

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（液状）

薬価基準収載

# 日赤ポリグロビン®N5%

静注 0.5g/10mL  
静注 2.5g/50mL  
静注 5g/100mL

特定生物由来製品 処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

**0.5g製剤(10mL)・2.5g製剤(50mL)・5.0g製剤(100mL)**

生物学的製剤基準：pH4処理酸性人免疫グロブリン

## 製品情報概要

2011年2月改訂版



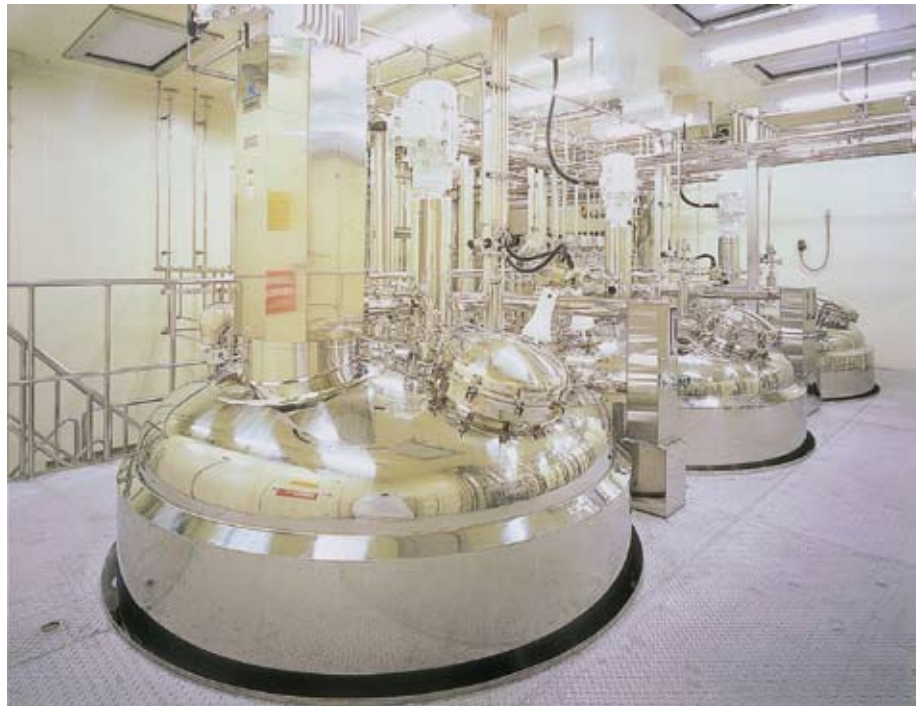
**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の使用にあたり、【効能又は効果】、【効能又は効果に関連する使用上の注意】、【用法及び用量】、【用法及び用量に関連する使用上の注意】、【禁忌を含む使用上の注意】等、詳細は5～12頁及び製品添付文書をご参照ください。



# 目次

開発の経緯及び特徴	1
日赤ポリグロビンN5%の開発の経緯	1
日赤ポリグロビンN5%の製造方法	2
日赤ポリグロビンN5%の特徴	3

## 日赤ポリグロビンN5%の概要

組成	5
性状	5
効能又は効果	5
用法及び用量	6
禁忌を含む使用上の注意	7

## 臨床成績

低又は無ガンマグロブリン血症	13
低又は無ガンマグロブリン血症（臨床第Ⅲ相試験成績）	13
低又は無ガンマグロブリン血症における副作用	13
血清 IgG トラフ値の目安	14
低又は無ガンマグロブリン血症の患者における有効な血中濃度	14
重症感染症における抗生物質との併用	15
小児科領域における重症並びに難治性感染症（臨床第Ⅲ相試験成績）	15
内科領域における重症感染症（臨床第Ⅲ相試験成績）	16
外科領域における重症感染症（臨床第Ⅲ相試験成績）	17
重症感染症における副作用	18
重症感染症（再評価臨床試験）	19
特発性血小板減少性紫斑病（ITP）	23
ITP に対する血小板数増加効果	23
ITP に対する臨床効果	23
ITP における副作用	24
川崎病の急性期	25
川崎病の急性期に対する冠状動脈障害（CAL）の抑制効果	25
川崎病の急性期に対する CAL 発生・残存率	25
川崎病の急性期に対する解熱効果	26
川崎病の急性期に対する有用性	27
川崎病の急性期における副作用	28
川崎病の急性期（2,000mg/kg 体重・単回投与の臨床試験報告）	29
承認時までの調査及び市販後調査における副作用	31

## 蛋白質学的性質

蛋白純度（セルロースアセテート膜電気泳動）	33
高速液体クロマトグラフィー（HPLC）	34
免疫電気泳動	34

## 薬物動態

低又は無ガンマグロブリン血症患者における血中半減期	35
組織分布（ラット）	36
胎盤通過性（ラット）	37
血液 - 脳関門通過性（ラット）	38

## 非臨床試験

抗体スペクトル（in vitro）	39
グラム陽性菌に対する抗体価	39
グラム陰性菌に対する抗体価	39
細菌毒素に対する抗体価	39
真菌に対する抗体価	39
DNA ウイルスに対する抗体価	40
RNA ウイルスに対する抗体価	40
オプソニン効果による食菌作用（in vitro）	41
好中球による大腸菌食菌作用に対するオプソニン効果	41
好中球による緑膿菌食菌作用に対するオプソニン効果	42
感染防御作用（マウス、ラット）	43
大腸菌感染に対する感染防御効果	43
多剤耐性緑膿菌感染に対する予防効果	44
重症感染症における抗菌薬との併用効果（マウス）	45
抗菌薬との併用効果	45
毒性試験	47
単回投与毒性試験（マウス、ラット、幼若ラット及びイヌ）	47
反復投与毒性試験（ラット）	47

## 製剤学的事項

安定性試験	48
配合試験	48

## 取扱い上の注意

規制区分	49
貯法	49
有効期間	49
取扱い上の注意	49

## 包装

包装	50
----	----

## 関連情報

承認年月日、承認番号	51
薬価基準収載年月日	51
販売開始年月日	51

## 主要文献

主要文献	52
------	----

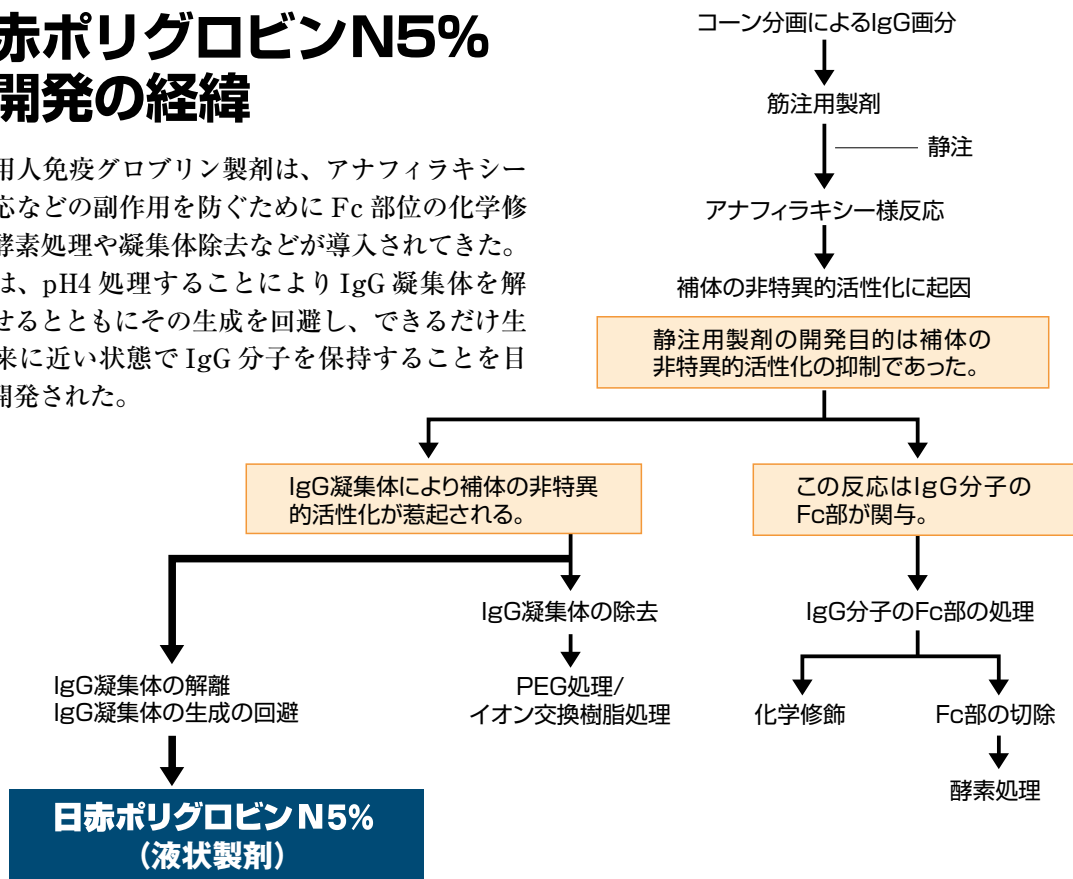
生体本来の活性を保持した  
静注用人免疫グロブリン製剤（液状製剤）

### 日赤ポリグロビンN5%

日赤ポリグロビンN5%はコーンの低温エタノール分画法により分画されたIgG画分を、pH4の条件下で処理することにより精製・濃縮し、10%マルトース（pH4）で安定化させ、凝集体生成を回避することにより液状のまま製剤化された非修飾・完全分子型静注用人免疫グロブリン製剤です。  
本剤は、免疫グロブリンG含量試験の純度が98%以上であり、凝集体の含有量が少なく、より天然のIgGに近い製剤です。  
また、本剤は液状ですので、用時溶解の煩わしさがなく、臨床現場で使いやすい製剤です。

### 日赤ポリグロビンN5% の開発の経緯

静注用人免疫グロブリン製剤は、アナフィラキシー様反応などの副作用を防ぐためにFc部位の化学修飾や酵素処理や凝集体除去などが導入されてきた。本剤は、pH4処理することによりIgG凝集体を解離させるとともにその生成を回避し、できるだけ生体本来に近い状態でIgG分子を保持することを目的に開発された。



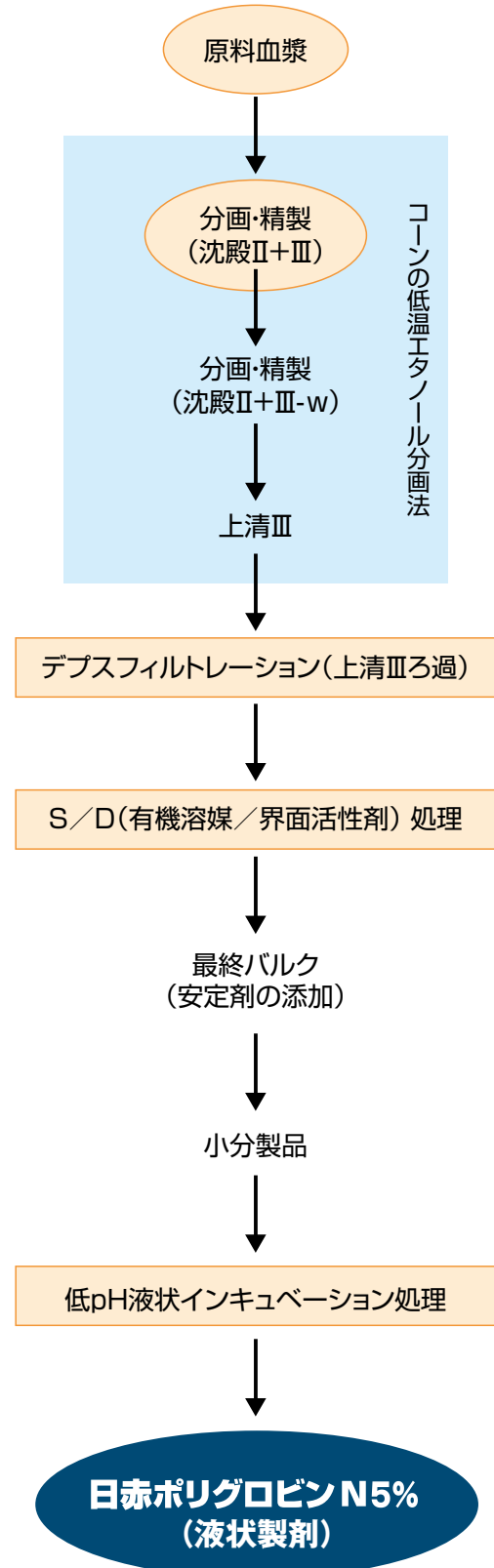
- 2006年3月 血液製剤の国内自給と安定供給の確保に貢献する目的で、「日赤ポリグロビンN注5%」の製造販売承認を取得
- 2009年6月 医療事故防止のため販売名を「日赤ポリグロビンN5%静注 0.5g/10mL」、「日赤ポリグロビンN5%静注 2.5g/50mL」、「日赤ポリグロビンN5%静注 5g/100mL」に変更
- 2010年5月 低又は無ガンマグロブリン血症に対する用法及び用量の一部変更承認を取得



## 日赤ポリグロビンN5% の製造方法

事前の検診等に合格した国内の献血者から採血し、血清学的検査や核酸増幅検査（NAT）等に合格した原料血漿をコーンの低温エタノール分画法により分画し、上清Ⅲ画分を得る。得られた画分をデプスフィルターを用いて清澄ろ過する（デプスフィルトレーション）。続いて、有機溶媒（TNBP：リン酸トリ-n-ブチル）と界面活性剤（コール酸ナトリウム）を添加してウイルスを不活化する。

これは、有機溶媒／界面活性剤（S／D）処理と呼ばれている。このS／D処理工程で用いた試薬を除去した後、最終バルクで安定剤のマルトースを添加する。これを分注し、pH4～4.5、20～27℃の条件下で21～28日間インキュベーションすることで、さらにウイルスを不活化し、最終製品としている。



# 日赤ポリグロビンN5%の特徴

## 1 国内の健康な献血者の血液から製造した製剤です

- ▶ 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能（ALT（GPT））検査に適合したものです。さらに、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNAについて、20プール検体による核酸増幅検査（NAT）を実施しています。
- ▶ 献血者情報の全国一元管理を行って、遡及調査体制を構築しています。
- ▶ 原料血漿を6カ月間以上の貯留保管を行い献血後情報（輸血後情報を含む）により判明する感染リスクのある原料血漿を除外しています。

## 2 非修飾・完全分子型の人免疫グロブリン製剤です

- ▶ IgG分子が安定しているpH4の条件下で処理をすることで凝集体の生成を回避した生体IgGと同様の非修飾・完全分子型の製剤です。
- ▶ 広い抗体スペクトルを有し、オプソニン作用（in vitro）及び感染防御作用（マウス、ラット）を有しています。

## 3 高純度でIgG凝集体が少ない製剤です

- ▶ 生物学的製剤基準で純度98%以上、2量体より大きなIgG重合物（凝集体）は1.0%以下と規定されています。

## 4 使いやすい液状製剤です

- ▶ 煩雑な溶解操作が不要です。
- ▶ 省スペースで保管できます。

本剤のご使用にあたり、【効能又は効果】、【効能又は効果に関連する使用上の注意】、【用法及び用量】、【用法及び用量に関連する使用上の注意】、【禁忌を含む使用上の注意】等詳細は、5～12頁及び製品添付文書をご参照ください。

## 5

### 複数のウイルス除去・不活化処理を行っています

- ▶ ①コーンの低温エタノール分画法、②デプスフィルトレーション（上清Ⅲろ過）、③TNBP／コール酸ナトリウムによるS／D処理、④pH4条件下での液状インキュベーション処理によりウイルスを除去・不活化しています。
- ▶ 最終製品について、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNAの核酸増幅検査（NAT）及びHTLV-1の抗体検査を行い、陰性であることを確認しています。

## 6

### 添加物はマルトースのみです

- ▶ 添加物はマルトースのみで糖尿病患者の血糖値に影響を与えません。
- ▶ NaClを添加していないためNa摂取制限患者にも有用です。

## 7

### 効能又は効果

- ▶ 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
- ▶ 特発性血小板減少性紫斑病
- ▶ 川崎病の急性期

## 8

### 副作用

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）が認められました。




- ▶ 低又は無ガンマグロブリン血症：2.60%（2／77例）
- ▶ 重症感染症における抗生物質との併用：3.85%（135／3,510例）
- ▶ ITP：10.86%（29／267例）
- ▶ 川崎病の急性期：8.30%（95／1,144例）
- ▶ 重大な副作用：①ショック、アナフィラキシー様症状、②肝機能障害、黄疸、③無菌性髄膜炎、④急性腎不全、⑤血小板減少、⑥血栓塞栓症、⑦心不全

# 日赤ポリグロビンN5%の概要

## 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含む。

成分		0.5g 製剤 (10mL)	2.5g 製剤 (50mL)	5.0g 製剤(100mL)	備考
有効成分	人免疫グロブリンG	0.5g	2.5g	5.0g	採血国：日本 採血方法：献血
添加物	マルトース水和物	1g	5g	10g	



## 性状

本剤は、無色の澄明な液剤である。

pH：3.2～4.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1.2

## 効能又は効果

- ・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
- ・特発性血小板減少性紫斑病  
(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
- ・川崎病の急性期（重症であり、冠状動脈障害の発生の危険がある場合）

### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

## 用法及び用量

本剤は、効能又は効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。

・ **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。

・ **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。

・ **特発性血小板減少性紫斑病に使用する場合：**

通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 400mg (8mL)/kg 体重を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。

・ **川崎病の急性期に使用する場合：**

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、もしくは 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。

### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
- (2) 投与速度
  - 1) 初日の投与開始から 30 分間は 0.01 ～ 0.02mL/kg/分 で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03 ～ 0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。
  - 2) 川崎病に対し 2,000mg (40mL) /kg を 1 回投与する場合には、基本的には 1) の投与速度を遵守することとするが、目安としては 12 時間以上かけて点滴静注とすること。
- (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。

## 禁忌を含む使用上の注意

本剤は、献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査、製造工程におけるウイルス除去・不活化等の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

#### <解説>

本剤の再投与により再度ショックが誘発されるおそれがあります。

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### <解説>

本剤の再投与により再度過敏症が誘発されるおそれがありますが、過去に発現した過敏症が重篤でない場合、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられれば慎重に投与してください。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

#### <解説>

- (1) IgA 欠損症の患者は抗 IgA 抗体を獲得している可能性があり、投与された製剤中の IgA と反応が起こる可能性があります。
- (2) 静注用人免疫グロブリン製剤を投与した症例において、急性腎不全発現の報告があります。発症機序は不明ですが、承認内の用法及び用量の遵守ならびに腎障害のある患者には慎重に投与してください。
- (3) (4) 静注用人免疫グロブリン製剤の大量療法時に血栓塞栓症（脳梗塞、心筋梗塞等）発現の報告があります。発現時期は主に投与中又は投与終了後 7 日以内に発現しており、発症機序は血液粘度の上昇、心臓への過負荷による血栓形成、血小板数増加、赤血球凝集及び血管への赤血球沈着等と考えられています。脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者又は血栓塞栓症の危険性の高い患者に対しては慎重に投与してください。
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者では、ヒトパルボウイルス B19 により赤血球前駆細胞が破壊され、急激で重症な貧血を生じることがあります。ただし、生命維持に留意すれば多くが一過性で回復します。
- (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者がヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ウイルスの排除が速やかに行われないため慢性赤芽球癆、骨髓系低形成が生じ、持続性の貧血がみられることがあります。
- (7) 2g/kg の単回投与において、容量負荷に伴いうつ血性心不全の発現や増悪がみられる可能性があります。

#### <参考>

静注用人免疫グロブリン 1g/kg/ 日の 2 日投与で心不全がみられたとの報告があります<sup>1)</sup>。

## 2. 重要な基本的注意

### <患者への説明>

本剤の使用にあたっては疾病の治療における必要性和ともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1 及び HIV-2)、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査及び肝機能 (ALT (GPT)) 検査に適合したものである。さらに、HBV-DNA、HCV-RNA 及び HIV-RNA についてのプールした試験血漿を用いた核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。

また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、S / D (有機溶媒 / 界面活性剤\*) 処理、pH4の条件下での液状インキュベーション処理によりウイルスを不活化している。

本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

※有機溶媒：TNBP (Tri-n-Butyl Phosphate)

界面活性剤：コール酸ナトリウム

- 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除去・不活化することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
  - 2) 現在までに本剤の投与により、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分に観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を参照)
- (3) 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、**溶血性貧血**を起こすことがある。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分 (発熱の持続等) で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと (本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。

### <解説>

<患者への説明>薬事法第 68 条の 7「特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。」とされていることから記載しました。

(1) ヒトパルボウイルス B19 (B19) は小児に好発する伝染性紅斑 (リンゴ病) の原因ウイルスであり、また、一般的に健常人での感染は一過性で予後良好とされています。しかし、溶血性・失血性貧血患者が感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者が感染した場合には、持続性の貧血を、また、妊婦が感染した場合には、胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) を起こすことが知られています。

血液凝固因子製剤等の投与による B19 感染の報告はされていますが、免疫グロブリン製剤投与による B19 伝播の報告はありません。しかし、現在の血漿分画製剤の製造工程では、B19 等の物理化学的処理に耐性であるウイルスを完全に除去・不活化することが困難であることから 1) の項を記載しました。

血漿分画製剤の製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、我が国で市販されているすべての血漿分画製剤の添付文書に 2) の項を記載しています。

<参考>

日本赤十字社が製造している血漿分画製剤の感染症関連検査の実施状況（2011年1月現在）

検査項目	原料血液（献血血液）		原料 プール血漿	最終製品
	個別検体	プール検体		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○		
HBV	HBs 抗原	○	○	○
	HBc 抗体	○		
	HBV-DNA		○	○
HCV	HCV 抗体	○	○	○
	HCV-RNA		○	○
HIV	HIV-1 / 2 抗体	○	○	○
	HIV-RNA		○	○
HTLV - 1	HTLV-1 抗体	○	○	○
ヒトパルボ ウイルスB19	B19 抗原	○		
	B19-DNA			○
肝機能	ALT	○		
HAV	HAV-RNA			○

- (2) 本剤に含有するたん白質が生体に抗原として認識されることにより抗体が産生され、2回目以降に投与された場合に抗原抗体複合体が産生することによりショック等が発現することがありますので、投与開始後の経過を十分に観察してください。症状によっては投与を中止し適切な処置をしてください。
- (3) 一般に静注用免疫グロブリン製剤の特発性血小板減少性紫斑病（ITP）等の大量投与時に、抗 A 抗 B 血液型抗体に起因する溶血性貧血の発症報告が散見されます。
- (4) ITP 患者に免疫グロブリン製剤を投与した後 4 週で判定した結果、血小板数の増加効果は一過性である症例が多かったとの報告があることにより記載しました<sup>2)</sup>。
- (5) 一般に小児に発症する急性 ITP は 6 カ月以内に自然治癒するものが約 80%を占めるといわれていることから記載しました<sup>3)</sup>。
- (6) IVIG 投与開始後 24 ~ 48 時間で解熱傾向及び白血球数、好中球数、CRP 値の低下がみられない不応例が急性期患者の 15 ~ 25%程度に存在することが報告されています<sup>4)</sup>。現時点では IVIG の追加投与がもっとも多々行われていますが、その基準、投与方法等が確立されていないことから記載しました。

### 3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病に対する大量療法（200mg/kg 以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 カ月以上）延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

#### <解説> 人免疫グロブリン製剤と生ワクチンとの接種間隔<sup>5)</sup>

##### 人免疫グロブリン製剤投与後の生ワクチン接種：

人免疫グロブリン製剤投与後に残存する抗体によって、生ワクチンの効果が減弱する恐れがあります。このため、生ワクチンの接種は人免疫グロブリン製剤投与後、3カ月以上あけます。

静注用製剤では、川崎病、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）などの大量療法（200mg/kg以上）を行った場合には6カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹生ワクチン接種は11カ月以上）あけてください。

##### 生ワクチン接種後の人免疫グロブリン製剤投与：

この場合も、ワクチンの効果が干渉される可能性があります。一般には、生ワクチンのウイルスが増殖して抗体産生を刺激するまでに7日から10日かかると考えられますので、生ワクチン接種後14日以内に人免疫グロブリン製剤を投与した場合には、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましいとされています。

## 4. 副作用

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）。

※「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。

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。

### (1) 重大な副作用

#### 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1～5%未満）：

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

#### 2) 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未満）：

AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

#### 3) 無菌性髄膜炎（頻度不明）：

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

#### 4) 急性腎不全（頻度不明）：

急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

#### 5) 血小板減少（頻度不明）：

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

## 6) 血栓塞栓症（頻度不明）：

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3) (4) 及び「高齢者への投与」(2) の項参照〕

## 7) 心不全（頻度不明）：

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

### (2) その他の副作用

副作用の種類	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	発熱、発疹	そう痒等
血液	好中球減少、好酸球増多	溶血性貧血
その他	頭痛、嘔気	

注) このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

## 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら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。
- (2) 本剤は添加物としてマルトース 10%を含有している。グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。インスリン投与が必要な患者においては、インスリンの過量投与につながり低血糖を来すおそれがあるので、本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。

## 9. 適用上の注意

### (1) 調製時：

他剤との混合注射を避けること。

### (2) 投与時：

1) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。

2) 凍結した溶液は使用しないこと。

3) 残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

[本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため。]

# 臨床成績 低又は無ガンマグロブリン血症

## 低又は無ガンマグロブリン血症（臨床第Ⅲ相試験成績）<sup>6)</sup>

国内 14 施設で臨床試験が実施され、評価対象とされた 29 例につき解析した。  
 試験方法は血中 IgG 濃度を 200mg/dL 以上を維持することを目標に、投与間隔は 1 カ月を目安とし、試験期間は原則として 12 カ月間継続投与とした。  
 有用性の検討は、感染予防効果、血中 IgG 濃度維持量及び安全性をもとに、本剤投与前に使用された免疫グロブリン製剤と比較評価され、有用以上の有用率は 89.7%であった。

### 疾患別有用性

診断名	有用例数／総症例数 (%)
伴性劣性無ガンマグロブリン血症	4 / 4 (100%)
分類不能型免疫不全症 (CVID)	17 / 18 (94.4%)
IgM 高値を伴う Ig 欠乏症	5 / 7 (71.4%)
合計	26 / 29 (89.7%)

### 評価基準

感染症に対する予防効果、血中 IgG 濃度の維持量、及び安全性（副作用、臨床検査値異常）をもとに①極めて有用②有用③やや有用④有用性なし⑤判定不能の 5 段階で評価した。

## 低又は無ガンマグロブリン血症における副作用

低又は無ガンマグロブリン血症患者における副作用（臨床検査値異常を含む）は承認時までの調査で 33 症例中 2 例（発現件数は 4 件）で、発現率は 6.06%であった。市販後調査における 44 症例に副作用は認められなかった。  
 また、副作用合計は 77 症例中 2 例（発現件数は 4 件）であり、発現率は 2.60%であった（再審査終了時）。

	承認時まで	市販後調査	合計
調査症例数	33	44	77
発現件数	4	0	4
発現症例数	2	0	2
発現率 (%)	6.06	0.00	2.60

種類	発現症例数（発現率%）			
	発現件数	発現率%	発現件数	
臨床 症 状	皮膚・皮膚付属器系	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)
	そう痒	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)
	中枢・末梢神経系	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)
	舌しびれ	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)
	自律神経系	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)
	顔色不良	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)
	消化管系	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)
嘔気	1 (3.03)	0 (0.00)	1 (1.30)	

## 血清 IgG トラフ値の目安

血清 IgG トラフ値の目安に関しては、以下の 4 つの文献報告がある。

- (1) 免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用免疫グロブリン (IVIg) (3 週間ごとに 350 ~ 600mg/kg) の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 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<sup>7)</sup>。
- (2) 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<sup>8)</sup>。
- (3) 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 カ月間投与した場合、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<sup>9)</sup>。
- (4) 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)<sup>10)</sup>。

## 低又は無ガンマグロブリン血症の患者における有効な血中濃度

血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 以上に維持することが望ましいとされている。

これは、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<sup>11)</sup> 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、また、文献<sup>12)</sup> 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に基づいている。したがって、本剤の添付文書、「【用法及び用量】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉」では、「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。」と記載している。

# 臨床成績 重症感染症における抗生物質との併用

国内において、小児科、内科、外科の領域において臨床試験が実施された。試験方法は原則として3日以上同じ抗生物質を投与しても主症状の改善が不十分か認められなかった症例に対して、その治療条件を変更することなく本剤を上乗せ投与し、最終投与後7日間経過観察し、評価した。

## 小児科領域における重症並びに難治性感染症（臨床第Ⅲ相試験成績）<sup>13)</sup>

入院感染症患者（15歳以下）にポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）50～150mg/kgを1日1回2～3日間連続投与した。

評価対象61例において、基礎疾患を有する症例で有効以上の有効率は66.7%、やや有効を含めると77.8%（28 / 36）であり、基礎疾患がみられなかった症例で有効以上の有効率は84.0%、やや有効を含めると96.0%（24 / 25）であった。

また、安全性について評価対象86例における副作用発現率は1.2%（1 / 86）であり、臨床検査値異常は9.3%（8 / 86）に認められたが、いずれも临床上特に問題となるものではなかった。

### ■基礎疾患の有無と臨床効果

基礎疾患の有無	基礎疾患名	有効以上
有	白血病	6 / 13 (46.2%)
	悪性腫瘍	4 / 4 (100.0%)
	再生不良性貧血	4 / 4 (100.0%)
	その他	10 / 15 (66.7%)
	合 計	24 / 36 (66.7%)
無		21 / 25 (84.0%)

### ■感染症別臨床効果

感染症名	有効以上
敗血症	9 / 10 (90.0%)
敗血症疑い	9 / 15 (60.0%)
肺炎	6 / 7 (85.7%)
髄膜炎	3 / 5 (60.0%)
膿胸	2 / 3 (66.7%)
その他	16 / 21 (76.2%)
合 計	45 / 61 (73.8%)

### 効果判定基準

著 効：最終投与終了後1～2日以内に主要症状が消失又は著明に改善した場合

有 効：最終投与終了後3～7日以内に臨床症状が消失又は著明に改善した場合

やや有効：上記の有効に入らないが、臨床症状の改善並びに臨床経過に良好な影響を与えたと考えられた場合

無 効：最終投与終了後7日までに臨床症状の改善が認められない場合及び悪化した場合

判定不能：極めて重篤な疾患のため効果判定以前に死亡した場合など

## 内科領域における重症感染症（臨床第Ⅲ相試験成績）<sup>14)</sup>

入院感染症患者（16歳以上）にポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）2.5～5.0g 1日1回、1～3日間連続投与した。ただし最大投与量は原則として10gとした。

評価対象163例において基礎疾患を有する症例で有効以上の有効率は52.5%、やや有効を含めると68.1%（109 / 160）であり、基礎疾患のみられなかった3症例ではすべて有効以上であった。

また、安全性について評価対象250例における副作用発現率は2.4%（6 / 250）であり、臨床検査値異常は1.6%（4 / 250）に認められたが、いずれも臨床上問題となるものではなかった。

### ■基礎疾患の有無と臨床効果

基礎疾患の有無	基礎疾患名	有効以上
有	白血病	58 / 105 (55.2%)
	悪性リンパ腫	10 / 23 (43.5%)
	多発性骨髄腫	2 / 5 (40.0%)
	その他血液疾患	4 / 11 (36.4%)
	その他	10 / 16 (62.5%)
	合 計	84 / 160 (52.5%)
無		3 / 3 (100.0%)

### ■感染症別臨床効果

感染症名	有効以上
敗血症	9 / 18 (50.0%)
敗血症疑い	54 / 93 (58.1%)
肺炎	11 / 33 (33.3%)
その他	13 / 19 (68.4%)
合 計	87 / 163 (53.4%)

## 外科領域における重症感染症（臨床第Ⅲ相試験成績）<sup>15)</sup>

入院患者（16歳以上）の感染症を対象に、主治医の判断により、2.5～5.0g、1回投与、2.5g/日を2日間連続投与、2.5g/日を3日間連続投与のいずれかを選択してポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）を投与した。

評価対象16例において、有効率は37.5%、やや有効を含む有効率は、93.8%（15/16）であった。

また、安全性について評価対象47例における副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

### ■基礎疾患の有無と臨床効果

基礎疾患の有無	基礎疾患名	有効以上
有	悪性腫瘍	5 / 14 (35.7%)
	その他	1 / 2
	合 計	6 / 16 (37.5%)

### ■感染症別臨床効果

感染症名	有効以上
敗血症	1 / 1 (100.0%)
敗血症疑い	0 / 1 ( 0.0%)
腹膜炎	4 / 9 ( 44.4%)
その他	1 / 5 ( 20.0%)
合 計	6 / 16 ( 37.5%)

## 重症感染症における副作用

小児科・内科・外科領域の重症感染症例において副作用（臨床検査値異常を含む）は承認時までの調査で448症例中22例（発現件数42件）、市販後調査で3,062症例中113例（発現件数248件）であり、発現率はそれぞれ4.91%、3.69%であった。また、副作用合計は3,510例中135例（発現件数290件）であり、発現率は3.85%であった（再審査終了時）。

	承認時まで	市販後調査	合計
調査症例数	448	3,062	3,510
発現件数	42	248	290
発現症例数	22	113	135
発現率 (%)	4.91	3.69	3.85

種類	発現症例数（発現率%）			
	発現件数	（発現率%）		
臨床 症 状	<b>皮膚・皮膚付属器系</b>	<b>4 (0.89)</b>	<b>4 (0.13)</b>	<b>8 (0.23)</b>
	発疹	4 (0.89)	1 (0.03)	5 (0.14)
	蕁麻疹	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
	紅斑	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	<b>中枢・末梢神経系</b>	<b>1 (0.22)</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>2 (0.06)</b>
	頭痛	1 (0.22)	0 (0.00)	1 (0.03)
	振戦	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	<b>自律神経系</b>	<b>1 (0.22)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.03)</b>
	流涙	1 (0.22)	0 (0.00)	1 (0.03)
	<b>血管（心臓外）系</b>	<b>1 (0.22)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.03)</b>
	静脈炎	1 (0.22)	0 (0.00)	1 (0.03)
	<b>呼吸器系</b>	<b>1 (0.22)</b>	<b>1 (0.03)</b>	<b>2 (0.06)</b>
	頻呼吸	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	鼻漏	1 (0.22)	0 (0.00)	1 (0.03)
	<b>一般的全身系</b>	<b>1 (0.22)</b>	<b>2 (0.06)</b>	<b>3 (0.09)</b>
	発熱	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	胸部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	胸部圧迫感	1 (0.22)	0 (0.00)	1 (0.03)

種類	発現件数（発現率%）			
臨床 検 査 値 異 常	<b>肝臓・胆管系</b>			
	AST (GOT) 上昇	12 (2.68)	63 (2.06)	75 (2.14)
	ALT (GPT) 上昇	12 (2.68)	60 (1.96)	72 (2.05)
	γ-GTP 上昇	0 (0.00)	27 (0.88)	27 (0.77)
	AI-P 上昇	5 (1.12)	31 (1.01)	36 (1.03)
	LDH 上昇	2 (0.45)	21 (0.69)	23 (0.66)
	ビリルビン値上昇	1 (0.22)	5 (0.16)	6 (0.17)
	肝機能障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	<b>泌尿器系</b>			
	BUN 上昇	0 (0.00)	9 (0.29)	9 (0.26)
	血中クレアチニン上昇	0 (0.00)	6 (0.20)	6 (0.17)
	尿中白血球増加	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	尿円柱	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	顕微鏡的血尿	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	<b>代謝・栄養系</b>			
	尿糖	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.06)
	<b>赤血球系</b>			
	赤血球減少	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
	貧血	0 (0.00)	3 (0.10)	3 (0.09)
	<b>白血球・網内系</b>			
	白血球増多*1	0 (0.00)	4 (0.13)	4 (0.11)
	白血球減少*2	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
	<b>血小板・出血凝血系</b>			
血小板減少	0 (0.00)	3 (0.10)	3 (0.09)	

\*1 幼若白血球の出現、好塩基球増多、好酸球増多、リンパ球増多  
\*2 白血球減少、好中球減少

概  
要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

# 臨床成績 重症感染症（再評価臨床試験）

「重症感染症における抗生物質との併用」の「効能・効果」について、1992年8月までにポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）を含む全ての静注用免疫グロブリン製剤（IVIg 製剤）が再評価の指定を受けたため、同「効能・効果」に関する有効性及び安全性を検証する目的で、IVIg 代表製剤を使用した以下の市販後臨床試験が1993年7月から1996年3月にかけて実施された<sup>16)</sup>。

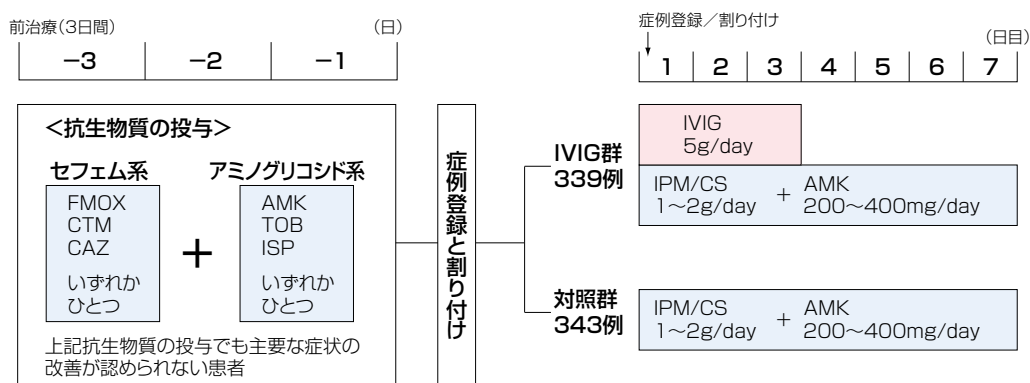
本試験の結果から重症感染症におけるIVIg 製剤と抗生物質との併用効果が検証され、従来の承認「効能・効果」、「用法・用量」に変更はない旨の再評価結果が2001年8月に公示された（ただし、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、「重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。」を追記した）。

実施期間：1993年7月～1996年3月

対 象：前治療とし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患者682例を対象として、静注用免疫グロブリンと抗生物質併用群（IVIg 群：339例）又は抗生物質単独投与群（対照群：343例）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

投与方法：前治療の抗生物質（セフェム系1剤、アミノグリコシド系1剤の計2剤）をイミペネム/シラスタチンナトリウム（IPM/CS）とアミカシン（AMK）に変更し、IVIg 群にはIVIgを1日1回5g（2バイアル）を3日間上乗せ投与した。対照群にIVIg投与は行わなかった。

## 再評価臨床試験デザインの概略



## ●安全性

IVIG 群における本薬剤との因果関係を否定し得ない副作用は、安全性評価対象症例 321 例のうち 14 例 (4.4%) に計 21 件認められた。主な副作用は、悪寒 4 件、嘔気／嘔吐 3 件、皮疹 (発疹)、そう痒感、発熱が各 2 件で、呼吸困難、心室性頻脈及び戦慄が各 1 件であった。その内、臨床検査値異常として、総ビリルビン上昇が 2 件、血糖上昇、BUN 上昇及び  $\gamma$ -GTP 上昇が各 1 件認められた。

## ●解熱及び臨床症状の消失

### 1) 解熱

有効性評価症例のカプランマイヤー法による解熱率は、IVIG 群 54.8%、対照群 37.2%で、IVIG 群が対照群に比べ有意に早く解熱した。

### 2) 臨床症状の消失

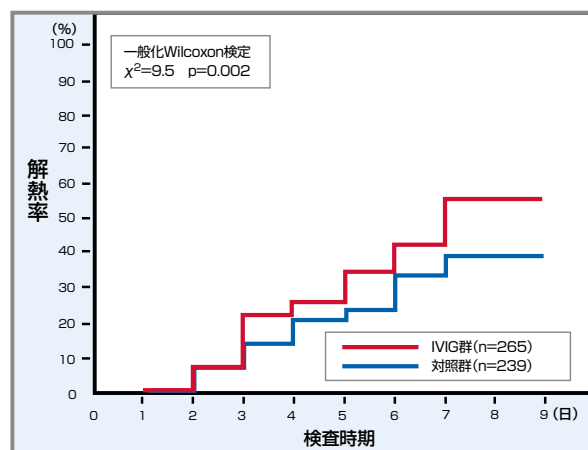
有効性評価症例のカプランマイヤー法による臨床症状の消失率は、IVIG 群 57.3%、対照群 39.4%で、IVIG 群が対照群に比べ有意に早く症状が消失した。

## ■ IVIG 群における副作用

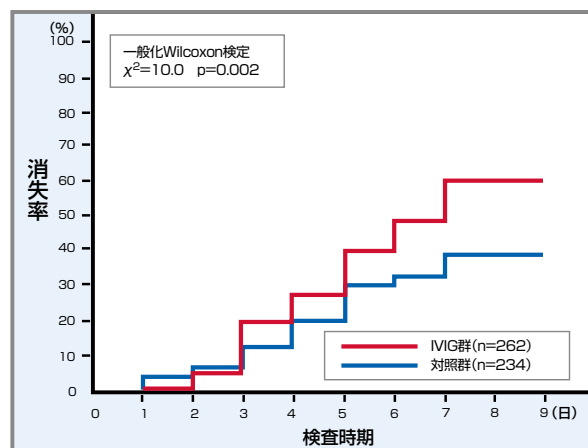
評価症例	321 例
発現例数	14 例 (4.4%)
発現件数	21 件

種類	件数	種類	件数
悪寒	4	総ビリルビン上昇	2
嘔気／嘔吐	3	血糖上昇	1
皮疹 (発疹)	2	BUN 上昇	1
そう痒感	2	$\gamma$ -GTP 上昇	1
発熱	2		
呼吸困難	1		
心室性頻脈	1		
戦慄	1		

## ■解熱のカプランマイヤー図及び検定結果



## ■臨床症状消失のカプランマイヤー図及び検定結果



### 3) CRP の推移

#### ① CRP 定量値の推移

CRP 定量値の投与前からの変化率を求め、ridit スコアを用いた順位検定を実施した結果、両群間に有意差は認められなかった。

#### ■ CRP 定量値の変化率

群	変化率 (%)*		CMH 検定結果**
	Mean ± S.D.	中央値 (範囲)	
IVIG 群 (n=234)	- 27.78 ± 98.13	- 58.65 (- 98 ~ 971)	$\chi^2 = 2.6$
対照群 (n=217)	- 15.47 ± 123.94	- 47.73 (- 100 ~ 1,053)	$p = 0.11$

\* (後値-前値) × 100 / 前値

\*\* Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (ridit スコアを用いた順位検定)

#### ② CRP カテゴリー値の推移

換算表に基づいて CRP 定量値からの読み替えた CRP カテゴリー値の投与前後の差について、ridit スコアを用いた順位検定を実施した結果、両群間に有意差が認められた。

#### ■ CRP カテゴリー値の差

群	定性値の差* (Mean ± S.D.)	CMH 検定結果**
IVIG 群 (n=234)	- 2.14 ± 2.63	$\chi^2 = 5.7$
対照群 (n=217)	- 1.54 ± 2.61	$p = 0.017$

\* (後値のカテゴリー値-前値のカテゴリー値)

\*\* Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (ridit スコアを用いた順位検定)

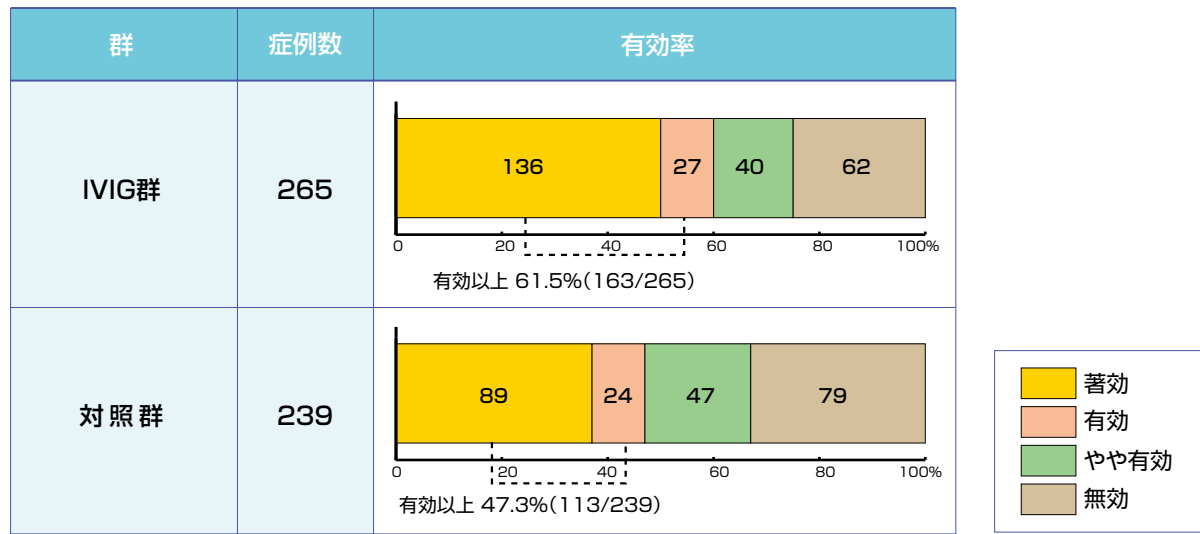
#### ■ CRP 定量値から CRP カテゴリー値への換算表

CRP カテゴリー	CRP 定量値の範囲 (mg/dL)
0+	0 ≤ ≤ 0.6
1+	0.6 < ≤ 1.7
2+	1.7 < ≤ 3.4
3+	3.4 < ≤ 5.2
4+	5.2 < ≤ 6.9
5+	6.9 < ≤ 8.7
6+	8.7 < ≤ 10.4
7+	10.4 <

### ●有効度及び有効率

解熱効果、臨床症状の消失日数、検査所見（炎症マーカーである CRP 値の推移など）を指標とした有効性を評価した結果（有効度の判定基準参照）、IVIG 群はいずれの指標においても対照群に比べ有意に優れており、有効以上の有効率は IVIG 群 61.5%（163 / 265）、対照群 47.3%（113 / 239）であった。

### ■再評価臨床試験における有効率



$\chi^2$  検定  $p < 0.001$

### ■有効度の判定基準

有効度	治療後の最高体温				主要臨床症状又は検査所見			
	解熱	解熱傾向* (4日以内)	解熱傾向 (5～7日)	解熱せず	改善	改善傾向	不変	悪化
著効	●							
有効		●	●		●			
やや有効			●			●		
			●				●	
			●	●	●			●
無効				●			●	
				●				●
判定不能	上記条件に該当しないもの							

\* 主要臨床症状又は検査所見が改善していない解熱傾向（4日以内）の症例は「やや有効」と判定。

# 臨床成績 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

国内 60 施設に来院した急性及び慢性 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臨床試験が実施され、評価対象とされた 125 例につき解析した。

## ITP に対する血小板数増加効果<sup>2)</sup>

ポリグロビンN (バイエル薬品株式会社) 400mg/kg を 1 日 1 回、5 日間投与した後、最高血小板数を投与前の血小板数と比較した。

血小板数増加効果 ( $\geq 5$  万/mm<sup>3</sup>) は、急性 ITP 70.0% (42 / 60)、慢性 ITP 78.5% (51 / 65)、全体で 74.4% (93 / 125) であった。

### 血小板数増加効果

	評価対象症例数	血小板数増加症例数	血小板数増加以上 (%)	
			50	100
<b>急性ITP</b>				
小児	32	25	62.5	78.1
成人	28	17	28.6	60.7
計	60	42	46.7	70.0
<b>慢性ITP</b>				
小児	21	20	33.3	95.2
成人	44	31	20.5	70.5
計	65	51	24.6	78.5
<b>全体</b>				
小児	53	45	50.9	84.9
成人	72	48	23.6	66.7
計	125	93	35.2	74.4

■ 著明増加：20万/mm<sup>3</sup>以上の増加

■ 増加：5万/mm<sup>3</sup>以上20万/mm<sup>3</sup>未満の増加

## ITP に対する臨床効果<sup>2)</sup>

ポリグロビンN 400mg/kg を 1 日 1 回、5 日間投与した後、血小板数、出血症状、出血時間の変化を観察した。

臨床効果 (有効以上) は、急性 ITP 66.7% (40 / 60)、慢性 ITP 76.9% (50 / 65)、全体で 72.0% (90 / 125) であった。

### 臨床効果

	評価対象症例数	有効以上の症例数	臨床効果有効以上 (%)	
			50	100
<b>急性ITP</b>				
小児	32	22	53.1	68.8
成人	28	18	28.6	64.3
計	60	40	41.7	66.7
<b>慢性ITP</b>				
小児	21	20	57.1	95.2
成人	44	30	25.0	68.2
計	65	50	35.4	76.9
<b>全体</b>				
小児	53	42	54.7	79.2
成人	72	48	26.4	66.7
計	125	90	38.4	72.0

■ 著効：治療開始後に血小板数が著明増加ないし増加し、出血症状 (出血時間の正常化を含む) が消失したものの。

■ 有効：治療開始後に血小板数が増加又はやや増加し、出血症状が軽快したものの。

## ITP における副作用

ITP における副作用（臨床検査値異常を含む）は承認時までの調査で 135 症例中 19 例（発現件数 29 件）、市販後調査で 132 症例中 10 例（発現件数 15 件）であり、発現率はそれぞれ 14.07%、7.58%であった。

また、副作用合計は 267 例中 29 例（発現件数 44 件）であり、発現率は 10.86%であった（再審査終了時）。

	承認時まで	市販後調査	合計
調査症例数	135	132	267
発現件数	29	15	44
発現症例数	19	10	29
発現率 (%)	14.07	7.58	10.86

種 類	発現症例数（発現率%）			
	発現件数（発現率%）			
臨床 症 状	<b>皮膚・皮膚付属器系</b>	<b>4 (2.96)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>4 (1.50)</b>
	発疹	3 (2.22)	0 (0.00)	3 (1.12)
	そう痒	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.37)
	膨疹	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.37)
	<b>筋・骨格系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.76)</b>	<b>1 (0.37)</b>
	関節痛	0 (0.00)	1 (0.76)	1 (0.37)
	<b>中枢・末梢神経系</b>	<b>5 (3.70)</b>	<b>1 (0.76)</b>	<b>6 (2.25)</b>
	頭痛	4 (2.96)	1 (0.76)	5 (1.87)
	頭重	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.37)
	<b>消化管系</b>	<b>3 (2.22)</b>	<b>1 (0.76)</b>	<b>4 (1.50)</b>
	嘔気	3 (2.22)	0 (0.00)	3 (1.12)
	嘔吐	0 (0.00)	1 (0.76)	1 (0.37)
	<b>呼吸器系</b>	<b>1 (0.74)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.37)</b>
	咳嗽	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.37)
	呼吸困難	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.37)
	<b>一般の全身系</b>	<b>8 (5.93)</b>	<b>3 (2.27)</b>	<b>11 (4.12)</b>
	発熱	8 (5.93)	3 (2.27)	11 (4.12)
	熱感	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.37)
	<b>適用部位</b>	<b>1 (0.74)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.37)</b>
注射部発赤	1 (0.74)	0 (0.00)	1 (0.37)	

種 類	発現件数（発現率%）			
臨床 検 査 値 異 常	<b>肝臓・胆管系</b>			
	AST (GOT) 上昇	1 (0.74)	3 (2.27)	4 (1.50)
	ALT (GPT) 上昇	1 (0.74)	3 (2.27)	4 (1.50)
	LDH 上昇	0 (0.00)	1 (0.76)	1 (0.37)
	ビリルビン値上昇	0 (0.00)	1 (0.76)	1 (0.37)
	<b>代謝・栄養系</b>			
	尿糖	2 (1.48)	0 (0.00)	2 (0.75)
	<b>白血球・網内系</b>			
	好酸球増多	0 (0.00)	1 (0.76)	1 (0.37)

概  
要

臨  
床  
成  
績

蛋  
白  
質  
学  
的  
性  
質

薬  
物  
動  
態

非  
臨  
床  
試  
験

製  
剤  
学  
的  
事  
項

取  
扱  
い  
上  
の  
注  
意

# 臨床成績 川崎病の急性期

国内 43 施設に来院した川崎病患者児で、(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、(2) 年齢は 5 歳未満の症例、(3) 性別は問わない、(4) 川崎病発症(主要症状のうちいずれか 1 つが始まったとき) より 7 日以内に本療法が開始できる症例を対象に臨床試験を実施し、評価対象とされた症例について解析した。

## 川崎病の急性期に対する冠状動脈障害 (CAL) の抑制効果<sup>17)</sup>

第Ⅲ相臨床試験において、解析対象 96 例の CAL 抑制効果について検討した結果、有効率は 88.5% (85 / 96 例) であった。

### 評価基準

30 病日までの超音波断層心エコー (2DE) 所見に基づき、以下の 4 段階で判定した。

- 有効：CAL が全く認められなかった症例
- やや有効：15 病日に軽度の CAL 拡大が認められたが、30 病日では正常に回復した症例
- 無効：有効、やや有効に含まれない症例
- 判定不能：データ欠落のため、判定できない症例など

性別, 年齢	症例数	CAL 抑制効果 (%)	
		50	100
男, 1 歳未満	16	93.8% (15/16)	
男, 1 歳以上	35	88.6% (31/35)	
女, 1 歳未満	15	66.7% (10/15)	2 3
女, 1 歳以上	30	96.7% (29/30)	
合計	96	88.5% (85/96)	

## 川崎病の急性期に対する CAL 発生・残存率<sup>17)</sup>

解析対象 96 例における超音波断層心エコー (2DE) 判定による CAL 発生・残存率は、15 病日で 10.5% (10 / 95 例)、30 病日で 7.4% (7 / 94 例) であった。

### 評価基準

厚生省川崎病研究班作成の川崎病による CAL 診断の基準化に関する小委員会答申に基づき、その障害の程度を「正常」、「拡大」、「瘤 (中等度)」、「瘤 (巨大)」の 4 段階で判定した。

実施日	超音波断層心エコー所見					合計	発生・残存率 (不明を除く)
	正常	拡大	瘤 (中)	瘤 (巨)	不明		
15 病日	85	7	3	0	1	96	10.5%
30 病日	87	5	2	0	2	96	7.4%

## 川崎病の急性期に対する解熱効果<sup>17)</sup>

第Ⅲ相臨床試験において解析対象 97 例の解熱効果について検討した結果、投与開始後 5 日目までに解熱した症例は 83.5% (81 / 97 例) であった (やや改善以上)。

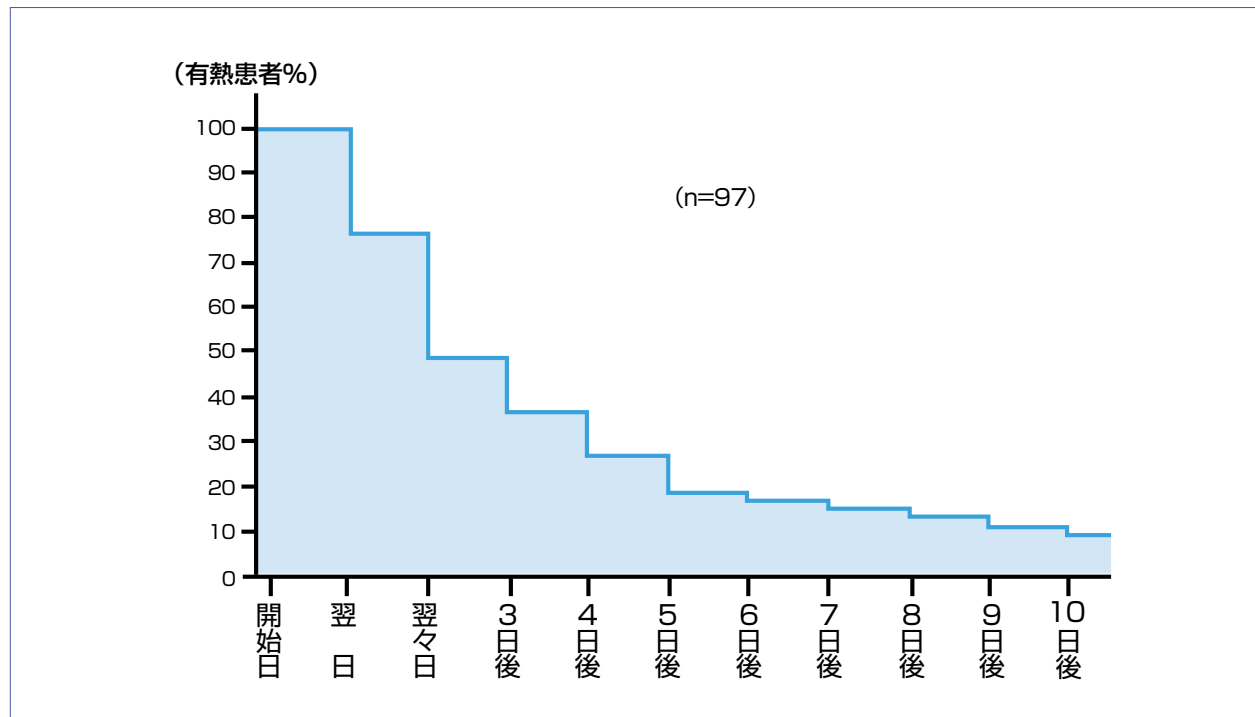
### 評価基準

1日最高体温37.5℃未満が連続2日以上継続した場合を解熱と判定し、その1日目を解熱日とした。また、再燃症例で再度発熱が認められる場合、再燃後の解熱を解熱日とした。

- 著明改善：投与開始翌日に解熱した症例
- 改善：投与開始翌々日に解熱した症例
- やや改善：投与開始後3～5日目に解熱した症例
- 改善せず：投与開始後5日目までに解熱しなかった症例

性別,年齢	症例数	解熱効果 (%)			
		著明改善	改善	やや改善	改善せず
男, 1歳未満	16	6	6	3	1
		93.8%(15/16)			
男, 1歳以上	35	10	5	12	8
		77.1%(27/35)			
女, 1歳未満	16	5	3	3	5
		68.8%(11/16)			
女, 1歳以上	30	3	11	14	2
		93.3%(28/30)			
合計	97	24	25	32	16
		83.5%(81/97)			

### ■有熱患者の推移 (投与開始日より)



概  
要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意





## 川崎病の急性期に対する有用性<sup>17)</sup>

第Ⅲ相臨床試験において、解析対象 103 例の安全性について検討した結果、安全率は 93.2% (96 / 103 例) であり、自・他覚的副作用はみられなかった。また、本剤との因果関係を否定しえない臨床検査値の異常変動は、6.8% (7 / 103 例) に認められた (15 件)。これはいずれも、臨床的に特に問題となるものではなかった。有用性については 96 例を解析対象とし、有用率は 82.3% (79 / 96 例) であった。

### 評価基準

冠状動脈障害 (CAL) の抑制効果、解熱効果及び安全性を総合的に評価して、主治医が「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「判定不能」の 4 段階で判定した。

性別, 年齢	症例数	解熱効果 (%)			
		有用	やや有用	有用性なし	判定不能
男, 1歳未満	16	93.8% (15/16)	0	0	1
男, 1歳以上	35	77.1% (27/35)	4	0	4
女, 1歳未満	15	60.0% (9/15)	2	4	0
女, 1歳以上	30	93.3% (28/30)	0	0	1
合計	96	82.3% (79/96)	7	9	1

	有用
	やや有用
	有用性なし
	判定不能

## 川崎病の急性期における副作用

川崎病の急性期における副作用（臨床検査値異常を含む）は、承認時までの調査で274症例中17例（発現件数30件）、市販後調査で870症例中78例（発現件数107件）であり、発現率はそれぞれ6.20%、8.97%であった。

また副作用の合計は1,144症例中95例（発現件数137件）であり、発現率は8.30%であった（再審査終了時）。

	承認時まで	市販後調査	合計
調査症例数	274	870	1,144
発現件数	30	107	137
発現症例数	17	78	95
発現率 (%)	6.20	8.97	8.30

種 類	発現症例数（発現率%）			
	発現件数（発現率%）			
臨床 症状	<b>皮膚・皮膚付属器系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>8 (0.92)</b>	<b>8 (0.70)</b>
	紅斑	0 (0.00)	2 (0.23)	2 (0.17)
	蕁麻疹	0 (0.00)	2 (0.23)	2 (0.17)
	丘疹	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	発疹	0 (0.00)	4 (0.46)	4 (0.35)
	<b>中枢・末梢神経系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.11)</b>	<b>1 (0.09)</b>
	頭痛	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	<b>消化管系</b>	<b>1 (0.36)</b>	<b>1 (0.11)</b>	<b>2 (0.17)</b>
	嘔気	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	悪心	1 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.09)
	<b>心・血管（一般）系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.11)</b>	<b>1 (0.09)</b>
	血圧低下	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	<b>血管（心臓外）系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.11)</b>	<b>1 (0.09)</b>
	アレルギー性紫斑病	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	<b>呼吸器系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.11)</b>	<b>1 (0.09)</b>
	気管支喘息	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	<b>一般的全身系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>5 (0.57)</b>	<b>5 (0.44)</b>
	低体温	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	発熱	0 (0.00)	3 (0.34)	3 (0.26)
顔面潮紅	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)	

種 類	発現件数（発現率%）			
臨床 検査 値 異 常	<b>肝臓・胆管系</b>			
	AST (GOT) 上昇	5 (1.82)	22 (2.53)	27 (2.36)
	ALT (GPT) 上昇	4 (1.46)	16 (1.84)	20 (1.75)
	血清トランスアミナーゼ上昇	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	γ-GTP 上昇	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	AI-P 上昇	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	LDH 上昇	1 (0.36)	2 (0.23)	3 (0.26)
	肝機能障害	0 (0.00)	23 (2.64)	23 (2.01)
	<b>代謝・栄養系</b>			
	尿糖	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	血清総蛋白上昇	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	<b>赤血球系</b>			
	直接クームス陽性	3 (1.09)	0 (0.00)	3 (0.26)
	貧血	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	ヘモグロビン減少	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	<b>白血球・網内系</b>			
	好中球減少	5 (1.82)	7 (0.80)	12 (1.05)
	好酸球増多	6 (2.19)	3 (0.34)	9 (0.79)
	単球増多	1 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.09)
	白血球減少	0 (0.00)	3 (0.34)	3 (0.26)
	汎血球減少	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	リンパ球増多	1 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.09)
	好塩基球増多	1 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.09)
	<b>血小板・出血凝固系</b>			
	血小板増多	1 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.09)
	<b>泌尿器系</b>			
	BUN 上昇	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	顕微鏡的血尿	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	尿蛋白陽性	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	<b>抵抗機構系</b>			
	血清補体価低下	0 (0.00)	1 (0.11)	1 (0.09)
	CH50 上昇	1 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.09)

概  
要

臨床  
成績

蛋白質  
学的  
性質

薬物  
動態

非臨床  
試験

製剤  
学的  
事項

取扱い  
上の  
注意

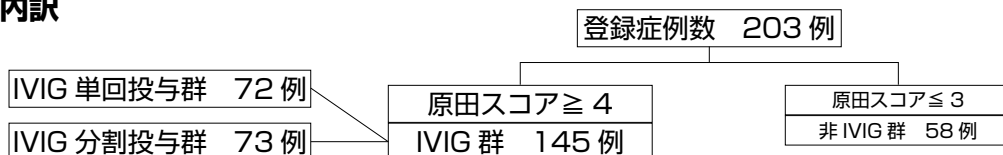
本用法・用量は、研第4号/医薬審第104号通知「適用外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、医薬品輸入承認事項一部変更承認申請が行われ、承認された。

本臨床成績の引用文献は、国内で実施された分割投与と2,000mg/kg・単回投与を比較した臨床試験のうち、比較的規模が大きく、エビデンス・レベルが高い無作為化試験の報告である<sup>18)</sup>。IVIg 2,000mg/kg・単回投与は400mg/kg・5日間投与に比べて冠動脈合併症の頻度がより少なく、臨床経過が良好であった。

実施施設名：久留米大学病院  
 試験期間：1991年1月～1995年12月に入院した患者の治療期間  
 対象症例：川崎病が疑われ入院した患者  
 症例の割り付け：1) 原田スコア\*が4以上：IVIg（静注用免疫グロブリン製剤）及びアスピリンの併用治療  
 川崎病患者の入院時に原田スコアを診断し、スコアが4以上あれば疾患9日以内にIVIg治療を行うことが決められ、入院初日から治療が開始された。また、スコアが3以下である場合は1～2日待ち、その後、原田スコアが再度診断され、4以上である場合にはIVIgの治療が開始された。  
 割り付けは、年齢（1歳未満及び1歳以上）及び性別に基づいて乱数表によりIVIg 2,000mg/kg・単回投与（単回投与群）又は400mg/kg・5日間投与（分割投与群）の2群に分けられた。  
 2) 原田スコアが3以下：アスピリン単独治療  
 スコアが3以下であった患者にはIVIg治療は行われなかった（非IVIg群）。  
 （アスピリンは、急性発熱期30mg/kg/日、非発熱期5mg/kg/日を1日1回投与）

\*原田スコア：I 白血球数 $\geq 12,000/\text{mm}^3$  II 血小板数 $< 350,000/\text{mm}^3$  III C-反応性蛋白 (CRP)  $\geq 3+$   
 IV ヘマトクリット値 $< 35\%$  V 血清アルブミン量 $< 3.5\text{g/dL}$  VI 年齢 $\leq 12$ ヵ月 VII 男児

### ■ 症例の内訳



### ● 安全性

本報告において、IVIg投与中および投与終了後ともに、副作用を発現した症例は認められなかった。

### ● 冠動脈合併症

単回投与群に冠動脈瘤を伴う症例が1例（一時的な拡張が2例）あり、分割投与群に冠動脈瘤を伴う症例が7例（一時的な拡張が4例）あった。単回投与群の冠動脈瘤発現率（1.39%、1/72）は分割投与群（9.59%、7/73）よりも有意（ $p = 0.03$ ）に低く、非IVIg群に冠動脈瘤の発現はなかった。

### ■ 冠動脈合併症の発現率

	冠動脈合併症発現	冠動脈瘤発現
単回投与群	3 / 72 (4.17%)	1 / 72 (1.39%)
分割投与群	11 / 73 (15.07%)	7 / 73 (9.59%)
非IVIg群*	0 / 58 (0%)	0 / 58 (0%)

$p = 0.03$

冠動脈瘤発現率は $\chi^2$ 検定により、有意差検定を行った。

\*非IVIg群で冠動脈合併症が見られなかったのは、症例の割り付け時に用いた「原田スコア」が有効であったと考えられた。

### ● IVIG 投与後の臨床経過

IVIG 投与後、単回投与群では発熱期間（ $1.6 \pm 1.3$  日）が分割投与（ $3.6 \pm 5.2$  日）よりも有意（ $p=0.002$ ）に短かった。また、結膜の細菌感染、口腔の変化、頸部リンパ節炎及び四肢の変化の持続期間は、分割投与群より有意に短く、回復の徴候を示す落屑の発現は単回投与群で分割投与群より有意に早かった。

### ■ IVIG 投与後の臨床経過

	症状持続期間（日）				
	n	単回投与群	n	分割投与群	p
発熱**	72	$1.6 \pm 1.3$	73	$3.6 \pm 5.2$	0.002
結膜の細菌感染	70	$2.4 \pm 1.6$	69	$3.3 \pm 2.0$	0.004
口腔の変化	71	$4.9 \pm 2.6$	70	$6.1 \pm 3.8$	0.022
リンパ節炎	56	$3.7 \pm 2.9$	66	$5.7 \pm 5.1$	0.017
四肢の変化	65	$2.7 \pm 2.0$	68	$4.0 \pm 2.7$	0.003
発疹	68	$2.2 \pm 1.7$	70	$2.6 \pm 1.6$	0.137
落屑	69	$4.6 \pm 2.4$	71	$5.5 \pm 2.2$	0.021

定量的変数は Student's t 検定（両側検定）で行った。

$p < 0.05$  を統計的有意とみなした。

\*\* 発熱： $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$

### ● IVIG 投与後の検査データ

IVIG 投与後、CRP 陽性日数は分割投与群より有意（ $p=0.045$ ）に短かった。また、最大白血球数、最小ヘマトクリット値及び最大血小板数において、単回投与群と分割投与群の間で有意差が認められた。

### ■ IVIG 投与後の検査データ

	単回投与群 n = 72	分割投与群 n = 73	p
CRP 陽性日数（日）	$8.9 \pm 5.1$	$11.2 \pm 8.0$	0.045
赤血球最大沈降速度（mm/h）	$90.15 \pm 35.71$	$81.67 \pm 35.22$	NP
最大白血球数（ $/\text{mm}^3$ ）	$11461 \pm 3579$	$13141 \pm 3836$	0.007
最小ヘマトクリット値（%）	$32.04 \pm 3.68$	$30.47 \pm 3.59$	0.010
最大血小板数（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）	$62.12 \pm 16.44$	$69.22 \pm 24.56$	0.043
最小血清アルブミン量（g/dL）	$2.95 \pm 0.44$	$3.01 \pm 0.46$	NP

定量的変数は Student's t 検定（両側検定）で行った。

$p < 0.05$  を統計的有意とみなした。

# 臨床成績

## 承認時までの調査及び市販後調査における副作用

ポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）の承認時迄の調査および使用成績調査（低・無ガンマグロブリン血症\*・重症感染症・ITP については 1991 年 6 月 28 日～ 1997 年 6 月 27 日、川崎病については 1997 年 4 月 22 日～ 2001 年 4 月 21 日の合計 5,260 例の副作用発現率）を以下にまとめた。

\*「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。

ポリグロビンNの副作用（臨床検査値異常を含む）は、承認時までの調査で 890 例中 60 例（発現件数 105 件）、市販後調査で 4,370 例中 209 例（発現件数 390 件）であり、発現率はそれぞれ 6.74、4.78%であった。また、副作用合計は 5,260 例中 269 例であり、発現率は 5.11%であった（再審査終了時）。主な副作用としては、それぞれ皮膚・皮膚付属器系障害（発疹など）が 0.40%（21 / 5,260 例）、一般的全身系障害（発熱など）が 0.36%（19 / 5,260 例）、中枢・末梢神経系障害（頭痛など）が 0.19%（10 / 5,260 例）、消化器系障害（嘔気など）が 0.13%（7 / 5,260 例）みられた。

臨床検査値異常としては、肝臓・胆管系障害〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P、及び LDH の上昇など〕、白血球・網内系障害（白血球増多、及び白血球減少など）、泌尿器系障害（BUN 上昇など）などがみられた。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査（1997 年 4 月 22 日～ 2001 年 4 月 21 日）における副作用の発現率は 8.97%（78 / 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。

### 副作用の種類と発現頻度

	承認時まで	市販後調査	合計
調査症例数	890	4,370	5,260
発現件数（臨床検査値異常を含む）	105	390	495
発現症例数（臨床検査値異常を含む）	60	209	269
発現率（%）	6.74	4.78	5.11

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

種 類	発現症例数 (発現率%)		
	承認時まで	市販後調査	合 計
<b>皮膚・皮膚付属器系</b>	<b>9 (1.01)</b>	<b>12 (0.27)</b>	<b>21 (0.40)</b>
発疹	7 (0.79)	5 (0.11)	12 (0.23)
そう痒	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
蕁麻疹	0 (0.00)	4 (0.09)	4 (0.08)
紅斑	0 (0.00)	3 (0.07)	3 (0.06)
膨疹	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
丘疹	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>筋・骨格系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.02)</b>	<b>1 (0.02)</b>
関節痛	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>中枢・末梢神経系</b>	<b>7 (0.79)</b>	<b>3 (0.07)</b>	<b>10 (0.19)</b>
頭痛	5 (0.56)	2 (0.05)	7 (0.13)
古しびれ	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
頭重	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
振戦	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>自律神経系</b>	<b>2 (0.22)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>2 (0.04)</b>
流涙	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
顔色不良	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
<b>消化管系</b>	<b>5 (0.56)</b>	<b>2 (0.05)</b>	<b>7 (0.13)</b>
嘔気	4 (0.45)	1 (0.02)	5 (0.10)
悪心	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
嘔吐	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>心・血管 (一般) 系</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.02)</b>	<b>1 (0.02)</b>
血圧低下	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>血管 (心臓外) 系</b>	<b>1 (0.11)</b>	<b>1 (0.02)</b>	<b>2 (0.04)</b>
静脈炎	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
アレルギー性紫斑病	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>呼吸器系</b>	<b>2 (0.22)</b>	<b>2 (0.05)</b>	<b>2 (0.08)</b>
頻呼吸	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻漏	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
咳嗽	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
呼吸困難	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
気管支喘息	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>一般的全身系</b>	<b>9 (1.01)</b>	<b>10 (0.23)</b>	<b>19 (0.36)</b>
発熱	8 (0.90)	7 (0.16)	15 (0.29)
胸部不快感	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部圧迫感	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
熱感	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
低体温	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面潮紅	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>適用部位</b>	<b>1 (0.11)</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.02)</b>
注射部発赤	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)

種 類	発現件数 (発現率%)		
	承認時まで	市販後調査	合 計
<b>肝臓・胆管系</b>			
AST (GOT) 上昇	18 (2.02)	90 (2.06)	108 (2.05)
ALT (GPT) 上昇	17 (1.91)	87 (1.99)	104 (1.98)
γ-GTP 上昇	0 (0.00)	32 (0.73)	32 (0.61)
血清トランスアミナーゼ上昇	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
ALP 上昇	5 (0.56)	33 (0.76)	38 (0.72)
LDH 上昇	3 (0.34)	25 (0.57)	28 (0.53)
ビリルビン値上昇	1 (0.11)	7 (0.16)	8 (0.15)
肝機能障害	0 (0.00)	24 (0.55)	24 (0.46)
<b>泌尿器系</b>			
BUN 上昇	0 (0.00)	10 (0.23)	10 (0.19)
血中クレアチニン上昇	0 (0.00)	6 (0.14)	6 (0.11)
尿中白血球増加	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
尿円柱	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
顕微鏡的血尿	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
尿蛋白陽性	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>代謝・栄養系</b>			
尿糖	3 (0.34)	2 (0.05)	5 (0.10)
血清総蛋白上昇	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>赤血球系</b>			
ヘモグロビン減少	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
赤血球減少	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.04)
貧血*1	0 (0.00)	4 (0.09)	4 (0.08)
直接クームス陽性	3 (0.34)	0 (0.00)	3 (0.06)
<b>白血球・網内系</b>			
白血球増多*2	10 (1.12)	9 (0.21)	19 (0.36)
白血球減少*3	4 (0.45)	12 (0.27)	16 (0.30)
汎血球減少	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>血小板・出血凝血系</b>			
血小板減少	0 (0.00)	3 (0.07)	3 (0.06)
血小板増多	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
<b>抵抗機構系</b>			
CH50 上昇	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
血清補体価低下	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)

\* 1 赤芽球癆 1 件を含む

\* 2 幼若白血球の出現、好塩基球増多、リンパ球増多、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、単球増多

\* 3 白血球減少、好中球減少

(器官別大分類は発現症例数として記載)

概 要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

# 蛋白質学的性質

## 蛋白純度（セルロースアセテート膜電気泳動）<sup>19)</sup>

生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の小分製品の試験 3.2 免疫グロブリン G 含量試験（セルロースアセテート膜電気泳動試験法）に準じて試験を実施した。その結果、ヒト正常免疫グロブリン G の易動度を示すものが 98%以上含まれており、生物学的製剤基準の規定を満たしていることを確認した。

規格	製造番号	純度 (%)	平均 (%)
0.5g 製剤	1	99.2	99.1
	2	99.1	
	3	98.9	
2.5g 製剤	4	98.7	98.7
	5	98.6	
	6	98.6	
5.0g 製剤	7	98.7	99.1
	8	99.3	
	9	99.4	

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

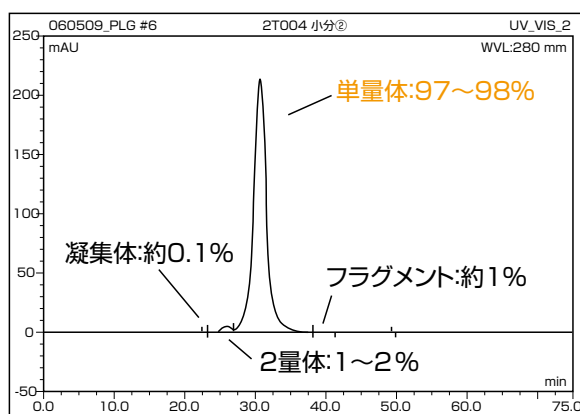
製剤学的事項

取扱い上の注意

## 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)<sup>19)</sup>

生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の小分製品の試験 3.3 免疫グロブリン G 重合体否定試験に準じて、HPLC により試験を実施した。

その結果、2量体より大きな免疫グロブリン G の重合体（凝集体）は 1.0%以下であり、生物学的製剤基準の規定を満たしていることを確認した。

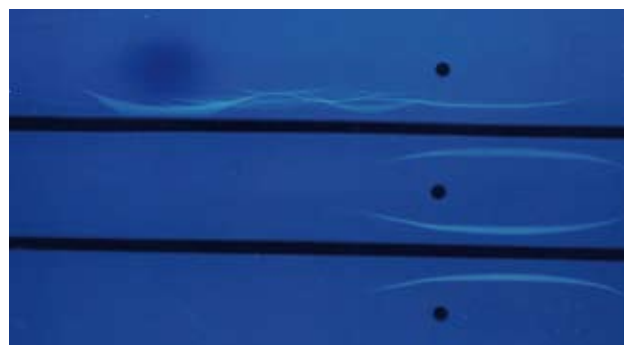


分析カラム:TSKgel G3000SW  
ガードカラム:TSKgel guardSW  
移動相:0.1Mリン酸緩衝液 (pH 6.5)  
流速:0.5mL/min

## 免疫電気泳動<sup>19)</sup>

生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の小分製品の試験 3.4 同定試験（免疫電気泳動法）に準じて、コントロールとしてヒト全血清を用い、抗血清に抗ヒト全血清（ヤギ）及び抗ヒト IgG（ウサギ）を用いて試験を実施した。

その結果、ヒト免疫グロブリン G の著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じず、生物学的製剤基準の規定を満たしていることを確認した。



コントロール (ヒト全血清)

⇒ 抗ヒト全血清 (ヤギ)

日赤ポリグロビンN5%

⇒ 抗ヒト IgG (ウサギ)

日赤ポリグロビンN5%

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

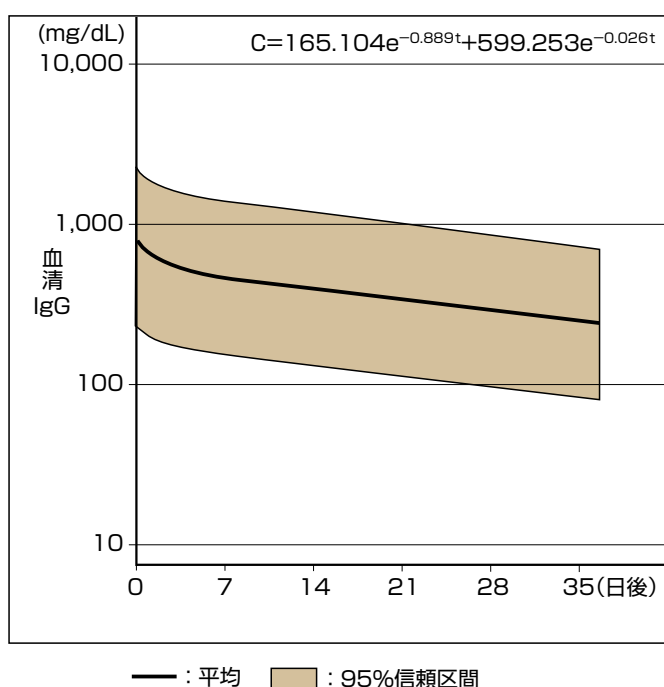
取扱い上の注意

# 薬物動態

## 低又は無ガンマグロブリン血症患者における血中半減期<sup>6)</sup>

ポリグロビン N (バイエル薬品株式会社) 又は他の人免疫グロブリン製剤の補充療法を受けている低又は無ガンマグロブリン血症患者 11 例 (XLA2 例、CVID6 例、IgM 高値を伴う Ig 欠乏症 3 例) にポリグロビン N 81 ~ 469mg (IgG 量) /kg\* を前回薬剤投与 11 ~ 40 日 (平均 27 日) 後に静脈内投与した際の血清中 IgG の消失半減期 (β相) は  $28.6 \pm 2.8$  (日) であった。

### ■血清 IgG 推移のシミュレーション及び半減期 (n = 11)



診断名	投与量 (mg/kg)	血中半減期 (日)
CVID	469	17.5
CVID	119	27.7
XLA	192	30.2
XLA	200	27.7
ID with IgM	200	22.4
ID with IgM	81	19.8
CVID	135	49.5
CVID	179	30.5
CVID	125	38.3
ID with IgM	323	30.0
CVID	279	21.2
平均 ± SE		28.6 ± 2.8

CVID : Common Variable immunodeficiency  
 XLA : X-Linked agammaglobulinemia  
 ID with IgM : Immunoglobulin deficiency with IgM

\*承認の用法・用量を超えて投与された例が含まれている。

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

## 組織分布 (ラット)<sup>20)</sup>

雄性ラットに <sup>125</sup>I-ポリグロビンN (バイエル薬品株式会社) 40mg/kg (0.1 ~ 0.8 倍量に相当) を静注し、5分、1時間、3時間、12時間、24時間、3日及び7日後の各組織の放射活性を測定した。

投与5分後では、そのほとんどが血液・血漿中に検出されたが、以後徐々に減少した。臓器・組織内濃度は投与後1~3時間までにはほぼピークに達しており、以後緩徐に消失した。

### ■ 雄性ラットに <sup>125</sup>I-ポリグロビンN 40mg/kg を静注した際の組織内放射活性 (Mean ± SE, n = 3)

Organ/ tissue	放射活性 (μg eq. of IgG / g or mL)						
	5分	1時間	3時間	12時間	24時間	3日	7日
血液	524.19 ± 6.20	448.81 ± 15.59	413.25 ± 6.63	315.21 ± 5.76	228.67 ± 4.99	165.90 ± 7.56	121.70 ± 2.91
血漿	871.52 ± 4.36	758.07 ± 20.42	710.06 ± 20.09	510.76 ± 8.70	380.23 ± 8.61	278.36 ± 12.28	227.58 ± 9.17
大脳	12.08 ± 0.60	9.34 ± 1.23	9.35 ± 0.47	9.74 ± 0.88	5.94 ± 0.28	5.22 ± 0.61	3.30 ± 0.25
小脳	13.24 ± 1.73	11.16 ± 1.36	10.47 ± 0.84	13.56 ± 1.35	6.58 ± 0.62	5.28 ± 0.20	4.16 ± 0.34
ハルター腺	8.77 ± 1.12	14.66 ± 0.49	21.29 ± 1.29	33.65 ± 1.30	36.68 ± 1.41	27.37 ± 1.23	26.35 ± 1.46
顎下腺	10.79 ± 1.54	29.52 ± 2.36	40.88 ± 6.01	64.27 ± 3.54	55.55 ± 7.63	62.81 ± 5.54	40.78 ± 3.16
甲状腺	59.91 ± 2.99	102.60 ± 17.66	106.59 ± 12.26	130.24 ± 14.35	74.70 ± 2.27	79.92 ± 16.41	109.28 ± 20.60
胸腺	13.50 ± 1.88	18.67 ± 3.43	17.56 ± 1.79	29.31 ± 5.39	21.33 ± 1.23	22.57 ± 0.51	17.60 ± 1.34
肺	178.76 ± 17.51	177.74 ± 20.08	146.16 ± 3.50	151.27 ± 9.97	91.79 ± 2.90	86.61 ± 3.16	70.75 ± 6.86
心臓	77.51 ± 3.63	84.85 ± 6.85	96.16 ± 2.42	83.38 ± 5.24	67.15 ± 3.75	57.70 ± 7.28	34.57 ± 1.08
肝臓	69.77 ± 4.26	67.70 ± 2.27	58.82 ± 2.12	50.60 ± 2.37	28.50 ± 0.95	22.78 ± 0.23	20.00 ± 2.27
腎臓	83.36 ± 6.73	84.44 ± 1.63	81.38 ± 5.93	57.99 ± 2.74	46.03 ± 1.51	35.25 ± 2.49	27.63 ± 1.37
副腎	69.04 ± 5.53	68.00 ± 3.06	64.98 ± 3.13	58.17 ± 1.82	39.81 ± 1.02	31.32 ± 0.68	22.54 ± 3.48
脾臓	68.53 ± 6.85	65.35 ± 3.70	71.60 ± 2.41	49.88 ± 1.63	38.34 ± 2.65	30.68 ± 0.63	25.24 ± 0.85
膵臓	20.50 ± 2.77	21.76 ± 3.01	27.40 ± 1.68	30.19 ± 1.68	28.72 ± 1.14	20.72 ± 0.63	21.24 ± 1.81
胃	14.54 ± 1.47	23.91 ± 4.40	39.84 ± 1.50	39.31 ± 1.83	28.41 ± 2.02	21.51 ± 1.22	17.26 ± 1.49
胃内容物	3.26 ± 1.13	43.71 ± 8.06	61.24 ± 4.36	30.12 ± 7.97	16.34 ± 3.76	5.30 ± 1.21	2.59 ± 0.53
小腸	17.76 ± 1.68	33.63 ± 4.36	49.30 ± 4.73	33.61 ± 1.46	24.84 ± 0.46	17.86 ± 2.37	12.71 ± 1.13
小腸内容物	6.65 ± 0.48	19.32 ± 2.84	24.62 ± 3.48	13.73 ± 0.46	8.94 ± 1.27	6.30 ± 0.28	5.83 ± 0.34
盲腸	16.28 ± 2.38	25.11 ± 1.82	63.90 ± 9.02	52.52 ± 0.27	34.52 ± 1.65	24.36 ± 5.58	27.19 ± 1.74
盲腸内容物	1.40 ± 0.32	2.13 ± 0.15	6.87 ± 1.94	6.12 ± 0.60	3.25 ± 0.55	2.57 ± 0.26	4.58 ± 0.26
大腸	16.21 ± 1.54	17.78 ± 1.45	34.00 ± 3.03	41.95 ± 3.86	29.40 ± 1.29	19.23 ± 2.27	24.91 ± 1.58
大腸内容物	1.93 ± 0.14	2.47 ± 0.09	4.64 ± 1.07	8.45 ± 1.77	3.79 ± 0.61	2.87 ± 0.50	3.57 ± 0.29
腸間膜リンパ節	19.24 ± 3.10	64.30 ± 16.86	86.85 ± 8.31	60.89 ± 3.51	46.77 ± 1.51	34.30 ± 1.39	25.34 ± 1.63
睾丸	6.33 ± 0.55	28.92 ± 0.62	48.86 ± 2.76	51.69 ± 5.34	36.85 ± 2.46	27.66 ± 2.33	23.49 ± 0.73
膀胱	14.04 ± 3.92	18.58 ± 1.54	22.45 ± 0.67	37.10 ± 4.28	34.49 ± 2.85	29.56 ± 3.89	35.72 ± 3.51
骨髄	87.35 ± 5.51	84.68 ± 6.24	88.16 ± 8.96	78.45 ± 9.45	51.23 ± 14.32	35.15 ± 2.82	30.50 ± 4.87
筋	5.27 ± 0.56	7.36 ± 0.44	7.85 ± 0.35	11.00 ± 0.91	14.32 ± 1.70	11.53 ± 0.28	10.07 ± 0.86
皮膚	5.27 ± 0.12	8.32 ± 1.19	11.05 ± 0.92	22.72 ± 1.00	29.53 ± 2.33	37.55 ± 1.54	36.99 ± 0.40
脂肪	5.04 ± 1.22	9.79 ± 1.31	14.72 ± 0.96	17.03 ± 3.83	17.24 ± 2.33	14.55 ± 0.74	14.75 ± 1.35

## 胎盤通過性 (ラット)<sup>20)</sup>

妊娠ラットに <sup>125</sup>I-ポリグロビンN (バイエル薬品株式会社) 40mg/kg を静注し、1 時間、24 時間及び 3 日後の各組織の放射活性を測定した。その結果、ポリグロビンN は胎盤通過性を示し、羊水、胎仔では 24 時間値でピークに達し、3 日後にも変動はみられなかった。

### ■妊娠ラットに <sup>125</sup>I-ポリグロビンN 40mg/kg を静注した際の組織内放射活性 (Mean ± SE、n = 3)

Organ/tissue	放射活性 (μg eq · of IgG/g or mL)		
	1 時間	24 時間	3 日
子宮	59.0 ± 8.2	70.5 ± 3.8	33.4 ± 4.6
卵巣	113.3 ± 7.9	38.2 ± 0.9	13.2 ± 1.1
胎盤	98.6 ± 7.5	51.2 ± 1.7	25.5 ± 2.5
羊水	1.3 ± 0.6	14.1 ± 2.1	15.4 ± 1.7
胎仔	6.2 ± 0.5	25.3 ± 1.0	24.9 ± 3.2

## 血液－脳関門通過性（ラット）<sup>21)</sup>

ラットに <sup>125</sup>I－ポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）40mg/kg を静注し、30 秒後の脳及び血中放射活性を検討した結果、2.8%の脳内への移行がみられた。

### ■ラットにおける血液－脳関門通過性

		<sup>125</sup> I－ポリグロビンN
脳内放射活性	<sup>3</sup> H	1,894,422
(dpm/g)	<sup>125</sup> I	20,344
血中放射活性	<sup>3</sup> H	638,872
(dpm/g)	<sup>125</sup> I	702,883
BUI* (%)		2.8

\* : Brain Uptake Index

概  
要

臨  
床  
成  
績

蛋  
白  
質  
学  
的  
性  
質

薬  
物  
動  
態

非  
臨  
床  
試  
験

製  
剤  
学  
的  
事  
項

取  
扱  
い  
上  
の  
注  
意

### グラム陽性菌に対する抗体価<sup>19)</sup>

測定項目	測定方法	単位	抗体価 (3ロットの結果)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 コアグラーゼII型	BA	倍	512
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 コアグラーゼIV型	BA	倍	1024
バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 Mu50株	BA	倍	128
バンコマイシン低感受性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (ヘテロ VRSA) VCM : 2	BA	倍	256
メチシリン感受性黄色ブドウ球菌	BA	倍	128 ~ 256
エンテロコッカス・フェカーリス	BA	倍	128
バンコマイシン低感受性腸球菌 (エンテロコッカス・フェシウム) VCM : 8	BA	倍	512
バンコマイシン低感受性腸球菌 (エンテロコッカス・フェシウム) VCM : >128	BA	倍	512 ~ 1024
バンコマイシン低感受性腸球菌 (エンテロコッカス・ガリナルム) VCM : 8	BA	倍	512
バンコマイシン低感受性腸球菌 (エンテロコッカス・カセリフラプス) VCM : 8	BA	倍	256
ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 19型 PCG : 4	BA	倍	2048
ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 6型 PCG : 1	BA	倍	512

VCM : バンコマイシン、PCG : ペニシリンG

### グラム陰性菌に対する抗体価<sup>19)</sup>

測定項目	測定方法	単位	抗体価 (3ロットの結果)
緑膿菌 O 抗原 E 型 CAZ : 32	BA	倍	256
緑膿菌 O 抗原 E 型 CAZ : 128	BA	倍	512
緑膿菌 O 抗原 I 型	BA	倍	64
緑膿菌 O 抗原 A 型	BA	倍	128
緑膿菌 O 抗原 C 型	BA	倍	128
緑膿菌 O 抗原 H 型	BA	倍	2048
緑膿菌メタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌 IPM : 32	BA	倍	512
緑膿菌メタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌 IPM : 128	BA	倍	256
緑膿菌 GM : > 128	BA	倍	128
百日咳菌 山口株	BA	倍	640
百日咳菌 東浜株	BA	倍	320

CAZ : セフトアジジム、IPM : イミペネム、GM : ゲンタマイシン

### 細菌毒素に対する抗体価<sup>19)</sup>

測定項目	測定方法	単位	抗体価 (3ロットの結果)
百日咳菌 (百日咳毒素)	EIA	EU/mL	96 ~ 100 以上
百日咳菌 (線維状赤血球凝集素)	EIA	EU/mL	100 以上
エンドトキシン	ELISA	倍	10240
毒素性ショック症候群毒素-1 (× 100)	ELISA	OD 値	1.606 ~ 1.705
毒素性ショック症候群毒素-1 (× 1000)	ELISA	OD 値	0.551 ~ 0.605

### 真菌に対する抗体価<sup>19)</sup>

測定項目	測定方法	単位	抗体価 (3ロットの結果)
カンジダ・アルビカンス (血液分離培養菌) FLCZ ≤ 0.12	BA	倍	1024

FLCZ : フルコナゾール

## DNA ウイルスに対する抗体価<sup>19)</sup>

測定項目	測定方法	単位	抗体価 (3 ロットの結果)
単純ヘルペス 1 型	NT	倍	32 ~ 64
単純ヘルペス 2 型	NT	倍	16 ~ 32
水痘・帯状疱疹ウイルス	EIA	EIA 価	128 以上 (+)
EB ウイルス VCA	FA	倍	320 ~ 640
EB ウイルス EBNA	FA	倍	80 ~ 160
サイトメガロウイルス	EIA	PEIU/mL	36.83 ~ 43.63
サイトメガロウイルス	NT	倍	74 ~ 120
ヒトヘルペスウイルス 6 型	FA	倍	320
アデノウイルス 1 型	NT	倍	128
アデノウイルス 2 型	NT	倍	64
アデノウイルス 3 型	NT	倍	64
アデノウイルス 7 型	NT	倍	4 未満
アデノウイルス 11 型	NT	倍	32
HBs 抗原	EIA	IU/mL	0.337 ~ 0.467
バルボウイルス B19	EIA	指数	8.76 (+) ~ 9.66 (+)

## RNA ウイルスに対する抗体価<sup>19)</sup>

測定項目	測定方法	単位	抗体価 (3 ロットの結果)
エコーウイルス 9 型	NT	倍	64
エコーウイルス 11 型	NT	倍	16
エコーウイルス 30 型	NT	倍	16
エンテロウイルス 71 型	NT	倍	64
コクサッキーウイルス A9 型	NT	倍	64
コクサッキーウイルス A10 型	NT	倍	8
コクサッキーウイルス A16 型	NT	倍	64
コクサッキーウイルス B3 型	NT	倍	64
コクサッキーウイルス B5 型	NT	倍	32
A 型インフルエンザウイルス H1N1 型	HI	倍	640
A 型インフルエンザウイルス H3N2 型	HI	倍	80
B 型インフルエンザウイルス	HI	倍	80 ~ 160
パラインフルエンザウイルス 1 型	HI	倍	40
パラインフルエンザウイルス 2 型	HI	倍	40
パラインフルエンザウイルス 3 型	HI	倍	640
ムンプスウイルス	NT	倍	16
RS ウイルス	NT	倍	32
風疹ウイルス	EIA	EIA 価	128 以上 (+)
ポリオウイルス 2 型	NT	倍	128
A 型肝炎ウイルス	EIA	IU / mL	8.00
麻疹ウイルス	PHA	IU / mL	10.00

BA : 細菌凝集法 EIA : 酵素免疫測定法 ELISA : 固相酵素免疫測定法 NT : 中和抗体法  
 FA : 蛍光抗体法 HI : 赤血球凝集抑制法 PHA : 受身赤血球凝集反応法

概  
要

臨  
床  
成  
績

蛋  
白  
質  
学  
的  
性  
質

薬  
物  
動  
態

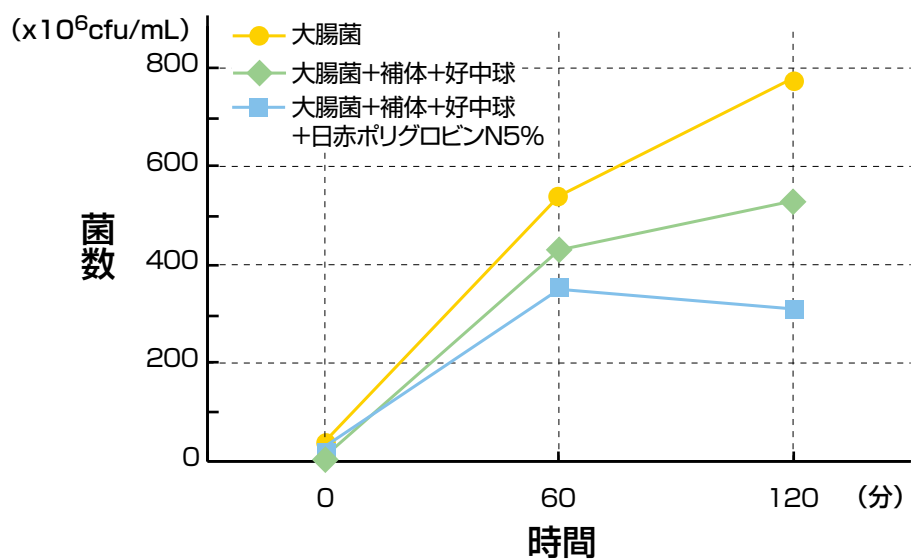
非  
臨  
床  
試  
験

製  
剤  
学  
的  
事  
項

取  
扱  
い  
上  
の  
注  
意

### 好中球による大腸菌食菌作用に対するオプソニン効果<sup>19)</sup>

好中球の食菌作用に対する日赤ポリグロビンN5%のオプソニン効果を調べるために、大腸菌を日赤ポリグロビンN5%の存在下、非存在下で補体、好中球と共に反応させ、浮遊大腸菌数の変化を測定した結果、日赤ポリグロビンN5%が添加された群では、処理後 120 分目で明らかに菌数の増加が抑えられた。



好中球による大腸菌食菌作用に対するオプソニン効果

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

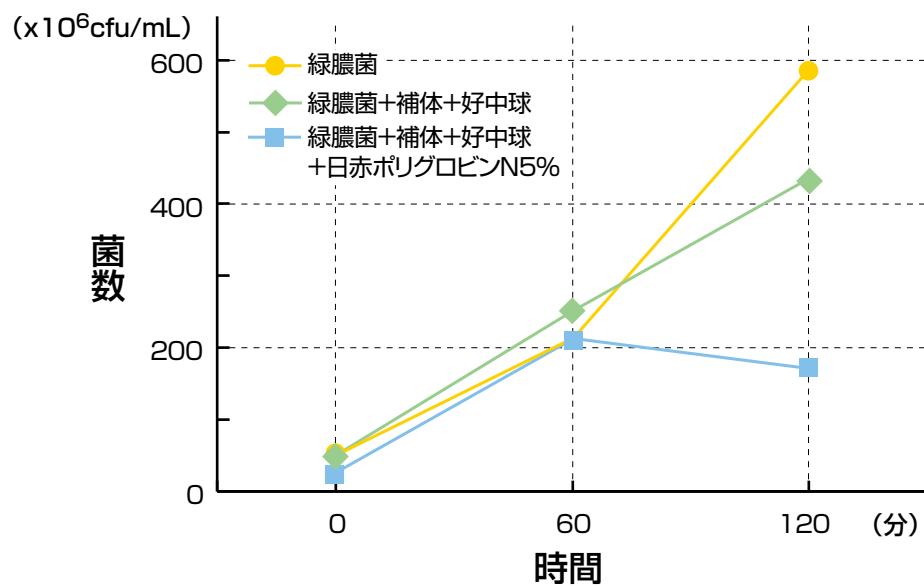
非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

## 好中球による緑膿菌食菌作用に対するオプソニン効果<sup>19)</sup>

日赤ポリグロビンN5%のオプソニン作用におよぼす効果を調べるために、緑膿菌を日赤ポリグロビンN5%の存在下、非存在下で補体、好中球と共に反応させ、菌数の変化を測定した結果、日赤ポリグロビンN5%を添加した群では、処理後 120 分目で明らかに菌数の増加が抑えられた。



好中球による緑膿菌食菌作用に対するオプソニン効果

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

### 大腸菌感染に対する感染防御効果<sup>19)</sup>

大腸菌投与後 7 日目の新生仔ラットの生存率を検討した。その結果、新生仔ラットに大腸菌を生理食塩水と共に投与した群では、7 日目で約 80% のラットが死亡したのに対し、大腸菌と共に高濃度日赤ポリグロビン N5% を投与した群 (900mg/kg) では、90% 近くのラットが生存した。

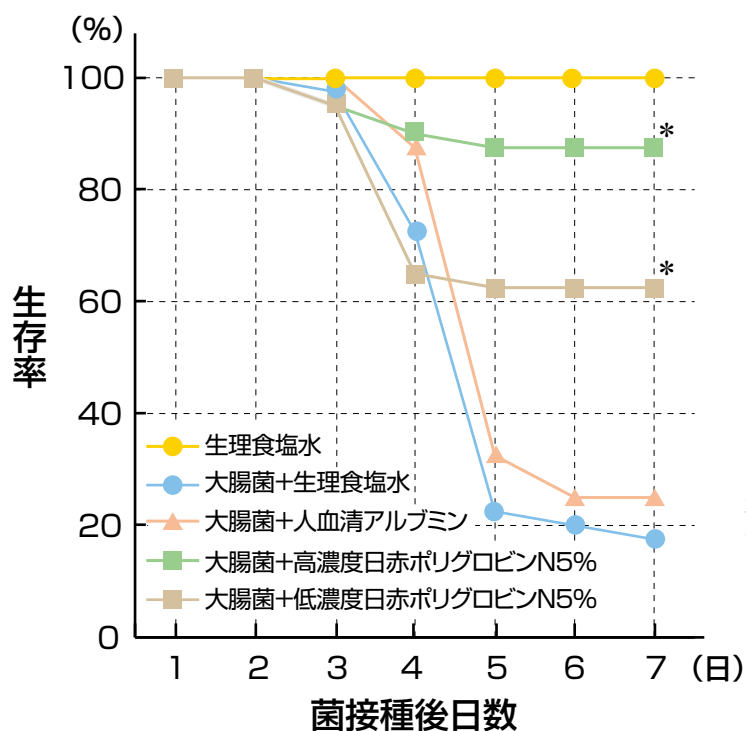
また、低濃度日赤ポリグロビン N5% 投与群 (180mg/kg) では高濃度投与群より致死予防効果は低かったが、なお高率で生存した。

#### ■ 新生仔ラットを用いた実験的大腸菌感染に対する感染防御効果

実験群	生存数 <sup>†</sup>	生存率 (%)
生理食塩水投与群	40 / 40	100
大腸菌 + 生理食塩水投与群	7 / 40	17.5
大腸菌 + 人血清アルブミン投与群	10 / 40	25.0
大腸菌 + 高濃度日赤ポリグロビン N5% 投与群	35 / 40	87.5*
大腸菌 + 低濃度日赤ポリグロビン N5% 投与群	25 / 40	62.5*

† : 生存数は、菌接種後 7 日目に観察された。

\* : P < 0.05 vs 大腸菌 + 人血清アルブミン投与群、大腸菌 + 生理食塩水投与群



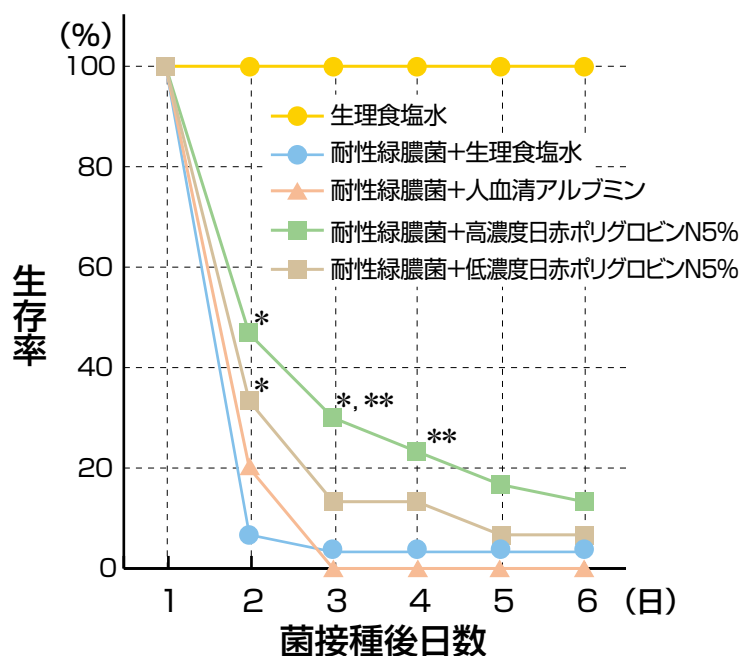
#### 新生仔ラットを用いた実験的大腸菌感染に対する予防効果

\*: P < 0.01 vs 大腸菌 + 人血清アルブミン投与群、大腸菌 + 生理食塩水投与群

## 多剤耐性緑膿菌感染に対する予防効果<sup>19)</sup>

好中球減少マウスを用いた多剤耐性緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビンN5%の生存率におよぼす効果を経時的に追った結果、投与後3日目まで急激に生存マウス数の減少が認められた。緑膿菌と人血清アルブミン投与群は、3日目までに全例死亡したが、高濃度日赤ポリグロビンN5%投与群(900mg/kg)では、3日目で約30%が生存し、低濃度投与群(180mg/kg)でも、約15%が生存した。

以後、日赤ポリグロビンN5%投与群はあらゆる期間で生理食塩水、人血清アルブミン投与群に比べ高い生存率を示した。



### 好中球減少マウスを用いた実験的多剤耐性緑膿菌感染に対する予防効果

\*\* :  $P < 0.05$  vs 耐性緑膿菌 + 生理食塩水投与群

\*\* :  $P < 0.05$  vs 耐性緑膿菌 + 人血清アルブミン投与群

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

### 抗菌薬との併用効果<sup>19)</sup>

好中球減少マウスを用いた緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビンN5%の感染防御効果を抗菌薬併用と共に調べ、接種後3日目の生存率を検討した。その結果、好中球減少マウスに緑膿菌を生理食塩水と共に投与した群では、3日目でマウスが全例死亡したのに対し、緑膿菌と共に日赤ポリグロビンN5%を投与した群では、約30%近くのマウスが生存した。また、日赤ポリグロビンN5%と抗菌薬併用群は、抗菌薬を併用しなかった群より10%程度の生存率の上昇が認められた。

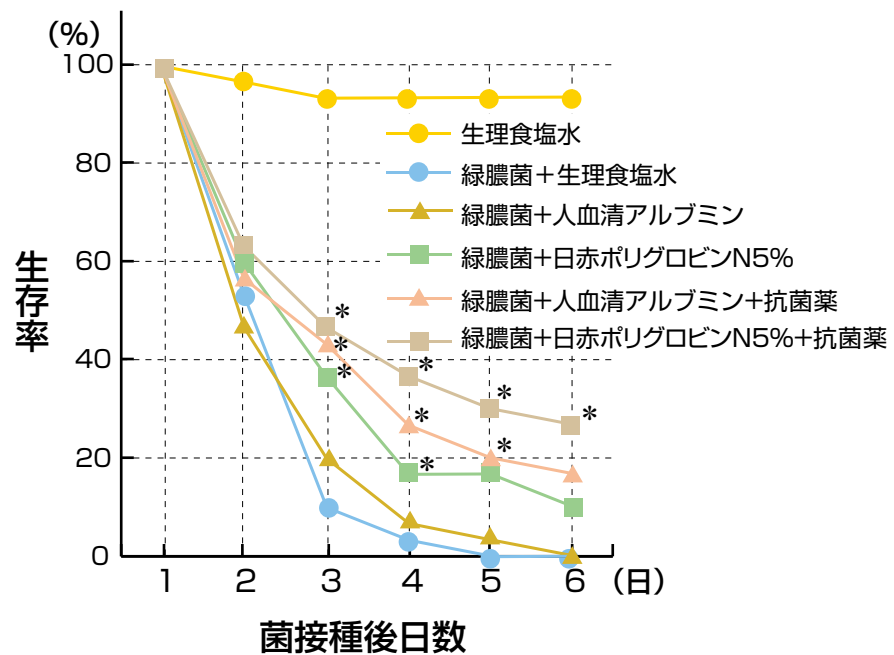
#### ■好中球減少マウスを用いた実験的緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビンN5%及び抗菌薬併用の効果

投与物質	生存数 <sup>†</sup>	生存率 (%)
生理食塩水	25 / 30	83.3
緑膿菌+生理食塩水	0 / 30	0
緑膿菌+人血清アルブミン	3 / 30	10.0
緑膿菌+日赤ポリグロビンN5%	9 / 30	30.0*
緑膿菌+人血清アルブミン+抗菌薬	6 / 30	20.0*
緑膿菌+日赤ポリグロビンN5%+抗菌薬	13 / 30	43.3*

†：生存数は、菌接種後3日目に観察された。

\*：P < 0.05 vs 緑膿菌+生理食塩水投与群

好中球減少マウスの緑膿菌感染における生存率の経時的变化を6日間調べた。その結果、投与後3日目まで急激に生存マウス数の減少が認められ、緑膿菌単独、緑膿菌と人血清アルブミン投与群は、5日目、6日目までにそれぞれ全例死亡したが、日赤ポリグロビンN5%投与群では、あらゆる期間で両群に比べ高い生存率を示した。また、日赤ポリグロビンN5%と抗菌薬との併用群は、単独投与群よりさらに生存率を上昇させた。



### 好中球減少マウスを用いた実験的緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビンN5%及び抗菌薬併用の効果

\* : P<0.05 vs 緑膿菌 + 生理食塩水投与群

# 非臨床試験 毒性試験

## 単回投与毒性試験（マウス、ラット、幼若ラット及びイヌ）

ポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）のLD<sub>50</sub> 値（観察期間 14 日間）は経口投与及び皮下投与で 11g/kg 以上（マウス、ラット）、静脈内投与で 5g/kg 以上（マウス、ラット、幼若ラット、イヌ）であった。

いずれの動物種、投与経路においても投与可能な最大用量の投与で死亡例は認められず、本剤の急性毒性は極めて弱いものであった。静脈内投与時いずれの動物種においても浮腫が、イヌで嘔吐、静脈怒張及び紅潮が認められた以外、本剤に起因する毒性症状は認められなかった。

動物種		経口* <sup>1</sup>	皮下* <sup>2</sup>	静脈内* <sup>3</sup>
マウス ICR6 週齢	♂	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
	♀	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
ラット SD6 週齢	♂	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
	♀	> 11g/kg	> 11g/kg	> 5.5g/kg
幼若ラット SD3 週齢	♂	—	—	> 5.0g/kg
	♀	—	—	> 5.0g/kg
イヌ Beagle 7～8 カ月齢	♂	—	—	> 5.0g/kg

\* 1 : 220mL/kg (1mL/min)、\* 2 : 220mL/kg、\* 3 : マウス、ラット : 110mL/kg (0.4mL/min)、幼若ラット : 50～100mL/kg (1mL/min)、イヌ : 25～100mL/kg (20mL/min)

## 反復投与毒性試験（ラット）

ポリグロビンNのラット 4 週間静脈内投与では、最低用量である 250mg/kg から異種蛋白投与に起因する種々の変化が認められたが、本剤の直接的毒性を示唆する変化は 1,000mg/kg までの用量では認められなかった。すなわち異種蛋白投与により産生された抗体を介した溶血性貧血に基づく血液学的変化（赤血球数、Hb の低下等）及び AST（GOT）、LDH の上昇、その代償的变化である脾臓におけるうっ血、髄外造血亢進及び肥大、肝臓における髄外造血亢進及び肥大、蛋白大量投与による血清蛋白の増加及び腎糸球体におけるエオジン好染性硝子様滴、基底膜肥厚等の軽度な変化が用量依存的に認められた。なお、これらの変化はいずれも 4 週間の休薬により、回復又は回復傾向が認められた。一方、上記変化はいずれもその他の人免疫グロブリン製剤をラットに静脈内投与した際に通常認められるものであった。

# 製剤学的事項

## 安定性試験<sup>19)</sup>

本剤（0.5g 製剤 3 ロット、2.5g 製剤 3 ロット、5.0g 製剤 3 ロット）を  $11 \pm 1^\circ\text{C}$  の条件で 30 カ月保存し、生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」に準じ、経時的に性状、pH、免疫グロブリン G 含量、免疫グロブリン G 重合体否定、同定、無菌、異常毒性否定、発熱、麻しん抗体価の各試験を、また、抗補体性試験を経時的に実施した結果を下表に示した。

### 安定性試験（長期保存試験）

保存条件	保存期間	試験結果
$11 \pm 1^\circ\text{C}$	30 カ月	いずれの項目についても変化を認めず、安定であった。

本剤（2.5g 製剤 3 ロット）を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\% \text{RH}$  の条件で 3 カ月保存し、上記と同様の項目について経時的に試験した結果を下表に示した。

### 安定性試験（加速試験）

保存条件	保存期間	試験結果
$25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\% \text{RH}$	3 カ月	いずれの項目についても変化を認めなかった。

また、本剤（0.5g 製剤 1 ロット、2.5g 製剤 1 ロット、5.0g 製剤 1 ロット）を  $11 \pm 2^\circ\text{C}$ 、1800Lx の条件で 28 日保存（120 万 Lx·hr）し、性状、pH、免疫グロブリン G 重合体否定、抗補体性の各試験を経時的に実施した結果を下表に示した。

### 安定性試験（光安定性試験）

保存条件	保存期間	試験結果
$11 \pm 2^\circ\text{C}$ 、1800Lx	28 日 (120 万 Lx·hr)	すべての規格において、淡黄色に変化したが沈殿を認めなかった。また、pH、免疫グロブリン G 重合体否定、抗補体性の各試験において、変化は認められなかった。

## 配合試験

他剤との混合注射を避けること。

概要

臨床成績

蛋白質学的性質

薬物動態

非臨床試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

# 取扱い上の注意

## 規制区分

特定生物由来製品  
処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

## 貯法

凍結を避けて 10℃以下で保存すること。

## 有効期間

有効期間: 国家検定合格の日から 2 年間（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示してある）

## 取扱い上の注意

### 1. 記録の保存

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合はその名称（販売名）、製造番号、投与した日、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。

2. ゴム栓に針を挿入する際に、斜めに刺したり、あるいは、ねじって刺すとゴム片が薬液中に混入するおそれがあるので、ゴム栓への針刺はゴム栓に垂直に、ゆっくりと刺すこと。ゴム片が混入した場合には使用しないこと。

### 3. 安定性試験

本剤（0.5g 製剤、2.5g 製剤、5.0g 製剤）について  $11 \pm 1^\circ\text{C}$ 、30 カ月間の長期保存試験を実施した。その結果、生物学的製剤基準「pH4 処理酸性人免疫グロブリン」の小分け製品の試験に定められた項目及び抗補体性試験で変化を認めず、全て規格に適合し、有効期間内は安定であることが確認された<sup>19)</sup>。

# 包装

日赤ポリグロビンN5%静注 0.5g/10mL 1バイアル  
日赤ポリグロビンN5%静注 2.5g/50mL 1バイアル  
日赤ポリグロビンN5%静注 5g/100mL 1バイアル



# 関連情報

## 承認年月日、承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
日赤ポリグロビンN5%静注 0.5g/10mL	2009年6月23日 (販売名変更による)	22100AMX01053000
日赤ポリグロビンN5%静注 2.5g/50mL		22100AMX01054000
日赤ポリグロビンN5%静注 5g/100mL		22100AMX01055000

(旧販売名) 日赤ポリグロビンN 注5%

規格	製造承認年月日	承認番号
0.5g 製剤 (10 mL)	2006年3月15日	21800AMZ1020800
2.5g 製剤 (50 mL)		
5.0g 製剤 (100 mL)		

用法及び用量の変更年月日：2010年5月13日（低又は無ガンマグロブリン血症）

## 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

## 販売開始年月日

0.5g 製剤、5.0g 製剤：2006年9月15日

2.5g 製剤：2006年8月28日

# 主要文献

- 1) 嶋田 恵子, 他. 超大量 $\gamma$ -グロブリン投与後心不全を呈した川崎病の1例. *Progress in Medicine*. 2000, 20 (7), 1376 - 1379.
- 2) 安永 幸二郎, 他. 特発性血小板減少性紫斑病に対する C-425 の臨床効果—多施設臨床試験—. *内科宝函*, 1989, 36 (9), 335 - 356.
- 3) 藤沢 康司. 小児 ITP の特異性と治療法. *血液フロンティア*, 2004, 14 (12), 1983-1991.
- 4) 佐地 勉, 他. 川崎病急性期治療のガイドライン. *日本小児循環器学会雑誌*. 2004., 20 (1), 54-62.
- 5) 木村 三生夫, 他. 予防接種の手引き (第 12 版), 2008, 113.
- 6) 崎山 幸雄, 他. 低 (無) ガンマグロブリン血症に対する液状 intact 型人免疫グロブリン製剤 (C-425) 置換療法の臨床評価成績. *臨床免疫*. 1989, 21 (6), 980-990.
- 7) Liese J. G, et al. High- vs low- dose immunoglobulin therapy in the long - term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *American journal of diseases of children* 1992, 146 (3), 335-339.
- 8) Roifman C. M, et al. High- dose versus low- dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*. 1987, 1 (8541), 1075-1077.
- 9) Roifman C. M, et al. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. *The Pediatric infectious disease journal*. 1988, 7 (5 Suppl), S92-96.
- 10) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 1988, 319 (14), 902-907.
- 11) 原発性免疫不全症候群に関する調査研究班. “診断・治療指針 (医療従事者向け) 原発性免疫不全症候群”. *難病情報センター*. 2007-08-14.  
[http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/031\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/031_i.htm).
- 12) 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.
- 13) 西村 忠史, 他. 小児における重症並びに難治性感染症に対する静注用人免疫グロブリン (C-425) の臨床検討. *感染症学雑誌*. 1990, 64 (1), 34-53.
- 14) 北村 聖, 他. 内科領域の重症感染症に対する静注用液状人免疫グロブリン製剤 C-425 の抗生剤との併用効果. *感染症学雑誌*. 1990, 64 (1), 19-33.
- 15) 三島 好雄, 他. 外科領域の重症感染症に対する静注用液状人免疫グロブリン製剤 (C-425) の抗生剤との併用効果. *感染症学雑誌*. 1990, 64 (1), 54-64.
- 16) 正岡 徹, 他. 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. *日本化学療法学会雑誌*. 2000, 48 (3), 199-217.

- 
- 17) 尾内 善四郎, 他. 川崎病に対する pH4 処理酸性人免疫グロブリン (C-425) の臨床評価－乾燥スルホ化人免疫グロブリンとの無作為化群間比較試験－. *Progress in Medicine*. 1995, 15 (7), 1269-1279.
  - 18) Sato N, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease : Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatrics International*. 1999, 41 (1), 1-7.
  - 19) 日本赤十字社 : 社内資料 .
  - 20) Kobayashi Y, et al. The metabolism and kinetics of <sup>125</sup>I-labeled intravenous human IgG preparation (C-425) in rats and rabbits. II. Excretion into bile, tissue distribution and placental permeability. *EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS*, 1989, 14 (1), 43-56.
  - 21) Kobayashi Y, et al. The metabolism and kinetics of <sup>125</sup>I-labeled human intravenous IgG preparation (C-425) in rats and rabbits. I. Blood clearance, excretion into urine and feces, and brain uptake. *EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS*, 1989, 14 (1), 35-42

# Memo

---

# Memo

---



〔資料請求先〕

日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課

〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号