

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事第二次第

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品パシル点滴静注液1000mg及びパズクロス点滴静注液1000mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びに医薬品パシル点滴静注液300mg及び同点滴静注液500mg並びにパズクロス注300及び同注500の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

3. 報告事項

議題1 医薬品献血ヴェノグロブリンH 5%静注2.5g/50mL、献血ベニロンーI静注用2500mg、献血グロベニンーI静注用2500mg、日赤ポリグロビンN 5%静注2.5g/50mL、サングロポール点滴静注用2.5g並びにガンマガード静注用2.5mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医療用医薬品の再審査結果について

議題3 希少疾病用医薬品の指定の解除について

議題4 優先審査指定品目の審査結果について

4 その他

5 閉会

平成 22 年 4 月 26 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸 入・製販 別	承認 ・ 一変 別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 パシル点滴静注液300mg 同 点滴静注液500mg 同 点滴静注液1000mg (富山化学工業(株)) パズクロス注300 同 注500 パズクロス点滴静注液1000mg (田辺三菱製薬(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 承 認 一 変 一 承 認	パズプロキサシンメシ ル酸塩	肺炎球菌、敗血症の効能・ 効果を追加とする新効能・ 新用量および剤形追加に係 る医薬品	4 年	原体：非該当 (済) 製剤：非該当 (済) (1000mg製剤 のみ予定)
<報告品目>						
2 ①献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL ((株)ベネシス) ②献血ベニロン-I静注用2500mg ((財)化学及血清療法研究所) ③献血グロベニン-I静注用2500mg (日本製薬(株)) ④日赤ポリグロビンN5%静注2.5g/50mL (日本赤十字社) ⑤サングロポール点滴静注用2.5g (CSL Behring AG 選任製造販売業者; CSLベーリング(株)) ⑥ガンマガード静注用2.5g (バクスター(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	①ポリエチレングリコ ール処理人免疫グロブ リン ②乾燥スルホ化人免疫 グロブリン ③乾燥ポリエチレング リコール処理人免疫グ ロブリン ④pH4 処理酸性人免疫 グロブリン ⑤乾燥 pH4 処理人免 疫グロブリン ⑥乾燥イオン交換樹脂 処理人免疫グロブリン	低又は無ガンマグロブリン 血症を効能・効果とする新 用量医薬品	-	原体：非該当 (済) 製剤：非該当 (済) 特定生物由来 製品 (済)

平成22年4月26日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	タミフルカプセル75	中外製薬(株)	オセルタミビルリン酸塩	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	6年	平成12年12月12日
	残余(平成18年 12月11日まで)				平成14年1月17日	

(新聞発表用)

1	販 売 名	献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5g/50mL
2	一 般 名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)
3	申 請 者 名	株式会社ベネシス
4	成 分 ・ 含 量	1 瓶 (50mL) 中、人免疫グロブリンを 2,500mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none">・ <u>低並びに無ガンマグロブリン血症</u>： 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200~600 mg (4~12mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。・ <u>重症感染症において抗生物質との併用</u>： 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100~150mg (2~3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。・ <u>特発性血小板減少性紫斑病</u>： 通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200~400mg (4~8mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。・ <u>川崎病の急性期</u>： 通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 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適宜減量する。 <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none">1. 低並びに無ガンマグロブリン血症2. 重症感染症において抗生物質との併用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、冠動脈障害の発生の危険がある場合)

7	備 考	<p>取扱い区分：1-(6) 新用量医薬品 添付文書(案)を別紙として添付</p> <p>本剤は既承認の静注用人免疫グロブリン製剤である。今回、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日研第4号、医薬審第104号）に基づき、「低又は無ガンマグロブリン血症」の用法・用量の承認事項一部変更承認申請したものである。</p> <p>本申請の審査に際しては、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5g/10mL」、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 1g/20mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 5g/100mL」についても、併せて審査が行われている。</p> <p>本剤は特定生物由来製品、処方せん医薬品に該当する。</p> <p>[承認条件] なし。</p>
---	-----	---

血漿分画製剤（液状・静注用免疫グロブリン製剤）

特定生物由来製品
処方せん医薬品^{（注）}

献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 0.5g/10mL
 献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 1g/20mL
 献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 2.5g/50mL
 献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 5g/100mL

生物学的製剤基準
 ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

Venoglobulin®IH 5% i.v. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049
薬価基準	2009年9月			
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月
再評価結果	2001年8月			
再審査結果	2003年6月			
効能追加	1996年1月			

貯法：凍結を避け10℃以下に保存

有効期間：検定合格の日から2年

（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「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）

- （1）本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- （2）遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全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

【組成・性状】

		500mg 製剤 (10mL)	1,000mg 製剤 (20mL)	2,500mg 製剤 (50mL)	5,000mg 製剤 (100mL)
有効成分 〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加物 〔1瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	500mg 適量 適量	1,000mg 適量 適量	2,500mg 適量 適量	5,000mg 適量 適量
性状・剤型	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH	3.9～4.4				
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）				
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）				

【効能・効果】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症において抗生物質との併用
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、冠動脈障害の発生の危険がある場合）

〈効能・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。

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

- ・低並びに無ガンマグロブリン血症：
通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（4～12mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。
- ・重症感染症において抗生物質との併用：
通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。
- ・特発性血小板減少性紫斑病：
通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- ・川崎病の急性期：
通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして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適宜減量する。

〈用法・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・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：
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。
②川崎病の患者に対し、2,000mg（40mL）/kgを1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
- （3）低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・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）

【用法・用量】

- (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〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。〕

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本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得よう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9~4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 2) 現在までに本剤の投与により変異型クワイツフェルト・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・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
 - (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、まれに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) 川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
 - (7) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び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ため、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後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(ITP)、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ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

総症例数2,411例(使用対象疾患：川崎病2,355例、低並びに無ガンマグロブリン血症[※]15例、重症感染症26例、特発性血小板減少性紫斑病15例)中244例(10.12%)417件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝機能障害102件(4.23%)、悪寒53件(2.20%)、発熱37件(1.53%)、チアノーゼ27件(1.12%)、戦慄23件(0.95%)、振戦23件(0.95%)等であった。〔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100~150mg(2~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。

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10.96%(224例/2,044例)で、そのうちショック0.78%(16例/18件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)2.74%(56例/67件)であり、重篤な副作用の発現率は2.89%(59例/84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53例/1,000kg(222例/268件)で、そのうちショック17例/1,000kg(72例/79件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)26例/1,000kg(111例/130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、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明)：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(0.1~5%未満)：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) 肺水腫(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症(頻度不明)：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症

等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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〕

- 8) 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
下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注)		発疹、蕁麻疹	顔面潮紅、局所性浮腫	痒痒感、全身発赤等
精神神経系 ^(注)		振戦、痙攣	傾眠	意識障害、不穏
循環器 ^(注)		顔色不良、四肢冷感	血圧上昇、徐脈	
呼吸器			咳嗽	喘息様症状、低酸素血症
消化器		悪心、嘔吐、下痢	腹痛	
血液			好中球減少	好酸球増多、溶血性貧血
その他		頭痛、発熱、悪寒、体温低下、戦慄	四肢痛	倦怠感、関節痛、背部痛、CK (CPK) 上昇、ほてり、不機嫌

注) 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。

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) 一般的に高齢者では脳・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

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。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他剤との混合注射を避けること。
- 2) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため）。

(2) 投与時：

- 1) 室温程度に戻した後投与すること。
- 2) 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てはならない。

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し、血中半減期を求めたところ、それぞれ、約 27±3 日及び 28±6 日であり、両製剤間に有意な差は認められなかった¹⁾。

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症²⁾

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 トラップ値が 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 トラップ値が 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. 重症感染症³⁾

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. 特発性血小板減少性紫斑病⁴⁾

特発性血小板減少性紫斑病患者 15 例（評価対象 14 例）について、5 万/mm³ 以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で 80.0% (4/5)、成人で 66.7% (6/9)、合計 71.4% (10/14) であった。

4. 川崎病⁵⁾

多施設群間比較試験において、30 病日までの冠動脈病変を指標にした 400mg/kg 体重/日 5 日間連日投与群の有効率は、95.4% (145/152) であり、200mg/kg 体重/日 5 日間連日投与群の 87.1% (128/147) に比し、有意に優れていた（差の 95% 信頼区間 4.0～10.8%）²⁾。

海外の静注用人免疫グロブリン製剤による 400mg/kg 体重/日 4 日間連日投与群と 2g/kg 体重単回投与群との比較試験で、登録 2 週間後及び 7 週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg 体重/日 4 日間連日投与群/2g/kg 体重単回投与群）は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ 1.94 (p=0.045)、1.84 (p=0.099)、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ 2.33 (p=0.067)、1.67 (p=0.307) であったと報告されている²⁾。

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。

【薬効薬理】

1. 抗体活性⁷⁾

本剤の有効成分である人免疫グロブリン G は、任意多数の健康人血漿をプールしたものより精製された人免疫グロブリン G であるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

2. オプソニン効果⁸⁾

本剤のオプソニン効果（食菌促進効果、殺菌促進効果）は、in vitro において、対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

3. 補体共存下の殺菌効果⁹⁾

本剤は Fc 部分を完全に保持しているため、補体の正常な活性化能を有する。補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

4. 血小板減少抑制効果¹⁰⁾

抗血小板抗体を投与したラットの血小板減少に対する抑制

効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

本効果については、①網内系に負担をかけ血小板の取り込みを阻止する、②抗血小板抗体など自己抗体を含めた抗体産生を抑制する、などが作用機序として考えられる。

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果¹⁰⁾

LCWE (Lactobacillus casei から抽出した cell wall extract) 誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種 IgG は抑制効果を示した。

【取扱い上の注意】

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、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

【包装】

献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5g/10mL	10mL 1 瓶
献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 1g/20mL	20mL 1 瓶
献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5g/50mL	50mL 1 瓶
献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 5g/100mL	100mL 1 瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 兵頭行夫 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1273-1282
- 2) Liese J.G.et al. : Am J Dis Child 1992;146 (3) : 335-339
- 3) 正岡 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2000;48 (3) :199-217
- 4) 安永幸二郎 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1295-1301
- 5) 森川良行 他：Acta Paediatrica Japonica 1994;36:347-354
- 6) Newburger JW,et al. : N.Engl.J.Med. 1991;324(23):1633-1639
- 7) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :3999-4004
- 8) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :4005-4009
- 9) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :4011-4013
- 10) 沖津祥子 他：炎症 1996;16 (6) :395-402

2. 文献請求先

株式会社ベネシス 営業本部 カスタマーサポート部
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18
電話 0120-133-189

この製品は献血血液から製造されています。

販売

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜 2-6-18

製造販売元

株式会社ベネシス

大阪市中央区北浜 2-6-18

(報道発表用)

1	販 売 名	献血ベニロン-I 静注用 2500mg
2	一 般 名	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
3	申 請 者 名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中 スルホ化人免疫グロブリンGを2,500mg含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤は、添付の日局注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。</p> <p><u>(1) 低又は無ガンマグロブリン血症</u> 通常、1回にスルホ化人免疫グロブリンG200~600mg (4~12 mL) /kg体重を3~4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>(2) 重症感染症における抗生物質との併用 通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG50~150mg (1~3mL) /kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>(3) 特発性血小板減少性紫斑病 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200~400mg (4~8mL) /kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の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。</p> <p>(4) 川崎病 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG200mg (4mL) /kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg (40mL) /kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。</p> <p>(5) ギラン・バレー症候群 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg (8mL) /kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。</p> <p>(6) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg (8mL) /kg体重を5日間点滴静注する。</p> <p>(下線部 今回変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none">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、冠動脈障害の発生の危険がある場合）5. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）6. 次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） チャーグ・ストラウス症候群 アレルギー性肉芽腫性血管炎

7	備 考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 取扱い区分：1-(6) 新用量医薬品 ・ 添付文書（案）を別紙として添付。 ・ 本剤は既承認の静注用免疫グロブリン製剤である。今回、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき、「低又は無ガンマグロブリン血症」の用法・用量の承認事項一部変更承認申請したものである。 ・ 本申請については、当初「献血ベニロン-I」（500 mg、1,000 mg、2,500 mg 及び 5,000 mg を含有する 4 規格の製剤）に係る承認事項一部変更承認申請として申請したが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、「献血ベニロン-I」の販売名を「献血ベニロン-I 静注用 500mg」、「献血ベニロン-I 静注用 1000mg」、「献血ベニロン-I 静注用 2500mg」及び「献血ベニロン-I 静注用 5000mg」に変更したため、「献血ベニロン-I 静注用 2500mg」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えた。本申請の審査に際しては、「献血ベニロン-I 静注用 500mg」、「献血ベニロン-I 静注用 1000mg」及び「献血ベニロン-I 静注用 5000mg」についても、併せて審査が行われた。 ・ 本剤は特定生物由来製品、処方せん医薬品に該当する。 ・ [承認条件]なし
---	--------	---

日本標準商品分類番号

876343

承認番号	500mg 製剤	22100AMX01040000
	1000mg 製剤	22100AMX01041000
	2500mg 製剤	22100AMX01042000
	5000mg 製剤	22100AMX01043000
薬価収載	2009年9月	
販売開始	500mg 製剤	1992年1月
	1000mg 製剤	
	2500mg 製剤	
	5000mg 製剤	2001年11月
再審査結果	2003年6月	
再評価結果	2001年8月	
効能追加	2010年1月	
用量追加	2003年7月	

血漿分画製剤
 静注用免疫グロブリン製剤
献血ベニロン®-I 静注用500mg
献血ベニロン®-I 静注用1000mg
献血ベニロン®-I 静注用2500mg
献血ベニロン®-I 静注用5000mg
 生物学的製剤基準 乾燥スルホ化人免疫グロブリン
Kenketsu Venilon®-I

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：30℃以下に凍結を避けて保存
 有効期間：国家検定合格の日から2年
 (最終有効年月日は容器及び外箱に表示)

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「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

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、スルホ化人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に各々下記の成分を含有する。

成分	500mg 製剤	1,000mg 製剤	2,500mg 製剤	5,000mg 製剤	
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加物	グリシン	225mg	450mg	1,125mg	2,250mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-マンニトール	100mg	200mg	500mg	1,000mg
	塩化ナトリウム	90mg	180mg	450mg	900mg

添付溶剤： 日本薬局方注射用水	10mL	20mL	50mL	100mL
--------------------	------	------	------	-------

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリンG及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

pH	6.4~7.2
浸透圧比	約2 (生理食塩液に対する比)

【効能・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、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
5. ギラン・バレー症候群 (急性増悪期で歩行困難な重症例)
6. 次の疾患における神経障害の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)
 チャーグ・ストラウス症候群
 アレルギー性肉芽腫性血管炎

<効能・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。
- (3) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療(原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で40mg/日を4週間以上投与)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること【臨床成績】(6)の項参照。

【用法・用量】

本剤は、添付の日局注射用水(500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL)に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、

極めて緩徐に行う。

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症

通常、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 200～600mg (4～12 mL) /kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に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

通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50～150mg (1～3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(3) 特発性血小板減少性紫斑病

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200～400mg (4～8mL) /kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の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

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200mg (4 mL) /kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg (40mL) /kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

(5) ギラン・バレー症候群

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg (8mL) /kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。

(6) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善

通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg (8mL) /kg体重を5日間点滴静注する。

<用法・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。(特に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⁾：

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すること。

(3) 低又は無ガンマグロブリン血症の用法・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。

(4) チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害の治療において、本剤投与後4週間は再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

【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本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(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

に、経過を十分に観察すること。(〈用法・用量に関する使用上の注意〉の項参照)

- (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)。
- (7) ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。
- (8) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。

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(ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6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 ²³⁾ 。	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

ベニロンの承認時まで及びベニロン、献血ベニロン-Iの使用成績調査等の総症例13,339例中165例(1.24%)に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。主な副作用は、

発熱33件(0.25%)、頭痛27件(0.20%)、発疹20件(0.15%)等であった。いずれも一過性で自然に消失するか、又は抗ヒスタミン剤、ステロイド剤等で治療している。

1) 低又は無ガンマグロブリン血症²⁴⁾:

264症例中11例(4.17%)に副作用が認められた。主な副作用は、発熱3件(1.14%)、悪寒2件(0.76%)、血圧低下2件(0.76%)等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)注「通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50~150mg(1~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

2) 重症感染症における抗生物質との併用:

10,881症例中37例(0.34%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹8件(0.07%)、悪寒6件(0.06%)、発熱6件(0.06%)、蕁麻疹5件(0.05%)、呼吸困難5件(0.05%)、悪心5件(0.05%)等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)

3) 特発性血小板減少性紫斑病:

709症例中53例(7.48%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛18件(2.54%)、発熱17件(2.40%)、そう痒症5件(0.71%)、悪心5件(0.71%)、嘔吐4件(0.56%)、発疹4件(0.56%)等であった。(承認時及び再審査終了時)

4) 川崎病:

1,389症例中15例(1.08%)に副作用が認められた。主な副作用は、チアノーゼ3件(0.22%)、蕁麻疹3件(0.22%)、ALT(GPT)上昇3件(0.22%)、AST(GOT)上昇3件(0.22%)、振戦2件(0.14%)、悪寒2件(0.14%)、発熱2件(0.14%)、血圧低下2件(0.14%)等であった。(承認時及び再審査終了時)

5) ギラン・バレー症候群:

65例中30例(46.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少8件(12.3%)、ALT(GPT)上昇8件(12.3%)、AST(GOT)上昇7件(10.8%)、発疹6件(9.2%)、顆粒球数減少6件(9.2%)等であった。(承認時)

6) チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎:

31例中19例(61.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛5件(16.1%)、ALT(GPT)上昇3件(9.7%)、血小板減少症2件(6.5%)、倦怠感2件(6.5%)、白血球数減少2件(6.5%)等であった。(承認時)

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1.14%(12例/1,053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状(チアノーゼ、血圧低下等)0.28%(3例4件)であり、重篤な副作用の発現率は0%(0例0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2.8例/1,000kg(7例12件)で、そのうちショック1.6例/1,000kg(4例4件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)1.6例/1,000kg(4例4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%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、不安感、胸内苦悶、血圧低下、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 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP、LDHの著しい上昇を伴う肝機能障害、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) 肺水腫 (頻度不明) : 肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症 (頻度不明) : 大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
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) および「高齢者への投与」(2) の項参照〕
- 8) 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

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{註)}	発赤、腫脹 水疱、汗疱	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等
循環器	血圧低下、 血圧上昇		
肝臓		AST(GOT)、 ALT(GPT) 等 の上昇	
消化器			悪心、嘔吐、 食欲不振、腹痛
血液	白血球減少、 好中球減少、 好酸球増多、 溶血性貧血、 貧血		
その他	胸痛、体温低 下、CK(CPK) 上昇、喘息様 症状	頭痛、発熱、 悪寒、戦慄	倦怠感

注)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。

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) 一般的に高齢者では脳・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

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。

9. 適用上の注意

投与時 :

- 1) 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと (本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。
- 2) 他の製剤との混注は避けること。

【薬物動態】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症患者7例にスルホ化人免疫グロブリンGを100mg/kg体重投与した場合の平均血中濃度（投与前149mg/dL）は投与24時間後では313mg/dL、2週間後では206mg/dLであった⁴⁾。
2. 健康成人及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者における投与試験から、スルホ化人免疫グロブリンGの血中半減期は約25日であることが確認されている⁴⁾。

【臨床成績】

1. 臨床効果

- (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/年であったとの報告がある⁹⁾。
- (2) 重症感染症における抗生物質との併用：
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¹⁾。
- (3) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)：
ITP患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計177症例 (成人75例、小児102例) のうち400mg/kg/日の5日間投与された93例 (成人33例、小児60例) での成績の概要は以下の通りであった。
1) 有効率は68.8% (64例/93例) であった。
2) 血小板数は、投与前2.7万/mm³、投与1日後3.8万/mm³、投与2日後6.6万/mm³、投与3日後7.8万/mm³、投与4日後10.2万/mm³、投与5日後13.2万/mm³、投与7日後12.8万/mm³と増加した。
3) 93例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった60例に対する有効率は63.3% (38例/60例) であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった12例に対する有効率は66.7% (8例/12例) であった。
- (4) 川崎病：
1) 200mg/kg/日、5日間投与された151症例のうち

冠動脈障害が認められなかった有効以上の症例は127例であり、有効率は84.1% (127例/151例) であった。

上記川崎病に対する効果はベニロンとアスピリンを併用した100症例 (有効率84.0%)、ベニロン単独の51症例 (有効率84.3%) から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²⁾。
- (5) ギラン・バレー症候群：
1) 400mg/kg体重/日、5日間投与された重症成人患者23例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は60.9% (14例/23例) であった²⁾。
2) 重症小児患者11例では、同じく治療開始4週目の改善率は81.8% (9例/11例) であった。
- (6) チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎：
ステロイド抵抗性 (ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾン換算で40mg/日以上を4週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾン換算で5～20mg/日の一定用量を4週間以上投与) で、MMTスコア合計が130以下、かつMMTスコアが3以下となる神経障害箇所を有する患者23例に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。その結果、本剤投与開始2週間後の徒手筋力検査 (MMT) スコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した (表1)。なお、第1期でのMMTスコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った (本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない) (表2)¹⁰⁾。

表1 本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

本剤投与開始 直前	本剤投与開始 2週間後	変化量	p値*
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差 (23例)

*対応のあるt検定

表2 第1期の本剤及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからのMMTスコア合計変化量

第1期投 与薬剤	ベース ライン	投与開始 2週間後	変化量	群間差 [95%信 頼区間]
本剤 (A群、 8例)	110.00± 12.56	118.13± 11.15	8.13± 9.49	4.99 [-0.64, 10.63]
プラセボ (B+C群、 15例)	109.97± 16.95	113.10± 17.42	3.13± 3.52	

平均値±標準偏差

本試験では、3つの投与期を設定し、A、B及びC群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。

- A群：第1期 本剤、第2期 プラセボ、第3期 プラセボ
B群：第1期 プラセボ、第2期 本剤、第3期 プラセボ
C群：第1期 プラセボ、第2期 プラセボ、第3期 本剤

2. 反復投与

本剤を1年以上にわたってくり返し投与した症例に

においても本剤に対する特異的な抗体産生は見られていない¹¹⁾。

【薬効薬理】

1. 抗体活性

10,000人以上の健康成人血漿から精製濃縮された高純度の免疫グロブリンGを原料としているため、種々の細菌、毒素、ウイルス等に対する抗体を有している¹²⁾。

2. オプソニン効果

大腸菌を用いて検討した結果、スルホ化人免疫グロブリンGは生体本来の免疫グロブリンGと同様、食細胞の貪食能、殺菌能の増強効果等のオプソニン効果が認められている¹³⁾¹⁴⁾。

3. 溶菌活性

スルホ化人免疫グロブリンGは正常な補体の活性化にもとづく溶菌活性を有している¹⁵⁾¹⁶⁾。

4. 血小板減少抑制効果

抗血小板抗血清を投与したラットの実験的血小板減少症において、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、血小板減少抑制作用が認められている¹⁷⁾。

5. 冠動脈障害抑制効果

離乳期ウサギに馬血清をくり返し投与することによって作成した冠動脈障害モデルに対して冠動脈障害抑制効果が認められている¹⁸⁾。

6. 末梢神経障害抑制効果

ウシ末梢神経抗原の免疫により惹起されたラットアレルギー性神経炎モデルにおいて、ラット免疫グロブリン又はスルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより末梢神経障害の抑制作用が認められている¹⁹⁾²⁰⁾。

【取扱い上の注意】

〔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、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

- 急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。
- チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

献血ベニロン-I静注用500mg：1バイアル
溶剤(日本薬局方注射用水)10mL添付
献血ベニロン-I静注用1,000mg：1バイアル
溶剤(日本薬局方注射用水)20mL、薬液調整用

針(溶解移注針)、通気針添付

献血ベニロン-I静注用2,500mg：1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水)50mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

献血ベニロン-I静注用5,000mg：1バイアル

溶剤(日本薬局方注射用水)100mL、薬液調整用針(溶解液注入針)、通気針添付

【主要文献】

- 1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624,1998
- 2) Hall,C.B. et al. : Pediatrics, 93 (4), 682,1994
- 3) 菌部友良：小児内科、26 (11), 1929,1994
- 4) 安保 亘ほか：臨牀小児医学、26 (2), 147,1978
- 5) 岸本 進ほか：基礎と臨床、12 (3), 493,1978
- 6) Liese,J. Get al. : Am J Dis Child, 146 (3), 335,1992
- 7) 正岡 徹ほか：日本化学療法学会雑誌、48 (3), 199,2000
- 8) Sato,N. et al. : Pediatr. Int., 41 (1), 1,1999
- 9) 野村恭一ほか：神経治療学、18 (1), 69,2001
- 10) 社内資料：臨床試験(チャージ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎)、2009
- 11) 小菅啓司ほか：日本小児科学会雑誌、83 (10), 1356,1979
- 12) 岩村善利ほか：臨牀と研究、55 (6), 1900,1978
- 13) 増保安彦ほか：臨牀と研究、55 (11), 3722,1978
- 14) 笹田昌孝ほか：日本血液学会雑誌、46 (3), 671,1983
- 15) 鈴木洋二ほか：日本薬学会第101年会、講演要旨集 p306,1981
- 16) 新井俊彦：感染症学雑誌、59 (1), 41,1985
- 17) 斉藤典之ほか：ITPに対する免疫グロブリン療法、ライフサイエンス・メディカ(東京) p59,1982
- 18) 田宮 寛ほか：Prog. Med., 9 (1), 49,1989
- 19) 社内資料：末梢神経障害抑制効果(ラット)、1996
- 20) Miyagi,F. et al. : J.Neuroimmunol.,78 (1), 127,1997

【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。

一般財団法人 化学及血清療法研究所
営業管理部 学術第一課
熊本市大塚一丁目6番1号
TEL 096 (345) 6500

帝人ファーマ株式会社 学術情報部
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
☎03-3506-4053

<溶解方法>

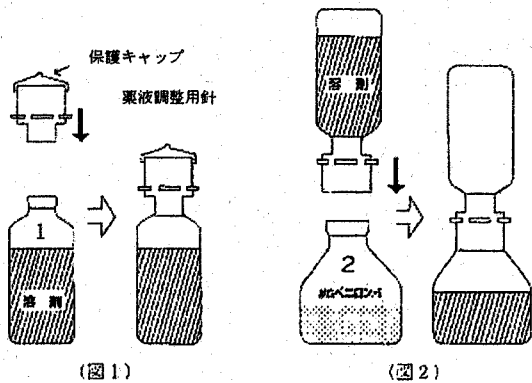
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤(日本薬局方注射用水)バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

500mg 製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 注射器で溶剤を全量抜き取り、製剤バイアルに突き刺し、溶剤の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
3. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する(激しく振盪しないこと)。

1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 添付の薬液調整用針の保護キャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアル1にまっすぐにさし込む(図1)。
3. 薬液調整用針の保護キャップを外した後、薬液調整用針を溶剤バイアルにさしたまま逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアル2にまっすぐにすばやくさし込む(図2)。
4. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから薬液調整用針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
5. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する(激しく振盪しないこと)。

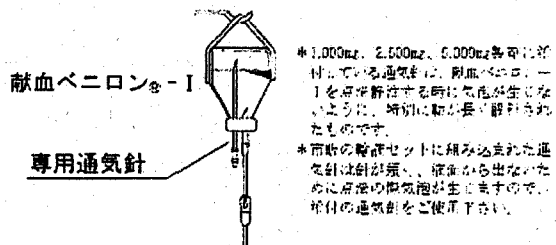


注：なお、誤って、先に製剤バイアルに薬液調整用針を取り付けると、製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注出来ません。この場合は 500mg 製剤の溶解方法に準じて、注射器を使用して移注して下さい。

<通気針の使用法>

(1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤)

1. 製剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにつるしておく。
2. 通気針のフィルター部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルにさし込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指を放す。



*1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤に付属している通気針は、献血ベニロン-1を原液移注する時に気泡が生じないように、特別に細く長く設計されたものです。
*市販の輸液セットに組み込まれた通気針は針が短く、液面から出ないために液面の気泡が生じますので、添付の通気針をご使用下さい。

この製品は献血血液から製造されています。

一般社団法人
製造販売
化学及血清療法研究所
藤本市大塚一丁目6番1号

提 供
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区森が間3丁目2番1号

(報道発表用)

1	販売名	献血グロベニン-I 静注用 2500mg
2	一般名	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)
3	申請者名	日本製薬株式会社
4	成分・含量	1 瓶中、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンGを 2,500mg 含有
5	用法・用量	<p>本剤 500mg あたり、添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 10mL で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。</p> <p>◇無又は低ガンマグロブリン血症： 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200~600(4~12mL)mg/kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態により適宜増減する。</p> <p>◇重症感染症における抗生物質との併用： 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100~150mg(2~3mL)/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>◇特発性血小板減少性紫斑病： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200~400mg(4~8mL)/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>◇川崎病の急性期： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200mg(4mL)/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg(40 mL)/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。</p> <p>◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg(8mL)/kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> <p>◇天疱瘡： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg(8mL)/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無又は低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、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 6. 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)
7	備 考	<p>本剤は、静注用人免疫グロブリン製剤であり、今回、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号、医薬審第104号）に基づき「無又は低ガンマグロブリン血症」の用法・用量の変更について承認事項一部変更承認申請したものである。</p> <p>本申請の審査に際しては、「献血グロベニン-I 静注用 500mg」及び「献血グロベニン-I 静注用 5000mg」についても、併せて審査が行われている。</p>

貯法: 30℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間: 検定合格日から2年
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

日本標準商品分類番号
876343

	献血グロベニン-I 静注用 500mg	献血グロベニン-I 静注用 2500mg	献血グロベニン-I 静注用 5000mg
承認番号	22100AMX01034	22100AMX01036	22100AMX01037
薬価収載	2009年9月		
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月
効能追加	2008年10月		
再評価結果	2001年8月		
再審査結果	2003年6月		

血漿分画製剤(静注用免疫グロブリン製剤)

特定生物由来製品,
処方せん医薬品,
特定生物由来製品,
処方せん医薬品,
特定生物由来製品,
処方せん医薬品

献血グロベニン-I 静注用 500mg
献血グロベニン-I 静注用 2500mg
献血グロベニン-I 静注用 5000mg

生物学的製剤基準 乾燥ホリフリングリア処理人免疫グロブリン

kenketu glovenin-I for I.V. injection 500mg & 2500mg & 5000mg

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「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

【組成・性状】

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に各々下記の成分を含有する。

成分	500mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤	
有効成分	ホリフリングリア処理人免疫グロブリンG 500mg	2,500mg	5,000mg	
添加物	D-マンニトール	150mg	750mg	1,500mg
	グリシン	45mg	225mg	450mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg

添付溶解液: 日本薬局方注射用水 10mL, 50mL, 100mL

本剤の主成分であるホリフリングリア処理人免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程においてブタ脳粘膜炎由来のヘパリンを使用している。

性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に人免疫グロブリンG500mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にはほとんど沈殿を認めない。
pH	6.4~7.2
浸透圧比	1.3~1.7(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症
- ◇重症感染症における抗生物質との併用
- ◇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 時的止血管理を必要とする場合)
- ◇川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善
- ◇天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。
- 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)以上を3~7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
- 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL)で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。[溶解方法は末尾を参照してください。]

◇無又は低ガンマグロブリン血症:

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

◇重症感染症における抗生物質との併用:

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg(50~100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100~150mg(2~3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

◇特発性血小板減少性紫斑病:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200~400mg(4~8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

◇川崎病の急性期:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

◇天疱瘡:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

〈用法・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。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)

(2) 投与速度¹⁾:

ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。

1) 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。
2) 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。[末尾の「体重別投与速度表」参照]

2) 川崎病の患者に対し2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。

(3) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(4) 天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(5) 無又は低ガンマグロブリン血症の用法・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 [虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者 [血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (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、心不全を発症また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】

本剤の投与にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程である Cohn の低温エタノール分画、ポリエチレングリコール 4000 処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 2) 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・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排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (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・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)。
- (7) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の治療は原因療法ではなく対症療法であ

ること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

- (8) 本剤による天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

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、おたふく病ワクチン、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ため、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 (ITP)、川崎病、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIPD)、天疱瘡に対する大量療法 (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。	本剤の主成分である免疫抗体のため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱される。

4. 副作用

本剤及びグロベニン-1 の承認時までの調査症例 893 例中 79 例 (8.8%) に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

◇無又は低ガンマグロブリン血症^{2), 3)} :

39 例中 7 例 (17.9%) に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は 8.9% (18 回 / 203 回) であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。

※「通常、成人に対しては、1 回免疫グロブリン G として 2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1 回免疫グロブリン G として 100~150mg (2~3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

◇重症感染症における抗生物質との併用^{2), 3)} :

398 例中 5 例 (1.3%) に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は 0.5% (5 回 / 958 回) であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹等であった。

◇特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)⁴⁾ :

156 例中 21 例 (13.5%) に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪心、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6 例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。

◇川崎病^{5), 6)} :

160 例中 9 例 (5.6%) に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は 1.2% (9 回 / 758 回) であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレシヨック、意識もろろ、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)⁷⁾ :

延べ 99 例中 24 例 (24.2%) に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT・GPT 上昇等の軽度なものであったが、1 例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。

◇天疱瘡 :

41 例中 13 例 (31.7%) に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、γ-GTP 上昇、血小板数減少等であったが、1 例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。

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 6.62% (48 例 / 725 例) で、そのうちショック 0.14% (1 例 / 1 件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 2.07% (15 例 / 21 件) であり、重篤な副作用の発現率は 1.93% (14 例 / 30 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 92 例 / 1,000kg (129 例 / 202

件)で、そのうちショック 51 例/1,000kg (72 例 72 件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等) 59 例/1,000kg (83 例 85 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、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明): 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) 肺水腫 (頻度不明): 肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症 (頻度不明): 大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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)および「高齢者への投与」(2)の項参照
- 8) 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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、蕁麻疹、そう痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精神神経系 ^{注2)}	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循環器 ^{注2)}	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P の上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球増多、好中球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛	けん怠感	関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK 上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

注2) このような場合には投与を中止するなど、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ため、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
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。
9. 適用上の注意
(1) 調製時:
1) 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。
2) 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと (本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。
(2) 投与時:
不溶物の認められるものは使用しないこと。

【薬物動態】

1. 健康成人に本剤を投与した場合の血中半減期は平均 17.7 日であった。³⁾
2. 無ガンマグロブリン血症の患者 (1歳6カ月~18歳) に本剤を投与した場合の血中半減期は平均 34.3 日であった。³⁾

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症²⁾:
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/年であったとの報告がある。
2. 重症感染症における抗生物質との併用³⁾:
市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 31 日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者 682 症例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン 5g/1L、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併用比較試験を行った。
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 例/265 例)、対照群 47.3% (113 例/239 例) であった。
3. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)⁴⁾:
ITP 患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び換血等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であった、本剤を単独投与した症例は 109 例 (急性 ITP: 42 例、慢性 ITP: 67 例) であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として 400mg/kg/日、5 日間連日投与された。
(1) 本剤単独投与による急性 ITP に対する有効率は 81.0% (34 例/42 例)、慢性 ITP に対する有効率は 61.2% (41 例/67 例) であった。
(2) 本剤単独投与による血小板数増加効果 (投与前と投与後最高血小板数との差) が 5万/mm³以上を示した症例は、急性 ITP では 42 例中 36 例 (85.7%)、慢性 ITP では 67 例中 43 例 (64.2%) であった。
(3) 本剤投与後 4 週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が 10 万/mm³以上を示した症例は、急性 ITP では 31 例中 27 例 (87.1%)、慢性 ITP では 54 例中 30 例 (55.6%) であり、そのうち 4 週間以上持続した症例は、急性 ITP では 31 例中 20 例 (64.5%)、慢性 ITP では 54 例中 5 例 (9.3%) であった。
(4) 血小板数は、急性及び慢性 ITP ともに投与開始後 5 日目に最高値に達した症例が最も多かった。
4. 川崎病:
(1) 本剤が 200mg/kg/日、5 日間連日投与された 91 症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後 7 日以内に投与開始された。⁵⁾
1) 本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった 86 例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期 14.0% (拡大: 11 例、縮: 1 例)、1ヵ月後 7.0% (拡大: 5 例、縮: 1 例)、2~3ヵ月後 3.5% (拡大: 2 例、縮: 1 例) であり、1年後まで観察のできた 66 例における冠動脈病変の発生頻度は 3.0% (拡大: 1 例、縮: 1 例) であった。
2) 本剤投与開始前に冠動脈病変 (拡大) が認められた 5 例の冠動脈病変の推移は、1例が急性期に縮を形成したが、1年後には拡大へと退縮した。残る 4 例中 3 例は急性期から 2ヵ月後にかけて正常化した。1例のみ 1年後まで拡大が持続した。

正常: 2歳未満では冠動脈内径が 2mm 未満
2歳以上では冠動脈内径が 2.5mm 未満
拡大: 冠動脈内径が 3.9mm 以下
冠動脈縮: 冠動脈内径が 4mm 以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

(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 例のうち冠動脈病変が認められなかった症例は 69 例 (95.8%) であった。⁴⁾

5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多異性運動ニューロパチーを含む）⁷⁾：
本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0%（13例/20例）であった。
6. 天疱瘡：
副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与したにもかかわらず臨床症状の改善が認められなかった天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

【薬効薬理】

1. 本剤は、各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた。¹²⁾ また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。
2. 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。¹³⁾
3. 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した。¹⁴⁾
4. 本剤は、マウス好中球に対して食食能促進作用を示した。¹⁵⁾
5. 本剤は、健康人から得た好中球に対して食食能促進作用を示した。¹⁶⁾
6. 本剤は、抗ラット血小板血管血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した。¹⁷⁾

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製剤に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品の名称（販売名）、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

1. 川崎病
急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。
2. 天疱瘡
天疱瘡について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

- 献血グロベニン-1 静注用500mg
2,500mg製剤 2.500mg含有 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 10mL 1瓶添付
- 献血グロベニン-1 静注用2500mg
2,500mg製剤 2,500mg含有 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 50mL 1瓶添付
溶解液注入針 1本添付
- 献血グロベニン-1 静注用5000mg
2,500mg製剤 5,000mg含有 1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水） 100mL 1瓶添付
溶解液注入針 1本添付

【主要文献】

- 1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998.
- 2) 堀 誠：診療と新薬, 20: 2653, 1983.
- 3) 真下啓明：感染症学雑誌, 57: 724, 1983.
- 4) 安永幸二郎，他：内科宝函, 31: 415, 1984.
- 5) 岡崎富男，他：小児科診療, 51: 1094, 1988.
- 6) 岡崎富男，他：小児科診療, 54: 1412, 1991.
- 7) 久堀 保，他：脳と神経, 51: 127, 1999.
- 8) 柴田泰生，他：診療と新薬, 19: 464, 1982.
- 9) Liese, J. G. et al.: Am J Dis Child, 146: 335, 1992.
- 10) 正岡 徹，他：日本化学療法学会雑誌, 48: 199, 2000.
- 11) Sato N., et al.: Pediatr. Int., 41: 1, 1999.
- 12) 岡 右之：基礎と臨床, 17: 2849, 1983.
- 13) 西 武，他：医薬品研究, 14: 904, 1983.
- 14) 西 武，他：医薬品研究, 14: 913, 1983.
- 15) 西 武，他：医薬品研究, 14: 922, 1983.
- 16) 川崎 一，他：応用薬理, 31: 1175, 1986.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

＜参考＞体重別投与速度表

初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重 (kg)								
			10	20	30	40	50	70	90		
投与開始から1時間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54		
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18		
その後の最高投与速度 ¹⁸⁾	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162		
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54		

※最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分〔小児用点滴セット（60滴/mL）を用いた場合〕

下段：滴数/分〔普通点滴セット（20滴/mL）を用いた場合〕

＜溶解方法＞

献血グロベニン-1 静注用500mg

1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3. 製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を瓶面に沿ってゆっくり注入する。
4. 製品瓶をなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解する。

献血グロベニン-1 静注用2500mg及び献血グロベニン-1 静注用5000mg

1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3. 溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

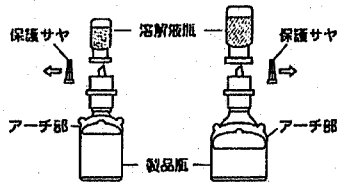


4. 溶解液瓶にアダプターを取り付ける。



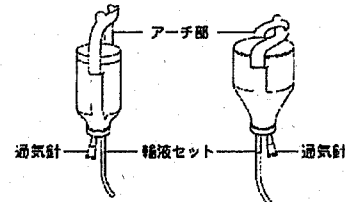
5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6. 溶解液注入針を溶解液瓶（空瓶）と共に抜き、製品瓶をなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解する。

7. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注 意

1. 点滴輸注する場合、吊り上げた後に通気針を刺してご使用ください。
2. 溶解液注入針を刺入したままで長時間放置しないこと。
3. 溶解液注入針はディスポーザブルですので、再使用しないこと。
4. 輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導針（脈針）及び通気針を溶解液注入針を抜きしたあとの穴に刺入すると液漏れがおこなうことがあるので別の場所に刺すこと。

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元 **日本製薬株式会社**
東京都千代田区東神田一丁目9番8号
販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(報道発表用)

1	販売名	日赤ポリグロビンN5%静注2.5g/50mL
2	一般名	pH4処理酸性人免疫グロブリン(生物学的製剤基準)
3	申請者名	日本赤十字社
4	成分・含量	1瓶(50mL)中、人免疫グロブリンGを2.5g含有
5	用法・用量	<p>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。</p> <p>・低又は無ガンマグロブリン血症に使用する場合： <u>通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL) / kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態に応じて適宜増減する。</u></p> <p>・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。</p> <p>・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。</p> <p>・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。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<ul style="list-style-type: none">・低又は無ガンマグロブリン血症・重症感染症における抗生物質との併用・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性がある場合)

7	備考	<p>取扱い区分：1-(6) 新用量医薬品 添付文書(案)は、別紙として添付</p> <p>本剤は既承認の静注用人免疫グロブリン製剤である。今回、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日研第4号、医薬審第104号）に基づき、「低又は無ガンマグロブリン血症」の用法及び用量の承認事項一部変更承認申請したものである。</p> <p>本申請の審査に際しては、「日赤ポリグロビン N5%静注 0.5g/10mL」及び「日赤ポリグロビン N5%静注 5g/100mL」についても、併せて審査が行われている。</p> <p>本剤は特定生物由来製品、処方せん医薬品に該当する。</p> <p>[承認条件] なし。</p>
---	----	---

(案)



日本標準商品分類番号
876343

**2010年5月改訂(第4版)

*2009年8月改訂(第3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。)

	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「pH4処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

【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	—

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】

- ・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は:
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は:
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は:
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は:
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トラブ値を参考に、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、変異型クローイツフェルト・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）。

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、生ワクチンの効果を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、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。]

【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トランプ値が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トランプ値が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²⁾。

*【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, 1269-1279.
- 6) Sato N, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. Pediatrics International. 1999, 41, 1-7.
- 7) 日本赤十字社, 社内資料.

文献請求先

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
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

様式7

(報道発表用)

1	販 売 名	サングロポール点滴静注用 2.5g
2	一 般 名	乾燥 pH 4 処理人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)
3	申 請 者 名	CSL Behring AG
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中 人免疫グロブリン G 2,500mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤は添付の日局生理食塩液に溶解して点滴静注する。</p> <p>効能・効果①： 通常1日に、人免疫グロブリン G として 200~400mg (4~8mL) /Kg 体重を投与する。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。</p> <p>効能・効果②： 通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリン G として 2500~5000mg (50~100mL) を、小児に対しては 50~150mg (1~3mL) /Kg 体重を投与する。 年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> <p>効能・効果③： <u>通常、1回人免疫グロブリン G として 200~600mg (4~12mL) /Kg 体重を 3~4 週間間隔で投与する。</u> <u>患者の状態に応じて適宜増減する。</u></p> <p>(下線部は今回変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>①特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で、著名な出血傾向があり、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)</p> <p>②重症感染症において抗生物質との併用</p> <p>③低ならびに無ガンマグロブリン血症</p>
7	備 考	本剤は、既承認の静注用人免疫グロブリン製剤である。

日本標準商品分類番号
876343

特定生物由来製品
処方せん医薬品^{注)}

サングロポール®点滴静注用2.5g

生物学的製剤基準
乾燥 pH 4 処理人免疫グロブリン

Sanglopor® I.V. Infusion 2.5g

承認番号	22000AM100003
薬価収載	2008年12月
販売開始	1985年11月
再評価結果	2001年8月
再審査結果	2002年9月

貯 法：20℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から2年間
最終有効年月日は外箱に表示
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

0310 A6163

本剤は、有効成分としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化処理などを実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
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。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤であり、溶剤として日局生理食塩液が添付されている。

		成分	1バイアル中の分量	備考
本 剤	有効成分	人免疫グロブリン G	2,500mg	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ 採血の区分 ^{注)} ：献血
	添加物	日局精製白糖	4.15g	
添付溶剤			50mL	

本剤は製造工程でブタの胃粘膜由来成分(ペプシン)を使用している。
注)「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 性状

本剤は凍結乾燥注射剤である。白色の粉末又は塊ではない。

本剤を添付溶剤の日局生理食塩液 (50mL) に溶解したとき、1mL 中に人免疫グロブリン G50mg を含有する無色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

pH：6.2~7.0

浸透圧比：1.7~2.4 (生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

1. 低ならびに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症において抗生物質との併用
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)

***【用法及び用量】**

本剤は添付の日局生理食塩液 (50mL) に溶解して点滴静注する。

- ・低ならびに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週間間隔で投与する。
患者の状態に応じて適宜増減する。
- ・重症感染症において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50~150mg (1~3 mL)/kg 体重を投与する。
年齢及び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200~400mg (4~8 mL)/kg 体重を投与する。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。

〈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 (特に低ならびに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⁾
初回の投与開始から15分ないし30分間は0.3~0.6 mL/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.9~1.5mL/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。
3. 低ならびに無ガンマグロブリン血症の用法・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。]

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本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程である Cohn の低温エタノール分画法及び pH4 におけるペプシン処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

- 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 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検討の上投与すること。

② (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、経過を十分観察すること。

- (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。

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 (ITP) 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

承認時及び再審査申請時での調査症例4,983例中108例 (2.17%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 (0.52%)、AST (GOT) 上昇 (0.42%)、ALT (GPT) 上昇 (0.30%) 等であった。

以下、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。

(1) 重大な副作用（いずれも頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状…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、悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、喘息様症状、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸…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…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…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²⁾。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…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) 肺水腫…肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症…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)および「高齢者への投与」(2)の項参照〕

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{*)}	発疹		
消化器	悪心・嘔吐、腹痛		
血液		好酸球増多	好中球減少、溶血性貧血
その他	発熱、悪寒、頭痛、顔面蒼白、顔面潮紅		

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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。

9. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1) 他の製剤との混注は避けること。

- 2) 溶解後できるだけ速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なタンパクであり、しかも保存剤を含有していないため）。

(2)投与时：

溶解したとき、不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

【薬物動態】

1. 健康成人における血中半減期⁹⁾

破傷風抗体陰性の健康成人10名に破傷風抗体4,000単位を含む本剤2,500mgを点滴静注し、血清中の破傷風抗体価を測定したところ、血中半減期は16～26日であり、天然の免疫グロブリンとほぼ同等であった。

2. 免疫不全患者における血中半減期⁹⁾

低ならびに無ガンマグロブリン血症 (XLA) の7例に本剤69～182mg/kgを点滴静注したところ血中半減期は27～48日であり、健康成人の場合に比し長い傾向が見られた。

【臨床成績】

*1. 低ならびに無ガンマグロブリン血症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トータル値が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トータル値が151mg/dL以上500mg/dL未満だった患者では1.75回/年及び0.90日/年であったとの報告がある。

2. 重症感染症において抗生物質との併用⁶⁾

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. 特発性血小板減少性紫斑病⁷⁾

特発性血小板減少性紫斑病に対する本剤の臨床効果判定は、血小板数及び主要症状（出血時間、出血症状、ルンベルレーデ試験等）の推移をもとにして検討した。本剤投与後20日間にわたり経過を観察した結果、有効率は71.4% (45/63) であった。多くの症例で1日投与量は400mg/kg、投与期間は5日間であった。

【薬効薬理】

1. 抗体活性⁸⁾

本剤は各種のウイルス、細菌及び細菌の産生する毒素に対して高い抗体スペクトルと高い抗体価を示した。

2. 細菌貪食能促進作用（オプソニン作用）^{9,10)}

本剤は濃度依存的に白血球の貪食能を促進した（マウス in vivo、in vitro、ヒト好中球 in vitro）。

3. 補体の殺菌能促進作用⁹⁾

本剤はFc部分が保持されているため、補体依存性殺菌作用は強く認められた（マウス、モルモット）。

4. 感染防御作用^{11,12)}

本剤は各種実験的細菌感染症に対する防御効果を示した（マウス）。

5. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する効果¹³⁻¹⁶⁾

本剤のITPに対する機序は、抗血小板抗体及び免疫複合体の血小板表面への吸着を拮抗的に阻する(ヒト血小板 in vitro)、また、網内系細胞のFcレセプターをブロックして、血小板の崩壊を防止することによると考えられる(特発性血小板減少性紫斑病患者)。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

2,500mg 1バイアル
 溶剤(日局生理食塩液) 50mL 添付
 溶剤注入器具(溶解液注入針) 添付
 通気針 添付

*【主要文献】

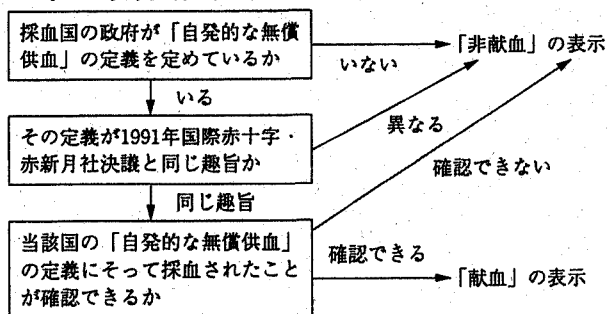
- 1) 米国添付文書
- 2) Cantú, T. G. et al. : Am. J. Kidney Diseases, 25, 228, 1995
- 3) 安部 英 他 : 基礎と臨床, 17(10), 3189, 1983
- 4) 矢田純一 他 : 臨床免疫, 16(7), 594, 1984
- 5) Liese, J. G. et al. : Am. J. Dis. Child., 146(3), 335, 1992
- 6) 正岡 徹 他 : 日本化学療法学会雑誌, 48(3), 199, 2000
- 7) 安部 英 : 臨牀と研究, 61(3), 928, 1984
- 8) 安田 紘 他 : 応用薬理, 29(1), 9, 1985
- 9) 安田 紘 他 : 応用薬理, 29(1), 17, 1985
- 10) 芦業 高 他 : 応用薬理, 29(1), 27, 1985
- 11) 岩田正之 他 : 応用薬理, 29(2), 177, 1985
- 12) 安田 紘 他 : 応用薬理, 29(2), 169, 1985
- 13) Imbach, P. et al. : Blut, 46, 117, 1983
- 14) Gross, B. et al. : Br. J. Haematol., 53, 289, 1983
- 15) Fehr, J. et al. : N. Engl. J. Med., 306(21), 1254, 1982
- 16) Bussel, J. B. et al. : Blood, 62(2), 480, 1983

【文献請求先】

CSL ベーリング株式会社
 くすり相談窓口
 〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
 ☎ 0120-534-587 FAX(03)3534-5861

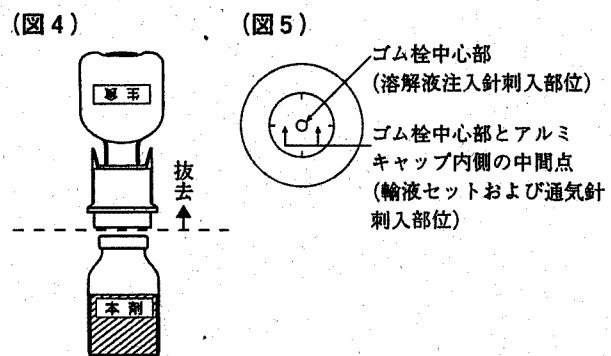
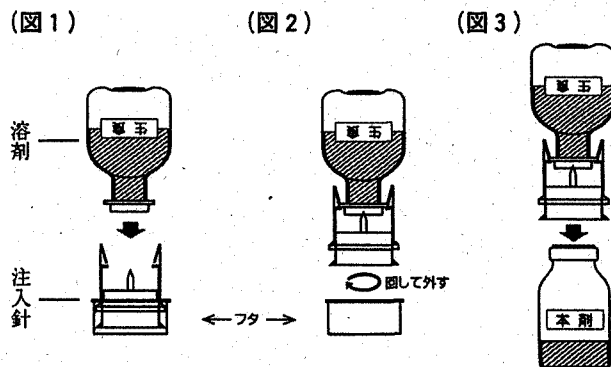
【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



【サングロポール点滴静注用2.5gの溶解方法】

- 1) 本剤及び溶剤のキャップを引き外し、ゴム栓の表面を消毒して下さい。
- 2) 注入針を滅菌袋から取り出し、本剤側(赤い矢印側)を下にして置いて下さい。
- 3) 溶剤を逆さに持ち、注入針の生食側(黄色い矢印側)に“カチッ”と音がするまで押し込んで下さい(図1)。
 ※この状態ではまだ溶剤に針は押し込まれていません。
- 4) 連結された注入針と溶剤のフタを取り外し(図2)、本剤に刺し込んで下さい(図3)。
- 5) 溶剤の移行が終了したら、注入針と空の溶剤容器を連結したまま抜去します(図4)。
 (注入針に先程外したフタを再装着して頂くと安全に廃棄できます。)
- 6) 本剤バイアルを泡を立てないように、緩やかに揺り動かして溶解して下さい。
- 7) 溶解後、輸液セットを接続する際は、溶解液注入針刺入部位を避け、ゴム栓中心部とアルミキャップ内側の中間点に輸液セットの針を垂直に刺し込んで下さい(図5)。
 注：このとき、斜めに針を刺したり、針を回転させながら刺し込むと、ゴム栓屑が削り取られ、バイアル内に落下する可能性があります。ご注意ください。
- 8) 通気針の使用法
 通気針を溶解液注入針と同じ部位に刺入しますと液もれの原因となりますので溶解液注入針刺入部位を避け、輸液セットを刺入した部位の反対側に刺入して下さい(図5)。
 通気針のフィルターの部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を本剤バイアルに差し込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指先を放して下さい。
 注：添付の通気針は、本剤を点滴静注する際気泡を生じないように、先端が液面上に出るように設計されたロングタイプのものであります。



(報道発表用)

1	販売名	ガンマガード静注用 2.5g
2	一般名	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)
3	申請者名	バクスター株式会社
4	成分・含量	1 瓶 (50mL) 中, 人免疫グロブリン G を 2.5g 含有
5	用法・用量	<p>本剤 2500 mg を添付の日局注射用水 50 mL に溶解し, 点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は, 極めて緩徐に行うこと。</p> <p>・ <u>低並びに無ガンマグロブリン血症:</u> 通常, 1 回人免疫グロブリン G として 200~600 mg (4~12mL) /kg 体重を 3~4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお, 患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>・ <u>重症感染症において抗生物質との併用:</u> 通常, 成人に対しては, 1 回人免疫グロブリン G として 2500~5000 mg (50~100 mL) を, 小児に対しては, 1 回 50~150 mg (1~3mL) /kg 体重を使用する。なお, 症状により適宜増量する。</p> <p>(下線部が今回追加)</p>
6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none">1. 低並びに無ガンマグロブリン血症2. 重症感染症において抗生物質との併用

Baxter

貯法	凍結をさけ、25℃以下で保存すること。
有効期間	製造日より2年 (最終有効年月日は、組箱、ラベルに記載)

日本標準商品分類番号	876343
承認番号	22000AMX00889000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1986年10月15日
再評価結果	2001年8月24日

血漿分画製剤
静注用免疫グロブリン製剤

特定生物由来製品
処方せん医薬品^{注1)}

ガンマガード 静注用2.5g

Gammagard
Solvent/Detergent Treated

生物学的製剤基準
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「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

【組成・性状】*

本剤は、イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に下記の成分を含有する。

	成分名	含量	備考
有効成分	人免疫グロブリンG	2500mg	採血国：米国 採血の区別：非献血 ^{注2)}
	人血清アルブミン	150mg	採血国：米国 採血の区別：非献血 ^{注2)}
添加物	ブドウ糖水和物	1000mg	
	アミノ酢酸	1125mg	
	塩化ナトリウム	450mg	
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	
溶剤	日局注射用水	50mL	

注2) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

性状	本剤は白色～微黄色の塊状をした凍結乾燥粉末で、添付の溶剤に溶解したとき、1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含む、無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にはほとんど沈殿を認めない。
pH	6.4～7.2
浸透圧比	約2.0(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

1. 低並びに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

〈効能・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。

【用法・用量】**

本剤2500mgを添付の日局注射用水50mLに溶解し、点滴静注又は直接静注する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行うこと。

・ 低並びに無ガンマグロブリン血症

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

通常、成人に対しては、1回2500～5000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回50～150mg(1～3mL)/kg体重を使用する。なお、症状により適宜増減する。

〈用法・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。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
2. 投与速度¹⁾
最初0.5mL/kg/時間で投与し、副作用等の異常が認められなければ、4mL/kg/時間まで徐々に投与速度を上げることができる。
3. 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトランプ値を参考に、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。)

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

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本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血漿を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。同様に、ヒトパルボウイルス B19-DNA についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査 (NAT) を実施し、 10^5 IU/mL 以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤は、Cohn の低温エタノール分画法によって得られた免疫グロブリン画分を、TNBP/TritonX-100/Tween80 処理することによりエンベロープを有するウイルスを不活化し、さらにイオン交換樹脂処理により夾雑たん白やウイルスを排除する工程を施しているが、ウイルス等の感染性を完全に否定できないので、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 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検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用が起こる可能性があるため、注意して使用し、経過を十分観察すること。

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	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ヶ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ヶ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。
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		

4. 副作用

承認時までの安全性評価対象症例及び再審査申請時の使用成績調査対象症例 5203 例中 21 例 (0.4%) に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

・低並びに無ガンマグロブリン血症※

94 例中 5 例 (5.3%) に副作用が認められた。また、副作用の種類は発疹、発熱、そう痒感等であった。

※「通常、成人に対しては、1回 2500~5000 mg (50~100 mL) を、小児に対しては、1回 50~150 mg (1~3 mL) /kg 体重を

使用する。なお、症状により適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

・重症感染症における抗生物質との併用

5109 例中 16 例 (0.3%) に副作用が認められた。また、副作用の種類は悪寒、呼吸困難、ふるえ、悪心等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：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、悪寒、全身紅潮、胸内苦悶、頻脈、脈拍微弱、血圧低下、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ等異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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。
- 3) 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、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。
- 4) 血小板減少(0.1%未満)：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。
- 5) 肺水腫(頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 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。

(2) その他の副作用

	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注3)}	ふるえ、呼吸困難、発疹、蕁麻疹様発疹、そう痒感、冷汗、発熱、頻脈、蒼白	
肝臓	血清ビリルビン上昇	
呼吸器		喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心	
泌尿器	クレアチニン上昇、たん白尿	
その他	悪寒、戦慄、ふるつき、気分不快感	関節痛、筋肉痛、背部痛

注 3) 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。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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)が起こる可能性を否定できないので、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。

7. 小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼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

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。

9. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 1) 本剤を溶解するときは、室温程度に戻した添付の溶剤を用い、静かに溶解する。急激な振盪溶解は避けること。
- 2) 生理食塩液、ソルビトール加電解質液等の中性に近い輸液・補液剤以外の他剤との混合注射を避けること。
- 3) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため。）

(2) 投与時:

- 1) 溶解したとき、不溶物の認められるものは使用しないこと。また、溶解後著しい沈殿のあるものは使用してはならない。
- 2) コアリングの可能性があるため、投与に際してはフィルター（ろ過網）付きの点滴セットあるいはフィルター針を使用すること。

【薬物動態】

無ガンマグロブリン血症患者 7 例及び common variable immunodeficiency 患者 5 例における血中半減期は、平均 25.3 日であった。

【臨床成績】**

国内で実施された低又は無ガンマグロブリン血症及び重症感染症を対象とした臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 低並びに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/年であったとの報告がある²⁾。

2. 重症感染症

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。²⁾

【薬効薬理】**

1. 本剤は、広範囲の細菌、細菌毒素及びウイルス等に対して抗体価を有する。¹⁾

2. 本剤は、大腸菌、肺炎球菌、緑膿菌、B 群レンサ球菌、肺炎桿菌に対してオプソニン活性を示した。
3. 本剤は、単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルス感染細胞に対し、Fc 活性を有し、抗体依存性細胞障害活性が認められた。
4. 顆粒球減少マウスにおける緑膿菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌感染において、防御効果が認められた。また、熱傷マウスにおける緑膿菌感染においても有意な防御効果が認められた。
5. マウスにおける肺炎桿菌及び緑膿菌感染において本剤単独又は抗生物質との併用による治療効果が認められた。

【取扱い上の注意】

【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、医薬品名 (販売名)、製造番号、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

【包装】

ガンマガード静注用 2.5g : 2.5g × 1 パイアル

溶剤 (日局 注射用水 50mL) 添付

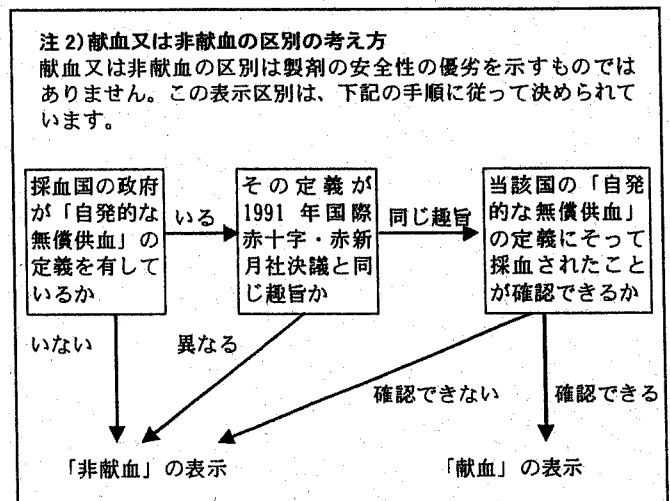
	クラス分類	一般的名称	医療機器届出番号
溶解移注針	一般医療機器	薬液調整用針	27B1X00045000003
通気針	一般医療機器	通気針	27B1X00045000006

【主要文献】**

- 1) 米国バクスター社添付文書
- 2) Liese, J. G., et al. : *Am. J. Dis Child*, 146 (3) : 335-339, 1992
- 3) 正岡 徹他 : *日本化学療法学会雑誌*, 48 (3) : 199-217, 2000
- 4) 加藤益弘他 : *Jap. J. Antibiotics*, 38 (9) : 2688-2697, 1985

【文献請求先】

バクスター株式会社 バイオサイエンス事業部
〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目 8 番 10 号
TEL : 03 (6204) 3800

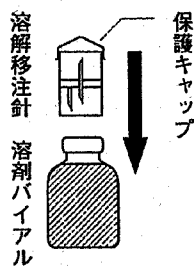


<ガンマガード静注用 2.5g 及び溶解移注針・通気針の取扱方法>*

1. 溶解方法

- (1) 本剤及び添付の溶剤（注射用水）バイアルを冷蔵庫より取り出し室温に戻して下さい。
- (2) 溶剤バイアルのプラスチックカバーをはずし、ゴム栓を消毒後、溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、二本針を溶剤バイアルのゴム栓にまっすぐ根元まで刺して下さい（図1）。

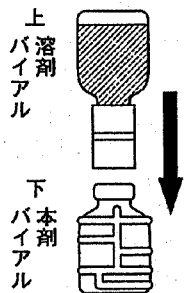
図1



必ず先に溶剤バイアルに溶解移注針を刺して下さい。

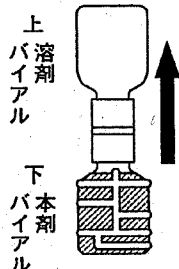
- (3) 次に本剤バイアルのプラスチックカバーと溶解移注針の保護キャップをはずし、ゴム栓を消毒後、溶解移注針の一端をつき刺したままの溶剤バイアルを転倒させ、他の一端（一本針）を素早く本剤バイアルのゴム栓につき刺して下さい。本剤バイアル内は陰圧になっているため、溶剤は本剤バイアル内へ流れ込みます（図2）。

図2



- (4) 溶剤の移行が終わったら、溶解移注針を溶剤バイアル（空）と共に取りはずし（図3）、本剤バイアルをなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解して下さい（図4）。

図3



【注意】

- (1) 溶解移注針を刺したままで、長時間放置しないで下さい。
- (2) 溶解移注針は Disposable であり、再使用しないで下さい。
- (3) 輸液セットを用いて点滴静注をする場合には、その導入針及び通気針を溶解移注針を抜き出したあとの穴に刺すと液漏れが起こることがあるため、別の部位に刺して下さい。

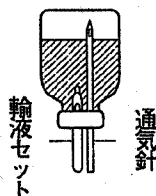
図4



2. 通気針の使い方

本剤を点滴静注する際に通気針の先端が液面上に出るよう一杯に突き刺してご使用下さい（図5）。

図5



【注意】

市販の輸液セットに組み込まれた通気針は針が短く、先端が液面上に出ないため、点滴の際気泡を生じますので、添付の通気針に替えてご使用下さい。