2025年6月改訂（第46版）　　日本標準商品分類番号：876343

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤（液状・静注用人免疫グロブリン製剤）
生物学的製剤基準　ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
特定生物由来製品、処方箋医薬品

献血ヴェノグロブリン®IH 5%静注 5g/100mL
Venoglobulin® IH 5% I.V. 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 処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1瓶（100mL）中　　人免疫グロブリンG　5,000mg
一般名	和名：ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 洋名：Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年　6月23日 （販売名変更に係る代替新規承認） 薬価基準収載年月日：2009年　9月25日 販売開始年月日　　：2002年10月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般社団法人日本血液製剤機構
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室 TEL：0120-853-560 医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di/

本IFは2024年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目……8
1．開発の経緯……8
2．製品の治療学的特性……11
3．製品の製剤学的特性……11
4．適正使用に関して周知すべき特性……12
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……12
6．ＲＭＰの概要……13

Ⅱ．名称に関する項目……14
1．販売名……14
2．一般名……14
3．構造式又は示性式……15
4．分子式及び分子量……15
5．化学名（命名法）又は本質……15
6．慣用名、別名、略号、記号番号……15

Ⅲ．有効成分に関する項目……16
1．物理化学的性質……16
2．有効成分の各種条件下における安定性……16
3．有効成分の確認試験法、定量法……17

Ⅳ．製剤に関する項目……18
1．剤形……18
2．製剤の組成……18
3．添付溶解液の組成及び容量……19
4．力価……19
5．混入する可能性のある夾雑物……19
6．製剤の各種条件下における安定性……19
7．調製法及び溶解後の安定性……19
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……19
9．溶出性……19
10．容器・包装……19
11．別途提供される資材類……20
12．その他……20

Ⅴ．治療に関する項目……21
1．効能又は効果……21
2．効能又は効果に関連する注意……21
3．用法及び用量……24
4．用法及び用量に関連する注意……27
5．臨床成績……30

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……45
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……45
2．薬理作用……45

Ⅶ．薬物動態に関する項目……53
1．血中濃度の推移……53
2．薬物速度論的パラメータ……53
3．母集団（ポピュレーション）解析……54
4．吸収……54
5．分布……54
6．代謝……55
7．排泄……56
8．トランスポーターに関する情報……56
9．透析等による除去率……56
10．特定の背景を有する患者……56
11．その他……56

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……57
1．警告内容とその理由……57
2．禁忌内容とその理由……57
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……58
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……58
5．重要な基本的注意とその理由……58
6．特定の背景を有する患者に関する注意……62
7．相互作用……65
8．副作用……66
9．臨床検査結果に及ぼす影響……68
10．過量投与……69
11．適用上の注意……69
12．その他の注意……70

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……71
1．薬理試験……71
2．毒性試験……72

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 74
1．規制区分……74
2．有効期間……74
3．包装状態での貯法…… 74
4．取扱い上の注意……74
5．患者向け資材…… 74
6．同一成分・同効薬…… 74
7．国際誕生年月日……75
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 75
9．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……75
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……76
11．再審査期間…… 76
12．投薬期間制限に関する情報……76
13．各種コード…… 76
14．保険給付上の注意…… 76

ⅩⅠ．文献…… 77
1．引用文献……77
2．その他の参考文献…… 79

ⅩⅡ．参考資料……80
1．主な外国での発売状況……80
2．海外における臨床支援情報……80

ⅩⅢ．備考…… 81
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 81
2．その他の関連資料…… 81

略語表

略語	英名	和名
AChR	Acetylcholine receptor	アセチルコリン受容体
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
A/G 比	Albumin/Globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血清尿素窒素
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
米国 CDC	Centers for disease control and prevention	アメリカ疾病予防管理センター
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ED_{50}	Effective Dose 50	半数効果用量
FCXM	Flow cytometry crossmatch	フローサイトメトリー・クロスマッチ
抗 GAD 抗体	Anti-glutamic acid decarboxylase antibody	抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEV	Hepatitis E virus	E 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原

略語	英名	和名
HTLV-1	Human T-cell lymphotropic virus type 1	ヒトT細胞白血病ウイルスI型
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリンA
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリンM
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MG	Myasthenia gravis	重症筋無力症
MMT	Manual muscle test	徒手筋力検査
NAT	Nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QMGスコア	Quantitative myasthenia gravis score	定量的重症筋無力症スコア
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
vCJD	Variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

Ⅰ．概要に関する項目

1.開発の経緯

免疫グロブリン製剤の開発は、1944 年ハーバード大学の Cohn らのヒト血漿たん白の低温エタノール分画法に始まる。それ以来、静注用人免疫グロブリン製剤は、初期に開発された酵素処理製剤、次世代の化学修飾処理製剤を経て、現在では第Ⅲ世代ともいえる intact 型（非修飾型）製剤が汎用されている。

Intact 型製剤は血中半減期、オプソニン効果等において生体内の IgG とほぼ同等であることから、理想的な静注用人免疫グロブリン製剤であるといえる。

ヴェノグロブリン - I（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）は、日本で最初の intact 型静注用人免疫グロブリン製剤として 1980 年に承認を受け、低並びに無ガンマグロブリン血症、重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に広く臨床使用され、その有用性が認められてきた。

しかし、上記製剤は凍結乾燥製剤のため、用時溶解の手間が必要とされ、より使い易い液状製剤とすることが望まれていた。

そこで、1986 年より従来の intact な IgG 製剤と同等な生物活性をもつ液状製剤の開発に着手した。その結果、Cohn の低温エタノール分画及びポリエチレングリコール 4000 処理を組み合わせ、更に 60℃、10 時間液状加熱処理、陰イオン交換体によるクロマトグラフィーを施し、安定剤等の添加により重合や不溶化を防いだ安定な液状の静注用人免疫グロブリン製剤「ヴェノグロブリン - IH」が完成し、非臨床試験、臨床試験の結果から、ヴェノグロブリン - I とほぼ同等であることが確認され、1991 年 6 月承認を得て発売するに至った。

また、国内自給への貢献を目的として「献血ヴェノグロブリン - IH ミドリ」（吉富製薬との合併に伴う販売名変更により 1998 年 4 月から 2009 年 6 月までは「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」）の承認も同時に取得し発売した。

その後の経緯は以下の通りである。

(1)「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）」に対する効能又は効果について、400mg/kg/日、5 日間投与の用法及び用量が 1996 年 1 月に追加承認され、更に、2,000mg/kg の大量単回投与の用法及び用量が 2003 年 7 月に追加承認された。なお、「川崎病の急性期」に対する 400mg/kg/日、5 日間投与の用法及び用量については、2000 年 4 月に再審査申請を行った結果、2003 年 6 月に「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された（2003 年 6 月 27 日付厚生労働省医薬局長通知）。

(2) 静注用人免疫グロブリン製剤の「重症感染症における抗生物質との併用」の効能又は効果について再評価が行われ、その結果 2001 年 8 月に「効能又は効果」「用法及び用量」に変更はない旨通知された（2001 年 8 月 24 日付厚生労働省医薬局長通知）。

(3) ウイルスに対する安全性の更なる向上を目的とした製造方法一部変更承認を 2006 年 10 月に取得し、これまで製造工程で使用していたウイルス除去膜を平均孔径 35nm から平均孔径 19nm へ変更するとともに製剤の pH の規格値を「5.0～6.0」から「3.9～4.4」に変更し、低 pH 液状インキュベーション処理を追加した。

(4) 2006 年 1 月、日本小児感染症学会から厚生労働大臣宛に「低並びに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」が提出されたことから、用法及び用量に関する国内外の論文・総説および国内使用実態調査をとりまとめ、2008 年 3 月に製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2010 年 5 月に低並びに無ガンマグロブリン血症に対する用法及び用量の変更が承認された。

(5) 海外における Roifman ら[1] 及び Dalakas ら[2] の報告、また本邦における柏崎ら[3] の報告により多発性筋炎・皮膚筋炎に対する免疫グロブリン療法の有効性が報告されていたことを踏まえ、本剤を用いたステロイド治療抵抗性の多発性筋炎・皮膚筋炎に対する開発に着手し、2000 年 1 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。2010 年 10 月に「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」の効能又は効果について承認された。なお、2021 年 1 月に再審査申請を行った結果、2022 年 9 月に「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された（2022 年 9 月 7 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）。

(6) 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）に対する免疫グロブリン静注療法の有効性は国内外で広く認められており、国内では、1999 年 6 月に乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンがその効能又は効果を取得した。本剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）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生物学的製剤基準が異なるものの同じポリエチレングリコール処理により静注化した人免疫グロブリン製剤であり、物理化学的及び免疫化学的性質が同等であることが認められたため、2011 年 2 月に「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」の効能又は効果が追加承認された。

(7) 全身型重症筋無力症の治療は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による免疫抑制療法が基本であるが、これら基本的な治療では十分な効果が得られない若しくは、悪化した場合には早期改善を目的として、血液浄化療法や免疫グロブリン療法が一時的に上乗せする形で施行されていた。免疫グロブリン療法が有用であることは、国内外のガイドライン等で認められており、既に保険適用となっていた血液浄化療法と同等の効果があると位置づけられていた。また、点滴静注で行う免疫グロブリン療法は、患者の身体的負担が少なく、血液浄化療法に比べて利便性の面では明らかに優れていると考えられたことから、医療現場からも全身型重症筋無力症に対する承認が強く望まれていた。このような背景から、全身型重症筋無力症に対する開発に着手し、2009 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。2011 年 9 月に「全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）」の効能又は効果が承認された。なお、2021 年 12 月に再審査申請を行った結果、2022 年 12 月に「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された（2022 年 12 月 7 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）。

(8) 本剤は、医療事故防止を図るため販売名変更に伴う製造販売承認を 2009 年 6 月に取得し、「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」から「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL」「献血ヴェノグロブリン

IH5%静注 2.5g/50mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL」に販売名を変更した。

(9) 本剤の効能又は効果の追加に伴い、大量投与する機会が増えるため、使用本数削減による利便性の向上や細菌汚染機会の減少等による医療事故防止を目的として、最大容量となる 10,000mg 製剤の規格追加に係る医薬品製造販売承認申請を行い、2013 年 2 月に承認を取得した。

(10) 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）に対する免疫グロブリン静注療法について、2008 年 10 月に乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンがその効能又は効果を取得した。本剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）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生物学的製剤基準が異なるものの同じポリエチレングリコール処理により静注化した人免疫グロブリン製剤であり、物理的化学的性状が同等であることから、2013 年 8 月に「天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能又は効果が追加承認された。

(11) IgG2 には莢膜多糖体抗原に対する抗体が集中的に含まれるが、乳幼児期における産生遅延により、肺炎球菌やインフルエンザ菌等の莢膜多糖体を有する細菌を起炎菌として、主として急性中耳炎、時に急性気管支炎、肺炎等を反復罹患することがある。本剤は、IgG2 を含む静注用人免疫グロブリン製剤であり、低下している IgG2 の血中濃度を増加させることによる易感染性からの離脱を目的とした臨床試験を実施し、2015 年 2 月に「血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）」の効能又は効果が追加承認された。

(12) 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）に対する免疫グロブリン静注療法について、2015 年 11 月に乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンがその効能又は効果を取得した。本剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）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生物学的製剤基準が異なるものの同じポリエチレングリコール処理により静注化した人免疫グロブリン製剤であり、物理的化学的性状が同等であることから、2016 年 7 月に「水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）」の効能又は効果が追加承認された。

(13) ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン静注療法の有効性は国内外で広く認められており、国内では、2000 年 12 月に乾燥スルホ化人免疫グロブリンがその効能又は効果を取得した。本剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）は、乾燥スルホ化人免疫グロブリンと生物学的製剤基準が異なるものの同じ静注用の人免疫グロブリン製剤であり、乾燥スルホ化人免疫グロブリンで実施された臨床試験等を参考とした臨床試験を実施し、2017 年 2 月に「ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）」の効能又は効果が追加承認された。

(14) 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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）に対する免疫グロブリン静注療法について、2016 年 12 月に乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンがその効能又は効果を取得した。本剤（ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）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生物学的製剤基準が異なるものの同じポリエチレングリコール処理により静注化した人免疫グロブリン製剤であり、

物理的化学的性状が同等であることから、2018 年 2 月に「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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）」の効能又は効果が追加承認された。

(15) 腎移植における抗ドナー抗体陽性レシピエントへの脱感作療法として、国内では二重濾過血漿交換療法（DFPP：Double filtration plasmapheresis）が唯一保険適用されていたが、米国では高用量の静注用人免疫グロブリン製剤が使用可能とされている。このような背景から、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する開発に着手し、2019 年 3 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。その後、抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象とした国内臨床試験成績、日本移植学会による抗ドナー抗体陽性レシピエントに対する脱感作療法における静注用人免疫グロブリン製剤の使用実態調査の結果[4] 及び公表文献等により、本剤の効能又は効果に追加する一部変更承認申請を行った。抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2019 年 12 月に「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の効能又は効果が追加承認された。

(16) 2024 年 11 月に 4 規格「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL」を承認整理した。

2.製品の治療学的特性

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎障害、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全があらわれることがある。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. (1) 重大な副作用と初期症状」を参照）

3.製品の製剤学的特性

(1) Fc 部分を備えた非修飾型（intact）静注用人免疫グロブリンであるため、投与直後からオプソニン効果を発揮し（*in vitro*）、血中半減期は native な IgG とほぼ同等と考えられる。

(2) 液状製剤であるため溶解操作の手間がなく利便性が高い。

(3) 多くの献血者の血漿を原料としているため広い抗体スペクトルを有する（*in vitro*）。

(4) 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、抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT 値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV 及び HIV 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。ただし、以上のような安全対策を講じても、血液を原料としているこ

とに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「5．重要な基本的注意とその理由」を参照）

4.適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
ＲＭＰ	有	（「Ⅰ．6．ＲＭＰの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	―
最適使用推進ガイドライン	無	―
保険適用上の留意事項通知	無	―

（2025 年 6 月時点）

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、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蓄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。

（2）流通・使用上の制限事項：

該当しない

6.ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー 肝機能障害、黄疸 無菌性髄膜炎 急性腎障害 血小板減少 肺水腫 血栓塞栓症 心不全 溶血性貧血	可逆性後白質脳症症候群 原材料に由来する感染症の伝播	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小の化ための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 該当なし

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1.販売名

（1）和名：

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL

（2）洋名：

Venoglobulin IH5%I.V. 5g/100mL

（3）名称の由来：

Venoglobulin IH（アイエイチ）は、
Veno－：intravenous（静注用）、
globulin：immunoglobulin（免疫グロブリン）、
I：intact（天然のままの、非修飾の）
H：heat（加熱）
の合成語であり、“天然のまま（非修飾）の加熱処理した静注用免疫グロブリン”を意味する。

2.一般名

（1）和名（命名法）：

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）

（2）洋名（命名法）：

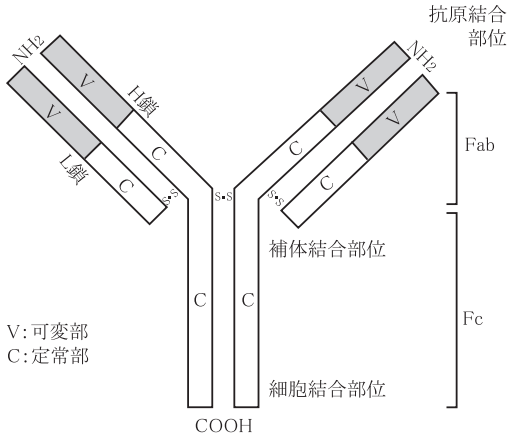
Polyethylene Glycol Treated Human Normal Immunoglobulin

（3）ステム（ｓｔｅｍ）：

該当しない

3.構造式又は示性式

＜参考＞免疫グロブリン IgG の構造模型と機能部位



4.分子式及び分子量

分子式：該当しない

IgG の分子量：156,000～161,000 [5)]

5.化学名（命名法）又は本質

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：GB-0998

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：

該当資料なし

(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[5)]：

沈降定数（$S_{20\omega}$）	6.6～7.2
拡散係数（$D_{20\omega}$）	4.0
固有粘度（η）	0.060
摩擦係数（f/f_0）	1.38
等電点（pI）	5.8～7.2
易動度	1.2
吸光係数 $E^{1\%}_{1cm}$（280nm）	13.8

2.有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験結果

試験条件	保存形態	試験期間	試験結果
−25℃	気密容器	9 ヵ月 (0,1,3,6,9 ヵ月)	全ての試験の規格に適合

試験項目：性状、pH 試験、ポリエチレングリコール処理確認試験、免疫グロブリン G 含量試験、麻しん抗体価、発熱試験、抗補体性否定試験

3.有効成分の確認試験法、定量法

(1) 免疫グロブリン G 含量試験

生物学的製剤基準 一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験し、ヒト正常免疫グロブリン G の易動度を示すたん白質量を定量する。また、生物学的製剤基準 一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から免疫グロブリン G 含量を定量する。

(2) 力価試験

生物学的製剤基準 一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験する。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1.剤形

(1) 剤形の区別：

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状：

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。

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH	3.9～4.4
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他：

該当しない

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

有効成分 〔1 瓶中〕	人免疫グロブリン G	5,000mg
添加剤 〔1 瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	4,740mg 適量 適量
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）	

(2) 電解質等の濃度：

＜参考＞

（単位：mEq/L）

Na^+	K^+	Cl^-
2.6	0.0	15.5

・3 ロットの実測データ（平均値）
・実測値はロット間で変動する。

(3) 熱量：

該当資料なし

3.添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4.力価

該当しない

5.混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿蛋白

6.製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果

試験名	試験条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	11±1℃	27ヵ月 (0,3,6,9,12,13,18, 24,27ヵ月)	全ての試験項目*1の規格に適合し経時的な変化は認められなかった。
加速試験	25±1℃	6ヵ月 (0,2,4,6ヵ月)	全ての試験項目*2の規格に適合し経時的な変化は認められなかった。

*1 試験項目：性状、pH試験、免疫グロブリンG含量試験、免疫グロブリンG重合物否定試験、免疫化学試験（同定試験）、無菌試験、発熱試験、力価試験（麻しん抗体価）、浸透圧比、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験。
免疫化学試験、無菌試験、発熱試験及び浸透圧比は、保存13ヵ月目及び27ヵ月目に実施。

*2 試験項目：性状、pH試験、免疫グロブリンG含量試験、免疫グロブリンG重合物否定試験、免疫化学試験（同定試験）、力価（麻しん抗体価）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験。
免疫化学試験、免疫グロブリンG含量試験は、開始時と終了時のみ実施。

7.調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照

8.他剤との配合変化（物理化学的変化）

他剤との混合注射は避けること。

9.溶出性

該当しない

10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に刺すこと。

(2) 包装：

100mL　［1瓶］

(3) **予備容量**：

該当しない

(4) **容器の材質**：

瓶：無色透明の軟質ガラス（日局一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合）
ゴム栓：塩素化ブチル系ラバー（日局一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合）
アルミキャップ部：アルミ
キャップ：ポリプロピレン
ラベル：ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

＜参考＞

IgG2 含量[6)]

IgG2 含量試験に用いる測定試薬の変更に伴い規格値及び試験方法を変更するため、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。（申請日：2020 年 5 月 29 日、承認日：2021 年 2 月 17 日）

献血ヴェノグロブリン IH5%静注に含まれる IgG2 含量の測定結果は下表のとおり。

表　献血ヴェノグロブリン IH5%静注の IgG2 含量

ロット番号	IgG2 含量（mg/dL） （6 回測定平均値）
C698V	1695.0
D700V	1698.3
D701V	1705.0

免疫比朧法（ネフェロメトリー法）による測定結果

Ⅴ．治療に関する項目

1.効能又は効果

○低並びに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、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
○多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
○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
○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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
○全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）
○天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）
○水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
○ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
○抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作

2.効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈重症感染症における抗生物質との併用〉

5.1 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。

〈川崎病の急性期〉

5.2 発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善〉

5.3 原則として、下記ステロイド剤が効果不十分の判断基準において、いずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

5.3.1 本剤投与 12 週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の 12 週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 50mg/日以上又は 1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて 1 ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中 CK 値が基準値上限を超えている患者。

5.3.2 本剤投与前の 12 週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前 6〜12 週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で 50mg/日以上又は 1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中 CK 値が基準値上限を超えており、4 週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中 CK 値の低下が認められていない患者。

5.4 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない。本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない。

〈全身型重症筋無力症〉

5.5 ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。臨床試験では、プレドニゾロン換算で 60mg/隔日以上若しくは 1.2mg/kg/隔日以上、又は 30mg/連日以上若しくは 0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を 4 週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。［17.1.6 参照］

〈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）の運動機能低下の進行抑制〉

5.6「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」に対する本剤の有効性が認められたものの、症状の再発・再燃を繰り返している患者にのみ投与すること。

〈天疱瘡〉

5.7 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。同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日（プレドニゾロン換算）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、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

5.8 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。

〈水疱性類天疱瘡〉

5.9 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。同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を 7〜21 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、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

〈血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

5.10 投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。［7.9 参照］

・過去 6 ヵ月間に急性中耳炎として 4 回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として 2 回以上の発症を認めること。
・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
・血清 IgG2 値 80mg/dL 未満が継続していること。

＜解説＞

5.1 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との観点から、より一層の適正使用を図るため追記した。

5.2 川崎病における冠動脈瘤は発症後 7 日前後で拡張が始まり、3～4 週で最大に達するといわれている。川崎病による冠動脈瘤の発生を予防するには、早期に本剤による治療を開始することが望ましいことから設定している。

5.3 多発性筋炎・皮膚筋炎の治療はステロイド剤が第一選択薬であり、ステロイド剤による治療に対して効果不十分な場合に限って投与されるため、その判断基準を明記した。

5.4 多発性筋炎・皮膚筋炎の皮膚症状の改善に対する本剤の有効性に関する情報が不足しており、皮膚症状改善目的で本剤が投与されることがないよう注意喚起するために設定した。

5.5 本剤は、全身型重症筋無力症の治療に対して、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による治療が奏効しない場合にのみ投与される薬剤であることを十分周知するために設定した。なお、奏効しない場合の目安として、臨床試験での選択基準を明記した。

5.6 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）の筋力低下の改善に対する本剤の有効性が認められるものの、症状の再発・再燃を繰り返す患者が対象である旨の注意事項を記載した。

5.7 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンで実施された臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を 3～7 日間投与したにもかかわらず臨床症状が改善しなかった患者を対象として有効性と安全性が評価されたことから、投与対象を十分に周知するために設定した。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与が維持量程度の低用量で効果不十分と判断し、安易に本剤が使用されないよう、効果不十分な場合と判断する副腎皮質ホルモン剤の投与量の目安を示す必要があるため、臨床試験での対象患者の選択基準を明記した。

5.8 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンで実施された臨床試験では、尋常性天疱瘡（増殖性天疱瘡を含む）及び落葉状天疱瘡（紅斑性天疱瘡を含む）患者を対象として試験が実施されている。天疱瘡にはこの他に腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡及び薬剤誘発性天疱瘡もあるが、これらの病型に対しては有効性及び安全性は確立していない旨を記載した。

5.9 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンで実施された臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤 0.4mg/kg/日（プレドニゾロン換算）以上を 7～21 日間使用したに

もかかわらず臨床症状が改善しなかった患者を対象として有効性と安全性が評価されたことから、投与対象を十分に周知するために設定した。

5.10 本剤の投与にあたっては、肺炎球菌又はインフルエンザ菌に対する特異抗体濃度を測定することにより、特異抗体産生能の欠如を確認し、投与対象であるか否かを判断することが望ましいと考えるが、一般の医療機関でその測定は困難な状況にある。肺炎球菌又はインフルエンザ菌に対する特異抗体産生能の欠如を確認しない場合でも、国内第Ⅲ相臨床試験における患者選択基準であった ①急性中耳炎及び下気道炎（急性気管支炎又は肺炎）の易感染性 ②起炎菌（肺炎球菌又はインフルエンザ菌）の同定 ③血清 IgG2 値（80mg/dL 未満であること）を条件に設定することで、本剤使用対象患者を選択することが可能になる。

3.用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

〈効能共通〉

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。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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）〉

通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

〈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。

〈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）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）〉
通常、人免疫グロブリン G として「1,000mg（20mL）/kg 体重を 1 日」又は「500mg（10mL）/kg 体重を 2 日間連日」を 3 週間隔で点滴静注する。

〈全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）〉
通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間点滴静注する。

〈天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 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。

〈血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）〉
人免疫グロブリン G として初回は 300mg（6mL）/kg 体重、2 回目以降は 200mg（4mL）/kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。

〈水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）〉
通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg（8mL）/kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。

〈ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）〉
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。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉
通常、人免疫グロブリン G として、1 日あたり 1,000mg（20mL）/kg 体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は 4,000mg（80mL）/kg 体重を超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）〉
海外においては既治療に抵抗性の多発性筋炎・皮膚筋炎の患者に対し、免疫グロブリンを 1 日 400mg/kg 体重で 5 日間連日、又は 1 日 1g/kg 体重で 2 日間連日投与した際の

有効性が報告されている。国内での他の疾患に対する免疫グロブリン大量療法の用法及び用量（特発性血小板減少性紫斑病では 1 日 200～400mg/kg 体重の 5 日間投与、また、当時臨床試験中であった川崎病では 1 日 400mg/kg 体重の 5 日間投与であったこと）を参考として、用法及び用量を 1 日 400mg/kg 体重の 5 日間連日点滴静注と設定し、臨床試験を実施した。その結果、本剤による有効性が示唆され、安全性についても大きな問題は認められなかったことから、多発性筋炎・皮膚筋炎に対する用法及び用量として 1 日 400mg/kg を 5 日間点滴静脈内投与すると設定した。

〈全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）〉

本疾患は希少疾病であり、臨床試験の対象となる患者は限定されることから、他の神経免疫疾患の既承認効能又は効果における用法及び用量、公表文献を参考に、臨床試験の用法及び用量を設定して試験を実施した。その結果、本剤による有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はないと考えられることから、全身型 MG に対する用法及び用量として 1 日 400mg/kg を 5 日間点滴静脈内投与すると設定した。

〈血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

本疾患の患者数は極めて少数と推定されたことから、文献的な考察を基に検討を行った。IgG2 欠乏症と低並びに無ガンマグロブリン血症は、ともに抗体の欠乏を原因とする免疫不全症であることや感染症の発症抑制を目的に欠乏している抗体を投与するという投与方針も同様であることから、低並びに無ガンマグロブリン血症の用法及び用量を参考に、初回投与量を 300mg/kg と設定した。また、乳児期反復性細菌性中耳炎に対し、IVIG を 200mg/kg で 4 週ごとに投与することにより、急性中耳炎の発症頻度が有意に減少することが報告されていたことから、2 回目以降の投与量及び投与間隔は、当該報告に準じ 200mg/kg を原則として 4 週間ごとに投与することと設定した。臨床試験の結果、本剤による有効性が示唆され、安全性についても大きな問題は認められなかったことから設定した。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

臨床試験の用法及び用量は、抗ドナー抗体陽性腎移植に対する脱感作療法で本剤を使用した経験のある医療機関におけるレジメンも参考に、「本剤 1g/kg を 1 日 1 回、7 日以内に計 4 回点滴静注する」と設定した。使用実態調査では、投与間隔に幅が認められたものの、IVIG の 1 回投与量及び総投与量は概ね臨床試験で設定した用法及び用量（1 回 1g/kg、総投与量 4g/kg）の範囲内であった。以上より、本剤の用法及び用量は有効性及び安全性が確認された臨床試験に準じて設定した。

なお、本剤の投与間隔については、患者の状態等を踏まえ、医師の判断により決定されることが望ましいと考え、「7. 用法及び用量に関連する注意」に目安として 7 日間以内に投与する旨を記載した。

〈上記以外の効能又は効果〉

該当資料なし

4.用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低並びに無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。［7.2、9.7.1 参照］

7.2 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ので、これらの時間帯については特に注意すること。［7.1、9.7.1 参照］

7.2.1 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もよい。ただし、0.06mL/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ことができる。

〈川崎病の急性期〉

7.3 2,000mg（40mL）/kg を 1 回で投与する場合は、基本的には 7.2.1 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、12 時間以上かけて点滴静注すること。

〈低並びに無ガンマグロブリン血症〉

7.4 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

7.5 少なくとも本剤投与後 4 週間は本剤の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。

〈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〉

7.6 本剤投与終了 1 ヵ月後に筋力低下の改善が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 ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

7.7 本剤投与終了 4 週後までに症状の改善が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。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

7.8 本剤は投与開始から 7 日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

〈血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制〉

7.9 本剤の投与は 6 回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。［5.10 参照］

＜解説＞

7.1 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設定した。

7.2 、7.3 1996 年 1 月の川崎病の急性期に対する効能追加に際し、投与速度に関する使用上の注意の記載を開発時のプロトコールに基づき「川崎病に用いる場合は、1 日目の投与では 1～2mL/kg/時間程度、2 日目以降は 3～4mL/kg/時間程度」と設定した。

しかし、川崎病の急性期に対する効能追加以降、ショックやチアノーゼの副作用報告が増加し、多くが投与開始 1 時間以内に発現していたため、「初日の投与開始から 1 時間は 1mL/kg/時間以下、不快感がなければ徐々に 2mL/kg/時間程度まで、2 日目以降は前日に耐容した速度から開始、3～4mL/kg/時間程度を目途に徐々に速度を上げることができる。」と変更する自主改訂を 1997 年 10 月に行った。その結果、ショック等の報告症例は減少した。

さらに、川崎病の再審査期間中（1996 年 1 月から 4 年間）に報告され、発現時期が調査できたショック症例 91 例中 88 例（96.7%）が投与初日の発現例であり、また、重篤なショック又はショックが疑われる副作用（チアノーゼ、血圧低下等）の出荷量あたりの発現例数は 26 例/1,000kg であった。このことから、川崎病の再審査結果から本剤は更にゆっくりとした投与速度で投与した方が、安全対策上、特に川崎病患者においては望ましいと判断され、最大投与速度を 0.03mL/kg/分とするとともに、出荷量あたりのショック又はショックが疑われる副作用の発現例数を追記する改訂を 2003 年 7 月に行った。

その後、2006 年 10 月に、本剤のウイルス不活化・除去工程の強化を目的として、ウイルス除去膜の平均孔径を 35nm から 19nm に、pH の規格値を 5.0～6.0 から 3.9～4.4 に変更するとともに、低 pH 条件下での液状インキュベーション処理の工程を追加する承認事項の一部変更承認を取得した。そこで、本剤における副作用の発現頻度を見直したところ、製法変更後、自発報告での重篤なショック又はショックが疑われる副作用の発現は、7.7 例/1,000kg から 1.4 例/1,000kg に低減されていることを確認した。

この結果に基づき、更なる利便性の向上を図る目的で最大投与速度の変更を検討した。前述の製法変更に伴い実施した使用成績調査での副作用症例を最大投与速度別に確認したところ、最大投与速度と重篤な副作用の発現との間に明確な関連は認められなかった。さらに、0.04mL/kg/分以上の速度で投与された症例は、製法変更前後で合わせて 359 例（うち川崎病 83 例）であったが、これらの症例においてショック又はショックが疑われる副作用は認められなかった。

以上のように、製法変更により副作用の発現の低減が認められたこと、使用成績調査において最大投与速度と重篤な副作用の発現との間に明確な関連が認められなかったことから、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

見が認められないことを確認しながら徐々に投与速度を上げることで、最大投与速度を 0.06mL/kg/分まで上げても問題ないと判断し設定した。

7.4 日本では「原発性免疫不全症候群」に対する診断・治療指針[7]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[8]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。そのため、目標血清 IgG トラフ値を設定することはできないものの、投与量や投与間隔の目安として血清 IgG トラフ値を参考にすることは有用と判断され、低並びに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注意」として設定した。

7.5 多発性筋炎・皮膚筋炎の臨床試験において、本剤が再投与された症例は 2 症例と極めて少なく再投与についての有効性・安全性の情報が少ないこと、及び海外のガイドライン[9]等での投与間隔は、血中半減期を考慮して設定されていることから、本剤の血中半減期（27±3 日）を踏まえると、再投与が必要な場合については 4 週間以上の期間をあけて投与することが適切であると考えられ、投与間隔についての注意喚起を設定した。

また、全身型重症筋無力症の治療においても、臨床試験では 4 週間以内に再投与した場合の有効性・安全性は検討されていないこと及び本剤の血中半減期を踏まえ、多発性筋炎・皮膚筋炎の治療と同様に 4 週間以上の期間をあけて投与することが適切であると考えられることから、投与間隔についての注意喚起を設定した。（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由 8.9」の項参照）

7.6 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン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）の臨床試験において、筋力低下の改善時期が投与終了 1 ヵ月後であった症例を認めていることから、投与後は経過を十分観察し、1 ヵ月間は追加投与を行わない旨の注意喚起を設定した。

7.7 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンによる天疱瘡の臨床試験では、ほとんどの症例において投与開始 1 週間ないし 2 週間後に重症度スコア合計の改善が認められているが、投与開始 1 日目から変動がなく、29 日目以降に初めて改善が認められた症例があったことや、天疱瘡及び水疱性類天疱瘡の海外ガイドライン[10]では約 1 ヵ月を治療サイクルとすることが推奨されていることから、本剤投与終了後 4 週間は追加投与を行わない旨の注意喚起を設定した。

7.8 本剤の投与間隔について、臨床試験では投与中止の 2 例を除き、15 例全例で計 4 回を 7 日以内に投与されたが、患者の状態や透析実施日等により投与間隔をあけることが必要となる場合も想定されるため、患者の状態等を踏まえて医師の判断により決定されることが望ましい。しかしながら、投与間隔が長くなった場合に臨床試験と同様の有効性が得られるか不明であることから、臨床試験を参考に投与間隔が判断されるよう記載した。

7.9 成長に伴って血清 IgG2 値が上昇し、易感染性が消失する可能性があることを考慮すると、漫然と本剤を投与しつづけることは適切でないと考えられ、また、血清 IgG2 値の低下を伴って、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与回数を 6 回としていたことから、本剤投与は 6 回を目安とすると設定した。

なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断することが適切であると考えられ、その旨記載した。

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床薬理試験[11)]：

目　的	本剤の安全性を検討する。
対象者	健康成人男子 9 例
試験薬	加熱処理静注用液状人免疫グロブリン製剤（1 瓶（50mL）中人免疫グロブリン G 2,500mg 含有）
投与方法	3 人ずつを 3 つの群に分け、それぞれの群に投与量 1,000mg（20mL）、2,500mg（50mL）、5,000mg（100mL）を単回点滴静脈内投与。
検査項目	①医師診察　②自覚症状　③生理学的検査（血圧、脈拍数、体温、呼吸数、心電図）④臨床検査（血液学的検査、血清生化学的検査、補体、尿検査）　⑤追跡調査（ウイルス検査、梅毒反応、プリック試験）
結　果	・1,000mg 投与群 1 例に投与開始 1.5 時間目で一過性の頭痛が発現したがこの被験者は、投与前から感冒気味であったため本剤との因果関係は極めて低いと考えられる。 ・生理学的検査においては全症例とも臨床上問題となる異常は認められなかった。 ・臨床検査においては一部正常値範囲を逸脱した症例もあったが臨床上問題となる変動は認められなかった。 ・追跡調査において、1 ヵ月目のウイルス検査で HBc 抗体が一部偽陽性又は陽性を示したが、これは本剤由来の HBc 抗体によると判断された。また、プリック試験も全例陰性であった。 以上のことより本剤の安全性が確認された。

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

①低・無ガンマグロブリン血症

低・無ガンマグロブリン血症に対する高用量免疫グロブリン療法と低用量免疫グロブリン療法の効果を検証するために海外で行った検討結果の概要は次のとおりであった[12~15]。

対象	X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例
試験デザイン	長期使用でのレトロスペクティブ分析
投与方法	患者が補充された免疫グロブリンの用量に基づき以下の 4 群に分類 第 1 群：免疫グロブリン補充療法実施前 第 2 群：100mg/kg、3 週間ごと投与の筋注用免疫グロブリン療法（IMIG 補充療法） 第 3 群：～200mg/kg、3 週間ごと投与の静注用免疫グロブリン療法（低用量補充療法） 第 4 群：350～600mg/kg、3 週間ごと投与の静注用免疫グロブリン療法（高用量補充療法）
結果	**血清 IgG トラフ値** 各投与量における血清 IgG トラフ値を分析した結果、500mg/dL 以上となったのは高用量投与群の第 4 群のみであった。 **感染症による入院日数** 第 2 群においては、第 1 と比べて入院日数は優位に短縮しなかったが（第 1 群：14.5±28.3 日/年、第 2 群：16.7±23.6 日/年）、第 3 群では若干短くなり（第 3 群：11.6±20.1 日/年）、高用量投与群の第 4 群（第 4 群：0.6±1.9 日/年）では明らかに短くなり第 3 群との間にも有意な差が認められた。 **感染症** 気管支炎や耳鼻咽喉感染症の発現率は高用量投与群の第 4 群で著明に低値であったが、他の投与群間では有意差はなかった。重症肺感染症（肺炎など）の発現率は、高用量投与群の第 4 群は第 2 群より有意に低値であったが、低用量投与群の第 3 群と第 2 群間では有意な差は認められなかった。

対象	慢性肺疾患を伴う抗体欠乏症患者 12 例（女性：4 例、男性：8 例）
試験デザイン	ランダム化クロスオーバー試験
投与方法	抗体欠損症の慢性肺疾患に対して静注用免疫グロブリンを以下の 2 群に分類し投与する。 第 1 群（全 6 例）：静注用免疫グロブリン 200mg/kg/月を 6 ヵ月間投与（低用量投与）後、600mg/kg/月を 6 ヵ月間投与（高用量投与） 第 2 群（全 6 例）：静注用免疫グロブリン 600mg/kg/月を 6 ヵ月間投与（高用量投与）後、200mg/kg/月を 6 ヵ月間投与（低用量投与）
結果	第 2 群では、600mg/kg/月の高用量投与期において血清 IgG 値は徐々に増加して 2～4 ヵ月以内に 500mg/dL 以上となり、200mg/kg/月の低用量投与に切り替わると、6 例中 4 例で急激に血清 IgG 値が減少し、全例において低投与期間 3～4 ヵ月後に血清 IgG 値 500mg/dL を下回った。一方、第 1 群では、200mg/kg/月の低用量投与期において全例で血清 IgG 値が 500mg/dL を超えることはなかった。血清 IgG 値が 500mg/dL 以上であった期間では、500mg/dL 未満であった期間に比較して、急性感染の頻度、入院が必要な重症感染の頻度が減少し、肺機能の有意な改善が認められた。

対象	分類不能型免疫不全症 5 例、X 連鎖型無ガンマグロブリン血症 2 例
投与方法	慢性気道疾患のある分類不能型免疫不全症及び X 連鎖型無ガンマグロブリン血症患者に対して静注用免疫グロブリン 600mg/kg を 4 週間ごとに定期的に投与する。
結果	血清 IgG トラフ値は徐々に増加し、3〜6 ヵ月後プラトーに達し、最小でも 500mg/dL となった。それに伴い、臨床症状に改善が認められた。

対象	慢性リンパ性白血病患者（感染を起こす危険性が高まっている患者）81 例
試験方法	ランダム二重盲験試験
投与方法	国際多施設共同試験で、慢性リンパ性白血病患者を以下の 2 群に分類する。 免疫グロブリン群：静注用免疫グロブリン 400mg/kg を 3 週間ごとに 1 年間投与（41 例） プラセボ群：0.9%塩化ナトリウム溶液 8mL/kg を 3 週間ごとに 1 年間投与（40 例）
結果	免疫グロブリン群ではプラセボ群に比べて感染の発生頻度が有意に低く（23 回対 42 回、P=0.01）、また、感染発症の季節的ばらつきを排除するために 1 年間通して計 17 回の投与を完了した 57 例について更なる解析を行った結果、免疫グロブリン群では細菌による感染頻度がプラセボ群より有意に低かった（14 回対 36 回、P=0.001）。更に、免疫グロブリン群では、本試験への参加から最初の重篤な細菌感染までの期間は、プラセボ群より有意に長かった（P=0.026）。

②特発性血小板減少性紫斑病 [16)]

特発性血小板減少性紫斑病患者 15 例を対象に、400mg/kg 体重/日（1 例のみ 300mg/kg 体重/日）を 5 日間連日点滴静注にて投与した。有効性評価対象 14 例において、5 万/mm^3 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 例/5 例）、成人で 66.7%（6 例/9 例）、合計 71.4%（10 例/14 例）であった。

③川崎病

・冠動脈病変発生予防効果並びに発熱などの主要症状改善効果を指標とする本剤による臨床試験成績の概要 [17)]

対象	6 歳未満で第 9 病日以内にガンマグロブリン療法を開始した川崎病入院患者
試験デザイン	多施設群間比較試験
試験方法	本剤を 200mg/kg/日投与群（A 群）と 400mg/kg/日投与群（B 群）の 2 群に分け、それぞれ 5 日間連日点滴静注投与した
主要評価項目	冠動脈病変と解熱効果
結果	**有効性**： ・第 30 病日までの冠動脈病変の有無とその程度による有効性の評価

治療群	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率の正確な95%信頼区間*
A群	87.1% (128/147)	2.7% (4/147)	8.8% (13/147)	1.4% (2/147)	81.3〜91.5
B群	95.4% (145/152)	2.6% (4/152)	1.3% (2/152)	0.7% (1/152)	91.6〜97.7

＊：F 分布（二項分布）に基づく

有効：第 30 病日まで冠動脈病変が全く認められなかった

やや有効：冠動脈拡張はみられたが第 30 病日で消失した

無効：冠動脈病変が認められ、第 30 病日でも残存した症例

判定不能：本剤以外の免疫グロブリン製剤を追加投与された症例で冠動脈病変が認められなかった症例

A 群と B 群での有効率の信頼区間は、B 群が有意に優れていた（差の 95%信頼区間 3.0〜13.7%）。

<table>
<tr><td>結果</td><td>・解熱効果を中心とした主要症状改善効果の評価
<table>
<tr><th>治療群</th><th>著明改善</th><th>改善</th><th>やや改善</th><th>改善せず</th><th>改善率の
正確な95%
信頼区間**</th></tr>
<tr><td>A群</td><td>38.1%
(56/147)</td><td>28.6%
(42/147)</td><td>17.0%
(25/147)</td><td>16.3%
(24/147)</td><td>59.1～73.6</td></tr>
<tr><td>B群</td><td>46.0%
(70/152)</td><td>33.6%
(51/152)</td><td>14.5%
(22/152)</td><td>5.9%
(9/152)</td><td>73.0～85.1</td></tr>
</table>
**：F 分布（二項分布）に基づく
主要症状改善効果において、A 群と B 群での有効率の信頼区間は、B 群が有意に優れていた（差の 95%信頼区間 4.5～21.3%）。
安全性：
副作用発現率は、A 群 5.8%（9/155）、B 群 4.5%（7/156）で、重篤なものもなく用量による相違は認められなかった。</td></tr>
</table>

・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。

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[18]。

④ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎への有効性を明確にするための臨床試験成績の概要は次のとおりであった[19]。

<table>
<tr><td>対象</td><td>ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎 26 例</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同二重盲検無作為化比較試験</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>ステロイド治療歴と徒手筋力スコア（以下、MMT スコア）及び血中 CK 値の推移からステロイド剤が効果不十分※な多発性筋炎・皮膚筋炎 26 例に対し、第 1 薬（G 群：本剤、P 群：プラセボ）を 1 日 1 回 400mg（8mL）/kg 体重で 5 日間連日点滴静注した後、8 週間観察を行った（第 1 期）。その後、第 2 薬（G 群：プラセボ、P 群：本剤）を 1 日 1 回 400mg（8mL）/kg 体重で 5 日間連日点滴静注した後、8 週間観察を行った（第 2 期）。第 2 期終了後、更に 4 週間の観察を行った。
※ステロイド剤が効果不十分の判断基準は、以下の基準を満たす患者とした。
【ステロイド治療歴】
①同意取得日から起算して 6 週以上前からの治療歴で判定する場合
同意取得日から 6 週以上前かつ 1 年以内に、プレドニゾロンとして 50mg/日以上又は 1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて 1 ヵ月以上治療した治療歴があり、継続してステロイド治療を実施しているにもかかわらず十分な改善が得られず、同意取得日もステロイド治療（高用量であることを問わない）を実施。
②同意取得日から起算して 6 週未満の治療歴で判定する場合
同意取得日において、以下の a)又は b)のいずれかに該当する。
a) プレドニゾロンとして 50mg/日以上又は 1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施中。
b) ステロイドパルス療法を同意取得前 6 週未満に 2 回以上施行し、同意取得日もプレドニゾロンとして 30mg/日以上又は 0.6mg/kg/日以上のステロイド治療を実施。
【MMT スコア】
MMT 合計スコアが仮登録時（同意取得直後）80 点以下及び本登録時（仮登録 6 週後）80 点以下であり、仮登録時、仮登録 2 週後、4 週後と比較して不変又は悪化している。あるいは改善している場合でも 3 点以下。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>【血中 CK 値の推移】
仮登録時が基準値上限の 2 倍以上及び以下の①又は②のいずれかの基準を満たす患者
① 本登録時の血中 CK 値が基準値上限の 2 倍以上。
② 本登録時の血中 CK 値が基準値上限を超え、仮登録 2 週後の血中 CK 値に比較して 50%以下の低下。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>主要評価：G 群における第 1 期の MMT スコアの改善</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>**主要評価**：
・G 群における第 1 期の MMT スコアについて、本剤投与前と投与 8 週後のスコアの前後差（平均値±S.D.）は 11.8±8.0 点であり、有意な改善が認められた（対応のある t 検定：p ＝ 0.0004）。なお、第 1 期での MMT 合計スコア変化量は、G 群（本剤）で P 群（プラセボ）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　第 1 期の G 群（本剤）及び P 群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時の MMT 合計スコアの変化量
<table><tr><td>第 1 期 投与薬剤群</td><td>ベースライン</td><td>最終評価時</td><td>変化量</td><td>群間差 [95%信頼区間]</td></tr><tr><td>G 群（本剤,12 例）</td><td>61.8±10.6</td><td>73.6±9.7</td><td>11.8±8.0</td><td rowspan="2">1.9[−4.8,8.5]</td></tr><tr><td>P 群（プラセボ,14 例）</td><td>64.7±9.0</td><td>74.6±10.9</td><td>9.9±8.3</td></tr></table>・MMT スコア前後差が 5 点以上改善した症例の割合を第 1 期で検討したところ、投与 6 週後及び 8 週後の改善症例の割合は G 群で 91.7%（11/12 例）、P 群で 57.1%（8/14 例）であった（フィッシャーの直接確率法：p=0.0809）。また、G 群では 6 週後まで改善症例の割合が上昇したが、P 群では 4 週後以降上昇が認められなかった。
副次的評価：
・第 1 期での日常生活動作スコア（以下、ADL スコア）の評価項目 15 動作中 12 動作において、G 群は P 群より投与前後のスコア差が大きかった。また、第 1 期 8 週後に ADL スコアが 3 点以上上昇した割合は、G 群で 91.7%（11/12 例）、P 群で 58.3%（7/12 例）であった。
・第 1 期での血中 CK 値が正常化するまでの日数（中央値）は、G 群で 22.0 日、P 群で 57.5 日と群間に有意な差が認められた（一般化ウィルコクソン検定：p=0.0301）。</td></tr>
</table>

⑤ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない全身型重症筋無力症

既存の治療法では十分な改善が認められない、あるいは再燃を繰り返すなどの症状のコントロールに難渋している全身型重症筋無力症患者への有効性を評価するため血液浄化療法を対照に行った臨床試験成績の概要は次のとおりであった[20]。

<table>
<tr><td>対象</td><td>既存の治療薬・治療法で症状のコントロールに難渋していて、日常生活に支障をきたすため、血液浄化療法の施行が必要と判断される全身型重症筋無力症患者 45 例</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為化非盲検比較試験</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>既存の治療薬・治療法で症状のコントロールに難渋していて、日常生活に支障をきたすため、血液浄化療法の施行が必要と判断される全身型重症筋無力症患者 45 例を、本剤 400mg/kg/日を 5 日間連日点滴静注を行う GB 群と、14 日以内に計 3〜5 回の血液浄化療法を行う PP 群に割り付け、治療開始 4 週後まで観察を行った。</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>1) 既存の治療薬・治療法（ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤、胸腺摘除術）で十分な改善が認められないあるいは再燃を繰り返す患者のうち、MG-ADL スケールの球症状（会話、咀嚼、嚥下、呼吸）あるいは四肢症状（歯磨き・櫛使用の障害、椅子からの立ち上がり障害）において、2 点以上の項目を 1 項目以上認める患者
2) 重症筋無力症に対する治療として、同意取得前 7 年以内にプレドニゾロン力価換算で 60mg/隔日以上若しくは 1.2mg/kg/隔日以上、又は 30mg/連日以上若しくは 0.6mg/kg/連日以上のステロイド剤を 4 週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド以外の免疫抑制剤を服用中の患者（ただし、十分量のステロイド治療実施後に重症筋無力症の症状が十分に改善あるいは消失したことにより、重症筋無力症に対する全ての治療を 1 年以上にわたり中止できた患者を除く）</td></tr>
</table>

評価項目	**主要評価**： 治療開始前に対する治療開始 4 週後又は中止時における QMG スコアの変化量
結果	**〔有効性〕** **主要評価**： ・GB 群について、治療開始 4 週後又は中止時における治療開始前からの QMG スコアの変化量の平均値±標準偏差は-3.3±3.4、平均値の 95%信頼区間は-4.8～-1.9 と 0 を下回ると共に、対応のある t 検定でも有意差を認め（p ＜ 0.0001）、有効性が検証できた。 **副次的評価**： ・治療開始 4 週後又は中止時における治療開始前からの両群の QMG スコアの平均値の差及びその 95%信頼区間は、それぞれ 0.2、-2.1～2.4 となり、GB 群は PP 群と同程度の有効性を示した。

群	例数	治療前	治療前後の変化量（治療前－治療後）			変化量の群間差（GB 群－PP 群）		
			平均値±標準偏差	対応のある t 検定 P 値	平均値の 95%信頼区間	平均値の差	平均値の 95%信頼区間	t 検定 P 値
GB 群	23	18.0±7.3	-3.3±3.4	＜ 0.0001	-4.8～-1.9	0.2	-2.1～2.4	0.8941
PP 群	22	17.6±7.5	-3.5±4.2	0.0009	-5.4～-1.4			

・治療開始前に対する治療開始 2 週後、4 週後各時点での QMG スコアの変化量は両群とも有意に低下した。
治療開始 2 週後では PP 群の方が GB 群に比べて変化量が大きかったが、4 週後では両群ともほぼ同程度であり、いずれの評価時点においても群間に有意差は認められなかった。

時　点	群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の 95% 信頼区間	対応ありの t 検定 P 値	平均値の差	平均値の差の 95% 信頼区間	t 検定 P 値
治療開始 2 週後	GB 群	23	-3.1	4.7	-19	-2.0	2	-5.1～-1.1	0.0043	0.6	-2.0～3.2	0.6519
	PP 群	21	-3.7	3.7	-10	-2.0	1	-5.4～-2.0	0.0002			
治療開始 4 週後	GB 群	23	-3.3	3.4	-14	-3.0	1	-4.8～-1.9	<0.0001	-0.1	-2.4～2.2	0.9234
	PP 群	21	-3.2	4.1	-12	-1.0	2	-5.1～-1.4	0.0019			

・QMG スコアの-2.6 を超える減少を臨床的に意義のある変化量とする Barohn らの報告[21] を参考にして、QMG スコアが-3 を超えて減少すれば「有効」と考え、治療開始 2 週後、4 週後及び 4 週後又は中止時における有効率を求めたところ、いずれの時点においても両群は同程度の有効性を示した。

時　点	群	例数	有効*	有効率の 95%信頼区間	有効率の差 (%)	有効率の差の 95% 信頼区間	Fisher の直接確率 P 値
治療開始 2 週後	GB 群	23	10(43.5)	23.2～65.5	0.6	-28.7～29.9	1.0000
	PP 群	21	9(42.9)	21.8～66.0			
治療開始 4 週後	GB 群	23	12(52.2)	30.6～73.2	9.3	-20.1～38.7	0.5625
	PP 群	21	9(42.9)	21.8～66.0			
治療開始 4 週後又は中止時	GB 群	23	12(52.2)	30.6～73.2	6.7	-22.4～35.9	0.7683
	PP 群	22	10(45.5)	24.4～67.8			

「有効」のカラム：N（%）　　＊QMG スコアの変化量≦-3

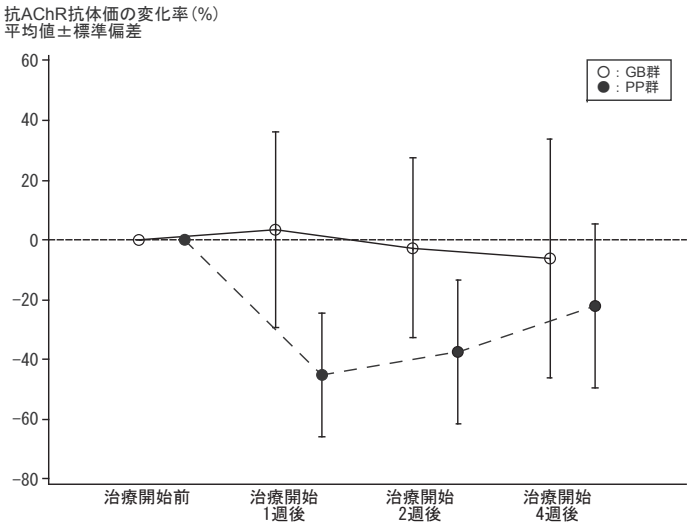
結果

・QMG スコアと相関することが知られている MG-ADL スケールを治療開始前、治療開始 1 週後、2 週後、4 週後に測定し、各時点における治療開始前からの変化量を求めたところ GB 群、PP 群共に有意な低下が認められた。また両群の各時点での変化量を比較したところ、PP 群がいずれの時点においても GB 群より大きな変化量であったが、群間に有意差は認められなかった。

時　点	群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間	対応ありのｔ検定P 値	平均値の差	平均値の差の 95%信頼区間	ｔ検定P 値
治療開始1 週後	GB 群	23	−2.2	3.3	−9	−2.0	3	−3.6〜−0.7	0.0048	0.9	−0.9〜2.7	0.3124
	PP 群	22	−3.1	2.6	−9	−3.0	2	−4.3〜−1.9	<0.0001			
治療開始2 週後	GB 群	23	−2.9	3.7	−11	−3.0	4	−4.5〜−1.3	0.0010	1.8	−0.4〜3.9	0.1030
	PP 群	21	−4.7	3.2	−9	−4.0	1	−6.1〜−3.2	<0.0001			
治療開始4 週後	GB 群	23	−3.0	3.7	−10	−3.0	4	−4.6〜−1.4	0.0009	1.5	−0.9〜3.9	0.2218
	PP 群	21	−4.5	4.2	−12	−5.0	1	−6.4〜−2.6	<0.0001			

単位：点

・治療開始前、治療開始 1 週後、2 週後、4 週後に抗 AChR 抗体価を測定し各時点における治療開始前からの変化率を求めたところ、PP 群では治療開始 1 週後に半減した後、2 週後、4 週後では連続して上昇したが、GB 群はほとんど変動がなかった。この抗 AChR 抗体価の推移より、本剤による治療と血液浄化療法では作用機序が異なることが示唆された。



〔安全性〕

PP 群の副作用発現率は、54.5%（12/22）でショックや血圧低下、あるいは医療機器関連感染のように患者の管理に注意を要する事象が認められ、このことは、高齢者についても同様であった。それに対して、GB 群の副作用発現率は、60.9%（14/23）で発疹、頭痛、肝酵素上昇など一過性の副作用が見られたものの、臨床上特段の問題となる事象は認められなかった。

⑥ギラン・バレー症候群[22)]

重症のギラン・バレー症候群患者 21 例に対して本剤 400mg/kg 体重を 5 日間連日投与した結果、投与後 4 週目に Hughes の運動機能尺度（Functional Grade）が 1 段階以上改善した症例の割合（有効率）は 71.4%（15/21 例）であった。

表　本剤投与開始後 4 週目における Functional Grade の本剤投与開始前からの変化

Functional Grade 改善度		例数（%）
例数		21
改善	5 段階	0（0.0）
	4 段階	0（0.0）
	3 段階	5（23.8）
	2 段階	7（33.3）
	1 段階	3（14.3）
不変	0 段階	5（23.8）
悪化	1 段階	1（4.8）
	2 段階	0（0.0）
	3 段階	0（0.0）
1 段階以上改善率（%） [95%信頼区間]		15（71.4） [47.8～88.7]
1 標本 Wilcoxon 検定　p 値		p ＜ 0.001

※本剤投与開始後 4 週目の評価を解析対象とする。
ただし、本剤投与開始後 4 週目までに中止した症例は中止時の評価、追加投与例は追加投与移行時の評価とする。

⑦腎移植術前脱感作[23)]

抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者（CDC-T 陰性かつ FCXM-T 陽性）のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 1g/kg 体重を 7 日以内に計 4 回投与した。その結果、主要評価である本剤 4 回目投与翌日又は中止時における FCXM-T の陰性化率は 47.1%（8/17 例）であった。また、本剤投与開始 4 週後までの FCXM-T の最終陰性化率は 58.8%（10/17 例）であった。

表　本剤各回投与翌日の FCXM-T の陰性化率（FAS）

測定時点	例数	陰性化例数	陰性化率（%）
本剤 1 回目投与翌日	17	5	29.4
本剤 2 回目投与翌日	17	6	35.3
本剤 3 回目投与翌日	16	9	56.3
本剤 4 回目投与翌日	15	7	46.7
本剤 4 回目投与翌日又は中止時	17	8	47.1

表　FCXM-T の最終陰性化率（FAS）

例数	陰性化例数	陰性化率（%）	95%信頼区間（%）
17	10	58.8	32.9～81.6

⑧血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制[24)]

血清 IgG2 値が 80mg/dL 未満で、急性中耳炎及び下気道炎（急性気管支炎又は肺炎）を反復する患者 44 例（評価対象 33 例）に対して、本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標と

した有効率は 78.8%（26/33）であった。また、本剤投与期間中の急性中耳炎及び下気道炎（急性気管支炎及び肺炎）の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した。

表　本剤投与開始前後の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度（有効性解析対象集団）

登録感染症の種類	本剤投与開始前*1（回/月）	本剤投与期間*2（回/月）	本剤投与前後の比 [95%信頼区間]	t-検定
急性中耳炎（N = 21）	0.886±0.261	0.076±0.144	0.085 [0.008～0.163]	p = 0.0001
下気道炎（N = 7）	0.472±0.178	0.074±0.136	0.110 [0.000～0.297]	p = 0.0002
合計（N = 28*3）	0.782±0.301	0.075±0.140	0.092 [0.024～0.160]	p = 0.0001

平均値±標準偏差、N：被験者数
＊1：試験開始前 6 か月間の既往歴より算出
＊2：初回投与から最終投与 4 週後
＊3：副作用発現のため投与中止に至った 4 例及び本剤投与期間中に発症した下気道炎の検査所見の記載に不足が認められた 1 例を除いた例数

2）安全性試験：

該当資料なし

（5）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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

1-1）使用成績調査

川崎病の急性期（400mg/kg/日、5 日間投与）の使用成績調査結果の概要 [25]

目的		川崎病の急性期に対する効能又は効果、用法及び用量の承認に伴い、使用実態下での有効性及び安全性を確認する（再審査申請のための調査）。
調査方法	調査期間	1996 年 1 月 31 日～2000 年 1 月 30 日（4 年間）
	調査方法	プロスペクティブな連続調査方式
	調査対象	全国 304 施設から本剤が投与された 2,086 症例を収集した。 安全性解析対象症例は、契約期間外症例 31 例及び重複症例 11 例の計 42 例を除いた 2,044 例を対象とした。 有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から総合評価で「判定不能」の症例を除いた 1,963 例を対象とした。
	有効性の評価	心断層エコー、解熱効果及び安全性を総合的に評価し、「改善」、「不変」及び「悪化」で判定を行い、「不変」と「悪化」を無効として無効率を算出した。
	重点調査事項	①使用実態下での投与速度と副作用の発生頻度及びその種類 ②急性腎不全※) の発現状況
調査結果	安全性	安全性解析対象症例における副作用発現症例率は、10.96%（224/2,044 例）であった。
	有効性	有効性解析対象症例の無効率は、4.18%（82/1,963 例）であった。

調査結果	重点調査項目	①投与速度と副作用の発生頻度及びその種類 静注用人免疫グロブリン製剤の副作用発現頻度は、投与開始初期の投与速度と関係があると考えられることから、投与速度と副作用の発現頻度及びその種類について調査したが、その関係を明らかにすることはできなかった。 ②急性腎不全※) の発現状況 使用成績調査において異常所見（副作用を含む）並びに有害事象として急性腎不全※) が報告された症例はなかった。臨床検査値における BUN とクレアチニンについて投与前後の推移を検討したが、注目すべき変動は認められなかった。

※)重大な副作用を「急性腎不全」から「急性腎障害」へ変更したが、引用文献の記載のとおり、ここでは「急性腎不全」と記載している。

注)承認条件として実施中の試験の概要又は実施した試験の概要は、「Ⅴ．3．(6) 2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

1-2）製造販売後臨床試験

IVIG 再評価（重症感染症）のための市販後臨床試験 [26]

重症感染症における抗生物質との併用

重症感染症に対する静注用人免疫グロブリン製剤と抗生物質との併用効果を検証するために実施した再評価のための臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

IVIG 再評価（重症感染症）のための市販後臨床試験成績の概要 [26]

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、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 製剤と抗生物質との併用効果が検証された。 | | 有効率(有効以上) | χ^2 検定 | | IVIG・抗生物質併用群 | 61.5%(163/265) | $\chi^2=10.3$ | | 抗生物質投与群 | 47.3%(113/239) | $p<0.001$ | 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）、瘙痒感及び発熱が各 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、γ - GTP 上昇が各 1 件（0.3%）認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

2-1）実施予定の内容

①抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作（実施中）

承認条件：抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、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蓄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。

2-2）実施した試験

①川崎病

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。

川崎病の急性期（2g/kg 単回投与）の使用成績調査結果の概要 [27]

目的		川崎病の急性期に対する本剤の 2g/kg 単回投与での安全性及び有効性について、400mg/kg/日、5 日間投与と比較検討する。
調査方法	調査期間	2003 年 8 月 1 日～2006 年 7 月 31 日
	調査方法	プロスペクティブな中央登録方式
	調査対象	全国 384 施設から本剤が投与された 2,814 症例を収集した。 安全性解析対象症例は、登録期間外症例等の計 181 例を除いた 2,633 例を対象とした。 有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から適応外使用 2 例を除いた 2,631 例を対象とした。
	有効性の評価	冠動脈の心断層エコー所見、解熱効果等から総合的に判定し、「有効、無効、悪化、判定不能」で評価した。なお、評価対象症例からは判定不能症例を除外した。
	重点調査事項	① ショック又はショックが疑われる症状の発現と投与速度との関係 ② 心不全の発現頻度 ③ 溶血性貧血の発現状況
調査結果	安全性	安全性集計対象症例における副作用等発現症例率は 8.05%（212/2,633 例）であった。
	有効性	初回治療時の有効率：87.46%（2,170/2,481 例） 追加治療時の有効率：85.04%（324/381 例）
	重点調査項目	① ショック又はショックが疑われる症状の発現と投与速度との関係： 副作用発現症例率は1.86%（49/2,633例）で、このうち、用法及び用量に関連する使用上に記載している投与速度を超える速度で発現した症例は0.65%（17/2,633例）であった。 ② 心不全の発現頻度： 心不全を発現した症例は 0.23%（6/2,633 例；心不全 5 例、駆出率減少 1 例）であった。 ③ 溶血性貧血の発現状況： 溶血性貧血を発現した症例は 0.04%（1/2,633 例）であった。

②多発性筋炎・皮膚筋炎

承認条件：多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、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。

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）の特定使用成績調査結果の概要

目的		「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」に対する効能又は効果、用法及び用量の承認に伴い、本剤の投与前の治療状況、投与後の長期にわたる安全性及び有効性、併用薬であるステロイド投与量の推移、本剤の再投与時の有効性及び安全性等を確認する。（再審査申請のための調査）
調査方法	調査期間	2010年10月27日～2020年10月26日（10年間）
	調査方法	中央登録方式による全例調査方式
	調査対象	全国380施設から本剤が投与された1,337症例、4,745部を収集した。 安全性解析対象症例は、他剤投与症例3例、本剤の投与が確認できない症例1例、調査期間外症例2例、信頼性確保が得られなかった症例14例の計20例を除いた1,317例を対象とした。 有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から調査対象患者ではない症例17例、ステロイド薬未服などの症例37例、有効性調査項目が評価不能の症例2例の計56例を除いた1,261例を対象とした。
	有効性の評価	徒手筋力検査（MMT）スコアの変化量を主要評価項目とし、MMTで評価した筋力の合計点が治療開始直前に比べて5点以上増加した場合を「改善」、0～5点未満の増加を「不変」、減少した場合を「悪化」とした。なお、5点以上の増加を「改善」とする事から、未実施・一部実施の症例に加え治療開始直前の合計点が86点以上の症例は除外した。
	重点調査項目	①多発性筋炎及び皮膚筋炎と既承認効能又は効果における有害事象の発現状況の差異 ②皮膚症状に対する有効性及び安全性 ③本剤投与が合併症（間質性肺炎、悪性腫瘍等）に及ぼす影響 ④本剤投与後の長期にわたる有効性及び安全性 ⑤本剤投与後の併用薬であるステロイド投与量の推移 ⑥本剤投与後のステロイド剤に起因する有害事象の発現状況 ⑦本剤の再投与時の有効性及び安全性
調査結果	安全性	安全性解析対象症例における副作用発現割合は、10.93%（114/1,317例）であった。
	有効性	有効性解析対象症例の最終評価時（初回治療時）の改善率は61.5%（385/626例）であった。
	重点調査項目	①多発性筋炎及び皮膚筋炎と既承認効能又は効果における有害事象の発現状況の差異 本調査と既承認効能又は効果で実施した使用成績調査における副作用発現割合は、成人では、本調査で10.71%（137/1,279例）、特発性血小板減少性紫斑病で10.99%（10/91例）であった。 小児では、本調査で18.42%（7/38例）、川崎病の急性期で8.11%（524/6,458例）、特発性血小板減少性紫斑病で11.11%（4/36例）であった。

調査結果	重点調査項目	②皮膚症状に対する有効性及び安全性 安全性： 皮膚筋炎症例の本剤治療開始直前の皮膚所見別副作用発現状況は、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候、レイノー現象のいずれにおいても、本剤投与開始時の皮膚症状の有無により副作用発現割合に違いが出ることはなかった。 有効性： 皮膚筋炎症例の最終評価時の皮膚所見が「消失」「改善」の割合は、ヘリオトロープ疹 30.2%（138/457 例）、ゴットロン徴候 35.7%（164/460 例）、レイノー現象 4.8%（22/455 例）であった。 ③本剤投与が合併症（間質性肺炎、悪性腫瘍等）に及ぼす影響 急性間質性肺炎合併例 44.21%（42/95 例）に症状の増悪又は再発を認め、死亡率は 36.84%（35/95 例）であった。慢性間質性肺炎合併例 22.22%（46/207 例）に症状の増悪又は再発を認め、死亡率は 7.25%（15/207 例）であった。悪性腫瘍合併例の死亡率は 23.04%（50/217 例）であり、投与後新たに発現した 30 例を加えると死亡率は 25.51%（63/247 例）であった。 ④本剤投与後の長期にわたる有効性及び安全性 安全性： 初回投与時、再投与時ともに本剤投与開始から 1 週間までの副作用発現割合〔初回投与時 5.03%（66/1,312 例）、再投与時 3.66%（39/1,066 例）〕が高く、観察期間が伸長しても副作用発現割合が高くなることはなかった。 有効性： 投与回数毎の効果持続期間の中央値は、初回投与時は 126.5 日、再投与 1 回目は 128.0 日、再投与 2 回目は 127.0 日、再投与 3 回目は 91.0 日であった。 ⑤本剤投与後の併用薬であるステロイド投与量の推移 治療開始直前と治療開始 24 ヵ月後までの各評価時期の投与量の変化量は、1 カ月後−6.9mg、2 カ月後−11.1mg、6 カ月後−16.2mg、12 カ月後−19.8mg、24 カ月後−20.1mg であった。 ⑥本剤投与後のステロイド剤に起因する有害事象の発現状況 安全性解析対象症例を対象に、ステロイドが発現要因とされた有害事象の経時的発現状況を検討した結果、経時的変動は認められなかった。 ⑦本剤の再投与時の有効性及び安全性 安全性： 副作用発現割合は、初回投与時は 8.28%（109/1,317 例）、再投与 1 回目は 3.64%（30/429 例）、再投与 2 回目は 4.66%（9/193 例）、再投与 3 回目は 3.64%（4/110 例）であった。 有効性： 投与回数別の改善率は、初回投与時は 61.5%（385/626 例）、再投与 1 回目は 40.3%（77/191 例）、再投与 2 回目は 36.3%（29/80 例）、再投与 3 回目は 25.5%（12/47 例）であった。

③全身型重症筋無力症

承認条件：全身型重症筋無力症について、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。

全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）の特定使用成績調査結果の概要

目的		全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）に対する効能又は効果、用法及び用量の承認に伴い、本剤の使用実態下における副作用の発生状況、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因、重点調査事項を把握する。（再審査申請のための調査）
調査方法	調査期間	2011 年 9 月 26 日～2021 年 9 月 25 日（10 年間）
	調査方法	中央登録方式による全例調査方式
	調査対象	全国 437 施設から本剤が投与された 1,924 症例、7,660 部を収集した。安全性解析対象症例は、本剤の投与が確認できない症例 2 例、信頼性確保が得られなかった症例 9 例の計 11 例を除いた 1,913 例を対象とした。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から最終診断が全身型重症筋無力症以外の症例 15 例、本剤投与開始前にステロイド剤、免疫抑制剤のいずれも使用されていない症例 299 例、有効性に関する全ての調査項目が評価不能の症例 51 例、本剤投与開始以降の観察期間中に本剤の効果維持を目的に併用薬として免疫グロブリン製剤を使用した症例 41 例の計 406 例を除いた 1,507 例を対象とした。
	有効性の評価	QMG スコアの変化量及び QMG スコアの変化量に基づく改善度を指標とした。改善度の評価は、本剤投与開始前と最終評価時の QMG スコアの合計点を比較して、改善、不変、悪化で評価し、改善の割合を改善率とした。承認時までの臨床試験と同様に、3 点以上の減少を「改善」（臨床試験時は「有効」）とすることから、「不明・未記載」「部分実施」に加えて本剤投与開始前の QMG スコアの合計点が 2 点以下の症例は除外した。
	重点調査項目	① 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況 ② 本剤の再投与時の有効性及び安全性 ③ 本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）及び安全性
調査結果	安全性	安全性解析対象症例における副作用発現割合は、18.71%（358/1,913 例）であった。
	有効性	有効性解析対象症例の本剤投与開始前と各評価時期の変化量の平均値において、いずれも低下が認められた。 最終評価時（初回治療時）の改善率は 56.2%（307/546 例）であった。
	重点調査項目	① 肝機能障害に関連する有害事象の発現状況 本調査での肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は 12.75%（244/1,913 例）、副作用の発現割合は 8.83%（169/1,913 例）で、いずれも承認時まで（臨床試験時）の有害事象（39.13%）及び副作用の発現割合（34.78%）を上回ることはなかった。 ② 本剤の再投与時の有効性及び安全性 安全性： 副作用発現割合は、初回投与時は 14.90%（285/1,913 例）、再投与 1 回目は 10.15%（67/660 例）、再投与 2 回目は 10.43%（36/345 例）、再投与 3 回目は 5.94%（13/219 例）であった。 有効性： 投与回数別の改善率は、初回投与時は 56.2%（307/546 例）、再投与 1 回目は 35.4%（68/192 例）、再投与 2 回目は 30.4%（35/115 例）、再投与 3 回目は 37.8%（28/74 例）であった。

調査結果	重点調査項目	③本剤投与後の長期にわたる有効性（本剤の効果の持続性）及び安全性 安全性： 初回投与時、再投与時ともに本剤投与開始から 1 週間までの副作用発現割合〔初回投与時10.25%（196/1,913 例）、再投与時5.23%（108/2,065 例）〕が高く、観察期間が伸長しても副作用発現割合が高くなることはなかった。 有効性： 投与回数毎の効果持続期間の中央値は、初回投与時は 185.5 日、再投与 1 回目は 142.5 日、再投与 2 回目は 123.0 日、再投与 3 回目は 99.0 日であった。

(7) その他：

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

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
pH4 処理酸性人免疫グロブリン
pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2.薬理作用

（1）作用部位・作用機序：

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。
＜参考＞
重症感染症の場合：血液中及び感染病巣部において、各種病原体と結合し抗体による中和作用、オプソニン効果、補体共存下の殺菌作用を示す[28]。

（2）薬効を裏付ける試験成績：

1）抗体活性[29]

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（以下、IVIG）と同等であった。

2）オプソニン効果（*in vitro*）[28]

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 IVIG と同等であった。

①食菌促進効果

本剤のヒト好中球に対する食菌促進効果を IVIG と比較した結果、使用した両グロブリン製剤の最終濃度は 0.5、0.13、0.03%（w/v）であるが、個々の濃度において、細胞外生菌数の推移を比較してもそのパターンに差異は無く、両グロブリン製剤の好中球に対する食菌促進効果に有意差は認められなかった。

〔方法〕

グロブリン製剤：0.1mL
緑膿菌：0.1mL
補体：0.7mL
好中球：0.1mL

37℃，振盪
↓
サンプル採取→37℃，2日間培養→コロニー計算

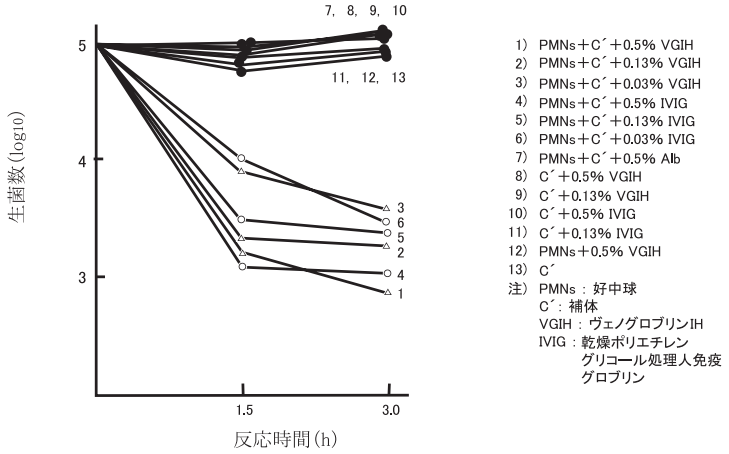


図　本剤の好中球に対する食菌促進効果

(*Ps.aeruginosa*)

②殺菌促進効果

本剤のヒト好中球に対する殺菌促進効果をIVIGと比較した。その結果、使用した両グロブリン製剤の最終濃度は0.5、0.05%（w/v）であるが、個々の濃度において、総生菌数の推移を比較してもそのパターンに差異は無く、両グロブリン製剤の好中球に対する殺菌促進効果に有意差は認められなかった。

〔方法〕

グロブリン製剤:0.1mL
黄色ブドウ球菌:0.1mL
補体:0.7mL
好中球:0.1mL

37℃, 振盪
↓
サンプル0.5mL採取→37℃, 2日間培養→コロニー計算

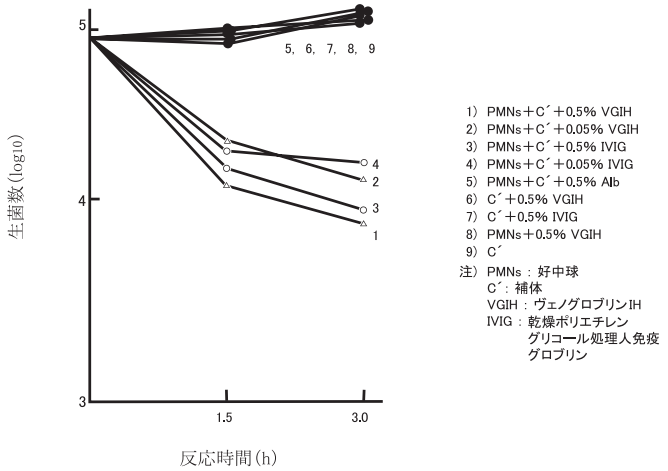


図　本剤の好中球に対する殺菌促進効果

(*Staph.aureus*)

3）補体共存下の殺菌効果（*in vitro*）[28]

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 IVIG と同等であった。

〔目的〕

本剤のモルモット補体共存下における殺菌活性を IVIG と比較した。

〔方法〕

グロブリン製剤：0.2mL
大腸菌：0.2mL
補体：0.6mL
} 37℃，1時間振盪
↓
サンプル0.5mL採取→37℃，2日間培養→コロニー計算

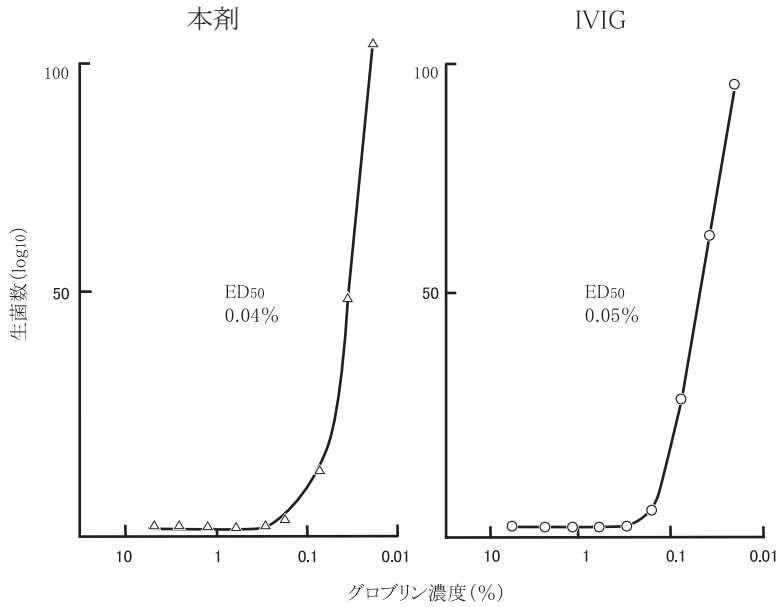


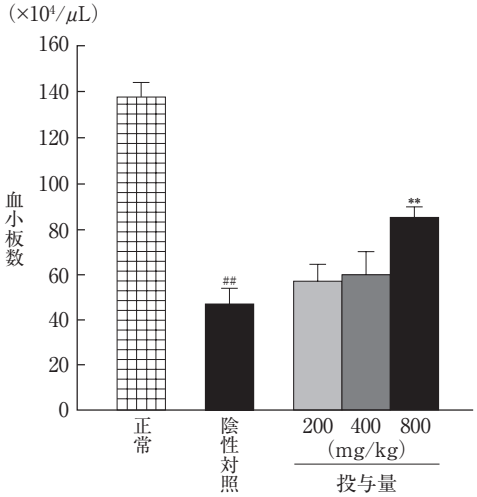
図　本剤の補体共存下における殺菌効果

〔結果〕

本剤の ED_{50} 値は 0.04%、IVIG のそれは 0.05%であり、両グロブリン製剤間に有意差は認められなかった。

4）血小板減少抑制効果[30]

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）モデルマウスにおいて、用量依存的に血小板数の減少が抑制された。



平均±標準誤差(n=10)
: p<0.01 vs. 正常群(t-検定),
** : p<0.01 vs. 陰性対照群(Dunnett検定)

5) マウス川崎病様心動脈炎に対する効果 [31]

川崎病様心血管炎モデルマウスに、マウスより精製したマウス IgG を投与して、心臓血管病変発生の防止及び病変改善の有無を検討したところ、マウス IgG により血管炎の発現が抑制された。

〔方法〕

6 週齢マウス（雌）にマウスあたり 0.007mg/g 体重の *Lactobacillus casei* 細胞壁抽出物（LCWE）を腹腔投与して心血管炎を誘導した。マウス IgG を LCWE 投与 4 時間前、同時、LCWE 投与 4 時間後に 1mg/g 体重静脈投与し、心臓を摘出後、HE 染色によって病変を観察した。

心病変は、主として心内膜炎、心筋炎、冠状動脈炎、心筋内動脈炎、大動脈起始部炎、心外膜炎からなるため、各心病変の軽重の程度を mild : 1 点、moderate : 2 点、severe : 3 点として算出し、その総和をもって心病変のスコアとした。

グループ	マウス IgG 投与時間（時間）			心病変スコア（点）
	−4	0	+4	
1	−	LCWE	−	3.00±1.37 (n = 20)
2	−	LCWE	マウス IgG	2.00±1.07 (n = 8)
3	−	LCWE ＋マウス IgG	−	1.63±1.02 (n = 16)* p = 0.003
4	マウス IgG	LCWE	−	1.20±1.32 (n = 15)* p = 0.008
5	−	マウス IgG	−	0.37±0.68 (n = 19)* p < 0.0001

＊：グループ 1 に対して Wilcoxon-Mann-Whitney の両側検定により 5%以下の危険率で有意差あり

6) 筋炎に対する効果 [32]

遺伝子組換え C protein で誘導（免疫）したマウス筋炎モデルにおいて、プレドニゾロン（PSL）と本剤との併用群は PSL 単独投与群に比べ筋組織への炎症細胞浸潤の抑制が認められその作用は相加的であった。

〔方法〕

遺伝子組換え C Protein（マウス）で免疫したマウス筋炎モデルに以下の処置を施した。

・PSL を計 14 回経口投与(1、3、10 mg/kg/day)：PSL 単独投与群
・PSL を計 14 回経口投与(1、3、10 mg/kg/day)及び本剤を投与（400mg/kg/day×5d)：PSL・本剤併用群
・PSL を計 14 回経口投与(1、3、10 mg/kg/day)及び生理食塩液投与：生理食塩液投与群
・本剤のみ投与（400mg/kg/day×5d)：本剤単独投与群

それぞれの投与群の免疫 21 日後の病理組織所見を 5 段階のグレードに分類し、そのグレードを筋炎スコアとして数値に変換し、個体ごとに左右の大腿四頭筋及び大腿屈筋の 4 ヵ所の総和を筋炎スコアとして集計した。

〔結果〕

PSL・本剤併用群では PSL 単独投与に比べて筋炎スコアは低値を示し、二元配置分散分析により、本剤を上乗せすることによる効果が認められた。また、本剤と PSL の交互作用はなく、両薬剤の作用は相加的であることが示唆された。

7）実験的重症筋無力症に対する効果 [33)]

重症筋無力症では、アセチルコリン受容体（AChR）に対する自己抗体が補体系を活性化し、神経筋接合部における刺激伝達が阻害されると考えられる。シビレエイ由来 AChR をラットに免疫した実験的自己免疫性重症筋無力症（EAMG）モデルにおいて、本剤はラットの歩行機能の低下を改善した。次に、EAMG モデルのラット血清を移入した別のラットでは、歩行機能が低下するとともに、大腿筋病理組織の AChR へのα-ブンガロトキシン*の反応性低下及び C3 補体の沈着が観察された。一方、血清の移入と同時に本剤 400mg/kg を投与したラットでは、歩行機能の低下及び AChR への C3 補体の沈着が抑えられた。

＊　α-ブンガロトキシン：ヘビ毒であり、AChR に結合する性質を持つ。

8）抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果 [34)]

マウス HLA-A2 高感作モデルにおける本剤の脱感作作用（用量依存性試験）

HLA-A2 発現 Tg マウスの皮膚移植による HLA-A2 高感作モデルを作製し、本剤の脱感作作用について検討した。多検体蛍光ビーズ測定装置 Luminex を用いた抗体検査において、HLA-A2 高感作モデルの血清中に抗 HLA-A2 抗体量の増加を認めた。本剤は、増加した抗 HLA-A2 抗体量を用量依存的に減少させ、1g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与において有意差を認めた。

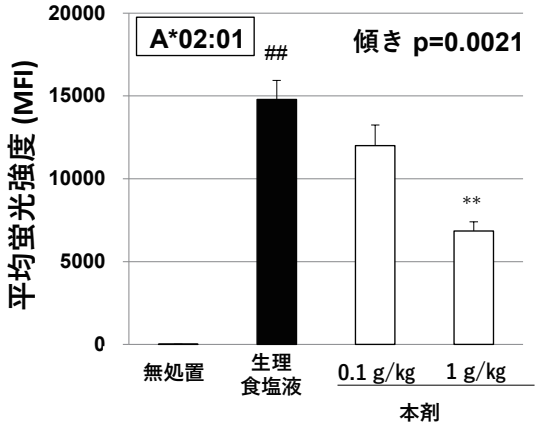


図 1　HLA-A2 高感作モデルにおける本剤の抗ドナー特異的抗体量の減少効果

グラフは、平均蛍光強度（MFI）の平均値±標準誤差で示した。
無処置群（n=4）, 生理食塩液群及び本剤の各用量群（各群 n=8）
##p<0.01 vs. 無処置群（Student の t 検定）
**p<0.01 vs. 生理食塩液群（Dunnett 多重比較）
直線回帰分析（0.1g/kg 群及び 1g/kg 群）の傾きの p 値をグラフ中に示した。
*HLA 型は、解析ソフトの出力に従い、4 桁のアリル♯で表記した［例 A*02:01］
（♯同一の血清学的 HLA 型でアミノ酸変異を伴うサブタイプを示す）。

また、リンパ球クロスマッチ検査として実施した CDC Assay において、HLA-A2 高感作モデルの血清は、HLA-A2 を発現しているヒト T リンパ芽球株化細胞（CCL-120.1 細胞）に対して CDC を誘導した。本剤は、CDC 陽性率を用量依存的に低下させ、1g/kg の用量で移植 13 日後から 4 日間連続静脈内投与において有意差を認めた。

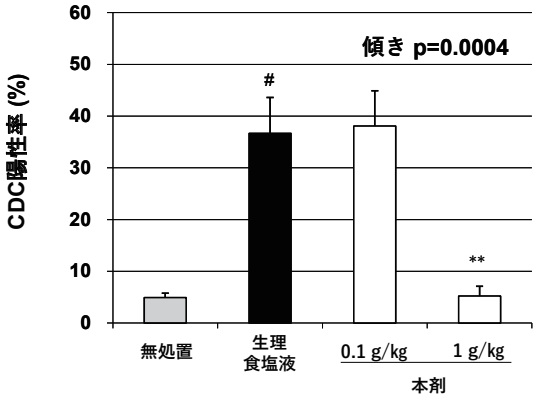


図 2　HLA-A2 高感作モデルにおける本剤の CDC 陽性率低下作用

グラフは、CDC 陽性率（%）の平均値±標準誤差で示した。
無処置群（n=4）, 生理食塩液群及び本剤の各用量群（各群 n=8）
#p<0.05 vs. 無処置群（Student の t 検定）
**p<0.01 vs. 生理食塩液群（Dunnett 多重比較）
直線回帰分析（0.1g/kg 群及び 1g/kg 群）の傾きの p 値をグラフ中に示した。

9) IgG2 による細菌数の減少促進効果 [35)]

ヴェノグロブリン IH（以下、VGIH）を添加した場合には、0.04～0.33mg/mL において濃度依存的に好中球への取り込み菌数が増加しており、IgG2 は好中球の貪食作用を促進するとともに、マウス血液中からの細菌数の減少を早めた。

〔方法〕

肺炎球菌 SP-23 株の菌液（1×10^7cfu/mL）と VGIH あるいは IgG2-D（VGIH の IgG2 含量を約 4 分の 1 以下に低下させたもの）を 100μL ずつ混合して振盪しながら 37℃で 30 分間インキュベートし、更に 100μL のヒト好中球液（2×10^7 個/mL）を加えて 60 分間インキュベートした後、好中球に取り込まれた菌数を計測した。

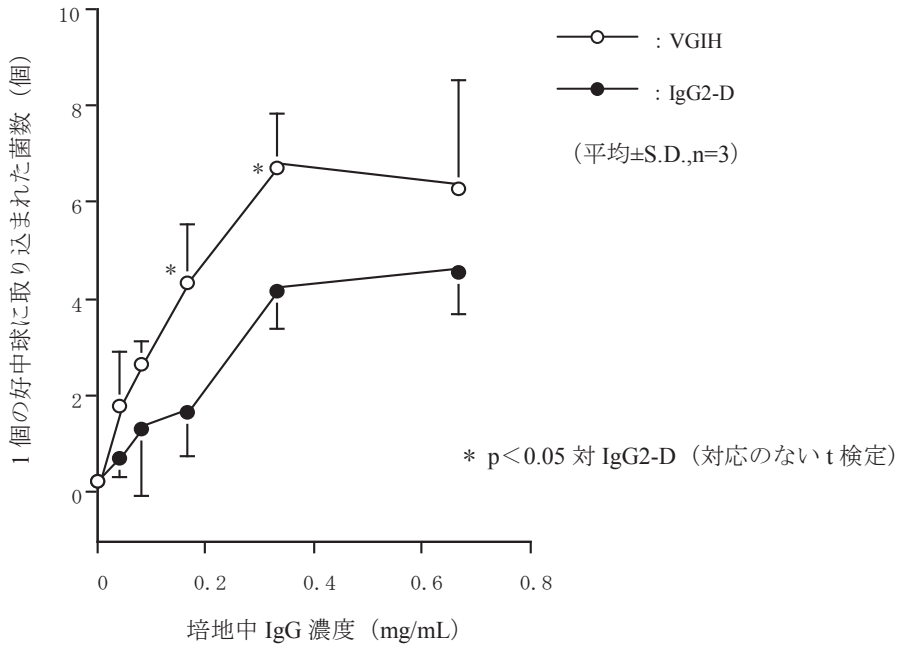


図　VGIH と IgG2-D の肺炎球菌 SP-23 株に対するオプソニン作用（貪食促進作用）

〔方法〕

IgG2-D あるいは VGIH を肺炎球菌 SP-23 株の菌体懸濁液と混合し、37℃で 1 時間インキュベート後、マウスの静脈内に接種した（3.65×10^4cfu/mouse）。20 分後に採血して、一定量の血液希釈液を寒天培地にて培養し、2 日後に生じたコロニー数から血液中の菌数を求めた。

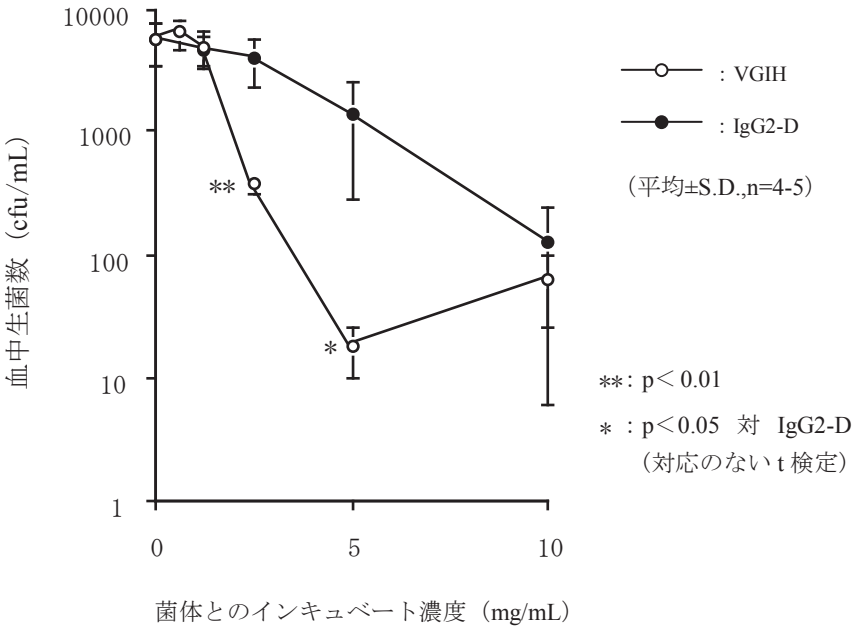


図　VGIH と IgG2-D の肺炎球菌 SP-23 株のマウス血液中からの消失作用

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1.血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

・低並びに無ガンマグロブリン血症：血清 IgG トラフ値を 500mg/dL 以上に維持することが望ましい[7]。
・重症感染症、ITP、川崎病：該当資料なし

低並びに無ガンマグロブリン血症患者における本剤及びヴェノグロブリン-I（以下、IVIG）両製剤投与後の血中濃度推移について検討した結果、血中濃度推移より求めた血中半減期は、本剤で 27±3 日、IVIG で 28±6 日と、両製剤間に差は無く、同じ薬物動態を示していた[36]。

＜参考＞動物での体内動態
本剤と IVIG の吸収・分布・代謝・排泄での同等性につき検討した。

1) ラットにおける単回投与試験[37]
^{125}I-標識体投与後 28 日目までの血漿の放射能中、IgG 保持率は 94～99%、麻しん抗体活性保持率は 76～89%であったことから、生体中の放射能の推移は IgG そのものの推移であると判断した。本剤の血中半減期は IVIG のそれとほとんど差は無く、放射能による血中半減期は 10.27 日であり、ヒト IgG 量及び麻しん抗体活性による血中半減期は放射能のそれとほぼ同じであった。投与後、各臓器中の放射能は血漿中のそれと相関して減少し、特に蓄積する臓器も認められなかった。

2) ラットにおける連続投与試験[37]
最終投与後の血中半減期（放射能）は単回投与のそれとほぼ等しく 10.7 日であり、また、各臓器中の放射能は単回投与のそれと同様に推移し、連続投与による蓄積傾向はなかった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「7. 相互作用」の項を参照のこと。

2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) **吸収速度定数**：
該当資料なし

(3) **消失速度定数**：
低並びに無ガンマグロブリン血症患者における半減期は、約 27±3 日だった[36]。

(4) **クリアランス**：
該当資料なし

(5) **分布容積**：
該当資料なし

(6) **その他**：
該当資料なし

3.母集団（ポピュレーション）解析

(1) **解析方法**：
該当資料なし

(2) **パラメータ変動要因**：
該当資料なし

4.吸収

該当しない（本剤は静注用製剤である）

5.分布

(1) **血液－脳関門通過性**：
該当資料なし

(2) **血液－胎盤関門通過性**：
該当資料なし
＜参考＞
一般に免疫グロブリン G は血液－胎盤関門を通過することが知られている[38]ので、静脈内投与された本剤も胎盤関門を通過すると考えられる。
＜参考＞動物での体内動態
妊娠ラットにおける胎児移行試験[37]
母体血中及び臓器中の放射能は時間とともに低下したが、胎児及び胎児血液の放射能は逆に上昇し、また、妊娠 13 日目の投与より 19 日目の投与の方が放射能の上昇は速やかで、19 日目の投与 1 日後では全胎児に投与放射能の 12%が移行し、その胎児中放射能の 55%がヒト IgG の形態を有していた。

(3) **乳汁への移行性**：

該当資料なし

＜参考＞動物での体内動態

授乳ラットにおける乳汁移行試験[37)]

乳汁への放射能の移行は速やかで乳汁中最高濃度到達時間は 6 時間（乳汁/血漿比は 0.3）であり、その後ほぼ一定のレベル（0.2）を維持した。

また、乳汁中の放射能中 IgG の割合は 82～89%であった。投与 7 日目における乳児血漿には投与放射能の 3.2%が移行していた。

(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＞動物での体内動態

本剤と IVIG の吸収・分布・代謝・排泄の同等性につき検討した。

1) ラットにおける単回投与試験[37)]

^{125}I-標識体投与後 28 日目までの血漿の放射能中、IgG 保持率は 94～99%、麻しん抗体活性保持率は 76～89%であったことから、生体中の放射能の推移は IgG そのものの推移であると判断した。本剤の血中半減期は IVIG のそれとほとんど差は無く、放射能による血中半減期は 10.27 日であり、ヒト IgG 量及び麻しん抗体活性による血中半減期は放射能のそれとほぼ同じであった。投与後、各臓器の放射能は血漿中のそれと相関して減少し、特に蓄積する臓器も認められなかった。

2) ラットにおける連続投与試験[37)]

最終投与後の血中半減期（放射能）は単回投与のそれとほぼ等しく 10.7 日であり、また、各臓器中の放射能は単回投与のそれと同様に推移し、連続投与による蓄積傾向はなかった。

(6) **血漿蛋白結合率**：

該当しない

6.代謝

(1) **代謝部位及び代謝経路**：

該当資料なし

＜参考＞

通常の体内免疫グロブリンと同様に、網内系により代謝され、異化されると考えられる[39)]。

(2) **代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率**：

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活性比、存在比率：

該当資料なし

7.排泄

該当資料なし

＜参考＞

^{131}I 標識乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを家兎に投与し尿中排泄を検討した。その結果、投与された放射活性の約 75%が静注後 96 時間以内に尿中に排泄されたが、ほとんどがたん白と結合した形ではなかった[40]。

8.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9.透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

＜参考＞

腹膜透析では腹膜の透過性亢進状態（例えば腹膜炎の存在下）では透析液への移行が増加することが考えられる。

血液透析：該当資料なし

＜参考＞

本剤の主成分である免疫グロブリン G は分子量 15～16 万の高分子たん白であり、血液透析によっては除去されないと考えられる。

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

1.警告内容とその理由

1. 警告

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。

＜解説＞

一般的に、移植領域においては専門知識及び技術が不可欠であり、本剤を使用する場合には、個々の患者の年齢及び状態に応じて投与量及び投与間隔を調整し、腎移植患者を管理する必要がある。腎移植に精通している医師でないと患者の管理が難しいと考えることから設定した。

2.禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

2.2 遺伝性果糖不耐症の患者［本剤の添加剤 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。］

＜解説＞

2.1 静注用人免疫グロブリン製剤投与により血圧降下、アナフィラキシーを来すことがある。このような症状は、通常投与開始 1 時間以内に起こるといわれており、一度ショックを起こした患者に再投与した場合、再度ショック等の過敏症状が起こるおそれが考えられることから設定した。

2.2 本剤には、添加物として D-ソルビトールが約 5%含有されている。D-ソルビトールは体内でフルクトース（果糖）からフルクトース-1-リン酸（F-1-P）に代謝されるが、遺伝性果糖不耐症の患者は、F-1-P を分解する酵素（アルドラーゼ B)が先天的に欠損しているため、体内で F-1-P が蓄積し、嘔気・嘔吐、低血糖症などの症状が発現するおそれがある。

我が国では、遺伝性果糖不耐症はこれまでに 3 家系 5 症例が報告されているに過ぎない極めて稀な疾患である（欧州では 20,000～23,000 人に 1 人の頻度と報告されている）。これまで本剤投与と遺伝性果糖不耐症との関連性が疑われる症例報告は入手していないが、海外で市販されている D-ソルビトールを添加物として含有している静

注用人免疫グロブリン製剤並びにD-ソルビトール含有輸液の添付文書表示に準拠して設定された（平成18年8月11日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）。

3.効能又は効果に関連する注意とその理由

「V．治療に関する項目」を参照すること。

4.用法及び用量に関連する注意とその理由

「V．治療に関する項目」を参照すること。

5.重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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、理解を得るよう努めること。

8.2 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、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIV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。

8.2.1 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。［9.1.5、9.1.6、9.5参照］

8.2.2 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。

8.3 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。

8.4 急性腎障害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こと。［11.1.4 参照］

〈特発性血小板減少性紫斑病〉

8.5 本剤による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。

8.6 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。

〈天疱瘡、水疱性類天疱瘡〉

8.7 本剤による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。

〈川崎病の急性期〉

8.8 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。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善、全身型重症筋無力症〉

8.9 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化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、安全性は確立していない。

〈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）〉

8.10 本剤による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。

8.11「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」の用法・用量で本剤を反復投与した場合の有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

8.12「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）の運動機能低下の進行抑制」を目的として用いる場合、臨床症状の観察を十分に行い継続投与の必要性を確認すること。また、本剤の投与開始後にも運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる等、本剤による効果が認められない場合には、本剤の継続投与は行わず、他の治療法を考慮すること。

8.13「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）の運動機能低下の進行抑制」を目的として本剤を継続投与した結果、運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

〈ギラン・バレー症候群〉

8.14 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。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

8.15 大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。

＜解説＞

8.1 特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族等に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている（平成 15 年 5 月 15 日付厚生労働省医薬局長通知）。

8.2.1 本剤は、原料血漿のスクリーニング、製造工程でのウイルス不活化・除去処理等を行っているが、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り、感染の可能性を否定できない。このことから、

平成 8 年 11 月 11 日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき、全ての血漿分画製剤において注意喚起している[47]。

＜参考＞
製造工程のウイルス不活化・除去能を評価するために、GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）適合施設である第三者研究機関において、ウイルスクリアランス試験を実施している。また、本剤についての感染症関連検査の実施状況は次のとおり。

本剤の感染症関連検査の実施状況（2025 年 6 月現在）

検査項目		日本赤十字社にて実施	当機構にて実施	
		原料血漿（献血血液）	原料プール血漿	最終製品
肝機能	ALT	○		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○		
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○	○	
HBV	HBs 抗原	○	○	
	抗 HBc 抗体	○注 2)		
	HBV-DNA 注 1)	○	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○	○	
	HCV-RNA 注 1)	○	○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○	○	
	HIV-RNA 注 1)	○	○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19 抗原	○		
	B19-DNA 注 1)			○
HAV	HAV-RNA 注 1)			○
HEV	HEV-RNA 注 1)			○

注 1) 核酸増幅検査（NAT）により実施
注 2) 抗 HBc 抗体 1.0 未満又は抗 HBs 抗体 200mIU/mL 以上のとき「適合」

8.2.2 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 等の伝播リスクを完全には排除できないことから、全ての血漿分画製剤において注意喚起している。

8.3 ABO 式血液型について、人は自然抗体として次のような血液型抗体を生まれつき保有している。

血液型	保有する血液型抗体	血液型	保有する血液型抗体
A 型	抗 B 抗体	AB 型	なし
B 型	抗 A 抗体	O 型	抗 A 抗体、抗 B 抗体

これらの血液型抗体は、IgM 及び IgG に属している。このうち、IgM 型の抗体は静注用人免疫グロブリン製剤の製造工程で排除されるため、静注用人免疫グロブリン製剤中にはほとんど混入しないが、IgG 型の抗体はそのまま製剤中に残存することになるため、静注用人免疫グロブリン製剤には、抗 A 及び抗 B 抗体を主とする抗赤血球抗体が含有されている。

したがって、静注用人免疫グロブリン製剤をO型以外の患者に投与すると、理論上、直接クームス試験の陽性化及び溶血性貧血を来すおそれがある。
抗A抗B抗体による溶血は、基本的には投与量に比例して進行するものと考えられ、静注用人免疫グロブリン製剤の大量投与により溶血性貧血を来した症例が報告されたことから、平成元年9月8日付薬安第130号に基づきITPの適応を有する静注用人免疫グロブリン製剤に本注意事項を追記した[41]。

8.5 ITPに対する免疫グロブリン補充療法は、8割以上の症例に有効であるとされているが、その効果は一時的である。このことから、外科的処置や出産などで計画的に血小板増加を図る必要がある時に使用するよう留意すべきと考えられる。

8.6 一般に小児に好発する急性ITPは数ヵ月以内に自然治癒するといわれていることから設定した。

8.7 本剤の天疱瘡及び水疱性類天疱瘡に対する作用機序として、B細胞の抑制に伴う抗体産生の低下、自己抗体の異化促進などが推測されているものの、明らかにはされていない[42]。そのため、本剤による治療は原因療法ではなく対症療法である旨の注意喚起を設定した。

8.8 急性期川崎病治療の目的はいかに冠動脈瘤の発生を防ぐかであり、川崎病に対する静注用人免疫グロブリン（IVIG）の初回投与で症状改善が認められなかった場合、追加のIVIG投与が推奨されている。しかしながら、安易な追加投与は控え、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よう注意を促すため設定した。

8.9 多発性筋炎・皮膚筋炎の治験において本剤が再投与された症例は2症例と極めて少なく、また全身型重症筋無力症の臨床試験では再投与について検討していないため、有効性・安全性の情報が少ないことから、治療上の有益性と危険性を十分考慮し、明らかな症状の悪化が認められた場合に限り再投与を考慮するよう設定した。

8.10 、8.11 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）の治療において、その治療は対症療法であること及び反復投与での有効性・安全性は確立されていないことを注意喚起するために設定した。

8.12「運動機能低下の進行抑制」の治療中の注意点と、運動機能低下の再発・再燃が繰り返し認められる患者に対しては投与を継続するのではなく、他の治療法を考慮する旨を記載した。

8.13「運動機能低下の進行抑制」の治療により運動機能低下の再発・再燃が認められなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮する旨を記載した。

8.14 ギラン・バレー症候群の診療ガイドライン等で、ギラン・バレー症候群に対して静注用免疫グロブリン療法を行った場合、一旦は症状が改善されるものの再燃を認めることがあるとされている[43]。再燃した場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮するよう注意喚起するために設定した。

8.15「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対して本剤を用いる場合、総投与量が最大4,000mg（80mL）/kg体重と多く、また、腎機能が低下している患者に投与することから、循環負荷による影響が懸念されるため、水分管理に関する注意を追記した。

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 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。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

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。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。［9.8、11.1.7 参照］

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

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。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。［11.1.7 参照］

9.1.5 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。［8.2.1 参照］

9.1.6 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。［8.2.1 参照］

9.1.7 心機能の低下している患者

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。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。［11.1.8 参照］

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

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。［11.1.4 参照］

＜解説＞

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に、本剤を再投与した場合、過敏症状を来すおそれがある。

9.1.2 IgA 欠損症の人は IgA を産生しないことから、体内にヒト由来の IgA が入るとこれを異物（抗原）として認識し、抗 IgA 抗体が産生される可能性がある。現在の静注用人免疫グロブリン製剤は微量の IgA を含んでおり、それを投与することによって抗原抗体反応に基づくアレルギー反応を起こすおそれがある[44)]。

9.1.3 、9.1.4 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者、及び血栓塞栓症の危険性の高い患者に対する静注用人免疫グロブリン製剤の大量療法症例において、血栓塞栓症（脳梗塞、心筋梗塞等）が発現したとする報告があることから設定した。静注用人免疫グロブリン製剤投与による血液粘度の上昇が血栓塞栓症発現の要因の一つとして考えられる[45, 46)]。

9.1.5 、9.1.6 血液凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢの投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある[48~50]。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある[51]。

本剤の製造工程には、ウイルスの不活化・除去に効果のある複数の工程を導入しているが、本剤からのヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を起こす可能性が否定できない。このことから平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき、全ての血漿分画製剤において注意喚起している[47]。

9.1.7 静注用人免疫グロブリン 1g/kg/日の 2 日間投与で心不全がみられたとの報告があること[52]、また、大量投与により循環血液量過多が想定されることから、心機能の低下している患者には心不全の発症に十分注意する必要があるために設定した。

(2) 腎機能障害患者：

> 9.2 腎機能障害患者
>
> 腎機能を悪化させるおそれがある。［11.1.4 参照］

＜解説＞

これまで静注用人免疫グロブリンの投与により急性腎不全を来したとする報告がされていることから設定した（平成 7 年 9 月 1 日付厚生省薬務局安全課事務連絡）[53~59]。

平成 29 年 3 月 14 日付厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡[60] により「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更した。

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

> 9.5 妊婦
>
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。［8.2.1 参照］

＜解説＞

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には重篤な症状を招く可能性があることから、全ての血漿分画製剤において注意喚起している。(9.1.5、9.1.6 の解説を参照)

(6) 授乳婦：

設定されていない

(7) 小児等：

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 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。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。［7.1、7.2 参照］

〈川崎病の急性期〉

9.7.2 投与後の観察を十分に行うこと。特に 1 歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST、ALT 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。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作〉

9.7.3 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能又は効果〉

9.7.4 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

9.7.1 特に、小児等にショックの発現が多くみられていることから、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必要があるため設定した。

9.7.2 本剤の川崎病の効能に対する使用成績調査の集計解析の結果、1 歳未満の川崎病の乳幼児において、肝機能障害の発現率が高い傾向が認められた（下表参照）。川崎病患児においては、原疾患による肝機能障害が認められる例があること、また、殆どの症例でアスピリンや抗生物質等が併用されている状況から、本剤投与との関連性は明確ではないものの、注意すべき情報として平成 13 年 7 月 4 日付事務連絡に基づき設定した。

表　年齢別「肝臓・胆管系障害」副作用発現状況（川崎病使用成績調査〈抜粋〉）

	＜ 6 ヵ月	＜ 1 歳	＜ 2 歳	＜ 5 歳	5 歳≦	合計
調査症例数	262	373	513	690	206	2,044
肝臓・胆管系障害 (%)	26(9.92)	29(7.77)	15(2.92)	10(1.45)	6(2.91)	86*(4.21)

＊AST 又は ALT が 500 IU/L 以上に達した例は 5 例。

9.7.3「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対して用いる場合、静注用人免疫グロブリン製剤の小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

9.7.4「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能又は効果」に対して用いる場合、静注用人免疫グロブリン製剤の低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・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。［9.1.3、11.1.7 参照］

＜解説＞

高齢者に対する一般的注意として設定した。

静注用人免疫グロブリンの大量療法において脳梗塞・心筋梗塞等が発現したとする症例が報告されている。静注用人免疫グロブリンの大量療法で梗塞・血栓症発現に留意すべき患者として、血管障害又はその既往のある患者、高齢者、血管障害を有する高齢者などがあげられていることから設定した（9.1.3、9.1.4 の解説を参照）。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 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 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、多発性筋炎・皮膚筋炎、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（CIDP）、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、腎移植術前脱感作における大量療法（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。

＜解説＞
人免疫グロブリン製剤中には、原料血漿の供血者が保有している各種病原体に対する抗体が含有されている。したがって、本剤に含有される免疫抗体によって、生ワクチンの効果が干渉されることが考えられる。
筋注用人免疫グロブリンを投与すると麻疹ワクチンに対する抗体反応が低下することが知られており、このことは静注用人免疫グロブリン製剤でも同様の作用を示すことが考えられる。
生ワクチンの接種は、免疫グロブリン製剤投与の 14 日前、又は免疫グロブリン製剤投与後 3 ヵ月後に行うよう米国 CDC（疾病管理センター）で推奨されている。もし、生ワクチン接種後 14 日以内に免疫グロブリン製剤を投与しなければならない場合には、免疫グロブリン投与 3 ヵ月後に生ワクチンを再接種するよう推奨されている。
静注用人免疫グロブリンの大量療法（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 ヵ月以上延期する。麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種については、抗体検査が陰性化しても、微量の抗体の残存があった場合に、弱毒化した麻疹ワクチンウイルスの感染を不完全に阻止するなど通常と異なった免疫反応を起こす可能性があることなどから、11 ヵ月以上延期するのがよいとされている。しかし、これは本人に感染の危険がなければという前提条件がついており、最終的には流行状況を的確に把握して、いかに個人を保護するかを考慮して、接種時期を決定する必要がある。
なお、不活化ワクチンについてはガンマグロブリン投与患者も接種可能とされており、不活化ワクチンとの相互作用は特段無いものと考えられる [61~65]。

8.副作用

11. 副作用
次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（2.0%）
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。

11.1.2 肝機能障害（1.1%）**、黄疸**（頻度不明）
AST、ALT、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。

11.1.3 無菌性髄膜炎（0.2%）
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。

11.1.4 急性腎障害（0.9%）

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。［8.4、9.1.8、9.2参照］

11.1.5 血小板減少（0.2%）

11.1.6 肺水腫（0.2%）

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。

11.1.7 血栓塞栓症（0.6%）

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。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。［9.1.3、9.1.4、9.8参照］

11.1.8 心不全（頻度不明）

主として大量投与例で、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。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。［9.1.7参照］

＜解説＞

11.1.1 本剤の投与によりショック等が発現することがあるので、本剤投与開始後の経過を十分観察することが必要であることから設定した。

11.1.4 これまで静注用人免疫グロブリンの投与により急性腎不全を来したとする報告がされていることから設定した（平成7年9月1日付厚生省薬務局安全課事務連絡）[43～45, 48～51]。

平成29年3月14日付厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡[60]により「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、汗疱	蕁麻疹、顔面潮紅、局所性浮腫、瘙痒感	全身発赤、水疱
精神神経系		頭痛、振戦	不穏	痙攣、傾眠、意識障害、しびれ、不機嫌
循環器		顔色不良、血圧上昇	四肢冷感	徐脈
肝臓	肝機能検査値の異常（AST、ALT、γ-GTP、Al-Pの上昇等）			

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
呼吸器			咳嗽、喘息様症状、口腔咽頭不快感	低酸素血症
消化器		悪心、嘔吐	下痢、腹痛	
血液		白血球減少、好中球減少	好酸球増多、フィブリンDダイマー増加	溶血性貧血
投与部位			静脈炎、血管痛、注射部位反応(腫脹、紅斑等)	
その他		発熱、悪寒・戦慄、倦怠感、CK上昇	体温低下、背部痛、頚部痛、ほてり	四肢痛、関節痛、低ナトリウム血症

9.臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（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、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの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。

＜解説＞

人免疫グロブリン製剤には、多くの献血者（供血者）からの血漿を原料としているため、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いる。製剤の投与後に梅毒等の抗体が陽性を示すことが知られていることから、人免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者が上記のように抗体陽性になる可能性があることに関して昭和63年6月16日付薬安第64号により、人免疫グロブリン製剤に共通する「使用上の注意」として記載するように通知された。

加えて製剤中には各種自己抗体も含まれており、製剤投与後の血中にこれらの抗体も一時的に検出されることがある。静注用人免疫グロブリン製剤の大量投与を行う効能又は効果が追加されたこと等により、製剤投与後に抗GAD抗体等の自己抗体が検出されたとする報告を集積している。そのため、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に加えて、自己抗体が含まれることを追記した。本剤の投与後に、一過性に各種感染性の病原体又はその産生物質の他、各種自己抗体の検査で陽性を示す可能性があるので、投与後の臨床診断には注意を要する。

なお、各製剤によって、効能又は効果や用法及び用量が異なるが、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と同様に、全ての人免疫グロブリン製剤において、製剤中に各種自己抗体が含まれていることを注意喚起することとした。

10.過量投与

設定されていない

＜参考＞

大量投与時に血液粘稠度が増加したとの報告がある[45)]。

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他剤との混合注射を避けること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 室温程度に戻した後投与すること。

14.2.2 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。

14.2.3 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

14.2.4 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。

14.2.5 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。

＜解説＞

14.1.1 本剤を他の注射剤と混合した場合、配合変化を起こすおそれがあるので他剤との混合注射をさける必要があることから設定した。

14.2.1 本剤を冷蔵庫から取り出した後、直ちに投与した場合、生体側が過敏に反応することが考えられることから設定した。

＜参考＞（機構内試験結果より）

5℃の冷室に保存していた本剤（100mL）を 25℃の部屋に静置した場合、液温が 20℃以上になるまでの時間は約 80～90 分を要する。

なお、本剤を冷所から取り出して、直ちに室温下（25±3℃）で輸液セット内に薬液を充填した場合、3 分以内に針先の薬液温度は 20℃以上となる。

14.2.2 生物学的製剤基準において添付文書等で「不溶物のあるものは使用してはならない」旨表示するよう規定されていることから設定した。

14.2.3 シリコンオイルが内壁に塗布されているシリンジを用いて静注用グロブリンを投与する際、シリンジ内に浮遊物が発生する可能性がある。

これは特定の条件下において発生する事象であるが、シリンジを用いて本剤を投与する際には、次の事項に留意する。

◎本剤をシリンジに採取する際は、内径の大きな注射針を用いて穏やかに吸引する。注射針の内径が小さい場合、同じ時間で吸引すると流速が速くなるため、シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、浮遊物

が生成しやすくなると考えられる。内径の大きな注射針を用いるなどして穏やかに吸引する。

◎本剤をシリンジに吸引する際は、できるだけ空気層を作らないようにする。
シリンジ内に空気層が多いほど浮遊物が生成しやすくなる。できるだけ空気層を作らないようにシリンジに採取する。

◎本剤をシリンジ内に採取した後は、できるだけ振動を与えないようにして、空気層を除くとともに、速やかに投与する。
振動によりシリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、浮遊物が生成されやすくなると考えられるので、吸引後は、振動を与えないようにする。
また、空気層を除かず放置すると時間の経過とともに浮遊物が生成することがあるので、シリンジへ採取後は、速やかに空気層を取り除き、投与する。

なお、薬液中に白色浮遊物が認められた場合は、使用しない。

14.2.4 本剤を川崎病の急性期に使用し、投与中の血管外漏出後に漏出部位が皮膚潰瘍、皮膚壊死となった症例が報告された。本事象は、投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意することで回避できることから、注意喚起を図るため設定した。

14.2.5 たん白製剤の一般的注意として設定した。

＜参考＞

本剤をヘパリン製剤と同一ルートで投与した結果、配合変化（白濁）が生じたとの報告がある。そのため、本剤の投与に際しては、次の事項に注意する。

・ヘパリン製剤を投与する場合は、本剤と混合せず単独ラインでの投与を行う。
・血管を確保できないなど、やむを得ず側管又は同一ルートから投与する場合は、ヘパリン製剤との混合を避けるため、投与中の薬剤を止め本剤投与前後に5%ブドウ糖液等で十分にフラッシングする。
・一旦白濁が生じたものは使用しないこと。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1.薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

1) **中枢神経系に対する作用**[66]〔GLP 非適用の一般薬理試験として実施〕

本剤は、臨床用量（50mg/kg）の 5 倍量に相当する 250mg/kg 投与まで、自発運動量、チオペンタール睡眠、脳波（いずれもマウス）及び正常体温（ウサギ）に対して影響を及ぼさず、抗誘発痙攣作用も示さなかった（マウス）。

以上より、本剤は 250mg/kg 投与まで、中枢神経系に対して作用を示さないと考えられた。

2) **自律神経系に対する作用**[66]〔GLP 非適用の一般薬理試験として実施〕

本剤は、250mg/kg 投与まで、胃液分泌（ラット）、胆汁分泌（ラット）、小腸炭末輸送能（マウス）及び生体位腸管（ウサギ）に対して影響を及ぼさなかった。

また摘出腸管（モルモット）の自発運動及び薬物収縮に対して影響を及ぼさなかった。

摘出子宮（ラット）に対しては収縮力増大及び収縮頻度増加を、また生体位の非妊娠子宮（ラット）に対して一過性の収縮頻度の軽度増加を示したが比較対照とした乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンにおいても同様に認められるものであった。

3) **末梢神経系に対する作用**[66]〔GLP 非適用の一般薬理試験として実施〕

本剤はラットにおいて 3.125mg/mL の濃度まで、神経筋接合部に対して影響を及ぼさなかった。また、ウサギ及びモルモットにおいて局所麻酔作用を示さなかった。

4) **呼吸・循環器系に対する作用**[66]〔GLP 非適用の一般薬理試験として実施〕

本剤は 250mg/kg 投与まで、麻酔下のイヌ及びウサギの呼吸・血圧・血流及び心電図に対して影響を及ぼさなかった。

また、摘出心臓及び摘出気管（モルモット）、摘出血管及び耳介灌流（ウサギ）に対しては 3.125mg/mL の濃度まで影響を及ぼさなかった。

＜旧製剤（35N 製剤）と現行製剤（20N 製剤）のイヌ及びラットの循環器系に対する影響＞[30]

1) イヌの心血管系に対する影響

旧製剤投与群及び現行製剤投与群ともに投与に起因すると考えられている変化はみられず、有意な差は認められなかった。

2) ラットにおける血圧に対する影響〔GLP 非適用の一般薬理試験として実施〕

旧製剤投与群では臨床用法の 15 倍の速度で投与すると全例に血圧低下が認められた。これに対し、現行製剤投与群ではいずれの動物においても血圧の低下は認められなかった。

5) **腎機能に対する作用**[66]〔GLP 非適用の一般薬理試験として実施〕
本剤はラットにおいて 250mg/kg 投与まで、尿量、尿 pH 及び電解質排泄量、クレアチニンクリアランスに対して影響を及ぼさなかった。

6) **凝固線溶系に対する作用**[66]〔GLP 非適用の一般薬理試験として実施〕
本剤はウサギにおいて 250mg/kg 投与まで、PT（プロトロンビン時間）、APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）、Fibrinogen、ELT（ユーグロブリン溶解時間）及び TEG（トロンボエラストグラム）に対して影響力を及ぼさなかった。

(3) **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**[67]：
本剤（バルク液）を投与可能な最大量の 2,500mg/kg（50mL/kg）まで単回静脈内投与したが、マウス、ラットとも死亡例はなく、急性中毒症状も全く認められなかった。投与後 7 日の諸検査で認められた変化は、マウス、ラットのいずれにおいても、生化学的検査における A/G 比の減少、総蛋白の増加などグロブリンの大量投与に伴って必然的に生じる血清蛋白バランスの変動のみであった。同様の変化は比較対照とした乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン群にも認められ、本剤の特異な作用に起因する毒性変化は認められなかった。

(2) **反復投与毒性試験**：
該当資料なし

(3) **遺伝毒性試験**：
該当資料なし

(4) **がん原性試験**：
該当資料なし

(5) **生殖発生毒性試験**：

1) **ラットにおける胎児器官形成期投与試験**[68]
本剤各用量群（250、500 及び 1,000mg/kg）とも母体に摂餌量の軽度な減少が認められ、1,000mg/kg 群の母体に心臓、肝臓及び脾臓重量の増加が認められたが、胎児に対する影響は各用量群とも認められなかった。

2) **ウサギにおける胎児器官形成期投与試験**[69]
本剤 200mg/kg 群の母体に摂餌量減少が認められた。また、本剤各用量群（50、100 及び 200mg/kg）の母体に脾臓重量の増加が、200mg/kg 群の母体に心臓重量の増加が認められたが、胎児に対する影響は各用量群とも認められなかった。

(6) 局所刺激性試験：

乳幼児において本剤が血管外漏出したことによる皮膚障害の報告があることから、ウサギ耳介皮下に本剤を投与し、血管外に漏れた際の障害性を検討した結果、皮膚障害を確認した。原因として、低 pH による影響が考えられた[70]。

(7) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験[71]

ヴェノグロブリン - IH あるいはヴェノグロブリン - I に対するウサギ抗血清を用いたオクタロニー法により、加熱処理に伴う新たな抗原性の発現の有無を検索した。その結果、ヴェノグロブリン - IH にヴェノグロブリン - I と異なる新たな抗原性は認められなかった。また、ヴェノグロブリン - IH 投与患者血清についてのモルモット PCA 反応では、ヴェノグロブリン - IH に対する抗体陽性反応は認められなかった。

2) ウサギ血管刺激性試験[72]

本剤〔Planova® 20N 導入製剤（以下、20N 導入製剤、低 pH：3.9～4.4)〕の投与部位末梢血管への刺激性について、比較対照として旧製法製剤（pH：5.0～6.0）及び生理食塩液（陰性対照）を用いたウサギ血管刺激性試験を実施した（ウサギ耳介静脈内血液を薬剤 25μL で完全に置換し、3 分間貯留する処置を 1 日 1 回 5 日間連続で実施)。

その結果、肉眼観察ではいずれも異常は認められなかった。病理組織学的検査において、生理食塩液投与群では特異的な変化は認められなかったのに対して、20N 導入製剤（低 pH）及び旧製法製剤において、3 例中 1 例にそれぞれ軽微な異常（皮下出血、皮下単核細胞浸潤、皮下炎症細胞浸潤）が認められた。また、20N 導入製剤（低 pH）で軽微な血管内皮増生（1/3 例）が、旧製法製剤で軽微な皮下浮腫（1/3 例）が認められた。

これらの所見は、いずれも限局性のもので異種たん白を投与したことによる弱い炎症性反応に起因するものであり、20N 導入製剤（低 pH）は旧製法製剤と比し、末梢血管刺激性が増強されることはないものと判断した。

X．管理的事項に関する項目

1.規制区分

製剤：特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋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

有効期間：2 年

3.包装状態での貯法

10℃以下に凍結を避けて保存

4.取扱い上の注意

20. 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。

5.患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり　　：有

6.同一成分・同効薬

同一成分薬：

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 0.5g/5mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 2.5g/25mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 5g/50mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 10g/100mL

献血ヴェノグロブリン IH10%静注 20g/200mL

同効薬：

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

pH4 処理酸性人免疫グロブリン（皮下注射）

7.国際誕生年月日

1991 年 6 月 28 日

8.製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	規格単位	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	特記事項
旧販売名 献血ヴェノグロブリン－IH ヨシトミ	0.5g/10mL 2.5g/50mL	1991 年 6 月 28 日	20300AMZ00459000	1998 年 4 月 1 日	1992 年 1 月 22 日 1992 年 1 月 22 日	—
	1g/20mL 5g/100mL	1996 年 1 月 31 日		1998 年 4 月 1 日 2002 年 7 月 5 日	1996 年 9 月 5 日 2002 年 10 月 22 日	
販売名変更に係る代替新規承認 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/25mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL	0.5g/10mL 1g/20mL 2.5g/50mL 5g/100mL	2009 年 6 月 23 日	22100AMX01046000 22100AMX01047000 22100AMX01048000 22100AMX01049000	(銘柄別での収載日) 2009 年 9 月 25 日	1992 年 1 月 22 日 1996 年 9 月 5 日 1992 年 1 月 22 日 2002 年 10 月 22 日	医療事故防止に係る販売名の変更
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL	10g/200mL	2013 年 2 月 15 日	22500AMX00847000	2013 年 5 月 31 日	2013 年 7 月 25 日	規格追加

※ 2024 年 11 月に 4 規格「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL」「献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL」を承認整理した。

9.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

効能又は効果追加年月日：〔川崎病〕1996 年 1 月 31 日
〔多発性筋炎・皮膚筋炎〕2010 年 10 月 27 日
〔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〕2011 年 2 月 7 日
〔全身型重症筋無力症〕2011 年 9 月 26 日
〔天疱瘡〕2013 年 8 月 5 日
〔IgG2 値低下を伴う、反復する急性中耳炎等〕2015 年 2 月 2 日
〔水疱性類天疱瘡〕2016 年 7 月 27 日
〔ギラン・バレー症候群〕2017 年 2 月 8 日
〔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）の運動機能低下の進行抑制〕2018 年 2 月 14 日
〔腎移植術前脱感作〕2019 年 12 月 20 日

用法及び用量追加年月日：2003 年 7 月 1 日（川崎病について、2,000mg/kg 体重、1 回点滴静注の追加）

用法及び用量変更年月日：2010 年 5 月 13 日（低並びに無ガンマグロブリン血症患者に対する用法及び用量の変更）

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価（重症感染症における抗生物質との併用）
再評価結果通知年月日：2001 年 8 月 24 日
内容：「効能又は効果」「用法及び用量」は現行の承認内容どおり。

再審査（川崎病）
再審査結果通知年月日：2003 年 6 月 27 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

再審査（多発性筋炎・皮膚筋炎）
再審査結果通知年月日：2022 年 9 月 7 日
内容：医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

再審査（全身型重症筋無力症）
再審査結果通知年月日：2022 年 12 月 7 日
内容：医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11.再審査期間

川崎病：4 年間（1996 年 1 月 31 日～2000 年 1 月 30 日）（終了）
多発性筋炎・皮膚筋炎：
500mg、1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤；10 年間（2010 年 10 月 27 日～2020 年 10 月 26 日）〔希少疾病用医薬品〕（終了）
10,000mg 製剤；2013 年 2 月 15 日～2020 年 10 月 26 日〔希少疾病用医薬品〕（終了）
全身型重症筋無力症：
500mg、1,000mg、2,500mg、5,000mg 製剤；10 年間（2011 年 9 月 26 日～2021 年 9 月 25 日）〔希少疾病用医薬品〕（終了）
10,000mg 製剤；2013 年 2 月 15 日～2021 年 9 月 25 日〔希少疾病用医薬品〕（終了）
腎移植術前脱感作：10 年間（2019 年 12 月 20 日～2029 年 12 月 19 日）〔希少疾病用医薬品〕

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算コード
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL	6343428A4033	6343428A4033	1149005030101	621490001

14.保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1.引用文献

1) Roifman CM et al.：JAMA 1987；258(4)：513-515（PMID:3599350）
2) Dalakas MC et al.：N Engl J Med 1993；329(27)：1993-2000（PMID:8247075）
3) 柏崎禎夫　他：厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班平成 6 年度研究業績集 1995：48-50
4) 中川　健　他；移植　2019；54(2・3):169-184
5) 河合　忠：血漿蛋白ーその基礎と臨床ー，医学書院 1977；174-179
6) 日本血液製剤機構：内部資料（規格及び試験方法の一部変更承認申請資料）
7) 原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班.“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（http://www.nanbyou.or.jp）：情報更新日　平成 19 年 8 月 14 日
8) 宮脇利男：血液フロンティア 2007；17(1)：31-37
9) European Dermatology Forum：Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology 2008；6
10) Ahmed AR, Dahl MV.：Arch Dermatol 2003；139(8)：1051-1059（PMID:12925395）
11) 東　純一：基礎と臨床 1990；24(3)：1261-1271
12) Liese JG et al.：Am J Dis Child 1992；146(3)：335-339（PMID:1543181）
13) Roifman CM, Levison H, Gelfand EW.：The Lancet 1987；1(8541)：1075-1077（PMID:2883406）
14) Roifman CM, Gelfand EW.：Pediatr Infect Dis J 1988；7(5 Suppl)：S92-S96
15) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia.：N Engl J Med 1988；319(14)：902-907（PMID:2901668）
16) 安永幸二郎　他：基礎と臨床 1990；24(3)：1295-1301
17) 森川良行　他：Acta Paediatrica Japonica 1994；36：347-354（PMID:7524263）
18) Newburger JW et al.：N Engl J Med 1991；324(23)：1633-1639（PMID:1709446）
19) Nobuyuki Miyasaka et al.：Mod Rheumatol. 2012；22：382-393（PMID:21971943）
20) 日本血液製剤機構：内部資料（全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験）
21) Barohn RJ et al.：Ann N Y Acad Sci 1998；841：769-772（PMID:9668327）
22) 野村恭一　他：Peripheral Nerve 2018；29(1)：56-67
23) Kakuta Y et al.：Transplant Direct 2017；4：e336（PMID:29399625）
24) 﨑山幸雄　他：日本臨床免疫学会会誌 1998；21(2)：70-79
25) (株）ベネシス：新薬と臨床 2003；52(12)：1573-1593
26) 正岡　徹　他：日本化学療法学会雑誌 2000；48(3)：199-217
27) (株）ベネシス, 田辺三菱製薬（株）：新薬と臨床 2007；56(12)：1966-1988
28) 中島常隆　他：基礎と臨床 1991；25(13)：4005-4009
29) 土居卓治　他：基礎と臨床 1991；25(13)：3999-4004
30) 禿　英樹　他：新薬と臨床 2008；57(10)：1632-1640
31) 沖津祥子　他：炎症 1996；16(6)：395-402
32) 日本血液製剤機構：内部資料（マウス筋炎モデル）
33) 日本血液製剤機構：内部資料（重症筋無力症モデル）

34) 日本血液製剤機構：内部資料（HLA-A2 高感作モデル）
35) 中江　孝　他：日本化学療法学会雑誌 1998；46(6)：223-229
36) 兵頭行夫　他：基礎と臨床 1990；24(3)：1273-1282
37) 大久保雅啓　他：医薬品研究 1989；20(6)：1220-1243
38) Gitlin, D, et al.：J Clin Invest. 1964;43(10):1938-1951（PMID:14236218）
39) 河合　忠：血漿蛋白－その基礎と臨床－，医学書院 1977；275-277，314-315
40) 中川原儀三：新薬と臨床 1979；28(2)：325-328
41) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.99, 1989；6-8
42) Gelfand EW.：N Engl J Med 2012；367(21)：2015-2025（PMID:23171098）
43) 日本神経学会：ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013；120-121
44) 北村　聖　他：Biotherapy 2002；16(5)：467-476
45) Dalakas MC.：Neurology 1994；44：223-226（PMID:8309562）
46) Reinhart WH et al.：Lancet 1992; 339(8794)：662-664（PMID:1347348）
47) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.141, 1997；7-9
48) Santagostino E et al.：Lancet 1994；343：798（PMID:7907759）
49) Yee TT et al.：Br J Haematol 1996；93：457-459（PMID:8639448）
50) Mosquet B et al.：Therapie 1994；49：471-472（PMID:7855776）
51) Saldanha J et al.：Br J Haematol 1996；93：714-719（PMID:8652400）
52) 嶋田恵子　他：Prog Med 2000；20(7)：1376-1379
53) Schifferli J et al.：Lancet 1991；337：457-458（PMID:1671473）
54) Ahsan N et al.：Arch Intern Med 1994；154(17)：1985-1987（PMID:8074604）
55) Pasatiempo AMG et al.：J Rheumatol 1994；21(2)：347-349（PMID:8182648）
56) Stewart RRC.：Vox Sang 1993；65(3)：244（PMID:8249370）
57) Donatini B.：J Intern Med 1992；232(42)：376
58) Tan E.：Arch Neurol 1993；50(2)：137-139（PMID:8431131）
59) Cantu TG et al.：Amer J Kidney Dis 1995；25(2)：228-234
60) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.341, 2017；16-17
61) CDC：MMWR Recomm Rep 2011；60(RR-2)：9
62) 薗部友良：小児内科 1994；26(11)：1929-1933
63) 岡部信彦　他：予防接種の手びき 2024-25 年度版，近代出版 2024；149
64) Grabenstein JD.：Ann Pharmacother 1990；24：67-81
65) Siber GR.：J Pediat 1993；122(2)：204-211（PMID:8429432）
66) 石塚寿正　他：基礎と臨床 1991；25(13)：4019-4045
67) 高橋順一　他：基礎と臨床 1989；23(17)：6669-6688
68) 駒井義生　他：基礎と臨床 1989；23(17)：6689-6716
69) 伊藤逸貴　他：基礎と臨床 1989；23(17)：6717-6727
70) 日本血液製剤機構：内部資料（血管外に漏れた際の皮膚障害性に関する検討）
71) 高橋順一　他：基礎と臨床 1989；23(17)：6729-6732
72) 川畑好之康　他：新薬と臨床 2007；56(3)：253-279

2.その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1.主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2025 年 6 月時点）

2.海外における臨床支援情報

該当しない

ⅩⅢ. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕：

該当しない

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

該当資料なし