

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

血漿分画製剤

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

Nisseki Polyglobin[®]-N 5% I.V. 0.5g/10mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL

剤 形	注射剤（液状製剤）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	人免疫グロブリンG：0.5g（10mL）、2.5g（50mL）、5.0g（100mL）
一般名	和名：pH4処理酸性人免疫グロブリン 洋名：pH4-treated Acidic Human Normal Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	2009年6月23日（販売名変更による） 2009年9月25日（販売名変更による） 0.5g製剤、5.0g製剤：2006年9月15日、2.5g製剤：2006年8月28日
製造販売会社名	日本赤十字社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課 TEL：03-5733-8226 FAX：03-5733-8235 受付時間：9時～17時（土、日、祝日、その他の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ URL http://www.jrc.or.jp/mr/top.html

本 I F は 2010 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ

医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

1 開発の経緯	1
2 製品の治療学的・製剤学的特性	2

II. 名称に関する項目

1 販売名	4
2 一般名	4
3 構造式又は示性式	5
4 分子式及び分子量	5
5 化学名（命名法）	5
6 慣用名，別名，略号，記号番号	5
7 CAS登録番号	5

III. 有効成分に関する項目

1 物理化学的性質	6
2 有効成分の各種条件下における安定性	6
3 有効成分の確認試験法	6
4 有効成分の定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1 剤形	7
2 製剤の組成	7
3 注射剤の調製法	8
4 懸濁剤,乳剤の分散性に対する注意	8
5 製剤の各種条件下における安定性	8
6 溶解後の安定性	9
7 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
8 生物学的試験法	9
9 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10 製剤中の有効成分の定量法	9
11 力価	9
12 混入する可能性のある夾雑物	9
13 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
14 その他	9

V. 治療に関する項目

1 効能又は効果	10
2 用法及び用量	10
3 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目

1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2 薬理作用	22

VII. 薬物動態に関する項目

1 血中濃度の推移・測定法	30
2 薬物速度論的パラメータ	31
3 吸収	32
4 分布	32
5 代謝	33
6 排泄	33
7 透析等による除去率	33

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 冒頭部の注意事項	34
1 警告内容とその理由	34
2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	34
3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34
5 慎重投与内容とその理由	35
6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
7 相互作用	38
8 副作用	39
9 高齢者への投与	42
10 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	42
11 小児等への投与	42
12 臨床検査結果に及ぼす影響	43
13 過量投与	43
14 適用上の注意	43
15 その他の注意	43
16 その他	43

IX. 非臨床試験に関する項目

1 薬理試験	44
2 毒性試験	45

X. 管理的事項に関する項目

1 規制区分	46
2 有効期間又は使用期限	46
3 貯法・保存条件	46
4 薬剤取扱い上の注意点	46
5 承認条件等	46
6 包装	47
7 容器の材質	47
8 同一成分・同効薬	47
9 国際誕生年月日	47
10 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11 薬価基準収載年月日	47
12 効能又は効果追加,用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
13 再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容	48
14 再審査期間	48
15 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
16 各種コード	48
17 保険給付上の注意	48

XI. 文献

1 引用文献	49
2 その他の参考文献	50

XII. 参考資料

1 主な外国での発売状況	51
2 海外における臨床支援情報	51

XIII. 備考

その他の関連資料	52
----------	----

I. 概要に関する項目

1 開発の経緯

静注用人免疫グロブリン製剤の製剤研究については、1980年代に入って製造工程中あるいは貯蔵中に起こる免疫グロブリンG（以下、IgG）分子の物理化学的变化を理解する上で多くの研究がなされ、進歩がみられた。

ある状況下での血漿分画法はIgG分子の外観上の変性を起こし¹⁾、蛋白凝集や重合を助長し、その上、人免疫グロブリン製剤は適切に安定化されなければ凝集が起こる。静脈注射した場合、このような凝集は抗原の存在なしに補体を活性化させ、血管作用物質を放出し、結果としてアナフィラキシー様症状等の副作用等を助長させることから静注用人免疫グロブリン製剤の開発はこの補体の非特異的活性化の低減に向けられてきた。

また、静注用人免疫グロブリン製剤の生体内での総合的な安全性はその純度にも関連していることが認識されていた²⁾。

したがって、静注用人免疫グロブリン製剤はその製造方法・純度・安定化方法等において検討されなければならなかった。

米国カッター・バイオリジカル（現 Talecris Biotherapeutics Inc.）は、コーンの低温エタノール分画法によって分画されたIgGがpH4付近で安定であり³⁾、さらにIgG凝集体は単量体に解離し、またフラグメンテーションも起こらないことを見出した。この知見を用いて、コーンの低温エタノール分画法により得られたIgG画分をpH4の条件下で処理することにより精製・濃縮した原画分についてpH4の条件下での液状インキュベーション（低pH液状インキュベーション）処理等によるウイルス不活化⁴⁻⁷⁾を施し、製造工程中で添加した10%マルトースで安定化することにより非修飾完全分子型で液状の静注用人免疫グロブリン製剤を開発した⁸⁾。

当該製剤は、1986年に米国で承認され、我が国においては1991年に輸入承認された。その後、さらにS/D（有機溶媒／界面活性剤）処理によるウイルス不活化処理を導入した製剤が、米国においては1996年に承認され、その後カナダ及び台湾で承認を取得し、我が国においては1998年にバイエル薬品株式会社が輸入承認を取得した。この他にも、インド、ブラジルで承認を取得している。

2002年10月、日本赤十字社は、国が推進する血液製剤の国内自給と安定供給の確保対策に貢献する目的で、上記の製造技術を導入し、2006年3月、国内献血血液を原材料として製造するpH4処理酸性人免疫グロブリン（販売名：日赤ポリグロビンN注5%）の製造販売承認を取得した。

なお、医療事故防止のため、2009年6月に販売名を日赤ポリグロビンN注5%から日赤ポリグロビンN 5%静注0.5g/10mL、日赤ポリグロビンN 5%静注2.5g/50mL、日赤ポリグロビンN 5%静注5g/100mLに変更した。

さらに、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たことを受けて、平成11年（1999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」に基づき、公知の文献等を科学的根拠として、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2010年5月に承認された。

2 製品の治療学的・製剤学的特性

(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。

また、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。

(2) 本剤は、S/D (有機溶媒／界面活性剤)* 処理及び低pH液状インキュベーションにより脂質エンベロープを有するウイルスを不活化している。

なお、「製造工程におけるウイルス除去・不活化効果」については次ページに示した。

※有機溶媒：TNBP (Tri-n-Butyl Phosphate)

界面活性剤：コール酸ナトリウム

(3) 最終製品については、①HBV-DNA ②HCV-RNA ③HIV-RNA ④HAV-RNA ⑤ヒトパルボウイルスB19-DNAのNATを行い陰性であることを確認している。

(4) 液状製剤であるため、煩雑な溶解操作が不要である。

(5) 添加物は10%マルトースのみであり、塩化ナトリウムの添加がなく低塩製剤であるので、ナトリウム摂取制限患者にも有用である。さらに、マルトースは糖尿病患者の血糖値に影響を与えないので、糖尿病患者にも適している。

(6) 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、より天然のIgGに近い非修飾・完全分子型の製剤である。

(7) 生物学的製剤基準で純度98%以上、2量体より大きなIgG重合体(凝集体)は1.0%以下と規定されており、凝集体含量が極めて低く、IgG単量体含量が高い。

(8) 広い抗体スペクトルを持ち、オプソニン作用及び感染防御作用を有している。

(9) 本剤は、重大な副作用として、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心不全を起こすことがある。

II. 名称に関する項目

1 販売名

(1) 和名

日赤ポリグロビンN5%静注0.5g/10 mL

日赤ポリグロビンN5%静注2.5g/50 mL

日赤ポリグロビンN5%静注5g/100 mL

(2) 洋名

Nisseki Polyglobin-N 5% I.V. 0.5g/10 mL

Nisseki Polyglobin-N 5% I.V. 2.5g/50 mL

Nisseki Polyglobin-N 5% I.V. 5g/100 mL

(3) 名称の由来

日赤：日本赤十字社

ポリグロビンN：ポリクローナルなネイティブグロブリンに由来

(Polyclonal Globulin, Native)

5%：人免疫グロブリンGの濃度

静注：静脈内注射

数字：1バイアル中の人免疫グロブリンGの含量(g)及び容量(mL)

2 一般名

(1) 和名(命名法)

pH4処理酸性人免疫グロブリン

(2) 洋名(命名法)

pH4-treated Acidic Human Normal Immunoglobulin

(3) ステム

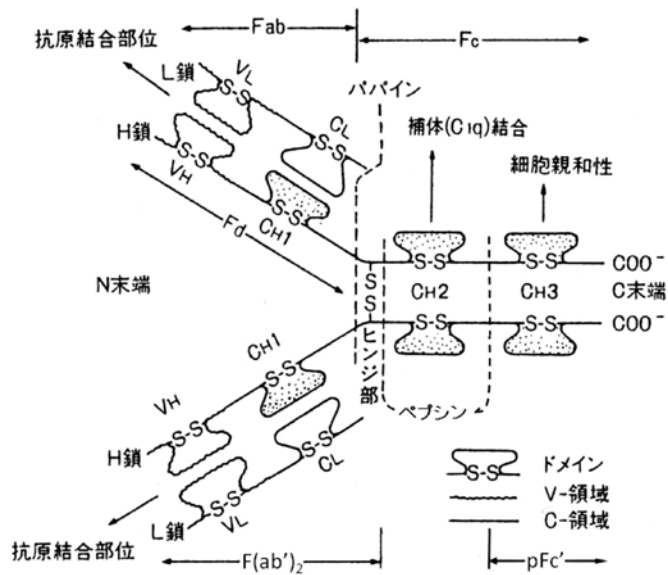
該当しない

3 構造式又は示性式

該当資料なし

<参考>

約1,320個のアミノ酸からなり、H鎖2本とL鎖2本、合計4本のポリペプチド鎖が互いにS-S結合で結ばれている糖たん白質である。



4 分子式及び分子量

分子量：約150,000

5 化学名(命名法)

該当しない

6 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：免疫グロブリン

略号：IVIG

7 CAS登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

25%エタノール (pH6.9, イオン強度0.005, たん白質量1%)、1.2～1.8mol/L硫酸アンモニウム (pH7.0, たん白質量1%)、0.6mol/L過塩素酸、0.15mol/Lトリクロル酢酸、加熱 (pH5.0, 0.1mol/L酢酸緩衝液, たん白質量1%) で沈殿する。0.0065mol/Lリバノール水溶液 (pH8.0) には溶解する。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

沈降定数 ($S_{20, \omega}$) = 6.6 ~ 7.2

等電点 (pI) = 5.8 ~ 7.3

吸光係数 (E_{280nm}) = 13.8

電気泳動移動度 (pH8.6, バルビタール緩衝液, $\mu = 0.1$) = 1.2

2 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ- 5 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照すること。

3 有効成分の確認試験法

「Ⅳ- 9 製剤中の有効成分の確認試験法」の項を参照すること。

4 有効成分の定量法

「Ⅳ-10 製剤中の有効成分の定量法」の項を参照すること。

IV. 製剤に関する項目

1 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：注射剤（液状製剤）

規格：日赤ポリグロビンN5%静注0.5g/10mL

1バイアル中人免疫グロブリンGを0.5g含む。

日赤ポリグロビンN5%静注2.5g/50mL

1バイアル中人免疫グロブリンGを2.5g含む。

日赤ポリグロビンN5%静注5g/100mL

1バイアル中人免疫グロブリンGを5.0g含む。

性状：無色の澄明な液剤である。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：3.2～4.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1.2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル中に下記の量の人免疫グロブリンGを含む。

有効成分	0.5g 製剤 (10mL)	2.5g 製剤 (50mL)	5.0g 製剤 (100mL)	備考
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

(2) 添加物

1バイアル中に下記の添加物を含む。

添加物		0.5g製剤 (10mL)	2.5g製剤 (50mL)	5.0g製剤 (100mL)
安定剤	マルトース 水和物	1g	5g	10g

(3) 電解質の濃度

Na⁺：2μg/mL (0.09mEq/L)

K⁺：3μg/mL (0.08 mEq/L)

Cl⁻：0.72mg/mL (20mEq/L)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3 注射剤の調製法

該当しない

4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5 製剤の各種条件下における安定性⁹⁾

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重合物否定、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 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\%$ 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
$25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\%$ 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重合物否定、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重合物否定、抗補体性の各試験において、変化は認められなかった。

6 溶解後の安定性

該当しない

7 他剤との配合変化(物理化学的变化)

他剤との混合注射を避けること。

8 生物学的試験法

生物学的製剤基準一般試験法の「無菌試験法」、「異常毒性否定試験法」、「発熱試験法」を準用して試験する。

9 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 生物学的製剤基準「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の免疫グロブリンG含量試験による。
- (2) 生物学的製剤基準「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の同定試験による。

10 製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の免疫グロブリンG含量試験による。

11 力価

該当しない

ただし、本剤の麻しん抗体価は、生物学的製剤基準「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の麻しん抗体価試験による。

12 混入する可能性のある夾雑物

人免疫グロブリンG以外の人血漿たん白質

13 治療上注意が必要な容器に関する情報

バイアル：「日局」一般試験法の注射剤用ガラス容器試験に適合する無色透明のガラスを使用している。

ゴム栓：「日局」一般試験法の容器・包装材料試験法の輸液用ゴム栓試験に適合するゴム栓を使用している。なお、ラテックスは含有していない。

14 その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1 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。

<解説>

- (1) 重症感染症に対しては抗菌薬が第一選択薬であり、静注用人免疫グロブリン製剤は抗菌薬のみで十分な効果が得られない場合に使用されるべきであり、適正使用の観点からも記載した。
- (2) 人免疫グロブリンは川崎病の冠動脈障害(冠動脈瘤)形成防止に有効であり、4～6病日で投与した場合に冠動脈障害発生が低く、9病日以降に投与すると効果が落ちるとされているため記載した¹⁰⁾。

2 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。

＜解説＞

- (1) 静注用人免疫グロブリン製剤の急速投与により、血圧降下を来すことが報告されていることから記載した。USP DI (United States Pharmacopeial Dispensing Information)¹¹⁾には急速に注射すると副作用を起こす可能性があるとして記載されている。
- (3) 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¹²⁾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¹³⁾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」として記載した。

3 臨床成績〔ポリグロビンN (バイエル薬品株式会社) の試験成績より〕

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

1. 低又は無ガンマグロブリン血症¹⁴⁾

(1) 臨床第III相試験成績

国内14施設で臨床試験が実施され、評価対象とされた29例につき解析された。

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。なお、有用性は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。

診 断 名	有用以上 (有用率)
伴性劣性無ガンマグロブリン血症	4 / 4 (100.0%)
Common Variable Immunodeficiency	17 / 18 (94.4%)
IgM高値を伴うIg欠乏症	5 / 7 (71.4%)
合 計	26 / 29 (89.7%)

(2) 血清IgGトラフ値の目安

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¹⁵⁾。また、

- ・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¹⁶⁾。
- ・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¹⁷⁾。
- ・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)¹⁸⁾。

とする文献報告がある。

2. 重症感染症における抗生物質との併用

(1) 臨床第Ⅲ相試験成績

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日間の経過観察し、評価された。

1) 小児における重症並びに難治性感染症¹⁹⁾

国内23施設で、入院患者 (15歳以下) の感染症を対象に臨床試験が実施され評価対象とされた61症例につき解析された。用法・用量は50～150mg/kgを1日1回、2～3日間連続投与とした。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、基礎疾患のみられなかった症例で有効以上の有効率は84.0%で、やや有効を含めると96.0% (24/25) であった。

基礎疾患の有無における臨床効果

基礎疾患の有無	基礎疾患名	有効以上 (有効率)
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 (有効率)
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%)

2) 内科領域における重症感染症²⁰⁾

国内61施設で、入院患者(16歳以上)の感染症を対象に臨床試験が実施され、評価対象とされた163例につき解析された。用法・用量は2.5～5.0g 1日1回、1～3日間連続投与とし、最大投与量は原則として10gとした。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症例で有効以上の有効率は100.0%であった。

基礎疾患の有無における臨床効果

基礎疾患の有無	基礎疾患名	有効以上 (有効率)
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 (有効率)
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%)

3) 外科領域における重症感染症²¹⁾

国内11施設で、入院患者(16歳以上)の感染症を対象に臨床試験が実施され、評価対象とされた16例につき解析された。用法・用量は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することとした。その結果、有効以上の有効率は37.5%、やや有効を含む有効率は、93.8% (15/16)であった。

感染症別臨床効果

感染症名	有効以上 (有効率)
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%)

(2) 静注用人免疫グロブリン製剤に関する再評価²²⁾

目的：重症感染症に対する静注用人免疫グロブリン製剤 (IVIG) の抗生物質との併用効果の検証

対象：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以下の重症感染症の入院患者682例。年齢は16歳以上70歳以下で性別は問わない。①敗血症、②敗血症疑い、③肺炎などの呼吸器感染症、④尿路感染症、⑤外傷・熱傷・術後の二次感染(縫合不全による二次感染を含む)、⑥腹膜炎、胆道感染症(これらは十分なドレナージをしても解熱しないもの)

試験方法：非盲検群間比較試験

投与方法：登録前の抗生物質3日間(72時間)の投与(セフェム系抗生物質1剤とアミノグリコシド系抗生物質1剤の計2剤)において、感染主要症状の十分な改善が認められない症例を本試験に登録し、割り付けた。

前治療の抗生物質をイミペネム・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併用群は1日5g、3日間上乗せ投与した。

いずれの群も抗生物質は7日間投与した。

試験成績：解熱効果(解熱に要した日数)、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の推移)を評価基準として有効性を評価した。

その結果、IVIG・抗生物質併用群が対照群(抗生物質単独投与群)に比べて有意に優る成績であり、重症感染症におけるIVIGと抗生物質との併用効果が検証された。副作用は、安全性評価の対象となった321例中14例(4.4%)21件に認められた。

主な副作用は、悪寒4件 (1.2%)、嘔気／嘔吐3件 (0.9%)、皮疹 (発疹)、そう痒感および発熱が各2件 (0.6%) であった。臨床検査値異常として、総ビリルビン上昇が2件 (0.6%)、血糖値上昇、BUN上昇および γ - GTP上昇が各1件 (0.3%) 認められた。

	有効率 (有効以上)	χ^2 検定
IVIG・抗生物質併用群	61.5% (163 / 265)	$\chi^2=10.3$ $p<0.001$
抗生物質単独投与群	47.3% (113 / 239)	

3. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) ²³⁾

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例につき解析された。

用法・用量は1日1回400mg/kgを、5日間連続投与とし、原則として投与後4週間 (参考として8、12週間) の観察後、血小板数増加効果、臨床効果等が評価された。

1) 血小板数増加効果

急性ITPに対し、本剤単独投与群50例において、増加以上 (5万/mm³以上の増加) の有効率は小児78.1%、成人61.1%であり、やや増加 (2万/mm³以上、5万/mm³未満) を含めるとそれぞれ90.6% (29/32)、72.2% (13/18) であった。

急性ITP	小 児	成 人
	増加以上* (有効率)	増加以上* (有効率)
ポリグロビンN単独	25 / 32 (78.1%)	11 / 18 (61.1%)
副腎皮質ステロイド併用	0 / 0 (0%)	6 / 10 (60.0%)
免疫抑制剤併用	0 / 0 (0%)	0 / 0 (0%)
合 計	25 / 32 (78.1%)	17 / 28 (60.7%)

* 増加以上：投与前の血小板数と投与後の血小板数の最高値との差が5万/mm³以上上昇したもの

慢性ITPに対しては、本剤単独投与群48例において、増加以上（5万/mm³以上の増加）の有効率は小児94.7%、成人65.5%であり、やや増加（2万/mm³以上、5万/mm³未満）を含めるとそれぞれ94.7%（18/19）、72.4%（21/29）であった。

慢性ITP	小 児	成 人
	増加以上*（有効率）	増加以上*（有効率）
ポリグロビンN単独	18 / 19 (94.7%)	19 / 29 (65.5%)
副腎皮質ステロイド併用	2 / 2 (100.0%)	11 / 14 (78.6%)
免疫抑制剤併用	0 / 0 (0 %)	1 / 1 (100.0%)
合 計	20 / 21 (95.2%)	31 / 44 (70.5%)

急性ITP+慢性ITP	小 児	成 人
	増加以上*（有効率）	増加以上*（有効率）
ポリグロビンN単独	43 / 51 (84.3%)	30 / 47 (63.8%)
副腎皮質ステロイド併用	2 / 2 (100.0%)	17 / 24 (70.8%)
免疫抑制剤併用	0 / 0 (0 %)	1 / 1 (100.0%)
合 計	45 / 53 (84.9%)	48 / 72 (66.7%)

* 増加以上：投与前の血小板数と投与後の血小板数の最高値との差が5万/mm³以上上昇したものの

2) 臨床効果

急性ITPに対し、本剤単独投与群50例において、著効と有効を合わせた（有効以上）有効率は小児68.8%、成人66.7%であり、やや有効を含めるとそれぞれ90.6%（29/32）、72.2%（13/18）であった。

急性ITP	小 児	成 人
	有効以上（有効率）	有効以上（有効率）
ポリグロビンN単独	22 / 32 (68.8%)	12 / 18 (66.7%)
副腎皮質ステロイド併用	0 / 0 (0 %)	6 / 10 (60.0%)
免疫抑制剤併用	0 / 0 (0 %)	0 / 0 (0 %)
合 計	22 / 32 (68.8%)	18 / 28 (64.3%)

慢性ITPに対しては、本剤単独投与群48例において、著効と有効を合わせた（有効以上）有効率は小児94.7%、成人62.1%であり、やや有効を含めるとそれぞれ100%（19/19）、82.8%（24/29）であった。

慢性ITP	小 児	成 人
	有効以上（有効率）	有効以上（有効率）
ポリグロビンN単独	18 / 19 (94.7%)	18 / 29 (62.1%)
副腎皮質ステロイド併用	2 / 2 (100.0%)	11 / 14 (78.6%)
免疫抑制剤併用	0 / 0 (0 %)	1 / 1 (100.0%)
合 計	20 / 21 (95.2%)	30 / 44 (68.2%)

すなわち、小児及び成人を合わせた有効率は急性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. 川崎病の急性期

(1) 200mg/kg体重・5日間投与の臨床成績²⁴⁾

国内43施設に来院した川崎病患者で、(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が実施され、評価対象とされた症例について解析された。ただし、再発例、本剤投与開始前に既に冠状動脈障害(CAL)が認められていた患児、本剤投与開始前に既に解熱していた患児、川崎病の発症から本剤投与開始までにステロイド剤が使用された患児、試験開始前1カ月以内に他の免疫グロブリン製剤が使用された患児、その他治験担当医師が不適当と判断した患児はあらかじめ除外した。用法・用量は200mg/kgを1日1回、5日間連日投与とし、本剤投与開始より発症30病日の観察期間中のCAL抑制効果、解熱効果、安全性などが評価された。

1) 冠状動脈障害(CAL)抑制効果

CAL抑制効果については96例を解析対象とし、有効(冠状動脈障害が全く認められなかった症例)、やや有効(15病日に軽度の冠状動脈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)の4段階で評価した。本剤のCAL抑制効果の有効率は88.5%(85/96例)であった。

性別, 年齢	症例数	CAL抑制効果				有効率
		有効	やや有効	無効	判定不能	
男, 1歳未満	16	15	0	1	0	93.8% (15/16)
男, 1歳以上	35	31	0	4	0	88.6% (31/35)
女, 1歳未満	15	10	2	3	0	66.7% (10/15)
女, 1歳以上	30	29	0	0	1	96.7% (29/30)
合計	96	85	2	8	1	88.5% (85/96)

2) 解熱効果

解熱効果については97例を解析対象とした。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し、その1日目を解熱日とした。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3~5日目に解熱した症例)、改善せず(投与開始5日目までに解熱しなかった症例)の4段階で評価した。やや改善以上、つまり本剤投与期間中に解熱した症例を有効とした場合の有効率は83.5%(81/97例)であった。

性別, 年齢	症例数	解熱効果				有効率 (やや改善以上)
		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)

3) 安全性

安全性については103例を解析対象とした。本剤との因果関係が否定できないものを副作用とし、その発現状況を総合的に評価して、主治医が「安全」、「ほぼ安全」、「安全性にやや問題あり」、「安全性に問題あり」の4段階で評価した。安全率は93.2% (96/103例)であった。なお、本剤投与による自・他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常は7例 (6.8%) に認められた。これらはいずれも臨床的に特に問題となるものではなかった。

症例数	安 全 性				安 全 率
	安 全	ほほ安全	安全性に やや問題あり	安全性に 問題あり	
103	96	7	0	0	93.2%(96 / 103)

4) 有用性

有用性については96例を解析対象とし、CAL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段階で評価した。本剤投与による有用率は82.3% (79 / 96例)であった。

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

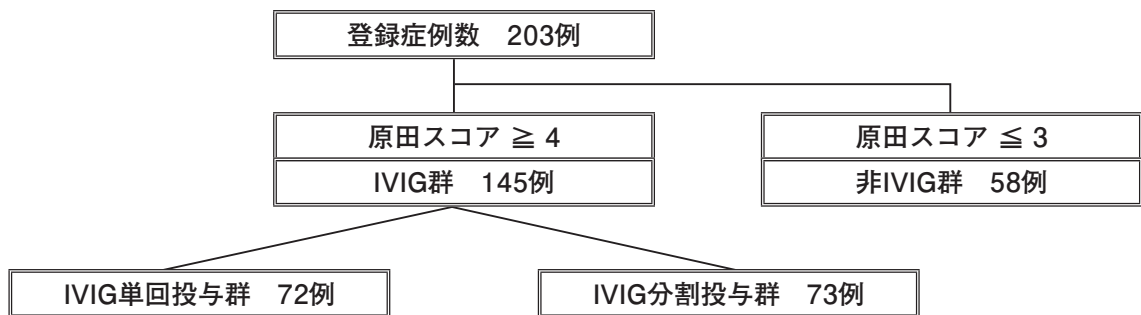
(2) 2,000mg/kg体重・単回投与の臨床成績²⁵⁾

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日以内に静注用人免疫グロブリン製剤 (IVIG) の投与が決められ、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の投与が開始された。

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2,000mg/kg・単回投与 (単回投与群) または400mg/kg・5日間投与 (分割投与群) の2群に分けられた。

スコアが3以下であった患者にはIVIGの投与は行われなかった (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)



結果、単回投与群は冠動脈瘤発現率 (1.39% : 1/72) が分割投与群 (9.59% : 7/73) よりも有意 ($p=0.03$) に低く、単回投与は急性期川崎病において適した投与方法であった。また、単回投与群ではIVIG投与後の発熱期間 (1.6 ± 1.3 日) が分割投与 (3.6 ± 5.2 日) よりも有意 ($p=0.002$) に短く、IVIG投与後CRP陽性日数も分割投与群より有意 ($p=0.045$) に短かった。したがって、 $2,000\text{mg/kg}$ ・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。

- ※ 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 ≤ 12 カ月
 - VII 男児

1) 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 ($p=0.03$) に低かった。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%)	} $p=0.03$
分割投与群	11 / 73 (15.07%)	7 / 73 (9.59%)	
非 IVIG 群*	0 / 58 (0 %)	0 / 58 (0 %)	

冠動脈瘤発現率は χ^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。

2) IVIG投与後の臨床経過

IVIG投与後、単回投与群では発熱 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)、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かった。また、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。

グロブリン製剤投与後の臨床経過

	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 ± 1.3	73	3.6 ± 5.2	0.002
結膜の細菌感染	70	2.4 ± 1.6	69	3.3 ± 2.0	0.004
口腔の変化	71	4.9 ± 2.6	70	6.1 ± 3.8	0.022
リンパ節炎	56	3.7 ± 2.9	66	5.7 ± 5.1	0.017
四肢の変化	65	2.7 ± 2.0	68	4.0 ± 2.7	0.003
発疹	68	2.2 ± 1.7	70	2.6 ± 1.6	0.137
落屑	69	4.6 ± 2.4	71	5.5 ± 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。

3) IVIG投与後の検査データ

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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

人免疫グロブリン

2 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血液・間質液中

作用機序：人免疫グロブリンGの本来保持している生物活性

1) Fab部に基づく生物活性：抗原との結合性

2) Fc部に基づく生物活性 (完全分子型として)：補体との結合性及びFc受容体を有する細胞との結合性に基づいた感染防御及び治療効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 抗体価⁹⁾

日赤ポリグロビンN5%は各種細菌、細菌毒素及びウイルス等に対し、広い抗体スペクトルを有する。

<参考> 日赤ポリグロビンN5%の抗体スペクトル

(1) グラム陽性菌に対する抗体価

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 コアグラゼⅡ型	BA	倍	512
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 コアグラゼ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 カセリフラブス) 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

(2) グラム陰性菌に対する抗体価

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 : セフトジジム IPM : イミペネム GM : ゲンタマイシン

(3) 細菌毒素に対する抗体価

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

(4) DNAウイルスに対する抗体価

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
パルボウイルスB19	EIA	指数	8.76 (+) ~9.66 (+)

(5) RNAウイルスに対する抗体価

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

(6) 真菌に対する抗体価

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(血液培養分離菌) FLCZ ≤ 0.12	BA	倍	1024

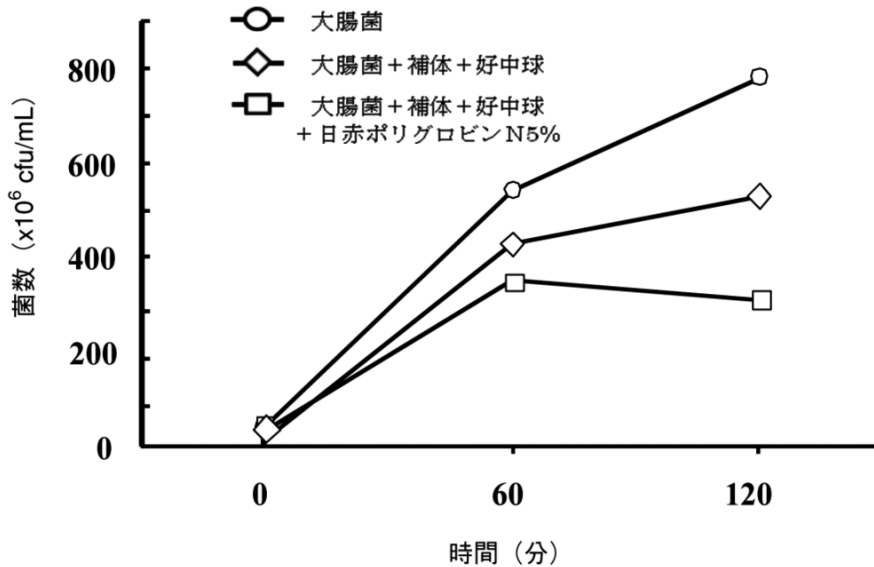
FLCZ：フルコナゾール

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

2. オプソニン作用⁹⁾

(1) *in vitro*における好中球による大腸菌食菌作用におよぼす日赤ポリグロビンN5%のオプソニン効果

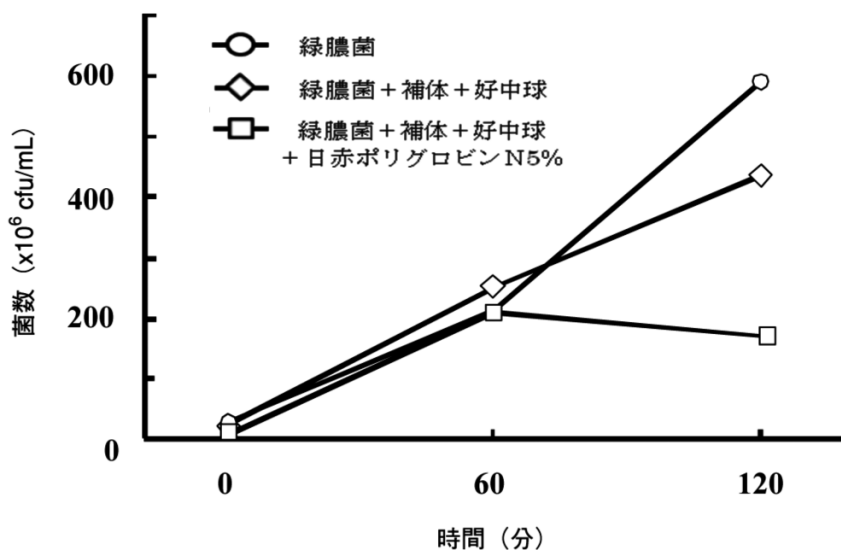
好中球の食菌作用に対する日赤ポリグロビンN5%のオプソニン効果を調べるために、大腸菌を日赤ポリグロビンN5%の存在下、非存在下で補体、好中球と共に反応させ、浮遊大腸菌数の変化を測定した結果、日赤ポリグロビンN5%が添加された群では、処理後120分目で明らかに菌数の増加が抑えられた。



好中球による大腸菌食菌作用に対するオプソニン効果

(2) *in vitro*における好中球による緑膿菌食菌作用におよぼす日赤ポリグロビンN5%のオプソニン効果

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

3. 感染防御作用⁹⁾

(1) 新生仔ラットを用いた実験的大腸菌感染に対する日赤ポリグロビンN5%の感染防御効果

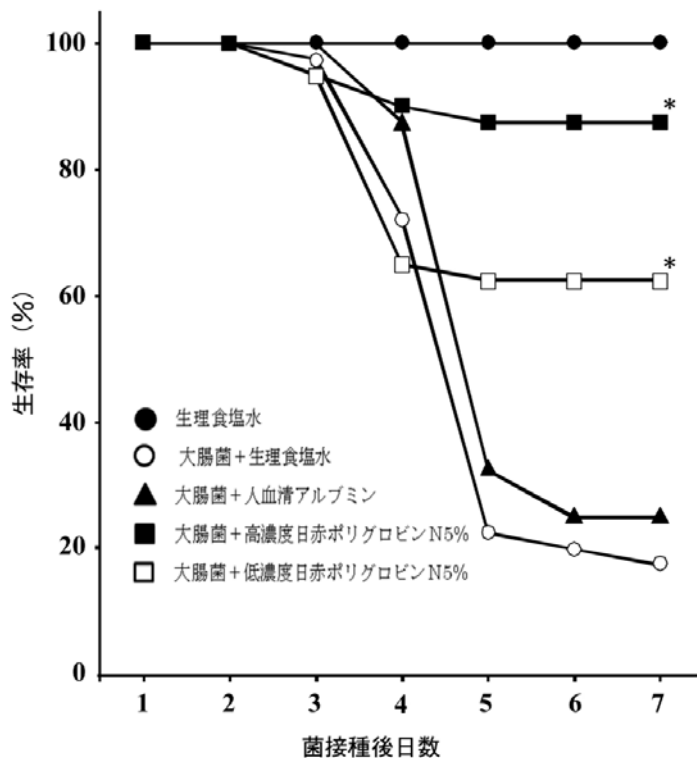
大腸菌投与後7日目の新生仔ラットの生存率を検討した。その結果、新生仔ラットに大腸菌を生理食塩水と共に投与した群では、7日目で約80%のラットが死亡したのに対し、大腸菌と共に高濃度日赤ポリグロビンN5%を投与した群(900mg/kg)では、90%近くのラットが生存した。また、低濃度日赤ポリグロビンN5%投与群(180mg/kg)では高濃度投与群より致死予防効果は低かったが、なお高率で生存した。

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 [†]	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

(2) 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%の予防効果と抗菌薬併用効果

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%および抗菌薬併用の効果

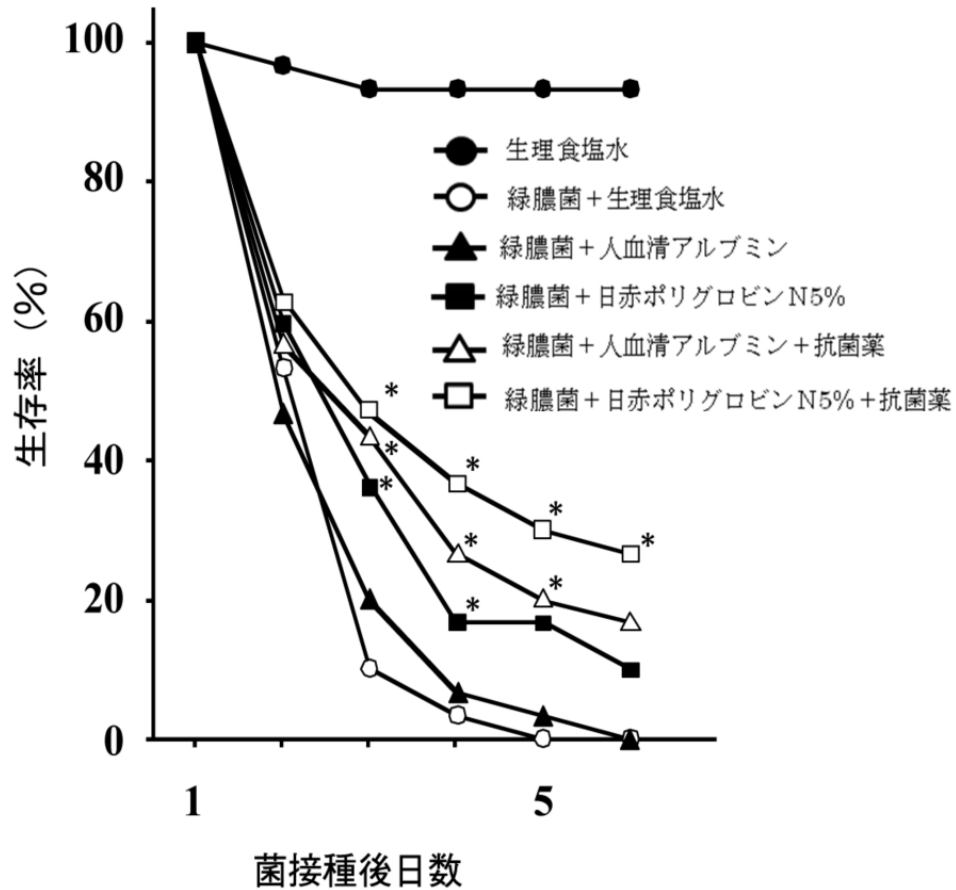
投与物質	生存数 [†]	生存率 (%)
生理食塩水	25 / 30	83.3
緑膿菌+生理食塩水	0 / 30	0
緑膿菌+人血清アルブミン	3 / 30	10.0
緑膿菌+日赤ポリグロビンN5%	9 / 30	30.0**
緑膿菌+人血清アルブミン+抗菌薬*	6 / 30	20.0**
緑膿菌+日赤ポリグロビンN5%+抗菌薬*	13 / 30	43.3**

†：生存数は、菌接種後3日目に観察された。

*：ペペラシリンおよびトブラマイシン

**：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。



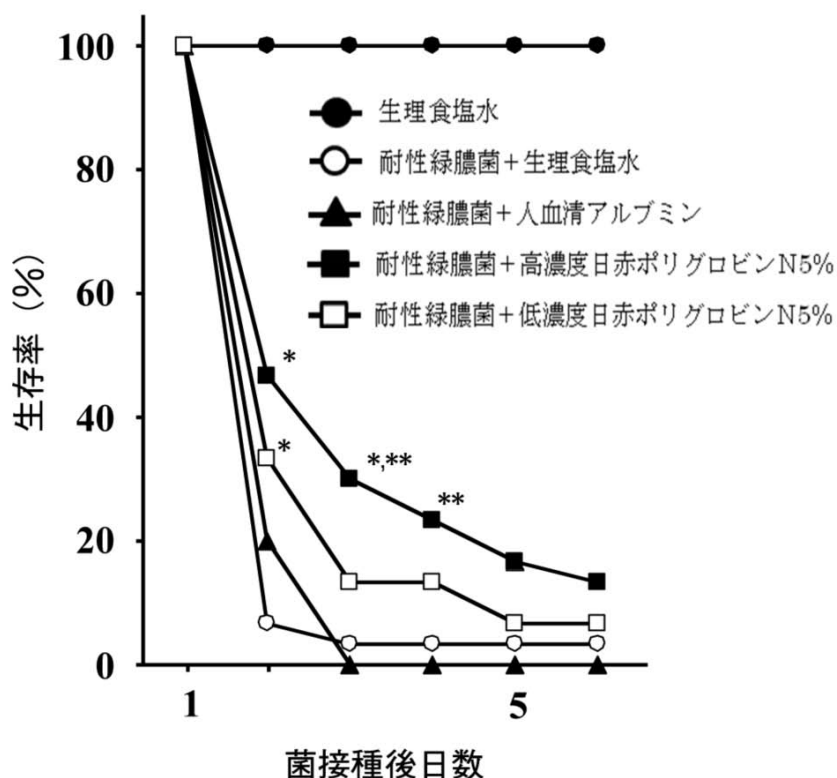
好中球減少マウスを用いた実験的緑膿菌感染に対する日赤ポリグロビンN5%および抗菌薬併用の効果

* : $P < 0.05$ vs 緑膿菌+生理食塩水投与群

(3) 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日赤ポリグロビンN5%の予防効果

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

(3) 作用発現時間・持続時間

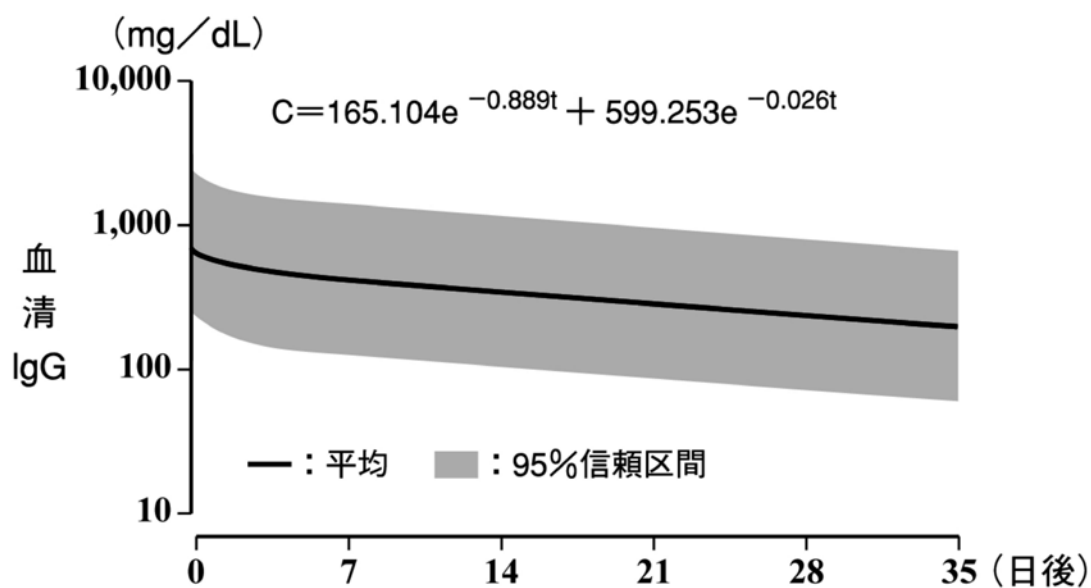
「Ⅶ-1 血中濃度の推移・測定法」の項を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目〔ポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）の試験成績より〕

1 血中濃度の推移・測定法

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）について血中半減期を2-コンパートメント・モデルに基づいて解析され、 28.6 ± 2.8 日（17.5～49.5日）と算出された。また個体差が存在することが示された²⁶⁾。

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 ± S.E.		28.6 ± 2.8



血清IgG推移のシミュレーションおよび半減期
(n=11)

(1) 治療上有効な血中濃度

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トランプ値を500mg/dL以上に維持することが望ましいとされている¹³⁾。

「V-2 用法及び用量」の「用法及び用量に関連する使用上の注意」、及びその解説を参照すること。

重症感染症、ITP、川崎病の患者における有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

一般に人免疫グロブリン製剤においては、中毒症状の報告はない。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿たん白結合率

該当資料なし

3 吸収

静脈投与なので該当しない。

<参考>

¹²⁵I-標識ポリグロビンNをラット、ウサギに静注し、放射活性を測定した結果、1分後の血中濃度はピークに達していた。ウサギと比較し、ラットの血中濃度は急速に減少し、3時間後には約30%が間質内に移行していたが、24時間以後はゆっくりと減少した。2日目から7日目の消失半減期はラットで8.66日、ウサギでは4.87日であった²⁷⁾。

4 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに¹²⁵I-標識ポリグロビンNを静注後、放射活性を測定した結果、30秒後に2.8%が脳組織中に検出された²⁸⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに¹²⁵I-標識ポリグロビンNを静注後、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、1時間後ではそのほとんどが血液・血漿及び肺に検出され、肺では血液のほぼ60%に相当する量であった。

その他主に卵巣、胎盤、腎臓、心臓、骨髄、副腎、脾臓、肝臓、甲状腺、子宮に検出され、雄ラットに比べ肺、卵巣、甲状腺、胎盤、子宮、胎仔を除けばほぼ同等であった。24時間値では肺では雄ラットとほぼ同じレベルまで減少し、甲状腺では1時間値から3日値ではほぼ一定値を示し、下顎腺では24時間値にピークがみられているが、雄ラットに比べて24時間値以後は血液・血漿及び各組織において急速な減少がみられるかに低い値で、卵巣でも同様であった。

胎仔、羊水では24時間値でピークに達し、3日値にも変動はみられていない。

胎盤では24時間値は半減し、3日値は更に半減した。

子宮では24時間値でピークがみられ、3日値で半減した²⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに¹²⁵I-標識ポリグロビンNを静注後、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。その結果、5分後ではそのほとんどが血液・血漿中に検出され、その他主に肺、骨髄、腎臓、心臓、肝臓、副腎、脾臓、甲状腺に検出された。血液・血漿では以後徐々に減少した。肺、肝臓、副腎では1時間値はほぼ同じ

で、3時間値以後徐々に減少した。腎臓、脾臓、骨髄では3時間値まではほぼ同じで、12時間値以後徐々に減少した。心臓、胃内容物、腸間膜リンパ節では3時間値にピークに達し、以後徐々に減少した。甲状腺では12時間値でピークに達し減少したが3日値以後、再度徐々に増加傾向にあった。下顎腺では12時間値から3日値までほぼ同一でピークにあり、以後徐々に減少した。皮膚では3日値から7日値にピークがみられた。7日値までの所見では消化器内内容物の放射活性は非常に少なく、大半の放射活性は体外に排泄されたものと考えられる²⁷⁾。

5 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6 排泄

(1) 排泄部位 及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

ラット、ウサギに¹²⁵I-標識ポリグロビンNを静注し、放射活性を測定した結果、そのほとんどが尿中に排泄された。尿・糞中累積排泄量はラットで24時間まで21.6%で、7日まで44.4%、またラットで24時間まで16.2%で、7日まで55.1%であった。ウサギにおける7日までの糞中排泄量は尿・糞中累積排泄量の約2%であった。

胆汁中への排泄は、ラットで72時間値が7.6%で24時間までにその40%が排泄され、ウサギでは72時間値が10.7%で、24時間までにその50%が排泄された²⁸⁾。

7 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

◆ 冒頭部の注意事項

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〕

1 警告内容とその理由

該当しない

2 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【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る。

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<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るが、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する。

3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V- 1 効能又は効果」の項を参照すること。

4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V- 2 用法及び用量」の項を参照すること。

5 慎重投与内容とその理由

- (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る。
- (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る。発症機序は不明だが、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すること。
- (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）発現の報告がある。発現時期は主に投与中又は投与終了後7日迄に発現しており、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が考えられている。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すること。
- (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る。ただし、生命維持に留意すれば一過性で回復することが多い。
- (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る。
- (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る。

<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る²⁹⁾。

6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<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とともに、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。〔Ⅷ-4用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由〕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る。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る。

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るが、免疫グロブリン製剤投与によるB19伝播の報告はない。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)の項を記載してある。

<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(2010年6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るので、投与開始後の経過を十分に観察すること。症状によっては投与を中止し適切な処置をすること。
- (3) 一般に静注用人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る。

- (4) ITP患者に人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た²⁹⁾。
- (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た³⁰⁾。
- (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る³¹⁾。現時点ではIVIGの追加投与がもっとも多く行われているが、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た。

7 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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³²⁾

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る。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カ月以上あける。

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)あける。

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る。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るので、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。

8 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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

3) 無菌性髄膜炎 (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、脑梗塞、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。[[VIII-5 慎重投与内容とその理由(3)(4)]及び「VIII-9 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。[[VIII-5 慎重投与内容とその理由(7)]の項参照]

(3) 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 ^{注)}	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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ポリグロビンN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日の合計、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例の副作用出現率)

	低又は無ガンマ グロブリン血症	重症感染症	I T P	川崎病	その他	合計
調査症例数	77	3510	267	1144	262	5260
発現件数	4	290	44	137	20	495
発現症例数	2	135	29	95	8	269
発現率(%)	2.60	3.85	10.86	8.30	3.05	5.11

		低又は無ガンマグロブリン血症		重症感染症		I T P		川崎病		その他		合計	
		件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)
臨 床 症 状	皮膚・皮膚付属器系	1	1.30	8	0.23	4	1.50	8	0.70	0	0	21	0.40
	発疹	0	0	5	0.14	3	1.12	4	0.35	0	0	12	0.23
	瘙癢	1	1.30	0	0	1	0.37	0	0	0	0	2	0.04
	蕁麻疹	0	0	2	0.06	0	0	2	0.17	0	0	4	0.08
	紅斑	0	0	1	0.03	0	0	2	0.17	0	0	3	0.06
	膨疹	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	丘疹	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	筋・骨格系	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	関節痛	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	中枢・末梢神経系	1	1.30	2	0.06	6	2.25	1	0.09	0	0	10	0.19
	頭痛	0	0	1	0.03	5	1.87	1	0.09	0	0	7	0.13
	舌しびれ	1	1.30	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	頭重	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02
	振戦	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
自律神経系	1	1.30	1	0.03	0	0	0	0	0	0	2	0.04	
流涙	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
顔色不良	1	1.30	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
消化管系	1	1.30	0	0	4	1.50	2	0.17	0	0	7	0.13	
嘔気	1	1.30	0	0	3	1.12	1	0.09	0	0	5	0.10	
悪心	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
嘔吐	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02	
心・血管(一般)系	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
血管(心臓外)系	0	0	1	0.03	0	0	1	0.09	0	0	2	0.04	
静脈炎	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
アレルギー性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
呼吸器系	0	0	2	0.06	1	0.37	1	0.09	0	0	4	0.08	
頻呼吸	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
鼻漏	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
咳嗽	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02	
呼吸困難	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02	
気管支喘息	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
一般的全身系	0	0	3	0.09	11	4.12	5	0.44	0	0	19	0.36	
発熱	0	0	1	0.03	11	4.12	3	0.26	0	0	15	0.29	
胸部不快感	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
胸部圧迫感	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02	
熱感	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02	
低体温	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
顔面潮紅	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
適用部位	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02	
注射部発赤	0	0	0	0	1	0.37	0	0	0	0	1	0.02	
発現件数小計	4	—	17	—	31	—	20	—	—	—	72	—	
発現症例数小計	2	2.60	13	0.37	21	7.87	19	1.66	—	—	55	1.05	
調査症例数	77	—	3510	—	267	—	1144	—	262	—	5260	—	
臨 床 検 査 値 異 常	肝臓・胆管系												
	GOT上昇	0	0	75	2.14	4	1.50	27	2.36	5	1.91	108	2.05
	GPT上昇	0	0	72	2.05	4	1.50	20	1.75	5	1.91	104	1.98
	γ-GTP上昇	0	0	27	0.77	0	0	1	0.09	4	1.53	32	0.61
	血清トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02
	ALP上昇	0	0	36	1.03	0	0	1	0.09	1	0.38	38	0.72
	LDH上昇	0	0	23	0.66	1	0.37	3	0.26	1	0.38	28	0.53
	ビリルビン値上昇	0	0	6	0.17	1	0.37	0	0	1	0.38	8	0.15
	肝機能障害	0	0	1	0.03	0	0	23	2.01	0	0	24	0.46
	泌尿器系												
	BUN上昇	0	0	9	0.26	0	0	1	0.09	0	0	10	0.19
	血中クレアチニン上昇	0	0	6	0.17	0	0	0	0	0	0	6	0.11
	尿中白血球増加	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
	尿円柱	0	0	1	0.03	0	0	0	0	0	0	1	0.02
顕微鏡的血尿	0	0	1	0.03	0	0	1	0.09	0	0	2	0.04	
尿蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	

代謝・栄養系													
尿糖	0	0	2	0.06	2	0.75	1	0.09	0	0	5	0.10	
血清総蛋白上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
赤血球系													
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1	0.09	1	0.38	2	0.04	
赤血球減少	0	0	1	0.03	0	0	0	0	1	0.38	2	0.04	
貧血 ^{*1}	0	0	3	0.09	0	0	1	0.09	0	0	4	0.08	
直接クームス陽性	0	0	0	0	0	0	3	0.26	0	0	3	0.06	
白血球・網内系													
白血球増多 ^{*2}	0	0	4	0.11	1	0.37	12	1.05	1	0.38	19	0.36	
白血球減少 ^{*3}	0	0	2	0.06	0	0	15	1.31	0	0	16	0.30	
汎血球減少	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
血小板・出血凝固系													
血小板減少	0	0	3	0.09	0	0	0	0	0	0	3	0.06	
血小板増多	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
抵抗機構系													
CH ₅₀ 上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	1	0.02	
血清補体価低下	0	0	0	0	0	0	1	0.09	0	0	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、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）

（5）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

（6）薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1）本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある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。
- 3）IgA欠損症の患者には慎重に投与すること。[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 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。

10 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。]

11 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。

1 2 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。

1 3 過量投与

該当資料なし

1 4 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タンパクであり、しかも保存剤が含有されていないため。]

1 5 その他の注意

該当しない

1 6 その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目〔ポリグロビンN (バイエル薬品株式会社) の試験成績より〕

1 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量 [投与経路]	試験成績
中枢神経系	自発運動に対する作用	Animex法	マウス	500mg / kg [i.v.]	作用なし
	抗けいれん作用	電撃けいれん	マウス	500mg / kg [i.v.]	同 上
	睡眠増強作用	チオペンタール ナトリウム睡眠	マウス	500mg / kg [i.v.]	同 上
自律神経系	摘出回腸に対する作用	Magnus法	モルモット	$5 \times 10^{-5} \sim 5 \times 10^{-4}$ g / mL [in vitro]	自動運動, Acetylcholine (3×10^{-8} g / mL) 収縮, Histamine (10^{-7} g / mL) 収縮: 作用なし
	生体位小腸運動に対する作用	バルーン法	ウサギ	100, 200, 500 mg / kg [i.v.]	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸数に対する作用	気道温度測定	ウサギ	100, 200, 500 mg / kg [i.v.]	同 上
	血圧に対する作用	直接法	ウサギ	100, 200, 500 mg / kg [i.v.]	同 上
			ラット	200mg / kg [i.v.]	同 上
			サルモネラ菌 敗血症ラット	500mg / kg [i.v.]	同 上
			SQ 20881 [※] 処理ラット	250mg / kg [i.v.]	同 上
			ネコ	50, 500 mg / kg [i.v.]	同 上
	心拍数に対する作用	心電図より算出	ウサギ	100, 200, 500 mg / kg [i.v.]	同 上
		脈波測定	ラット	200mg / kg [i.v.]	同 上
			サルモネラ菌 敗血症ラット	500mg / kg [i.v.]	同 上
	血流量に対する作用	プローブ法	ウサギ	100, 200, 500 mg / kg [i.v.]	同 上
	心電図に対する作用		ウサギ	100, 200, 500 mg / kg [i.v.]	R波軽度増高: ≥ 200 mg / kg
			ラット	200mg / kg [i.v.]	作用なし
	血液pH, 血液ガス等 に対する作用	pH PO ₂ PCO ₂ HCO ₃ ⁻ 総CO ₂	ウサギ	200mg / kg [i.v.]	HCO ₃ ⁻ , 総CO ₂ 上昇(酸 負荷に対する正常な代償 性反応である)
サルモネラ菌 敗血症ラット			500mg / kg [i.v.]	作用なし	
呼吸性アシドー シスラット (人工呼吸下)			1000mg / kg [i.v.]	同 上	
その他作用	血液凝固系に対する作用	プロトロンビン 時間	ウサギ	200mg / kg [i.v.]	作用なし
	血液学的パラメータ に対する作用	血小板数, 白血 球数, ヘマトク リット値, フィ ブリノーゲン量	ラット	200mg / kg [i.v.]	同 上
			ウサギ	200mg / kg [i.v.]	同 上

※キニナーゼII / アンジオテンシン転換酵素阻害剤

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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。

LD₅₀値 (観察期間14日間)

動物種		経口 ^{*1}	皮下 ^{*2}	静脈内 ^{*3}
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 Beagle7～8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)

(2) 反復投与毒性試験

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1000mg/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生じ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。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

抗原性：ポリグロビンNを投与したITP患者の血清を用いた受身赤血球凝集反応の結果、ヒトに対しては抗体を産生しないことが示唆された。

X. 管理的事項に関する項目

1 規制区分

製剤：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

特定生物由来製品、処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：人免疫グロブリンG 生物由来成分

2 有効期間又は使用期限

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。)

3 貯法・保存条件

凍結を避けて10℃以下で保存すること。

4 薬剤取扱い上の注意点

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：

「IV- 5 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照すること。

(1) 薬局での取り扱いについて

使用済のバイアル及び残液については感染性廃棄物として取り扱うこと。ただし、未使用の製剤については、非感染性廃棄物として取り扱うこと。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

5 承認条件等

本剤の承認時において、承認条件等は付加されていない。

6 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

7 容器の材質

リサイクル用の容器に該当しない。

8 同一成分・同効薬

同効薬：

乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
乾燥pH4処理人免疫グロブリン
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

9 国際誕生年月日

該当しない

10 製造販売承認年月日及び承認番号

	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 (10mL)	2006年3月15日	21800AMZ1020800
2.5g製剤 (50mL)		
5.0g製剤 (100mL)		

11 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

(旧販売名) 日赤ポリグロビンN注5%

2006年7月7日

1 2 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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）

1 3 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

1 4 再審査期間

該当しない

1 5 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

1 6 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
日赤ポリグロビンN5%静注0.5g／10mL	117580601	6343427A1048	621758001
日赤ポリグロビンN5%静注2.5g／50mL	117581301	6343427A2044	621758101
日赤ポリグロビンN5%静注5g／100mL	117582001	6343427A3032	621758201

1 7 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1 引用文献

- 1) Lundblad J. L , et al . Comparative Studies of Impurities in Intravenous Immunoglobulin Preparations . REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES . 1986 , 8 (4 Suppl .) , S382 - 390 .
- 2) Day N. K , et al . Adverse Reactions in Selected Patients Following Intravenous Infusions of Gamma Globulin. The American Journal of Medicine . 1984 , 76 (3A) , 25 - 32 .
- 3) 木村 能章 , 他 . 静注用人免疫グロブリン (C - 425) の高次構造. 基礎と臨床 . 1989 , 23 (6) , 2173 - 2181 .
- 4) Mitra G , et al . Inactivation of Viruses during Preparation of Immunoglobulins. Colloque INSERM . 1989 , 175 , 405 - 412 .
- 5) Schroeder D. D , et al . Australia Antigen : Distribution during Cohn Ethanol Fractionation of Human Plasma . Science . 1970 , 168 , 1462 - 1464 .
- 6) Mitra G , et al . Elimination of infectious retroviruses during preparation of immunoglobulins . TRANSFUSION . 1986 , 26 (4) , 394 - 397 .
- 7) Louie R. E , et al . Inactivation of Hepatitis C Virus in Low pH Intravenous Immunoglobulin. Biologicals . 1994 , 22 , 13 - 19 .
- 8) McCue J. P , et al . Three Generations of Immunoglobulin G Preparations for Clinical Use. REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES . 1986., 8 (4 Suppl .) , S374 - 381 .
- 9) 日本赤十字社 , 社内資料 .
- 10) 藺部 友良 . 川崎病免疫グロブリン療法の問題点 . 日本小児臨床薬理学会雑誌 . 2000 , 13 (1) , 63 - 68 .
- 11) IMMUNE GLOBULIN INTRAVENOUS (HUMAN), USP DI (United States Pharmacopeial Dispensing Information) . 1998, 1624 - 1628 .
- 12) 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.
- 13) 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 .
- 14) 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.
- 15) 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 .
- 16) Roifman C . M , et al . High- dose versus low- dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease . Lancet . 1987 , 1(8541) , 1075 - 1077 .
- 17) 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 .

- 18) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. The New England journal of medicine. 1988, 319(14), 902 - 907 .
- 19) 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 .
- 20) 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 .
- 21) 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 .
- 22) 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 .
- 23) 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 .
- 24) 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 .
- 25) 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 .
- 26) 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 .
- 27) Kobayashi Y , et al . The metabolism and kinetics of ¹²⁵I - 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 .
- 28) Kobayashi Y, et al. The metabolism and kinetics of ¹²⁵I - 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 .
- 29) 嶋田 恵子 , 他 . 超大量 γ -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 .
- 30) 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 .
- 31) 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 .
- 32) 木村 三生夫 . 他 , 予防接種の手引き(第12版) , 2008 , 113 .

XI-2 その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1 主な外国での発売状況

該当しない

2 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII . 備考

その他の関連資料