK evaluation was conducted on subjects 12 years of age or older (N=32).

The mean adjusted dose at the end of the study was 137.3% (125.7 to 150.8) of the intravenous dose for subjects 12 years and older, and 141.0% (100.5 to 160.0) for subjects under the age of 12. Thus, a significant dosing difference was not required for children. At this dose adjustment, the geometric mean ratio of the AUC for subcutaneous vs. intravenous GAMMAGARD LIQUID administration was 95.2% (90% confidence limit: 92.3 to 98.2). The peak IgG level occurred 2.9 (1.2 to 3.2) days after subcutaneous administration.

Pharmacokinetic parameters of GAMMAGARD LIQUID administered intravenously *versus* subcutaneously in the clinical study are shown in Table 14. The mean peak IgG level was lower (1393 ± 289 mg/dL) during subcutaneous treatment than with intravenous treatment (2240 ± 536 mg/dL), consistent with lower weekly doses compared with doses administered every 3 or 4 weeks intravenously. In contrast, the mean trough level was higher when GAMMAGARD LIQUID was given subcutaneously (1202 ± 282 mg/dL) than when it was given intravenously (1050 ± 260 mg/dL), a result of both higher monthly dose and more frequent dosing. The median IgG trough level during intravenous treatment in this clinical study, 1010 mg/dL (95% CI: 940 to 1240), was similar to the median IgG trough level of 1030 mg/dL (95% CI: 939 to 1110) during intravenous treatment as shown in Table 13. By contrast, the median IgG trough level during subcutaneous treatment was higher, at 1260 mg/dL (95% CI: 1060 to 1400).

Table 14: Pharmacokinetic Parameters of Subcutaneously Administered GAMMAGARD LIQUID Compared With GAMMAGARD LIQUID Administered Intravenously

	Subcutaneous Administration	**Intravenous Administration**
Number of Subjects	**32**	**32**
Dose [a] (milligram/kg)		
Mean ± SD	182.6 ± 48.4	133.2 ± 36.9
Range (min to max)	94.2 to 293.8	62.7 to 195.4
IgG Peak Levels (milligram/dL)		
Mean ± SD	1393 ± 289	2240 ± 536
Range (min to max)	734 to 1900	1130 to 3610
IgG Trough Levels (milligram/dL)		
Mean ± SD	1202 ± 282	1050 ± 260
Range (min to max)	621 to 1700	532 to 1460
AUC [b] (days*milligram/dL)		
Mean ± SD	9176 ± 1928	9958 ± 2274
Range (min to max)	4695 to 12468	5097 to 13831
Clearance [mL/kg/day]		
Mean ± SD	2.023 ± 0.528	1.355 ± 0.316
Range (min to max)	1.225 to 3.747	0.880 to 2.340

[a] Weekly equivalent dose
[b] Standardized to a 7-day interval

Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (Intravenous)

No full pharmacokinetic study was conducted in subjects with MMN. However, trough levels of IgG were measured in this population (n = 44; five 12 week study parts). The median serum trough level of total IgG

over all study parts regardless of dosing intervals and length of infusion cycles, was 1640 (95% confidence interval: 1570 to 1710)mg/dL. During placebo administration, the median trough level was 1235 (95% CI: 1060 to 1360)mg/dL. The relationship between serum IgG concentration and efficacy was not assessed.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (Intravenous)

The full pharmacokinetic profile of GAMMAGARD LIQUID was not evaluated but serum trough IgG levels were measured in subjects with CIDP following administrations of GAMMAGARD LIQUID in the clinical study *[see Clinical Studies (14)]*. In 16 subjects who had previously received placebo in a preceding study and started administration of GAMMAGARD LIQUID after relapse, the median (range, number of subjects) serum trough IgG levels at baseline, Week 13, and Week 25 were 1220 (449 to 2220, N=16) mg/dL, 1810 (590 to 3200, N=13) mg/dL, and 1615 (712 to 3480, N=14) mg/dL, respectively.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of GAMMAGARD LIQUID or its effect on fertility.

An in vitro mutagenicity test was performed with GAMMAGARD LIQUID. No evidence of mutagenicity was observed.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In single-dose toxicity studies GAMMAGARD LIQUID revealed no adverse effects at doses of 5000 mg/kg or 2000 mg/kg in mice and rats, respectively. Repeat-dose toxicity studies were not conducted.

14 CLINICAL STUDIES

Treatment of Primary Immunodeficiency (Intravenous)

Intravenous use of GAMMAGARD LIQUID is supported by a study in subjects (N=61) who were treated with 300 to 600 mg/kg every 21 to 28 days for 12 months. The age range of subjects was 6 to 72 years, with 54% female and 46% male, and 93% Caucasian, 5% African American, and 2% Asian. Three subjects were excluded from the per-protocol analysis due to non-study product related reasons. The annualized rate of prespecified acute serious bacterial infections, i.e., the mean number of prespecified acute serious bacterial infections per subject per year, was studied (see Table 15).

Table 15: Summary of Validated Acute Serious Bacterial Infections for the Per-Protocol Analysis

	Number of Events
Validated Infections [a]	
Bacteremia / Sepsis	0
Bacterial Meningitis	0
Osteomyelitis / Septic Arthritis	0
Bacterial Pneumonia	0
Visceral Abscess	0
Total	0
Hospitalizations Secondary to Infection	0

Mean Number of Validated Infections per Subject per Year	0
p-value [b]	$p < 0.0001$
95% Confidence Interval [b]	(0.000, 0.064)

[a] Serious acute bacterial infections were defined by FDA and met specific diagnostic requirements
[b] The rate of validated infections was compared with a rate of 1 per subject per year, in accordance with recommendations by the FDA Blood Products Advisory Committee

The annualized rate of other prespecified validated bacterial infections (see Table 16), and the number of hospitalizations secondary to all validated infectious complications also were studied (see Table 15 and Table 16).

Table 16: Summary of Validated Other Bacterial Infections

	Number of Events
Validated Infections [a]	
Urinary Tract Infection	1
Gastroenteritis	1
Lower Respiratory Tract Infection: Tracheobronchitis, Bronchiolitis (Without Evidence of Pneumonia)	0
Lower Respiratory Tract Infection: Other Infections (e.g., Lung Abscess, Empyema)	0
Otitis Media	2
Total	4
Hospitalizations Secondary to Infection	0
Mean Number of Validated Infections per Subject per Year	0.07
95% Confidence Interval	(0.018, 0.168)

[a] Other bacterial infections that met specific diagnostic requirements

None of the 61 treated subjects was positive for HCV, HIV-1, and HIV-2 and HBV prior to study entry and none converted from negative to positive during the 12-month period.

Treatment of Primary Immunodeficiency (Subcutaneous)

A prospective, open-label, non-controlled, multicenter study was conducted in the U.S. to determine the efficacy, tolerability and PK of GAMMAGARD LIQUID subcutaneous infusion in adult and pediatric subjects (N=49) with PI. All subjects were treated for 12 weeks with GAMMAGARD LIQUID intravenous infusion every 3 or 4 weeks. Subjects who were on intravenous treatment prior to entering the study were switched to GAMMAGARD LIQUID at the same dose and frequency. Subjects who were receiving subcutaneous immune globulin were switched to GAMMAGARD LIQUID at the intravenous dose they had received prior to switching to subcutaneous treatment. A PK analysis was performed at the end of the intravenous period in all subjects aged 12 years and older.

One week after the last intravenous infusion, each subject began subcutaneous treatment with GAMMAGARD LIQUID at 130% of the weekly equivalent of the intravenous dose for a minimum of 12 weeks. PK data from the first 15 adult subjects were used to determine the dose required to ensure that the IgG exposure with subcutaneous treatment was not inferior to that with intravenous treatment. The median dose determined from these subjects was 137% of the intravenous dose, and subsequently all subjects were treated for a minimum of 6 weeks at this dose. After 6 subcutaneous infusions, a trough IgG level was obtained and used to individually adapt the subcutaneous dose of GAMMAGARD LIQUID to compensate for individual variation from the mean value of 137% *[see Pharmacokinetics (12.3) and Dosage and Administration (2.1)]*.

All subjects received a minimum of 12 infusions at this individually adapted dose and continued to receive subcutaneous treatment with GAMMAGARD LIQUID until the last subject completed the study. Subjects (N=47) were treated with 2,294 subcutaneous infusions of GAMMAGARD LIQUID: 4 subjects treated for up to 29 weeks, 17 subjects for 30 to 52 weeks, and 26 subjects for 53 weeks or longer. Two subjects that completed the intravenous treatment part of the study did not continue to the subcutaneous treatment part of the study. The median duration of subcutaneous treatment was 379 days (range: 57 to 477 days).

Efficacy was determined throughout the entire subcutaneous phase. There were 31 adults aged 16 years or older, 4 adolescents aged 12 to <16 years, and 14 children aged 2 to <12 years. The volume of GAMMAGARD LIQUID infused was 30 mL per site for subjects weighing 40 kg and greater, and 20 mL per site for those weighing less than 40 kg. The total weekly dose was divided by those values to determine the number of sites.

Mean weekly subcutaneous doses ranged from 181.9 mg/kg to 190.7 mg/kg (at 130% to 137% of the intravenous dose). In the study, the number of infusion sites per infusion was dependent on the dose of IgG and ranged from 2 to 10. In 75% of infusions, the number of infusion sites was 5 or fewer.

There were 3 serious validated bacterial infections, all bacterial pneumonia. None of these subjects required hospitalization to treat their infection. The annual rate of acute serious bacterial infections while on GAMMAGARD LIQUID subcutaneous treatment was 0.067, with an upper 99% confidence limit of 0.133, which is lower than the minimal goal of achieving a rate of <1 bacterial infection per patient-year.

Table 17 presents a summary of infections and associated events for subjects during subcutaneous treatment with GAMMAGARD LIQUID. The annual rate of any infection in this study during subcutaneous treatment, including viral and fungal infections, was 4.1 infections per subject per year.

Table 17: Summary of Infections and Associated Events

Number of subjects (efficacy phase) Total number of subject years Annual rate of any infections	47 44 4.1 (95% CI 3.2 to 5.1) infections/subject year
Antibiotic use[§] (prophylaxis or treatment)	
Number of subjects (%) Annual rate	40 (85.1%) 50.2 (95% CI 33.4 to 71.9) days/subject year
Days out of work/school/day care or unable to perform normal activities	
Number of subjects (%) Annual rate	25 (53.2%) 4.0 (95% CI 2.5 to 6.1) days/subject year
Hospitalizations due to infections	
Number of subjects (%) Annual rate	0 (0.0%) 0.0 (95% CI 0.0 to 0.1) days/subject year

[§] Included systemic and topical antibacterial, anti-fungal, anti-viral, and anti-protozoal antimicrobials

Treatment of Multifocal Motor Neuropathy

A randomized, double-blind, placebo controlled, cross-over withdrawal study was conducted to evaluate the efficacy and safety/tolerability of GAMMAGARD LIQUID in adult subjects (N=44) with MMN.[12] The study examined grip strength in the more affected hand[11] (measured with dynamometer), and Guy's Neurological Disability Scale (GNDS) [upper limb part 6 subsection].[13] Study subjects were on a regimen of licensed immunoglobulin (existing maintenance dose ranging from 0.5 to 2.0 grams/kg/month) prior to enrollment and thus, the results cannot be generalized to naïve patients.

The study comprised of five study periods, each lasting 12 weeks: 3 stabilization phases, one randomized withdrawal phase and one cross-over phase. Open-label GAMMAGARD LIQUID was administered at the

beginning (study period 1) and at the end of the study (study period 5) for clinical stabilization, and between the double-blinded periods to prevent carry-over effect (study period 3). If, during either of the double-blinded treatment periods, the subject's upper limb function involving the affected muscles deteriorated such that the subject had difficulty completing daily activities or experienced a decline in grip strength of ≥50% in the more affected hand, the subject was switched directly to the next stabilization phase of open-label GAMMAGARD LIQUID ("accelerated switch") without breaking the blind.

All subjects were treated for 12 weeks with open-label GAMMAGARD LIQUID during initial stabilization (study period 1). Each subject was then randomized in a double-blind manner to continuation of GAMMAGARD LIQUID or withdrawal of GAMMAGARD LIQUID and replacement by placebo for 12 weeks (study period 2); subjects who did not tolerate treatment were immediately transitioned to open label GAMMAGARD LIQUID. After infusion of open-label GAMMAGARD LIQUID for 12 weeks (study period 3), subjects crossed-over to receive placebo or GAMMAGARD LIQUID for 12 weeks (study period 4). No subject was allowed to experience placebo more than one time during the study. At study end, subjects were treated with open-label GAMMAGARD LIQUID for 12 weeks (study period 5).

Overall, 69% (n=29) of subjects required an accelerated switch to open-label treatment with GAMMAGARD LIQUID during the placebo period due to functional deterioration, but did not switch when receiving GAMMAGARD LIQUID. The median number of treatment days using GAMMAGARD LIQUID was 84 and the median number of days using placebo was 28. One subject (2.4%) switched to open-label treatment during blinded GAMMAGARD LIQUID cross-over period 1, but did not switch during placebo administration ($p < 0.001$).

Forty-four subjects were evaluated to demonstrate effectiveness of GAMMAGARD LIQUID to improve or maintain muscle strength and functional ability in patients with MMN.

Statistical significance ($p<0.001$) favoring GAMMAGARD LIQUID over placebo was demonstrated by a substantially lower decline from baseline (22.30%; 95% CI: 9.92% to 34.67%) in mean grip strength in the more affected hand following treatment (see Table 18). The difference in relative change for GAMMAGARD LIQUID and placebo of 22.94% (95% CI: 10.69 to 35.19).

Table 18: Relative Change in Grip Strength in the More Affected Hand during Cross-over Period (ANoVA) (mIntent-to-Treat Dataset) No. of subjects (N=41)

Statistics	Sequence 1		Sequence 2		Difference
	GAMMAGARD LIQUID	Placebo	Placebo	GAMMAGARD LIQUID	(GAMMAGARD LIQUID - Placebo)
N	22	22	19	20*	41
Mean (SD)	-16.36 (32.84)	-30.52 (29.68)	-29.19 (39.95)	1.46 (10.72)	22.30 (39.21)
Median	-3.90	-27.00	-25.03	-0.11	26.6

* A single subject in sequence 2, who was considered an outlier, was excluded from analysis

Guy's Neurological Disability Scores (GNDS)[12] for the upper limbs, reflecting both fine motor skills and proximal strength, showed a significant difference in efficacy between GAMMAGARD LIQUID and placebo at the 2.5% level in favor of GAMMAGARD LIQUID. GNDS is a patient orientated clinical disability scale designed for multiple sclerosis and is considered appropriate for other neurological disorders.

As determined by GNDS scores for the upper limbs, 35.7% of subjects deteriorated while receiving placebo but not during treatment with GAMMAGARD LIQUID, whereas 11.9% of subjects deteriorated during GAMMAGARD LIQUID but not during the placebo period. This difference was statistically significant ($p=0.021$) (see Table 19). Overall, 4.8% of subjects showed deterioration with both placebo and GAMMAGARD LIQUID, while 47.6% showed no deterioration using either.

Table 19: McNemar's Test for Subjects with Deterioration in Guy's Neurological Disability Score (Intent-to-Treat Dataset) No. of subjects (N=42)

Deterioration on Placebo	15 (35.7%)
Deterioration on GAMMAGARD LIQUID	5 (11.9%)
Deterioration on both	2 (4.8%)
No deterioration	20 (47.6%)

When data from both treatment sequences were combined, a relative decline of ≥30% in grip strength in the more affected hand occurred in 42.9% of subjects during the placebo period, but not during treatment with GAMMAGARD LIQUID, whereas 4.8% of subjects experienced a ≥30% decline during treatment with GAMMAGARD LIQUID, but not during placebo. A relative decline of ≥30% in grip strength in the less affected hand occurred in 31.0% of subjects during the placebo period, but not during treatment with GAMMAGARD LIQUID. No subject experienced a ≥30% decline during treatment with GAMMAGARD LIQUID.

The Overall Disability Sum Score (ODSS) changed by -7.14% during placebo (indicating worsening of disability) and by -1.11% (indicating minimal change in disability) during treatment with GAMMAGARD LIQUID. For this specific analysis of ODSS, lower scores represented more disability.

With the dominant hand, subjects required 17% longer to complete the 9-hole peg test (a measure of dexterity) at the end of the placebo period, compared with baseline. By contrast, at the end of the GAMMAGARD LIQUID treatment period, subjects required 1.2% longer to complete the 9-hole peg test for the dominant hand compared with baseline. With the non-dominant hand, subjects required 33% longer to complete the 9-hole peg test at the end of the placebo period and 6.7% longer at the end of the GAMMAGARD LIQUID treatment period, compared with baseline.

Compared with baseline, assessment by subjects of physical functioning, as measured by visual analog scale (VAS) showed a mean change of 290% during placebo compared with baseline. Assessment by subjects of physical functioning showed a mean change of 73% during GAMMAGARD LIQUID treatment. Higher visual analog scale scores represent more severe disability.

Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

In a prospective, open-label, single-arm, multicenter clinical study, a total of 18 subjects who developed a relapse in Epoch 1 and received GAMMAGARD LIQUID in Epoch 2 were included in efficacy analyses. GAMMAGARD LIQUID was administered at an induction dose of 2 g/kg body weight, followed by maintenance infusions at every 3 weeks for a period of 6 months. The dose of GAMMAGARD LIQUID treatment could be adjusted at the investigator's discretion. Adjustments to the dosing interval of every 3 weeks were not allowed. All subjects completed the study. All dosed subjects were analyzed for efficacy and safety.

Efficacy in Epoch 2 was based on responder rate, where a responder was defined as a subject who demonstrated an improvement of functional disability, indicated by at least a 1 point decrease in the adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score at the completion of the IV treatment period (6 months) or the last study visit of the IV treatment period, relative to pre-IV treatment baseline. The responder rate was 94.4% (N=18, 95% CI: 74.2% to 99.0%). The adjusted INCAT score returned back to baseline values prior to joining the study in 17 of the 18 subjects (94.4%) at 6 months. All subjects (N=18) had improvement in functional ability. Functional ability was a composite measure based on meeting any of the following criteria: decrease of ≥1 point in the adjusted INCAT disability score, increase of ≥8 kPa in hand grip strength in the more affected hand, or increase of ≥4 points in raw summed RODs score.

The mean adjusted INCAT score showed an improvement by 2.1 points. Medical Research Council (MRC) sum score improved by a mean of 5.4 points. The mean change in centile Rasch-built Overall Disability

Scale (RODS) score was 15.0 points. Grip strength improved by a mean of 13.8 kPa in the more affected hand and 9.8 kPa in the less affected hand.

15 REFERENCES

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr. RP, Patel DD, Secord E, Sorenson RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C, Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S525-53.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(suppl 1):S1-63.
3. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Med Rev*. 2003;17:241-251.
4. Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* 2005;14:802-8.
5. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
6. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
7. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion*. 2008; 48:1598-601.
8. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tuschka PJ, Hemolysis following intravenous immune globuline therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
9. Kahwaji J, et al.; Acute hemolysis after High-Dose Intravenous Immunoglobin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. Clin J Am Soc Nephrol; 2009 (4):1993-97.
10. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. *Transfusion* 2003;43:1023-1028.
11. Shechtman O, Gestewitz L, Kimble C. Reliability and validity of the DynEx dynamometer. *J.Hand Ther*. 2005;18:339-347.
12. Hahn A., et al.; A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neurophathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2013; 18:321–330
13. Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 1999;5:223-233.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

GAMMAGARD LIQUID is supplied in single use bottles containing the labeled amount of functionally active IgG. The packaging of this product is not made with natural rubber latex.

The following presentations of GAMMAGARD LIQUID are available:

NDC Number	**Volume**	**Grams Protein**
0944-2700-02	10 mL	1.0
0944-2700-03	25 mL	2.5
0944-2700-04	50 mL	5.0
0944-2700-05	100 mL	10.0
0944-2700-06	200 mL	20.0

NDC Number	Volume	Grams Protein
0944-2700-07	300 mL	30.0

- **Do not freeze.**
- Store GAMMAGARD LIQUID in the refrigerator or at room temperature.
- **Refrigeration:** 2° to 8°C [36° to 46°F] for up to 36 months.
- **Room Temperature:** up to 25°C [77°F] for up to 24 months.
- Expiration dates for both storage conditions are printed on the outer carton and vial label.
- Do not use past the applicable expiration date.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

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

- Decreased urine output, sudden weight gain, fluid retention/edema, and/or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Instruct patients to immediately report symptoms of thrombosis. These symptoms may include pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, numbness or weakness on one side of the body *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Severe headache, neck stiffness, drowsiness, fever, sensitivity to light, painful eye movements, nausea, and vomiting *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Increased heart rate, fatigue, yellowing of the skin or eyes, and dark-colored urine *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Trouble breathing, chest pain, blue lips or extremities, or fever that can occur 1 to 6 hours after an infusion of GAMMAGARD LIQUID *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Prior to starting GAMMAGARD LIQUID ask about a history of IgA deficiency, allergic reactions to immune globulin or other blood products. Patients with a history of allergic reactions should not be treated subcutaneously at home until several treatments have been administered and tolerated under medical supervision.

Inform patients that GAMMAGARD LIQUID is made from human plasma and may contain infectious agents that can cause disease (e.g., viruses and, theoretically, the vCJD agent). The risk of GAMMAGARD LIQUID transmitting an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure, testing donated plasma, and inactivating or removing certain viruses during manufacturing. Patients should report any symptoms that concern them which might be caused by virus infections *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Inform patients that GAMMAGARD LIQUID can interfere with their immune response to live viral vaccines such as measles, mumps, rubella and varicella, and instruct patients to notify their healthcare professional of this potential interaction when they are receiving vaccinations *[see Drug Interactions (7)]*.

Subcutaneous (SC) Administration Only

Self-administration – If self-administration is deemed to be appropriate by the physician, clear instructions and training on subcutaneous infusion should be given to the patient/caregiver, and the demonstration of their ability to independently administer subcutaneous infusions should be documented.

- Ensure the patient understands the importance of *consistent* weekly subcutaneous infusion to maintain appropriate steady IgG levels.
- Instruct the patient to keep a treatment diary/logbook. This diary/logbook should include information about each infusion such as, the time, date, dose, lot number(s) and any reactions.

- Inform the patient that mild to moderate local infusion-site reactions (e.g., swelling and redness) are a common side effect of subcutaneous treatment, but to contact their healthcare professional if a local reaction increases in severity or persists for more than a few days.

Manufactured by:

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Lexington, MA 02421

U.S. License No. 1898

GAMMAGARD LIQUID® and GAMMAGARD® are registered trademarks of Baxalta Incorporated, a Takeda company.
TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Revised: 1/2024

GLQ352

Patient Information

GAMMAGARD LIQUID

Immune Globulin Infusion (Human) 10%

For Intravenous and Subcutaneous Administration

Information for Patients

The following summarizes important information about GAMMAGARD LIQUID. Please read it carefully before using this medicine. This information does not take the place of talking with your healthcare provider, and it does not include all of the important information about GAMMAGARD LIQUID. If you have any questions after reading this, ask your healthcare provider.

What is the most important information I need to know about GAMMAGARD LIQUID?

GAMMAGARD LIQUID can cause the following serious reactions:

- Severe allergic reactions causing difficulty in breathing or skin rashes
- Decreased kidney function or kidney failure
- Blood clots in the heart, brain, lungs or elsewhere in the body
- Severe headache, drowsiness, fever, painful eye movements, or nausea and vomiting
- Dark colored urine, swelling, fatigue, or difficulty breathing

What is GAMMAGARD LIQUID?

GAMMAGARD LIQUID is a ready-to-use, liquid medicine that contains immunoglobulin G (IgG) antibodies, which protect the body against infection. GAMMAGARD LIQUID is used to treat patients with primary immunodeficiency diseases (PI), patients with multifocal motor neuropathy (MMN) and patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

There are many forms of PI. The most common types of PI result in an inability to make a very important type of protein called antibodies, which help the body fight off infections from bacteria or viruses. GAMMAGARD LIQUID is made from human plasma that is donated by healthy people. GAMMAGARD LIQUID contains antibodies collected from these healthy people that replace the missing antibodies in PI patients.

MMN is a rare disease that causes muscle weakness that worsens over time. It affects the strength of the lower parts of arms and hands more than the legs, usually without affecting the touch sensation.

CIDP is a rare disease. People who have CIDP are believed to have an autoimmune disease in which the body's immune system targets the nerves, leading to muscle weakness and numbness, usually in the arms and legs. IgG is thought to reduce the damage to the nerve and assist in defending the nerve from harm.

Who should not use GAMMAGARD LIQUID?

Do not use GAMMAGARD LIQUID if you have a known history of a severe allergic reaction to immune globulin or other blood products. If you have such a history, discuss this with your healthcare provider to determine if GAMMAGARD LIQUID can be given to you. Tell your healthcare provider if you have a condition called selective (or severe) immunoglobulin A (IgA) deficiency.

How should I use GAMMAGARD LIQUID?

GAMMAGARD LIQUID is given into a vein (intravenously) or under the skin (subcutaneously).
For patients with PI, infusions into the vein are usually given every 3 or 4 weeks whereas infusions under the skin are given every week. For patients with MMN, infusions are given into a vein every 2 to 4 weeks as ordered by your physician. You and your healthcare provider will decide which way is best for you. Most of the time infusions under the skin are given at home by patients or caregivers. Although it is possible to give yourself infusions into the vein at home they are more often given in a hospital or infusion center by a nurse.

Instructions for giving GAMMAGARD LIQUID under the skin (subcutaneously) are provided in the Instructions for Use brochure. Only use GAMMAGARD LIQUID by yourself after you have been instructed by your healthcare provider.

What should I avoid while taking GAMMAGARD LIQUID?

GAMMAGARD LIQUID can make vaccines (like measles/mumps/rubella or chickenpox vaccines) not work as well for you. Before you get any vaccines, tell your healthcare provider that you take GAMMAGARD LIQUID.

Tell your healthcare provider if you are pregnant, or plan to become pregnant, or if you are nursing.

What are the possible or reasonably likely side effects of GAMMAGARD LIQUID?

The following one or more possible reactions may occur at the site of infusion. These generally go away within a few hours and are less likely after the first few infusions.

- Mild or moderate pain
- Swelling
- Itching
- Redness
- Bruising
- Warmth

During the infusion of GAMMAGARD LIQUID, look out for the first signs of the following common side effects:

- Headache
- Migraine
- Fever
- Fatigue
- Itching
- Rash/Hives
- Cough
- Chest pain/tightness
- Chills/Shaking chills
- Dizziness
- Nausea/Vomiting
- Faster Heart Rate
- Upper Abdominal Pain
- Increased Blood Pressure
- Muscle cramps
- Sore throat
- Anemia
- Illness
- Somnolence
- Tremor
- Nasal dryness
- Nasopharyngitis
- Pain in extremity

If any of the following problems occur after starting treatment with GAMMAGARD LIQUID, stop the infusion immediately and contact your healthcare provider or call emergency services. These could be signs of a serious problem.

- Hives, swelling in the mouth or throat, itching, trouble breathing, wheezing, fainting or dizziness. These could be signs of a serious allergic reaction.
- Bad headache with nausea, vomiting, stiff neck, fever, and sensitivity to light. These could be signs of irritation of the lining around your brain.
- Reduced urination, sudden weight gain, or swelling in your legs. These could be signs of a kidney problem.
- Pain, swelling, warmth, redness, or a lump in your legs or arms. These could be signs of a blood clot.
- Brown or red urine, fast heart rate, yellow skin or eyes. These could be signs of a liver problem or a blood problem.
- Chest pain or trouble breathing, or blue lips or extremities. These could be signs of a serious heart or lung problem.
- Fever over 100°F. This could be a sign of an infection.

These are not all of the possible side effects with GAMMAGARD LIQUID. You can ask your healthcare provider for physician’s information leaflet. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.

Whenever giving yourself treatments at home, you should have another responsible person present to help treat side effects or get help if you have a serious adverse reaction occur. Ask your healthcare provider whether you should have rescue medications, such as antihistamines or epinephrine.

How do I store GAMMAGARD LIQUID?

Store vials in their original boxes to protect from light. Do not freeze GAMMAGARD LIQUID.

You can store GAMMAGARD LIQUID in the refrigerator or at room temperature. The maximum storage time for GAMMAGARD LIQUID depends on the storage temperature you choose.

In the Refrigerator: at 2 to 8°C (36° to 46°F) for up to 36 months.

Room Temperature: up to 25°C (77°F) for up to 24 months.

The refrigerator and room temperature expiration dates are printed on the vial labels and the box. Always check the expiration date. You should not use the product after the expiration date.

Note: If you remove GAMMAGARD LIQUID from the refrigerator and store it at room temperature, do not refrigerate again.

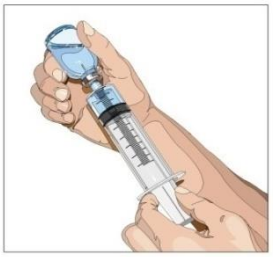
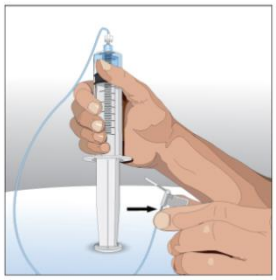
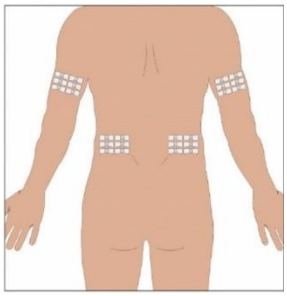
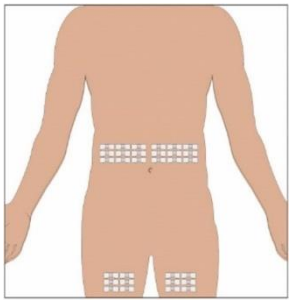
Resources at Takeda Available to the Patients:

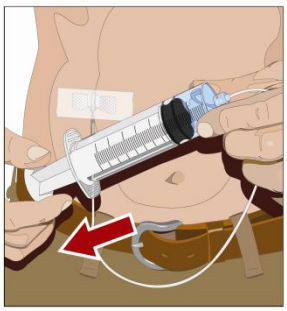
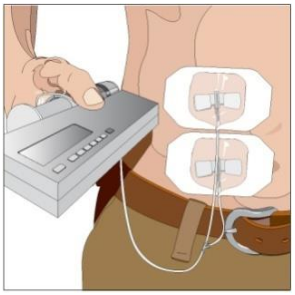
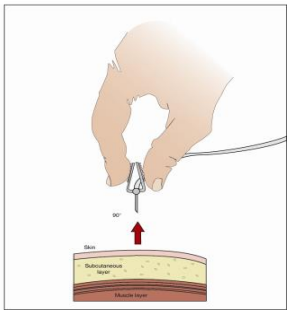
For more information on patient resources, education, or insurance assistance please visit www.immunedisease.com

Detailed Instructions for Subcutaneous Administration for Patients with PI ONLY

Do not begin subcutaneous treatment with GAMMAGARD LIQUID until you have received instructions as detailed above and are comfortable that you can perform all the steps on your own.

1. If refrigerated, remove GAMMAGARD LIQUID from refrigerator- remove the product box from the refrigerator and take the vial out of the box. Allow vials to reach room temperature. This may take up to 60 minutes. **Do not heat up the product or shake the product.** If stored at room temperature, take the vial out of the box. Check: ▪ Expiration date. Do not use beyond expiration date. ▪ Vial to see if it is clear and colorless to light yellow. If it is cloudy or has particles, do not use. ▪ Protective cap is on the vial. Do not use the product if it does not have the cap. Repeat this step with as many boxes of GAMMAGARD LIQUID as necessary.	
2. Gather all supplies – Collect all the items you will need for the infusion: vial(s) of GAMMAGARD LIQUID, infusion supplies (needle sets, transfer needles, alcohol swabs, syringes, gauze, and tape), sharps container, infusion pump, and treatment logbook.	
3. Prepare a clean work area- Clean a work area with an antibacterial cleaner and place all gathered items on the clean surface. Find a quiet work area with as few distractions as possible.	
4. Wash hands- Wash your hands thoroughly. Put on clean gloves if your health care provider has instructed you to wear them.	
5. GAMMAGARD LIQUID preparation- If GAMMAGARD LIQUID is received in a bag or syringe, skip to step 7. Remove the cap from the vial. Wipe the vial stopper with an alcohol swab and allow to air dry (at least 30 seconds).	 

6. Fill syringe from GAMMAGARD LIQUID vial(s) – Remove sterile syringe from package and attach to a sterile needle. Pull back on plunger of the syringe to fill it with air, which should equal the amount of liquid you will be taking from the vial. Insert needle into the center of the vial stopper. Inject air into the vial and withdraw GAMMAGARD LIQUID into the syringe. (Example: If withdrawing 50 mL of GAMMAGARD LIQUID, inject 50 mL of air into the vial). If multiple vials are required to achieve the desired dose, repeat this step. If using a vented spike, it is not necessary to inject air into the vial with the syringe. Attach a sterile syringe to the spike, insert the spike into the center of the stopper, and pull back on the plunger to withdraw the desired volume.	
7. Prepare the infusion pump and tubing – If using a syringe driver pump, attach the syringe filled with GAMMAGARD LIQUID to the needle set. On a hard surface, gently push down on the plunger to fill (prime) the pump tubing up to the needle hub. This will ensure that no air is left in the tubing and needle (see picture). If using a portable pump with GAMMAGARD LIQUID in a bag, follow manufacturer's instructions for preparing the pump and administration tubing, if needed.	
8. Select the infusion sites - Select the number of infusion sites based on the volume of the total dose. It is recommended that you not inject more than 20 mL for children and 30 mL for adults into each infusion site. See figure for potential locations of infusion sites (e.g., upper arms, abdomen, thighs, and lower back). Make sure sites are at least 2 inches apart. Avoid bony areas, visible blood vessels, scars and areas of inflammation (irritation) or infection.	 
9. Clean the infusion site(s)- Clean the infusion site(s) with an alcohol swab. Allow to dry (at least 30 seconds).	

10. Insert the needle – Remove the needle cover. Firmly grasp skin and pinch at least one inch of skin between two fingers. Insert needle with a rapid motion straight into the skin at a 90 degree angle. Tape the needle in place. Repeat this step for each infusion site.	
11. Check for proper needle placement – Before starting the infusion, check each needle for correct placement by gently pulling back on the attached syringe plunger and looking for any blood in the needle tubing. If you see any blood, remove and throw away the needle into the sharps container. Repeat filling (priming) and needle insertion steps in a different infusion site with a new needle.	
12. Secure the needle to the skin and start infusion - Secure the needle(s) in place by putting a sterile clear bandage over the needle. Follow the manufacturer's instructions to turn pump on. Check infusion sites occasionally throughout the infusion.	
13. Remove needle set – After the infusion is complete, remove the needle set by pulling it straight out. Gently press a small piece of gauze over the needle site and cover with a protective dressing. Throw away any unused product in the vial and the disposable supplies into the sharps container. Dispose of the sharps container using instructions provided with the container, or contact your healthcare provider.	
14. Record the infusion - Remove the peel-off label from GAMMAGARD LIQUID vial, which has the product lot number and expiration date, and place the label in your treatment diary/logbook. Write down the date, time, dose, and any reactions after each infusion.	

Manufactured by:

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Lexington, MA 02421

U.S. License No. 1898

GAMMAGARD LIQUID® and GAMMAGARD® are registered trademarks of Baxalta Incorporated, a Takeda company.
TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Revised: 1/2024

GLQ352

添付文書の要点
以下の重要事項には、GAMMAGARD LIQUIDを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。GAMMAGARD LIQUIDの添付文書全文を参照のこと。

静脈内及び皮下投与用GAMMAGARD LIQUID人免疫グロブリン注射液10%溶液
米国における初回承認：2005年

警告：血栓症、腎機能障害及び急性腎不全
枠組み警告の全文については添付文書全文を参照のこと。

- **GAMMAGARD LIQUID等の免疫グロブリン製剤により血栓症が発現する可能性がある。危険因子には、高齢、長期間の寝たきり状態、凝固亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲンの使用、血管内留置カテーテル、過粘稠及び心血管リスクがある。（5.4）**
- **GAMMAGARD LIQUID等の免疫グロブリン静注（IGIV）製剤を投与されている素因のある患者では、腎機能障害、急性腎不全、浸透圧性ネフローゼ及び死亡に至る可能性がある。腎機能障害及び急性腎不全は、ショ糖を含有するIGIV製剤で比較的多く発現する。GAMMAGARD LIQUIDはショ糖を含有していない。（5.2）**
- **血栓症の危険性がある患者では、GAMMAGARD LIQUIDを実施可能な最低用量及び投与速度で投与すること。投与前に患者に十分な水分補給を行うこと。過粘稠の危険性がある患者では、血栓症の徴候及び症状について観察し、血液粘度を評価すること。（5.4）**

---------- 最近の主な変更 ----------
- 効能又は効果（1.3） 1/2024
- 用法及び用量（2.3） 1/2024

---------- 効能又は効果 ----------
GAMMAGARD LIQUIDは、以下として適応される人免疫グロブリン注射液である。
- 成人及び2歳以上の小児患者における原発性液性免疫不全症（PI）の補充療法。（1.1）
- 多巣性運動ニューロパチー（MMN）の成人患者における筋力及び障害を改善するための維持療法。（1.2）
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）の成人患者における神経筋の能力障害及び機能障害を改善する治療。（1.3）

使用制限：
- 免疫グロブリン未投与のCIDP患者におけるGAMMAGARD LIQUIDの安全性及び有効性は検討されていない。（1.3）
- CIDPに対するGAMMAGARD LIQUIDの維持療法は、6ヵ月を超えて検討されていない（1.3）

---------- 用法及び用量 ----------
PI：*静脈内（IV）*（2.1）

投与量	初回投与速度	維持投与速度
臨床反応に基づき、3～4週間ごとに300～600 mg/kg	0.5 mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）30分	5 mL/kg/時（8 mg/kg/分）まで30分ごとに増量（忍容性がある場合）

皮下（SC）（2.1）

投与量	初回投与速度	維持投与速度
初回用量は、前回の静脈内投与量の1.37倍を静脈内投与間の週数で割ったものである。 維持用量は臨床反応及び目標IgGトラフ濃度に基づいている。	40 kg体重以上：20 mL/時/部位で30 mL/部位 40 kg体重未満：15 mL/時/部位で20 mL/部位	40 kg体重以上：20～30 mL/時/部位で30 mL/部位 40 kg体重未満：15～20 mL/時/部位で20 mL/部位

MMN：*静脈内（IV）*（2.2）

投与量	初回投与速度	維持投与速度
臨床反応に基づく用量範囲0.5～2.4 g/kg/月	0.5mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）	忍容性が認められれば、投与速度を5.4 mL/kg/時（9 mg/kg/分）まで上げてもよい。

CIDP：*静脈内（IV）*（2.3）

投与量	初回投与速度	維持投与速度
導入用量は2 g/kgを2～5日間連続で分割投与し、その後維持投与を行う。 維持用量は、1 g/kgを3週間ごとに1～4日間連続で分割投与する。	0.5 mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）	忍容性が認められれば、投与速度を最大5.4 mL/kg/時（9 mg/kg/分）まで上げてもよい。

- 既存の腎機能不全を有する患者は体液量が減少していないことを確認する。腎機能が悪化した場合は、GAMMAGARD LIQUIDの投与を中止すること。（2.5, 5.2）
- 腎機能障害又は血栓事象の危険性がある患者では、GAMMAGARD LIQUIDを実施可能な最低投与速度で投与すること。（2.5, 5.2, 5.4）

---------- 剤形及び含量 ----------
IgG 10%（100 mg/mL）含有水溶液（3）

---------- 禁忌 ----------
- 人免疫グロブリンに対するアナフィラキシー反応又は重度の全身性過敏症反応（4）
- IgA抗体陽性で過敏症の既往歴のあるIgA欠損症患者（4）

---------- 警告と使用上の注意 ----------
- IgA抗体陽性のIgA欠損患者は、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応を発症する危険性が高い。（5.1）
- 急性腎不全の危険性がある患者では、血中尿素窒素、血清クレアチニン、尿量等の腎機能を観察すること。（5.2）
- 高蛋白血症、血清粘度増加及び低ナトリウム血症が発現することがある。（5.3）
- 血栓症が発現することがある。血栓症の徴候及び症状について観察し、過粘稠の危険性がある患者では血液粘度を評価すること。（5.4）
- 無菌性髄膜炎症候群（AMS）が発現することがある。（5.5）
- 溶血性貧血が発現することがある。溶血及び溶血性貧血の臨床徴候及び症状について観察すること。（5.6）
- 肺の副作用（輸血関連急性肺障害、TRALI）について患者を観察すること。（5.7）
- GAMMAGARD LIQUIDはヒトの血液から調製されたものであり、ウイルス、異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体、及び理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病病原体等の伝染性感染因子の危険性を伴う可能性がある。（5.8）

---------- 副作用 ----------
被験者の5%以上に認められた主な副作用は以下のとおりであった。
PI：静脈内投与：頭痛、疲労、発熱、悪心、悪寒、寒気、四肢痛、下痢、片頭痛、浮動性めまい、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、喘息、咽喉頭疼痛、発疹、関節痛、筋肉痛、末梢性浮腫、そう痒症、心雑音。（6.1）
皮下投与：注入部位（局所）事象、頭痛、疲労、心拍数増加、発熱、上腹部痛、悪心、嘔吐、喘息、収縮期血圧上昇、下痢、耳痛、アフタ性口内炎、片頭痛、口腔咽頭痛、四肢痛。（6.1）
MMN：頭痛、胸部不快感、筋痙縮、筋力低下、悪心、口腔咽頭痛、四肢痛。（6.1）
CIDP：頭痛、発熱、貧血、白血球減少症、好中球減少症、疾患、血中クレアチニン増加、浮動性めまい、片頭痛、傾眠、振戦、鼻乾燥、上腹部痛、嘔吐、悪寒、上咽頭炎、四肢痛。（6.1）

副作用が疑われる場合には、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.（1-877-TAKEDA-7（1-877-825-3327））又はFDA（1-800-FDA-1088又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

---------- 薬物相互作用 ----------
抗体の受動伝達は、麻疹、ムンプス、風疹、水痘等の生ウイルスワクチンに対する免疫反応を一時的に阻害することがある。（7）

---------- 特別な集団への投与 ----------
高齢者：65歳を超える患者又は腎機能不全を発症する危険性のある患者では、推奨用量を超えないこと。GAMMAGARD LIQUIDを実施可能な最低投与速度で投与すること。（8.5）

患者カウンセリング情報及びFDA-が承認した患者向け添付文書については、17項を参照のこと。

添付文書全文：目次*

警告：血栓症、腎機能障害、急性腎不全
1 効能又は効果
1.1 原発性免疫不全症（PI）
1.2 多巣性運動ニューロパチー（MMN）
1.3 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）
2 用法及び用量
2.1 原発性免疫不全症に対する用量
2.2 多巣性運動ニューロパチーに対する用量
2.3 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーに対する用量
2.4 調製及び取扱い
2.5 投与方法
3 剤形及び含量
4 禁忌
4.1 免疫グロブリンに対する過敏症反応
4.2 過敏症反応の既往歴を有する IgA 過敏症患者
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症
5.2 腎機能障害/腎不全
5.3 高蛋白血症、血清粘度増加及び低ナトリウム血症
5.4 血栓症
5.5 無菌性髄膜炎症候群（AMS）
5.6 溶血
5.7 輸血関連急性肺障害（TRALI）
5.8 伝染性感染因子
5.9 観察：臨床検査
5.10 臨床検査への干渉
6 副作用
6.1 臨床試験における使用経験
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等
8.5 高齢者
10 過量投与
11 性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能
13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理
14 臨床成績
15 主要文献
16 包装/貯法及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

***** 添付文書全文から省略された項又は小項目は記載していない。

添付文書全文

警告：血栓症、腎機能障害及び急性腎不全

- **GAMMAGARD LIQUID 等の免疫グロブリン製剤により血栓症が発現する可能性がある。危険因子には、高齢、長期間の寝たきり状態、凝固亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲンの使用、血管内留置カテーテル、過粘稠及び心血管リスクがある。血栓症は、既知の危険因子がない場合に発現することがある*［警告及び使用上の注意（5.4）、患者カウンセリング情報（17）を参照］*。**
- **免疫グロブリン静注（IGIV）製剤を投与されている素因のある患者では、腎機能障害、急性腎不全、浸透圧性ネフローゼ及び死亡に至る可能性がある。腎機能障害の素因のある患者には、既存の腎機能不全、糖尿病、65歳を超える年齢、体液量減少、敗血症、パラプロテイン血症を有する患者又は既知の腎毒性薬の投与を受けている患者が含まれる。腎機能障害及び急性腎不全は、ショ糖を含有するIGIV製剤の投与を受けている患者に比較的多く発現する。GAMMAGARD LIQUIDはショ糖を含有していない。*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］***
- **血栓症の危険性がある患者では、GAMMAGARD LIQUIDを実施可能な最低用量及び投与速度で投与すること。投与前に患者に十分な水分補給を行うこと。過粘稠の危険性がある患者では、血栓症の徴候及び症状を観察し、血液粘度を評価すること*［用法及び用量（2.3）並びに警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。**

1 効能又は効果

1.1 原発性免疫不全症（PI）

GAMMAGARD LIQUID は、成人及び 2 歳以上の小児患者における原発性液性免疫不全症（PI）の補充療法として適応される。これには、分類不能型免疫不全症（CVID）、X連鎖無γグロブリン血症、先天性無γグロブリン血症、ウィスコット・オルドリック症候群及び重度の複合型免疫不全が該当するが、これらに限定されない。[1,2]

1.2 多巣性運動ニューロパチー（MMN）

GAMMAGARD LIQUID は、多巣性運動ニューロパチー（MMN）の成人患者における筋力及び障害を改善するための維持療法として適応される。

1.3 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）

GAMMAGARD LIQUID は、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）の成人患者における神経筋の障害を改善する治療として適応される。

使用制限

GAMMAGARD LIQUID は、免疫グロブリン未投与の CIDP 患者を対象に検討されていない。CIDP に対する GAMMAGARD LIQUID の維持療法は、6 ヵ月以上の期間について検討されていない。初期治療期間中に効果が認められた後、CIDP の症状がない状態を維持するために、必ずしもすべての患者に GAMMAGARD LIQUID による維持療法が必要となるわけではない。患者の反応及び治療継続の必要性に基づいて、6 ヵ月を超える治療期間を個別に設定する。

2　用法及び用量

2.1 原発性免疫不全症に対する用量

静脈内投与（IV）

表 1：原発性免疫不全症に対する推奨用量（静脈内投与）

投与量	初回投与速度	維持投与速度
臨床反応に基づき、3～4 週間ごとに 300～600 mg/kg	0.5 mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）30 分	5 mL/kg/時（8 mg/kg/分）まで 30 分ごとに増量（忍容性がある場合）

用量調節

免疫グロブリンの投与頻度及び用量は患者によって異なる可能性があるため、IgG 濃度及び臨床反応に応じて用量を調節すること。

静脈内投与に最適な血清中 IgG トラフ濃度を決定する無作為化比較対照臨床試験は実施されていない。患者が服用を忘れた場合は、可能な限り速やかに服用し、その後は 3～4 週間ごとに予定されている投与を適宜再開する。

静脈内投与から皮下投与に切り替える前に、患者の血清 IgG トラフ濃度を測定し、その後の用量調節の指針とすること。最後の静脈内投与から約 1 週間後に最初の皮下投与を開始する。

麻疹曝露に対する用量調節

患者が麻疹に曝露していた場合は、できるだけ早く曝露から 6 日以内に GAMMAGARD LIQUID を追加投与することが賢明と考えられる。400 mg/kg を投与すると、少なくとも 2 週間にわたり麻疹抗体の血清中濃度が 240 mIU/mL 超となる。

患者が将来麻疹に曝露する危険性があり、530 mg/kg 未満の用量を 3～4 週間ごとに投与される場合は、用量を最低でも 530 mg/kg まで増量すること。これにより、投与後少なくとも 22 日間は麻疹抗体の血清中濃度が 240 mIU/mL となる。

皮下投与（SC）

表 2：原発性免疫不全症に対する推奨用量（皮下投与）

投与量	初回投与速度	維持投与速度
初回用量は、前回の静脈内投与量の 1.37 倍を静脈内投与間の週数で割ったものである。 維持用量は臨床反応及び目標 IgG トラフ濃度に基づいている。	40 kg 体重以上：20 mL/時/部位で 30 mL/部位 40 kg 体重未満：15 mL/時/部位で 20 mL/部位	40 kg 体重以上：20～30 mL/時/部位で 30 mL/部位 40 kg 体重未満：15～20 mL/hr/部位で 20 mL/部位

用量調節

臨床試験の結果に基づき、同等の AUC が得られるように調節した用量で週 1 回皮下投与した時の血清 IgG トラフ濃度の予測増加量は、以前の安定した静脈内投与中の最後の IgG トラフ濃度より約 281 mg/dL 高い。皮下投与の目標トラフ IgG 濃度を算出するには、最後の静脈内投与後に得られた IgG トラフ濃度に 281 mg/dL を加算する。

用量調節の指針とするため、皮下投与中の患者の目標血清 IgG トラフ濃度と IgG トラフ濃度の差を算出する。表 3 の列にあるこの差と、患者の体重に基づいて週間投与量を増量（又は減量）す

るための対応する量（mL）を確認する。トラフ濃度の測定値と目標値の差が 100 mg/dL 未満の場合、調節は不要である。しかし、用量調節では患者の臨床反応を第一に考慮すべきである。

表 3：目標とする IgG トラフ濃度調節のための GAMMAGARD LIQUID の週間投与量の変化 [a]

	IgG トラフ濃度の測定値と目標値の差			
体重	**100 mg/dL**	**200 mg/dL**	**300 mg/dL**	**400 mg/dL**
10 kg	2 mL	4 mL	6 mL	8 mL
20 kg	4 mL	8 mL	11 mL	15 mL
30 kg	6 mL	11 mL	17 mL	23 mL
40 kg	8 mL	15 mL	23 mL	30 mL
50 kg	9 mL	19 mL	28 mL	38 mL
60 kg	11 mL	23 mL	34 mL	45 mL
70 kg	13 mL	26 mL	40 mL	53 mL
80 kg	15 mL	30 mL	45 mL	60 mL
90 kg	17 mL	34 mL	51 mL	68 mL
100 kg	19 mL	38 mL	57 mL	75 mL
110 kg	21 mL	42 mL	62 mL	83 mL
120 kg	23 mL	45 mL	68 mL	91 mL
130 kg	25 mL	49 mL	74 mL	98 mL
140 kg	26 mL	53 mL	79 mL	106 mL

[a] 5.3 kg/dL の勾配のノモグラム法の線形近似を用いて導出。

例1：体重80 kgの患者のIgGトラフ濃度の測定値が800 mg/dLであり、目標トラフ濃度が1000 mg/dLである。目標トラフ濃度の差は200 mg/dL（1000 mg/dL-800 mg/dL）である。GAMMAGARD LIQUIDの週間投与量を30 mL（3.0 g）**増量**すること。

例2：体重60 kgの患者のIgGトラフ濃度の測定値が1000 mg/dLであり、目標トラフ濃度が800 mg/dLである。目標トラフ濃度の差は200 mg/dL（800 mg/dL-1000 mg/dL）である。GAMMAGARD LIQUIDの週間投与量を23 mL（2.3 g）**減量**すること。

2.2 多巣性運動ニューロパチーに対する用量

静脈内投与（IV）

表 4：多巣性運動ニューロパチーに対する推奨用量

投与量	初回投与速度	維持投与速度
臨床反応に基づく用量範囲 0.5～2.4 g/kg/月（14）	0.5 mL/kg/時 （0.8 mg/kg/分）	忍容性が認められれば、投与速度を最大 5.4 mL/kg/時（9 mg/kg/分）まで上げてもよい。

用量調節

望ましい臨床反応を達成するために用量調節が必要な場合がある。臨床試験では、用量は 0.5～2.4 g/kg/月であった。GAMMAGARD LIQUID の投与中、臨床試験の被験者の 9%に用量の増量を必要とする神経学的代償不全が生じた。患者の筋力低下の悪化を避けるため、用量調節が必要な場合がある。

2.3 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーに対する用量

静脈内投与（IV）

表 5：慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーに対する推奨用量

投与量	初回投与速度	維持投与速度
導入用量は 2 g/kg を 2～5 日間連日分割投与し、その後維持投与を行う。 維持用量は、1 g/kg を 3 週間ごとに 1～4 日間連日分割投与する。	0.5 mL/kg/時 （0.8 mg/kg/分）	忍容性が認められれば、投与速度を最大 5.4 mL/kg/時（9 mg/kg/分）まで上げてもよい。

用量調節

導入用量は 2 g/kg を 2～5 日間連日分割投与し、その後 3 週間ごとに維持用量 1 g/kg を 1～4 日間連日分割投与する。GAMMAGARD LIQUID 投与の維持用量及び投与間隔は、臨床反応に応じて調節することができる。

推奨される初回投与速度は 0.5 mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）である。投与の忍容性が良好であれば、投与速度を徐々に最大 5.4 mL/kg/時（9 mg/kg/分）まで上げてもよい。*［用法（2.5）参照］*。

腎機能障害又は血栓塞栓性事象の危険性がある患者の場合には、推奨用量を超えないこと。実施可能な最低静注速度で投与すること*［警告及び使用上の注意（5.2、5.4）及び特別な集団への投与（8.5）参照］*。

2.4 調製及び取扱い

- 投与前に粒子状物質及び変色がないか製剤を目視検査すること。GAMMAGARD LIQUID は、澄明又はわずかに乳白色で無色又は淡黄色の溶液である。溶液が混濁している場合又は微粒子が含まれている場合は使用しないこと。
- GAMMAGARD LIQUID バイアルは 1 回のみ使用すること。挿入したバイアルは速やかに使用すること。一部使用したバイアルは廃棄すること。GAMMAGARD LIQUID には保存料は含まれていない。
- 冷蔵した製剤は使用前に室温に戻すこと。電子レンジを使用しないこと。
- 振盪しないこと。
- 他の製品と混合しないこと。

- 希釈液として生理食塩水を使用しないこと。希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖液（D5W）を希釈液として使用する。
- 注入ラインを生理食塩水でフラッシュしてもよい。インラインフィルターはオプションである。
- 受取人の記録に製品名、ロット番号を記録する。

2.5 投与方法

静脈内投与

表 6：静脈内投与の速度

	PI	**MMN**	**CIDP**
開始時	0.5 mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）30 分	0.5 mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）から投与速度を漸増	0.5 mL/kg/時（0.8 mg/kg/分）
以降	5 mL/kg/時（8 mg/kg/分）まで 30 分ごとに増量（忍容性がある場合）	忍容性がある場合は最大 5.4 mL/kg/時（9 mg/kg/分）まで増量	忍容性がある場合は最大 5.4 mL/kg/時（9 mg/kg/分）まで増量

投与中は患者のバイタルサインを観察すること。頭痛、潮紅、並びに脈拍数及び血圧の変化等の特定の副作用（AR）は、投与速度と関連している可能性がある。副作用が生じた場合、投与速度を遅らせるか、投与を中止すること。症状が速やかに軽減した場合は、症状が再発しない速度で投与を再開することができる。

免疫グロブリンを初めて投与された患者、製剤の切り替え時、又は前回の投与から長期間経過している場合、副作用がより高頻度に発現する可能性がある。2 このような場合、投与速度を下げて開始し、忍容性に応じて徐々に上げること。

既存の腎機能不全を有する患者は体液量が減少していないことを確認すること。65 歳を超える患者、あるいは腎機能障害又は血栓事象の危険性があると判断された患者では、GAMMAGARD LIQUID を実施可能な最低投与速度で投与すること。このような場合、最高投与速度は 3.3 mg/kg/分未満（2 mL/kg/時未満）とすべきである。腎機能が悪化した場合は投与の中止を検討すること*［警告及び使用上の注意（5.2、5.4）及び特別な集団への投与（8.5）参照］*。

PI に対する皮下投与

表 7：皮下投与の速度

	40 kg 体重以上	**40 kg 体重未満**
開始時	20 mL/時/部位の速度で 30 mL/部位	15 mL/時/部位の速度で 20 mL/部位
維持	20～30 mL/時/部位の速度で 30 mL/部位	15～20 mL/時/部位の速度で 20 mL/部位

注入部位の選択：GAMMAGARD LIQUID の皮下投与で推奨される部位は、腹部、大腿部、上腕部又は腰部である。注入部位は、骨の隆起部を避けて 2 インチ（約 5 cm）以上離すこと。毎週、部位を変えること。

部位あたりの投与液量：上記の患者の体重に基づき、必要な部位数を決定するために、週あたりの投与液量（mL）を 30 又は 20 で割る。マルチニードル投与セットを使用すれば、複数部位の同時皮下投与が容易になる。

体重 40 kg（88 lbs）以上の患者の投与速度：複数の部位を使用する場合は、ポンプに設定する速度は、各部位の投与速度に部位数を掛けた値とすること（例：30 mL×4 部位=120 mL/時）。同時に投与する部位の数は 8 ヵ所に制限するか、最高投与速度を 240 mL/時とする。

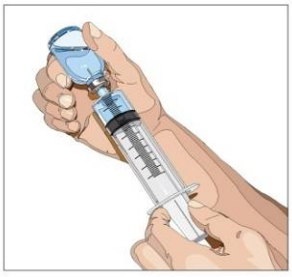
体重 40 kg（88 lbs）未満の患者の投与速度：複数の部位を使用する場合は、ポンプに設定する速度は、各部位の投与速度に部位数を掛けた値とすること（例：20 mL×3 部位=60 mL/時）。同時に投与する部位の数は 8 ヵ所に制限するか、最高投与速度を 160 mL/時とする。

皮下投与に関する指示：以下の手順を遵守するよう患者に指示すること。

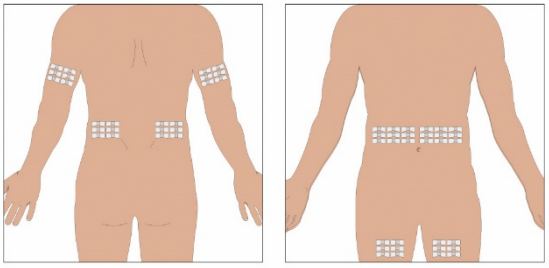
1. **無菌法**-GAMMAGARD LIQUID の調製及び投与には無菌法を用いること。
2. **供給品の組み立て**-清潔な作業場所を設け、皮下投与に必要なすべての供給品（GAMMAGARD LIQUID のバイアル、付属品、感染性廃棄物処理容器及びポンプ）を集める。GAMMAGARD LIQUID が既に袋又はシリンジにプールされている場合は、ステップ 5 に進む。
3. **製剤の調製**-バイアルから保護キャップを取り外し、バイアルの中心を露出させる。ストッパーをアルコール綿で拭き、乾かす。




4. **GAMMAGARD LIQUID をバイアルから抜き取る**-注射針に無菌シリンジを取り付け、抜き取る製品量と同じ量の空気を注射筒に引き込む。バイアル内に空気を注入し、必要量の GAMMAGARD LIQUID を抜き取る。目的の投与量を達成するために複数のバイアルが必要な場合は、このステップを繰り返す。



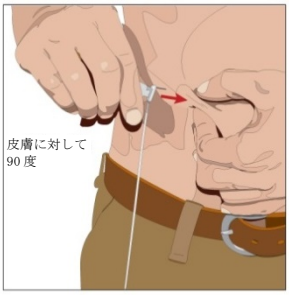
5. **注入ポンプ及びチューブを準備する**-ポンプ及び投与チューブの準備については必要に応じて、製造業者の指示に従う。ポンプチューブをプライミングし、チューブと針に空気が残っていないことを確認すること。
6. **注入部位を選択する**-総投与量に応じた注入部位の数を選択する。推奨最高投与容量及び投与速度については、*［用法及び用量（2.5）参照］*。注入する可能性のある部位には、腕の裏側、腹部、大腿部、及び腰部等がある（以下の図を参照）。部位の間隔が 2 インチ（約 5 cm）以上であることを確認し、骨の隆起部を避けること。



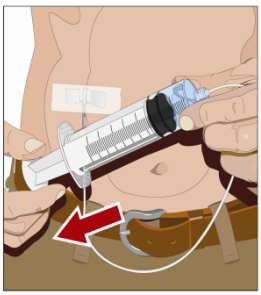
7. **注入部位を洗浄する**-消毒用皮膚製剤（アルコール綿等）を使用して、注入部位の中心から外側に向かって円を描くように注入部位を洗浄する。乾燥させる。



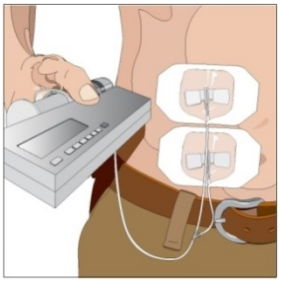
8. **針を挿入する**-GAMMAGARD LIQUID が皮下腔に確実に届くように、正しい針長を選択する。皮膚をつかんで、2 本の指で皮膚を 1 インチ（2.5 cm）以上つまむ。注射針を 90 度の角度で皮下組織に深く刺す。針を固定する。



9. **針が適切に留置されていることを確認する**-投与開始前に、各針が正しく留置されていることを確認し、血管に穿刺されていないことを確認する。付属のシリンジプランジャーを静かに引き戻し、針セット内の血液の戻りを観察する。血液が認められた場合は、針セットを取り外して廃棄すること。新たな針セットを用いて、別の注入部位にプライミングと針挿入の手順を繰り返す。



10. **注射針を皮膚に固定する**-注射針をその位置に固定するには、その部位に滅菌保護包帯を巻く。



11. **GAMMAGARD LIQUID の投与を開始する**-製造業者の指示に従ってポンプの電源を入れること。
12. **投与を記録する**-GAMMAGARD LIQUID バイアルから製品ロット番号及び使用期限を記載した剥離ラベルを剥がし、治療日誌/記録に入れて使用した製品ロットを追跡する。治療日誌/記録を最新の状態に保ち、時刻、日付、用量、製品ラベル及び各投与後の反応を記録する。
13. **針セットを取り外す**-投与が完了したら、針セットを取り外し、針の挿入部位にガーゼを優しく押し当て、保護包帯で覆う。未使用の溶液及び使い捨ての供給品は、地域の要件に従って廃棄すること。

3　剤形及び含量

GAMMAGARD LIQUID は、10% IgG（100 mg/mL）を含む水溶液である。

4　禁忌

4.1 免疫グロブリンに対する過敏症反応

GAMMAGARD LIQUID は、人免疫グロブリン投与に対するアナフィラキシー反応又は重度の全身性過敏症反応の既往歴がある患者には禁忌である。

4.2 過敏症反応の既往歴を有する IgA 過敏症患者

GAMMAGARD LIQUID は、IgA に対する抗体及び過敏症の既往がある IgA 欠損患者には禁忌である。GAMMAGARD LIQUID の静脈内投与でアナフィラキシーが報告されており、皮下投与後に理論的に発現する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

過去の人正常免疫グロブリン投与に忍容性を示した患者でも、重度の過敏症反応が発現することがある。過敏症が発現した場合は、直ちに GAMMAGARD LIQUID の投与を中止し、適切な治療を開始すること。

GAMMAGARD LIQUID は微量の IgA（平均濃度 37 µg/mL）を含有している。IgA 抗体を保有する患者は、重度の過敏症及びアナフィラキシー反応を発症する危険性が高い。GAMMAGARD LIQUID は、IgA に対する抗体を保有し、過敏症反応の既往歴のある患者には禁忌である*［禁忌（4.1）参照］*。

5.2 腎機能障害/腎不全

IGIV 投与時、特にショ糖を含有する製剤の投与時に急性腎機能障害／腎不全、急性腎尿細管壊死、近位尿細管腎症、浸透圧性ネフローゼ及び死亡に至る可能性がある[3]。GAMMAGARD LIQUID の投与に伴い、急性腎機能障害/腎不全が報告されている。GAMMAGARD LIQUID の投与開始前に患者の体液量が減少していないことを確認すること。既存の腎機能不全、あるいは急性腎不全の素因（糖尿病、65 歳を超える年齢、体液量減少、敗血症、パラプロテイン血症又は既

知の腎毒性薬の投与等）のために腎機能障害発症の危険性がある患者では、GAMMAGARD LIQUID を実施可能な最低投与速度で静脈内投与すること（3.3 mg IgG/kg/分以下［2 mL/kg/時未満］）*［用法及び用量（2.5）参照］*。

急性腎不全発症の危険性が高いと判断される患者では、腎機能及び尿量の定期的な観察が特に重要である。GAMMAGARD LIQUID の初回投与前とその後適切な間隔で、血中尿素窒素（BUN）及び血清クレアチニンの測定を含む腎機能の評価を行うこと。腎機能が悪化した場合は、GAMMAGARD LIQUID の中止を検討すること*［用法及び用量（2.5）参照］*。

5.3 高蛋白血症、血清粘度上昇、低ナトリウム血症

GAMMAGARD LIQUID の投与を受けている患者では、高蛋白血症、血清粘度の上昇及び低ナトリウム血症が発現することがある。真性の低ナトリウム血症と、算出された血清浸透圧の低下又は浸透圧ギャップの上昇を伴う高蛋白血症と時間的又は因果的に関連する偽性低ナトリウム血症とを区別することは重要である。偽性低ナトリウム血症患者における血清中遊離水の減少を目的とした治療は、体液量減少、血清粘度のさらなる上昇及び血栓塞栓事象の素因につながる可能性がある。[4]

5.4 血栓症

GAMMAGARD LIQUID 等の免疫グロブリン製剤の投与後に血栓症が発現することがある。危険因子には、高齢、長期間の寝たきり状態、凝固亢進状態、静脈又は動脈血栓症の既往歴、エストロゲンの使用、中心血管内留置カテーテル、過粘稠及び心血管リスク等がある。既知の危険因子がない場合に血栓症が発現することがある。

クリオグロブリン製剤を使用している患者、空腹時カイロミクロン血症患者、トリアシルグリセロール（トリグリセリド）値が著しく高い患者又は単クローン性免疫グロブリン血症患者等、過粘稠の危険性がある患者では、血液粘度のベースライン評価を考慮すること。血栓症の危険性がある患者では、GAMMAGARD LIQUID を実施可能な最低用量及び投与速度で投与すること。投与前に患者に十分な水分補給を行うこと。過粘稠の危険性がある患者では、血栓症の徴候及び症状を観察し、血液粘度を評価すること*［枠組み警告*、*用法及び用量（2.5）*、*患者カウンセリング情報（17）参照］*。

5.5 無菌性髄膜炎症候群（AMS）

GAMMAGARD LIQUID を含む免疫グロブリンの静脈内又は皮下投与により AMS が発現する可能性がある。AMS は女性患者でより高頻度に発現する可能性がある。免疫グロブリンの投与中止により、数日以内に後遺症なく AMS は寛解した。本症候群は通常、免疫グロブリンの投与後数時間～2 日以内に発現する。

AMS は、重度の頭痛、項部硬直、傾眠状態、発熱、羞明、眼球運動痛、悪心及び嘔吐といった徴候及び症状を特徴とする*［患者カウンセリング情報（17）参照］*。脳脊髄液（CSF）の検査でしばしば髄液細胞増加症が認められ、主に顆粒球系の細胞数が 1 mm^3 あたり数千個まで増加し、蛋白濃度が数百 mg/dL まで上昇するが、培養結果は陰性であった。このような徴候及び症状を示す患者には、髄膜炎の他の原因を除外するため、脳脊髄液の検査を含む詳細な神経学的検査を実施すべきである。

5.6 溶血

GAMMAGARD LIQUID には血液型抗体が含まれており、これらは溶血素として作用し、生体内で免疫グロブリンが赤血球（RBC）を覆う可能性がある。これにより、直接抗グロブリン試験［DAT（クームス試験）］が陽性になることがある。[5,6] GAMMAGARD LIQUID 投与後に RBC 捕捉の増強による遅発性溶血性貧血が発現する可能性がある。血管内溶血に一致する急性溶血が報告されている*［副作用（6）参照］*。[5-8]

溶血の発現に関連する可能性のある危険因子は、高用量（2 g/kg 以上、単回投与又は数日間の分割投与等）及び O 型以外の血液型である。[5] 患者個人の原因となる炎症状態は溶血の危険性を高める可能性があるが [5]、その役割は不明である。[8,9]

溶血の臨床徴候及び症状について、特に上記の危険因子を有する患者を観察すること。ハイリスク患者では、投与前及び投与後約 36～96 時間以内にヘモグロビン又はヘマトクリットの測定を含め、適切な臨床検査の実施を検討すること。溶血の臨床徴候及び症状、又はヘモグロビンもしくはヘマトクリットの有意な減少が認められた場合、裏付けとなる追加の臨床検査を実施すること。IGIV 投与後に臨床的に問題となる貧血を伴う溶血を呈した患者に輸血が適応となる場合、十分な交差適合を行って持続している溶血の増悪を回避すること*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*。

5.7 輸血関連急性肺障害（TRALI）

GAMMAGARD LIQUID を含む IGIV 製剤投与後の患者において、非心原性肺水腫（TRALI）が報告されている。TRALI は、重度の呼吸窮迫、肺水腫、低酸素血症、正常な左室機能及び発熱を特徴とする。症状は通常、治療後 1～6 時間以内に発現する。

肺の副作用について患者を観察すること*［患者カウンセリング情報（17）参照］*。TRALI が疑われる場合は、本剤及び患者血清の抗好中球抗体及び抗 HLA 抗体の有無について適切な検査を行うこと。TRALI は、適切な換気補助を用いた酸素療法により管理することができる。

5.8 伝染性感染因子

GAMMAGARD LIQUID はヒトの血液から調製されるため、ウイルス、異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体、及び理論的にはクロイツフェルト-・ヤコブ病病原体等の伝染性感染因子の危険性を伴う可能性がある。これは未知又は新たに出現したウイルス及びその他の病原体についても当てはまる。GAMMAGARD LIQUID に関連したウイルス伝播又は vCJD の確定症例はない。

医師が本剤による感染の可能性があると判断した感染症はすべて、医師又は他の医療従事者が Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.（1-877-TAKEDA-7（1-877-825-3327））（米国内）に報告すること。

5.9 観察：臨床検査

- 急性腎不全発症の危険性が高いと判断される患者では、腎機能及び尿量の定期的な観察が特に重要である。GAMMAGARD LIQUID の初回投与前と、その後適切な間隔で血中尿素窒素（BUN）及び血清クレアチニンの測定を含む腎機能の評価を行うこと。
- クリオグロブリン製剤を使用している患者、空腹時カイロミクロン血症患者、トリアシルグリセロール（トリグリセリド）値が著しく高い患者又は単クローン性免疫グロブリン血症患者等、過粘稠の危険性がある患者では、血栓症の危険性が上昇している可能性があるため、血液粘度のベースライン評価を考慮すること。3,4
- GAMMAGARD LIQUID の投与後に溶血の徴候及び/又は症状が認められた場合は、確認のため適切な臨床検査を実施すること。
- TRALI が疑われる場合は、本剤及び患者血清の抗好中球抗体及び抗-HLA 抗体の有無について適切な検査を行うこと。

5.10 臨床検査への干渉

IgG の投与後、患者の血液中で様々な受動伝達抗体が一時的に上昇すると、血清検査の結果が偽陽性となり、解釈に誤解が生じる可能性がある。赤血球抗原（A、B、D 等）に対する抗体の受動伝達により、直接又は間接抗グロブリン（クームス）試験が陽性になることがある。

GAMMAGARD LIQUID を含む免疫グロブリン製剤の投与は、真菌感染診断のための β-D-グルカン検出に依存する検査で偽陽性結果をもたらす可能性がある。これは本剤投与後数週間持続することがある。

6 副作用

原発性免疫不全症（PI）

静脈内投与：

PI の臨床試験で静脈内投与時に認められた重篤な副作用（AR）は無菌性髄膜炎であった。PI の主な副作用（被験者の 5%以上に発現）は、頭痛、疲労、発熱、悪心、悪寒、寒気、四肢痛、下痢、片頭痛、浮動性めまい、嘔吐、咳嗽、蕁麻疹、喘息、咽喉頭疼痛、発疹、関節痛、筋肉痛、末梢性浮腫、そう痒症及び心雑音であった。

皮下投与：

皮下投与の臨床試験中に重篤な副作用は認められなかった。皮下投与中に最も多く認められた副作用（PI 投与被験者の 5%以上に発現）は、注入部位（局所）事象、頭痛、疲労、心拍数増加、発熱、上腹部痛、悪心、嘔吐、喘息、収縮期血圧上昇、下痢、耳痛、アフタ性口内炎、片頭痛、口腔咽頭痛及び四肢痛であった。

多巣性運動ニューロパチー（MMN）

MMN の臨床試験における重篤な副作用は、肺塞栓症及び霧視であった。MMN の主な副作用（被験者の 5%以上に発現）は、頭痛、胸部不快感、筋痙縮、筋力低下、悪心、口腔咽頭痛及び四肢痛であった。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）

CIDP に対して GAMMAGARD LIQUID を投与した臨床試験被験者の 5%以上に認められた主な副作用は、頭痛、発熱、貧血、白血球減少症、好中球減少症、疾患、血中クレアチニン増加、浮動性めまい、片頭痛、傾眠、振戦、鼻乾燥、上腹部痛、嘔吐、悪寒、上咽頭炎及び四肢痛であった。

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

原発性免疫不全症の治療（静脈内）

61 例を対象に GAMMAGARD LIQUID を静脈内投与したときの安全性を評価した。

8 例に認められた副作用 15 件は重篤であった。このうち 1 例における 2 件の無菌性髄膜炎は、GAMMAGARD LIQUID の投与と関連があるかもしれないと判断された。

非重篤な副作用は 400 件であった。これらのうち、217 件は軽度（自然に又は最小限の介入で回復する一過性の不快感）、164 件は中等度（限定的な機能障害で、後遺症なく自然に又は最小限の介入で回復する）、19 件は重度（著明な機能障害又は通常の生活パターンを再開する能力の一時的喪失につながる可能性がある、すなわち長期的な介入を必要とするか、後遺症が生じる）と評価された。重度の非重篤な有害事象はすべて一過性であり、入院には至らず、合併症を伴うことなく回復した。1 例が非重篤な有害事象（丘疹性皮疹）により試験を中止した。

発現率が 5%以上の副作用（投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象、又は試験期間中に発現した因果関係のある事象と定義）を表 8 に示す。

表 8：PI 群の 5%以上に発現した副作用（静脈内投与）

事象	投与別 N（%） （N=1812 回の投与）	被験者別 N（%） （N=61 例）
頭痛	94 （5.2%）	29 （47.5%）
疲労	33 （1.8%）	14 （23.0%）
発熱	28 （1.5%）	17 （27.9%）
悪心	17 （0.9%）	11 （18.0%）
悪寒	14 （0.8%）	8 （13.1%）
寒気	14 （0.8%）	8 （13.1%）
四肢痛	13 （0.7%）	7 （11.5%）
下痢	12 （0.7%）	9 （14.8%）
片頭痛	12 （0.7%）	4 （6.6%）
浮動性めまい	11 （0.6%）	8 （13.1%）
嘔吐	11 （0.6%）	9 （14.8%）
咳嗽	9 （0.5%）	8 （13.1%）
蕁麻疹	9 （0.5%）	5 （8.2%）
喘息	7 （0.4%）	6 （9.8%）
咽喉頭疼痛	7 （0.4%）	5 （8.2%）
発疹	6 （0.3%）	4 （6.6%）
関節痛	5 （0.3%）	4 （6.6%）
筋肉痛	5 （0.3%）	5 （8.2%）
末梢性浮腫	5 （0.3%）	5 （8.2%）
そう痒症	5 （0.3%）	4 （6.6%）
心雑音	4 （0.2%）	4 （6.6%）

被験者 106 例（計 854 回の投与）による 4 つの短期臨床試験の統合解析では、GAMMAGARD LIQUID の安全性プロファイルに差は認められなかった。これらの短期試験は、免疫グロブリン治療を安定化させるため、又は安全性追跡調査試験として計画されたものである。GAMMAGARD LIQUID の安全性、有効性及び忍容性を検討することを目的とした試験ではなかった。試験期間中に新たな副作用は報告されなかった。

原発性免疫不全症の治療（皮下）

47 例を対象に GAMMAGARD LIQUID を皮下投与したときの安全性を評価した。

発現率が 5%以上の副作用（投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象、又は試験期間中に発現した因果関係のある事象と定義）を表 9 に示す。

表 9：PI 群の 5%以上に発現した副作用（皮下投与）

事象	投与別 N（%） （N=2294 回の投与）	被験者別 N（%） （N=47 例）
注入部位（局所）事象	55 （2.4%）	21 （44.7%）
頭痛	31 （1.4%）	19 （40.4%）
疲労	11 （0.5%）	7 （14.9%）
心拍数増加	11 （0.5%）	3 （6.4%）
発熱	11 （0.5%）	9 （19.1%）
上腹部痛	9 （0.4%）	5 （10.6%）
悪心	7 （0.3%）	3 （6.4%）
嘔吐	7 （0.3%）	5 （10.6%）
喘息	6 （0.3%）	4 （8.5%）
収縮期血圧上昇	6 （0.3%）	3 （6.4%）
下痢	5 （0.2%）	3 （6.4%）
耳痛	4 （0.2%）	3 （6.4%）
アフタ性口内炎	3 （0.1%）	3 （6.4%）
片頭痛	3 （0.1%）	3 （6.4%）
口腔咽頭痛	3 （0.1%）	3 （6.4%）
四肢痛	3 （0.1%）	3 （6.4%）

348 件の非重篤な副作用のうち、228 件は軽度（自然に又は最小限の介入で回復する一過性の不快感）、112 件は中等度（限定的な機能障害で、後遺症なく自然に又は最小限の介入で回復する）、8 件は重度（著明な機能障害又は通常の生活パターンを再開する能力の一時的喪失につながる可能性がある、すなわち長期的な介入を必要とするか、後遺症が生じる）と評価された。重度の副作用はいずれも入院を必要とせず、後遺症もなかった。

局所性副作用：

軽度（自然に又は最小限の介入で回復する一過性の不快感）として報告された局所性副作用は、発疹、紅斑、浮腫、出血及び炎症であった。軽度又は中等度（限定的な機能障害で、後遺症なく自然に又は最小限の介入で回復する）として報告された局所性副作用は、疼痛、血腫、そう痒症及び腫脹であった。

被験者1例がGAMMAGARD LIQUID皮下投与を10回受けた後（2.5ヵ月）、疲労及び倦怠感の増強により試験を中止した。

皮下投与中の局所性副作用（感染症を除く）の全発現率は、投与あたり 2.4%であった。皮下投与を受けたことがない被験者では、局所性副作用の発現率（N=1757 回の投与）は 2.8%であった（軽度 2.2%、中等度 0.6%、重度の副作用なし）。皮下投与を受けたことがある被験者では（N=537 回の投与）、局所性副作用の発現率は 1.1%であった（軽度 1.1%、中等度又は重度の副作用はなし）。

すべての皮下投与量を調節した後、1例のみが複数回の投与で治験実施計画書に認められている最高投与速度（体重が40 kg未満の場合は20 mL/部位/時、40 kg以上の場合は30 mL/部位/時）に達し

なかった。総合すると、被験者の70%（44例中31例）がすべての投与において最高投与速度を選択した。副作用により投与速度を制限した被験者はいなかった。週1回の各投与時間の中央値は1.2時間（範囲：0.8～2.3時間）であった。ポンプに設定された速度は、部位あたりの速度に部位数を乗じたものであり、最高ではなかった。

皮下投与中、投与の 99.8%は忍容性の理由により減量、中断又は中止することなく完了した。局所性副作用（感染症を除く）が生じた被験者の割合は、すべての年齢群で静脈内投与から皮下投与に切り替えた直後に最も高くなった。静脈内投与から皮下投与に切り替えた直後の投与当たりの局所性副作用の発現率は 4.9%（29/595）であり、試験終了時までに 1.5%（8/538）に低下し、試験の継続期間では 1.1%（10/893）に低下した。その後の皮下投与で局所性副作用が減少した。

被験者 8 例（17%）で初回投与中に局所性副作用が発現したが、その後の投与では 1 例（2.2%）に減少し、初年度の皮下投与における範囲は 0～4 例（8.7%）であった。53 週目から 68 週目の試験終了時までに局所性副作用を報告した被験者はいなかった。

GAMMAGARD LIQUID を皮下投与した被験者 10 例（計 218 回の投与）を対象とした短期追跡安全性試験の解析では、安全性プロファイルに差は認められなかった。追跡安全性試験は GAMMAGARD LIQUID の安全性、有効性及び忍容性を検討するために計画されたものではなく、本試験期間中に新たな副作用は報告されなかった。

多巣性運動ニューロパチーの治療（静脈内）

計 983 回の投与を受けた MMN 患者 44 例を対象に、GAMMAGARD LIQUID の安全性を評価した。重篤な副作用は、肺塞栓症及び霧視の 2 件であった。

本試験では、317 件の非重篤な副作用のうち 176 件が副作用と判断された。これらの副作用のうち、126 件は軽度（自然に又は最小限の介入で回復する一過性の不快感）、37 件は中等度（限定的な機能障害で、後遺症なく自然に又は最小限の介入で回復する）、13 件は重度（著明な機能障害又は通常の生活パターンを再開する能力の一時的喪失につながる可能性がある、すなわち長期的な介入を必要とするか、後遺症が生じる）と評価された。

発現率が 5%以上の副作用（投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象、又は試験期間中に因果関係のある事象と定義）を表 10 に示す。

表 10：MMN 被験者の 5%以上に発現した副作用

事象	GAMMAGARD LIQUID		プラセボ	
	投与別 N（%） （N=983 回の投与）	被験者別 N（%） （N=44 例）	投与別 N（%） （N=129 回の投与）	被験者別 N（%） （N=43 例）
頭痛	28 （2.85%）	14 （31.82%）	3 （2.33%）	2 （4.65%）
胸部不快感	3 （0.31%）	3 （6.82%）	0 （0.00%）	0 （0.00%）
筋痙縮	3 （0.31%）	3 （6.82%）	0 （0.00%）	0 （0.00%）
筋力低下	4 （0.41%）	3 （6.82%）	1 （0.78%）	1 （2.33%）
悪心	28 （2.85%）	3 （6.82%）	2 （1.55%）	1 （2.33%）
口腔咽頭痛	4 （0.41%）	3 （6.82%）	0 （0.00%）	0 （0.00%）
四肢痛	4 （0.41%）	3 （6.82%）	1 （0.78%）	1 （2.33%）

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの治療（静脈内）

CIDP を有する成人被験者 20 例を対象とした臨床試験において、GAMMAGARD LIQUID の安全性を評価した。試験期間中に計 389 回の GAMMAGARD LIQUID の投与が行われた。

20 例中 14 例に 60 件の有害事象が報告された。9 例には軽度の事象（自然に又は最小限の介入により回復する一過性の不快感）、3 例には中等度の事象（限定的な機能障害で、後遺症なく自然に又は最小限の介入により回復する）、2 例には重度の事象（著明な機能障害又は通常の生活パターンを再開する能力の一時的喪失につながる可能性がある、すなわち長期的な介入を必要とするか、後遺症が生じる）が発現した。副作用は 13 例（65%）に 39 件発現し、GAMMAGARD LIQUID に関連する副作用が 11 例（55%）に 31 件発現した。1 例（5%）に GAMMAGARD LIQUID と関連する重度の副作用（頭痛）が 1 件発現した。中止又は死亡に至った副作用はなく、重篤な副作用は認められなかった。

発現率が 5%以上の副作用（投与中又は投与後 72 時間以内に発現した有害事象、又は試験期間中に因果関係のある事象と定義）を表 11 に示す。

表 11：CIDP 被験者の 5%以上に発現した副作用

事象	投与別 N（%） （N=389 回の投与）	被験者別 N（%） （N=20 例）
頭痛	20 （5.1%）	8 （40.0%）
発熱	3 （0.8%）	2 （10.0%）
上腹部痛	1 （0.3%）	1 （5.0%）
貧血	1 （0.3%）	1 （5.0%）
血中クレアチニン増加	1 （0.3%）	1 （5.0%）
悪寒	2 （0.5%）	1 （5.0%）
浮動性めまい	1 （0.3%）	1 （5.0%）
疾患	1 （0.3%）	1 （5.0%）
白血球減少症	1 （0.3%）	1 （5.0%）
片頭痛	1 （0.3%）	1 （5.0%）
鼻乾燥	1 （0.3%）	1 （5.0%）
上咽頭炎	1 （0.3%）	1 （5.0%）
好中球減少症	1 （0.3%）	1 （5.0%）
四肢痛	1 （0.3%）	1 （5.0%）
傾眠	1 （0.3%）	1 （5.0%）
振戦	1 （0.3%）	1 （5.0%）

事象	投与別 N（%） （N=389 回の投与）	被験者別 N（%） （N=20 例）
嘔吐	1 （0.3%）	1 （5.0%）

6.2 市販後の使用経験

市販後の副作用報告は自発的なものであり、規模が不明な集団からのものであるため、これらの副作用の頻度を確実に推定したり、製品曝露との因果関係を確立したりすることが常に可能なわけではない。

静脈内投与の副作用

血液及びリンパ系障害：溶血
免疫系障害：アナフィラキシーショック
神経系障害：脳血管発作、一過性脳虚血発作、振戦
心臓障害：心筋梗塞
血管障害：深部静脈血栓症、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害：肺塞栓症、肺水腫
皮膚及び皮下組織障害：多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態：胸痛
臨床検査：直接クームス試験陽性、酸素飽和度低下
損傷、中毒及び処置合併症：輸血関連急性肺障害

皮下投与の副作用

免疫系障害：過敏症
筋骨格系及び結合組織障害：筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態：悪寒

上記の副作用に加えて、静脈内投与される免疫グロブリン製剤では以下の副作用が確認されている。

腎及び尿路障害：浸透圧性腎症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害：チアノーゼ、低酸素血症、気管支痙攣、無呼吸、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）
外皮：水疱性皮膚炎、表皮融解、多形紅斑、スティーヴンス・ジョンソン症候群
血管障害：心停止、血管虚脱
神経系障害：昏睡、痙攣発作、意識消失
血液及びリンパ系障害：汎血球減少症
消化器：肝機能障害

他の免疫グロブリン製剤の皮下投与で以下の副作用が確認され、報告されている。

免疫系障害：アナフィラキシー反応
神経系障害：錯感覚、振戦
心臓障害：頻脈
血管障害：低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害：呼吸困難、喉頭痙攣
一般・全身障害及び投与部位の状態：胸部不快感、注射部位反応（硬結、熱感を含む）

7　薬物相互作用

抗体の受動伝達により、ムンプス、風疹、水痘等の弱毒生ウイルスワクチンに対する免疫反応が最長 6 ヵ月間にわたり一過性に障害され、麻疹に対する免疫反応が 1 年以上損なわれることがある。適切な注意を払うために、GAMMAGARD LIQUID による最近の治療を免疫担当医師に知らせること*［患者カウンセリング情報（17）参照］*。

8　特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

GAMMAGARD LIQUID を用いた動物生殖試験は実施されていない。GAMMAGARD LIQUID を妊婦に投与した場合に胎児に害が生じるかどうか、また生殖能力に影響を及ぼすかどうかは不明である。妊娠 30 週以降、母体循環から免疫グロブリンが胎盤を通過することが増えている。GAMMAGARD LIQUID は、必要な場合にのみ妊婦に投与すること。

適応とされる集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

8.2 授乳婦

リスクの概要

GAMMAGARD LIQUIDのヒト乳汁中への移行、授乳中の乳児に対する影響及び乳汁産生に対する影響に関する情報はない。授乳による発育及び健康への利益については、母体のGAMMAGARD LIQUIDに対する臨床的必要性のほか、GAMMAGARD LIQUID又は母体の基礎疾患による授乳中の乳児に対する有害作用の可能性と共に検討すること。

8.4 小児等

原発性免疫不全症（PI）の治療

多施設共同臨床試験において、PI の小児患者 15 例（2 歳以上 12 歳未満 7 例、12 歳以上 16 歳未満 8 例）に静脈内投与して GAMMAGARD LIQUID を評価した。別の多施設共同臨床試験において、PI の小児患者 18 例（2 歳以上 12 歳未満 14 例、12 歳以上 16 歳未満 4 例）に皮下投与して GAMMAGARD LIQUID を評価した。安全性及び有効性プロファイルは成人被験者と類似していた。目的の血清 IgG 濃度を達成するために小児特有の用量要件は必要なかった。

2 歳未満の小児患者における GAMMAGARD LIQUID の安全性及び有効性は確立されていない。

多巣性運動ニューロパチー（MMN）及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）の治療

小児患者における MMN 及び CIDP の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

原発性免疫不全症（PI）の治療

高齢者に対する GAMMAGARD LIQUID の使用に関する情報は限られている。65 歳以上の被験者計 8 例を対象とした PI 試験 2 試験において、GAMMAGARD LIQUID の静脈内及び皮下投与を評価した。この群の安全性又は有効性に差は認められなかった。腎不全又は血栓事象発症の危険性が高い患者を観察すること。推奨用量を超えないこと。実施可能な最低静注速度で投与すること*［枠組み警告,警告及び使用上の注意（5.2、5.4）及び用法及び用量（2.5）参照］*。

多巣性運動ニューロパチー（MMN）の治療

MMN の治療として 65 歳以上の被験者 5 例に GAMMAGARD LIQUID が静脈内投与された。65 歳以上の被験者数は、若年被験者と異なる反応を示すか否かを判定するには不十分であった*［枠組み警告、警告及び使用上の注意（5.2、5.4）及び用法及び用量（2.5）参照］*。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）の治療

CIDP の治療として 65 歳以上の被験者 5 例及び 65 歳未満の被験者 15 例に GAMMAGARD LIQUID が静脈内投与された。65 歳以上の被験者数は、若年被験者と異なる反応を示すか否かを判定するには不十分であった*［枠組み警告、警告及び使用上の注意（5.2、5.4）及び用法及び用量（2.5）参照］*。

10 過量投与

静脈内投与では、GAMMAGARD LIQUID の過量投与により水分過負荷及び過粘稠が生じる可能性がある。水分過負荷及び過粘稠度の合併症の危険性がある患者には、高齢患者及び心機能障害又は腎機能障害を有する患者が含まれる。

11 性状

GAMMAGARD LIQUID は、高度に精製し濃縮した免疫グロブリン G（IgG）抗体を調製した無菌の液体製剤である。IgG サブクラスの分布は正常血漿と同様である。Fc 及び Fab 機能は GAMMAGARD LIQUID で維持される。プレカリクレイン活性化因子活性は検出不能である。GAMMAGARD LIQUID は 100 mg/mL の蛋白質を含有している。蛋白質の 98%以上が免疫グロブリンであり、平均免疫グロブリン A（IgA）濃度は 37 µg/mL である。また、免疫グロブリン M は微量で存在する。GAMMAGARD LIQUID は、細菌及びウイルス因子に対する広範な IgG 抗体を含有している。グリシン（0.25 M）は安定化剤及び緩衝液として機能する。糖、ナトリウム、保存剤は添加していない。pH は 4.6～5.1 である。浸透圧は 240～300 mOsmol/kg であり、これは生理的浸透圧（285～295 mOsmol/kg）とほぼ同じである。

GAMMAGARD LIQUID は、大量のヒト血漿プールから製造する。IgG 製剤は、Cohn-Oncley の低温エタノール分画法の変法のほか、陽イオン及び陰イオン交換クロマトグラフィーによって血漿プールから精製する。

潜在的な感染因子に対するスクリーニングは、ドナーの選択プロセスから始まり、血漿採取及び血漿調製の全期間を通じて継続する。GAMMAGARD LIQUID の製造に使用する各個別の血漿献血は、FDA の認可を受けた血液施設でのみ採取され、米国の規制要件に従って B 型肝炎表面抗原（HBsAg）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1/HIV-2）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）に対する抗体について FDA の認可を受けた血清学的検査により検査する。追加の安全対策として、血漿のミニプールについて HIV-1 及び HCV の有無を FDA の認可を受けた核酸検査法（NAT）によって検査し、陰性であることを確認した。

安全域をさらに改善するため、バリデーション済みのウイルス不活化/除去工程が製造及び製剤化工程に組み込まれており、すなわち溶媒/界面活性剤（S/D）処理、[10] 35 nm のナノろ過及び昇温下の低 pH インキュベーション（30～32℃）の状態である。S/D 工程では、リン酸トリ-n-ブチル、オクトキシノール 9 及びポリソルベート 80 の有機混合物を 18～25℃で 60 分以上処理する。S/D 処理は、検討した脂質エンベロープウイルスを数分以内に検出限界未満まで不活化する。[12]

In vitro ウイルス添加試験を用いて、製造工程によりウイルスを不活化及び除去できることを実証した。製造工程の最低限の適用可能なウイルスクリアランス能を確立するために、極端な条件下（例えば、S/D 処理では最低 S/D 濃度、インキュベーション時間及び温度）でウイルスクリアランス試験を実施した。

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に従って実施した GAMMAGARD LIQUID のウイルスクリアランス試験を表 12 に要約する。

表 12：専用かつ独立した 3 つのウイルス不活化/除去工程
各ウイルス及び製造工程における Log_{10} 減少係数[a]（RF）の平均値

ウイルス型	エンベロープ RNA			エンベロープ DNA	非エンベロープ RNA		非エンベロープ DNA
ファミリー	レトロウイルス科	フラビウイルス科		ヘルペスウイルス科	ピコルナウイルス科		パルボウイルス科
ウイルス	**HIV-1**	**BVDV**	**WNV**	**PRV**	**HAV**	**EMCV**	**MMV**
SD 処理	>4.5	>6.2	n.a.	>4.8	n.d.	n.d.	n.d
35 nm ナノろ過	>4.5	>5.1	>6.2	>5.6	5.7	1.4	2.0
低 pH 処理	>5.8	>5.5	>6.0	>6.5	n.d.b	>6.3	3.1
総対数減少係数（ORF）	**>14.8**	**>16.8**	**>12.2**	**>16.9**	**5.7b**	**>7.7**	**5.1**

略語：HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス-1 型、BVDV：ウシウイルス性下痢ウイルス（C 型肝炎ウイルス及びその他の脂質エンベロープ RNA ウイルスのモデル）、WNV：ウエストナイルウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス（B 型肝炎ウイルスを含む脂質エンベロープ DNA ウイルスのモデル）、EMCV：脳心筋炎ウイルス（A 型肝炎ウイルス［HAV］を含む非脂質エンベロープ RNA ウイルスのモデル）、MMV：マウス微小ウイルス（B19 ウイルス［B19V］を含む非脂質エンベロープ DNA ウイルスのモデル］、n.d.（実施せず）、n.a.（該当なし）。

[a] ウイルスクリアランス試験報告書によるこれらの RF データの計算には、該当する製造条件を使用した。ヒト用医薬品委員会（CHMP、旧 CPMP）ガイドラインに従い、4 以上のオーダーの Log_{10} RF をウイルスクリアランスに有効とみなす。

[b] 本剤中に存在する抗 HAV 抗体により HAV が直ちに中和されたため、RF は得られなかった。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

GAMMAGARD LIQUID は、様々な細菌及びウイルス因子に対して広範囲のオプソニン化及び中和 IgG 抗体を供給する。また、GAMMAGARD LIQUID には免疫系細胞と相互作用し、その活性を変化させることができる一連の抗体、及び赤血球等の細胞と反応することができる抗体が含まれている。GAMMAGARD LIQUID におけるこれらの抗体の役割及び IgG の作用機序は完全には解明されていない。

成人 CIDP の治療における免疫グロブリンの作用機序は完全には解明されていないが、免疫調節作用が関与している可能性がある。

12.3 薬物動態

<u>原発性免疫不全症の治療（静脈内）</u>

静脈内投与後、IGIV 製剤は二相性の減衰曲線を示す。初期（α）相は、投与直後の血清 IgG のピークを特徴とし、その後、血漿コンパートメントと血管外液コンパートメントとの間の平衡化により急速に減衰する。第 2（β）相は、より緩徐で一定の減衰速度を特徴とする。一般に引用される「正常な」半減期 18～25 日は、放射性標識 IgG を健康人にごく少量注射した試験に基づいている。 低γグロブリン血症又は無γグロブリン血症の患者に放射性標識 IgG を注射したとき、半減期は 12～40 日と大きく変動した。他の放射性標識体を用いた試験では、発熱及び感染に伴う高い血清中 IgG 濃度及び代謝亢進症が、IgG 半減期の短縮と同時に認められている。

対照的に、免疫不全患者を対象とした薬物動態試験は、大量の免疫グロブリンを投与した後のIgG濃度の低下に基づいている。このような試験では、半減期が26～35日と一様に延長することが報告されている。原発性液性免疫不全症患者（61例）に対し、試験登録前に使用したレジメンに従って3週間又は4週間ごとに本剤を静脈内投与し、4回目の投与後の総IgG濃度からGAMMAGARD LIQUIDの薬物動態パラメータを測定した。このうち57例はデータセットに含めるのに十分な薬物動態データがあった。被験者ごとの体重補正用量の中央値は455 mg/kg/4週（範囲：262～710）であった。薬物動態パラメータを表13に示す。

表13：被験者57例における静脈内投与後の薬物動態パラメータの要約

パラメータ	中央値	95%信頼区間
IgGの用量（mg/kg/4週間）	**455**	**範囲：262～710**
消失半減期（T½日）	35	（31, 42）
$AUC_{0\text{-}21d}$（mg·日/dL）	29139	（27494, 30490）
C_{max}（ピーク値、mg/dL）	2050	（1980, 2200）
C_{min}（トラフ、mg/dL）	1030	（939, 1110）
増分回収率（mg/dL）/（mg/kg）	2.3	（2.2, 2.6）

略語： AUC：曲線下面積、C_{max}：最高濃度、C_{min}=最低濃度。

IgGトラフ濃度の中央値は960～1120 mg/dLの間で維持された。これらの投与レジメンにより、一般的に細菌感染予防に適切と考えられるIgGの血清中トラフ濃度が維持された。
GAMMAGARD LIQUIDの消失半減-期（35日間）は、他のIGIV製剤で報告されているものとほぼ同じであった。

原発性免疫不全症の治療（皮下）

臨床試験の期間中に12歳以上の原発性免疫不全症（PI）被験者を対象に、GAMMAGARD LIQUIDを皮下投与したときの薬物動態（PK）パラメータを評価した*［臨床試験（14）参照］*。

被験者にGAMMAGARD LIQUIDを12週間静脈内投与し、その後GAMMAGARD LIQUIDの週1回皮下投与に切り替えた。最初に、すべての被験者に静脈内投与量の130%の用量で12週間以上皮下投与した。成人被験者の最初の15例を対象に実施した静脈内投与と皮下投与後の曲線下面積（AUC）の比較により、皮下投与による曝露量が静脈内投与による曝露量に劣らないようにするために必要な皮下投与量は、静脈内投与量の137%であることが判明した。その後、すべての被験者にこの用量を6週間投与した後、以下に示すように、IgGトラフ濃度を用いてすべての被験者の用量を個別化した。12歳以上の被験者（32例）に対し、この皮下投与から8週間以上後にPK評価を実施した。

試験終了時の平均調整投与量は、12歳以上の被験者では静脈内投与量の137.3%（125.7～150.8）、12歳未満の被験者では141.0%（100.5～160.0）であった。したがって、小児では有意な用量差は不要であった。この用量調節では、GAMMAGARD LIQUIDの静脈内投与時に対する皮下投与時のAUCの幾何平均比は95.2%であった（90%信頼限界：92.3～98.2）。IgGのピーク値は皮下投与から2.9（1.2～3.2）日後に認められた。

臨床試験で静脈内投与した場合と皮下投与した場合のGAMMAGARD LIQUIDの薬物動態パラメータを表14に示す。平均ピークIgG濃度は、皮下投与中（1393±289 mg/dL）の方が静脈内投与中（2240±536 mg/dL）よりも低く、これは3週間又は4週間ごとの静脈内投与と比較して週間投与量が少ないことと一致する。対照的に、GAMMAGARD LIQUIDを皮下投与したときの平均トラフ濃度（1202±282 mg/dL）は、静脈内投与したとき（1050±260 mg/dL）よりも高く、月間投与量が多く、投与頻度も高いという結果であった。表13に示すように、本臨床試験の静脈内投与中の

IgG トラフ濃度中央値 1010 mg/dL（95% CI：940～1240）は、静脈内投与中の IgG トラフ濃度中央値 1030 mg/dL（95% CI：939～1110）とほぼ同じであった。一方、皮下投与中の IgG トラフ濃度中央値は 1260 mg/dL（95% CI：1060～1400）と高かった。

表 14：皮下投与した GAMMAGARD LIQUID と静脈内投与した GAMMAGARD LIQUID の薬物動態パラメータの比較

	皮下投与	静脈内投与
被験者数	**32**	**32**
用量[a]（mg/kg）		
平均値±標準偏差	182.6 ± 48.4	133.2 ± 36.9
範囲（最小値～最大値）	94.2～293.8	62.7～195.4
IgG のピーク レベル（mg/dL）		
平均値±標準偏差	1393 ± 289	2240 ± 536
範囲（最小値～最大値）	734～1900	1130～3610
IgG トラフ濃度（mg/dL）		
平均値±標準偏差	1202 ± 282	1050 ± 260
範囲（最小値～最大値）	621～1700	532～1460
AUC[b]（日*mg/dL）		
平均値±標準偏差	9176 ± 1928	9958 ± 2274
範囲（最小値～最大値）	4695～12468	5097～13831
クリアランス［mL/kg/日］		
平均値±標準偏差	2.023 ± 0.528	1.355 ± 0.316
範囲（最小値～最大値）	1.225～3.747	0.880～2.340

[a] 1 週間あたりの等価用量
[b] 7 日間隔に標準化

多巣性運動ニューロパチーの治療（静脈内）

MMN被験者を対象とした完全な薬物動態試験は実施しなかった。しかし、この集団ではIgGのトラフ濃度を測定した（44例、12週間試験の5つのパート）。投与間隔及び投与サイクルの長さにかかわらず、試験の全パートを通じた総IgGの血清中トラフ濃度中央値は1640（95%信頼区間：1570 ～1710）mg/dLであった。プラセボ投与中のトラフ濃度中央値は、1235（95% CI：1060～1360）mg/dLであった。血清中IgG濃度と有効性の関係は評価しなかった。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの治療（静脈内）

臨床試験では、CIDP 被験者に対し GAMMAGARD LIQUID を投与後、GAMMAGARD LIQUID の詳細な薬物動態プロファイルは評価しなかったが、血清中 IgG トラフ濃度を測定した *[臨床試験（14）参照]*。先行試験でプラセボを投与され、再発後に GAMMAGARD LIQUID の投与を開始した被験者 16 例におけるベースライン、13 週目及び 25 週目の血清 IgG トラフ濃度の中央値（範囲、被験者数）は、それぞれ 1220（449～2220、16 例）mg/dL、1810（590～3200、13 例）mg/dL 及び 1615（712～3480、14 例）mg/dL であった。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能

GAMMAGARD LIQUID のがん原性又は受胎能に対する影響を評価する長期動物試験は実施されていない。

GAMMAGARD LIQUID を用いた in vitro 変異原性試験を実施した。変異原性の証拠は認められなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬理

単回投与毒性試験では、マウス及びラットに GAMMAGARD LIQUID を 5000 mg/kg 又は 2000 mg/kg の用量で投与しても有害作用は認められなかった。反復投与毒性試験は実施しなかった。

14 臨床成績

原発性免疫不全症の治療（静脈内）

GAMMAGARD LIQUID の静脈内投与は、12 ヵ月間 21～28 日間ごとに 300～600 mg/kg の投与を受けた被験者（61 例）を対象とした試験によって裏付けられている。被験者の年齢は 6 歳から 72 歳であり、女性が 54%、男性が 46%、白人が 93%、アフリカ系アメリカ人が 5%、アジア人が 2%であった。治験薬と関連のない理由により、3 例を治験実施計画書に適合した解析から除外した。事前に定めた重篤な急性細菌感染の年率、すなわち被験者あたりの事前に定めた急性の重篤な細菌感染の年間平均数を検討した（表 15 を参照）。

表 15：治験実施計画書に適合した解析で検証済みの急性重篤細菌感染症の要約

	事象数
確認された感染 [a]	
菌血症/敗血症	0
細菌性髄膜炎	0
骨髄炎/敗血症性関節炎	0
細菌性肺炎	0
内臓膿瘍	0
合計	0
感染に伴う入院	0
被験者あたりの確認された細菌感染の年間平均数	0
p 値 [b]	$p < 0.0001$
95%信頼区間 [b]	(0.000, 0.064)

[a] 重篤な急性細菌感染は FDA によって定義されており、特定の診断要件を満たしている

[b] FDA 血液製剤諮問委員会の勧告に従い、確認された感染症の発現率を被験者あたりの年間発現率と比較した。

その他の事前に定めた検証済みの細菌感染の年率（表 16 を参照）及びすべての検証済みの感染合併症による入院数も検討した（表 15 及び表 16 を参照）。

表 16：検証済みのその他の細菌感染症の要約

	事象数
確認された感染[a]	
尿路感染	1
胃腸炎	1
下気道感染：気管気管支炎、細気管支炎（肺炎の所見なし）	0
下気道感染： その他の感染（肺膿瘍、蓄膿等）	0
中耳炎	2
合計	4
感染に伴う入院	0
被験者あたりの確認された細菌感染の年間平均数	0.07
95%信頼区間	（0.018, 0.168）

[a] 特定の診断要件を満たすその他の細菌感染症

投与を受けた 61 例のうち、試験登録前に HCV、HIV-1、HIV-2 及び HBV 陽性であった被験者はおらず、12 ヵ月間に陰性から陽性に転換した被験者もいなかった。

原発性免疫不全症の治療（皮下）

PI の成人及び小児患者（49 例）を対象に GAMMAGARD LIQUID 皮下投与の有効性、忍容性及び PK を検討するために、米国で前向き、非盲検、非対照、多施設共同試験が実施された。すべての被験者に GAMMAGARD LIQUID を 3 週間又は 4 週間ごとに 12 週間静脈内投与した。試験登録前に静脈内投与を受けていた被験者は、同じ用量及び頻度で GAMMAGARD LIQUID に切り替えた。皮下免疫グロブリン投与を受けていた被験者は、皮下投与に切り替える前に受けていた静脈内投与量で GAMMAGARD LIQUID に切り替えた。12 歳以上のすべての被験者において、静脈内投与期間終了時に PK 解析を実施した。

最後の静脈内投与から 1 週間後に、各被験者は 12 週間以上、1 週間あたりの静脈内投与相当量の 130%で GAMMAGARD LIQUID の皮下投与を開始した。最初の成人被験者 15 例の PK データを使用して、皮下投与による IgG 曝露量が静脈内投与による曝露量に劣らないことを保証するために必要な用量を測定した。これらの被験者から求めた用量の中央値は静脈内投与量の 137%であり、その後すべての被験者にこの用量を 6 週間以上投与した。6 回の皮下投与後に IgG トラフ濃度を測定し、その濃度を用いて、平均値の 137%からの個体内変動を補正するために GAMMAGARD LIQUID の皮下投与量を個々に適合させた*［薬物動態（12.3）及び用法及び用量（2.1）参照］*。

すべての被験者に、この個別に調節した用量で 12 回以上の投与を行い、最後の被験者が試験を完了するまで GAMMAGARD LIQUID の皮下投与を継続した。被験者（47 例）に GAMMAGARD LIQUID を 2,294 回皮下投与した。4 例が最長 29 週間、17 例が 30～52 週間、26 例が 53 週間以上投与を受けた。本試験の静脈内投与パートを完了した 2 例は、本試験の皮下投与パートに移行しなかった。皮下投与期間の中央値は 379 日（範囲：57～477 日）であった。

皮下投与期全体を通じて有効性を評価した。16 歳以上の成人は 31 例、12 歳以上 16 歳未満の青年は 4 例、2 歳以上 12 歳未満の小児は 14 例であった。GAMMAGARD LIQUID の投与量は、体重 40 kg 以上の被験者では部位あたり 30 mL、体重 40 kg 未満の被験者では部位あたり 20 mL とした。週あたりの総投与量をその値で割り、部位数を求めた。

週間皮下投与量の平均値は 181.9 mg/kg～190.7 mg/kg（静脈内投与量の 130～137%）であった。本試験では、投与 1 回あたりの投与部位数は IgG の用量に依存し、2～10 ヵ所であった。投与の 75%において、投与部位数は 5 ヵ所以下であった。

検証済みの重篤細菌感染症が 3 件あり、すべて細菌性肺炎であった。これらの被験者は、感染症の治療のために入院を必要としなかった。GAMMAGARD LIQUID の皮下投与中の急性重篤細菌感染症の年間発現率は 0.067、99%信頼区間上限は 0.133 であり、これは患者年あたり 1 未満の細菌感染症の発現率を達成するという最低目標より低い。

GAMMAGARD LIQUID の皮下投与中の被験者における感染症及び関連事象の要約を表 17 に示す。本試験の皮下投与期間中におけるウイルス及び真菌感染を含むすべての感染症の年間発現率は、4.1 件/被験者/年であった。

表 17：感染症及び関連事象の要約

被験者数（有効性評価期） 被験者年数の合計 すべての感染症の年間発現率	47 44 4.1（95% CI 3.2～5.1） 感染症/被験者年
抗菌薬の使用§（予防又は治療）	
被験者数（%） 年間発現率	40 （85.1%） 50.2（95% CI 33.4～71.9）日／被験者年
仕事/学校/デイケアを休んだ日数又は通常の活動を行うことができない日数	
被験者数（%） 年間発現率	25 （53.2%） 4.0（95% CI 2.5～6.1）日／被験者年
感染症による入院	
被験者数（%） 年間発現率	0 （0.0%） 0.0（95% CI 0.0～0.1）日／被験者年

§ 抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬及び抗原虫薬の全身投与及び局所投与を含めた。

多巣性運動ニューロパチー（MMN）の治療

MMN 成人患者（44 例）を対象に、GAMMAGARD LIQUID の有効性及び安全性/忍容性を評価するために、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー治療中止試験が実施された。[12] 本試験では、患側手の握力[11]（ダイナモメーターを用いて測定）、及び Guy の神経学的障害尺度（GNDS）［上肢パート 6 の小区分］を検討した。[13] 被験者は登録前に既承認免疫グロブリン（既存の維持用量 0.5～2.0 g/kg/月）による治療を受けていたため、結果を未治療患者に一般化することはできない。

本試験は、3 つの安定化期、1 つの無作為化休薬期及び 1 つのクロスオーバー期の 5 つの試験期（各期は 12 週間）で構成された。GAMMAGARD LIQUID を非盲検下で試験開始時（試験期間 1）及び試験終了時（試験期間 5）に投与し、臨床的安定化を図るとともに、持越し効果を防止するために二重盲検期間の間に投与した（試験期間 3）。いずれかの二重盲検投与期に被験者の患側筋肉に及ぶ上肢機能が悪化して日常活動を行うことが困難となった場合又は患側手の握力が 50%以上低下した場合は、盲検を解除せずに直接次の GAMMAGARD LIQUID の非盲検-安定化期（「切り替えの迅速化」）に進んだ。

すべての被験者に対し、最初の安定化の間に非盲検下で GAMMAGARD LIQUID を 12 週間投与した（試験期間 1）。その後、各被験者を二重盲検法により 12 週間 GAMMAGARD LIQUID を継続

する群又はGAMMAGARD LIQUIDを中止する群及びプラセボに置き換える群に無作為に割り付けた（試験期間2）。治療に忍容性がなかった被験者は、直ちに非盲検下のGAMMAGARD LIQUIDに切り替えた。非盲検下でGAMMAGARD LIQUIDを12週間投与後（試験期間3）、被験者をクロスオーバーさせてプラセボ又はGAMMAGARD LIQUIDを12週間投与した（試験期間4）。試験期間中にプラセボを複数回投与された被験者はいなかった。試験終了時に、被験者に非盲検下でGAMMAGARD LIQUIDを12週間投与した（試験期間5）。

全体で69%（29例）の被験者が、機能悪化のためにプラセボ期間中にGAMMAGARD LIQUIDの非盲検投与への切り替えの迅速化を要したが、GAMMAGARD LIQUID投与時には切り替えなかった。GAMMAGARD LIQUIDの投与日数の中央値は84日、プラセボの投与日数の中央値は28日であった。1例（2.4%）が盲検下のGAMMAGARD LIQUIDクロスオーバー第1期中に非盲検投与に切り替えたが、プラセボ投与中には切り替えなかった（p<0.001）。

MMN患者の筋力及び機能的能力を改善又は維持するGAMMAGARD LIQUIDの有効性を実証するため、44例を評価した。

ベースラインからの低下が大幅に小さい（22.30%）ことから、治療後の患側手の平均握力においてプラセボよりもGAMMAGARD LIQUIDが優れている統計的有意性（p<0.001）が示された（22.30%、95% CI：9.92～34.67%）（表18を参照）。GAMMAGARD LIQUIDとプラセボの相対変化量の差は22.94%（95% CI：10.69～35.19）であった。

表18：クロスオーバー期間中の患側手の握力の相対変化（ANoVA）（mIntent-to-Treatデータセット）被験者数（41例）

統計	シーケンス1		シーケンス2		差
	GAMMAGARD LIQUID	プラセボ	プラセボ	**GAMMAGARD LIQUID**	**（GAMMAGARD LIQUID-プラセボ）**
N	22	22	19	20*	41
平均値（SD）	-16.36（32.84）	-30.52（29.68）	-29.19（39.95）	1.46（10.72）	22.30（39.21）
中央値	-3.90	-27.00	-25.03	-0.11	26.6

* シーケンス2の1例は外れ値と判断されたため、解析から除外した。

微細な運動能力及び近位筋力を反映するGuyの神経学的障害スコア（GNDS）[12]の上肢機能は、2.5%の水準でGAMMAGARD LIQUIDとプラセボの間に有意差が認められ、GAMMAGARD LIQUIDの方が優れていた。GNDSは多発性硬化症のために作成された、患者志向型の臨床的障害評価尺度であり、他の神経障害に適していると考えられている。

上肢のGNDSスコアによって決定されたように、被験者の35.7%はプラセボ投与中に悪化したがGAMMAGARD LIQUID投与中は悪化しなかったのに対し、11.9%はGAMMAGARD LIQUID投与中に悪化し、プラセボ投与中は悪化しなかった。この差は統計学的に有意であった（p=0.021）（表19を参照）。全体では、プラセボとGAMMAGARD LIQUIDの両方で被験者の4.8%に悪化が認められ、いずれを投与しても47.6%に悪化は認められなかった。

表 19：Guy の神経学的障害スコアの低下を示す被験者に対する McNemar 検定（Intent-to-Treat データセット）被験者数（42 例）

プラセボ投与中の悪化	15 （35.7%）
GAMMAGARD LIQUID 投与中の悪化	5 （11.9%）
両剤投与中の悪化	2 （4.8%）
悪化なし	20 （47.6%）

両治療のシーケンスから得られたデータを統合した場合、患側の手の握力の 30%以上の相対的低下は、プラセボ投与期間中には 42.9%の被験者に認められたが、GAMMAGARD LIQUID 投与期間中には認められず、GAMMAGARD LIQUID 投与期間中には 4.8%の被験者に 30%以上の低下が認められたが、プラセボ投与期間中には認められなかった。患側ではない手の握力が 30%以上相対的に低下したのは、プラセボ投与期間中の被験者の 31.0%であったが、GAMMAGARD LIQUID 投与期間中には認められなかった。GAMMAGARD LIQUID の投与期間中に 30%以上の低下が認められた被験者はいなかった。

全体的な障害の合計スコア（ODSS）は、プラセボ投与中に-7.14%（障害の悪化を示す）、GAMMAGARD LIQUID 投与中に-1.11%（障害の軽微な変化を示す）の変化がみられた。この特異的な ODSS 解析では、スコアが低いほど障害が多いことを示している。

利き手では、プラセボ期間終了時の 9 ホールペグテスト（器用さの尺度）の所要時間はベースラインと比較して 17%長かった。対照的に、GAMMAGARD LIQUID 投与期間終了時には、利き手の 9 ホールペグテストの所要時間はベースラインと比較して 1.2%長かった。利き手ではない方の手では、ベースラインと比較して、プラセボ期間終了時の 9 ホールペグテストの所要時間が 33%長く、GAMMAGARD LIQUID 投与期間終了時の所要時間が 6.7%長かった。

ベースラインと比較して、視覚アナログ尺度（VAS）により測定した被験者による身体機能の評価では、プラセボ投与中のベースラインからの平均変化率は 290%であった。被験者による身体機能の評価では、GAMMAGARD LIQUID 投与中の平均変化率が 73%であることが示された。視覚アナログ尺度スコアが高いほど、障害が重度であることを示している。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの治療

前向き、非盲検、単群、多施設共同臨床試験において、第 1 期に再発が発現し、第 2 期に GAMMAGARD LIQUID の投与を受けた計 18 例の被験者を有効性解析に組み入れた。GAMMAGARD LIQUID を 2 g/kg 体重の導入用量で投与し、その後 3 週間ごとに 6 ヵ月間維持投与を行った。GAMMAGARD LIQUID の用量は治験責任医師の判断で調節可能であった。3 週間ごとの投与間隔の調整は不可とした。すべての被験者が試験を完了した。投与を受けた全被験者を対象に有効性及び安全性を解析した。

第 2 期の有効性は奏効率に基づいて評価した。奏効例は、機能障害の改善が認められ、静脈内投与期間の終了時（6 ヵ月間）又は静脈内投与期間の最終来院時の炎症性ニューロパチーの原因及び治療（INCAT）による障害の調整スコアが静脈内投与前のベースラインから 1 ポイント以上低下した被験者と定義した。奏効例の割合は 94.4%（18 例、95% CI：74.2～99.0%）であった。6 ヵ月の時点で、18 例中 17 例（94.4%）で調整 INCAT スコアは試験参加前のベースライン値に戻った。すべての被験者（18 例）に機能的能力の改善が認められた。機能的能力は、以下の基準（調整 INCAT 障害スコアの 1 ポイント以上の低下、患側手の握力の 8 kPa 以上の増加、又は RODS の生の合計スコアの 4 ポイント以上の増加）のいずれかを満たすことに基づく複合評価項目とした。

調整 INCAT スコアの平均値は 2.1 ポイントの改善を示した。医学研究審議会（MRC）合計スコアでは平均 5.4 ポイント改善した。百分位数 Rasch-built 総合障害スケール（RODS）スコアの平均変

化量は 15.0 ポイントであった。握力は患側手で平均 13.8 kPa、患側ではない手で平均 9.8 kPa 改善した。

15 主要文献

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr. RP, Patel DD, Secord E, Sorenson RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C, Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S525-53.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(suppl 1):S1-63.
3. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Med Rev*. 2003;17:241-251.
4. Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* 2005;14:802-8.
5. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
6. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
7. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion*. 2008; 48:1598-601.
8. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tuschka PJ, Hemolysis following intravenous immune globuline therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
9. Kahwaji J, et al.; Acute hemolysis after High-Dose Intravenous Immunoglobin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. Clin J Am Soc Nephrol; 2009 (4):1993-97.
10. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. *Transfusion* 2003;43:1023-1028.
11. Shechtman O, Gestewitz L, Kimble C. Reliability and validity of the DynEx dynamometer. *J.Hand Ther*. 2005;18:339-347.
12. Hahn A., et al.; A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neurophathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2013; 18:321–330
13. Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 1999;5:223-233.

16 包装/貯法及び取扱い

GAMMAGARD LIQUID は、表示量の機能活性 IgG を含有する単回使用のボトルで提供される。本剤の包装には天然ゴムラテックスは使用されていない。

GAMMAGARD LIQUID は以下の表示で提供される。

NDC 番号	容量	グラム蛋白質
0944-2700-02	10 mL	1.0
0944-2700-03	25 mL	2.5
0944-2700-04	50 mL	5.0
0944-2700-05	100 mL	10.0
0944-2700-06	200 mL	20.0

NDC 番号	容量	グラム蛋白質
0944-2700-07	300 mL	30.0

- **凍結させないこと。**
- GAMMAGARD LIQUID は冷蔵庫又は室温で保管すること。
- **冷蔵：**2～8℃［36～46°F］で最長 36 ヵ月
- **室温：**25℃（77°F）以下で最長 24 ヵ月
- 両方の保管条件における使用期限は、外箱及びバイアルラベルに記載されている。
- 有効期限を過ぎたものは使用しないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDA が承認した患者向け添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう患者に指導すること。

以下の徴候及び症状が認められた場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者に指導すること。

- 尿量減少、急激な体重増加、体液貯留/浮腫、及び/又は息切れ *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。
- 血栓症の症状が認められた場合は、直ちに報告するよう患者に指導すること。これらの症状には、患部全体の熱感を伴う腕又は脚の疼痛及び/又は腫脹、腕又は脚の変色、原因不明の息切れ、深呼吸時に悪化する胸痛又は不快感、原因不明の頻脈、身体の片側のしびれ感又は脱力が含まれる *［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。
- 重度の頭痛、頚部硬直、傾眠状態、発熱、光過敏症、眼球運動痛、悪心及び嘔吐 *［警告及び使用上の注意（5.5）を参照］*。
- 心拍数増加、疲労、皮膚又は眼の黄変、暗色尿 *［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。
- GAMMAGARD LIQUID の投与から 1～6 時間後に生じ得る呼吸困難、胸痛、口唇又は四肢の血色不良又は発熱 *［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

GAMMAGARD LIQUID の投与開始前に、IgA 欠損症、免疫グロブリン又は他の血液製剤に対するアレルギー反応の既往歴を確認すること。アレルギー反応の既往歴がある患者は、医学的管理下で複数の治療が実施され、忍容性が確認されるまで、自宅で皮下投与してはならない。

GAMMAGARD LIQUID はヒト血漿から調製され、疾患を引き起こす可能性のある感染因子（ウイルス及び、理論的には vCJD 病原体等）を含む可能性があることを患者に説明すること。感染因子を伝染させる GAMMAGARD LIQUID の危険性は、事前曝露のための血漿提供者のスクリーニング、献血血漿の検査、また製造中の特定のウイルスの不活化又は除去により軽減されている。患者はウイルス感染に起因する可能性がある、懸念される症状を報告すること *［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。

GAMMAGARD LIQUID が麻疹、ムンプス、風疹、水痘等の生ウイルスワクチンに対する免疫反応を妨げる可能性があることを患者に伝え、ワクチン接種を受ける際にこの潜在的相互作用について医療従事者に知らせるよう患者に指示すること *［薬物相互作用（7）参照］*。

皮下投与（SC）のみ

自己投与：医師が自己投与が適切であると判断した場合、患者/介護者に対して皮下投与に関する明確な指示及び訓練を行い、自己投与が可能であることを実証すること。

- 適切な IgG 濃度を一定に維持するためには、週 1 回の皮下投与を*継続する*ことの重要性を患者が理解していることを確認する。

- 患者に治療日誌/記録をつけるよう指導する。この日誌/記録には、各投与に関する情報（時刻、日付、用量、ロット番号、反応等）を記載する。
- 軽度～中等度の局所注入部位反応（腫脹、発赤等）は皮下投与でよくみられる副作用であるが、局所反応の重症度が増した場合や数日間以上持続した場合は、担当の医療従事者に連絡するよう患者に伝えること。

製造元：

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
Lexington, MA 02421

米国ライセンス番号 1898

GAMMAGARD LIQUID®及び GAMMAGARD®は武田薬品工業株式会社である Baxalta Incorporated の登録商標である。
TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は、武田薬品工業株式会社の登録商標である。

改訂：2024 年 1 月

GLQ352

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Human normal immunoglobulin (IVIg)

One ml contains:

Human normal immunoglobulin ……100 mg
(purity of at least 98% IgG)

Each vial of 10 ml contains: 1 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 25 ml contains: 2.5 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 50 ml contains: 5 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 100 ml contains: 10 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 200 ml contains: 20 g of human normal immunoglobulin
Each vial of 300 ml contains: 30 g of human normal immunoglobulin

Distribution of IgG subclasses (approx. values):

IgG1 ≥56.9%
IgG2 ≥26.6%
IgG3 ≥3.4%
IgG4 ≥1.7%

The maximum IgA content is 140 micrograms/ml.

Produced from the plasma of human donors.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion
The solution is clear or slightly opalescent and colourless or pale yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

- Primary immunodeficiency syndromes (PID) with impaired antibody production (see section 4.4).
- Secondary immunodeficiencies (SID) in patients who suffer from severe or recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and either **proven specific antibody failure (PSAF)*** or serum IgG level of <4 g/l.

*PSAF = failure to mount at least a 2-fold rise in IgG antibody titre to pneumococcal polysaccharide and polypeptide antigen vaccines

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

- Primary immune thrombocytopenia (ITP), in patients at high risk of bleeding or prior to surgery to correct the platelet count.
- Guillain Barré syndrome.
- Kawasaki disease (in conjunction with acetylsalicylic acid; see 4.2).
- Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).
- Multifocal Motor Neuropathy (MMN).

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

The dose and dose regimen is dependent on the indication.

In replacement therapy the dose may need to be individualised for each patient dependent on the pharmacokinetic and clinical response. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients.

The following dose regimens are given as a guideline.

Replacement therapy in primary immunodeficiency syndromes

The dose regimen should achieve a trough level of IgG (measured before the next infusion) of at least 5 to 6 g/L. Three to six months are required after the initiation of therapy for equilibration (steady-state IgG levels) to occur. The recommended starting dose is 0.4-0.8 g/kg given once, followed by at least 0.2 g/kg given every three to four weeks.

The dose required to achieve a trough level of 5-6 g/L is of the order of 0.2-0.8 g/kg/month. The dose interval when steady state has been reached varies from 3-4 weeks.

IgG trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. To reduce the rate of bacterial infection, it may be necessary to increase the dose and aim for higher trough levels.

Secondary immunodeficiencies (as defined in 4.1.)

The recommended dose is 0.2-0.4 g/kg every three to four weeks.

IgG trough levels should be measured and assessed in conjunction with the incidence of infection. Dose should be adjusted as necessary to achieve optimal protection against infections, an increase may be necessary in patients with persisting infection; a dose decrease can be considered when the patient remains infection free.

Primary immune thrombocytopenia

There are two alternative treatment schedules:
- 0.8-1g/kg given on day one; this dose may be repeated once within 3 days
- 0.4 g/kg given daily for two to five days.

The treatment can be repeated if relapse occurs.

Guillain Barré syndrome

0.4 g/kg/day over 5 days (possible repeat of dosing in case of relapse).

Kawasaki Disease

2 g/kg should be administered as a single dose. Patients should receive concomitant treatment with acetylsalicylic acid.

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

Starting dose: 2 g/kg divided over 2 -5 consecutive days

Maintenance doses:
1 g/kg over 1-2 consecutive days every 3 weeks.
The treatment effect should be evaluated after each cycle; if no treatment effect is seen after 6 months, the treatment should be discontinued.
If the treatment is effective long term treatment should be subject to the physicians discretion based upon the patient response and maintenance response. The dosing and intervals may have to be adapted according to the individual course of the disease.

Multifocal Motor Neuropathy (MMN)

Starting dose: 2 g/kg given over 2-5 consecutive days.

Maintenance dose: 1 g/kg every 2 to 4 weeks or 2 g/kg every 4 to 8 weeks over 2-5 days.
The treatment effect should be evaluated after each cycle; if no treatment effect is seen after 6 months, the treatment should be discontinued.
If the treatment is effective long term treatment should be subject to the physicians discretion based upon the patient response and maintenance response. The dosing and intervals may have to be adapted according to the individual course of the disease.

The dose recommendations are summarised in the following table:

Indication	**Dose**	**Frequency of injections**
Replacement therapy in primary immunodeficiency	starting dose: 0.4-0.8 g/kg maintenance dose: 0.2-0.8 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
Replacement therapy in secondary immunodeficiency	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
<u>Immunomodulation:</u>		
Primary immune thrombocytopenia	0.8-1 g/kg or 0.4 g/kg/d	on day 1, possibly repeated once within 3 days for 2-5 days
Guillain Barré syndrome	0.4 g/kg/d	for 5 days
Kawasaki disease	2 g/kg	in one dose in association with acetylsalicylic acid

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)	starting dose 2g/kg maintenance dose: 1g/kg	In divided doses over 2-5 days every 3 weeks over 1-2 days
Multifocal Motor Neuropathy (MMN)	starting dose: 2 g/kg maintenance dose: 1 g/kg or 2 g/kg	given over 2-5 days every 2-4 weeks or every 4-8 weeks over 2-5 days

Paediatric population

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

Hepatic impairment

No evidence is available to require a dose adjustment.

Renal impairment

No dose adjustment unless clinically warranted, see section 4.4.

Elderly

No dose adjustment unless clinically warranted, see section 4.4.

Method of administration

For intravenous use.
Human normal immunoglobulin should be infused intravenously at an initial rate of 0.5 ml/kg BW/hr for 30 minutes. If well tolerated (see section 4.4), the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 6 ml/kg BW/hr. Clinical data obtained from a limited number of patients also indicate that adult PID patients may tolerate an infusion rate of up to 8 ml/kg BW/hr. For further precautions for use see section 4.4.

If dilution prior to infusion is required, KIOVIG may be diluted with 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5% immunoglobulin). For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

Any infusion-related adverse events should be treated by lowering infusion rates or by stopping the infusion.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Hypersensitivity to human immunoglobulins, especially in patients with antibodies against IgA.

Patients with selective IgA deficiency who developed antibodies to IgA, as administering an IgA containing product can result in anaphylaxis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infusion reaction

Certain severe adverse reactions (e.g. headache, flushing, chills, myalgia, wheezing, tachycardia, lower back pain, nausea, and hypotension) may be related to the rate of infusion. The recommended infusion rate given under section 4.2 must be closely followed. Patients must be closely monitored and carefully observed for any symptoms throughout the infusion period.
Certain adverse reactions may occur more frequently

- in case of high rate of infusion
- in patients who receive human normal immunoglobulin for the first time or, in rare cases, when the human normal immunoglobulin product is switched or when there has been a long interval since the previous infusion.
- in patients with an untreated infection or underlying chronic inflammation.

Precautions for use

Potential complications can often be avoided by ensuring that patients:

- are not sensitive to human normal immunoglobulin by initially injecting the product slowly (0.5 ml/kg BW/hr);
- are carefully monitored for any symptoms throughout the infusion period. In particular, patients naive to human normal immunoglobulin, patients switched from an alternative IVIg product or when there has been a long interval since the previous infusion should be monitored at the hospital during the first infusion and for the first hour after the first infusion, in order to detect potential adverse signs. All other patients should be observed for at least 20 minutes after administration.

In all patients, IVIg administration requires:

- adequate hydration prior to the initiation of the infusion of IVIg
- monitoring of urine output
- monitoring of serum creatinine levels
- monitoring for signs and symptoms of thrombosis
- assessment of blood viscosity in patients at risk for hyperviscosity
- avoidance of concomitant use of loop diuretics (see 4.5).

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

If dilution of KIOVIG to lower concentrations is required for patients suffering from diabetes mellitus, the use of 5% glucose solution for dilution may have to be reconsidered.

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions are rare.

Anaphylaxis can develop in patients

- with undetectable IgA who have anti-IgA antibodies
- who had tolerated previous treatment with human normal immunoglobulin

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Thromboembolism

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

Hyperproteinemia, increased serum viscosity and subsequent relative pseudohyponatremia may occur in patients receiving IVIg therapy. This should be taken into account by physicians, since initiation of treatment for true hyponatremia (i.e. decreasing serum free water) in these patients may lead to a further increase in serum viscosity and a possible predisposition to thromboembolic events.

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

Acute renal failure

Cases of acute renal failure have been reported in patients receiving IVIg therapy. These include acute renal failure, acute tubular necrosis, proximal tubular nephropathy and osmotic nephrosis. In most cases, risk factors have been identified, such as pre-existing renal insufficiency, diabetes mellitus, hypovolaemia, overweight, concomitant nephrotoxic medicinal products, age over 65, sepsis, hyperviscosity or paraproteinemia.

Renal parameters should be assessed prior to infusion of IVIg, particularly in patients judged to have a potential increased risk for developing acute renal failure, and again at appropriate intervals. In patients at risk for acute renal failure, IVIg products should be administered at the minimum rate of infusion and dose practicable. In case of renal impairment, IVIg discontinuation should be considered.

While these reports of renal dysfunction and acute renal failure have been associated with the use of many of the licensed IVIg products containing various excipients such as sucrose, glucose and maltose, those containing sucrose as a stabiliser accounted for a disproportionate share of the total number. In patients at risk, the use of IVIg products that do not contain these excipients may be considered. KIOVIG does not contain sucrose, maltose or glucose.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

In patients receiving IVIg, there have been reports of acute non-cardiogenic pulmonary edema (Transfusion Related Acute Lung Injury, (TRALI) in patients administered IVIg (including KIOVIG). TRALI is characterised by severe hypoxia, dyspnoea, tachypnoea, cyanosis, fever and hypotension. Symptoms of TRALI typically develop during or within 6 hours of a transfusion, often within 1-2 hours. Therefore, IVIg recipients must be monitored for and IVIg infusion must be immediately stopped in case of pulmonary adverse reactions. TRALI is a potentially lifethreatening condition requiring immediate intensive-care-unit management.

Aseptic meningitis syndrome (AMS)

Aseptic meningitis syndrome has been reported to occur in association with IVIg treatment. The syndrome usually begins within several hours to 2 days following IVIg treatment. Cerebrospinal fluid studies are frequently positive with pleocytosis up to several thousand cells per mm^3, predominantly

from the granulocytic series, and elevated protein levels up to several hundred mg/dL. AMS may occur more frequently in association with high-dose (2 g/kg) IVIg treatment.

Patients exhibiting such signs and symptoms should receive a thorough neurological examination, including CSF studies, to rule out other causes of meningitis.

Discontinuation of IVIg treatment has resulted in remission of AMS within several days without sequelae.

From post-marketing data with KIOVIG no clear correlation of AMS to higher doses was observed. Higher incidences of AMS were seen in women.

Haemolytic anaemia

IVIg products can contain blood group antibodies that may act as haemolysins and induce *in vivo* coating of red blood cells with immunoglobulin, causing a positive direct antiglobulin reaction (Coombs' test) and, rarely, haemolysis. Haemolytic anaemia can develop subsequent to IVIg therapy due to enhanced red blood cells (RBC) sequestration. IVIg recipients should be monitored for clinical signs and symptoms of haemolysis. (See section 4.8.)

Neutropenia/Leukopenia

A transient decrease in neutrophil count and/or episodes of neutropenia, sometimes severe, have been reported after treatment with IVIgs. This typically occurs within hours or days after IVIg administration and resolves spontaneously within 7 to 14 days.

Interference with serological testing

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

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

Administration of KIOVIG can lead to false positive readings in assays that depend on detection of beta-D-glucans for diagnosis of fungal infections. This may persist during the weeks following infusion of the product.

Transmissible agents

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

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as HIV, HBV and HCV, and for the non-enveloped viruses HAV and parvovirus B19.

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

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Paediatric population

There are no paediatric specific risks with regard to any of the above adverse events. Paediatric patients may be more susceptible to volume overload (see Section 4.9).

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interactions

Live attenuated virus vaccines

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

Dilution of KIOVIG with a 5% glucose solution may result in increased blood glucose levels.

Loop diuretics

Avoidance of concomitant use of loop diuretics.

Paediatric population

The listed interactions apply both to adults and children.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

Breast-feeding

Immunoglobulins are excreted into the milk and may contribute to protecting the neonate from pathogens which have a mucosal portal of entry. No negative effects on the breastfed newborn/infants are anticipated.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse reactions such as chills, headache, dizziness, fever, vomiting, allergic reactions, nausea, arthralgia, low blood pressure and moderate low back pain may occur occasionally.

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

Cases of reversible aseptic meningitis and rare cases of transient cutaneous reactions (including cutaneous lupus erythematosus - frequency unknown) have been observed with human normal immunoglobulin. Reversible haemolytic reactions have been observed in patients, especially those with blood groups A, B, and AB. Rarely, haemolytic anaemia requiring transfusion may develop after high dose IVIg treatment (see also Section 4.4).

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

Very rarely: Thromboembolic reactions such as myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, and deep vein thromboses.

Cases of Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI).

Tabulated list of adverse reactions

The tables presented below are according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Table 1 shows the adverse reactions from clinical trials and Table 2 shows the post-marketing ARs.

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1
Frequency of Adverse Reactions (ADRs) in clinical studies with KIOVIG

MedDRA System Organ Class (SOC)	Adverse reaction	Frequency
Infections and infestations	Bronchitis, nasopharyngitis	Common
	Chronic sinusitis, fungal infection, infection, kidney infection, sinusitis, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, bacterial urinary tract infection, meningitis aseptic	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia, lymphadenopathy	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity, anaphylactic reaction	Uncommon
Endocrine disorders	Thyroid disorder	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Common
Psychiatric disorders	Insomnia, anxiety	Common
	Irritability	Uncommon
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Dizziness, migraine, paresthesia, hypoesthesia	Common

Table 1 Frequency of Adverse Reactions (ADRs) in clinical studies with KIOVIG		
MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse reaction**	**Frequency**
	Amnesia, dysarthria, dysgeusia, balance disorder, tremor	Uncommon
Eye disorders	Conjunctivitis	Common
	Eye pain, eye swelling	Uncommon
Ear and labyrinth disorders	Vertigo, fluid in middle ear	Uncommon
Cardiac disorders	Tachycardia	Common
Vascular disorders	Hypertension	Very common
	Flushing	Common
	Peripheral coldness, phlebitis	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough, rhinorrhoea, asthma, nasal congestion, oropharyngeal pain, dyspnea	Common
	Oropharyngeal swelling	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very common
	Diarrhoea, vomiting, abdominal pain, dyspepsia	Common
	Abdominal distension	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Very common
	Contusion, pruritus, urticaria, dermatitis, erythema	Common
	Angioedema, acute urticaria, cold sweat, photosensitivity reaction, night sweats, hyperhidrosis	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain, arthralgia, pain in extremity, myalgia, muscle spasms, muscular weakness	Common
	Muscle twitching	Uncommon
Renal and urinary disorders	Proteinuria	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Local reactions (e.g. infusion site pain/swelling/reaction/pruritus), pyrexia, fatigue	Very common
	Chills, edema, influenza-like illness, chest discomfort, chest pain, asthenia, malaise, rigors	Common
	Chest tightness, feeling hot, burning sensation, swelling	Uncommon
Investigations	Blood cholesterol increased, blood creatinine increased, blood urea increased, white blood cell count decreased, alanine aminotransferase increased, haematocrit decreased, red blood cell count decreased, respiratory rate increased	Uncommon

Table 2 Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)		
MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse reaction**	**Frequency**
Blood and lymphatic system disorders	Haemolysis	Not known
Immune system disorders	Anaphylactic shock	Not known
Nervous system disorders	Transient ischemic attack, cerebral vascular accident	Not known
Cardiac disorders	Myocardial infarction	Not known
Vascular disorders	Hypotension, deep vein thrombosis	Not known
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pulmonary embolism, pulmonary edema	Not known

Table 2 Post-Marketing Adverse Reactions (ARs)		
MedDRA System Organ Class (SOC)	**Adverse reaction**	**Frequency**
Investigations	Coombs direct test positive, oxygen saturation decreased	Not known
Injury, poisoning and procedural complications	Transfusion-related acute lung injury	Not known

Description of selected adverse reactions

Muscle twitching and weakness were reported only in patients with MMN.

Paediatric population

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are the same as in adults.

Reporting of suspected adverse reactions

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

For safety with respect to transmissible agents, see section 4.4.

4.9 Overdose

Overdose may lead to fluid overload and hyperviscosity, particularly in patients at risk, including elderly patients or patients with cardiac or renal impairment (see section 4.4).

Paediatric population

Smaller children below the age of 5 years may be particularly susceptible to volume overload. Therefore, dosing should be carefully calculated for this population. In addition, children with Kawasaki Disease are at especially high risk due to underlying cardiac compromise so dose and rate of administration should be carefully controlled.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: immune sera and immunoglobulins: immunoglobulins, normal human, for intravascular administration, ATC code: J06BA02

Human normal immunoglobulin contains mainly immunoglobulin G (IgG) with a broad spectrum of antibodies against infectious agents.

Human normal immunoglobulin contains the IgG antibodies present in the normal population. It is usually prepared from pooled plasma from not fewer than 1000 donations. It has a distribution of immunoglobulin G subclasses closely proportional to that in native human plasma. Adequate doses of this medicinal product may restore abnormally low immunoglobulin G levels to the normal range.

The mechanism of action in indications other than replacement therapy is not fully elucidated, but includes immunomodulatory effects.

Paediatric population

There are no theoretical or observed differences in the action of immunoglobulins in children compared to adults.

5.2 Pharmacokinetic properties

Human normal immunoglobulin is immediately and completely bioavailable in the recipient's circulation after intravenous administration. It is distributed relatively rapidly between plasma and extravascular fluid; after approximately 3 to 5 days equilibrium is reached between the intra- and extravascular compartments.

Pharmacokinetic parameters for KIOVIG were determined in the two clinical studies in PID patients performed in Europe and the US. In these studies, a total of 83 subjects at least 2 years of age were treated with doses of 300 to 600 mg/kg body weight every 21 to 28 days for 6 to 12 months. The median IgG half-life after administration of KIOVIG was 32.5 days. This half-life may vary from patient to patient, in particular in primary immunodeficiency. Pharmacokinetic parameters for the product are summarized in the table below. All parameters were analysed separately for three age groups, children (below 12 years, n=5), adolescents (13 to 17 years, n=10), and adults (above 18 years of age, n=64). The values obtained in the studies are comparable to parameters reported for other human immunoglobulins.

Summary of KIOVIG pharmacokinetic parameters						
Parameter	**Children (12 years or below)**		**Adolescents (13 to 17 years)**		**Adults (18 years or above)**	
	Median	**95% CI***	**Median**	**95% CI**	**Median**	**95% CI**
Terminal half-life (days)	41.3	20.2 to 86.8	45.1	27.3 to 89.3	31.9	29.6 to 36.1
C_{min} (mg/dl)/(mg/kg) (trough level)	2.28	1.72 to 2.74	2.25	1.98 to 2.64	2.24	1.92 to 2.43
C_{max} (mg/dl)/(mg/kg) (peak level)	4.44	3.30 to 4.90	4.43	3.78 to 5.16	4.50	3.99 to 4.78
In-vivo recovery (%)	121	87 to 137	99	75 to 121	104	96 to 114
Incremental recovery (mg/dl)/(mg/kg)	2.26	1.70 to 2.60	2.09	1.78 to 2.65	2.17	1.99 to 2.44
$AUC_{0\text{-}21d}$ (g·h/dl) (area under the curve)	1.49	1.34 to 1.81	1.67	1.45 to 2.19	1.62	1.50 to 1.78

*CI – Confidence Interval

IgG and IgG-complexes are broken down in cells of the reticuloendothelial system.

5.3 Preclinical safety data

Immunoglobulins are normal constituents of the human body.

The safety of KIOVIG has been demonstrated in several non-clinical studies. Non-clinical data reveal no special risk for humans based on conventional studies of safety pharmacology and toxicity.

Studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, and toxicity to reproduction in animals are impracticable due to induction of and interference by developing antibodies to heterologous proteins. Since clinical experience provides no evidence for carcinogenic potential of immunoglobulins, no experimental studies in heterogeneous species were performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycine
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products, nor with any other IVIg products.

6.3 Shelf life

2 years.

If dilution to lower concentrations is required, immediate use after dilution is recommended.
The in-use stability of KIOVIG after dilution with a 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5%) immunoglobulin has been demonstrated for 21 days at 2°C to 8°C as well as 28°C to 30°C; however, these studies did not include the microbial contamination and safety aspect.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10, 25, 50, 100, 200 or 300 ml of solution in a vial (Type I glass) with a stopper (bromobutyl).
Pack size: 1 vial

Not all presentations may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The product should be brought to room or body temperature before use.

If dilution is required, 5% glucose solution is recommended. For obtaining an immunoglobulin solution of 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ml (10%) should be diluted with an equal volume of the glucose solution. It is recommended that during dilution the risk of microbial contamination is minimised.

The product should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The solution should be clear or slightly opalescent and colourless or pale yellow. Solutions that are cloudy or have deposits should not be used.

KIOVIG should only be administered intravenously. Other routes of administration have not been evaluated.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 19 January 2006
Date of latest renewal: 06 December 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION/THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Not applicable.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

Not applicable.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION/THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES

Not applicable.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (1G, 2.5G, 5G, 10G, 20G AND 30G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion (10%)
human normal immunoglobulin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Human protein, 100 mg/ml, at least 98% is IgG.

Maximum immunoglobulin A (IgA) content: 140 micrograms/ml.
1 g / 10 ml
2.5 g / 25 ml
5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml
30 g / 300 ml

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycine
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for infusion (10%)
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.
Do not freeze.
Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/329/001 1 g / 10 ml
EU/1/05/329/002 2.5 g / 25 ml
EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml
EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml
EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml
EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

KIOVIG

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

National unique code included.

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

VIAL LABEL (5G, 10G, 20G AND 30G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
human normal immunoglobulin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Human protein, 100 mg/ml, at least 98% is IgG.

Maximum immunoglobulin A (IgA) content: 140 micrograms/ml.

5 g / 50 ml
10 g / 100 ml
20 g / 200 ml
30 g / 300 ml

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycine
Water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for infusion (10%)
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.
Do not freeze.
Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/329/003 5 g / 50 ml
EU/1/05/329/004 10 g / 100 ml
EU/1/05/329/005 20 g / 200 ml
EU/1/05/329/006 30 g / 300 ml

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

National unique code included.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL (1G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
human normal immunoglobulin
Intravenous use.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 g / 10 ml

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL (2.5G)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
human normal immunoglobulin
Intravenous use.

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

3. EXPIRY DATE

EXP:

4. BATCH NUMBER

Lot:

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 g / 25 ml

6. OTHER

Do not store above 25°C.
Do not freeze.
Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

KIOVIG 100 mg/ml solution for infusion
human normal immunoglobulin

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What KIOVIG is and what it is used for
2. What you need to know before you use KIOVIG
3. How to use KIOVIG
4. Possible side effects
5. How to store KIOVIG
6. Contents of the pack and other information

1. What KIOVIG is and what it is used for

KIOVIG belongs to a class of medications called immunoglobulins. These medicines contain human antibodies, which are also present in your blood. Antibodies help your body to fight infections. Medicines like KIOVIG are used in patients who do not have enough antibodies in their blood and tend to get frequent infections. They can also be used in patients who need additional antibodies for the cure of certain inflammatory disorders (autoimmune diseases).

KIOVIG is used for

Treatment of patients who do not have sufficient antibodies (replacement therapy). There are two groups:

1. Patients with inborn lack of antibody production (primary immunodeficiency syndromes).
2. Patients with secondary immunodeficiencies (SID) who suffer from severe or recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and either **proven specific antibody failure (PSAF)*** or serum IgG level of <4 g/l.

*PSAF = failure to mount at least a 2-fold rise in IgG antibody titre to pneumococcal polysaccharide and polypeptide antigen vaccines

Treatment of patients with certain inflammatory disorders (immunomodulation). There are five groups:

1. Patients who do not have enough blood platelets (primary immune thrombocytopenia, ITP), and who are at high risk of bleeding or will have surgery in the near future.
2. Patients with a disease that is associated with multiple inflammations of the nerves in the whole body (Guillain Barré syndrome).
3. Patients with a disease which results in multiple inflammations of several organs of the body (Kawasaki disease).
4. Patients who suffer from a rare condition characterized by slow progressive asymmetrical weakness of limbs without sensory loss (multifocal motor neuropathy, MMN).

5. Patients who suffer from chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).

2. What you need to know before you use KIOVIG

Do not use KIOVIG

if you are allergic to immunoglobulins or to any other ingredients of this medicine (listed in section 6).

For example, if you have an immunoglobulin A deficiency, you may have antibodies against immunoglobulin A in your blood. Since KIOVIG contains trace amounts of immunoglobulin A (less than 0.14 mg/ml), you might get an allergic reaction.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using KIOVIG.

How long monitoring is required during the infusion

- You will be carefully observed during the infusion period with KIOVIG to make sure that you do not suffer a reaction. Your doctor will make sure that the rate at which KIOVIG is infused is suitable for you.
- If KIOVIG is administered at a high rate, if you suffer from a condition with low antibody levels in your blood (hypo- or agammaglobulinemia), if you have not received this medicine before or if there has been a long interval (e.g. several weeks) since you last received it, there may be a higher risk of side effects. In such cases, you will be closely monitored during your infusion and for an hour after your infusion has stopped.
- If you have already received KIOVIG previously and received the last treatment recently, then you will only be observed during the infusion and for at least 20 minutes after your infusion.

When slowing or stopping the infusion may be required

In rare cases your body may have previously reacted to specific antibodies and therefore will be sensitive to medicines containing antibodies. This may happen particularly if you suffer from immunoglobulin A deficiency. In these rare cases, you may get allergic reactions such as a sudden fall in blood pressure or shock even if you have already received treatment with medicines containing antibodies in the past.

If you experience a reaction during the infusion of KIOVIG, tell your doctor immediately. Depending on your doctor's decision the rate of infusion can be slowed or the infusion can be stopped altogether.

Special patient groups

- Your doctor will take special care if you are overweight, elderly, diabetic, or if you suffer from high blood pressure, low blood volume (hypovolaemia), or problems with your blood vessels (vascular diseases). In these conditions, immunoglobulins may increase the risk of cardiac infarction, stroke, lung embolism, or deep vein thrombosis, although only in very rare cases. Tell your doctor if you are diabetic. Although KIOVIG does not contain sugar, it may be diluted with a special sugar solution (5% glucose), which could affect your blood sugar level.
- Your doctor will also take special care if you have or had previously problems with your kidneys, or if you receive medicinal products that may harm your kidney (nephrotoxic medicinal products), as there is a very rare chance of acute kidney failure.
  Please tell your doctor if you have a kidney disorder. Your doctor will choose the appropriate intravenous immunoglobulin for you.

Information on the source material of KIOVIG

KIOVIG is made from human plasma (the liquid part of blood). When medicines are made from human blood or plasma, a number of measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections. Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood or plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken for the manufacture of KIOVIG are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, and for the non-enveloped hepatitis A virus and parvovirus B19. KIOVIG also contains certain antibodies that can prevent an infection with hepatitis A virus and parvovirus B19.

Other medicines and KIOVIG

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, or have recently taken or might take any other medicines.

If you have received a vaccination during the last six weeks and up to three months, the infusion of immunoglobulins like KIOVIG may impair the effect of some live virus vaccines such as measles, rubella, mumps and chicken pox. Therefore, after receiving immunoglobulins you may have to wait up to 3 months before receiving your live-attenuated vaccine. You may have to wait for up to 1 year after receiving immunoglobulins before you receive your measles vaccine.

Effects on blood tests

KIOVIG contains a wide variety of different antibodies, some of which can affect blood tests. If you have a blood test after receiving KIOVIG, please inform the person taking your blood or your doctor that you have received the medication.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
- No clinical trials have been made with KIOVIG in pregnant or breast-feeding women. However, medicines that contain antibodies have been used in pregnant or breast-feeding women, and it has been shown that there are no harmful effects on the course of pregnancy or the baby to be expected.
- If you are breast-feeding and receive KIOVIG, the antibodies of the medicine can also be found in the breast milk. Therefore, your baby may be protected from certain infections.

Driving and using machines

Patients may experience reactions (for example dizziness or nausea) during the treatment with KIOVIG, which might affect the ability to drive and use machines. If this happens, you should wait until the reactions have disappeared.

3. How to use KIOVIG

KIOVIG is intended for intravenous administration (infusion into a vein). It is given to you by your doctor or nurse. Dose and frequency of the infusion will vary depending on your condition and your body weight.

At the beginning of your infusion you will receive KIOVIG at a slow rate. Dependent on how comfortable you are, your doctor may then gradually increase the infusion rate.

Use in children and adolescents

The same indications, dose and frequency of infusion as for adults apply for children and adolescents (age 0 to 18).

If you use more KIOVIG than you should

If you get more KIOVIG than you should, your blood may become too thick (hyperviscous). This could particularly happen when you are a patient at risk, e.g. an elderly patient or a patient having problems with your kidneys. Be sure that you take adequate fluids so you are not dehydrated and notify your physician if you are known to have medical problems.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Certain side effects, e.g. headache or flushing, may be reduced by slowing the infusion rate.

Below is a list of side effects reported with KIOVIG:

- Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):
  Headache, high blood pressure, nausea, rash, local reactions (e.g. pain and swelling or other reactions at the infusion site), fever, tiredness.
- Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):
  Bronchitis, common cold, low red blood cell count, swollen lymph glands, decreased appetite, difficulty in sleeping, anxiety, dizziness, migraine, numbness or tingling of the skin or of a limb, reduced sense of touch, eye inflammation, rapid heartbeat, flushing, cough, runny nose, chronic cough or wheezing (asthma), stuffy nose, sore throat, shortness of breath, diarrhoea, vomiting, abdominal pain, indigestion, contusion, itchingand hives, dermatitis, reddened skin, pain in your back, pain in your joints, pain in your arms or legs, muscle pain, muscle cramps, muscular weakness, chills, accumulation of fluid under the skin, influenza-like illness, pain or discomfort in the chest, lack of strength or feeling of weakness, indisposition, shaking chills.
- Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):
  Chronic infection of the nose, fungal infections, various infections (of the nose and throat, kidney or bladder), sterile inflammation of the layers lining the brain, serious allergic reactions, disorder of the thyroid, excessive response to stimuli, memory impairment, difficulty in speaking, unusual taste in the mouth, impaired balance, involuntary trembling, eye pain or swelling, vertigo, fluid in middle ear, peripheral coldness, vein inflammation, ear and throat swelling, abdominal distension, rapid swelling of the skin, acute inflammation of the skin, cold sweat, increased reaction of the skin to sunlight, excessive sweating also during sleep, muscle twitching, excess of serum protein in the urine, chest tightness, feeling hot, burning sensation, swelling, increased rate of breathing, changes to blood test results.
- Frequency not known (cannot be estimated from available data):
  Destruction of red blood cells, life-threatening allergic shock, transient stroke, stroke, low blood pressure, heart attack, blood clot in a major vein, blood clot in the main artery of the lung, accumulation of fluid in the lung, positive result of Coombs test, decreased oxygen saturation in blood, transfusion-related acute lung injury.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store KIOVIG

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is printed on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not use this medicine if you notice particulate matter or discolouration.
- Do not store above 25°C.
- Do not freeze.
- Keep the container in the outer carton in order to protect from light.

6. Contents of the pack and other information

What KIOVIG contains

- The active substance of KIOVIG is human normal immunoglobulin.
- 1 ml of KIOVIG contains 100 mg of human protein of which at least 98% is immunoglobulin G (IgG).
- The other ingredients (excipients) are glycine and water for injections.

What KIOVIG looks like and contents of the pack

KIOVIG is a solution for infusion in vials of 10, 25, 50, 100, 200 or 300 ml. The solution is clear or slightly opalescent and colourless or pale-yellow.
Not all presentations may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

Manufacturer
Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Takeda HELLAS SA
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

This leaflet was last revised in .

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/

The following information is intended for healthcare professionals only:

Method of administration

- KIOVIG must only be administered intravenously. Other routes of administration have not been evaluated.
- KIOVIG should be infused intravenously at an initial rate of 0.5 ml/kg bodyweight/hour for 30 minutes. If well tolerated, the rate of administration may gradually be increased to a maximum of 6 ml/kg bodyweight/hour. Clinical data obtained from a limited number of patients also indicate that adult PID patients may tolerate an infusion rate of up to 8 ml/kg BW/hr.
- If dilution to lower concentrations is required prior to infusion, KIOVIG may be diluted with 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5% immunoglobulin).
- Any infusion-related adverse events should be treated by lowering infusion rates or by stopping the infusion.

Special precautions

- Any infusion-related adverse events should be treated by lowering the infusion rate or by stopping the infusion.
- It is recommended that every time KIOVIG is administered, the name and batch number of the product is recorded.

Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Special precautions for storage

- After dilution to lower concentrations, immediate use is recommended. The in-use stability of KIOVIG after dilution with a 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5% immunoglobulin) has been demonstrated for 21 days at 2°C to 8°C as well as at 28°C to 30°C; however, these studies did not include the microbial contamination and safety aspects.

Instructions for handling and disposal

- The product must be brought to room or body temperature before use.
- KIOVIG should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Only clear to slightly opalescent and colourless to pale yellow solutions are to be administered. Do not use if particulate matter or discolouration is observed.
- If dilution is required, 5% glucose solution is recommended. For obtaining an immunoglobulin solution of 50 mg/ml (5%), KIOVIG 100 mg/ml (10%) should be diluted with an equal volume of the glucose solution. It is recommended that during dilution the risk of microbial contamination is minimised.
- Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Dose recommendations

Indication	Dose	Frequency of injections
Replacement therapy in primary immunodeficiency	starting dose: 0.4-0.8 g/kg maintenance dose: 0.2-0.8 g/kg	 every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
Replacement therapy in secondary immunodeficiency	0.2-0.4 g/kg	every 3-4 weeks to obtain IgG trough level of at least 5-6 g/l
<u>Immunomodulation:</u>		
Primary immune thrombocytopenia	0.8-1 g/kg or 0.4 g/kg/d	on day 1, possibly repeated once within 3 days for 2-5 days
Guillain Barré syndrome	0.4 g/kg/d	for 5 days
Kawasaki disease	2 g/kg	in one dose in association with acetylsalicylic acid
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)	Starting dose 2g/kg maintenance dose 1g/kg	In divided doses over 2-5 days Every 3 weeks over 1-2 days
Multifocal Motor Neuropathy (MMN)	starting dose: 2 g/kg maintenance dose: 1 g/kg	given over 2-5 days every 2-4 weeks

	or 2 g/kg	or every 4-8 weeks over 2-5 days

付録 I

製品概要

1. 医薬品名

KIOVIG 点滴静注液 100 mg/mL

2. 組成・性状

人免疫グロブリン［静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）］

1mL 中に下記の成分を含有する：

人免疫グロブリン.....100 mg
［純度 98%以上の免疫グロブリン G（IgG）］

10 mL バイアル 1 本中に 1 g の人免疫グロブリンを含有する
25 mL バイアル 1 本中に 2.5 g の人免疫グロブリンを含有する
50 mL バイアル 1 本中に 5 g の人免疫グロブリンを含有する
100 mL バイアル 1 本中に 10 g の人免疫グロブリンを含有する
200 mL バイアル 1 本中に 20 g の人免疫グロブリンを含有する
300 mL バイアル 1 本中に 30 g の人免疫グロブリンを含有する

IgG サブクラスの分布（概算値）：

IgG1≧56.9%
IgG2≧26.6%
IgG3≧3.4%
IgG4≧1.7%

免疫グロブリン A（IgA）の最大含量は 140 マイクログラム/mL である。

ヒト献血者の血漿から製造される。

添加剤の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

点滴静注液
本剤は澄明又はわずかに乳白光を呈する無色ないし淡黄色の液剤である。

4. 臨床的特徴

4.1 効能又は効果

以下の成人及び小児・青年（0～18 歳）における補充療法：

- 抗体産生障害を伴う原発性免疫不全症候群（PID）（4.4 項参照）
- 高度又は反復性感染に罹患し、抗菌薬治療が無効であり、**特異的抗体不全（PSAF）*** 又は血清 IgG 濃度 4 g/L 未満のいずれかが**証明されている**患者における続発性免疫不全症（SID）。

* PSAF = 肺炎球菌多糖体ワクチン及びポリペプチド抗原ワクチンに対する IgG 抗体価が 2 倍以上に上昇しなかった

以下の成人及び小児・青年（0～18 歳）における免疫調節：

- 出血リスクが高い患者又は血小板数を是正する外科手術前の患者における一次性免疫性血小板減少症（ITP）。
- ギラン・バレー症候群。
- 川崎病（アセチルサリチル酸併用、4.2 項参照）。
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）。
- 多巣性運動ニューロパチー（MMN）。

4.2 用法及び用量

補充療法は、免疫不全症治療の経験を有する医師の監督下で開始し、モニタリングすること。

用量

用量及び投与レジメンは適応症によって異なる。

補充療法では、薬物動態及び臨床反応に応じて各患者の用量を個別化する必要がある場合がある。体重に基づく用量は、過少体重又は過体重の患者では調節を必要とする場合がある。

以下の投与レジメンをガイドラインとして示す。

原発性免疫不全症候群における補充療法

投与レジメンは、少なくとも 5～6 g/L の IgG トラフ濃度（次回の注入前に測定）を達成するものとする。平衡化（定常状態の IgG 濃度）が生じるには、治療開始後 3～6 ヵ月が必要である。推奨開始用量は 0.4～0.8 g/kg の単回投与であり、その後は 3～4 週間ごとに少なくとも 0.2 g/kg を投与する。

トラフ濃度 5～6 g/L を達成するために必要な用量は、約 0.2～0.8 g/kg/月である。定常状態に達した場合の投与間隔は 3～4 週間である。

IgG トラフ濃度を測定し、感染の発現率と併せて評価すべきである。細菌感染率を低下させるためには、用量を増量し、より高いトラフ濃度を目指す必要があると考えられる。

続発性免疫不全症（4.1 に定義）

推奨用量は 0.2～0.4 g/kg を 3～4 週間ごとに投与する。

IgG トラフ濃度を測定し、感染の発現率と併せて評価すべきである。感染に対する最適な予防効果を得るために必要に応じて用量を調節すべきであり、感染が持続している患者では増量が必要となることがある。患者が感染を発症していない場合は、用量減量を検討してもよい。

一次性免疫性血小板減少症

以下の 2 つの代替治療スケジュールがある：

- 1 日目に 0.8～1 g/kg を投与し、この用量を 3 日以内に 1 回反復投与
- 0.4 g/kg を 1 日 1 回、2～5 日間投与。

再発した場合は治療を繰り返すことができる。

ギラン・バレー症候群

5 日間にわたり 0.4 g/kg/日（再発した場合は反復投与してもよい）

川崎病

2 g/kg を単回投与する。患者にはアセチルサリチル酸を併用投与すること。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）

開始用量：2 g/kg を 2～5 日間連続で分割投与

維持用量：
1 g/kg を 3 週間ごとに 1～2 日間連続で投与。
各サイクル後に治療効果を評価する。6 ヵ月後に治療効果が認められない場合は、治療を中止すること。
治療が有効である場合、長期治療は患者の反応及び維持用量に対する反応に基づいて医師の判断に委ねられるべきである。投与量及び投与間隔は、疾患の個々の経過に応じて調整する必要がある。

多巣性運動ニューロパチー（MMN）

開始用量：2 g/kg を 2～5 日間連続で投与。

維持用量：2～4 週間ごとに 1 g/kg 又は 4～8 週間ごとに 2～5 日間かけて 2 g/kg を投与。
各サイクル後に治療効果を評価する。6 ヵ月後に治療効果が認められない場合は、治療を中止すること。
治療が有効である場合、長期治療は患者の反応及び維持用量に対する反応に基づいて医師の判断に委ねられるべきである。投与量及び投与間隔は、疾患の個々の経過に応じて調整する必要がある。

推奨用量を下表に要約する：

適応疾患	**用量**	**投与頻度**
原発性免疫不全症における補充療法	開始用量：0.4～0.8 g/kg 維持用量：0.2～0.8 g/kg	 IgG トラフ濃度が 5～6 g/L 以上になるまで 3～4 週間ごと
続発性免疫不全症における補充療法	0.2～0.4 g/kg	IgG トラフ濃度が 5～6 g/L 以上になるまで 3～4 週間ごと
<u>免疫調節：</u>		
一次性免疫性血小板減少症	0.8～1 g/kg 又は 0.4 g/kg/日	1 日目、3 日以内に 1 回反復可能 2～5 日間
ギラン・バレー症候群	0.4 g/kg/日	5 日間
川崎病	2 g/kg	アセチルサリチル酸と併用して 1 回投与

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）	開始用量 2 g/kg 維持用量：1 g/kg	2～5 日かけて分割投与 1～2 日かけて 3 週間ごと
多巣性運動ニューロパチー（MMN）	開始用量：2 g/kg 維持用量：1 g/kg 又は 2 g/kg	2～5 日かけて投与 2～4 週間ごと 又は 2～5 日かけて 4～8 週間ごと

小児集団

小児及び青年（0～18 歳）での用法・用量は、各適応症での用法・用量が体重別に示され、上記の症状の臨床転帰に合わせて調整されているため、成人と同様である。

肝機能障害

用量調節を必要とするエビデンスは得られていない。

腎機能障害

臨床的に必要な場合を除き、用量調節は行わない（4.4 項参照）。

老年者

臨床的に必要な場合を除き、用量調節は行わない（4.4 項参照）。

投与方法

静脈内投与用。
人免疫グロブリンは初期速度 0.5 mL/kg 体重/時で 30 分間点滴静注する。忍容性が良好であれば（4.4 項参照）、投与速度を 6 mL/kg 体重/時まで徐々に上げてもよい。少数の患者から得られた臨床データからも、成人 PID 患者は 8 mL/kg 体重/時までの注入速度に忍容性を示す可能性があることが示されている。使用 上の更なる注意については 4.4 項を参照のこと。

注入前に希釈が必要な場合、KIOVIG を最終濃度 50 mg/mL（免疫グロブリン 5%）まで 5%ブドウ糖液で希釈することができる。投与前の本剤の希釈に関する指示については、6.6 項を参照のこと。

注入に伴う有害事象が発現した場合は、注入速度を下げるか、注入を中止して治療する。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。人免疫グロブリンに対する過敏症（特に抗 IgA 抗体を有する患者）。

IgA に対する抗体が発現した選択的 IgA 欠損症患者では、IgA 含有製剤の投与によりアナフィラキシーが生じる可能性がある。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

インフュージョンリアクション

特定の高度の副作用（例：頭痛、潮紅、悪寒、筋肉痛、喘鳴、頻脈、腰痛、悪心、及び低血圧）は、注入速度と関連している可能性がある。4.2 項の推奨注入速度に厳密に従わなければならない。注入中は、患者を慎重に観察し、あらゆる症状について注意深く観察しなければならない。
特定の副作用が高頻度に発現する可能性がある

- 注入速度が速い場合
- 初めて人免疫グロブリンの投与を受ける患者又は、まれに、人免疫グロブリン製剤を切り替えた場合、又は前回の注入から長期間が経過している場合。
- 未治療の感染又は基礎疾患として慢性炎症を有する患者

使用上の注意

潜在的な合併症は、以下を徹底することで回避できることが多い：

- 本剤を最初は緩徐に（0.5 mL/kg 体重/時で）注入することにより、人免疫グロブリンに感受性を示さないようにする
- 注入中は、症状の有無を注意深く観察する。特に、人免疫グロブリンを使用したことのない患者、代替 IVIg 製剤から切り替える患者、又は前回の注入から長期間が経過した患者では、有害な徴候を検出するため、初回投与中及び初回投与後 1 時間以内は院内で観察を行うこと。その他の患者については、投与後少なくとも 20 分間は観察を行うこと。

全患者において、IVIg 投与には以下が必要である：

- IVIg 注入開始前の十分な水分補給
- 尿量のモニタリング
- 血清クレアチニン値のモニタリング
- 血栓症の徴候及び症状のモニタリング
- 過粘稠度のリスクがある患者の血液粘度の評価
- ループ利尿薬の併用を避けること（4.5 参照）。

副作用が発現した場合は、投与速度を下げるか、注入を中止しなければならない。必要な治療は、副作用の性質と重症度によって異なる。

糖尿病患者で本剤を低濃度に希釈する必要がある場合、5%ブドウ糖液での希釈を再考する必要があると考えられる。

<u>過敏症</u>

過敏症反応はまれである。

以下の患者にアナフィラキシーが発現する可能性がある

- IgA が検出不能で、抗 IgA 抗体が認められる患者
- 過去に人免疫グロブリンによる治療に忍容性を示した患者

ショックが発現した場合は、ショックに対する標準的な治療を実施すること。

<u>血栓塞栓症</u>

IVIg 投与と血栓塞栓性事象［心筋梗塞、脳血管発作（脳卒中を含む）、肺塞栓症、深部静脈血栓症など］との関連性を示す臨床エビデンスがあるが、これは高流入免疫グロブリンを介したリスク患者における血液粘度の相対的上昇に関連すると推測されている。肥満患者、及び血栓性イベントの既存の危険因子を有する患者（アテローム性動脈硬化症の既往歴、複数の心血管危険因子、高齢、心拍出量低下、高血圧、エストロゲンの使用、糖尿

病、及び血管疾患又は血栓性エピソードの既往歴、後天性又は遺伝性の血栓性疾患を有する患者、凝固亢進性疾患を有する患者、長期間身体を固定している患者、重度の血液量減少性疾患を有する患者、血液粘度が上昇する疾患を有する患者、血管カテーテルを留置している患者、高用量及び急速注入を受ける患者など）へのIVIgの処方及び注入は慎重に行うこと。

IVIg療法を受けている患者では、高蛋白血症、血液粘度の上昇及びその後の相対的偽低ナトリウム血症が生じる可能性がある。これらの患者における真性低ナトリウム血症（すなわち、血清中遊離水分の減少）の治療開始により、血液粘度がさらに上昇し、血栓塞栓性事象の素因になる可能性があるため、医師はこれを考慮する必要がある。

血栓塞栓性副作用のリスクがある患者では、IVIg製剤は実施可能な最低限の注入速度及び用量で投与すること。

急性腎不全

IVIg療法を受けている患者で急性腎不全の症例が報告されている。これらには、急性腎不全、急性腎尿細管壊死、近位尿細管腎症及び浸透圧性ネフローゼが含まれる。ほとんどの場合、既存の腎機能不全、糖尿病、血液量減少症、過体重、腎毒性医薬品の併用、年齢65歳以上、敗血症、過粘稠度又はパラプロテイン血症などの危険因子が特定されている。

特に急性腎不全の発症リスクが高いと判断された患者では、IVIg注入前に腎パラメータを評価し、さらに適切な間隔で再評価すること。急性腎不全のリスクがある患者の場合、IVIg製剤は、実施可能な最低限の注入速度及び用量で投与する。腎機能障害の場合、IVIgの投与中止を検討する。

腎機能障害及び急性腎不全に関するこれらの報告は、精製白糖、ブドウ糖及びマルトースなど、様々な添加剤を含有する既承認のIVIg製品の多くの使用と関連しているが、安定化剤として精製白糖を含有する製剤は、総数に占める割合が過度に高かった。リスクのある患者では、これらの添加剤を含まないIVIg製剤の使用を検討してもよい。本剤は精製白糖、マルトース及びブドウ糖を含まない。

輸血関連急性肺障害（TRALI）。

IVIg（KIOVIGを含む）の投与を受けている患者では、急性非心原性肺水腫［輸血関連急性肺障害（TRALI）］が報告されている。TRALIは、高度の低酸素症、呼吸困難、頻呼吸、チアノーゼ、発熱及び低血圧を特徴とする。
TRALIの症状は通常、輸血中又は輸血後6時間以内に発現し、多くの場合1～2時間以内に発現する。したがって、IVIgの注入を受けた患者をモニタリングし、肺の副作用が発現した場合は直ちにIVIg注入を中止しなければならない。TRALIは生命を脅かす可能性のある疾患であり、直ちに集中治療室での管理を要する。

無菌性髄膜炎症候群（AMS）。

IVIg投与に関連して無菌性髄膜炎症候群が発現することが報告されている。本症候群は通常、IVIgの投与後数時間～2日以内に発現する。脳脊髄液の検査でしばしば髄液細胞増加症が認められ、主に顆粒球系の細胞数が$1mm^3$あたり数千個まで増加し、蛋白濃度が数百mg/dLまで上昇する。高用量（2g/kg）のIVIg投与に伴い、AMSの発現頻度が高くなることがある。

このような徴候及び症状を示す患者には、髄膜炎の他の原因を除外するため、脳脊髄液の検査を含む詳細な神経学的検査を実施すべきである。

IVIg の投与中止により、数日以内に後遺症なく AMS は寛解した。

KIOVIG の市販後データによると、AMS と高用量との明確な相関は認められなかった。女性では AMS の発現率が高かった。

溶血性貧血

IVIg 製剤には血液型抗体が含まれる場合がある。これは溶血素として作用し、*生体内*で赤血球に免疫グロブリンがコーティングされることにより、直接抗グロブリン反応（クームス試験）陽性及びまれに溶血を引き起こす。IVIg 療法後、赤血球（RBC）捕捉の亢進により溶血性貧血が発現することがある。IVIg 投与患者では、溶血の臨床徴候及び症状の有無を観察する必要がある（4.8 項参照）。

好中球減少症／白血球減少症

一過性の好中球数減少及び／又はときに高度の好中球減少症の発現が、IVIg 投与後に報告されている。これは通常、IVIg 投与後数時間又は数日以内に発現し、7～14 日以内に自然に消失する。

血清検査への干渉

免疫グロブリンの注入後、患者の血液中で様々な受動伝達抗体が一時的に上昇すると、血清検査で偽陽性となる可能性がある。

A、B、D などの赤血球抗原に対する抗体の受動伝達は、直接抗グロブリン試験（DAT、直接クームス試験）など、赤血球抗体に関する一部の血清検査に干渉する可能性がある。

本剤を投与すると、真菌感染の診断において β-D-グルカンの検出に依存する検査で偽陽性を示す可能性がある。これは本剤注入後、数週間持続することがある。

伝染性物質

本剤は、ヒト血漿を原材料として製剤化したものである。ヒト血液又は血漿を原材料として製剤化された医薬品の使用に起因する感染症を予防するための標準的な手段としては、献血者の選択、感染の特異的マーカーについての個々の提供血液及び血漿プールのスクリーニング、並びにウイルスの不活化／除去のための有効な製造工程の組入れがある。しかし、ヒトの血液又は血漿から製造された医薬品を投与する場合、感染性因子が伝播する可能性を完全に排除することはできない。これは未知又は新たに出現したウイルス及びその他の病原体にも適用される。

講じられる対策は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）のようなエンベロープウイルス並びに A 型肝炎ウイルス（HAV）及びパルボウイルス B 19 などの非エンベロープウイルスに有効であると考えられる。

免疫グロブリンによる A 型肝炎又はパルボウイルス B 19 の伝播がないことに関して心強い臨床経験があり、また、抗体含有量がウイルス安全性の重要な要因であると想定される。

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するために、投与した製品の名称及びロット番号を明確に記録すること。

小児集団

上記のいずれの有害事象に関しても、小児特有のリスクはない。小児患者は容量過負荷の

影響を受けやすい可能性がある（4.9 項参照）。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

弱毒生ウイルスワクチン

免疫グロブリンの投与は、麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘などの弱毒生ウイルスワクチンの有効性を少なくとも 6 週間、最長 3 ヵ月間損なうことがある。本剤の接種後、弱毒生ウイルスワクチン接種までに 3 ヵ月の間隔をおくこと。麻疹の場合、この影響は最長 1 年間持続することがある。
したがって、麻疹ワクチンを投与されている患者については、抗体状態を確認すること。

本剤を 5%ブドウ糖液で希釈すると、血中ブドウ糖値が上昇することがある。

ループ利尿薬

ループ利尿薬の併用を避けること。

小児集団

記載された相互作用は、成人と小児の両方に適用される。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

ヒトの妊娠中に使用した場合の本剤の安全性は比較臨床試験で確立されていないため、妊婦及び授乳婦には慎重に投与すること。IVIg 製剤は胎盤を通過することが示されており、特に妊娠後期に胎盤通過性が高い。免疫グロブリンの臨床経験から、妊娠の経過、胎児及び新生児に対する有害な影響は予想されないことが示唆される。

授乳

免疫グロブリンは乳汁中に移行し、粘膜を侵入門戸とする病原体からの新生児の保護に寄与する可能性がある。授乳中の新生児／乳児に対する悪影響は予想されない。

受胎能

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

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

本剤に関連する副作用により、運転及び機械操作能力が損なわれる可能性がある。投与中に副作用が発現した患者は、副作用の回復を待ってから自動車の運転又は機械操作を行うこと。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

ときに、悪寒、頭痛、浮動性めまい、発熱、嘔吐、アレルギー反応、悪心、関節痛、低血圧、中等度の腰痛などの副作用があらわれることがある。

まれに、人免疫グロブリンは血圧の急激な低下を引き起こすことがあり、まれな症例で

は、患者が過去の投与に対して過敏症を示していなかった場合でもアナフィラキシーショックを引き起こすことがある。

人免疫グロブリンでは、可逆的な無菌性髄膜炎の症例及びまれに一過性の皮膚反応（皮膚エリテマトーデスを含む - 発現頻度不明）が認められている。可逆的な溶血反応が、特に血液型 A、B 及び AB の患者で認められている。まれに、高用量の IVIg 投与後に、輸血を必要とする溶血性貧血が発現することがある（4.4 項も参照）。

血清クレアチニン値の上昇及び／又は急性腎不全が認められている。

極めてまれ：心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症などの血栓塞栓反応。

輸血関連急性肺障害（TRALI）の症例。

副作用一覧表

以下の表は、MedDRA の器官別大分類［器官別大分類（SOC）及び基本語レベル］に基づく。臨床試験の副作用を表 1 に、市販後の副作用を表 2 に示す。

発現頻度は以下の規定に従って評価した：極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上～1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上～1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上～1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、不明（入手可能なデータから推定できない）。

発現頻度の各分類内では、重篤性の高い順に副作用を示す。

表 1
KIOVIG の臨床試験における副作用（ADR）の発現頻度

MedDRA 器官別大分類（SOC）	**副作用**	**発現頻度**
感染症及び寄生虫症	気管支炎、上咽頭炎	高頻度
	慢性副鼻腔炎、真菌感染、感染、腎感染、副鼻腔炎、上気道感染、尿路感染、細菌性尿路感染、無菌性髄膜炎	低頻度
血液及びリンパ系障害	貧血、リンパ節症	高頻度
免疫系障害	過敏症、アナフィラキシー反応	低頻度
内分泌障害	甲状腺障害	低頻度
代謝及び栄養障害	食欲減退	高頻度
精神障害	不眠症、不安	高頻度
	易刺激性	低頻度
神経系障害	頭痛	極めて高頻度
	浮動性めまい、片頭痛、錯感覚、感覚鈍麻	高頻度
	健忘、構語障害、味覚不全、平衡障害、振戦	低頻度
眼の障害	結膜炎	高頻度
	眼痛、眼部腫脹	低頻度
耳及び迷路障害	回転性めまい、中耳内分泌液	低頻度
心障害	頻脈	高頻度
血管障害	高血圧	極めて高頻度
	潮紅	高頻度
	末梢冷感、静脈炎	低頻度
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、鼻漏、喘息、鼻閉、口腔咽頭痛、呼吸困難	高頻度
	口腔咽頭腫脹	低頻度

表 1 KIOVIG の臨床試験における副作用（ADR）の発現頻度		
MedDRA 器官別大分類（SOC）	**副作用**	**発現頻度**
胃腸障害	悪心	極めて高頻度
	下痢、嘔吐、腹痛、消化不良	高頻度
	腹部膨満	低頻度
皮膚及び皮下組織障害	発疹	極めて高頻度
	挫傷、そう痒症、じん麻疹、皮膚炎、紅斑	高頻度
	血管浮腫、急性じん麻疹、冷汗、光線過敏性反応、寝汗、多汗症	低頻度
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛、関節痛、四肢痛、筋肉痛、筋痙縮、筋力低下	高頻度
	筋攣縮	低頻度
腎及び尿路障害	蛋白尿	低頻度
一般・全身障害及び投与部位の状態	局所反応（例：注入部位疼痛／腫脹／反応／そう痒症）、発熱、疲労	極めて高頻度
	悪寒、浮腫、インフルエンザ様疾患、胸部不快感、胸痛、無力症、倦怠感、悪寒	高頻度
	胸部絞扼感、熱感、灼熱感、腫脹	低頻度
臨床検査	血中コレステロール増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、白血球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、呼吸数増加	低頻度

表 2 市販後の副作用（AR）		
MedDRA 器官別大分類（SOC）	**副作用**	**発現頻度**
血液及びリンパ系障害	溶血	不明
免疫系障害	アナフィラキシーショック	不明
神経系障害	一過性脳虚血発作、脳血管発作	不明
心障害	心筋梗塞	不明
血管障害	低血圧、深部静脈血栓症	不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	肺塞栓症、肺水腫	不明
臨床検査	直接クームス試験陽性、酸素飽和度低下	不明
傷害、中毒及び処置合併症	輸血関連急性肺障害	不明

特定の副作用の説明

筋攣縮及び脱力は MMN 患者でのみ報告された。

小児集団

小児における副作用の頻度、種類及び重症度は成人と同じである。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。

これにより、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、国内報告システム（付録 V に記載）を介して、副作用の疑いを報告することが求められる。

伝染性物質に関する安全性については、4.4 項を参照のこと。

4.9 過量投与

老年者患者、心機能障害又は腎機能障害を有する患者等のリスクを有する患者では、過量投与により水分過負荷及び過粘稠度に至る可能性がある（4.4 項参照）。

小児集団

5 歳未満の小児は特に容量過負荷の影響を受ける可能性がある。したがって、この集団に対する用量は慎重に算出すべきである。また、川崎病の小児は基礎疾患として心臓障害を有することから特にリスクが高いため、用量及び投与速度を慎重に管理すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法群：免疫血清及び免疫グロブリン：免疫グロブリン、正常ヒト、血管内投与用、ATC コード：J06BA02

人免疫グロブリンには、主に免疫グロブリン G（IgG）と広範囲の感染性病原体に対する抗体が含まれている。

人免疫グロブリンには、正常集団に存在する IgG 抗体が含まれている。通常、1000 人以上の献血から得られたプール血漿から製造される。野生型ヒト血漿中の免疫グロブリン G サブクラスの分布とほぼ比例する。本剤を適切な用量で投与した場合、異常に低い免疫グロブリン G 濃度を正常範囲に回復させる可能性がある。

補充療法以外の適応疾患における作用機序は完全には解明されていないが、免疫調節作用が含まれる。

小児集団

成人と比較して、小児における免疫グロブリンの作用に理論上の差や観察された差はない。

5.2 薬物動態学的特性

人免疫グロブリンは、静脈内投与後直ちにかつ完全に投与患者の循環血液中で生物学的に利用可能となる。血漿と血管外液の間で比較的速やかに分布し、約 3～5 日後、血管内及び血管外コンパートメント間で平衡に達する。

欧米で実施された PID 患者を対象とした臨床試験 2 試験において、本剤の薬物動態パラメータが確認された。これらの試験では、2 歳以上の被験者計 83 例に 300～600mg/kg 体重を 21～28 日ごとに 6～12 ヵ月間投与した。本剤投与後の IgG 半減期の中央値は 32.5 日であった。この半減期は、特に原発性免疫不全症において患者ごとに異なる可能性がある。本剤の薬物動態パラメータを下表に要約する。全パラメータを 3 つの年齢群、すなわち小児

（12 歳以下、n=5）、青年（13～17 歳、n=10）及び成人（18 歳以上、n=64）について別々に解析した。これらの試験で得られた値は、他の人免疫グロブリンで報告されているパラメータと同等である。

KIOVIG の薬物動態パラメータの要約						
パラメータ	小児（12 歳以下）		青年（13～17 歳）		成人（18 歳以上）	
	中央値	95% CI*	中央値	95% CI	中央値	95% CI
終末相の消失半減期（日）	41.3	20.2～86.8	45.1	27.3～89.3	31.9	29.6～36.1
C_{min} (mg/dL)/(mg/kg)（トラフ値）	2.28	1.72～2.74	2.25	1.98～2.64	2.24	1.92～2.43
C_{max} (mg/dL)/(mg/kg)（ピーク値）	4.44	3.30～4.90	4.43	3.78～5.16	4.50	3.99～4.78
*生体内*回収率（%）	121	87～137	99	75～121	104	96～114
増分回収率（mg/dL）/（mg/kg）	2.26	1.70～2.60	2.09	1.78～2.65	2.17	1.99～2.44
$AUC_{0\text{-}21d}$ (g·h/dL)（曲線下面積）	1.49	1.34～1.81	1.67	1.45～2.19	1.62	1.50～1.78

* CI – 信頼区間

IgG と IgG 複合体は細網内皮系の細胞内で分解される。

5.3 非臨床安全性データ

免疫グロブリンは人体の正常な構成要素である。

本剤の安全性は、複数の非臨床試験において確認されている。安全性薬効薬理及び毒性に関する従来の試験に基づく非臨床データでは、ヒトに対する特別なリスクは認められていない。

動物を用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖毒性試験は、異種蛋白質に対する抗体発現の誘導及び干渉のため実施不可能である。臨床経験では免疫グロブリンの発がん性を示すエビデンスは得られていないため、異種動物を用いた実験的試験は実施しなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

グリシン
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験を実施していないため、本剤を他の医薬品又は他の IVIg 製剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

2 年間。

低濃度への希釈が必要な場合は、希釈後直ちに使用することが推奨される。
免疫グロブリンの最終濃度が 50 mg/mL（5%）になるよう 5%ブドウ糖液で希釈した後の本剤使用時の安定性は、2℃～8℃及び 28℃～30℃で 21 日間実証されている。しかし、これらの試験には微生物汚染及び安全性の側面が含まれていなかった。

6.4　保管上の特別な注意

25℃以上で保存しないこと。
凍結させないこと。
遮光のため、バイアルは外箱に入れて保存すること。

本剤の希釈後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性質及び内容量

ストッパー（ブロモブチル）付きバイアル（タイプ I ガラス）入りの溶液 10、25、50、100、200、300 mL 包装サイズ：1 バイアル

すべての剤形が市販されているわけではない。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

室温又は体温に戻してから使用すること。

希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖液の使用を推奨する。50 mg/mL（5%）の免疫グロブリン溶液を得るには、本剤 100 mg/mL（10%）を同量のブドウ糖液で希釈する。希釈中は、微生物汚染のリスクを最小限に抑えることが推奨される。

投与前に、不溶性微粒子及び変色がないか目視検査すること。本剤は澄明又はわずかに乳白光を呈する無色ないし淡黄色の液剤である。溶液が濁っていたり、沈殿物があったりする場合は使用しないこと。

KIOVIG は静脈内にのみ投与すること。その他の投与経路は評価されていない。

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna, Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8.　販売承認番号

EU/1/05/329/001
EU/1/05/329/002
EU/1/05/329/003
EU/1/05/329/004
EU/1/05/329/005
EU/1/05/329/006

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2006 年 1 月 19 日
最終更新日：2010 年 12 月 6 日

10. 本文改訂日

06/2022

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト：http://www.ema.europa.eu/で閲覧可能である。

Company Core Data Sheet (CCDS)
Human Normal Immunoglobulin 10% Solution
(GAMMAGARD LIQUID, KIOVIG)
Version [redacted]
TRAIL Number 2024-0001592-R

[redacted]

2ページ～27ページ目は非公表のため削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（グロベニン-I 10%静注、献血グロベニン−I 静注用、キュービトル 20%皮下注） 2

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（グロベニン-I 10%静注、献血グロベニン-I 静注用、キュービトル 20%皮下注）

販売名	グロベニン-I 10%静注 5g/50mL グロベニン-I 10%静注 10g/100mL グロベニン-I 10%静注 20g/200mL	献血グロベニン-I 静注用 500mg 献血グロベニン-I 静注用 2500mg 献血グロベニン-I 静注用 5000mg	キュービトル 20%皮下注 2g/10mL キュービトル 20%皮下注 4g/20mL キュービトル 20%皮下注 8g/40mL
一般名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
会社名	武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社	武田薬品工業株式会社
効能又は効果	・無又は低ガンマグロブリン血症 ・重症感染症における抗生物質との併用 ・免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ・川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ・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） ・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） ・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） ・自己免疫性脳炎	・無又は低ガンマグロブリン血症 ・重症感染症における抗生物質との併用 ・免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ・川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ・ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ・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） ・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） ・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）	・無又は低ガンマグロブリン血症
添付文書改訂日	－	2025 年 10 月	2025 年 3 月

＊＊2025年10月改訂（第3版）
＊2024年11月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（静注用人免疫グロブリン製剤）

貯法：30℃以下
有効期間：製造日から2年

生物学的製剤基準　乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

献血グロベニン®-I 静注用 500mg
献血グロベニン®-I 静注用 2500mg
献血グロベニン®-I 静注用 5000mg

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

	献血グロベニン-I静注用500mg	献血グロベニン-I静注用2500mg	献血グロベニン-I静注用5000mg
承認番号	22100AMX01034	22100AMX01036	22100AMX01037
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月

規制区分：特定生物由来製品、処方箋医薬品[注]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3．組成・性状

＊＊3.1 組成

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

販売名	献血グロベニン-I静注用500mg	献血グロベニン-I静注用2500mg	献血グロベニン-I静注用5000mg
有効成分	1瓶中 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 500mg	1瓶中 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 2500mg	1瓶中 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 5000mg
添加剤	D-マンニトール 150mg グリシン45mg 塩化ナトリウム 90mg	D-マンニトール 750mg グリシン225mg 塩化ナトリウム 450mg	D-マンニトール 1500mg グリシン450mg 塩化ナトリウム 900mg
添付溶解液	日本薬局方注射用水10mL	日本薬局方注射用水50mL	日本薬局方注射用水100mL

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

3.2 製剤の性状

販売名	献血グロベニン-I静注用500mg	献血グロベニン-I静注用2500mg	献血グロベニン-I静注用5000mg
性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。		
pH	6.4～7.2		
浸透圧比	1.3～1.7（生理食塩液に対する比）		

＊＊4．効能又は効果

○無又は低ガンマグロブリン血症
○重症感染症における抗生物質との併用
○免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
○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）
○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）
○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）

5．効能又は効果に関連する注意

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

〈川崎病の急性期〉

5.2 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

5.3「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。

〈天疱瘡〉

5.4 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

5.5 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。

〈水疱性類天疱瘡〉

5.6 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を7～21日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

5.7 副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈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〉

5.8 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。[7.13参照]

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎もしくは肺炎として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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.9 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。

5.9.1 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。

5.10 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。

〈全身型重症筋無力症〉

＊＊**5.11** 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。同種同効製剤（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、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、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

本剤は、添付の日本薬局方注射用水（500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL）で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

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

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

＊＊〈免疫性血小板減少症〉

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

〈川崎病の急性期〉

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

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

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

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

通常、人免疫グロブリンGとして「1,000mg（20mL）/kg体重を1日」又は「500mg（10mL）/kg体重を2日間連日」を3週間隔で点滴静注する。

〈天疱瘡〉

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

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

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

〈水疱性類天疱瘡〉

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

〈ギラン・バレー症候群〉

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

〈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〉

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体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4週間とする。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

〈全身型重症筋無力症〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。

7.2 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)]。[9.7.1参照]

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.3 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.4 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。

＊＊〈重症感染症における抗生物質との併用、免疫性血小板減少症、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、ギラン・バレー症候群〉

7.5 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

〈川崎病の急性期〉

7.6 投与速度

7.6.1 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、徐々に投与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。

7.6.2 2,000mg（40mL）/kgを1回で投与する場合は、基本的には7.6.1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。

〈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〉

7.7 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.8 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。

〈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〉

7.9 投与速度

投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

7.10 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.11 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。

〈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〉

7.12 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.13 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、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。[5.8参照]

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

7.14 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.15 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型以外の患者に大量投与したとき､溶血性貧血を起こすことがある。

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[9.1.8､9.2､11.1.4参照]

＊＊〈免疫性血小板減少症〉

8.5 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

＊＊**8.6** 小児の新規診断又は持続性免疫性血小板減少症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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

8.7 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

〈川崎病の急性期〉

＊**8.8** 追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等､必要と思われる時のみに行うこと。

〈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)〉

8.9 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.10「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」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性､安全性は確立していないことに留意すること。

8.11「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。

8.12「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」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。

〈ギラン・バレー症候群〉

8.13 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

8.14 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.8、11.1.7参照]

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。[11.1.7参照]

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

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

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

9.1.7 心機能の低下している患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[8.4、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2.1参照]

9.7 小児等

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.2参照]

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

＊＊10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.1～5%未満）、**アナフィラキシー**（0.1～5%未満）

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。

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.3 無菌性髄膜炎（頻度不明）

大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがある。

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.8、9.2参照]

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血栓塞栓症（頻度不明）

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

11.1.8 心不全（頻度不明）

主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、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。[9.1.7参照]

11.2 その他の副作用

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

12．臨床検査結果に及ぼす影響

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

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1「溶解方法」を参考に溶解すること。

14.1.2 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。

14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物の認められるものは使用しないこと。

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

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人2例に本剤250mgを静脈内へ単回投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった[2)]。

16.1.2 無ガンマグロブリン血症の患者5例（1歳6ヵ月～18歳）に本剤100～200mg/kgを静脈内へ単回投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった[3)]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外レトロスペクティブ研究

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

副作用発現頻度は、高用量のIVIG投与294回中1件（0.4%）、低用量のIVIG投与279回中7件（2.5%）であった。主な副作用は、悪寒、潮紅、頭痛、悪心及び胸痛であった[4)]。

＊＊〈免疫性血小板減少症（ITP）〉

＊＊17.1.2 国内臨床試験

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であって、本剤を単独投与した症例は109例（急性[注1)] ITP：42例、慢性[注2)]ITP：67例）であり、その成績の概要は下記のとおりであった。なお、本剤は原則として400mg/kg/日、5日間連日投与された。

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

・本剤単独投与による血小板数増加効果（投与前と投与後最高血小板数との差）が5万/mm^3以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例(85.7%)、慢性ITPでは67例中43例(64.2%)であった。

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

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

副作用発現頻度は、13.5%（21/156例）であった。主な副作用は、発熱が2.6%（4/156例）、悪心、頭痛、発疹及びじん麻疹が各1.9%（3/156例）等であった[5)]。

注1）発症後6ヵ月未満
注2）発症後6ヵ月以上

〈川崎病の急性期〉

17.1.3 国内臨床試験〔200mg（4mL）/kg体重を5日間〕

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

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

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

正常：2歳未満では冠動脈内径が2mm未満
　　2歳以上では冠動脈内径が2.5mm未満
拡大：冠動脈内径が3.9mm以下
冠動脈瘤：冠動脈内径が4mm以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

副作用発現頻度は、5.6%（7/126例）であった。主な副作用は、プレショック、悪寒、チアノーゼであった[8)]。

17.1.4 国内臨床試験〔2,000mg（40mL）/kg体重を1回〕

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

副作用は認められなかった[9)]。

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

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの患者62例を対象に非盲検試験を実施した。

本剤50mg/kg/日（21例）、200mg/kg/日（21例）及び400mg/kg/日（20例）を5日間連日投与した注)。本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0%（13/20例）であった。副作用発現頻度は、本剤400mg/kg/日群（第1回投与、第2回投与を含む）で29.0%（9/31例）であった。主な副作用は、嘔気、水疱及び頭痛が各2件であった[10]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常1日に人免疫グロブリンGとして400mg/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である。

〈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〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎と診断された患者49例を対象に非盲検試験を実施した。本剤2,000mg/kg（400mg/kg/日、5日間連日）投与後、本剤1,000mg/kg（「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期28週目時点で1点以上のINCATスコアの改善を維持した患者の割合は77.6%（38/49例）であった。また、28週目以降も治療を継続した38例において、治験薬投与期28週目と比較して、治験薬投与期52週目時点で1点以上INCATスコアが悪化した患者の割合は10.5%（4/38例）であった[11]。

副作用発現頻度は、65.3%（32/49例）であった。主な副作用は、頭痛が32.7%（16/49例）、発疹が10.2%（5/49例）、紅斑及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が6.1%（3/49例）、悪心、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少が4.1%（2/49例）であった[12]。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

多巣性運動ニューロパチー患者と診断された患者13例を対象に非盲検試験を実施した。本剤1,000mg/kg（「1,000mg/kgを1日間」又は「500mg/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。MRCスコアは治験薬投与前で90.5、治験薬投与期49週目時点で90.6であった[13]。

副作用発現頻度は、69.2%（9/13例）であった。主な副作用は、頭痛が23.1%（3/13例）及び発疹が15.4%（2/13例）であった[14]。

〈天疱瘡〉

17.1.8 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上（プレドニゾロン換算）を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された注)。プラセボ又は本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

副作用発現頻度は、本剤400mg/kg/日群で28.6%（6/21例）であった。主な副作用は、頭痛が9.5%（2/21例）であった[15]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常1日に人免疫グロブリンGとして400mg/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である。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

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

副作用発現頻度は、85.7%（6/7例）であった。主な副作用は、貧血及び肝機能異常が各28.6%（2/7例）、腎機能障害、C-反応性蛋白増加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各14.3%（1/7例）であった[16]。

〈水疱性類天疱瘡〉

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日以上（プレドニゾロン換算）を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者56例を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。投与開始15日目におけるPDAI（Pemphigus Disease Area Index）を用いたスコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（27例）32.3±31.5、本剤群（29例）19.8±22.2であった（対応のないt検定、p=0.089）。

副作用発現頻度は、37.9%（11/29例）であった。主な副作用は、肝障害及び血小板減少が各10.3%（3/29例）、肝機能異常、発熱及び血中乳酸脱水素酵素増加が各6.9%（2/29例）であった[17]。

〈ギラン・バレー症候群〉

17.1.11 国内第Ⅲ相試験

ギラン・バレー症候群と診断された重症患者を対象に非盲検試験を実施した。本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例において、投与後4週目のHughesの運動機能尺度（Functional Grade）が1段階以上改善した症例の割合（有効率）は65.0%（13/20例）であった[18]。

副作用発現頻度は、72.7%（16/22例）であった。主な副作用は、頭痛が36.4%（8/22例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各18.2%（4/22例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が13.6%（3/22例）、薬疹、発熱及び白血球数減少が各9.1%（2/22例）であった[19]。

17.2 製造販売後調査等

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

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

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

安全性評価対象の副作用発現頻度は、4.4%（14/321例）であった。主な副作用は、悪寒が4件、嘔気（嘔吐）が3件、皮疹（発疹）、そう痒感、発熱及び総ビリルビン上昇が各2件であった[20]。

〈川崎病の急性期〉

＊＊17.2.2 国内使用成績調査

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査〔200mg（4mL）/kg体重を5日間〕における副作用発現頻度は、6.62%（48/725例）であった。そのうちショックが0.14%（1例1件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）が2.07%（15例21件）であり、重篤な副作用の発現頻度は1.93%（14例30件）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

18.2 抗体活性

本剤は、*in vitro*で各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた[21]。また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。

18.3 実験的マウス感染症に対する効果

18.3.1 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した[22]。

18.3.2 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した[22]。

18.4 貪食能促進作用

18.4.1 本剤は、マウス好中球に対して貪食能促進作用を示した[23]。

18.4.2 本剤は、健康人から得た好中球に対して貪食能促進作用を示した[24]。

18.5 血小板減少抑制作用

本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した[25]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
（Freeze-dried Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin）

20．取扱い上の注意

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

22．包装

〈献血グロベニン-Ⅰ静注用500mg〉

1瓶（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 500mg）、溶解液（日本薬局方注射用水）10mL　1瓶添付

〈献血グロベニン-Ⅰ静注用2500mg〉

1瓶（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 2,500mg）、溶解液（日本薬局方注射用水）50mL　1瓶添付、溶解液注入針　1本添付

〈献血グロベニン-Ⅰ静注用5000mg〉

1瓶（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 5,000mg）、溶解液（日本薬局方注射用水）100mL　1瓶添付、溶解液注入針　1本添付

23．主要文献

1）USP DI（United States Pharmacopeia Dispensing Information）．1998；1624-1628.
2）柴田泰生，他：診療と新薬．1982；19（2）：464-469.
3）堀誠．：診療と新薬．1983；20（12）：2653-2691.
4）Liese J. G., et al.：Am. J. Dis. Child. 1992；146：335-339.
5）安永幸二郎，他：内科宝函．1984；31（12）：415-432.
6）岡崎富男，他：小児科診療．1988；51（5）：1094-1100.
7）岡崎富男，他：小児科診療．1991；54（6）：1412-1420.
8）社内資料：試験成績（川崎病の急性期）（1993年7月2日承認、申請資料概要ト）
9）Sato N., et al.：Pediater. Int. 1999；41：1-7.
10）久堀　保，他：脳と神経．1999；51（2）：127-135.
11）Kuwabara S., et al.：J Neurosurg Psychiatry. 2017；88：832-838.
12）社内資料：臨床試験（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）（2016年12月19日承認、CTD2.7.6.2）
13）Kuwabara S., et al.：J Peripher Nerv Syst. 2018；23：115-119.
14）社内資料：臨床試験（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）（2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3）
15）社内資料：臨床試験（天疱瘡）（2008年10月16日承認、CTD2.7.6.1）
16）社内資料：臨床試験（スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症）（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
17）Amagai M., et al.：J Dermatological Science. 2017；85：77-84.
18）Nomura K., et al.：Clincal and Experimental Neuroimmunology. 2017；8：258-266.
19）社内資料：臨床試験（ギラン・バレー症候群）（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
20）正岡徹，他：日本化学療法学会雑誌．2000；48（3）：199-217.
21）岡右之．：基礎と臨床．1983；17（9）：2849-2854.
22）西武，他：医薬品研究．1983；14（6）：904-912.
23）西武，他：医薬品研究．1983；14（6）：913-921.
24）西武，他：医薬品研究．1983；14（6）：922-929.
25）川崎一，他：応用薬理．1986；31（6）：1175-1180.

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

この製品は献血血液から製造されています。

＜参考＞体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間[注1)]は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重（kg）						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から1時間[注1)]	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度[注2)]	0.06	mL/時	36	72	108	144	180	252	324
		滴数/分	12	24	36	48	60	84	108

注1）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の場合は、投与開始から30分

注2）最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分［小児用点滴セット（60滴/mL）を用いた場合］

下段：滴数/分［普通点滴セット（20滴/mL）を用いた場合］

＜溶解方法＞

献血グロベニン−Ⅰ静注用500mg

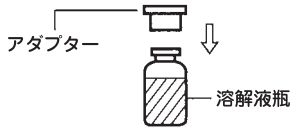
1．製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2．溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3．製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
4．製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

献血グロベニン−Ⅰ静注用2500mg及び献血グロベニン−Ⅰ静注用5000mg

1．製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2．溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3．溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

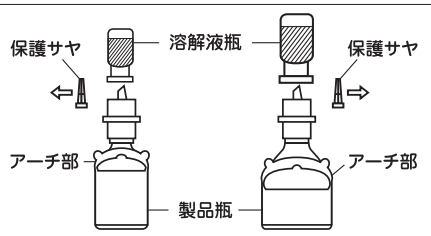


4．溶解液瓶にアダプターを取り付ける。

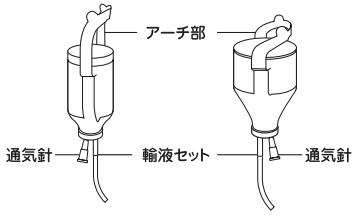


5．溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6．溶解液注入針を溶解液瓶（空瓶）と共に抜去し、製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。
7．ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注　意

1．輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針（瓶針）及び通気針を溶解液注入針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこることがあるので別の場所に刺すこと。
2．点滴輸注する場合、吊りさげた後に通気針を刺してご使用ください。
3．溶解液注入針を刺入したままで長時間放置しないこと。
4．溶解液注入針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。

＊2025年3月改訂（第4版）
2024年12月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤　皮下注用人免疫グロブリン製剤

生物学的製剤基準　pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

貯法：凍結を避けて
25℃以下で保存
有効期間：製造日から24ヵ月

キユービトル® 20%皮下注 2g/10mL
キユービトル® 20%皮下注 4g/20mL
キユービトル® 20%皮下注 8g/40mL

Cuvitru® 20% S.C. Injection 2g/10mL, 4g/20mL, 8g/40mL

	2g/10mL	4g/20mL	8g/40mL
承認番号	30500AMX00255	30500AMX00256	30500AMX00257
販売開始	2024年1月	2024年1月	2024年1月

規制区分：特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		キュービトル20%皮下注		
		2g/10mL	4g/20mL	8g/40mL
有効成分	人免疫グロブリンG	2g	4g	8g
添加剤	グリシン[注1)]	0.25mol/L		
	pH調節剤	適量		
備考		人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。（採血国：米国、採血の区別：非献血）[注2)] 本剤は製造工程において、ブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。		

注1）グリシン濃度は0.20～0.30mol/Lの範囲である。
注2）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

3.2 製剤の性状

販売名	キュービトル20%皮下注		
	2g/10mL	4g/20mL	8g/40mL
剤形	注射剤（バイアル）		
性状	本品は無色又は微黄色又は淡褐色の澄明な液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。		
pH	4.6～5.1[注)]		
浸透圧比	約0.9（生理食塩液に対する比）		

注）0.9%塩化ナトリウムを含む1%たん白質溶液におけるpH

4．効能又は効果
無又は低ガンマグロブリン血症

6．用法及び用量
通常、人免疫グロブリンGとして50～200mg（0.25～1mL）/kg体重を週1回皮下投与する。2週間に1回投与する場合には、1週あたりの用量の2倍量〔100～400mg（0.5～2mL）/kg体重〕を皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1週又は2週あたりの投与量及び投与回数は適宜増減する。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 皮下注射にのみ使用すること。静脈内に投与してはならない。
7.2 本剤の投与開始にあたっては、医療機関において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。［8.5、14.2.6参照］
7.3 静注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者において、本剤の1週あたりの人免疫グロブリンG投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤を3週間間隔で投与していた場合はその1/3量、また、4週間間隔で投与していた場合はその1/4量から開始し、初回投与は静注用人免疫グロブリン製剤の最終投与1週間後に投与すること。なお、本剤を2週間間隔で投与する場合には、1週あたりの投与量の2倍量とすること。本剤の投与量は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応及び血清IgG濃度を参考に調節すること。
7.4 他の皮下注用人免疫グロブリン製剤から本剤に切り換える患者では、1週あたり同じ量の人免疫グロブリンGを投与すること。
7.5 人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。人免疫グロブリン製剤による治療歴のない患者に対して本剤による導入を行う場合は、感染頻度や重症度等本剤による治療の臨床反応と血清IgG濃度を参考に、投与量を慎重に調節すること。また、1週又は2週あたりの投与量を数日に分割して投与するなど、投与間隔の調節も考慮すること。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒトの血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。
8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19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。また、製造工程段階のプール血漿においてHBs抗原、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19についてNATを実施し、適合していることを確認しているが、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。本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低pHインキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難である

ため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.4、9.1.5、9.5参照]

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。[11.1.8参照]

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。[11.1.3参照]

8.5 在宅自己注射を行う場合、患者に投与方法及び製剤と医療機器の安全な廃棄方法の指導を行うこと。[7.2、14.2.6参照]

8.5.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者又は介護者が本剤投与による危険性と対処法について理解し、確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させるなど、適切な処置を行うこと。

8.5.2 医療機器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.5.3 製剤及び医療機器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの製剤及び医療機器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA欠損症の患者

抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 血栓塞栓症の危険性の高い患者

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。[9.8、11.1.4参照]

9.1.4 溶血性・失血性貧血の患者

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

9.1.5 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない｡感染した場合には胎児への障害(流産､胎児水腫､胎児死亡)が起こる可能性を否定できない。[8.2.1参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。[9.1.3、11.1.4参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3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。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 無菌性髄膜炎症候群（頻度不明）

無菌性髄膜炎症候群（項部硬直、頭痛、発熱、羞明、悪心又は嘔吐等）があらわれることがある。

11.1.3 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し､適切な処置を行うこと｡[8.4参照]

11.1.4 血栓塞栓症（頻度不明）

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

11.1.5 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDH、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.6 血小板減少（頻度不明）

11.1.7 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 溶血性貧血（頻度不明）

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、片頭痛、傾眠	灼熱感
循環器			低血圧
消化器		下痢、悪心	腹痛、下腹部痛
皮膚		じん麻疹	そう痒症
筋・骨格系		筋肉痛	
投与部位	注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、そう痒感、じん麻疹、内出血、浮腫）(30.2%)		
全身障害	疲労		疼痛、倦怠感
臨床検査			抗グルタミン脱炭酸酵素抗体陽性、直接クームス試験陽性

12．臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。また、供血者由来の赤血球型抗原に対する抗体（抗A、抗B及び抗D抗体）により、赤血球型同種抗体の血清学的検査（クームス試験）に干渉することがある。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 冷蔵庫で保存する場合には、使用前に室温に戻し、室温に戻した後は、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 本剤は開封後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 本剤は腹部、大腿部、上腕部、腰部側面等に皮下投与すること。投与量に応じて複数箇所からの投与を検討し、投与部位は少なくとも5cm離すこと。

＊**14.2.3** 投与速度の調節可能な注射器具（シリンジポンプ等）を用いて、又はシリンジを用いた手動によって本剤を投与すること。

14.2.4 本剤を希釈しないこと。

＊**14.2.5** 部位あたりの投与容量は、初回投与では20mL以下とし、以降の投与では患者の状態に応じて最大60mLまで増量することができる。

＊**14.2.6 投与速度**

〈シリンジポンプ等を用いて投与する場合〉

・部位あたりの投与速度は、初回及び2回目の投与時は、10mL/時間で投与を開始し、問題がなければ投与開始から10分以上経過後に最大20mL/時間まで増加することができる。3回目以降の投与は、患者の状態に応じて投与速度を最大60mL/時間まで徐々に増加することができる。

〈シリンジを用いて手動投与する場合〉

・手動投与では、シリンジポンプ等を用いた場合と比べて注射部位反応が起こりやすくなるおそれがあるため、初回投与時には緩徐に投与を開始すること。その後は患者の状態及び忍容性に応じて適宜調整し、最大約1～2mL/分まで徐々に増加することができる。［7.2、8.5参照］

＊**14.2.7** 注射部位反応が報告されているので、推奨投与速度を守り、投与毎に投与部位を変えること。

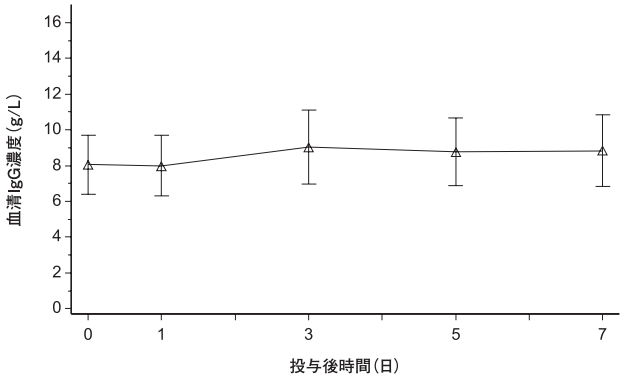
14.3 薬剤交付時の注意

最終有効年月日まで貯法に従い保存すること。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

12歳以上の日本人原発性免疫不全症候群患者7例を対象に本剤を平均投与量0.115g/kg体重で週1回皮下投与した際の定常状態（本剤投与開始21週目）における血清IgG濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



血清IgG濃度推移（平均値±標準偏差）

本剤を週1回皮下投与した際の血清IgGの薬物動態パラメータ

AUC_{last} (g・day/L)	C_{max} (g/L)	C_{min} (g/L)	T_{max} (h)	CL/F (mL/kg/day)
60.0±12.6	9.26 ±1.99	7.59 ±1.69	71.08 [22.82, 168.23]	1.95±0.273

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値［最小値，最大値］

なお、2歳以上の日本人原発性免疫不全症候群患者を対象に、本剤を週1回皮下投与（平均投与量0.106g/kg体重/週）又は2週に1回皮下投与（平均投与量0.117g/kg体重/週）した際の平均IgGトラフ値は、それぞれ8.09g/L（15例、本剤投与開始21週目）又は8.48g/L（6例、2週間隔での本剤投与開始13週目又は早期終了時）と、両投与間で類似していた[1)]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

一定用量（0.2～0.6g/kg体重/3又は4週相当量）で定期的に静注用人免疫グロブリン製剤の治療を受けていた2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計17例を対象とし、静注用人免疫グロブリン製剤の1週間あたりの用量（0.05～0.2g/kg体重/週）の本剤を1週間間隔で24週間投与し、そのうち7例は更に2週間間隔で12週間投与した。17例の平均投与回数は25.9回で、有効性評価期間の1週間あたりの平均投与量は0.107g/kg体重であった。

1週間隔治療期及び2週間隔治療期最後の3回の来院における平均IgGトラフ値はそれぞれ8.56g/L及び8.39g/Lであり、静注用人免疫グロブリン製剤による治療（平均IgGトラフ値8.18g/L）と比較し同程度に維持された。本剤で治療中に発生した重篤な細菌感染は0.11件/人・年で、全ての感染症は2.04件/人・年であった。

本剤投与中の副作用は17例中12例（70.6%）に51件認められ、主な副作用は注射部位腫脹4例（23.5%）及び注射部位紅斑3例（17.6%）であった[1)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（欧州）

一定用量（0.3～1.0g/kg体重/4週相当量）で定期的に免疫グロブリン製剤の治療を受けていた2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計48例を対象とし、免疫グロブリン製剤の1週間あたりの等価用量の本剤を1週間隔で51週間投与した。本剤で治療中に発生した重篤な細菌感染は0.02件/人・年、全ての感染症は4.38件/人・年であった。

本剤投与中の副作用は48例中20例（41.7%）に237件認められ、主な副作用は注入部位紅斑8例（16.7%）であった[2)]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（北米）

一定用量（0.3～1.0g/kg体重/4週相当量）で定期的に免疫グロブリン製剤の治療を受けていた2歳以上の原発性免疫不全症候群患者計74例を対象とし、本剤を1週間隔で52～68週間投与した。なお、本剤の投与量は、静注用人免疫グロブリン製剤投与の1週間あたりの等価用量の145%相当量又は個別化用量に調整した。

本剤で治療中に発生した重篤な細菌感染は0.01件/人・年、全ての感染症は2.41件/人・年であった。

本剤投与中の副作用は74例中28例（37.8%）に157件認められ、主な副作用は注入部位疼痛12例（16.2%）であった[3)]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

人免疫グロブリンGの作用機序は完全には解明されていない。

18.2 薬理作用

18.2.1 抗体価

広範囲の細菌及びウイルスに対して抗体価を有する（*in vitro*）[4)]。

18.2.2 オプソニン作用

大腸菌及びB群連鎖球菌に対してオプソニン作用が認められた（*in vitro*）[5)]。

18.2.3 感染防御作用

マウスにおける肺炎球菌及び肺炎桿菌感染に対して防御作用が認められた[6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：pH4処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）〔pH4-Treated Acidic Normal Human Immunoglobulin（Subcutaneous injection）〕

本質：グリシンを安定剤として含有する高濃度人免疫グロブリン。
平均100μg/mLのIgAを含む。
IgGサブクラスの分布は以下の通り。
IgG1≧56.9%
IgG2≧26.6%
IgG3≧3.4%
IgG4≧1.7%

20．取扱い上の注意

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

21．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。

22．包装

〈キュービトル20%皮下注2g/10mL〉
瓶 10mL

〈キュービトル20%皮下注4g/20mL〉
瓶 20mL

〈キュービトル20%皮下注8g/40mL〉
瓶 40mL

23．主要文献

1）社内資料：国内第Ⅲ相試験（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.1）
2）社内資料：海外第Ⅲ相試験（欧州）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：海外第Ⅲ相試験（北米）（2023年9月25日承認、CTD2.7.6.3）
4）Teschner W, et al.：Vox Sang. 2007；92：42-55.
5）社内資料：オプソニン作用（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
6）社内資料：感染防御作用（2023年9月25日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

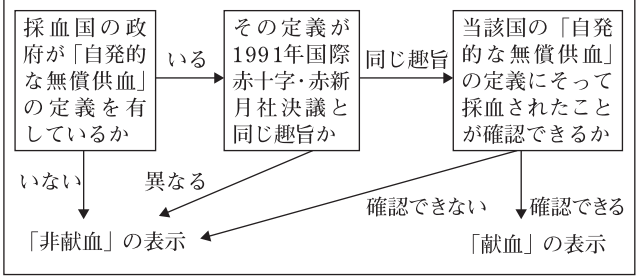
26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 13
1.8.2.1 効能又は効果（案） 13
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 13
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 15
1.8.3.1 用法及び用量（案） 15
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 15
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 17
1.8.4.1 禁忌 17
1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意 17
1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意 19
1.8.4.4 重要な基本的注意 21
1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意 22
1.8.4.6 相互作用 24
1.8.4.7 副作用 24
1.8.4.8 臨床検査結果に及ぼす影響 26
1.8.4.9 適用上の注意 26

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

2026 年 5 月（部会提出版）

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）

生物学的製剤基準　pH4 処理酸性人免疫グロブリン

貯法：凍結を避け 2～8℃で保存
有効期間：製造日から 18 ヵ月

グロベニン-I 10%静注 5g/50mL
グロベニン-I 10%静注 10g/100mL
グロベニン-I 10%静注 20g/200mL

Glovenin-I10% for I.V. injection 5g/50mL & 10g/100mL & 20g/200mL

規制区分：特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	グロベニン-I 10%静注 5g/50mL	グロベニン-I 10%静注 10g/100mL	グロベニン-I 10%静注 20g/200mL
承認番号	30700AMX00121	30700AMX00122	30700AMX00123
販売開始	2026 年 1 月	2026 年 1 月	2026 年 1 月

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グロベニン-I 10%静注 5g/50mL	グロベニン-I 10%静注 10g/100mL	グロベニン-I 10%静注 20g/200mL
有効成分	1 瓶中 人免疫グロブリン G 5g	1 瓶中 人免疫グロブリン G 10g	1 瓶中 人免疫グロブリン G 20g
添加剤	グリシン[注 1)] 0.25mol/L pH 調節剤 適量		
備考	人免疫グロブリン G は、ヒト血液に由来する。（採血国：米国、採血の区別：非献血）[注 2)]		

本剤は製造工程において、ブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。
注 1）グリシン濃度は 0.20～0.30mol/L の範囲である。
注 2）「献血又は非献血の区別の考え方」参照

3.2 製剤の性状

販売名	グロベニン-I 10%静注 5g/50mL	グロベニン-I 10%静注 10g/100mL	グロベニン-I 10%静注 20g/200mL
剤形	注射剤（バイアル）		
性状	澄明又は僅かに乳白光を呈する無色から微黄色の液体であり、血漿たん白微粒子を認めることがある。		
pH	4.6～5.1		
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）		

4. 効能又は効果

○無又は低ガンマグロブリン血症
○重症感染症における抗生物質との併用
○免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
○川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
○慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
○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）
○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）
○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）
○自己免疫性脳炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

〈川崎病の急性期〉

5.2 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

5.3 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）の患者に対して静注用人免疫グロブリン製剤を投与し筋力低下の改善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。

〈天疱瘡〉

5.4 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。献血グロベニン-I 静注用（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。

5.5 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。

〈水疱性類天疱瘡〉

5.6 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。献血グロベニン-I 静注用の臨床試験では、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。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

5.7 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。献血グロベニン-I 静注用の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を2日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈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〉

5.8 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。［7.13 参照］

・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎もしくは肺炎として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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.9 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。

5.9.1 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。

5.10 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。

〈全身型重症筋無力症〉

5.11 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。同種同効製剤（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、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、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈自己免疫性脳炎〉

5.12 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12 参照］

6. 用法及び用量

〈効能共通〉

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、極めて緩徐に行う。

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（2～6mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（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。なお、症状により適宜増減する。

〈免疫性血小板減少症〉

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、1日に人免疫グロブリンGとして200mg（2mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは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5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

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

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（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〉

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。

〈天疱瘡〉

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。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

〈水疱性類天疱瘡〉

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（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〉

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。

〈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〉

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体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4週間とする。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

〈全身型重症筋無力症〉

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。

〈自己免疫性脳炎〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。

7.2 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)]。［9.7.1参照］

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.3 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.4 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。

〈重症感染症における抗生物質との併用、免疫性血小板減少症、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、ギラン・バレー症候群、自己免疫性脳炎〉

7.5 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

〈川崎病の急性期〉

7.6 投与速度

7.6.1 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、徐々に投与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。

7.6.2 2,000mg（20mL）/kgを1回で投与する場合は、基本的には7.6.1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。

〈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〉

7.7 投与速度

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.8 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。

〈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〉

7.9 **投与速度**

投与開始から30分間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

7.10 **投与速度**

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.11 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。

〈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〉

7.12 **投与速度**

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.13 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、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。［5.8参照］

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

7.14 **投与速度**

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.15 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19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。また、製造工程段階のプール血漿においてHBs抗原、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1及びヒトパルボウイルスB19についてNATを実施し、適合していることを確認しているが、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。本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低pHインキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.5、9.1.6、9.5参照］

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［9.1.8、9.2、11.1.4参照］

〈免疫性血小板減少症〉

8.5 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.6 小児の新規診断又は持続性免疫性血小板減少症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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

8.7 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

〈川崎病の急性期〉

8.8 追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと。

〈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）〉

8.9 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.10 「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」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

8.11 「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。

8.12 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」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。

〈ギラン・バレー症候群〉

8.13 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

8.14 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。

〈自己免疫性脳炎〉

8.15 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 IgA 欠損症の患者

抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.8、11.1.7 参照］

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。［11.1.7 参照］

9.1.5 溶血性・失血性貧血の患者

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

9.1.6 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

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

9.1.7 心機能の低下している患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。［11.1.8 参照］

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。［8.4、11.1.4 参照］

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。［8.4、11.1.4 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。［8.2.1 参照］

9.7 小児等

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。［7.2 参照］

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 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、免疫性血小板減少症、川崎病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、全身型重症筋無力症、自己免疫性脳炎に対する大量療法（200mg/kg	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。

	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。	

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.1～5%未満）、**アナフィラキシー**（0.1～5%未満）

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。

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.3 無菌性髄膜炎（頻度不明）

大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがある。特に自己免疫性脳炎の患者では、本剤による無菌性髄膜炎か自己免疫性脳炎の増悪による経過かの鑑別診断を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4、9.1.8、9.2参照］

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血栓塞栓症（頻度不明）

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

11.1.8 心不全（頻度不明）

主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、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。［9.1.7参照］

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。

14.1.2 5%ブドウ糖注射液以外の他剤との混合注射をさけること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 10℃以下で保存されているため、投与前に室温程度へ戻すこと。

14.2.2 不溶物の認められるものは使用しないこと。

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人2例に献血グロベニン-I静注用250mg（5mL）を静脈

内へ単回投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった[2]。

16.1.2 無ガンマグロブリン血症の患者5例（1歳6ヵ月～18歳）に献血グロベニン-I静注用100～200mg（2～4mL）/kgを静脈内へ単回投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった[3]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

17.1.1 海外レトロスペクティブ研究

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

副作用発現頻度は、高用量のIVIG投与294回中1件（0.4%）、低用量のIVIG投与279回中7件（2.5%）であった。主な副作用は、悪寒、潮紅、頭痛、悪心及び胸痛であった[4]。

〈免疫性血小板減少症（ITP）〉

17.1.2 国内臨床試験

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であって、献血グロベニン-I静注用を単独投与した症例は109例（急性[注1)] ITP：42例、慢性[注2)] ITP：67例）であり、その成績の概要は下記のとおりであった。なお、当該製剤は原則として400mg（8mL）/kg/日、5日間連日投与された。

・当該製剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0%（34/42例）、慢性ITPに対する有効率は61.2%（41/67例）であった。
・当該製剤単独投与による血小板数増加効果（投与前と投与後最高血小板数との差）が5万/mm^3以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例（85.7%）、慢性ITPでは67例中43例（64.2%）であった。
・当該製剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が10万/mm^3以上を示した症例は、急性ITPでは31例中27例（87.1%）、慢性ITPでは54例中30例（55.6%）であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例(64.5%)、慢性ITPでは54例中5例（9.3%）であった。
・血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

副作用発現頻度は、13.5%（21/156例）であった。主な副作用は、発熱が2.6%（4/156例）、悪心、頭痛、発疹及びじん麻疹が各1.9%（3/156例）等であった[5]。

注1） 発症後6ヵ月未満

注2） 発症後6ヵ月以上

〈川崎病の急性期〉

17.1.3 国内臨床試験〔200mg（4mL）/kg体重を5日間〕

献血グロベニン-I静注用が200mg（4mL）/kg/日、5日間連日投与された91症例の成績は下記のとおりであった。なお、当該製剤は発病後7日以内に投与開始された[6,7]。

・当該製剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった86例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期14.0%（拡大：11例、瘤：1例）、1ヵ月後7.0%（拡大：5例、瘤：1例）、2～3ヵ月後3.5%（拡大：2例、瘤：1例）であり、1年後まで観察のできた66例における冠動脈病変の発生頻度は3.0%（拡大：1例、瘤：1例）であった。
・当該製剤投与開始前に冠動脈病変（拡大）が認められた5例の冠動脈病変の推移は、1例が急性期に瘤を形成したが、1年後には拡大へと退縮した。残る4例中3例は急性期から2ヵ月後にかけて正常化し、1例のみ1年後まで拡大が持続した。

正常：2歳未満では冠動脈内径が2mm未満
　　2歳以上では冠動脈内径が2.5mm未満
拡大：冠動脈内径が3.9mm以下
冠動脈瘤：冠動脈内径が4mm以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

副作用発現頻度は、5.6%（7/126例）であった。主な副作用は、プレショック、悪寒、チアノーゼであった[8]。

17.1.4 国内臨床試験〔2,000mg（40mL）/kg体重を1回〕

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

副作用は認められなかった[9]。

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

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎及び多巣性運動ニューロパチーの患者62例を対象に非盲検試験を実施した。

献血グロベニン-I静注用50mg（1mL）/kg/日（21例）、200mg（4mL）/kg/日（21例）及び400mg（8mL）/kg/日（20例）を5日間連日投与した[注)]。当該製剤が400mg（8mL）/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0%（13/20例）であった。

副作用発現頻度は、当該製剤400mg(8mL)/kg/日群（第1回投与、第2回投与を含む）で29.0%（9/31例）であった。主な副作用は、嘔気、水疱及び頭痛が各2件であった[10]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常1日に人免疫グロブリンGとして400mg/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である。

〈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〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎と診断された患者49例を対象に非盲検試験を実施した。献血グロベニン-I静注用2,000mg（40mL）/kg（400mg(8mL)/kg/日、5日間連日）投与後、当該製剤1,000mg(20mL)/kg（「1,000mg（20mL）/kgを1日間」又は「500mg（10mL）/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。治験薬投与前と比較して、治験薬投与期28週目時点で1点以上のINCATスコアの改善を維持した患者の割合は77.6%（38/49例）であった。また、28週目以降も治療を継続した38例において、治験薬投与期28週目と比較して、治験薬投与期52週目時点で1点以上INCATスコアが悪化した患者の割合は10.5%（4/38例）であった[11]。

副作用発現頻度は、65.3%（32/49例）であった。主な副作用は、頭痛が32.7%（16/49例）、発疹が10.2%（5/49例）、紅斑及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が6.1%（3/49例）、悪心、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少が4.1%（2/49例）であった[12]。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

多巣性運動ニューロパチー患者と診断された患者13例を対象に非盲検試験を実施した。献血グロベニン-I静注用1,000mg（20mL）/kg（「1,000mg（20mL）/kgを1日間」又は「500mg（10mL）/kgを2日間連日」）が3週間隔で投与された。MRCスコアは治験薬投与前で90.5、治験薬投与期49週目時点で90.6であった[13]。

副作用発現頻度は、69.2%（9/13例）であった。主な副作用は、頭痛が23.1%（3/13例）及び発疹が15.4%（2/13例）であった[14]。

〈天疱瘡〉

17.1.8 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上（プレドニゾロン換算）を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、献血グロベニン-I静注用200mg（4mL）/kg/日及び当該製剤400mg（8mL）/kg/日が5日間連日投与された[注)]。プラセボ又は当該製剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、当該製剤200mg（4mL）/kg/日15例中4例及び当該製剤400mg（8mL）/kg/日15例中2例であった。

副作用発現頻度は、当該製剤400mg（8mL）/kg/日群で28.6%（6/21例）であった。主な副作用は、頭痛が9.5%(2/21例)であった[15]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常1日に人免疫グロブリンGとして400mg/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である。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上（プレドニゾロン換算）を2日間以上継続したにもかかわらず、効果不十分で追加治療が必要なスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象に非盲検試験を実施した。献血グロベニン-I静注用400mg（8mL）/kg/日が5日間連日投与された7例における投与開始後7日目の有効率は85.7%（6/7例）であった。

副作用発現頻度は、85.7%（6/7例）であった。主な副作用は、貧血及び肝機能異常が各28.6%（2/7例）、腎機能障害、C-反応性蛋白増加及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各14.3%（1/7例）であった[16]。

〈水疱性類天疱瘡〉

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

副腎皮質ホルモン剤0.4mg/kg/日以上（プレドニゾロン換算）を使用したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった水疱性類天疱瘡患者56例を対象に二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、献血グロベニン-I静注用400mg（8mL）/kg/日が5日間連日投与された。投与開始15日目におけるPDAI（Pemphigus Disease Area Index）を用いたスコア（平均値±標準偏差）は、プラセボ群（27例）32.3±31.5、当該製剤群（29例）19.8±22.2であった（対応のないt検定、p=0.089）。

副作用発現頻度は、37.9%（11/29例）であった。主な副作用は、肝障害及び血小板減少が各10.3%（3/29例）、肝機能異常、発熱及び血中乳酸脱水素酵素増加が各6.9%（2/29例）であった[17]。

〈ギラン・バレー症候群〉

17.1.11 国内第Ⅲ相試験

ギラン・バレー症候群と診断された重症患者を対象に非盲検試験を実施した。献血グロベニン-I静注用が400mg（8mL）/kg/日、5日間連日投与された20例において、投与後4週目のHughesの運動機能尺度（Functional Grade）が1段階以上改善した症例の割合（有効率）は65.0%（13/20例）であった[18]。

副作用発現頻度は、72.7%（16/22例）であった。主な副作用は、頭痛が36.4%（8/22例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各18.2%（4/22例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が13.6%（3/22例）、薬疹、発熱及び白血球数減少が各9.1%（2/22例）であった[19]。

〈自己免疫性脳炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験（jRCT2061210070）

メチルプレドニゾロン（30mg/kg/日（最大1g/日）の5日間連日投与）で効果不十分な自己免疫性脳炎患者40例を対象に二重盲検比較試験を実施した。当該製剤群には献血グロベニン-I静注用400mg（8mL）/kg/日が、対照群にはメチルプレドニゾロン30mg/kg/日（最大1g/日）がそれぞれ5日間連日投与された。15～28日目に、全被験者を対象に治験担当医師の判断で献血グロベニン-I静注用400mg（8mL）/kg/日を5日間連日投与することが可能とされた。

投与後4週目におけるCASE（Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis）スコアがベースラインと比較して40%以上改善した有効例の割合は、本試験で測定した細胞表面抗原抗体のいずれかが陽性であった症例では、当該製剤群で57.1%(4/7例)、対照群で0%（0/3例）であった。細胞表面抗原抗体陰性の患者を含

む自己免疫性脳炎患者全例では、当該製剤群で 50.0%（10/20 例）、対照群で 25.0%（5/20 例）であった。

最初の 5 日間の副作用発現頻度は、20.0%（4/20 例）であり、主な副作用は、頭痛、ほてり、悪心、悪寒、下痢、肝機能異常、四肢痛、腎盂腎炎及び発疹であった。6 日目以降の副作用発現頻度は、15～28 日目に当該製剤が投与されなかった患者では 46.2%（6/13 例）であり、主な副作用は白血球数減少であった。15～28 日目に当該製剤が投与された患者（対照群を含む）では、6 日目以降の副作用（15～28 日目に投与された当該製剤に起因する副作用を含む）の発現頻度は 42.9%（6/14 例）であり、主な副作用は、心不全、頭痛及び発熱であった[20]。［5.12 参照］

17.2 製造販売後調査等

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

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

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

安全性評価対象の副作用発現頻度は、4.4%（14/321 例）であった。主な副作用は、悪寒が 4 件、嘔気（嘔吐）が 3 件、皮疹（発疹）、そう痒感、発熱及び総ビリルビン上昇が各 2 件であった[21]。

〈川崎病の急性期〉

17.2.2 国内使用成績調査

川崎病の急性期を対象とした使用成績調査〔200mg（4mL）/kg 体重を 5 日間〕における副作用発現頻度は、6.62%（48/725 例）であった。そのうちショックが 0.14%（1 例 1 件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）が 2.07%（15 例 21 件）であり、重篤な副作用の発現頻度は 1.93%（14 例 30 件）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

18.2 抗体活性

献血グロベニン-I 静注用は、*in vitro* で各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた[22]。

18.3 実験的マウス感染症に対する効果

18.3.1 献血グロベニン-I 静注用は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した[23]。

18.3.2 献血グロベニン-I 静注用は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した[23]。

18.4 貪食能促進作用

18.4.1 献血グロベニン-I 静注用は、マウス好中球に対して貪食能促進作用を示した[24]。

18.4.2 献血グロベニン-I 静注用は、健康人から得た好中球に対して貪食能促進作用を示した[25]。

18.5 血小板減少抑制作用

献血グロベニン-I 静注用は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した[26]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：pH4 処理酸性人免疫グロブリン（pH4-Treated Acidic Normal Human Immunoglobulin）

20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

〈グロベニン-I 10%静注 5g/50mL〉

1 瓶

〈グロベニン-I 10%静注 10g/100mL〉

1 瓶

〈グロベニン-I 10%静注 20g/200mL〉

1 瓶

23. 主要文献

1）USP DI（United States Pharmacopeia Dispensing Information）. 1998；1624-1628.

2）柴田泰生，他：診療と新薬. 1982；19（2）：464-469.

3）堀誠.：診療と新薬. 1983；20（12）：2653-2691.

4）Liese J. G.，et al.：Am. J. Dis. Child. 1992；146：335-339.

5）安永幸二郎，他：内科宝函. 1984；31（12）：415-432.

6）岡崎富男，他：小児科診療. 1988；51（5）：1094-1100.

7）岡崎富男，他：小児科診療. 1991；54（6）：1412-1420.

8）社内資料：試験成績（川崎病の急性期）（1993 年 7 月 2 日承認、申請資料概要ト）

9）Sato N.，et al.：Pediater. Int. 1999；41：1-7.

10）久堀保，他：脳と神経. 1999；51（2）：127-135.

11）Kuwabara S.，et al.：J Neurosurg Psychiatry. 2017；88：832-838.

12）社内資料：臨床試験（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）（2016 年 12 月 19 日承認、CTD2.7.6.2）

13）Kuwabara S.，et al.：J Peripher Nerv Syst. 2018；23：115-119.

14）社内資料：臨床試験（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）（2016 年 12 月 19 日承認、CTD2.7.6.3）
15)社内資料 臨床試験(天疱瘡)(2008 年 10 月 16 日承認､CTD2.7.6.1)
16）社内資料：臨床試験（スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症）（2014 年 7 月 4 日承認、CTD2.7.6.2）
17）Amagai M., et al. : J Dermatological Science. 2017 ; 85 : 77-84.
18）Nomura K., et al. : Clincal and Experimental Neuroimmunology. 2017 ; 8 : 258-266.
19）社内資料：臨床試験（ギラン・バレー症候群）（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.1）
20）社内資料：臨床試験（自己免疫性脳炎）（●年●月●日承認、CTD 2.7.6.1）
21）正岡徹，他：日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48（3）: 199-217.
22）岡右之. : 基礎と臨床. 1983 ; 17（9）: 2849-2854.
23）西武，他：医薬品研究. 1983 ; 14（6）: 904-912.
24）西武，他：医薬品研究. 1983 ; 14（6）: 913-921.
25）西武，他：医薬品研究. 1983 ; 14（6）: 922-929.
26）川崎一，他：応用薬理. 1986 ; 31（6）: 1175-1180.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

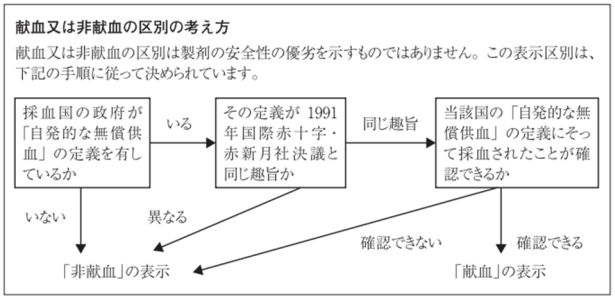
武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

＜参考＞体重別投与速度表

初日の投与開始から 1 時間[注 1)] は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.06mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重（kg）						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
1 時間[注 1)]		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度[注 2)]	0.06	mL/時	36	72	108	144	180	252	324
		滴数/分	12	24	36	48	60	84	108

注 1）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の場合は、投与開始から 30 分
注 2）最高投与速度までは徐々に上げていく
上段：mL/時又は滴数/分［小児用点滴セット（60 滴/mL）を用いた場合］
下段：滴数/分［普通点滴セット（20 滴/mL）を用いた場合］



1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

○自己免疫性脳炎

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

国内第 3 相試験（NPB-01-19/C-01 試験）では、ステロイドパルス療法に効果不十分な自己免疫性脳炎患者に「献血グロベニン-I 静注用」（開発成分記号：NPB-01）を投与することにより、対照群（ステロイドパルス療法）を上回る有効性が示された。また、細胞表面抗原抗体陽性の患者だけでなく、細胞表面抗原抗体陰性の患者を含む自己免疫性脳炎患者全般に対して NPB-01 が有効であることが示唆された（2.5.4.4）。安全性に関しては、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は NPB-01 群と NPB-01-ME 群で同程度であり、個々の有害事象の発現頻度の群間差について、特段の懸念点は認められなかった（2.5.5.8）。また、有害事象の発現頻度は、自己抗体の陽性／陰性にかかわらず同様であった（2.7.4.5.1.1）。さらに、NPB-01-19/C-01 試験でみられた NPB-01 の安全性プロファイルは、これまでに報告されている「献血グロベニン-I 静注用」の安全性プロファイルと比較しても、新たな安全性の懸念は認められなかった（2.5.5.8）。

以上を踏まえると、NPB-01 は、ステロイドパルス療法に効果不十分な自己免疫性脳炎患者に対して、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すと考えられた。

さらに、IVIG 療法はステロイドパルス療法の次に使われることが多いという実態があるが、ステロイドパルス療法が禁忌の患者、又はコントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病、急性の消化性潰瘍、出血リスクがある等、安全性上の懸念によりステロイドパルス療法の投与が適切でないと考えられる患者に対しては、初回治療から IVIG 療法が推奨されている。また、抗 NMDAR 脳炎患者の他、重度の自律神経失調症やてんかん重積状態等の臨床症状を呈している重症患者では初回治療からステロイドパルス療法と IVIG の併用が推奨されている。このように、未治療患者の中にも初回治療として IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用）が推奨される患者が一定数存在することから、未治療患者に対しても IVIG 療法が使用できるようにすることは臨床上重要である〔2.5.1.3.3.2（2）〕。

また、NPB-01-19/C-01 試験で検出されなかった自己抗体を有する自己免疫性脳炎患者や、NPB-01-19/C-01 試験では対象外とされていた小児（15 歳未満）の自己免疫性脳炎患者においても、IVIG 療法は一定のニーズがあると考えられる〔2.5.1.3.3.2（3）〕。

そのため、公表文献等から自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の使用成績等を調査し、NPB-01-19/C-01 試験には含まれなかった自己免疫性脳炎患者（未治療患者、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体を有する患者、小児患者等）に対する、NPB-01-19/C-01 試験成績の一般化可能性について検討した。

文献調査の結果から、実臨床において、IVIG は自己免疫性脳炎に対し、性別、年齢（成人・小児）、自己抗体の有無、前治療の有無、他の免疫治療との併用の有無等によらず有効性を示すと考えられた（2.7.3.4.1）。また、臨床試験／研究報告や症例報告から、未治療患者、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体を有する患者及び小児患者に対し

ても、IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用を含む）の有効性が示唆されていると考えられた（2.7.3.4.2）。

安全性に関しては、未治療患者、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体を有する患者及び小児患者について臨床試験／研究報告や症例報告から得られる情報は限られていたものの、これらの患者における IVIG 療法の安全性に特段の懸念は認められなかった（2.7.4.6.3）。また、小児については、既存の製剤である「献血グロベニン-I 静注用」は川崎病をはじめとする複数の適応症で小児への使用経験があるが、小児と成人との間で安全性プロファイルの明らかな相違はこれまでに確認されていない。なお、「献血グロベニン-I 静注用」について、当社の安全性データベースで 2014 年 1 月 10 日～2025 年 1 月 9 日の期間で使用目的が「自己免疫性脳炎」の 15 歳未満の日本人患者を検索した結果、該当は 10 例であり、いずれも「適応外使用」として報告されたのみで副作用の報告はなかった（2.7.4.5.1.2）。

以上、公表文献等に基づく自己免疫性脳炎に対する IVIG 療法の使用成績等を踏まえると、NPB-01-19/C-01 試験で得られた NPB-01 のベネフィット・リスクプロファイルは、当該試験で評価できなかった自己免疫性脳炎の患者集団（未治療患者、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体を有する患者、小児患者等）に対しても広く一般化できると考えられた。したがって、TAK-339 の効能又は効果（案）を「自己免疫性脳炎」と設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

〈自己免疫性脳炎〉
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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

上記の用法及び用量（案）は、ステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者を対象とした国内第 3 相試験（NPB-01-19/C-01 試験）で使用した「献血グロベニン-I 静注用」（開発成分記号：NPB-01）の用法・用量に基づき設定した。

ただし、NPB-01 は 5%凍結乾燥製剤であるが、TAK-339 は 10%液状製剤であるため、剤形及び濃度の違いを踏まえ、NPB-01-19/C-01 試験における NPB-01 の用法・用量から投与液量のみ変更した。

NPB-01-19/C-01 試験における NPB-01 の用法・用量は、2.7.3.5 で述べたとおり、国内外の公表文献で推奨されていること、海外の IVIG ガイドラインで推奨されていること、他効能における使用経験が豊富であること、及び実臨床で広く使用されている用法・用量であることを踏まえ、400 mg（8 mL）/kg の 5 日間連日投与とした。

NPB-01-19/C-01 試験では、ステロイドパルス療法で効果不十分な自己免疫性脳炎患者に NPB-01 400 mg（8 mL）/kg を 5 日間連日静脈内点滴投与した結果、対照群（ステロイドパルス療法）を上回る有効性が示された。また、細胞表面抗原抗体陽性の患者だけでなく、細胞表面抗原抗体陰性の患者を含む自己免疫性脳炎患者全般に対して NPB-01 が有効であることが示唆された（2.5.4.4）。安全性に関して大きな問題はみられず、これまでに報告されている「献血グロベニン-I 静注用」の安全性プロファイルと比較しても、新たな安全性の懸念は認められなかった（2.5.5.8）。

以上の結果から、NPB-01-19/C-01 試験で設定した NPB-01 の用法・用量は、有効性及び安全の観点から妥当と考えられた。

さらに、文献調査や医師調査から、実臨床での自己免疫性脳炎患者に対する IVIG の用法・用量として、NPB-01-19/C-01 試験と同じ 400 mg/kg×5 日間が、性別、年齢（成人・小児）、自己抗体の有無、前治療の有無、他の免疫治療との併用の有無等を問わず汎用されていることが示されている（2.7.3.4.1）。この用法・用量での IVIG 療法（単独又はステロイドパルス療法との併用を含む）については、当該試験で評価できなかった自己免疫性脳炎の患者集団（未治療患者、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体を有する患者、小児患者等）に対しても有効であることが示唆されている（2.7.3.4.2）。

また、1.8.2.2 で述べたとおり、未治療患者、NPB-01-19/C-01 試験では検出されなかった自己抗体を有する患者及び小児患者において、IVIG 療法の安全性に特段の懸念は認められておらず、特に小児については、既存の製剤である「献血グロベニン-I 静注用」は川崎病をはじめとする複数の適応症で小児への使用経験があるが、小児と成人との間で特段の安全性プロファイルの相違はこれまでに確認されていない。

なお、「献血グロベニン-I 静注用」では、400mg（8mL）/kg 体重の 5 日間連日点滴静注という用法・用量が、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）

の筋力低下の改善、天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善並びに全身型重症筋無力症といった多くの適応症で承認されているが、いずれの疾患でも当該薬剤の安全性プロファイルは良好である。

以上を踏まえ、未治療患者や小児患者を含む、自己免疫性脳炎患者全体に対する TAK-339 の用法及び用量（案）として、400 mg/kg の 5 日間連日投与を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

グロベニン-I 10%静注 5g/50mL、グロベニン-I 10%静注 10g/100mL 及びグロベニン-I 10%静注 20g/200mL の電子化された添付文書〔2025 年 10 月 7 日（第 2 版）〕の記載内容からの変更点を下線で示し、変更点に関して設定根拠を記載した。

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

現行の記載内容から変更はない。

1.8.4.2 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. **効能又は効果に関連する注意**

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

5.1 適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

〈川崎病の急性期〉

5.2 発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。

〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉

5.3 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）の患者に対して静注用人免疫グロブリン製剤を投与し筋力低下の改善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。

〈天疱瘡〉

5.4 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。献血グロベニン-I 静注用（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。

5.5 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。

〈水疱性類天疱瘡〉

5.6 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。献血グロベニン-I 静注用の臨床試験では、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。

〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉

5.7 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。献血グロベニン-I 静注用の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を 2 日間以上使用したにもかかわらず、効果不十分で更なる追加治療が必要な患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈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〉

5.8 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。［7.13 参照］

- 過去 6 ヵ月間に急性中耳炎として 4 回以上、又は、急性気管支炎もしくは肺炎として 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.9 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。

5.9.1 **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。

5.10 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。

〈全身型重症筋無力症〉

5.11 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。同種同効製剤（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、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、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈自己免疫性脳炎〉

5.12 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12 参照］

1.8.4.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

5.1～5.2、5.4～5.11 現行の記載内容から変更はない。

5.3 投与対象の明確化のため、類薬の電子化された添付文書に倣い記載整備を行った。

5.12 本剤の適応患者の選択に際しては、国内臨床試験で対象とされた患者、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で判断する必要があることから設定した。

1.8.4.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. **用法及び用量に関連する注意**

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。

7.2 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)]。［9.7.1 参照］

〈無又は低ガンマグロブリン血症〉

7.3 **投与速度**

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.4 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。

〈重症感染症における抗生物質との併用、免疫性血小板減少症、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症、ギラン・バレー症候群、自己免疫性脳炎〉

7.5 **投与速度**

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

〈川崎病の急性期〉

7.6 **投与速度**

7.6.1 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、徐々に投与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。

7.6.2 2,000mg（20mL）/kg を 1 回で投与する場合は、基本的には 7.6.1 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。

〈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〉

7.7 **投与速度**

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.8 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。

〈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〉

7.9 **投与速度**

投与開始から 30 分間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

7.10 **投与速度**

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.11 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。

〈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〉

7.12 **投与速度**

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.13 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、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。［5.8 参照］

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

7.14 **投与速度**

初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてもよい。ただし、0.06mL/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。

7.15 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。

1.8.4.3.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1～7.4、7.6～7.15 現行の記載内容から変更はない。

7.5 NPB-01-19/C-01 試験における投与速度に基づき設定した。

1.8.4.4 重要な基本的注意

1.8.4.4.1 重要な基本的注意（案）

8. **重要な基本的注意**

〈効能共通〉

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

8.2 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 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。また、製造工程段階のプール血漿において HBs 抗原、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、HAV、HBV、HCV、HIV-1 及びヒトパルボウイルス B19 について NAT を実施し、適合していることを確認しているが、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。本剤の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、ウイルス除去膜による濾過工程、有機溶媒／界面活性剤処理及び低 pH インキュベーション処理は、各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。［9.1.5、9.1.6、9.5 参照］

8.2.2 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。

8.4 急性腎障害があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認すること。［9.1.8、9.2、11.1.4 参照］

〈免疫性血小板減少症〉

8.5 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.6 小児の新規診断又は持続性免疫性血小板減少症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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

8.7 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

〈川崎病の急性期〉

8.8 追加投与は、本剤投与における効果不十分（発熱の持続等）で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと。

〈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）〉

8.9 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
8.10 「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」の用法及び用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
8.11 「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。
8.12 「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制」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。
〈ギラン・バレー症候群〉
8.13 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。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉
8.14 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。
〈自己免疫性脳炎〉
8.15 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。

1.8.4.4.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1～8.14 現行の記載内容から変更はない。
8.15 自己免疫性脳炎について、再投与に関する有効性・安全性の情報が少ないことから、治療上の有益性と危険性を十分考慮して本剤の再投与を検討する旨を記載した。

1.8.4.5 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.5.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
9.1.2 IgA 欠損症の患者
抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。
9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者
適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある

患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。［9.8、11.1.7 参照］

9.1.4 **血栓塞栓症の危険性の高い患者**

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。［11.1.7 参照］

9.1.5 **溶血性・失血性貧血の患者**

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

9.1.6 **免疫不全患者・免疫抑制状態の患者**

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

9.1.7 **心機能の低下している患者**

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。［11.1.8 参照］

9.1.8 **急性腎障害の危険性の高い患者**

適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。［8.4、11.1.4 参照］

9.2 **腎機能障害患者**

腎機能を悪化させるおそれがある。［8.4、11.1.4 参照］

9.5 **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。［8.2.1 参照］

9.7 **小児等**

9.7.1 投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。［7.2 参照］

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

9.8 **高齢者**

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

1.8.4.5.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

現行の記載内容から変更はない。

1.8.4.6 相互作用

1.8.4.6.1 相互作用（案）

10. **相互作用**

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

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

1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠

大量療法の対象疾患として自己免疫性脳炎を追加した。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

11. **副作用**

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

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **ショック（0.1～5%未満）、アナフィラキシー（0.1～5%未満）**

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。

11.1.2 **肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）**

AST、ALT、Al-P、γ-GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.3 **無菌性髄膜炎（頻度不明）**

大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがある。特に自己免疫性脳炎の患者では、本剤による無菌性髄膜炎か自己免疫性脳炎の増悪による経過かの鑑別診断を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

11.1.4 **急性腎障害（頻度不明）**

腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4、9.1.8、9.2 参照］

11.1.5 **血小板減少（頻度不明）**

11.1.6 **肺水腫（頻度不明）**

呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 **血栓塞栓症（頻度不明）**

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

11.1.8 **心不全（頻度不明）**

主として大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、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。［9.1.7 参照］

11.2 **その他の副作用**

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

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

11.1.1～11.1.2、11.1.4～11.1.8、11.2 NPB-01-19/C-01 試験において既存の安全性プロファイルからの変更はなく、現行の記載内容から変更はない。

11.1.3 自己免疫性脳炎の患者では、本剤投与後に項部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等の症状を認めた場合に、本剤による無菌性髄膜炎か自己免疫性脳炎の増悪による経過かの鑑別診断を考慮に入れ、適切な処置を行う必要があるため設定した。

1.8.4.8 臨床検査結果に及ぼす影響

1.8.4.8.1 臨床検査結果に及ぼす影響（案）

12. **臨床検査結果に及ぼす影響**

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

1.8.4.8.2 臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠

現行の記載内容から変更はない。

1.8.4.9 適用上の注意

1.8.4.9.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤調製時の注意**

14.1.1 本剤の希釈が必要な場合は、5%ブドウ糖注射液を用い、無菌的に希釈調製を行うこと。なお、希釈後は速やかに使用すること。

14.1.2 5%ブドウ糖注射液以外の他剤との混合注射をさけること。

14.2 **薬剤投与時の注意**

14.2.1 10℃以下で保存されているため、投与前に室温程度へ戻すこと。

14.2.2 不溶物の認められるものは使用しないこと。

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

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

1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

14.1.1、14.2 現行の記載内容から変更はない。

14.1.2 5%ブドウ糖注射液以外の他剤との配合試験による品質評価を実施していないため設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

本剤は、生物学的製剤基準収載品目であり、一般的名称及び国際一般名に係る文書はない。なお、生物学的製剤基準名は、「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」である。

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	pH4 処理酸性人免疫グロブリン
構造式	人免疫グロブリン G
効能・効果	·無又は低ガンマグロブリン血症 ·重症感染症における抗生物質との併用 ·免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ·川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ·慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ·慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ·天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ·スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合） ·水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ·ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ·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） ·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） ·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	〈効能共通〉 効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。 〈無又は低ガンマグロブリン血症〉 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。 〈重症感染症における抗生物質との併用〉 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg（25～50 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（1～1.5 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。 〈免疫性血小板減少症〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg（2～4 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。 〈川崎病の急性期〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200 mg（2 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg（20 mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉 通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。 〈天疱瘡〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>用法・用量
（続き）</td><td>〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
〈水疱性類天疱瘡〉
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
〈ギラン・バレー症候群〉
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。
〈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〉
人免疫グロブリン G として初回は 300 mg（3 mL）/kg 体重、2 回目以降は 200 mg（2 mL）/kg 体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4 週間とする。
〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉
通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。
〈全身型重症筋無力症〉
通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>該当せず</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td>原体：人免疫グロブリン G
製剤：
グロベニン-I 10%静注 5g/50mL（1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 5 g 含有）
グロベニン-I 10%静注 10g/100mL（1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 10 g 含有）
グロベニン-I 10%静注 20g/200mL（1 バイアル中に人免疫グロブリン G を 20 g 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>＜急性 LD_{50} (mg/kg)＞
<table>
<tr><th></th><th>経口</th><th>皮下</th><th>静脈</th></tr>
<tr><td>マウス（雌、雄）</td><td>>15,000</td><td>>15,000</td><td>>7,500</td></tr>
<tr><td>ラット（雌、雄）</td><td>>15,000</td><td>>15,000</td><td>約 6,000</td></tr>
</table>
注：献血グロベニン-I 静注用の結果

＜亜急性＞
ラットに 250、500 及び 1,000 mg/kg/日を 5 週間連日、静脈内投与したが、献血グロベニン-I 静注用の直接的毒性を示唆する異常は認められなかった。

＜慢性＞
ラットに 125、250 及び 500 mg/kg/日を 26 週間連日、静脈内投与したが、献血グロベニン-I 静注用の直接的毒性を示唆する異常は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>○無又は低ガンマグロブリン血症
副作用発現率　7 例 / 39 例 ＝17.9%
<table>
<tr><th>主な副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>発熱</td><td>4</td></tr>
<tr><td>嘔気</td><td>2</td></tr>
<tr><td>悪寒</td><td>1</td></tr>
</table>
等

○重症感染症における抗生物質との併用
副作用発現率　5 例 /398 例 ＝1.3%
<table>
<tr><th>主な副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>悪寒</td><td>3</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>2</td></tr>
<tr><td>アナフィラキシー</td><td>1</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>1</td></tr>
</table>
等</td></tr>
</table>

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用（続き）

○免疫性血小板減少症
副作用発現率　21 例 / 156 例 = 13.5%

主な副作用の種類	件数	
頭痛	5	
発疹	5	
発熱	4	
悪心・嘔吐	4	
蕁麻疹	3	
GOT･GPT 上昇	2	等

○川崎病
副作用発現率　9 例 / 160 例 = 5.6%

主な副作用の種類	件数	
悪寒	6	
チアノーゼ	5	
発熱	4	
熱性痙攣	2	
プレショック	2	等

○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
副作用発現率　24 例 / 99 例 = 24.2%

主な副作用の種類	件数	
頭痛	7	
発熱	4	
GOT 上昇	4	
GPT 上昇	4	等

○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）の運動機能低下の改善
副作用発現率　34 例 / 61 例 = 55.7%

主な副作用の種類	件数	
頭痛	51	
発疹	12	
下痢	5	
手掌紅斑	5	等

○天疱瘡
副作用発現率　13 例 / 41 例 = 31.7%

主な副作用の種類	件数	
GPT 増加	4	等

○スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症
副作用発現率　6 例 / 7 例 = 85.7%

主な副作用の種類	件数	
貧血	2	
肝機能異常	2	
腎機能障害	1	
C－反応性蛋白増加	1	
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	等

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

<table>
<tr><td>副作用
（続き）</td><td>○水疱性類天疱瘡
副作用発現率　17 例 / 39 例 = 43.6%
<table>
<tr><th>主な副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>5</td></tr>
<tr><td>肝障害</td><td>3</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>3</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>2</td></tr>
<tr><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>2</td></tr>
</table>
等

○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
副作用発現率　16 例 / 22 例 = 72.7%
<table>
<tr><th>主な副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>8</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>4</td></tr>
<tr><td>肝酵素上昇</td><td>4</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>3</td></tr>
<tr><td>薬疹</td><td>2</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>2</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>2</td></tr>
</table>
等

※上記は献血グロベニン-I 静注用投与時の副作用を集計した。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>武田薬品工業株式会社　原体：輸入、　製剤：輸入</td></tr>
</table>

＜追加＞

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	·無又は低ガンマグロブリン血症 ·重症感染症における抗生物質との併用 ·免疫性血小板減少症（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ·川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） ·慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ·慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ·天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ·スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合） ·水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ·ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ·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） ·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） ·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） ·自己免疫性脳炎 （下線部：追加）
用法・用量	〈効能共通〉 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、極めて緩徐に行う。 〈無又は低ガンマグロブリン血症〉 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg（2～6 mL）/kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。

用法・用量（続き）	〈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 2,500～5,000 mg（25～50 mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg（1～1.5 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。 〈免疫性血小板減少症〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200～400 mg（2～4 mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。 〈川崎病の急性期〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200 mg（2 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg（20 mL）/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 〈慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制〉 通常、人免疫グロブリン G として「1,000 mg（10 mL）/kg 体重を 1 日」又は「500 mg（5 mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。 〈天疱瘡〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。 〈スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 〈水疱性類天疱瘡〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 〈ギラン・バレー症候群〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 〈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〉 人免疫グロブリン G として初回は 300 mg（3 mL）/kg 体重、2 回目以降は 200 mg（2 mL）/kg 体重を点滴静注する。投与間隔は、通常、4 週間とする。 〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。 〈全身型重症筋無力症〉 通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。 〈自己免疫性脳炎〉 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg（4 mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。 （下線部：追加）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	

<table>
<tr><td>副作用</td><td>○自己免疫性脳炎
副作用発現率　10 例 / 20 例 = 50.0%
<table>
<tr><th>主な副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>発疹</td><td>2</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>2</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>2</td></tr>
</table>
等

※上記は献血グロベニン-I 静注用投与時の副作用を集計した。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	
5.3　臨床試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
該当なし									
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
該当なし									
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
該当なし									
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
該当なし									
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	NPB-01-19/C-01	Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NPB-01 in Patients With Autoimmune Encephalitis Refractory to Steroid Pulse Therapy (Multi-center, Randomized, Double-Blind, Positive Control, Parallel-Group Comparative Study)	-	2022年3月～2024年8月	日本	国内	-	評価	提出
5.3.5.2　非対照試験報告書									
該当なし									
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	-	Ad-hoc Analysis for CTD	-	-	日本	国内	-	参考	-
5.3.5.4　その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	-	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT For Human Normal Immunoglobulin (Human Normal Immunoglobulin – 12M – 31 MAY 2025)	-	2024年6月～2025年5月	-	-	-	-	-
5.3.6-2	-	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G 治験安全性最新報告（第8回）	-	2024年7月～2025年7月	-	-	-	-	-
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1　症例一覧表									
5.3.7.1-1	NPB-01-19/C-01	症例一覧表	-	2022年3月～2024年8月	日本	国内	-	評価	-
5.3.7.5　臨床検査値変動図									
該当なし									
5.4　参考文献									
5.4-1	-	Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management	Abboud, H., Probasco, J.C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D.R., Bradshaw, M., et al.	-	-	-	J Neurol Neurosurg Psychiatry,	-	-
5.4-2	-	The diagnosis and treatment of limbic encephalitis	Asztely, F. and Kumlien, E.	-	-	-	Acta Neurol Scand	-	-
5.4-3	-	Auto-immune anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: three case reports	Bashiri, F.A., Al-Rasheed, A.A., Hassan, S.M., Hamad, M.H.A., El Khashab, H.Y. and Kentab, A.Y., et al.	-	-	-	Paediatr Int Child Health	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-4	-	Therapy response in seronegative versus seropositive autoimmune encephalitis	Berger, B., Hauck, S., Runge, K., Tebartz, van Elst L., Rauer, S. and Endres, D.	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-5	-	First-line immunotherapy of neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis: Assessment of therapeutic effectiveness and cost-efficiency	Cai, M.T., Lai, Q.L., Zheng, Y., Fang, G.L., Shen, C.H., Xu, Y.F., et al.	-	-	-	Mult Scler Relat Disord	-	-
5.4-6	-	Validation of the Clinical Assessment Scale for Autoimmune Encephalitis: A Multicenter Study	Cai, M.T., Lai, Q.L., Zheng, Y., Fang, G.L., Qiao, S., Shen, C.H., et al.	-	-	-	Neurol Ther	-	-
5.4-7	-	Clinical case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in an 8-month-old patient with hyperkinetic movement disorder	Cantarín-Extremera, V., Duat-Rodríguez, A., González-Gutiérrez-Solana, L., López-Marín, L. and Armangue, T.	-	-	-	Pediatr Neurol	-	-
5.4-8	-	Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease	Dale, R.C., Brilot, F., Duffy, L.V., Twilt, M., Waldman, A.T., Narula, S., et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-9	-	Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis	Dalmau, J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E., Rosenfeld, M.R. and Balice-Gordon, R.	-	-	-	Lancet Neurology	-	-
5.4-10	-	Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies	Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., Rossi, J.E., Peng, X., Lai, M., et al.	-	-	-	Lancet Neurol	-	-
5.4-11	-	Autoimmune encephalitis in Tunisia: Report of a pediatric cohort	Douma, B., Ben Younes, T., Benrhouma, H., Miladi, Z., Zamali, I., Rouissi, A., et al.	-	-	-	J Immunol Res	-	-
5.4-12	-	Randomized Placebo-Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune LGI1/CASPR2 Epilepsy	Dubey, D., Britton, J., McKeon, A., Gadoth, A., Zekeridou, A., Lopez Chiriboga, S.A., et al.	-	-	-	Ann Neurol	-	-
5.4-13	-	Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis	Dubey, D., Pittock, S.J., Kelly, C.R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Lennon, V.A., et al.	-	-	-	Ann Neurol	-	-
5.4-14	-	EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases	Elovaara, I., Apostolski, S., van Doorn, P., Gilhus, N.E., Hietaharju, A., Honkaniemi, J., et al.	-	-	-	Eur J Neurol	-	-
5.4-15	-	Congenital hemophilia A presenting with Hashimoto's encephalopathy and myocarditis: The first reported case	Ergul, A.B., Altuner Torun, Y., Altug, U., Mutlu, F.T., Celik, S.F. and Guven, A.S.	-	-	-	J Pediatr Hematol Oncol	-	-
5.4-16	-	Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents	Florance, N.R., Davis, R.L., Lam, C., Szperka, C., Zhou, L., Ahmad, S., et al.	-	-	-	Ann Neurol	-	-
5.4-17	-	A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis	Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., et al.	-	-	-	Lancet Neurol	-	-
5.4-18	-	Autoimmune Encephalitis	Guasp, M. and Dalmau, J.	-	-	-	Med Clin North Am	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-19	-	DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects	Hara, M., Ariño, H., Petit-Pedrol, M., Sabater, L., Titulaer, M.J., Martinez-Hernandez, E., et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-20	-	Autoimmune encephalitis in children	Hardy, D.	-	-	-	Pediatr Neurol	-	-
5.4-21	-	Unexplained progressive neurological deficits after corpus callosotomy may be caused by autoimmune encephalitis: A case of suspected postoperative anti-NMDAR encephalitis	Hatano, K., Fujimoto, A., Sato, K., Yamamoto, T., Sakuma, H. and Enoki, H.	-	-	-	Brain Sci	-	-
5.4-22	-	Validation of the clinical assessment scale for autoimmune encephalitis in a severe autoimmune encephalitis cohort	He, Y., Li, F., Yang, A., Yu, C., Wang, Y., Zhao, J., et al.	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-23	-	Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients	Höftberger, R., van Sonderen, A., Leypoldt, F., Houghton, D., Geschwind, M., Gelfand, J., et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-24	-	A case of bilateral limbic and recurrent unilateral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positivity	Horita, T., Inoue, T., Kuki, I., Nagase, S., Yamamoto, N., Yamada, N., et al.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-25	-	N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes	Irani, S. R., Bera, K., Waters, P., Zuliani, L., Maxwell, S., Zandi, M.S., et al.	-	-	-	Brain	-	-
5.4-26	-	A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Gluepsilon2	Ito, H., Mori, K., Toda, Y., Sugimoto, M., Takahashi, Y. and Kuroda, Y.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-27	-	A case report of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with chromosomally integrated human herpesvirus 6	Iwao, K., Watanabe, M., Mukaino, T., Fujii, T., Yamasaki, R. and Isobe, N.	-	-	-	Neurol Clin Neurosci	-	-
5.4-28	-	Does the use of intravenous immunoglobulin improve clinical outcomes in adults with autoimmune encephalitis? A systematic review.	Kalra, A., Mackay, O., Thomas-Jones, E., Solomon, T. and Foscarini-Craggs, P.	-	-	-	Brain Behav	-	-
5.4-29	-	Temporal changes on ^{123}I-iomazenil and cerebral blood flow single-photon emission computed tomography in a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis	Kasahara, H., Sato, M., Nagamine, S., Makioka, K., Tanaka, K. and Ikeda, Y.	-	-	-	Intern Med	-	-
5.4-30	-	Autoimmune basal ganglia encephalitis associated with anti-recoverin antibodies: A case report	Kitazaki, Y., Shirafuji, N., Takaku, N., Yamaguchi, T., Enomoto, S., Ikawa, M., et al.	-	-	-	eNeurologicalSci	-	-
5.4-31	-	Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)-like symptoms associated with anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies	Kitazaki, Y., Ikawa, M., Kishitani, T., Kamisawa, T., Nakane, S., Nakamoto, Y., et al.	-	-	-	Intern Med	-	-
5.4-32	-	A favorable outcome of intensive immunotherapies for new-onset refractory status epilepticus (NORSE)	Kodama, S., Arai, N., Hagiwara, A., Kimura, A. and Takeuchi, S.	-	-	-	J Intensive Care	-	-
5.4-33	-	PET-positive extralimbic presentation of anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated encephalitis	Kojima, G., Inaba, M. and Bruno, M.K.	-	-	-	Epileptic Disord	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-34	-	Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in Turner syndrome with 45,X/46,X,idic(X)(p11.4) mosaics	Kurimoto, J., Kawakita, R., Chiba, Y., Morishita, A., Masaki, T., Deguchi, K., et al.	-	-	-	Intern Med	-	-
5.4-35	-	The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis	Lancaster, E.	-	-	-	J Clin Neurol	-	-
5.4-36	-	Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis	Laurido-Soto, O., Brier, M.R., Simon, L.E., McCullough, A., Bucelli, R.C. and Day, G.S.	-	-	-	J Neurol	-	-
5.4-37	-	The safety and efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis	Lee, S.T., Lee, H.S., Lee, W.J., Cha, H.A., Kim, S.H., Shin, S.Y., et al.	-	-	-	Ann Clin Transl Neurol	-	-
5.4-38	-	Analysis and discussion of the rare complication of autoimmune encephalitis: Two case reports	Li, R., Jiang, L., Li, X.J., Hong, S.Q., Zhong, M. and Hu, Y.	-	-	-	Medicine (Baltimore)	-	-
5.4-39	-	Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis	Lim, J.A., Lee, S.T., Moon, J., Jun, J.S., Kim, T.J., Shin, Y.W., et al.	-	-	-	Ann Neurol	-	-
5.4-40	-	Immunotherapeutics for autoimmune encephalopathies and dementias	McKeon, A.	-	-	-	Curr Treat Options Neurol	-	-
5.4-41	-	Anti-NMDAR encephalitis misdiagnosed as Hashimoto's encephalopathy	Mirabelli-Badenier, M., Biancheri, R., Morana, G., Fornarino, S., Siri, L., Celle, M.E., et al.	-	-	-	Eur J Paediatr Neurol	-	-
5.4-42	-	Anti-NMDAR autoimmune encephalitis	Miya, K., Takahashi, Y. and Mori, H. 2014.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-43	-	A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange	Miyauchi, A., Monden, Y., Osaka, H., Takahashi, Y. and Yamagata, T.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-44	-	Severe anti-GAD antibody-associated encephalitis after stem cell transplantation	Nagai, K., Maekawa, T., Terashima, H., Kubota, M. and Ishiguro, A.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-45	-	Bilateral thalamic lesions associated with atezolizumab-induced autoimmune encephalitis	Nishijima, H., Suzuki, C., Kon, T., Nakamura, T., Tanaka, H., Sakamoto, Y., et al.	-	-	-	Neurology	-	-
5.4-46	-	Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis	Nosadini, M., Eyre, M., Molteni, E., Thomas, T., Irani, S.R., Dalmau, J., et al.	-	-	-	JAMA Neurol	-	-
5.4-47	-	Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review	Nosadini, M., Mohammad, S.S., Ramanathan, S., Brilot, F. and Dale, R.C.	-	-	-	Expert Rev Neurother	-	-
5.4-48	-	Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis	Omae, T., Saito, Y., Tsuchie, H., Ohno, K., Maegaki, Y. and Sakuma, H.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-49	-	Anti-IgLON5 disease as a differential diagnosis of multiple system atrophy	Ono, Y., Tadokoro, K., Yunoki, T., Yamashita, T., Sato, D., Sato, H., et al.	-	-	-	Parkinsonism Relat Disord	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-50	-	Autoimmune encephalitis presenting with atypical parkinsonism: A case report and review of the literature	Ono, Y., Higashida, K., Takekoshi, A., Kimura, A. and Shimohata, T.	-	-	-	Neurol Clin Neurosci	-	-
5.4-51	-	Intravenous gammaglobulin inhibits encephalitogenic potential of pathogenic T cells and interferes with their trafficking to the central nervous system, implicating sphingosine-1 phosphate receptor 1-mammalian target of rapamycin axis.	Othy, S., Hegde, P., Topçu, S., Sharma, M., Maddur, M.S., Lacroix-Desmazes, S., et al.	-	-	-	J Immunol	-	-
5.4-52	-	Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue	Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., Balogun, R.A., Klingel, R., Meyer, E., et al.	-	-	-	J Clin Apher	-	-
5.4-53	-	Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis	Pham, H.P., Daniel-Johnson, J.A., Stotler, B.A., Stephens, H. and Schwartz, J.	-	-	-	J Clin Apher	-	-
5.4-54	-	Coexistence of multiple anti-neuronal antibodies in autoimmune encephalitis in China: A multi-center study	Qiao, S., Zhang, S.C., Wang, Z.H., Wang, L., Zhang, R.R., Li, H.Y., et al.	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-55	-	Voltage-gated potassium channel-associated limbic encephalitis in the West of Scotland: case reports and literature review.	Reid. J. M., Foley, P. and Willison, H. J.	-	-	-	Scott Med J	-	-
5.4-56	-	Intravenous immunoglobulin as first-line acute treatment in adults with autoimmune encephalitis caused by antibodies to NMDAR, LGI1 and CASPR2	Rittel, J.C., Hudasch, D., Doppler, K., Bergh, F.T., Lesser, M., Aktas, O., et al.	-	-	-	J Neurol	-	-
5.4-57	-	Raiders of the Lost Correlation: A Guide on Using Pearson and Spearman Coefficients to Detect Hidden Correlations in Medical Sciences	Rovetta, A.	-	-	-	Cureus	-	-
5.4-58	-	Autoimmune encephalitis in Israeli children – A retrospective nationwide study	Sachs, N., Zohar-Dayan, E., Ben Zeev, B., Gilboa, T., Kurd, M., Latzer, I.T., et al.	-	-	-	Eur J Paediatr Neurol	-	-
5.4-59	-	Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis in a young Lebanese girl	Safadieh, L. and Dabbagh, O.	-	-	-	J Child Neurol	-	-
5.4-60	-	Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography	Sekigawa, M., Okumura, A., Niijima, S., Hayashi, M., Tanaka, K. and Shimizu, T.	-	-	-	J Pediatr	-	-
5.4-61	-	Anti NMDA receptor antibody encephalitis in Pakistan: Clinicopathological features and treatment outcomes	Sheikh, S., Ahmad, A. and Ahmed, T.A.	-	-	-	J Pak Med Assoc	-	-
5.4-62	-	Rituximab was effective for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in early adolescence in initially suspected dissociative disorder	Shibata, T., Kawai, H., Sakamoto, S., Tsutsui, K., Kanbayashi, T., Tanaka, K., et al.	-	-	-	Clin Neuropharmacol	-	-
5.4-63	-	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated cerebral cortical encephalitis with super-refractory status epilepticus	Shide-Moriguchi, Y., Yamamoto, N., Kuki, I., Sakuma, H. and Yoshida, S.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-64	-	Recent overview of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis using a national inpatient database in Japan	Shigemi, D., Matsui, H., Fushimi, K. and Yasunaga, H.	-	-	-	Ann Clin Epidemio	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-65	-	The first report of Bickerstaff brainstem encephalitis induced by atezolizumab for metastatic breast cancer	Shimoyama, K., Nakajima, A. and Minari, Y.	-	-	-	Acta Medica Okayama	-	-
5.4-66	-	Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as an acute psychotic episode misdiagnosed as dissociative disorder: a case report	Shimoyama, Y., Umegaki, O., Agui, T., Kadono, N. and Minami, T.	-	-	-	JA Clin Rep	-	-
5.4-67	-	Treatment strategies for autoimmune encephalitis	Shin, Y.W., Lee, S.T., Park, K.I., Jung, K.H., Jung, K.Y., Lee, S.K., et al.	-	-	-	Ther Adv Neurol Disord	-	-
5.4-68	-	Gait instability, ophthalmoplegia, and chorea with orofacial dyskinesia in a man with anti-Ri antibodies: a case report	Shioda, M., Fujita, H., Onuma, H., Sakuramoto, H., Hamaguchi, M. and Suzuki, K.	-	-	-	Front Neurol	-	-
5.4-69	-	Autoimmune encephalitis associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-Hu antibodies successfully treated with carboplatin and etoposide for small-cell lung cancer	Shobatake, R., Kumazawa, A., Koyama, N. and Takahashi, N.	-	-	-	Intern Med	-	-
5.4-70	-	Clinical features and outcomes in pediatric autoimmune encephalitis associated with CASPR2 antibody	Tan, C., Jiang, Y., Zhong, M., Hu, Y., Hong, S., Li, X., et al.	-	-	-	Front Pediatr	-	-
5.4-71	-	Comparative efficacy of intravenous immunoglobulin and protein A immunoadsorption in severe anti-NMDAR encephalitis	Tang, X., Liu, Y., Zhou, G., Tu, E., Yu, C., Xiong, M., et al.	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-72	-	Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study	Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., et al.	-	-	-	Lancet Neurol	-	-
5.4-73	-	Passively acquired thyroid autoantibodies from intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis: Two case reports	Uchida, Y., Kato, D., Adachi, K., Toyoda, T. and Matsukawa, N.	-	-	-	J Neurol Sci	-	-
5.4-74	-	The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis	van Sonderen, A., Petit-Pedrol, M., Dalmau, J. and Titulaer	-	-	-	Nat Rev Neurol	-	-
5.4-75	-	High dose steroids as first-line treatment increased the risk of in-hospital infections in patients with anti-NMDAR encephalitis	Wang, J., Lin, J., Wang, M., Meng, Z., Zhou, D. and Li, J.	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-76	-	Arterial spin labeling perfusion imaging in an infant with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case report	Watanabe, Y., Sano, F., Fukao, T., Shimizu, T., Sawanobori, E., Kobayashi, A., et al.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-77	-	Effect of delay to first-line immunotherapy on outcomes in autoimmune encephalitis	White, L., Halliday, A., Gillinder, L.and D'Souza, W.	-	-	-	BMJ Neurol Open	-	-
5.4-78	-	Immunosuppressive medications	Wiseman, A.C.	-	-	-	Clin J Am Soc Nephrol	-	-
5.4-79	-	Low-dose rituximab for the treatment of anti-NMDAR encephalitis in children: a case series study	Wu, H., Xu, F., Chen, Y., Ding, S., Li, W., Li, Q., et al.	-	-	-	Neurol Sci	-	-
5.4-80	-	Lambert-Eaton myasthenic syndrome complicated by anti-$GABA_B$ receptor encephalitis	Yamada, K., Yaguchi, H., Ishikawa, K., Tanaka, D., Oshima, Y., Mizushima, K., et al.	-	-	-	Intern Med	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-81	-	Late relapse of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with amusia and transiently reduced uptake in ^{123}I-iomazenil single-photon emission computed tomography	Yamada, N., Kuki, I., Hattori, T., Yamamoto, N., Nagase, S., Nukui, M., et al.	-	-	-	Brain Dev	-	-
5.4-82	-	Acute cerebellar manifestations without limbic involvement in GABA(B) receptor autoimmune encephalitis: Case report and literature review	Yasumoto, T., Onizawa, K., Mori, S., Obi, T., Keicho, M., Watanabe, S., et al.	-	-	-	Cerebellum	-	-
5.4-83	-	Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis	Zekeridou, A., Karantoni, E., Viaccoz, A., Ducray, F., Gitiaux, C., Villega, F., et al.	-	-	-	J Neurol	-	-
5.4-84	-	Efficacy of rituximab as second-line therapy for autoimmune encephalitis: A systematic review and meta-analysis	Zhang, L.M., Xing, X.L., Zhang, B.R., Zhang, Q.J., Zhu, Y.L., Gao, S.J., et al.	-	-	-	Heliyon	-	-
5.4-85	-	Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis: A review	Zhang, T.Y., Cai, M.T., Zheng, Y., Lai, Q.L., Shen, C.H., Qiao, S., et al.	-	-	-	Front Immunol	-	-
5.4-86	-	Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations	Zuliani, L., Nosadini, M., Gastaldi, M., Spatola, M., Iorio, R., Zoccarato, M., et al.	-	-	-	Neurol Sci	-	-
5.4-87	-	自己免疫性脳炎における早期診断と早期治療の重要性	飯塚 高浩	-	-	-	神経治療	-	-
5.4-88	-	自己免疫性脳炎の診断基準を満たすミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体関連疾患の3例の臨床的特徴	大嶌 祐貴, 上床 尚, 矢口 裕章, 岩田 育子, 金子 仁彦, 高橋 利幸, 他	-	-	-	神経治療	-	-
5.4-89	-	進行性核上性麻痺に類似する表現型を呈し、免疫療法が奏効した自己免疫性脳炎の1例	大野 陽哉, 東田 和博, 竹腰 顕, 木村 暁夫, 下畑 享良	-	-	-	神経治療	-	-
5.4-90	-	末梢神経障害を合併した重症自己免疫性glial fibrillary acidic protein（GFAP）アストロサイトパチーの1例	大橋 信彦, 上島 翔太, 渡部 理恵, 田澤 浩一	-	-	-	臨床神経学	-	-
5.4-91	-	一過性てんかん性健忘で発症した抗$GABA_B$受容体抗体陽性脳炎の1例	小川 慧子, 打田 佑人, 小林 晋, 高田 幸児, 寺田 清人, 松川 則之	-	-	-	臨床神経学	-	-
5.4-92	-	抗NMDA受容体脳炎に悪性症候群を合併した卵巣腫瘍摘出術の周術期経験	押田 達朗, 横溝 那々, 谷口 巧	-	-	-	麻酔	-	-
5.4-93	-	けいれん重積後に意識清明期を有した抗NMDA型グルタミン酸受容体抗体脳炎の4歳女児	加藤 優, 長尾 美香, 生井 良幸	-	-	-	小児科臨床	-	-
5.4-94	-	[redacted]	[redacted]	-	-	-	社内資料	-	-
5.4-95	-	自己免疫性脳炎の発展	亀井 聡	-	-	-	神経治療	-	-
5.4-96	-	COVID-19感染症に伴った抗NMDA受容体脳炎の16歳女性例	川原 美久, 上田 優樹, 古城 健, 石川 瞳, 田口 丈士, 木村 亮之, 他	-	-	-	臨床神経学	-	-
5.4-97	-	自己免疫性脳炎の診断と治療	木村 暁夫	-	-	-	日本内科学会雑誌	-	-
5.4-98	-	COVID-19感染を契機に発症した抗SOX1抗体陽性自己免疫性脳炎の59歳女性例	畔柳 初美, 江口 博人, 濃沼 崇博, 中谷 光良, 中島 明日香, 富施 敦仁, 他	-	-	-	臨床神経学	-	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-99	-	Bickerstaff脳幹脳炎	古賀 道明	-	-	-	日本臨床	-	-
5.4-100	-	Rituximab投与を行った抗N-methyl-D-aspartate receptor脳炎の小児2例の検討	坂田 雄祐, 尾高 真生, 坂本 正宗, 山本 亜矢子, 大山 宜孝, 武下 草生子, 他	-	-	-	脳と発達	-	-
5.4-101	-	不随意運動で発症しarterial spin labeling（ASL）画像で脳血流分布異常を認めた抗NMDA受容体脳炎の1歳男児例	島田 浩平, 仲村 貞郎, 小谷 実華子, 名嘉山 賀子, 浜田 和弥, 兼次 拓也, 他	-	-	-	脳と発達	-	-
5.4-102	-	免疫グロブリン大量静注療法が奏効したBickerstaff型脳幹脳炎の小児例	杉山 延喜, 浜野 晋一郎, 古賀 道明	-	-	-	脳と発達	-	-
5.4-103	-	自己免疫性脳炎/脳症	高橋 幸利, 木水 友一, 小池 敬義, 堀野 朝子	-	-	-	神経治療学	-	-
5.4-104	-	自己免疫性脳炎・脳症：概論	田中 恵子	-	-	-	日本臨床	-	-
5.4-105	-	抗NMDA受容体抗体脳炎治療中に卵巣成熟奇形腫が顕在化した1例	築比地 彩香, 板垣 博也, 久保谷 託也, 岩田 成志, 志鎌 あゆみ, 田坂 暢崇, 他	-	-	-	関東連合産科婦人科学会誌	-	-
5.4-106	-	血漿交換療法によるIgGサブクラスの変化とγ-グロブリン製剤の補充について	富沢 修一	-	-	-	日本輸血学会雑誌	-	-
5.4-107	-	妊娠中に発症し、早期の腫瘍切除とIVIgが有効であった抗NMDA受容体脳炎の1例	中西 俊人, 蒲原 英伸, 新森 大佑, 田代 貴大, 小寺 厚志, 鷲島 克之, 他	-	-	-	日本集中治療医学会雑誌	-	-
5.4-108	-	片側性けいれん、片麻痺、歩行障害を来し診断に時間を要した小児の抗N-methyl-D-aspartate受容体脳炎の1例	長原 智子, 白井 謙太朗, 長原 慧, 中島 啓介, 高橋 孝治, 渡辺 章充, 他	-	-	-	脳と発達	-	-
5.4-109	-	経静脈的ガンマグロブリン大量療法が奏効したBickerstaff型脳幹脳炎の10歳女児例	西川 徹, 小川 加奈, 高野 智子, 田尻 仁, 石倉 照之	-	-	-	大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌	-	-
5.4-110	-	経時的に髄液のサイトカイン定量を行った抗N-methyl-D-aspartate receptor脳炎	波種 真希, 木許 恭宏, 下田 貴史, 森 こずえ, 前田 謙一, 日高 倫子, 他	-	-	-	宮崎県医師会医学会誌	-	-
5.4-111	-	多巣性脳病変を呈し、免疫治療の併用により改善した抗gamma aminobutyric acid (GABA)$_A$受容体抗体陽性脳炎の1例	深見 祐樹, 岡田 弘明, 吉田 真理, 山口 啓二	-	-	-	臨床神経学	-	-
5.4-112	-	当院で経験したleucine-rich glioma-inactivated 1（LGI1）抗体陽性脳炎の臨床的特徴	茂呂 直紀, 中島 昌典, 所澤 任修, 永井 健太郎, 内堀 歩, 市川 弥生子	-	-	-	臨床神経学	-	-
5.4-113	-	抗NMDA受容体脳炎を疑い、腹腔鏡手術を施行した卵巣奇形種の1例	山中 冴, 金本 巨万, 大須賀 拓真, 鈴木 悠, 松村 直子, 松原 慕慶, 他	-	-	-	天理医学紀要	-	-
5.4-114	-	免疫治療が奏功した抗AMPA受容体抗体陽性の自己免疫性脳炎の1例	芳野 正修, 岩見 昂亮, 石丸 誠己, 瀬尾 祥, 加納 崇裕, 保前 英希	-	-	-	臨床神経学	-	-
5.4-115	-	抗N-methyl D-aspartate（NMDA）受容体脳炎と類似した臨床像を呈したシェーグレン症候群関連辺縁系脳炎の1例	吉村 賢二, 神吉 理枝, 中野 智	-	-	-	臨床神経学	-	-