

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

添付文書改訂のお知らせ

日赤ポリグロビン[®]N5% 静注0.5g/10mL
日赤ポリグロビン[®]N5% 静注2.5g/50mL
日赤ポリグロビン[®]N5% 静注5g/100mL

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素より日本赤十字社の血液事業に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

このたび、日赤ポリグロビンN5%の効能又は効果「低又は無ガンマグロブリン血症」の用法及び用量について、平成22年5月13日付で製造販売承認事項の一部変更が承認されました。本承認に伴い、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「使用上の注意」並びに「臨床成績」の項を改訂しましたのでご案内申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品をお届けするには、若干の期間が必要です。お届け時期については改めてお知らせしますので、ご了承いただきますようお願い申し上げます。

今後とも国内献血による日本赤十字社の血漿分画製剤に一層のご愛顧を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

1. 対象製剤

販売名	一般名
日赤ポリグロビンN5%静注0.5g/10mL 日赤ポリグロビンN5%静注2.5g/50mL 日赤ポリグロビンN5%静注5g/100mL	pH4処理酸性人免疫グロブリン

なお、旧販売名の日赤ポリグロビンN注5%（規格:0.5g/10mL, 2.5g/50mL, 5.0g/100mL）につきましても同様の一部変更承認を受けています。

2. 改訂内容

1～4ページをご覧ください。

3. 改訂理由

5～7ページをご覧ください。

4. お問い合わせ

最寄りの赤十字血液センター医薬情報担当者へお願いいたします。

改訂内容

1. 低又は無ガンマグロブリン血症における「用法及び用量」の改訂内容

低又は無ガンマグロブリン血症における投与方法の変更が承認されましたので、以下のとおり改訂します。

[_____ 部:改訂箇所]

改訂後	改訂前
<ul style="list-style-type: none">・ <u>低又は無ガンマグロブリン血症に使用する</u> <u>場合：</u> 通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態に応じて適宜増減する。・ <u>重症感染症における抗生物質との併用に使用する</u> <u>場合：</u> 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50～150mg(1～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状に応じて適宜増減する。	<ul style="list-style-type: none">・ 低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用に使用する場合： 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50～150mg(1～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状に応じて適宜増減する。←「重症感染症における抗生物質との併用」として単独の記載としました。記載内容に変更はありません。

2. 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の改訂内容

今回の低又は無ガンマグロブリン血症の「用法及び用量」変更承認に伴い、以下のとおり追記します。

[_____ 部:追記箇所]

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(3) 低又は無ガンマグロブリン血症の用法及び用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

3. 「使用上の注意」の改訂内容

今回の低又は無ガンマグロブリン血症の「用法及び用量」変更承認に伴い、以下のとおり改訂します。

[_____ 部:改訂箇所]

改訂後	改訂前
<p>4. 副作用</p> <p>ポリグロビンN(バイエル薬品株式会社)の承認時及び使用成績調査での調査症例5,260例中269例(5.11%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。効能又は効果別の副作用発現率は低又は無ガンマグロブリン血症^{※※}2.60%(2/77)、重症感染症における抗生物質との併用3.85%(135/3,510)、特発性血小板減少性紫斑病10.86%(29/267)、川崎病8.30%(95/1,144)であった(再審査終了時)。</p> <p><u>※※「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50～150mg(1～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。</u></p> <p>(以下、同右)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>ポリグロビンN(バイエル薬品株式会社)の承認時及び使用成績調査での調査症例5,260例中269例(5.11%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。効能又は効果別の副作用発現率は低又は無ガンマグロブリン血症2.60%(2/77)、重症感染症における抗生物質との併用3.85%(135/3,510)、特発性血小板減少性紫斑病10.86%(29/267)、川崎病8.30%(95/1,144)であった(再審査終了時)。</p> <p>なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は8.97%(78例/870例)で、そのうちショック0%(0例0件)、ショック又はショックが疑われる症例(チアノーゼ、血圧低下等)0.23%(2例2件)であり、重篤な副作用の発現率は1.15%(10例11件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は4.9例/1,000kg(7例8件)で、そのうちショック0.7例/1,000kg(1例1件)、ショック又はショックが疑われる症例(チアノーゼ、血圧低下等)1.4例/1,000kg(2例2件)であった。</p>

4. 「臨床成績」の改訂内容

今回の低又は無ガンマグロブリン血症の「用法及び用量」変更承認に伴い、以下のとおり改訂します。

[_____ 部・改訂箇所]

改訂後	改訂前								
<p>1. 低又は無ガンマグロブリン血症</p> <p>免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG) (3週間ごとに350～600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある²⁾。</p> <p>(中略)</p>	<p>1. 臨床試験</p> <p>ポリグロブリンNの臨床試験の成績は以下のとおりである^{1～3)}。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">効能・効果</th> <th style="text-align: center;">有効率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低又は無ガンマグロブリン血症</td> <td>89.7%(26/29) [有効率(有用以上を集計)]</td> </tr> <tr> <td>特発性血小板減少性紫斑病</td> <td>72.0%(90/125)</td> </tr> <tr> <td>川崎病</td> <td>88.5%(85/96)^{注)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注)冠動脈障害(CAL)の抑制効果</p> <p>川崎病では、厚生省川崎病研究班作成による「診断の手引き」(改訂4版)に合致した症例を対象として、一般臨床試験において160例に本剤100mg、200mg、400mg/kg/日を5日間、比較試験において96例に200mg/kg/日を5日間投与した。比較試験成績は表のとおりである。比較試験の成績では、年齢、性別で層別した場合、1歳未満の女児においてのみ有効率が対照薬に比し低かったものの、それ以外では同等の有用性が認められた。なお、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。</p> <p>また、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⁴⁾。</p> <p>(中略)</p>	効能・効果	有効率	低又は無ガンマグロブリン血症	89.7%(26/29) [有効率(有用以上を集計)]	特発性血小板減少性紫斑病	72.0%(90/125)	川崎病	88.5%(85/96) ^{注)}
効能・効果	有効率								
低又は無ガンマグロブリン血症	89.7%(26/29) [有効率(有用以上を集計)]								
特発性血小板減少性紫斑病	72.0%(90/125)								
川崎病	88.5%(85/96) ^{注)}								

改訂後	改訂前
<p>3. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)</p> <p>急性及び慢性ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、摘脾、他の免疫グロブリン製剤に無効の症例及び効果が一過性であった症例、その他主治医が適当と認めた症例を対象にポリグロビンNを1日1回400mg/kg、5日間連日投与し、血小板数、出血症状、出血時間の変化を観察した結果、有効率は急性ITPで66.7%(40/60)、慢性ITPで76.9%(50/65)、全体で72.0%(90/125)であった⁴⁾。</p> <p>4. 川崎病</p> <p>(1)厚生省川崎病研究班作成による「診断の手引き」(改訂4版)に合致した症例を対象としてポリグロビンNを200mg/kg/日、5日間投与した。解析対象96例のうち冠動脈障害(CAL)が認められなかった症例は85例(88.5%)であった⁵⁾。なお、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。</p> <p>(2)信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例(95.8%)であった⁶⁾。</p>	<p>←「低又は無ガンマグロブリン血症」の単独記載に伴い、「特発性血小板減少性紫斑病」に関する臨床成績の概要を単独記載としました。</p> <p>←「低又は無ガンマグロブリン血症」の単独記載に伴い、「川崎病」の単独記載とし、その記載内容を整備しました。</p>

改訂理由

1. 低又は無ガンマグロブリン血症における「用法及び用量」の改訂理由

[_____ 部:改訂箇所]

・低又は無ガンマグロブリン血症に使用する場合:

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態に応じて適宜増減する。

従来の低又は無ガンマグロブリン血症に対する用法及び用量は、成人に対しては2,500～5,000mg(50～100mL)、小児に対しては50～150mg(1～3mL)/kgでした。

一方、海外の原発性免疫不全症(PID)に対するガイドラインにおいては、成人、小児の区別はなく、米国食品医薬品局(FDA)ガイダンス*1では「200～600mg/kg/3～4週」と記載されており、欧州医薬品委員会(CPMP)ガイドライン*2では「200～800mg/kg/月で血清IgGトラフ値(反復投与時の投与直前の血清IgG値)を600mg/dL以上に維持する」ことが推奨されています。

また、近年では、より高用量の使用が感染症罹患率や入院率の一層の減少、生命予後の改善をもたらすことが知られるようになっていきます*3。

これらの状況を踏まえ、日本小児感染症学会から厚生労働大臣へ低又は無ガンマグロブリン血症に対する用法及び用量の変更に関する「要望書」が提出されました(2006年1月7日付)。

これを受けて、国内で静注用人免疫グロブリン製剤を取り扱う企業が共同で適応外通知*4に基づき、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、この度承認されました。

なお、従来の用法及び用量では「症状に応じて適宜増減する。」としていましたが、血清IgGトラフ値等に応じて投与量が考慮されることから、「患者の状態に応じて適宜増減する。」に変更しています。

*1 Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency (FDA, June 2008)

*2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Core SPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg) (European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use, London, 29 July 2004, CPMP/BPWG/859/95 rev.2)

*3 宮脇 利男. 特集・血液疾患に対するガンマグロブリン大量療法～その有効性と安全性～ 2.低ガンマグロブリン血症. 血液フロンティア. 2007, 17(1),31-37.

*4 平成11年2月1日付研第4号・医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」

2. 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の改訂理由

[_____ 部:追記箇所]

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(3) 低又は無ガンマグロブリン血症の用法及び用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

日本では難病(特定疾患)の「原発性免疫不全症候群」に対する診断・治療指針*5において「血清IgG トラフ値を500mg/dL程度に維持することが望ましい」と記載されており、また、文献*3においても「投与直前の血清IgGトラフ値を500mg/dL以上に保つようにIVIG投与量の増減を図る」とし、さらに感染症や臨床症状により「適宜投与量を調節することが重要である」と記載されていることから、低又は無ガンマグロブリン血症における「用法及び用量に関連する使用上の注意」として本内容を追記しました。

*5 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班:特定疾患情報(一般利用者向け)・診断・治療指針(医療従事者向け)[平成19年8月14日更新]:難病情報センター・ホームページ(<http://www.nanbyou.or.jp>)

3. 「臨床成績」の改訂理由

[_____ 部:改訂箇所]

1. 低又は無ガンマグロブリン血症

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG)(3週間ごとに350~600mg/kg)の治療を受け、血清IgGトラフ値が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある²⁾。

不十分な投与や不必要な頻回高用量投与を避けるため、血清IgGトラフ値の目安を添付文書の「臨床成績」の項に記載することとしました。

低又は無ガンマグロブリン血症に関する静注用人免疫グロブリン製剤の臨床成績に関して、幾例かの文献報告がありますが、その概要を下表にご紹介します。

添付文書では主要文献²⁾として下表No.1 の内容を記載して紹介しています。

No.	概 要
1	<p>Liese J.G, et al. Am J Dis Child. 1992, 146(3), 335-339.</p> <p>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。</p>
2	<p>Roifman C.M, et al. Lancet.1987, 1(8541), 1075-1077.</p> <p>慢性肺疾患を伴う抗体欠乏症患者12例を対象としたIVIG投与量200mg/kg/4週と600mg/kg/4週によるランダム化クロスオーバー試験において、600mg/kg/4週では症状の軽減、感染症罹患数の減少、肺機能の有意な改善を示し、血清IgG濃度が500mg/dL以上のとき、急性感染症の頻度は著しく低下した。</p>
3	<p>Roifman C.M, et al. Pediatr Infect Dis J. 1988, 7(5 Suppl), S92-96.</p> <p>分類不能型免疫不全症(CVID)の5例、X連鎖無ガンマグロブリン血症の2例に対してIVIGを600mg/kg/4週で6ヵ月間投与した場合、血清IgG濃度500mg/dL以上を達成することができ、それに伴い臨床症状の改善もみられた。</p>
4	<p>Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia:N Engl J Med. 1988, 319(14), 902-907.</p> <p>血清IgG値が正常域下限の50%以下もしくは重篤な感染症の既往のある慢性リンパ性白血病患者81例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、IVIG群(400mg/kg/3週、1年間)はプラセボ群(生理食塩水)に比較し、細菌感染発症回数が有意に少なく(23対42;P=0.01)、試験開始から最初の重篤な細菌感染発症までの期間は有意に長かった(P=0.026)。</p>