



** 2012年6月改訂(第5版)

* 2010年5月改訂(第4版)

貯 法：凍結を避けて10℃以下で保存すること。
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。)

日本標準商品分類番号

876343

	0.5g製剤	2.5g製剤	5.0g製剤
承認番号	22100AMX01053000	22100AMX01054000	22100AMX01055000
薬価収載	2009年9月	2009年9月	2009年9月
販売開始	2006年9月	2006年8月	2006年9月

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

血漿分画製剤[静注用人免疫グロブリン製剤(液状)]

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

生物学的製剤基準「pH 4 处理酸性人免疫グロブリン」

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

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

【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

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。

1. 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。

2. 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。

3. 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。

4. 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もよい。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。

** 【組成・性状】

1. 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 —
	塩酸	適量	適量	適量 —
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量 —

2. 製剤の性状

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】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症

2. 重症感染症における抗生物質との併用

3. 特発性血小板減少性紫斑病

(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)

4. 川崎病の急性期(重症であり、冠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

- 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。

【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。]

** 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、患者の理解を得ることを努めること。

- (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、有機溶媒/界面活性剤*処理、pH 4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：リン酸トリ-n-ブチル

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とともに、経過を十分に観察すること。(用法及び用量に関する使用上の注意)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)。

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。

* 4. 副作用

ポリグロブリン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、 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、恶心、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、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照]

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せることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雜音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。[「慎重投与」(7)の項参照]

(2)その他の副作用

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、好酸球增多	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.妊娠、産婦、授乳婦等への投与

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

【薬物動態】

血中濃度

ポリグロビンNの臨床試験の成績によると低又は無ガンマグロブリン血症患者に81~469mg/kgを静脈内投与した場合、半減期は平均28.6日である¹⁾。

*【臨床成績】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症

免疫グロブリン補充療法を受けたX連鎖無ガンマグロブリン血症患者29例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用人免疫グロブリン(IVIG) (3週間ごとに350~600mg/kg) の治療を受け、血清IgGトラフ値

が500mg/dL以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は1.04回/年及び0.70日/年であったが、未治療、筋注用人免疫グロブリンもしくは低用量IVIG(3週間ごとに200mg/kg未満)で治療され、血清IgGトラフ値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び9.00日/年であったとの報告がある²⁾。

2. 重症感染症

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

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%(163/265)、対照群47.3%(113/239)であった³⁾。

3. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)

急性及び慢性ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、摘脾、他の免疫グロブリン製剤に無効の症例及び効果が一過性であった症例、その他主治医が適当と認めた症例を対象にポリグロビンNを1日1回400mg/kg、5日間連日投与し、血小板数、出血症状、出血時間の変化を観察した結果、有効率は急性ITPで66.7%(40/60)、慢性ITPで76.9%(50/65)、全体で72.0%(90/125)であった⁴⁾。

4. 川崎病

- (1)厚生省川崎病研究班作成による「診断の手引き」(改訂4版)に合致した症例を対象としてポリグロビンNを200mg/kg/日、5日間投与した。解析対象96例のうち冠状動脈障害(CAL)が認められなかった症例は85例(88.5%)であった⁵⁾。なお、上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。
- (2)信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例(95.8%)であった⁶⁾。

【薬効薬理】

1. 作用機序

人免疫グロブリンGのFab及びFc部分を完全に保持していることにより優れた生物活性を有する。各種細菌・細菌毒素、ウイルスとの結合並びにFc受容体等との結合により、好中球、マクロファージ等による貪食・殺菌の促進等を示す。

* 2. 薬理作用

(1) 抗体価

本剤は各種細菌、細菌毒素及びウイルス等に対し高い抗体価と広い抗体スペクトルを有する⁷⁾。

(2) オプソニン作用

大腸菌及び緑膿菌を用いて検討した結果、本剤はヒト好中球の貪食・殺菌作用を示した⁷⁾。

(3) 感染防御作用

本剤は、新生仔ラットを用いた実験的大腸菌感染症及び好中球減少マウスを用いた実験的緑膿菌感染症に対して、感染防御作用を示した⁷⁾。

(4) 抗生物質との併用効果

本剤は、好中球減少マウスを用いた実験的緑膿菌感染症に対して、抗生物質との併用により感染防御作用が認められた⁷⁾。

(5) 血小板増加効果

ポリグロビンNの臨床試験では、特発性血小板減少性紫斑病患者に対して400mg/kgを5日間連続静脈内投与した場合、血小板増加効果がみられている⁴⁾。

【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±1℃、30ヵ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「pH 4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⁷⁾。

【包 装】

日赤ポリグロビンN 5% 静注0.5g/10mL 1 バイアル

日赤ポリグロビンN 5% 静注2.5g/50mL 1 バイアル

日赤ポリグロビンN 5% 静注5g/100mL 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

* 主要文献

- 1)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, 980-990.
- 2)Liese J.G, et al. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. Am J Dis Child. 1992, 146(3), 335-339.
- 3)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, 199-217.
- 4)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, 335-356.
- 5)尾内善四郎、他. 川崎病に対するpH 4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, 1269-1279.
- 6)Sato N, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. Pediatr Int. 1999, 41, 1-7.
- 7)日本赤十字社、社内資料.

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

TEL 03-5733-8226

FAX 03-5733-8235

【製造販売元】

日本赤十字社

〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号

