

日本標準商品分類番号 876343

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

血漿分画製剤（液状・静注用免疫グロブリン製剤）

薬価基準収載

献血ヴェノグロブリン® IH5% 静注 5g/100mL

Venoglobulin® IH 5% I.V. 5g/100mL

献血（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²³⁾ 注）注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

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。〕

血漿分画製剤（液状・静注用免疫グロブリン製剤）

薬価基準収載

献血ヴェノグロブリン® IH10% 静注 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

Venoglobulin® IH 10% I.V. 0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

献血（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²³⁾ 注）注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療に用いる場合は、各臓器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本剤を投与すること。

2. 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

CONTENTS

■ 開発の経緯	1
■ 特徴(特性)、製法	2・3
■ 製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
警告、禁忌、組成・性状	4
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	5
用法又は用量、用法又は用量に関連する注意	6
重要な基本的注意	8
特定の背景を有する患者に関する注意	9
相互作用、副作用	11
臨床検査結果に及ぼす影響、適用上の注意	12
■ 臨床試験成績	13
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	13
2. 重症感染症における抗生物質との併用	16
3. 特発性血小板減少性紫斑病	23
4. 川崎病の急性期	25
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	30
6. 全身型重症筋無力症	33
7. 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	37
8. ギラン・バレー症候群	41
9. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	45
10. 臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療	48
11. 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧	54
■ 薬物動態	57
■ 薬効薬理	58
非臨床試験	
1. 感染防御能(マウス)	58
2. オプソニン作用(in vitro)	60
3. 補体共存下の殺菌作用(in vitro)	61
4. 血小板減少抑制作用(マウス)	62
5. マウス川崎病様心血管炎に対する作用(マウス)	63
6. 筋炎に対する作用(マウス)	64
7. 実験的重症筋無力症に対する作用(ラット)	65
8. IgG2による細菌数の減少促進作用(in vitro)	66
9. 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作作用(マウス)	67
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	68
1. 安全性薬理試験	68
2. 毒性試験	68
■ 製剤学的事項	69
■ 取扱い上の注意、包装、関連情報	70
■ 主要文献	72
■ 製造販売業者等	73

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質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、酵素処理製剤、化学修飾^{※1}処理製剤を経て、現在では非修飾・完全分子型製剤が汎用されている。非修飾・完全分子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、優れた静注用人免疫グロブリン製剤といえる。「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、日本で最初の非修飾・完全分子型静注用人免疫グロブリン5%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」、「重症感染症における抗生物質との併用」および「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な止血管理を必要とする場合)」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、より使い易い液状製剤が望まれ、1986年より液状製剤の開発に着手し、1991年に60℃、10時間液状加熱処理を施した液状の静注用人免疫グロブリン5%製剤「ヴェノグロブリンIH」が完成した。ヴェノグロブリンIHは、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月に承認取得し発売するに至った。

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、現在は「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」に販売名を変更して製造販売している。

ヴェノグロブリンIHの効能又は効果追加等の経緯は、以下の通りである。

- (1) 川崎病に対してヴェノグロブリンIHの有用性が認められ、1996年1月に「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)」を効能又は効果として承認された(用法及び用量は400mg/kg/日、5日間投与)。また、2003年7月には用法及び用量に2,000mg/kg単回投与を追加する旨の承認を取得した。
- (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。
- (3) ウイルスに対する安全性の更なる向上を目的とし、1998年から製造工程でウイルス除去膜(平均孔径:35nm)によるろ過処理を開始し、2006年10月には製造方法に係る一部変更承認を受け、ウイルス除去膜(平均孔径:19nm)によるろ過処理とともに、pH3.9~4.4の条件下での液状インキュベーション処理を開始した。
- (4) 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」^{※2}「献血ヴェノグロブリンIH5%静注 5g/100mL」に販売名を変更した。
- (5) 2006年1月、厚生労働省に対して日本小児感染症学会からヴェノグロブリンIHの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を変更する「要望書」が提出されたことを受けて製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2010年5月に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。
- (6) 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)」の効能又は効果が承認された。
- (7) 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」の効能又は効果が承認された。
- (8) 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。
- (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。^{※2}
- (10) 2013年8月に「天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」の効能又は効果が承認された。
- (11) 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)」の効能又は効果が承認された。
- (12) 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)」の効能又は効果が承認された。
- (13) 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)」の効能又は効果が承認された。
- (14) 近年、静注用人免疫グロブリン製剤による大量療法が広く普及し、更なる利便性が求められるようになったため、より高濃度の製剤で、添加物をD-ソルビトールからグリシンに変更し遺伝性果糖不耐症の患者への投与制限をなくした「献血ヴェノグロブリンIH10%静注」を開発した。2016年2月に5%製剤の剤形追加として製造販売承認申請し、2017年2月に承認を取得した。2017年9月には、この間に5%製剤に追加承認された「水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」及び「ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)」の効能又は効果についても10%製剤に承認された。
- (15) 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)」の効能又は効果が承認された。
- (16) 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」の効能又は効果が承認された。
- (17) 2024年9月に「下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植」の効能又は効果が承認された。^{※3}

※1: 1997年10月末販売中止

※2: 2024年11月に4規格(0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 10g/200mL)を承認整理した。

※3: 本効能又は効果は、献血ヴェノグロブリンIH10%静注のみ有しており、5%静注は有していない。

注記: 本文中では「献血ヴェノグロブリンIH」は「ヴェノグロブリンIH」と表記しています。

製法

原料血漿

以下のスクリーニング検査を実施した献血血漿
HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1/2抗体、抗HBc抗体、
梅毒血清学的検査、ヒトパルボウイルスB19抗原、
抗HTLV-1抗体、ALT、
核酸増幅検査(HBV、HCV、HIV)

●Cohnの低温エタノール分画

Fr II + III



●冷水中で溶解

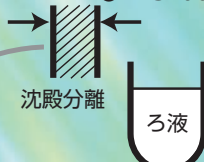
遠心分離



●D-ソルビトール添加

●60℃, 10時間液状加熱処理

●PEG4000処理



沈殿

沈殿分離

●限外ろ過 (原画分)

●陰イオン交換体処理

●安定化剤(5%製剤ソルビトール、 10%製剤グリシン)等添加

●ウイルス除去膜(平均孔径：19nm) によるろ過処理

●除菌ろ過

●低pH(pH3.9～4.4)液状 インキュベーション処理

免疫グロブリンG(IgG)の抽出

IgGの安定化

ウイルスの不活化

凝集体・変性たん白質等の沈殿除去

D-ソルビトール除去

夾雑たん白質の除去

ウイルスの除去

ウイルスの不活化

献血ヴェノグロブリンIHの原料血漿は、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体検査にて陰性を確認し、梅毒血清学的検査、抗HBc抗体、ヒトパルボウイルスB19抗原及びALT値のスクリーニングを実施している。

さらに、HBV、HCV及びHIVの核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用している。

しかし血清学的検査も含めて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Fr II + IIIを、安定剤の存在下60℃、10時間の液状加熱処理をした後、PEG4000処理、陰イオン交換体処理、ウイルス除去膜(平均孔径：19nm)によるろ過処理の後、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製造した液状の人免疫グロブリン製剤である。

献血ヴェノグロブリンIH

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

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

〈献血ヴェノグロブリンIH5% 静注 (以下5% 製剤)〉

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。

〈献血ヴェノグロブリンIH10% 静注 (以下10% 製剤)〉

1. 警告

抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療に用いる場合は、各臓器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本剤を投与すること。

2. 禁忌

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。]

2. 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

3. 組成・性状

**3.1 組成

販売名		献血ヴェノグロブリンIH5% 静注	献血ヴェノグロブリンIH10% 静注				
		5g/100mL	0.5g/5mL	2.5g/25mL	5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
有効成分 〔1 瓶中〕	人免疫グロブリンG	5,000mg	0.5g	2.5 g	5g	10g	20g
添加剤 〔1 瓶中〕	D-ソルビトール	4,740mg	—	—	—	—	—
	グリシン	—	0.075g	0.38g	0.75g	1.5g	3.0g
	水酸化ナトリウム塩酸	適量 適量	適量 適量	適量 適量	適量 適量	適量 適量	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)						

**3.2 製剤の性状

販売名	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	献血ヴェノグロブリンIH10%静注				
	5g/100mL	0.5g/ 5mL	2.5g/ 25mL	5g/ 50mL	10g/ 100mL	20g/ 200mL
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。	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG100mg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）		約0.9（生理食塩液に対する比）			

5% 製剤

** 2024年11月改訂（第3版、承認条件解除）

* 2024年9月改訂（第2版）

10% 製剤

†† 2024年11月改訂（第3版、承認条件解除）

† 2024年9月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）

**† 4. 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
- 下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
（本効能又は効果は、献血ヴェノグロブリンIH10%静注のみ有しており、5%静注は有していない）

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な判断基準において、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週末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な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。献血ヴェ

ノグロブリンIH5% (以下、5%製剤) を用いた臨床試験では、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。[5%製剤:7.9 参照、10%製剤:7.10 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。

†6. 用法及び用量

〈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 (5%製剤:4～12mL、10%製剤:2～6mL)/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 (5%製剤:50～100mL、10%製剤:25～50mL) を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg (5%製剤:2～3mL、10%製剤:1～1.5mL)/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 (5%製剤:4～8mL、10%製剤:2～4mL)/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 (5%製剤:8mL、10%製剤:4mL)/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 (5%製剤:40mL、10%製剤:20mL)/kg

5%製剤

** 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

* 2024年9月改訂(第2版)

10%製剤

†† 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

† 2024年9月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

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り)〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(5%製剤:8mL、10%製剤:4mL)/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(5%製剤:8mL、10%製剤:4mL)/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(5%製剤:20mL、10%製剤:10mL)/kg体重を1日」又は「500mg(5%製剤:10mL、10%製剤:5mL)/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り)〉

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(5%製剤:8mL、10%製剤:4mL)/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(5%製剤:8mL、10%製剤:4mL)/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り)〉

人免疫グロブリンGとして初回は300mg(5%製剤:6mL、10%製剤:3mL)/kg体重、2回目以降は200mg(5%製剤:4mL、10%製剤:2mL)/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(5%製剤:8mL、10%製剤:4mL)/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(5%製剤:8mL、10%製剤:4mL)/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(5%製剤:20mL、10%製剤:10mL)/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(5%製剤:80mL、10%製剤:40mL)/kg体重を超えないこと。

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1回1,000mg(10%製剤:10mL)/kg体重を2回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。

(本効能又は効果は、献血ヴェノグロブリンIH10%静注のみ有しており、5%静注は有していない)

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ため、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 (5%製剤：40mL、10%製剤：20mL) /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、5%製剤：12時間以上、10%製剤：6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週間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。

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

† 7.9 本剤は投与開始から10日間以内を目安に2回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

(本効能又は効果は、献血ヴェノグロブリンIH10%静注のみ有しており、5%静注は有していない)

〈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%製剤：7.9 10%製剤：7.10

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、本剤投与の可否を判断すること。[5.10 参照]

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。

5%製剤

** 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

* 2024年9月改訂(第2版)

10%製剤

†† 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

† 2024年9月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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。

（5%製剤）**〈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。

（10%製剤）**〈抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉**

† **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、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療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。

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]

5%製剤

** 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

* 2024年9月改訂(第2版)

10%製剤

†† 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

† 2024年9月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

10. 相互作用

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、臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療(5%製剤除く)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。

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。

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、ALP、 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]

5%製剤
** 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)
* 2024年 9月改訂(第2版)

10%製剤
†† 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)
† 2024年 9月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

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、癢痒感	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、 ALPの上昇等)			
* † 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、頸部 痛、ほてり	四肢痛、関節痛、低ナ トリウム血症

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。

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。

臨床試験成績

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等は、4～12ページをご参照ください。

① 低並びに無ガンマグロブリン血症

本臨床試験は、2010年5月に承認された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前に実施されています。よって、現在の用法及び用量と異なりますが、承認時評価資料のため掲載しております。

1) 低並びに無ガンマグロブリン血症を対象とするヴェノグロブリンIHの第Ⅱ相試験¹⁾

1) 兵藤行夫他：基礎と臨床1990; 24(3): 1273-1282 (承認時評価資料)

●試験概要

〈目的〉

低並びに無ガンマグロブリン血症に対するヴェノグロブリンIHの感染症予防効果、有効性、安全性、有用性を、本疾患の効能又は効果を有するヴェノグロブリンIと比較検討する。

〈試験デザイン〉

多施設共同非盲検比較試験(18施設)

〈対象〉

新規治療・既治療、または原発性・続発性の低並びに無ガンマグロブリン血症症例15例(有効性解析対象例10例、安全性解析対象15例)

〈投与方法・投与期間〉

ヴェノグロブリンIH(成人1回200mg[4mL]/kg体重～300mg[6mL]/kg体重)を2クール連続投与し、次の1クールでヴェノグロブリンIを投与した。

〈評価項目〉

既存のヴェノグロブリンIと感染症予防効果、有効性、安全性、有用性について同等性を証明する。

〈判定基準〉

感染症予防効果

両製剤投与後の感染症罹患率を比較し、ヴェノグロブリンIとの同等性を評価した。

有効性

ヴェノグロブリンIH投与後のIgG増加度および感染の状況を観察し、ヴェノグロブリンIとの同等性を(1：有効：ヴェノグロブリンIと同等または同等以上、2：無効：ヴェノグロブリンIに比し劣った、3：判定不能)の3段階で判定した。

安全性

ヴェノグロブリンIH製剤に起因すると考えられる自覚症状、他覚的異常所見、生理学的検査値および臨床検査値の異常変動などの発現状況を総合して、1：安全(副作用なし)、2：ほぼ安全(副作用が認められたが処置なしで継続投与可能)、3：安全性にやや問題あり(副作用を認めたため安全面での処置を行い継続投与)、4：安全性に問題あり(ヴェノグロブリンIHの投与を中止)、の4段階で判定した。

有用性

有効性および安全性から総合的に、1：有用、2：有用でない、3：判定不能、の3段階で判定した。

●結果

〈感染症予防効果〉

ヴェノグロブリンIH投与時の感染症罹患率は25%（12例中3例）及び全投与回数22回中5回（22.7%）、ヴェノグロブリンIではそれぞれ16.7%（12例中2例）及び12回中2回（16.7%）で、両製剤間に有意差はみられなかった。

		ヴェノグロブリンIH	ヴェノグロブリンI	χ ² -test
評価症例		12	12	
総投与回数		22	12	
感染症発現例	軽度上気道炎	1	0	N. S.
	感冒	2 (25.0)	2 (16.7)	
感染症発現のべ回数		5 (22.7)	2 (16.7)	N. S.

() : %

〈有効性〉

12例全例が有効であり、ヴェノグロブリンIと同等以上と評価された。

有 効	無 効	判定不能	有効率 (%)
12	0	0	100

〈安全性〉

安全率は73.3%であった。

安 全	ほぼ安全	安全性に やや問題	安全性に問題	安全率 (%)
11	1	1	2	73.3

〈有用性〉

12例全例で有用であった。

有 用	有用でない	判定不能	有用率 (%)
12	0	0	100

●副作用

副作用発現例はヴェノグロブリンIH群15例中4例（26.7%）、ヴェノグロブリンI群12例中1例（8.3%）であった。ヴェノグロブリンIH群では頭痛、悪寒・発熱、悪心・嘔吐、熱感・顔面紅潮・悪心・嘔吐が各1例、ヴェノグロブリンI群ではアナフィラキシーショックが1例（8.3%）報告された。

6. 用法及び用量
〈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（5%製剤：4～12mL、10%製剤：2～6mL）/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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
〈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]
7.4 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。

2) 血清IgGトラフ値の目安

血清IgGトラフ値の目安に関しては、以下の4つの文献報告を紹介(記載)する。

- 2) Roifman C. M, et al. High- dose versus low- dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet. 1987, 1 (8541), 1075-1077.
- 3) Roifman C. M, et al. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. The Pediatric infectious disease journal. 1988, 7 (5 Suppl), S92-96.
- 4) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. The New England journal of medicine. 1988, 319 (14), 902-907.

- (1) 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)を対象に、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)した群を第1群(全6例)とし、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)した群を第2群(全6例)とした、ランダム化クロスオーバー試験を行った。その結果、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²⁾。
- (2) 分類不能型免疫不全症(CVID)の5例、X連鎖無ガンマグロブリン血症の2例に対して、IVIGを600mg/kg/4週で6ヵ月間投与した場合、血清IgG濃度500mg/dL以上を達成することができ、それに伴い臨床症状の改善もみられた³⁾。
- (3) 血清IgG値が正常域下限の50%以下もしくは重篤な感染症の既往のある慢性リンパ性白血病患者81例を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、IVIG群(400mg/kg/3週、1年間)はプラセボ群(生理食塩水)に比較し、細菌感染発症回数が有意に少なく(23対42; P=0.01 片側検定 名目上のP値)、試験開始から最初の重篤な細菌感染発症までの期間は有意に長かった(P=0.026 片側検定 名目上のP値)⁴⁾。

② 重症感染症における抗生物質との併用

1) 重症細菌感染症に対するヴェノグロブリンIHの化学療法との併用効果を検討する⁵⁾

5) 西村忠史他：基礎と臨床 1990; 24(3): 1283-1393 (承認時評価資料)

●試験概要

〈目的〉

重症細菌感染症に対するヴェノグロブリンIHと化学療法との併用効果を検討する。

〈試験デザイン〉

多施設共同第Ⅱ相試験（11施設）

〈対象〉

重症感染症入院患者で、原則として3日以上同一の非経口抗生剤による治療を行っても主要症状の改善が不十分か、または認められず、起炎菌が消失しない者26例（有効性解析対象例19例、安全性解析対象例26例）

〈投与方法・投与期間〉

ヴェノグロブリンIHを成人1回2500～5000mg（50～100 mL）、小児1回100～150mg（2～3 mL）/kg体重を点滴静注により、1～3日間投与した。

〈評価項目〉

重症感染症において抗生物質との併用に対するヴェノグロブリンIHの細菌学的効果、臨床効果、有効性、安全性、有用性について評価する。

〈判定基準〉

細菌学的効果

投与前より投与終了後7日までの起炎菌の消長を基に、1：陰性化、2：減少または一部消失、3：不変、4：不明で判定した（菌交代は陰性化に含めた）

臨床効果

- ・体温・白血球数並びに好中球数・CRPの推移：投与前より投与終了後7日までの推移を1：正常化、2：改善、3：不変もしくは悪化、で判定した。
- ・主要症状の改善効果：主要症状の推移を、1：著明改善（投与終了後2日以内に主要症状が消失または著明に改善したもの）、2：改善（投与終了3日以降7日以内に主要症状が消失または著明に改善したもの）3：やや改善（1及び2の改善には至らないが主要症状の改善及び経過への影響が認められたもの）、4：改善せず（投与終了後7日目までに主要症状に影響が認められないか悪化した場合）、5：判定不能（上記に該当しないもの）

有効性

細菌学的効果、臨床効果を総合して1：著効、2：有効、3：やや有効、4：無効、5：判定不能、の基準で判定した。

安全性

ヴェノグロブリンIHに起因すると考えられる自覚的、他覚的異常所見などの発現状況を総合して、1：安全（副作用なし）、2：ほぼ安全（副作用が認められたが処置なしで継続投与可能）、3：安全性にやや問題あり（副作用を認めたため安全面での処置を行い継続投与）、4：安全性に問題あり（ヴェノグロブリンIHの投与を中止）、の基準で判定した。

有用性

有効性および安全性から総合的に、1：極めて有用、2：有用、3：やや有用、4：有用でない、5：判定不能、の基準で判定した。

●結果

〈細菌学的効果〉

感染症と分離菌の消失効果において、分離菌が同定された5例のうち3例に陰性化が認められた。

分離菌	感染症	敗血症	敗血症疑い	肺炎	その他
<i>S. anginosus</i>		陰性化			
<i>Proteus mirabilis</i> <i>Morganella morganii</i>			不明		
<i>Enterobacter</i> spp.		不明			
<i>H. influenzae</i>		陰性化			
<i>S. faecium</i> <i>E. coli</i>			不明		
<i>S. mitis</i> <i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i>			不明		
<i>S. sanguis</i> <i>E. faecium</i>				不明	
<i>S. epidermidis</i>					不明
<i>S. sanguis</i> <i>E. coli</i>					陰性化
<i>Enterococcus</i> group					減少又は一部消失
<i>P. aeruginosa</i>			不明		不変
<i>P. cepacia</i>			不明		

〈臨床効果〉

体温・白血球数並びに好中球数・CRPの推移では、改善率は57.9% (11例/19例) (小児2例/6例、成人9例/13例)、また、主要症状の改善では、改善率は47.4% (9例/19例) (小児2例/6例、成人7例/13例)であった。

〈有効性〉

47.4% (9 /19例) が有効であった。

	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	合計	有効率 (%)	
							有効以上	やや有効以上
小児	0	2	1	3	0	6	— (2/6)	— (3/6)
成人	2	5	3	3	0	13	53.8 (7/13)	76.9 (10/13)
合計	2	7	4	6	0	19	47.4 (9/19)	68.4 (13/19)

〈安全性〉

100% (26/26例) の安全率であった。

	安全	ほぼ安全	安全性に やや問題あり	安全性に 問題あり	合計	安全率 (%)
小児	9	0	0	0	9	— (9/9)
成人	17	0	0	0	17	100.0 (17/17)
合計	26	0	0	0	26	100.0 (26/26)

〈有用性〉

47.4% (9/19例) が有用率 (有用以上) であった。

	極めて有用	有用	やや有用	有用でない	判定不能	合計	有用率 (%)	
							有用以上	やや有用以上
小児	0	2	1	3	0	6	— (2/6)	— (3/6)
成人	2	5	3	3	0	13	53.8 (7/13)	76.9 (10/13)
合計	2	7	4	6	0	19	47.4 (9/19)	68.4 (13/19)

●副作用

全例 (26例) において副作用は認められなかった。

2) 重症細菌感染症に対するヴェノグロブリンIHと抗生物質との併用効果を検証する市販後臨床試験（再評価臨床試験成績）⁶⁾

6) 正岡徹他：日本化学療法学会誌2000; 48(3): 199-217

国内のIVIG製剤製造・輸入メーカー8社がIVIG研究会に委託した臨床試験

●試験概要

〈目的〉

静注用免疫グロブリン製剤（以下IVIG）の適応症である重症感染症に対する抗生物質との併用について厚生省から再評価指定を受けたことに伴い、IVIGと抗生物質との併用効果を化学療法単独治療と比較検証する。

〈試験デザイン〉

多施設共同非盲検群間比較試験（国内141施設）

〈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（IVIG群：339例、抗生物質単独投与群：343例）

〈投与方法・投与期間〉

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。

〈評価項目（検証的解析項目）・評価基準〉

- ・解熱に要した日数：試験第7日目を最終日とし、最高体温について37.0℃以下が3日間以上持続した場合を「解熱」とした。
- ・臨床症状の消失に要した日数：試験第7日目を最終日とし、症例登録時に登録した感染症に伴う主要臨床症状の消失が3日間以上持続した場合を「改善」とした。
- ・検査所見（細菌学的効果とCRPの推移）：試験第7日目を最終日とし、細菌学的効果については起炎菌の陰性化を「改善」とし、CRPの推移については3段階改善または陰性化を「改善」とした。
- ・有効度：解熱効果と臨床症状の改善効果または検査所見の推移から、判定基準にしたがい判定した。

〈判定基準〉

判定に必要なデータを数値化し、コンピューター処理（検証可能なアルゴリズム）により自動判定する方法で行った。

有効度の判定は、解熱効果と臨床症状の改善効果または検査所見の推移から高久らの判定基準を参考に作成した判定基準用い、有効以上の有効率を求めた。

〈解析計画〉（統計学的有意差： $p < 0.05$ ）

解熱率及び臨床症状の消失率

解熱に要した日数：37℃以下が3日間持続した最初の日を解熱日とし、解熱をeventとしてtime-to-eventの解析を、臨床症状の消失に要した日数：主要臨床症状が3日間以上持続して消失した最初の日を消失日とし、消失をeventとしてtime-to-eventの解析をKaplan-Meier法にて行い、両群の差については一般化Wilcoxon検定により検討した。なお、打ち切り例のうち、感染症悪化による早期死亡例とseptic shockによる無効例については、第7日目までに解熱あるいは臨床症状が消失しなかった症例（8日打ち切り例として扱う）と区別し、9日打ち切りとして扱った。

細菌学的効果及びCRPの推移

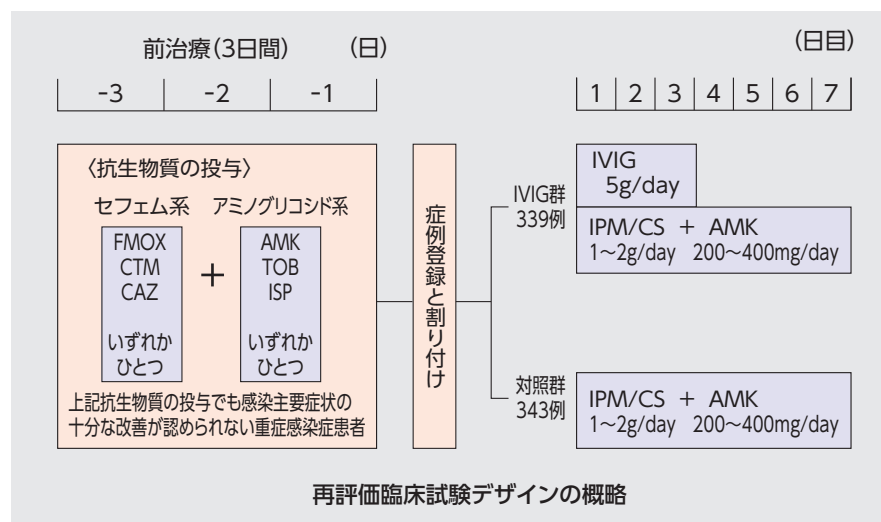
起炎菌の陰性化率について χ^2 検定を実施した。CRPの推移については、定量値の投与前からの変化率を求め、両群間についてraditスコアを用いた順位検定（Cochran-Mantel Heanszel (CMH) 型の検定）を実施した。評価基準に用いたカテゴリー値の前後差についてraditスコアを用いた順位検定を実施した。

〈有効度及び有効率〉

有効度は評価を点数化（著効＝1、有効＝2、やや有効＝3、無効＝4）し、群間の平均スコアの差についてMantel検定（CMH型の検定）を実施した。また、「有効」以上の有効率について χ^2 検定を実施した。

有効度及び有効率

有効度は評価を点数化(著効=1、有効=2、やや有効=3、無効=4)し、群間のスコアの差についてMantel 検定(CMH 型の検定)を実施した。また「有効」以上の有効率について χ^2 検定を実施した。

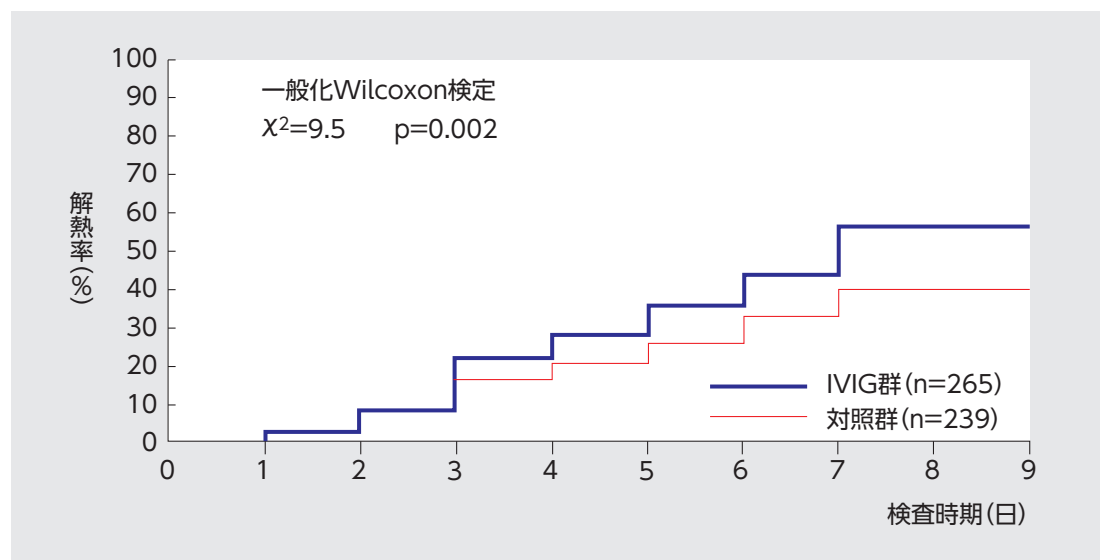


●結果

〈解熱及び臨床症状の消失率(検証的解析結果)〉

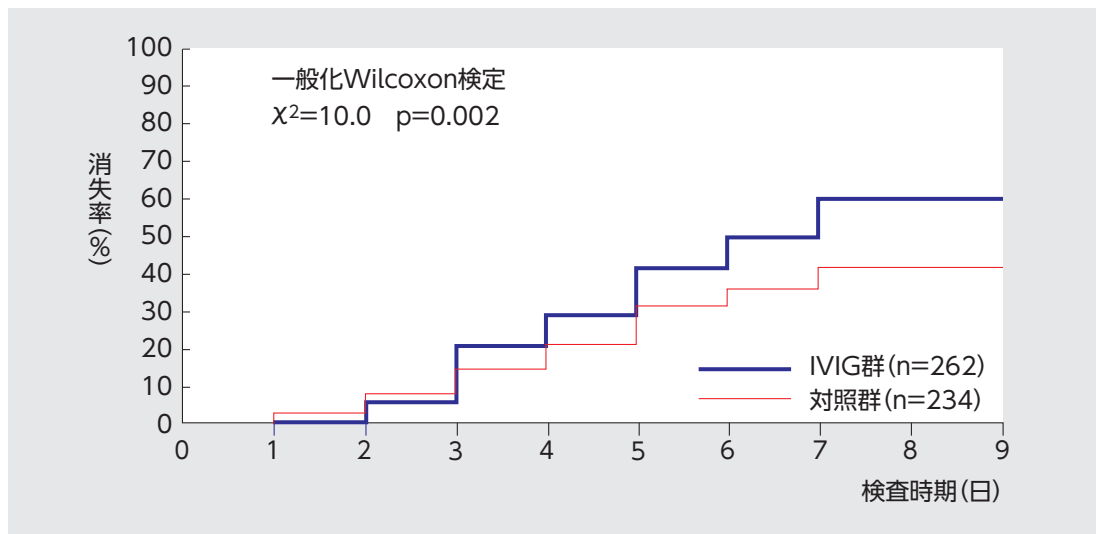
1) 解熱までの日数

最高体温が 37.0°C 以下(3日間以上持続した場合)を解熱と判定した。有効性評価症例のKaplan-Meier法による解熱率は、IVIG群54.8%、対照群37.2%で、IVIG群が対照群に比べ優越性が検証された。 $(p=0.002)$ 、一般化Wilcoxon検定



2) 臨床症状の消失までの日数

有効性評価症例のKaplan-Meier法による臨床症状の消失率は、IVIG群57.3%、対照群39.4%で、IVIG群が対照群に比べ優越性が検証された。(p=0.002、一般化Wilcoxon検定)



3) CRPの推移

① CRP 定量値の推移

CRP 定量値の投与前からの変化率を求め、riditスコアを用いた順位検定を実施した結果、両群間に有意差は認められなかった。(p=0.11、Cochran-Mantel-Haenszel検定(riditスコアを用いた順位検定))

CRP 定量値の変化率

群	変化率(%) ^{※1}		CMH検定結果 ^{※2}
	Mean ± S.D.	中央値 (範囲)	
IVIG群 (n = 234)	- 27.78 ± 98.13	- 58.65 (- 98 ~ 971)	$\chi^2 = 2.6$
対照群 (n = 217)	- 15.47 ± 123.94	- 47.73 (- 100 ~ 1053)	p = 0.11

※1: (後値 - 前値) × 100 / 前値

※2: Cochran-Mantel-Haenszel検定(riditスコアを用いた順位検定)

② CRP カテゴリー値の推移

換算表に基づいてCRP 定量値から読み替えたCRP カテゴリー値の投与前後の差について、riditスコアを用いた順位検定を実施した結果、両群間に有意差は認められた。(p=0.017、Cochran-Mantel-Haenszel検定(riditスコアを用いた順位検定))

CRP カテゴリー値の差

群	定性値の差 ^{※1} Mean ± S.D.	CMH検定結果 ^{※2}
IVIG群 (n = 234)	- 2.14 ± 2.63	$\chi^2 = 5.7$
対照群 (n = 217)	- 1.54 ± 2.61	p = 0.017

※1: (後値のカテゴリー値 - 前値のカテゴリー値)

※2: Cochran-Mantel-Haenszel検定
(riditスコアを用いた順位検定)

CRP 定量値からCRP カテゴリー値への換算表

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

4) 細菌学的効果

IVIG群および対照群の起炎菌の陰性化率はそれぞれ67.9% (19/28) および50.0% (8/16) で、両群に有意差は認められなかった。(p=0.24、 χ^2 検定)

群	例数				陰性化率	χ^2 検定
	消失	減少	菌交代	菌存続		
IVIG群	19	1	0	8	67.9% (19/28)	$\chi^2 = 1.4$ p = 0.24
対照群	8	2	2	4	50.0% (8/16)	

起炎菌評価可能症例：IVIG群28例、対照群16例

〈有効度及び有効率〉

有効度はIVIG群が有意に高かった(Mantel検定：p<0.001)。また、「有効」以上の有効率はIVIG群61.5% (163/265)、対照群47.3% (113/239) で、IVIG群が有意に高かった(χ^2 検定：p<0.001)。

患者群	患者数	著 効	有 効	やや有効	無 効	有効度 CMH-test*	有効率 (著効+有効)	
		被験者数					割合 (%)	χ ² 検定
IVIG 群	265	136	27	40	62	χ ² = 10.9 p<0.001	61.5% (163/265)	χ ² = 10.3 p<0.001
対照群	239	89	24	47	79		47.3% (113/239)	

*Cochran-Mantel-Haenszel type test (Mantel test)

有効度の判定基準

解熱効果と臨床症状の改善効果または検査所見の推移から、以下の判定基準にしたがい「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階と「判定不能」で判定した。

治療後の最高体温は試験第7日目を最終日とし、37.0℃以下が3日間以上持続した場合を「解熱」、37.5℃以下が2日間以上持続した場合を「解熱傾向」、それ以外を「解熱せず」と判定した。

主要症状は試験第7日目を最終日とし、登録時に登録した感染症に伴う主要症状の消失が3日間以上持続した場合を「改善」、1段階以上改善が2日間以上持続した場合を「改善傾向」、変化なしを「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と判定した。

検査所見は試験第7日目を最終日とし、細菌学的効果については起炎菌の消長により4段階（消失、減少、菌交代、菌存続）と判定不能に区分し、消失を「改善」と判定した。CRPの推移は定量値をカテゴリー値に変換し、3段階改善又は陰性化を「改善」、2段階改善を「改善傾向」、1段階改善または変化なしを「不変」。1段階以上悪化した場合を「悪化」と判定した。

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

※主要臨床症状または検査所見が改善していない解熱傾向（4日以内）の症状は「やや有効」と判定。

●副作用

IVIG群における本薬剤との因果関係を否定し得ない副作用は、安全性評価対象症例321例のうち14例（4.4％）に計21件認められた。主な副作用は、悪寒4件（1.2％）、嘔気（嘔吐）3件（0.9％）、皮疹（発疹）、瘙痒感、発熱が各2件（0.6％）で、呼吸困難、心室性頻脈及び戦慄が各1件（0.3％）であった。

また、臨床検査値異常として総ビリルビン上昇各2件（0.6％）、血糖上昇、BUN上昇及びγ-GTP上昇が各1件（0.3％）認められた。

また、第7日目までにIVIG群において原疾患の悪化による死亡が4例、感染症悪化による死亡が2例、原疾患に伴う脳内出血による死亡が1例認められた。

対照群では原疾患の悪化による死亡が2例、感染症悪化による死亡が2例、肺炎によるものが3例、原疾患に伴う心不全・腎不全による死亡が1例認められた。

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

副作用の種類	件数
悪寒	4
嘔気（嘔吐）	3
皮疹（発疹）	2
瘙痒感	2
発熱	2
呼吸困難	1
心室性頻脈	1
戦慄	1
総ビリルビン上昇	2
血糖上昇	1
BUN上昇	1
γ-GTP上昇	1

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)⁷⁾

特発性血小板減少性紫斑病に対するヴェノグロブリンIHの有効性及び安全性を検討する第Ⅱ相試験⁷⁾

7) 安永幸二郎他：基礎と臨床1990; 24(3): 1295-1301 (承認時評価資料)

●試験概要

〈目的〉

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対するヴェノグロブリンIHの有効性及び安全性を検討する。

〈試験デザイン〉

多施設共同臨床第Ⅱ相試験 (国内7施設)

〈対象〉

ITPと診断され、原則として著明な出血傾向がある患者15例 (有効性解析対象14例、安全性解析対象15例)

〈投与方法・投与期間〉

ヴェノグロブリンIH 1日200～400mg/kg体重を5日間連日点滴静注した。(平均投与量：396.9±40.3mg/kg)

観察期間はヴェノグロブリンIH投与開始後4週間。

〈評価項目〉

投与開始後4週目に血小板数増加度、有効性、安全性、有用性を評価した。

〈判定基準〉

血小板増加度

投与前血小板数と投与後の血小板数最高値を比較し、血小板数増加度判定基準に従い、5段階で判定した。

有効性

5段階 (1 著効：血小板数が著明増加または増加し、出血症状が消失、2 有効：血小板数が増加またはやや増加し、出血症状が軽快、3 やや有効：血小板数はやや増加したが、出血症状は改善せず、または血小板数は不変だが、出血症状は軽快、4 無効：血小板数は不変または減少し、出血症状の改善を認めないか悪化、5 判定不能：効果判定の難しいもの) で判定した。

安全性

副作用の発現状況を総合して4段階 (1 安全：副作用なし、2 ほぼ安全：副作用が認められたが処置なしで継続投与可能、3 安全性にやや問題あり：副作用が認められ、これに対する処置を行い継続投与可能、4 安全性に問題あり：ヴェノグロブリンIHの投与中止を必要とした) で判定した。

有用性

有効性および安全性から総合的に4段階 (1：極めて有用、2：有用、3：どちらともいえない、4：有用でない) で判定した。

●結果

〈血小板数増加度〉

血小板数増加度において、小児4例/5例、成人6例/9例に5万/mm³以上(対投与前値)の増加が認められ、全体では71.4%(10例/14例)の増加が認められた。

血小板数増加度判定基準

	著明増加	増加	やや増加	不変	計
小児	4	0	0	1	5
成人	2	4	0	3	9
計	6	4	0	4	14

	血小板数最高値と投与前血小板数との差
著明増加	20万/mm ³ 以上の増加
増加	5万/mm ³ 以上20万/mm ³ 未満の増加
やや増加	2万/mm ³ 以上5万/mm ³ 未満の増加
不変	±2万/mm ³ 未満の変動
減少	2万/mm ³ 以上の減少

〈有効性〉

小児で4/5例、成人で6/9例、全体で71.4%(10/14例)の有効率であった。

		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	合計	有効率(%)
小児	急性	3	0	0	0	0	3	— (3/3)
	慢性	1	0	0	1	0	2	— (1/2)
	小計	4	0	0	1	0	5	— (4/5)
成人	急性	1	0	0	0	0	1	— (1/1)
	慢性	5	0	2	1	0	8	— (5/8)
	小計	6	0	2	1	0	9	— (6/9)
合計		10	0	2	2	0	14	71.4 (10/14)

〈安全性〉

100%(15/15例)の安全率であった。

	安全	ほぼ安全	安全性に やや問題あり	安全性に 問題あり	合計	安全率(%)
小児	5	0	0	0	5	100.0 (5/5)
成人	10	0	0	0	10	100.0 (10/10)
合計	15	0	0	0	15	100.0 (15/15)

〈有用性〉

全体で78.6%の有用率であった。

		極めて有用	有用	どちらとも言えない	有用でない	判定不能	合計	有効率(%)
小児	急性	3	0	0	0	0	3	— (3/3)
	慢性	1	0	0	1	0	2	— (1/2)
	小計	4	0	0	1	0	5	— (4/5)
成人	急性	1	0	0	0	0	1	— (1/1)
	慢性	5	1	1	1	0	8	— (6/8)
	小計	6	1	1	1	0	9	— (7/9)
合計		10	1	1	2	0	14	78.6 (11/14)

●副作用

全例(15例)において副作用は認められなかった。

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)

1) 川崎病急性期におけるヴェノグロブリンIHの有用性を検討する多施設無作為化比較試験⁸⁾

8) 森川良行他：：Acta Paediatrica Japonica 1994; 36: 347-354 (承認時評価資料)

〈400mg/kg体重/日・5日間投与〉

●試験概要

〈目的〉

効能を有する免疫グロブリン製剤を対照薬として、ヴェノグロブリンIHの川崎病の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検討する。

〈試験デザイン〉

多施設共同無作為化群間比較試験 (国内95施設)

〈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児484例

有効性解析対象例451例：A群147例、B群152例、C群152例

安全性解析対象例466例：A群155例、B群156例、C群155例

〈投与方法・投与期間〉

ヴェノグロブリンIH 200mg/kg/日投与群(A群)、400mg/kg/日投与群(B群)及び効能又は効果を有する免疫グロブリン製剤200mg/kg/日投与群(C群)の3群に分け、それぞれ5日間連日点滴静注投与した。

〈評価項目(検証的解析項目)〉

発熱期間を主とする主要症状の改善効果、冠動脈病変に対する有効性、安全性について評価した。

〈判定基準〉

主要症状の改善効果(解熱効果)

解熱効果は5段階(①24時間以内に解熱、②72時間以内に解熱、③120時間以内に解熱、④120時間を超えても解熱せず、⑤判定不能)で評価した。

冠動脈病変に対する有効性

第30病日までの冠動脈病変の有無とその程度より有効性を4段階(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：ヴェノグロブリンIH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)で評価した。

安全性

ヴェノグロブリンIHに起因すると考えられる自覚的、他覚的異常所見などの発現状況を総合して、1：安全(副作用なし)、2：ほぼ安全(副作用が認められたが処置なしで継続投与可能)、3：安全性にやや問題あり(副作用を認めたため安全面での処置を行い継続投与)、4：安全でない(ヴェノグロブリンIHの投与を中止)、の基準で判定した。

〈解析計画〉

評価に関して、その尺度の順序性を考慮し、3群間の比較はKruskal-Wallisの検定を行い、各2群間は比率の差の信頼区間をロジスティックモデルにより推定した。その際、対数オッズを予後因子(性、年齢)で調整した後、比率の差に変換した。また各2群間の差はWald統計量によって検定した。臨床検査値の推移については、分散分析、t検定を用いた。

6. 用法及び用量

〈川崎病の急性期〉

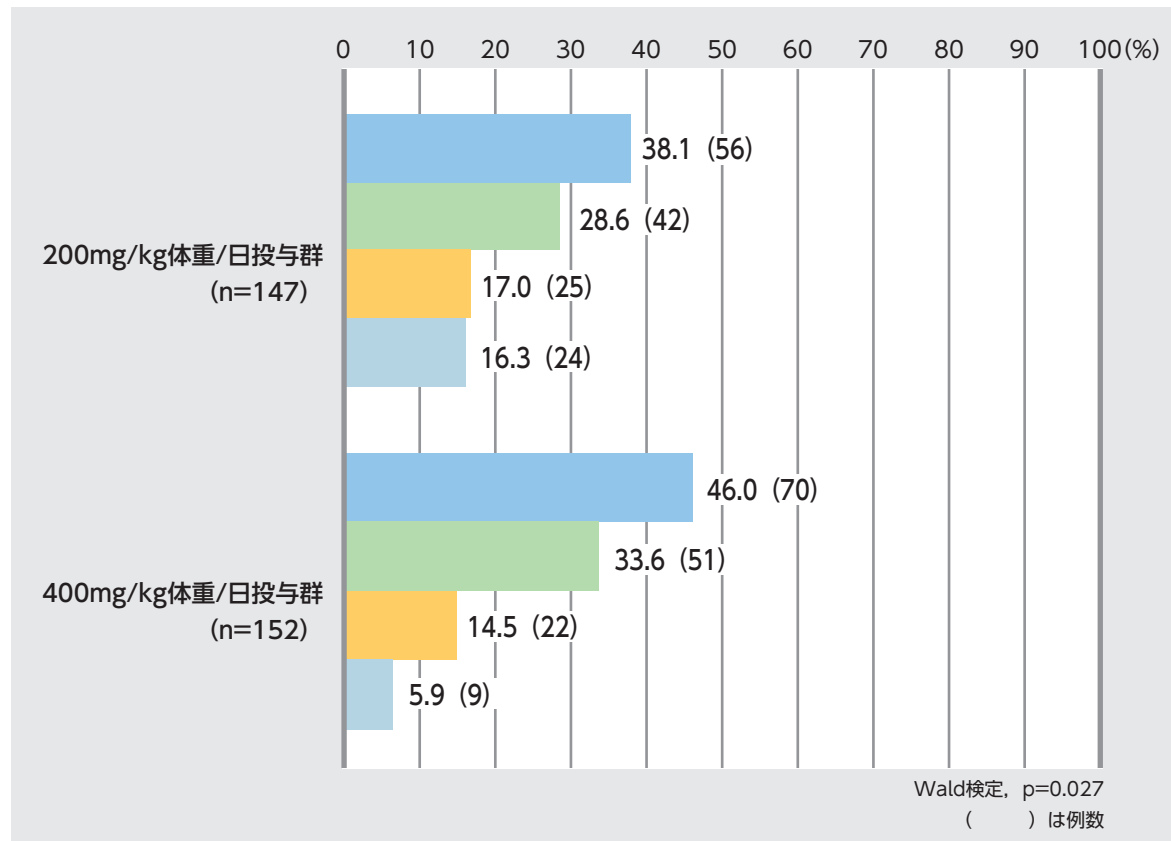
通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg(5%製剤：8mL、10%製剤：4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(5%製剤：40mL、10%製剤：20mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

(献血ヴェノグロブリンIHの電子添文より抜粋、一部改変)

●結果

〈主要症状の改善効果(解熱効果) 検証的解析結果〉

発熱期間を主とする主要症状の改善効果を4段階で評価したところ、ヴェノグロブリン IH の400mg/kg 体重/日の5日間投与は、200mg/kg 体重/日の5日間投与に比べて、発熱期間に対する効果の優越性が検証された (p=0.027、Wald 検定)

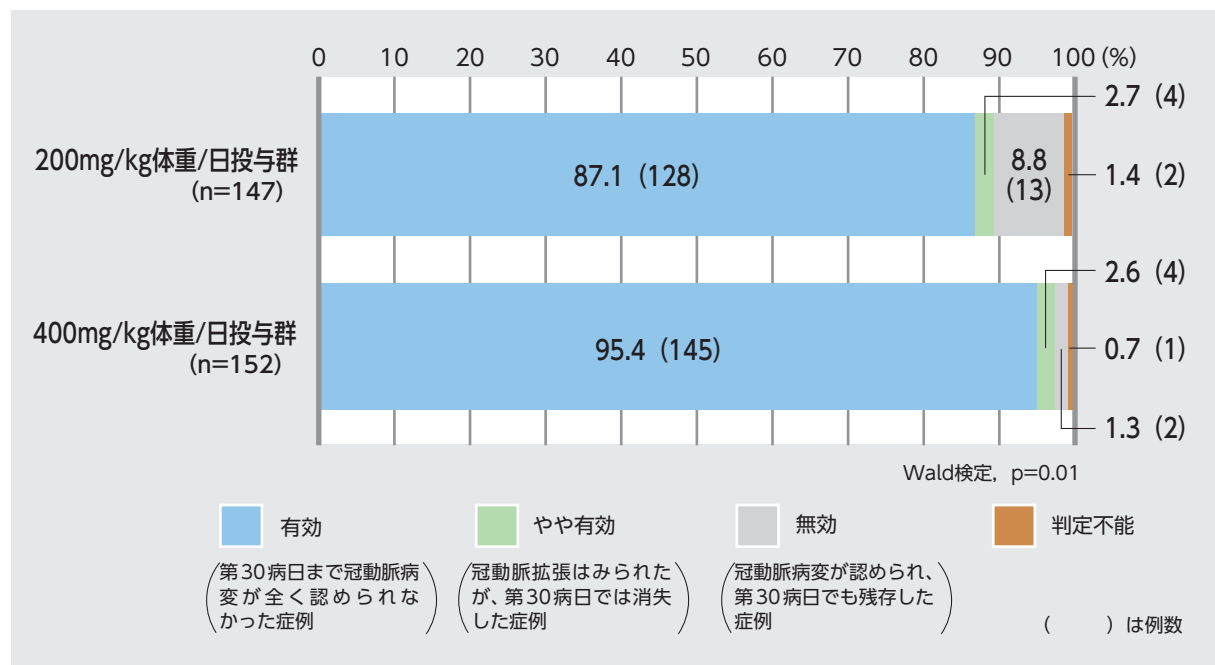


	著明改善	改善	やや改善	改善せず
解熱※	解熱した (24時間以内)	解熱した (72時間以内)	解熱した (120時間以内)	120時間以内に 解熱しなかった

※: 1日の最高体温37.5℃未満が連続2日(48時間)以上継続した場合、解熱と判定し、最高体温が最初に37.5℃未満となった日を解熱日とした。

〈冠動脈病変に対する有効性 検証的解析結果〉

第30病日までにおける冠動脈病変所見に基づき4段階で判定したところ、ヴェノグロブリンIHの400mg/kg体重/日の5日間投与は、200mg/kg体重/日の5日間投与に比べて、冠動脈病変発生抑制効果が有意に高かった。



〈安全性〉

副作用発現率は200mg/kg体重/日投与群では5.8% (9例/155例) で、400mg/kg体重/日投与群では4.5% (7例/156例) であった。

副作用の内訳は下記の通りであった。

臨床検査値で、副作用とみなされる変動は認められなかった。

安全性評価対象例数	311
副作用発現例数	16 (5.1%)
副作用発現件数	23 (7.4%)

副作用の種類	件数		
	200mg/kg	400mg/kg	計
振戦	1	2	3
高血圧		1	1
チアノーゼ		2	2
発赤疹	1		1
吐き気	1		1
発熱	5	3	8
悪寒	3	2	5
体温低下		1	1
末梢循環不全		1	1
計	11	12	23

2) 川崎病急性期における静注用免疫グロブリン製剤の単回投与と連日投与の有用性を検討する多施設非盲検無作為化試験（海外データ）⁹⁾

9) Newburger JW et al : N Engl J Med 1991;324(23):1633-1639

〈2,000mg/kg体重・1回点滴静注〉

●本用法及び用量は国内外における他剤での臨床試験成績等を参考に承認されたため、本剤による臨床試験は実施しておりません。このため一部本邦において承認外の用法・用量の成績が含まれております。

*警告、禁忌等の注意事項等情報等については、電子添文をご参照ください。

Jane W. Newburger らは、急性期の川崎病に対する静注用免疫グロブリン単回投与群（2000mg/kg体重/日）の有効性及び安全性を連日投与群（400mg/kg体重×4日間）^{*1}との比較により検討した。

●試験概要

〈目的〉

川崎病の冠動脈病変発生予防効果を単回投与群（2000mg/kg体重/日）と連日投与群（400mg/kg体重×4日間）で比較する。

〈試験デザイン〉

多施設共同非盲検無作為化比較試験（海外の施設）

〈対象〉

急性期川崎病患児549例（単回投与群273例、連日投与群276例）

〈投与方法・投与期間〉

海外の静注用免疫グロブリン製剤を用い、以下のとおり投与した。

・単回投与群：2000mg/kg体重を約10時間（8～12時間^{*3}）かけて静注

・連日投与群：1日量400mg/kg体重を約2時間^{*2}かけて静注、4日間連日投与

いずれの投与群においても、発症後14日まではアスピリン100mg/kg/日を投与し、以降は3～5mg/kg体重/日を1日1回投与した。

〈評価項目・解析方法〉

評価項目①：登録から2週間後及び7週間後の冠動脈異常の有病率（検証的解析項目）

（登録から2週間後と7週間後の冠動脈異常の相対的な有病率は、Mantel-Haenszel補正相対的有病率で推定した）

評価項目②：投与第2日・第3日における最高体温

平均発熱期間

（投与第2日、第3日の最高体温、平均発熱期間の比較はt検定を用いた）

※1：6. 用法及び用量

〈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（5%製剤：8mL、10%製剤：4mL）/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（5%製剤：40mL、10%製剤：20mL）/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

※2：〈効能共通〉

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。

※3：〈川崎病の急性期〉

7.3 2,000mg（5%製剤：40mL、10%製剤：20mL）/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、5%製剤：12時間以上、10%製剤：6時間以上かけて点滴静注すること。

●結果

評価項目①

〈登録から2週間後及び7週間後の冠動脈異常有病率(検証的解析結果)〉登録から2週間後及び7週間後の冠動脈異常有病率の比較(治療開始時に冠動脈異常を有する症例を含む)

■単回投与群(2000mg/体重)で登録から2週間後の冠動脈異常有病率が有意に低かった。(p=0.042: χ^2 検定)

評価時期	登録から第2週間後		登録から第7週間後	
投与群	単回投与群 (2000mg/kg 体重)	連日投与群 (400mg/kg 体重×4日間)	単回投与群 (2000mg/kg 体重)	連日投与群 (400mg/kg 体重×4日間)
冠動脈異常有病率	12/260 (4.6%)	24/263 (9.1%)	10/257 (3.9%)	19/263 (7.2%)
Mantel-Haenszel 補正相対的有病率※ (p 値)	1.94 (0.045)		1.84 (0.099)	
95%信頼区間	1.01 ~ 3.71		0.89 ~ 3.82	

※ Mantel-Haenszel 補正相対的有病率: 2g/kg 体重単回投与群に対する 400mg/kg 体重 / 日 4日間連日投与群のオッズ比(年齢と性別で補正)

評価項目②

〈投与第2日、第3日における最高体温〉投与第2日、第3日の最高体温の比較

■単回投与群(2000mg/kg 体重)が連日投与群(400mg/kg 体重×4日間)に比して有意に低かった。
(それぞれ p < 0.001、p=0.004; t検定 名目上のP値)

〈平均発熱期間〉平均発熱期間の比較

■単回投与群(2000mg/kg 体重)が1.72±0.13日、連日投与群(400mg/kg 体重×4日間)が2.13±0.13で、単回投与群(2000mg/kg 体重)が有意に短かった。(p=0.028; t検定 名目上のP値)

●副作用

単回投与群(2000mg/kg 体重): 9例(3.3%)

うっ血性心不全6例(2.2%)、肢部広範囲の浮腫・皮膚に水疱1例(0.4%)、全身性の浮腫1例(0.4%)、鼻閉・咳・悪心1例(0.4%)

連日投与群(400mg/kg 体重×4日間): 6例(2.2%)

うっ血性心不全3例(1.1%)、そう痒症2例(0.7%)、全身性の浮腫1例(0.4%)

開発の経緯
特徴・特性、製法
製品情報
（ドラッグ・インフォメーション）
臨床試験成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
製剤学的事項
主要文献
製造販売業者等

⑤ 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善^{10) 11)} (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善にヴェノグロブリンIHの有効性を検証する二重盲検無作為化比較試験^{10) 11)}

10) 日本血液製剤機構：内部資料（多発性筋炎・皮膚筋炎患者における二重盲検無作為化比較試験）（承認時評価資料）
11) Miyasaka N, et al. Mod Rheumatol. 22:382-393, 2012

●試験概要

〈目的〉

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎へのヴェノグロブリンIHの有効性を評価する

〈試験デザイン〉

多施設共同二重盲検無作為化比較試験（国内47施設）

〈対象〉

ステロイド治療歴と徒手筋力検査スコア（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・皮膚筋炎患者26例（解析対象例：P群11例、G群14例）

※ステロイド剤が効果不十分な判断基準は、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。

【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。

〈投与方法・投与期間〉

第1薬（G群：ヴェノグロブリンIH、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：ヴェノグロブリンIH）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。

	導入期 6週間	第1期 8週間	第2期 8週間	観察期間 4週間
G群 (10例)		ヴェノグロブリンIH ↓↓↓↓↓	プラセボ ↓↓↓↓↓	
P群 (10例)		プラセボ ↓↓↓↓↓	ヴェノグロブリンIH ↓↓↓↓↓	

Miyasaka N, et al. Mod Rheumatol. 22:382-393, 2012 Figure1

〈評価項目〉

主要評価項目：G群における第1期のMMTスコアの改善(検証的解析項目)

副次評価項目：血中CK値およびADLスコア

〈判定基準〉

主要評価項目：

MMTスコアは18箇所の筋肉の強度をそれぞれ0～5のスコアで評価した(健康者のスコアは90)。

副次評価項目：

CK値の正常上限値は男性270、女性150 IU/Lとした。

ADL(日常生活動作)は15の動作についてそれぞれ0～3のスコアで評価した(正常合計スコアは45)。

〈解析計画〉

主要評価項目：

投与前と各評価時点のMMT合計スコアの変化量に対して対応のあるt検定で比較した。

副次評価項目：

血中CK値の最初の正常化をイベントとした生存時間解析を行い、ログランク検定及び一般化Wilcoxon検定を実施した。

また、Kaplan-Meier法を用いて比較群ごとに図示した。さらに比較群ごとに正常化までの日数の中央値を算出した。

ADLは、評価項目15動作のADLスコアについて薬剤投与前と投与8週後の変化量の群間差の点推定値とその95%信頼区間を算出した。

●結果

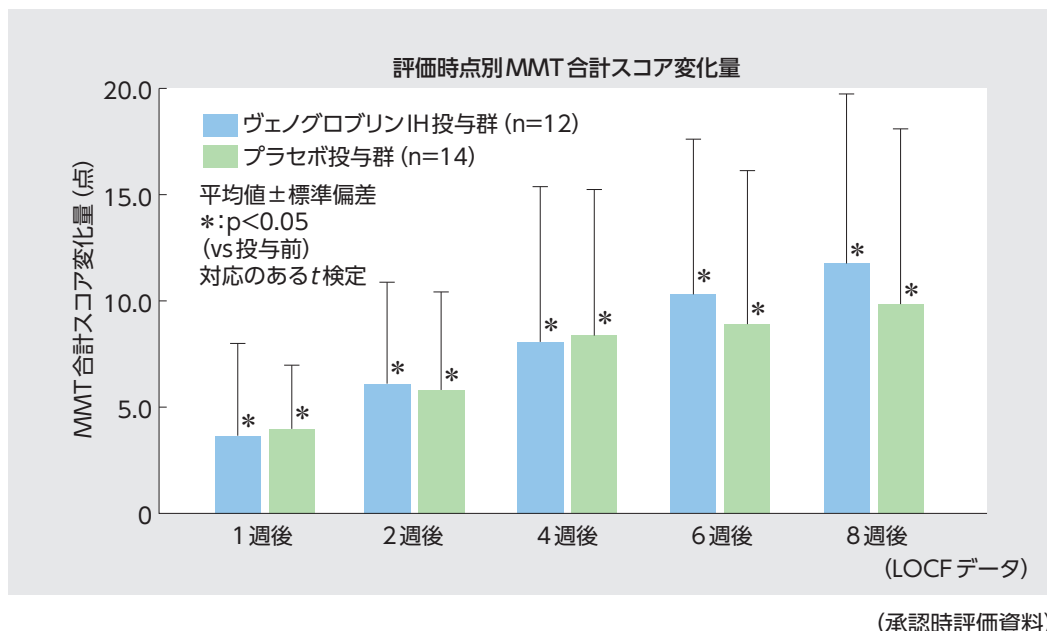
主要評価項目

〈MMTスコア、第1期(検証的解析結果)〉

投与前後比較

ヴェノグロブリンIH投与前と投与8週後のMMT合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は 11.8 ± 8.0 であり、有意な上昇が認められた($p=0.0004$ ；対応のあるt検定)。

また、プラセボ投与群においても投与8週後のMMT合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は 9.9 ± 8.3 であり、有意な上昇が認められた($p=0.0007$ ；対応のあるt検定)。

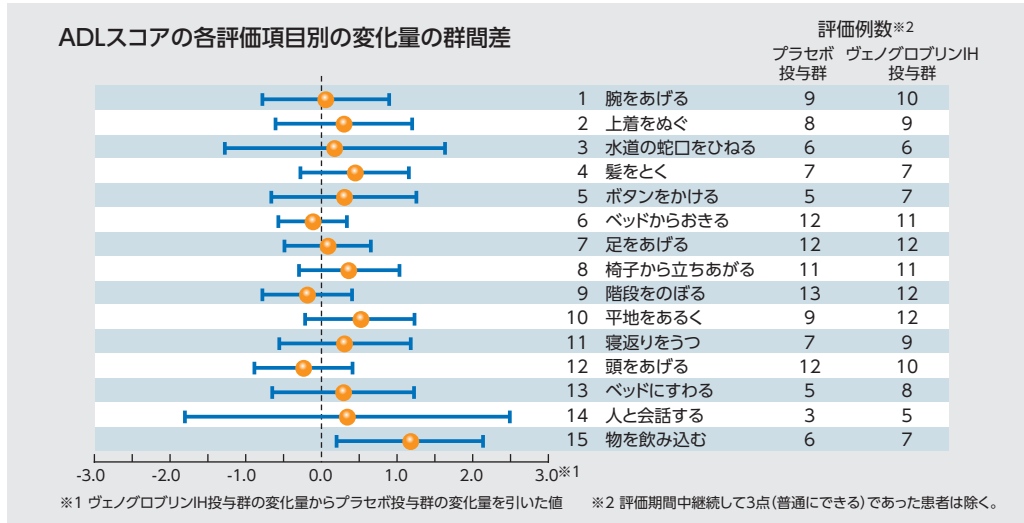


副次評価項目

〈ADL (日常生活動作) スコア、第1期〉

薬剤間比較

15 動作の ADL スコアについて、薬剤投与前と投与 8 週後の前後差を投与薬剤群間で比較検討した。



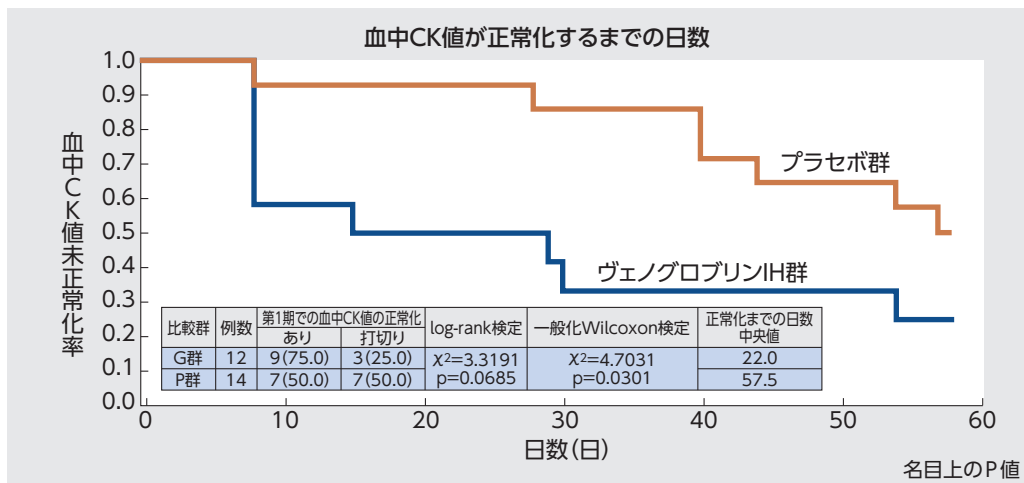
Miyasaka N, et al. Mod Rheumatol. 22:382-393, 2012 Figure8 より改変

〈血中CK値、第1期〉

薬剤間比較

血中CK値が最初に正常化※するまでの日数(中央値)を投与薬剤群間で比較検討した結果、ヴェノグロブリンIH投与群 22.0 日、プラセボ投与群 57.5 日であり、プラセボ投与と比較してヴェノグロブリンIH投与により血中CK値は早期に正常化した。(p=0.0301; 一般化Wilcoxon検定 名目上のP値)

※: 血中CK値の正常域を、男性は60~270 IU/L、女性は40~150 IU/Lとし、血中CK値が正常域の上限を下回ることを「正常化」と定義した。



Miyasaka N, et al. Mod Rheumatol. 22:382-393, 2012 Figure4 より改変

●副作用

26 例中 11 例 (42.3%) 19 件 (73.1%) に副作用 (いずれも軽度~中等度の歯肉炎、高カリウム血症、耐糖能異常、下痢、皮膚乾燥、発汗障害、口腔ヘルペス、げっぷ、嘔気、血清CK値上昇、筋力低下、熱感、紫斑、胸痛、頭痛、血清 β -D グルカン上昇、血圧上昇、気管支炎、疲労感が各 1 件 (3.8%)) が発生した。

6 全身型重症筋無力症¹²⁾

（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）

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へのヴェノグロブリンIHの有効性を検討する血液浄化療法を対照とした第Ⅲ相比較試験¹²⁾

12) 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非盲検無作為化比較試験）（承認時評価資料）

●試験概要

〈目的〉

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へのヴェノグロブリンIHの有効性を、血液浄化療法を対照として比較評価する。

〈試験デザイン〉

血液浄化法を対照とした多施設共同無作為化非盲検比較試験（国内49施設）

〈対象〉

既存の治療薬・治療法（ステロイド剤、ステロイド以外の免疫抑制剤または胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており、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（解析対象症例：ヴェノグロブリンIH群23例、血液浄化療法群：22例）

〈投与方法・投与期間〉

ヴェノグロブリンIH群：ヴェノグロブリンIHを400mg/kg/日を5日間連日点滴静注を行った。

血液浄化療法群：14日間に3～5回血液浄化療法を実施した。

治療開始4週後まで観察を行った。

〈評価項目〉

主要評価項目（検証的解析項目）：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

副次評価項目：QMGスコア（時点ごとの変化量および有効率）、MG-ADLスケール（時点ごとの変化量）、抗AChR抗体価（時点ごとの変化率）

〈判定基準〉

血液浄化療法を対象とした群間比較

〈解析計画〉

主要評価項目：

対応ありのt検定で算出した。また、群間の比較はt検定で検討した。

副次評価項目：

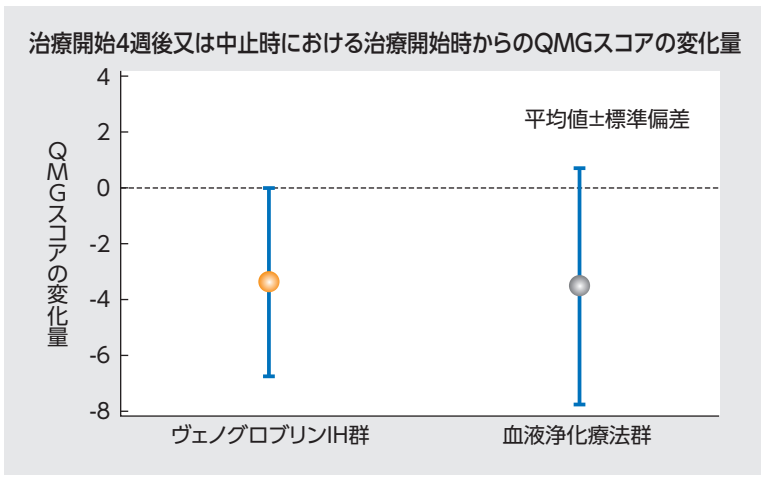
時点ごとのQMGスコア及びMG-ADLスケールの変化量は、対応ありのt検定、群間の比較はt検定で検討した。QMGスコアの各時点での有効率は、フィッシャーの直接確率検定で算出した。抗AChR抗体価は群間比較を行わないこととした。

●結果

主要評価項目

〈QMGスコア（治療開始4週後又は中止時における治療開始前からの変化量） 検証的解析結果〉

QMGスコアの変化量（平均値±標準偏差）は、ヴェノグロブリンIH群及び血液浄化療法群でそれぞれ -3.3 ± 3.4 及び -3.5 ± 4.2 であり、両群とも有効性が検証できた（ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0009$ ；対応ありのt検定）。両群の平均値の差及びその95%信頼区間は、それぞれ0.2、 $-2.1 \sim 2.4$ とヴェノグロブリンIH群は血液浄化療法群と同程度の有効性を示した。群間に有意差は認めなかった（ $p = 0.8941$ ；t検定）。



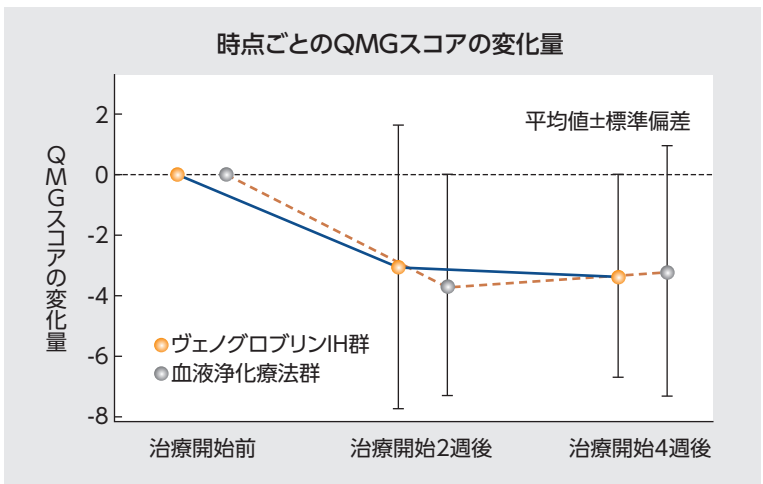
群	例数	平均値	標準偏差	平均値の95%信頼区間	対応ありのt検定P値	平均値の差	平均値の差の95%信頼区間	t検定P値
ヴェノグロブリンIH群※	23	-3.3	3.4	-4.8～-1.9	<0.0001	0.2	-2.1～2.4	0.8941
血液浄化療法群※	22	-3.5	4.2	-5.4～-1.6	0.0009			

※治療開始前のQMGスコア（平均値±標準偏差）
ヴェノグロブリンIH群：18.0 ± 7.3 血液浄化療法群：17.6 ± 7.5

副次評価項目

〈QMGスコア（時点ごとの変化量）〉

治療開始前からのQMGスコアの変化量は、ヴェノグロブリンIH群、血液浄化療法群ともに、治療開始2週間後においては治療開始前と比較してVGIIH群および血液浄化療法群ともに有意差が認められた（ヴェノグロブリンIH群 $p = 0.0043$ 、対応ありのt検定、名目上のP値）（血液浄化療法群 $p = 0.0002$ 、対応ありのt検定、名目上のP値）変化量は治療開始2週間後ではヴェノグロブリンIH群と血液浄化療法群で有意差はなかった。（ヴェノグロブリンIH群-3.1、血液浄化療法群-3.7、 $p = 0.6519$ 、t検定、名目上のP値）また治療開始4週後でも両群で有意差はなかった。（ヴェノグロブリンIH群-3.3、血液浄化療法群-3.2、 $p = 0.9234$ 、t検定、名目上のP値）



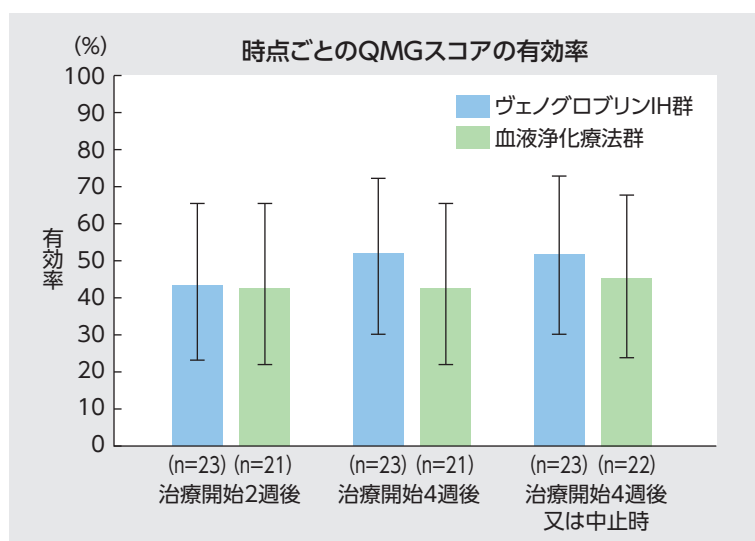
時点	群	例数※1	平均値	標準偏差	平均値の95%信頼区間	対応ありのt検定P値	平均値の差	平均値の差の95%信頼区間	t検定P値
治療開始2週間後	ヴェノグロブリンIH群	23	-3.1	4.7	-5.1～-1.1	0.0043	0.6	-2.0～3.2	0.6519
	血液浄化療法群	21	-3.7	3.7	-5.4～-2.0	0.0002			
治療開始4週間後	ヴェノグロブリンIH群	23	-3.3	3.4	-4.8～-1.9	<0.0001	-0.1	-2.4～2.2	0.9234
	血液浄化療法群	21	-3.2	4.1	-5.1～-1.4	0.0019			

※1：血液浄化療法群22例のうち1例は治療開始後の中止例
名目上のP値

〈QMGスコア (時点ごとの有効率)〉

ヴェノグロブリンIH群と血液浄化療法群のQMGスコアの有効率※はそれぞれ、治療開始2週後に43.5%、42.9%、4週後に52.2%、42.9%、4週後又は中止時に52.2%、45.5%であり、いずれの評価時点においても両群に有意差はなかった。(p=1.0000、p=0.5625及びp=0.7683; Fisherの直接確率検定 名目上のP値)

(※有効: QMGスコア変化量 ≤ -3 Barohn RJ et al. Ann NY Acad Sci 1998;842:769-772)



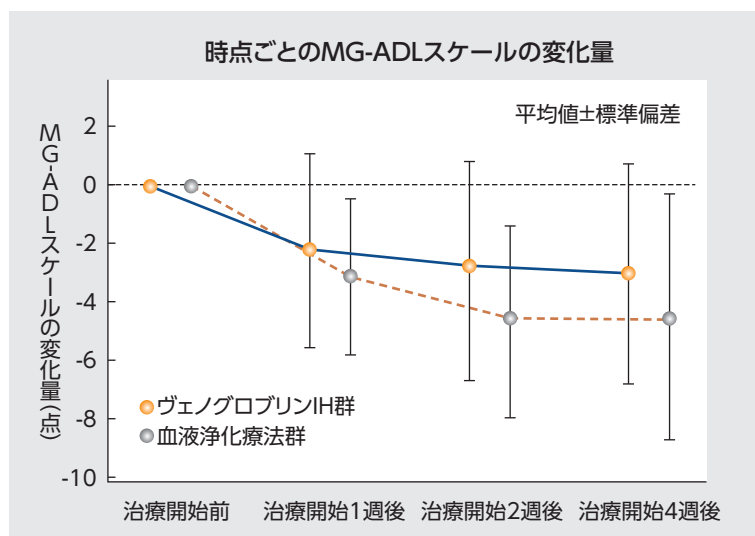
〈MG-ADLスケール (時点ごとの変化量)〉

治療開始前からのMG-ADLスケールの変化量は、ヴェノグロブリンIH群、血液浄化療法群ともに、治療開始前からのMG-ADLスケールの変化量は治療開始1週間後においては治療開始前と比較してヴェノグロブリンIH群および血液浄化療法群ともに有意差が認められた。(ヴェノグロブリンIH群 p=0.0048、対応ありのt検定、名目上のP値) (血液浄化療法群 p<0.0001、対応ありのt検定、名目上のP値)

また、治療開始2週間後においても治療開始前と比較してヴェノグロブリンIH群および血液浄化療法群ともに有意差が認められた。(ヴェノグロブリンIH群 p=0.0010、対応ありのt検定、名目上のP値) (血液浄化療法群 p<0.0001、対応ありのt検定、名目上のP値)

また、治療開始4週間後においては治療開始前と比較してもヴェノグロブリンIH群および血液浄化療法群ともに有意差が認められた。(ヴェノグロブリンIH群 p=0.0009、対応ありのt検定、名目上のP値) (血液浄化療法群 p<0.0001、対応ありのt検定、名目上のP値)

変化量は治療開始1週間後ではヴェノグロブリンIH群と血液浄化療法群で有意差はなかった。(ヴェノグロブリンIH群 -2.2、血液浄化療法群 -3.1、p=0.3124) 治療開始2週間後ではヴェノグロブリンIH群と血液浄化療法群でも有意差はなかった。(ヴェノグロブリンIH群 -2.9、血液浄化療法群 -4.7、p=0.1030) 治療開始4週間後ではヴェノグロブリンIH群と血液浄化療法群で有意差はなかった。(ヴェノグロブリンIH群 -3.0、血液浄化療法群 -4.5、p=0.2218)



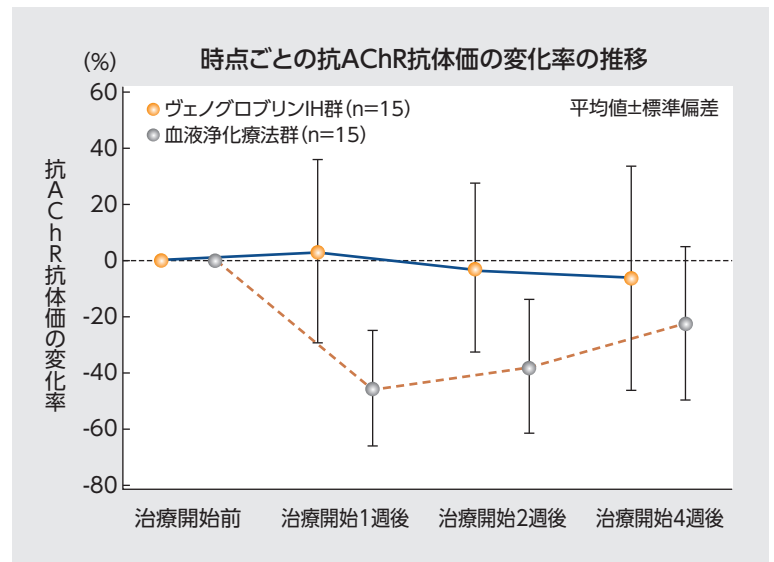
時点	群	例数※2	平均値 (点)	標準 偏差	平均値の 95%信頼区間	対応ありの t検定P値	平均値 の差	平均値の差の 95%信頼区間	t検定 P値
治療開始 1週後	ヴェノグロブリンIH群	23	-2.2	3.3	-3.6~-0.7	0.0048	0.9	-0.9~2.7	0.3124
	血液浄化療法群	22	-3.1	2.6	-4.3~-1.9	<0.0001			
治療開始 2週後	ヴェノグロブリンIH群	23	-2.9	3.7	-4.5~-1.3	0.0010	1.8	-0.4~3.9	0.1030
	血液浄化療法群	21	-4.7	3.2	-6.1~-3.2	<0.0001			
治療開始 4週後	ヴェノグロブリンIH群	23	-3.0	3.7	-4.6~-1.4	0.0009	1.5	-0.9~3.9	0.2218
	血液浄化療法群	21	-4.5	4.2	-6.4~-2.6	<0.0001			

※2：血液浄化療法群22例のうち1例は治療開始後の中止例

名目上のP値（単位：点）

〈抗AChR抗体価（時点ごとの変化率）〉

ヴェノグロブリンIH群では、治療開始1週後、2週後、4週後における治療開始前からの抗AChR抗体価の変化率（平均値±標準偏差）はそれぞれ3.45±32.87%、-2.66±29.97%、-6.08±39.95%であった。一方、血液浄化療法群では治療開始1週後、2週後、4週後の変化率（平均値±標準偏差）はそれぞれ-45.20±20.56%、-37.58±23.96%、-22.02±27.42%であった。



●副作用

ヴェノグロブリンIH群の副作用発現率は、23例中14例（60.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、ALT増加7件（30.4%）、AST増加6件（26.1%）、発疹3件（13.0%）、 γ -GTP増加3件（13.0%）であった。血液浄化療法群の副作用発現率は、22例中12件（54.5%）であり、主な副作用としてショック2件（9.1%）、血圧低下3件（13.6%）、医療機器関連感染2件（9.1%）などが認められた。

⑦ 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^{13) 14)}

(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)

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について5%製剤の有用性を検討する一般臨床試験^{13) 14)}

13) 崎山幸雄他：Jpn. J Clin Immun.1998; 21(2): 70-79 (承認時評価資料)

14) 日本血液製剤機構：内部資料 (IgG2値低下を伴う、反復する急性中耳炎等の患者における国内第Ⅲ相試験) (承認時評価資料)

●試験概要

〈目的〉

急性中耳炎、急性気管支炎を反復する血清IgG2欠乏症に対するヴェノグロブリンIHの予防効果を検証する。

〈試験デザイン〉

多施設共同非盲検非対照試験 (国内 44 施設)

〈対象〉

既往歴として過去6ヵ月に急性中耳炎を5回以上※1、下気道炎 (急性気管支炎または肺炎) を2回以上反復した症例の中で、血清IgG2値が80mg/dL未満の患児44例 (評価対象39例※2)

〈投与方法・投与期間〉

ヴェノグロブリンIH (以下、ヴェノグロブリンIH) を人免疫グロブリンGとして初回は300mg (6mL) /kg体重、2回目以降は200mg (4mL) /kg体重を点滴静注した。投与間隔は原則として4週毎とし、初回を含めて合計6回とした。

〈評価項目〉

有効性：献血ヴェノグロブリンIH投与開始から6回目の投与を終了した4週後までの感染症発症回数 (検証的解析項目)

安全性：献血ヴェノグロブリンIH投与開始から6回目の投与を終了した4週後までに発現した有害事象

〈判定基準〉

有効性

献血ヴェノグロブリンIH投与開始から6回目の投与を終了した4週後までの感染症発症回数に基づいて4段階で判定。

ベースラインの感染症発症回数：急性中耳炎25例のヴェノグロブリンIH投与開始前6ヵ月間の発症回数は、平均5.2回 (5回11例、4回8例、6回以上6例) であった。下気道炎8例のヴェノグロブリンIH投与開始前6ヵ月間の発症回数は平均2.8回 (2回5例、4回3例) であった。

安全性

献血ヴェノグロブリンIH投与開始から6回目の投与を終了した4週後までに発現した有害事象に基づき5段階で判定。因果関係が否定されない有害事象は全て副作用とした。

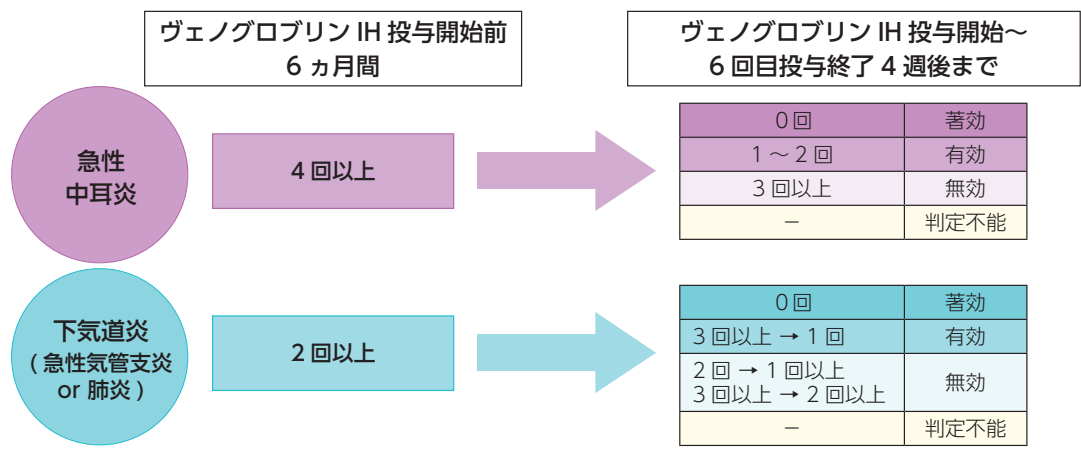
〈解析計画〉

有効率に関しては95%信頼区間を算出し、感染症の発症回数については置換療法の前後で対応のあるt検定を実施した。

また、IgG2値及び抗肺炎球菌特異IgG2値等の推移については、平均値と95%信頼区間も併せて算出した。なお、有意水準は両側5%とした。

※1：4回以上罹患した患者が解析対象とされた。

※2：解析対象の39症例は、急性中耳炎31例、急性下気道炎8例であった。



●結果

〈献血ヴェノグロブリン IH 投与開始から 6 回目の投与を終了した 4 週後までの感染症発症回数（検証的解析結果）〉

ヴェノグロブリン IH 投与開始前と投与期間中の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度を比較した結果、ヴェノグロブリン IH 投与期間中の急性中耳炎及び下気道炎の発症頻度は、ヴェノグロブリン IH 投与開始前と比べて統計学的に有効性が検証された (p=0.0001、t-検定)。

登録感染症の種類	投与開始前* ¹ (回/月)	投与期間中* ² (回/月)	投与前後の比 [95% 信頼区間]	対応のある 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

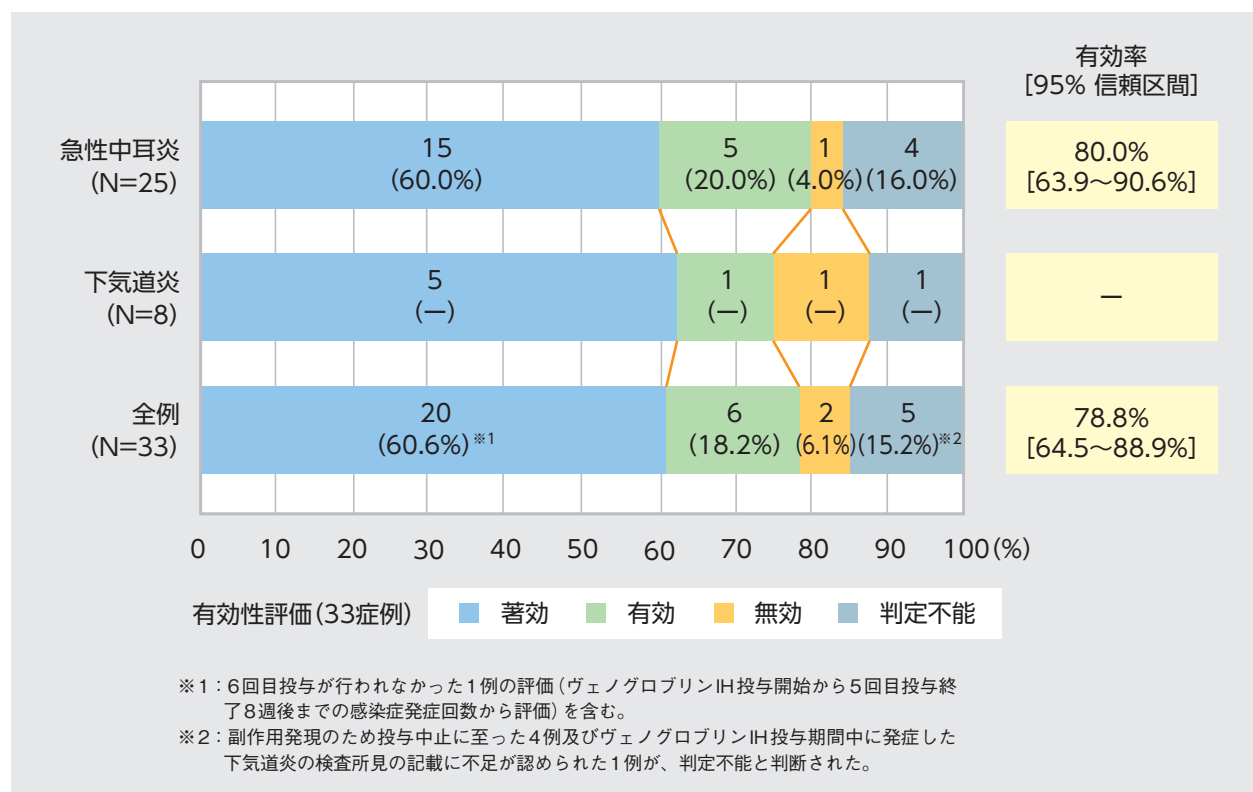
* 1：試験開始前 6 ヶ月間の既往歴より算出

* 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 例及びヴェノグロブリン IH 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

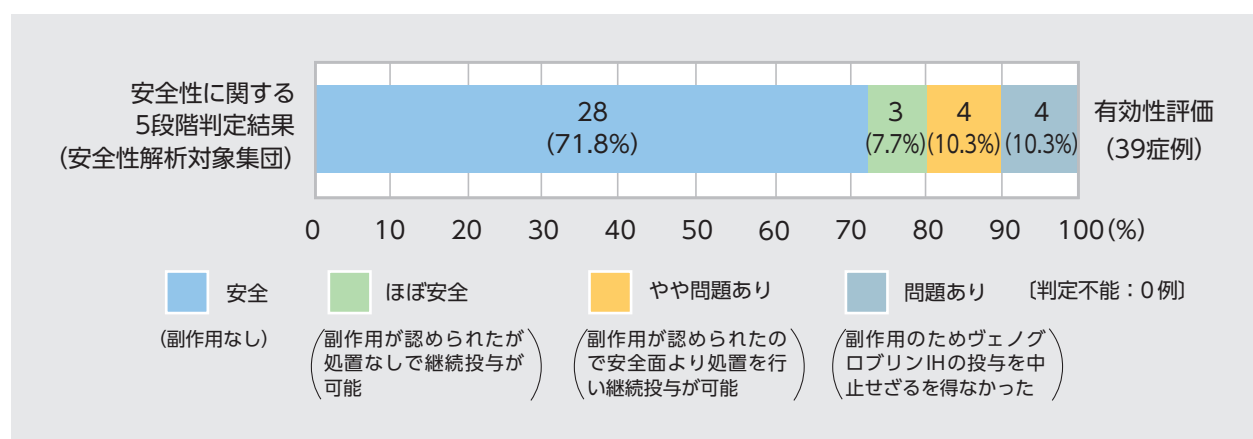
〈有効性〉

有効性評価対象33例において、著効20例、有効6例、無効2例、判定不能5例で、著効と有効を合わせた有効率は78.8% (95%信頼区間：64.5～88.9%)であった。



〈安全性〉

71.8% (95%信頼区間：57.9～83.0%) が安全と判定された。



●副作用

副作用は39例中11例（28.2%）に38件認められた。主な副作用は、発熱9件（23.1%）、悪寒・蒼白5件（12.8%）、振戦3件（7.7%）であった。いずれも一過性であった。転帰はいずれについても軽快ないし回復しており、後遺症を残した症例は認められなかった。

投与中止にいたった症例は4例でその内訳は、第1回目の投与で中止した症例が3例（投与終了直後の頭痛、悪心・嘔吐、倦怠感が1例、投与中の発熱、悪寒、顔面蒼白で中断が1例、発熱、末梢冷感、口唇・四肢チアノーゼ、振戦で中断1例）と、第3回目の投与中の発熱、悪寒、口唇チアノーゼ、血圧低下で中断が1例であった。

安全性評価対象例数	39	胃腸障害	2（5.1）
副作用発現例数	11（28.2）	悪心	2（5.1）
血液およびリンパ系障害	1（2.6）	嘔吐	1（2.6）
好酸球増加症	1（2.6）	腎および尿路障害	1（2.6）
神経系障害	4（10.3）	血尿	1（2.6）
頭痛	1（2.6）	一般・全身障害および投与部位の状態	8（20.5）
振戦	3（7.7）	悪寒	2（5.1）
血管障害	4（10.3）	倦怠感	1（2.6）
チアノーゼ	2（5.1）	発熱	9（23.1）
蒼白	4（10.3）	臨床検査	4（10.3）
末梢冷感	1（2.6）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（5.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（5.1）	血圧低下	1（2.6）
咳嗽	1（2.6）	補体成分C3減少	2（5.1）
喘鳴	1（2.6）	補体成分C4減少	1（2.6）
あくび	1（2.6）	総補体価低下	2（5.1）

MedDRA/J Ver.27.1 による集計

⑧ ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例) ^{15) 16)}

ギラン・バレー症候群を対象に、ヴェノグロブリンIHの有効性及び安全性を検討する 非盲検第Ⅲ相試験 ^{15) 16)}

15) 日本血液製剤機構：内部資料(ギラン・バレー症候群を対象とした非盲検第Ⅲ相試験)(承認時評価資料)

16) 野村恭一他：Peripheral Nerve 末梢神経 2018；29：56-67

●試験概要

〈目的〉

ギラン・バレー症候群(以下、GBS)を対象に、ヴェノグロブリンIH(以下、本剤)を投与した際の有効性及び安全性を検討する。

〈試験デザイン〉

多施設共同、単群、非盲検試験(国内25施設)

〈対象〉

GBS患者21例

〈投与方法・投与期間〉

本剤を1日1回400mg/kg体重を5日間連日点滴静注した。

〈評価項目と判定基準〉

主要評価項目(検証的解析項目)：本剤投与開始後4週目において投与開始前よりHughesの機能グレード尺度(Functional Grade：以下、FG)が1段階以上改善した被験者の割合

副次評価項目：

- ・本剤投与開始前よりFGが1段階以上改善するまでの日数
- ・本剤投与開始前よりFGが2段階以上改善するまでの日数
- ・FGの推移及び各評価時期での本剤投与開始前からの変化：本剤投与開始後1、2、3、4、6、8、12週目
- ・本剤投与開始後4週目において投与開始前より上肢機能尺度(Arm Grade；以下、AG)が1段階以上改善した被験者の割合
- ・本剤投与開始前よりAGが1段階以上改善するまでの日数
- ・本剤投与開始前よりAGが2段階以上改善するまでの日数
- ・AGの推移及び各評価時期での本剤投与開始前からの変化：本剤投与開始後1、2、3、4、6、8、12週目
- ・握力の左右平均値の推移及び各評価時期での本剤投与開始前からの変化：本剤投与開始後1、2、4、8、12週目
- ・徒手筋力スコアの平均スコア(全身、上肢、下肢)の推移及び各評価時期での本剤投与開始前からの変化：本剤投与開始後1、2、4、8、12週目
- ・ADLの平均評価(全体、上肢、体幹、下肢)の推移及び各評価時期での本剤投与開始前からの変化：本剤投与開始後1、2、4、8、12週目
- ・電気生理学的所見(運動神経伝導速度、遠位潜時、振幅、伝導ブロックの有無、F波最少潜時、F波出現頻度)の推移及び各評価時期での本剤投与開始前からの変化：本剤投与開始後4、12週目
- ・追加投与移行例のFGの推移

サブグループ解析：

IgG変化量(本剤投与開始前と投与開始後2週目の差)について、本剤投与開始前よりFGが2以下に改善するまでの日数

〈解析計画〉

本剤投与前からの変化は1標本Wilcoxon 検定、1段階以上改善の割合とその95%信頼区間はClopper-Pearson 法で行った。

また、血中IgG濃度別のFG2以下になるまでの日数をKaplan-Meier法により推定し、比較はLog-rank検定で行った。なお、すべての解析はSAS version9.4を用いて検討し、統計学的有意差は $p < 0.05$ とした。

(参考)【Hughesの運動機能尺度(FG)】

- 0：正常
- 1：軽微な神経症候を認める
- 2：歩行器又はそれに相当する支持なしで5mの歩行が可能
- 3：歩行器又は支持があれば5mの歩行が可能
- 4：ベッド上あるいは車椅子に限定(支持があっても5mの歩行が不可能)
- 5：補助換気を要する
- 6：死亡

●結果

患者背景

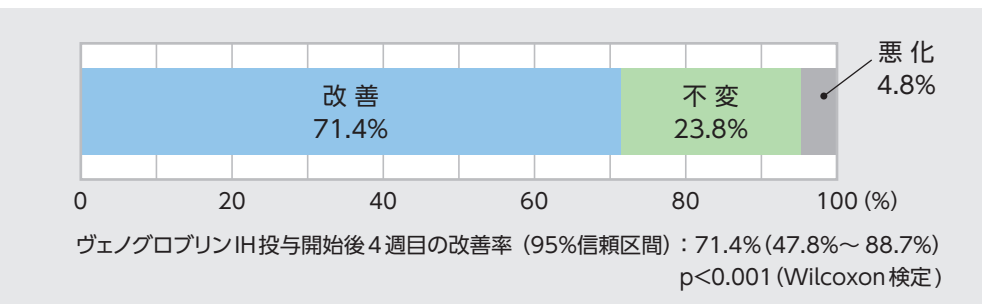
項 目		例 数 (%)	項 目		例 数 (%)
例数		21	現病歴 (先行感染)	あり	16 (76.2)
性別	男	11 (52.4)		なし	5 (23.8)
	女	10 (47.6)		不明	0 (0.0)
年齢 (歳)	20 歳未満	0 (0.0)	現病歴 (先行感染の内容)	上気道感染	12 (57.1)
	20 歳以上 30 歳未満	1 (4.8)		消化器感染	2 (9.5)
	30 歳以上 40 歳未満	3 (14.3)		その他	2 (9.5)
	40 歳以上 50 歳未満	3 (14.3)	現病歴 (初診時発熱の有無)	あり	4 (19.0)
	50 歳以上 60 歳未満	3 (14.3)		なし	17 (81.0)
	60 歳以上 70 歳未満	6 (28.6)	合併症	あり	18 (85.7)
	70 歳以上	5 (23.8)		なし	3 (14.3)
体重 (kg)	40kg 未満	1 (4.8)	発症から治験薬投 与開始までの日数 (日)	平均値	6.6
	40kg 以上 50kg 未満	6 (28.6)		標準偏差	4.7
	50kg 以上 60kg 未満	3 (14.3)		最大値	21
	60kg 以上 70kg 未満	4 (19.0)		中央値	4.0
	70kg 以上 80kg 未満	4 (19.0)		最小値	2
	80kg 以上	3 (14.3)	治験薬投与開始前 のFG	3	7 (33.3)
	平均値	61.90		4	13 (61.9)
	標準偏差	18.27		5	1 (4.8)
	最大値	98.3			
	中央値	65.00			
	最小値	35.1			

主要評価項目 (検証的解析結果)

有効性の設定根拠として、他社品の臨床試験においてFGが1段階以上改善した被験者の割合が70.5%であったので、VG群においても期待改善割合を70.5%と設定した。また、海外試験における投与4週後時点のFG1段階以上の改善率は、従来治療群で39%であったことから本試験の改善割合の95%信頼区間の下限が39%を超えれば有効性を示すことができると推定した。

ヴェノグロブリンIH投与開始後4週目において投与開始前よりFGが1段階以上改善した被験者の割合は71.4% (15/21例) で、その95%信頼区間は47.8~88.7%であり、FGの治験薬投与前からの改善率に統計学的に有効性が検証された。(p<0.001、Wilcoxon検定)

〈ヴェノグロブリンIH投与開始後4週目におけるFGのヴェノグロブリンIH投与開始前からの変化 (FAS)〉

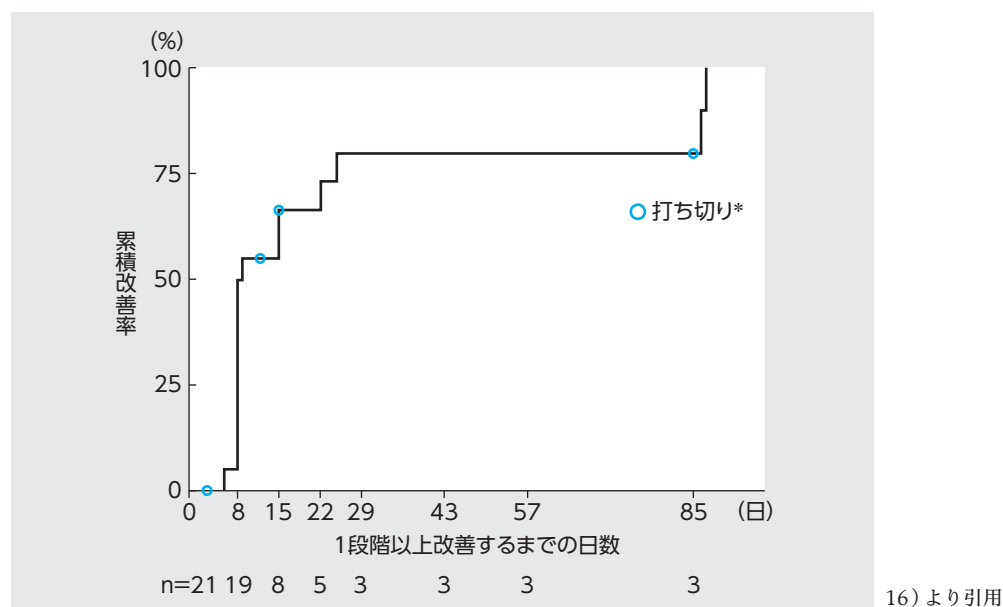


16) より引用

副次評価項目

〔ヴェノグロブリンIH投与開始前よりFGが1段階以上改善するまでの日数〕

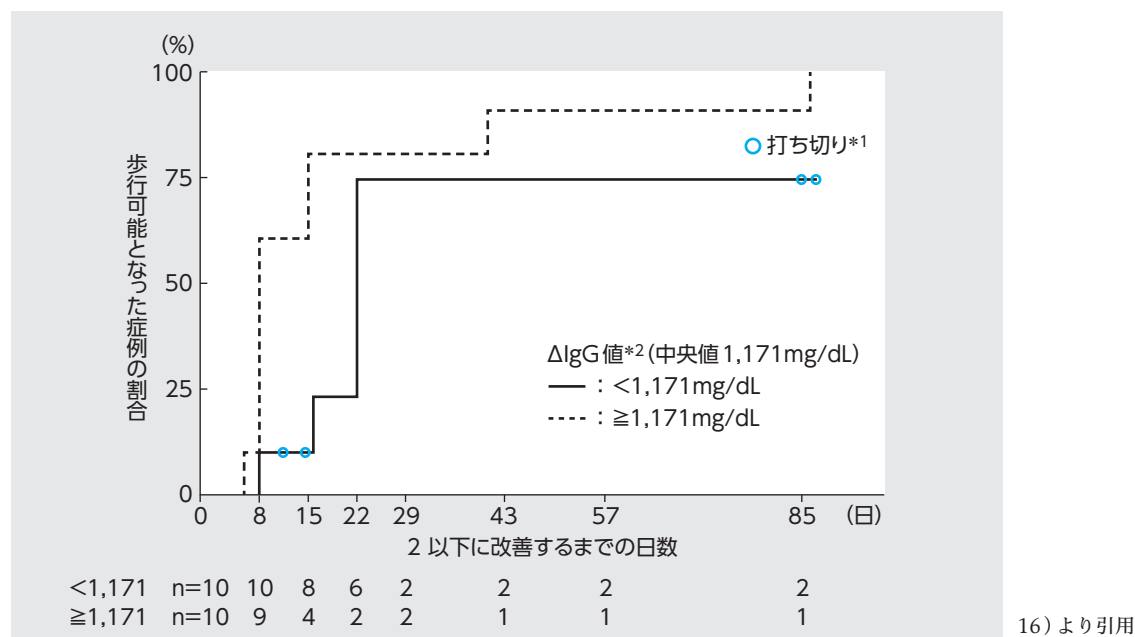
Kaplan-Meier法により推定したヴェノグロブリンIH投与開始前よりFGが1段階以上改善するまでの日数の50%点は8.5日で、その95%信頼区間は8.0～22.0日であった。



*打ち切りとなった症例は4例であった。その内訳は、有害事象による中止が1例、本剤の追加投与に移行したことによる中止が2例、FGの改善が認められなかった症例が1例であった。

サブグループ解析

試験期間中の血中IgG濃度を測定し、血中IgG濃度の変化量別にヴェノグロブリンIH投与開始後FGが2以下に改善するまでの日数について、Kaplan-Meier法による推定値を算出し図に示した。



* 1 打ち切りとなった症例は4例であった。その内訳は、本剤の追加投与に移行したことによる中止が2例、FGが2以下に改善しなかった症例が2例であった。

* 2 ΔIgG値：ヴェノグロブリンIH投与開始前とヴェノグロブリンIH投与開始後2週目の差

●副作用

以下に、ヴェノグロブリン IH の承認時及び使用成績調査における副作用発現状況を示す。

副作用は 18 例 (85.7%) に 36 件認められ、2 件以上認められた副作用は 18 例 (85.7%) に 36 件認められ、主なものは頭痛 5 例 (23.8%)、異汗性湿疹、肝酵素上昇各 4 例 (19.0%)、貧血、便秘、フィブリン D ダイマー増加各 2 例 (9.5%) などであった。

投与中止に至った副作用として可逆性後白質脳症症候群 (PRES) が 1 例 1 件 (4.8%) 認められた。

〈副作用の発現状況〉

①調査症例数	21	
②副作用等の発現症例数	18	
③副作用等の発現件数	36	
④副作用等の発現率 (②/①×100)	85.71%	
副作用等の種類	発現例数副作用等の種類別発現症例	
	例数	率 (%)
感染症および寄生虫症	1	4.76
無菌性髄膜炎	1	4.76
血液およびリンパ系障害	2	9.52
貧血	2	9.52
精神障害	1	4.76
落ち着きのなさ	1	4.76
神経系障害	6	28.57
頭痛	5	23.8
可逆性後白質脳症症候群	1	4.76
血管障害	1	4.76
深部静脈血栓症	1	4.76
胃腸障害	2	9.52
便秘	2	9.52
肝胆道系障害	1	4.76
肝機能異常	1	4.76
皮膚および皮下組織障害	6	28.57
異汗性湿疹	4	19.05
湿疹	1	4.76
そう痒症	1	4.76
一般・全身障害および投与部位の状態	2	9.52
胸部不快感	1	4.76
発熱	1	4.76
臨床検査	9	42.86
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	4.76
アミラーゼ増加	1	4.76
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.76
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	4.76
フィブリン D ダイマー増加	2	9.52
肝機能検査異常	1	4.76
トランスアミナーゼ上昇	1	4.76
肝酵素上昇	4	19.05

16) より一部引用

⑨ 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作^{17) 18)}

17) 日本血液製剤機構：内部資料(腎移植後脱感作非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験)(承認時評価資料)

18) Kakuta Y, et al.:Transplant Direct. 2017 Nov 28;4(1):e336.

※本試験は一般社団法人日本血液製剤機構の支援により行われた。

抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象に、ヴェノグロブリンIHによる脱感作療法の有効性及び安全性について検討する非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験

●試験概要

〈目的〉

抗ドナー抗体陽性レシピエントを対象に、ヴェノグロブリンIHによる脱感作療法の有効性及び安全性について検討する。

〈試験デザイン〉

多施設共同、単群、非盲検試験(国内13施設)

〈対象〉

対象患者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、血漿交換療法では十分に脱感作できない患者17例

〈投与方法・投与期間〉

ヴェノグロブリンIHを1日1回1g/kg体重を計4日点滴静注する(投与開始日から7日以内に計4回投与)

〈評価項目〉

有効性

主要評価項目：4回目投与翌日または中止時のFCXM-Tの陰性化率(目標陰性化率：30%)

副次評価項目：投与開始4週間までのFCXM-Tの陰性化率

投与開始4週間までのFCXM-B及びICFAの陰性化率

各回投与翌日のFCXM-T、FCXM-B及びICFAの陰性化率

安全性の評価

有害事象及び副作用の発現率(投与開始4週間まで)

〈判定基準〉

各評価項目について、下記の場合を「陰性」と判定した。

〈解析計画〉

解析計画解析対象集団はFAS(Full analysis set)とした。

4回目投与翌日または中止時のFCXM-Tの陰性化率及びその95%信頼区間を算出した。投与開始4週間までのFCXM-T、FCXM-Bの陰性化率及びその95%信頼区間を算出した。

●結果

主要評価項目

〈4回目投与翌日又は中止時のFCXM-Tの陰性化率〉

ヴェノグロブリンIH 4回目投与翌日または中止時のFCXM-Tの陰性化率は47.1% (8/17例) で、その95%信頼区間は23.0～72.2%であった。

	例数	陰性化例数	陰性化率 (%)	95%信頼区間
4回目投与翌日 又は中止時	17	8	47.1	23.0～72.2

副次評価項目

〈投与開始4週間までのFCXM-Tの陰性化率〉

ヴェノグロブリンIH 1回目投与翌日から投与開始4週間までのFCXM-Tの陰性化率は58.8% (10/17例) で、その95%信頼区間は32.9～81.6%であった。

	例数	陰性化例数	陰性化率 (%)	95%信頼区間
1回目投与翌日～ 投与開始4週間後	17	10	58.8	32.9～81.6

〈投与開始4週間までのFCXM-Bの陰性化率〉

ヴェノグロブリンIH 1回目投与翌日から投与開始4週間までのFCXM-Bの陰性化率は56.3% (9/16例) で、その95%信頼区間は29.9～80.2%であった。

	例数*1)	陰性化例数	陰性化率 (%)	95%信頼区間
1回目投与翌日～ 投与開始4週間後	16	9	56.3	29.9～80.2

* 1) DFPP2回目実施翌日の陽性症例数 (ヴェノグロブリンIH投与開始前)

〈各回投与翌日のFCXM-T及びFCXM-Bの陰性化率〉

	FCXM-T			FCXM-B		
	例数	陰性化例数	陰性化率 (%)	例数*1)	陰性化例数	陰性化率 (%)
1回目投与翌日	17	5	29.4	16	4	25.0
2回目投与翌日	17	6	35.3	16	3	18.8
3回目投与翌日	16	9	56.3	15	9	60.0
4回目投与翌日	15	7	46.7	15	9	60.0

* 1) DFPP2回目実施翌日の陽性症例数 (ヴェノグロブリンIH投与開始前)

●副作用

副作用は安全性評価対象17例中11例(64.7%)に認められ、2例以上認められた副作用は、「頭痛」(5例：29.4%)、「肝機能異常」、「発疹」(各3例：17.6%)、「悪心」(2例：11.7%)であった。

死亡に至った有害事象及び副作用はなかった。重篤な副作用の発現は3例5件(白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、頭痛、慢性腎臓病)で認められた。このうち、「白血球減少症」「好中球減少症」「血小板減少症」の3件が認められた1例及び「頭痛」が認められた1例については投与中止に至った。重篤な副作用が発現した3例はいずれも回復した。

〈副作用の発現状況〉

	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	11	64.7	38
血液およびリンパ系障害	1	5.9	3
白血球減少症	1	5.9	1
好中球減少症	1	5.9	1
血小板減少症	1	5.9	1
代謝および栄養障害	1	5.9	1
低ナトリウム血症	1	5.9	1
神経系障害	5	29.4	7
頭痛	5	29.4	7
血管障害	1	5.9	1
内出血	1	5.9	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	5.9	1
鼻出血	1	5.9	1
胃腸障害	3	17.6	4
口角口唇炎	1	5.9	1
下痢	1	5.9	1
悪心	2	11.8	2
肝胆道系障害	3	17.6	3
肝機能異常	3	17.6	3
皮膚および皮下組織障害	6	35.3	8
皮膚乾燥	1	5.9	1
異汗性湿疹	1	5.9	1
痒疹	1	5.9	1
発疹	3	17.6	5
腎および尿路障害	1	5.9	1
慢性腎臓病	1	5.9	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	11.8	6
胸部不快感	1	5.9	4
倦怠感	1	5.9	1
発熱	1	5.9	1
臨床検査	2	11.8	3
B型肝炎コア抗体陽性	1	5.9	1
B型肝炎表面抗体陽性	1	5.9	1
肝機能検査値上昇	1	5.9	1

(MedDRA/J Ver.27.1 によりコーディング)

⑩ 臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療¹⁹⁾

腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する献血ヴェノグロブリンIH10%の有効性、安全性を検討する多施設共同オープン試験¹⁹⁾

19) 日本血液製剤機構：内部資料（腎移植後抗体関連型拒絶反応における臨床試験）（承認時評価資料）

●試験概要

〈目的〉

腎移植後に抗体関連型拒絶反応（AMR）を発症した患者を対象に、献血ヴェノグロブリン®IH10%を投与した際の有効性及び安全性について検討する。

〈試験デザイン〉

多施設共同、単群、非盲検試験

〈対象〉

腎移植後にAMRを発症した患者

計画時：20例

解析時：25例（有効性解析対象集団：23例（FAS）、22例（PPS） 安全性解析対象集団（SS）：25例）

FAS：移植腎病理中央判定委員会（以下、中央判定委員会と略す）で対象疾患外とされた症例を除外

PPS：観察終了後に除外基準に抵触していたことが判明した症例を除外

SS：本剤投与に至った症例

〈投与方法〉

1日1回1g/kg体重を10日以内に2回点滴静注した。必要に応じて、最大2回追加点滴静注（1g/kg体重を2回、総投与量として2g/kg体重）することを可能とした※。

〈評価項目〉

有効性評価

主要評価項目：投与開始6ヵ月後（Day 169）の移植腎生着率

副次評価項目：①ベースライン*¹からの腎機能（血清クレアチニン、eGFR及び尿蛋白）の変化

②ベースラインから抗体価*²が低下した患者の割合

③ベースラインからの抗体価の推移（FAS）

④投与開始6ヵ月後（Day 169）の生存率（FAS）

等

探索的評価項目：腎病理像の変化*³

安全性評価：有害事象・副作用、臨床検査値、12誘導心電図、胸部X線

*1 ベースラインは、ステロイドパルス療法及び血漿交換療法終了後翌日以降の治験薬投与直前（Day1）に測定した値とした。

*2 ベースライン時に複数の抗体が検出された場合には、MFIが最も高値を示した抗体とした。

*3 本剤投与後に腎生検を実施した症例については、投与前後の腎病理像の変化を中央判定委員会にて確認した。

※承認された用法及び用量と、本試験の投与方法は異なります。承認された用法及び用量は以下の通りです。

6. 用法及び用量（抜粋）

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1回1,000mg（10mL）/kg体重を2回点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、必要に応じて追加投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療〉

7.9 本剤は投与開始から10日間以内を目安に2回の投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。

有効性

主要評価項目

〈投与開始6ヵ月後 (Day169) の移植腎生着率 (FAS)〉

投与開始6ヵ月後の移植腎生着率は95.7% (22/23例、95%信頼区間：78.1-99.9%)であった。廃絶を認めた症例はなかったが、死亡により評価判定が不能となった症例が1例あった。本試験では、本剤投与2回目の検査終了後は、廃絶を回避させるためリツキシマブなどのAMR治療薬の併用を可能としていたが、いずれの症例も併用は行われなかった。

投与開始6ヵ月後の移植腎生着率 (FAS)

(N=23)

	生着	廃絶	判定不能
例数 (%)	95% 信頼区間	例数 (%)	例数 (%)
22 (95.7)	(78.1-99.9)	0 (0.0)	1 (4.3)

副次評価項目

①ベースライン*からの腎機能 (血清クレアチニン、eGFR及び尿蛋白) の変化 (FAS)

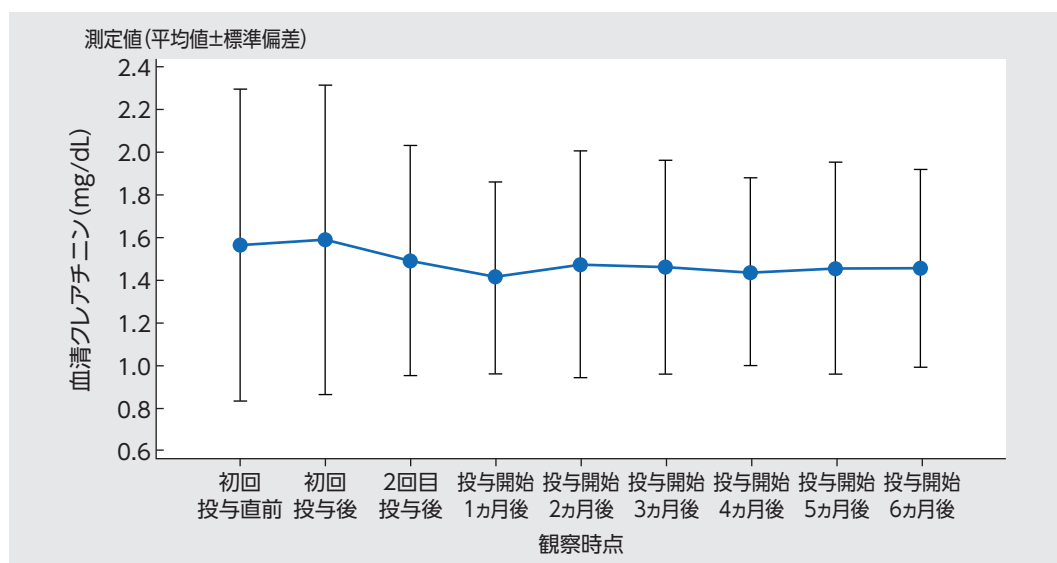
*ステロイドパルス療法及び血漿交換療法終了後翌日以降の治療薬投与直前 (Day1) に測定した値

〈血清クレアチニンの経時推移 (FAS)〉

ベースライン時 (初回投与直前) の血清クレアチニンは 1.563 ± 0.7321 mg/dL (平均値 $\pm$ 標準偏差) で、投与開始6ヵ月後は 1.453 ± 0.4635 mg/dLであった。

また、血清クレアチニン値が投与開始6ヵ月後にベースライン時より25%以上上昇した症例は2例であった。

血清クレアチニン値の経時推移 (FAS)



血清クレアチニン値の悪化率 (FAS)

(N=23)

観察時点	ベースラインからの血清クレアチニンの変化率		
	<25%	25% ≤	判定不能
例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
投与開始6ヵ月後	20 (87.0)	2 (8.7)	1 (4.3)

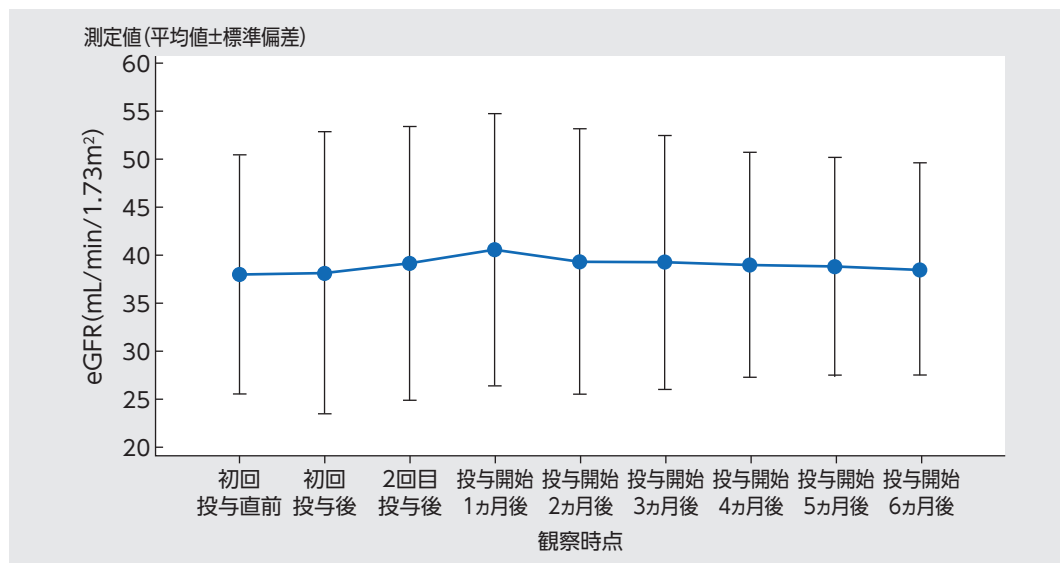
〈血清クレアチニンの経時推移 (FAS) : 部分集団解析〉

ベースライン時のActive AMRおよびChronic active AMRの血清クレアチニンはそれぞれ $1.487 \pm 0.8912 \text{ mg/dL}$ (13例 平均値 $\pm$ 標準偏差) および $1.661 \pm 0.4817 \text{ mg/dL}$ (10例) で、投与開始6ヵ月後は $1.322 \pm 0.3875 \text{ mg/dL}$ (13例) および $1.641 \pm 0.5207 \text{ mg/dL}$ (9例) であった。

〈腎機能 (eGFR) の経時推移 (FAS)〉

ベースライン時 (初回投与直前) のeGFRは $37.40 \pm 12.477 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)、投与開始6ヵ月後は $37.93 \pm 11.097 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。

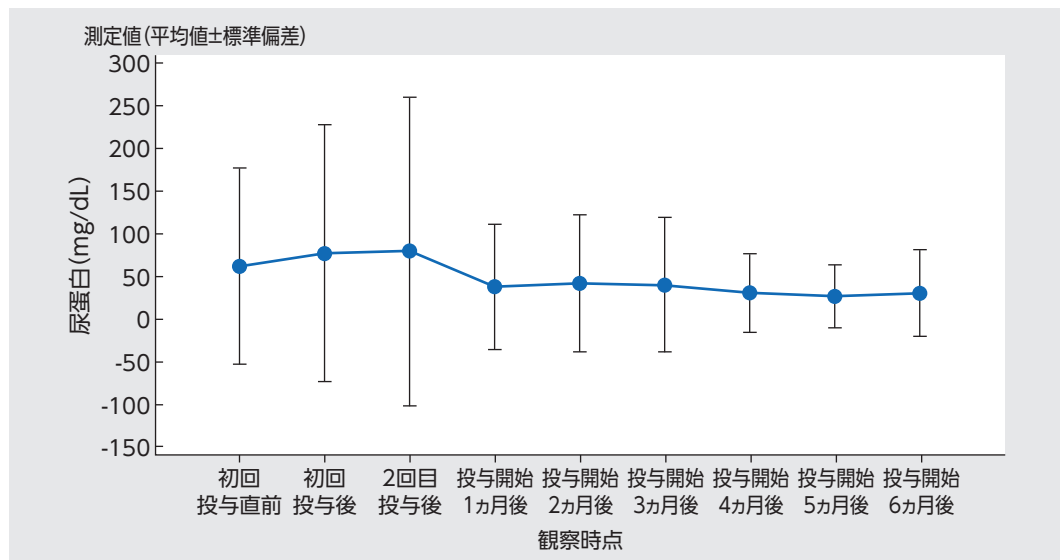
eGFRの経時推移 (FAS)



〈腎機能 (尿蛋白) の経時推移 (FAS)〉

ベースライン時 (初回投与直前) の尿蛋白は $62.1 \pm 115.68 \text{ mg/dL}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)、投与開始6ヵ月後は $30.7 \pm 51.15 \text{ mg/dL}$ であった。

尿蛋白の経時推移 (FAS)



②抗体価が低下した患者の割合 (FAS)

2回目投与後の抗体価の低下率は全体で34.8% (8/23例)、抗HLA抗体26.1% (6/23例)、抗non-HLA抗体39.1% (9/23例)であった。投与開始6ヵ月後の抗体価の低下率は全体で60.9% (14/23例)、抗HLA抗体69.6% (16/23例)、抗non-HLA抗体65.2% (15/23例)であった。

抗体価 (FAS)

(N=23)

	抗HLA 抗体、抗non-HLA 抗体		
	ベースラインからの抗体価 ^{*1} の変化量		
	<0	0 ≤	判定不能 ^{*2}
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
2回目投与後	8 (34.8)	15 (65.2)	0 (0.0)
投与開始6ヵ月後	14 (60.9)	8 (34.8)	1 (4.3)

*1 抗体価 (MFI) : ベースラインに最も高値を示した抗体の抗体価

*2 判定不能 : ベースラインの抗体価が500未満又は観察時点のデータ欠測

抗HLA抗体価 (FAS)

(N=23)

	抗HLA 抗体		
	ベースラインからの抗体価 ^{*1} の変化量		
	<0	0 ≤	判定不能 ^{*2}
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
2回目投与後	6 (26.1)	15 (65.2)	2 (8.7)
投与開始6ヵ月後	16 (69.6)	5 (21.7)	2 (8.7)

*1 抗体価 (MFI) : ベースラインに最も高値を示した抗体の抗体価

*2 判定不能 : ベースラインの抗体価が500未満又は観察時点のデータ欠測

抗non-HLA抗体価 (FAS)

(N=23)

	抗non-HLA 抗体		
	ベースラインからの抗体価 ^{*1} の変化量		
	<0	0 ≤	判定不能 ^{*2}
観察時点	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
2回目投与後	9 (39.1)	14 (60.9)	0 (0.0)
投与開始6ヵ月後	15 (65.2)	7 (30.4)	1 (4.3)

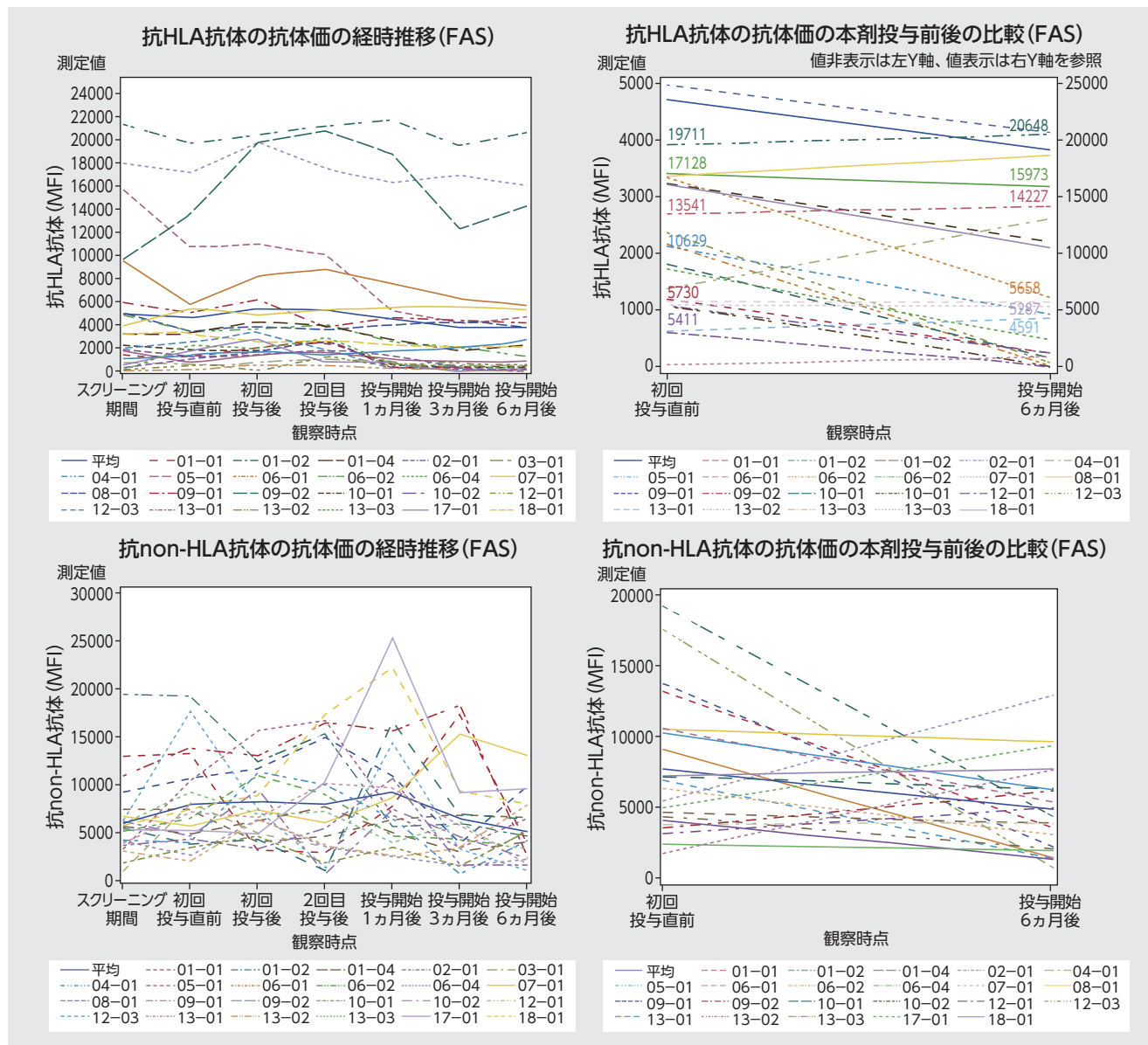
*1 抗体価 (MFI) : ベースラインに最も高値を示した抗体の抗体価

*2 判定不能 : ベースラインの抗体価が500未満又は観察時点のデータ欠測

③ベースラインからの抗体価の推移 (FAS)

〈HLA抗体、抗non-HLA抗体価の経時推移 (FAS)〉

各症例において検出された抗HLA抗体及び抗non-HLA抗体のうち、ベースライン時(初回投与直前)に最も高いMFIを示した抗体(抗HLA抗体、抗non-HLA抗体)の経時推移は以下の通りだった。抗HLA抗体では、ベースライン時の抗体価(MFI)が1000を超えた症例19例のうち、投与開始6ヵ月後に陰性化(MFI 1000未満)した症例を7例認めた。



〈血液型抗体価について〉

血液型不適合移植後にAMRを発症した10例のうち、血液型抗体がAMRの原因の一つと判断されたのは3例であった。うち2例は抗A抗体、1例は抗B抗体が原因と判断された。

用法・用量について

本試験で計画された用法・用量は「10日間に1回1g/kg体重を2回投与(初期治療)する。症状に応じて最大2g/kg体重(1g/kg体重/回×2回)の追加投与」と規定した。本剤を投与した23例のうち、追加投与を行った症例は5例であった。その内訳は、3回投与が1例、4回投与が4例で、その他の18例は2回投与(1g/kg体重/回×2回)でコントロールされた。1回平均投与量は「1.00g/kg体重(最小0.99、最大1.01)」、平均総投与量「2.39g/kg体重(最小1.98、最大4.00)」であった。また、「初回投与から2回目投与」までの間において連日投与を実施した症例は1例で、1週間未満では13例、1週間以上の投与間隔では9例であった。いずれの投与間隔においても廃絶例は認めなかった。

●安全性評価

主な副作用の発現率は、頭痛が20.0% (5/25例)、発熱及び悪心が各8.0% (2/25例)であった。投与時期別の副作用は、本剤2回投与まで(追加投与まで)の副作用発現率は64.0% (16/25例)に対して、追加投与以降(本剤を3回以上投与)では、発現率は60.0% (3/5例)であった。

重篤な副作用の発現率は16.0% (4/25例) 5件であり、気管支肺アスペルギルス症、脳梗塞、頭痛、悪心、発熱が各4.0% (1/25例)に認められた。重篤な副作用のうち、本剤の投与を中止した症例はなかった。その他、本剤の投与を中止した症例はなかった。

臨床検査値の異常については、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、好中球減少、肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇が各4.0% (1/25例)に認められた。

副作用の発現状況 (SS)

(N=25)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)
副作用発現例数	16 (64.0)
感染症および寄生虫症	2 (8.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (4.0)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (4.0)
神経系障害	6 (24.0)
脳梗塞	1 (4.0)
頭痛	5 (20.0)
血管障害	1 (4.0)
血管障害	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)
肺水腫	1 (4.0)
口腔咽頭不快感	1 (4.0)
胃腸障害	3 (12.0)
上腹部痛	1 (4.0)
悪心	2 (8.0)
肝胆道系障害	1 (4.0)
肝機能異常	1 (4.0)

(N=25)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)
紅斑	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)
背部痛	1 (4.0)
頸部痛	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0)
注射部位反応	1 (4.0)
倦怠感	1 (4.0)
発熱	2 (8.0)
臨床検査	5 (20.0)
血圧上昇	1 (4.0)
フィブリンDダイマー増加	1 (4.0)
好中球数減少	1 (4.0)
肝酵素上昇	1 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (4.0)

MedDRA/J V27.1 による集計

11 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

適応症（略名）	承認時									
	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	川崎病	多発性筋炎・ 皮膚筋炎	全身型重症 筋無力症	IgG2値低下 を伴う、反 復する急性 中耳炎等	ギランバレー 症候群	腎移植術前 脱感作	拒絶反応治療
①調査症例数	15	26	15	311	52	23	39	21	17	25
②副作用の発現症例数	4	0	0	16	27	14	11	18	11	16
③副作用の発現件数	9	0	0	23	73	50	38	36	38	36
④副作用の発現症例率（②/①×100）	26.67%	0.00%	0.00%	5.14%	51.92%	60.87%	28.21%	85.71%	64.71%	64.00%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）									
感染症および寄生虫症					3（5.77）			1（4.76）		2（8.00）
気管支炎					1（1.92）					1（4.00）
気管支肺炎					1（1.92）			1（4.76）		
歯肉炎										
無菌性髄膜炎										
サイトメガロウイルス感染再燃					1（1.92）					1（4.00）
口腔ヘルペス										
血液およびリンパ系障害							1（2.56）	2（9.52）	1（5.88）	
貧血							1（2.56）	2（9.52）		
好酸球増加症									1（5.88）	
白血球減少症									1（5.88）	
好中球減少症									1（5.88）	
血小板減少症										
代謝および栄養障害					2（3.85）				1（5.88）	
耐糖能障害					1（1.92）					
高カリウム血症					1（1.92）					
低ナトリウム血症									1（5.88）	
精神障害								1（4.76）		
落ち着きのなさ								1（4.76）		
神経系障害	1（6.67）			3（0.96）	1（1.92）	4（17.39）	4（10.26）	6（28.57）	5（29.41）	6（24.00）
脳梗塞						1（4.35）				1（4.00）
浮動性めまい										
頭部不快感								2（9.52）		
頭痛	1（6.67）				1（1.92）	2（8.70）	1（2.56）	5（23.80）	7（41.18）	7（28.00）
重症筋無力症						1（4.35）				
振戦				3（0.96）			3（7.69）			
可逆性後白質脳症症候群								1（4.76）		
眼障害					1（1.92）	1（4.35）				
結膜出血						1（4.35）				
眼瞼浮腫					1（1.92）					
耳および迷路障害					1（1.92）					
頭位性回転性めまい					1（1.92）					
心臓障害					2（3.85）					
無症候性心筋梗塞					1（1.92）					
心内膜下虚血					1（1.92）					

	承認時									
適応症 (略名)	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	川崎病	多発性筋炎・ 皮膚筋炎	全身型重症 筋無力症	IgG2値低下 を伴う、反 復する急性 中耳炎等	ギランバレー 症候群	腎移植術前 脱感作	拒絶反応治療
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)									
血管障害	1 (6.67)			4 (1.29)	1 (1.92)	3 (13.04)	4 (10.26)	1 (4.76)	1 (5.88)	1 (4.00)
チアノーゼ	1 (6.67)			2 (0.64)	1 (1.92)	1 (4.35)	2 (5.13)	1 (4.76)	1 (5.88)	1 (4.00)
潮紅				1 (0.32)			4 (10.26)			
高血圧				1 (0.32)			1 (2.56)			
蒼白							1 (4.35)			
末梢循環不全							1 (4.35)			
末梢冷感										
静脈炎										
深部静脈血栓症										
血管障害										
内出血										
呼吸器、胸郭および縦隔障害					2 (3.85)		2 (5.13)		1 (5.88)	2 (8.00)
喘息					1 (1.92)		1 (2.56)		1 (5.88)	1 (4.00)
咳嗽					1 (1.92)		1 (2.56)			
鼻出血							1 (2.56)			
肺水腫							1 (2.56)			
喘鳴							1 (2.56)			
あくび										
口咽頭不快感										
胃腸障害	2 (13.33)			1 (0.32)	2 (3.85)	3 (13.04)	2 (5.13)	2 (9.52)	3 (17.65)	3 (12.00)
口角口唇炎	2 (13.33) 2 (13.33)			1 (0.32)	1 (1.92) 1 (1.92) 1 (1.92)	2 (8.70) 1 (4.35)	2 (5.13) 1 (2.56)	2 (9.52)	1 (5.88)	1 (4.00)
上腹部痛									1 (5.88)	1 (4.00)
便秘									2 (11.76)	2 (8.00)
下痢										
おくび										
悪心										
嘔吐										
肝胆道系障害					1 (1.92)			1 (4.76)	3 (17.65)	1 (4.00)
肝機能異常					1 (1.92)			1 (4.76)	3 (17.65)	1 (4.00)
皮膚および皮下組織障害				1 (0.32)	3 (5.77)	4 (17.39)		6 (28.57)	6 (35.29)	1 (4.00)
皮膚乾燥				1 (0.32)	1 (1.92)			4 (19.05) 1 (4.76)	1 (5.88)	1 (4.00)
異汗性湿疹					1 (1.92)				1 (5.88)	
湿疹										
紅斑										
痒疹										
そう痒症					1 (1.92)				1 (5.88)	
紫斑					1 (1.92)					
発疹					1 (1.92)				5 (29.41)	
小水疱性皮疹										
蕁麻疹										
筋骨格系および結合組織障害					2 (3.85)					1 (4.00)
背部痛					1 (1.92)					1 (4.00)
筋力低下					1 (1.92)					4 (16.00)
頸部痛										
腎および尿路障害							1 (2.56)		1 (5.88)	
血尿							1 (2.56)		1 (5.88)	
慢性腎臓病										

適応症（略名）	承認時									
	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	川崎病	多発性筋炎・ 皮膚筋炎	全身型重症 筋無力症	IgG2値低下 を伴う、反 復する急性 中耳炎等	ギランバレー 症候群	腎移植術前 脱感作	拒絶反応治療
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）									
生殖系および乳房障害						1（4.35）				
性器出血						1（4.35）				
一般・全身障害および投与部位の状態	2（13.33）			11（3.54）	3（5.77）	3（13.04）	8（20.51）	2（9.52）	2（11.76）	4（16.00）
胸部不快感								1（4.76）	4（23.53）	
胸痛					1（1.92）					
悪寒	1（6.67）			5（1.61）		1（4.35）	2（5.13）			
熱感	1（6.67）				1（1.92）					
高体温症				1（0.32）						
注射部位反応										1（4.00）
倦怠感					1（1.92）	2（8.70）	1（2.56）		1（5.88）	1（4.00）
発熱	1（6.67）			7（2.25）		2（8.70）	9（23.08）	1（4.76）	1（5.88）	5（20.00）
臨床検査				1（0.32）	19（36.54）	9（39.13）	4（10.26）	9（42.86）	2（11.76）	5（20.00）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					5（9.62）	7（30.43）		1（4.76）		
アルドラーゼ増加					2（3.85）					
アミラーゼ増加								1（4.76）		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					5（9.62）	6（26.09）	1（2.56）	1（4.76）		
血中アルブミン減少						1（4.35）				
血中クレアチン増加					3（5.77）					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					1（1.92）			1（4.76）		
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加					1（1.92）					
血中クレアチニン減少					1（1.92）					
血中クレアチニン増加						2（8.70）				
血中免疫グロブリンA増加					1（1.92）					
血中免疫グロブリンM増加					2（3.85）					
血中乳酸脱水素酵素増加					2（3.85）					
血圧低下							1（2.56）			
血圧上昇					2（3.85）					2（8.00）
血中尿素増加					1（1.92）	2（8.70）				
血中尿酸増加					1（1.92）					
体温低下				1（0.32）						
C－反応性蛋白増加					4（7.69）					
フィブリンDダイマー増加								2（9.52）		1（4.00）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加					7（13.46）	3（13.04）				
尿中ブドウ糖陽性					1（1.92）					
血中ミオグロビン増加					2（3.85）					
好中球数減少										1（4.00）
白血球数減少						2（8.70）				
腫瘍マーカー上昇					1（1.92）					
抗アセチルコリン受容体抗体陽性						1（4.35）				
補体成分C3減少							2（5.13）			
補体成分C4減少							1（2.56）			
血中β－D－グルカン増加					1（1.92）					
好中球百分率減少						1（4.35）				
好中球百分率増加						1（4.35）				
単球百分率増加						1（4.35）				
リンパ球百分率減少						1（4.35）				
トランスアミナーゼ上昇								1（4.76）		
血中アルカリホスファターゼ増加					3（5.77）					
肝酵素上昇								4（19.05）		1（4.00）
総補体価低下							2（5.13）			
B型肝炎コア抗体陽性									1（5.88）	
B型肝炎表面抗体陽性									1（5.88）	
肝機能検査値上昇								1（4.76）	1（5.88）	1（4.00）

(SOC：例数、PT：件数、MedDRA：Ver. 27.1)

薬物動態¹⁾

低並びに無ガンマグロブリン血症患者におけるヴェノグロブリン IH 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 26.6 ± 3.4 日であった。

診 断 名	血中半減期（日）
CVID（1 例）	23.4
CVID（1 例）	23.4
CVID（1 例）	28.7
XLA（1 例）	31.2
続発性低 γ -gl 血症（1 例）	26.2
平均 $\pm$ S.D.	26.6 ± 3.4

CVID：分類不能型免疫不全症

XLA：伴性無 γ -グロブリン血症

薬効薬理

非臨床試験

① 感染防御能 (マウス)

●肺炎双球菌 (*St.pneumoniaeni* II D 552 (Type I)) 感染症に対する作用²⁰⁾

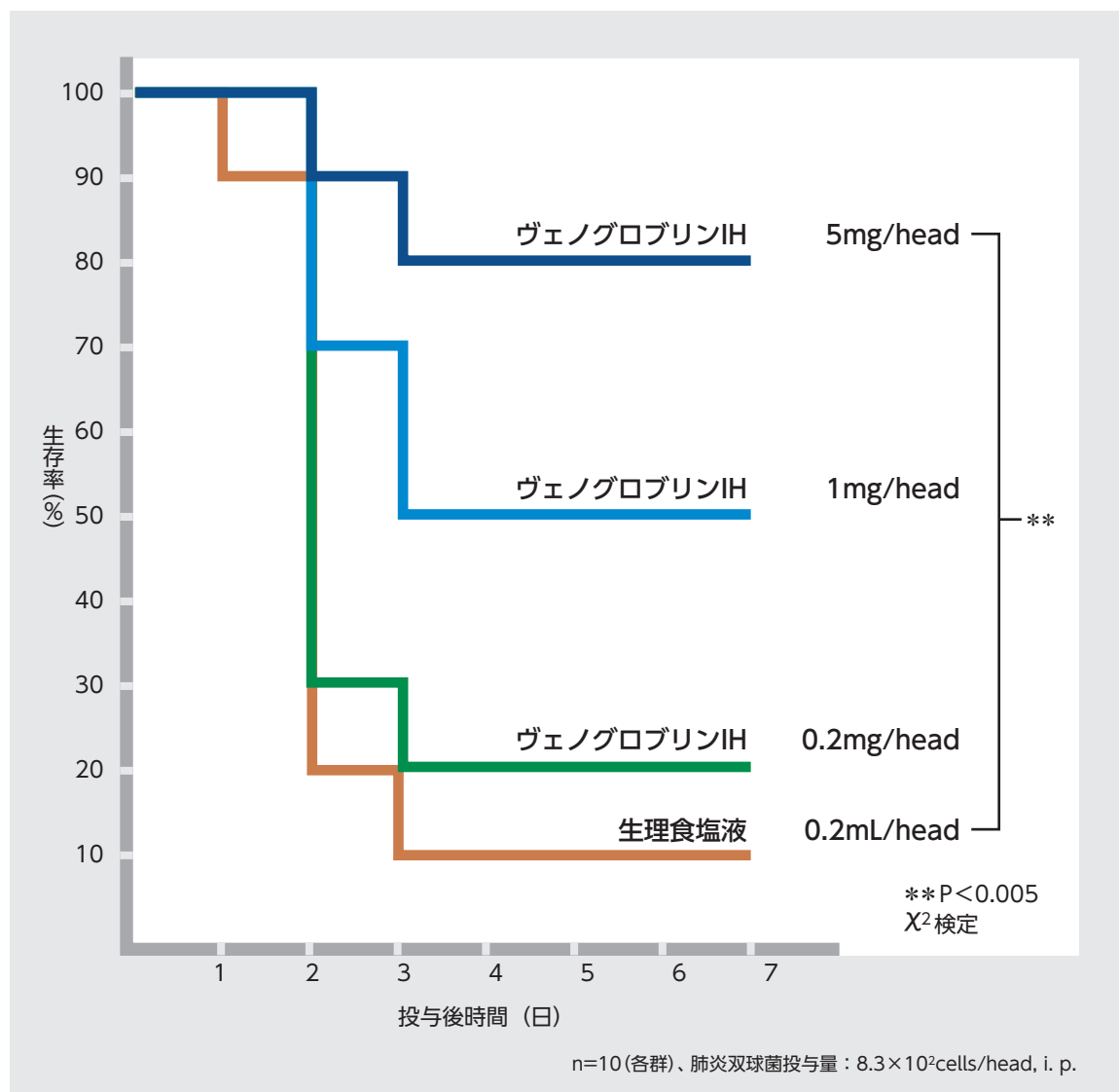
[利益相反] 本論文の著者は株式会社ミドリ十字 (現: 一般社団法人日本血液製剤機構) の社員である。

対 象: マウス

方 法: 肺炎双球菌をマウスに頻回通過させ毒力を安定させ、毒力安定時の感染マウス血液を血液寒天斜面に滴下し37℃、24時間培養し、家兎血漿ブイヨン(1:9)に移植し37℃、24時間培養し、 10^4 倍希釈(4.15×10^3 cells/mL)した。その0.2mLを幼いマウス(体重: 13~15g)の腹腔内に接種した。菌接種後1時間以内に1群10匹としてヴェノグロブリンIH 5mg、1mg、0.2mg/0.2mL/head、または生理食塩液0.2mL/headを尾静脈に注射し、7日間で生死を判定し、生存率をみた。

結果

生理食塩液投与群の生存率は10%であるのに対し、ヴェノグロブリンIH投与群は用量の増加とともに生存率は上昇し、用量依存性が認められ、とくに、5mg/headにおいては有意差が認められた($p < 0.005$; χ^2 検定)。



●緑膿菌 (*Ps.aeruginosa* E-2) 感染症に対する作用²¹⁾

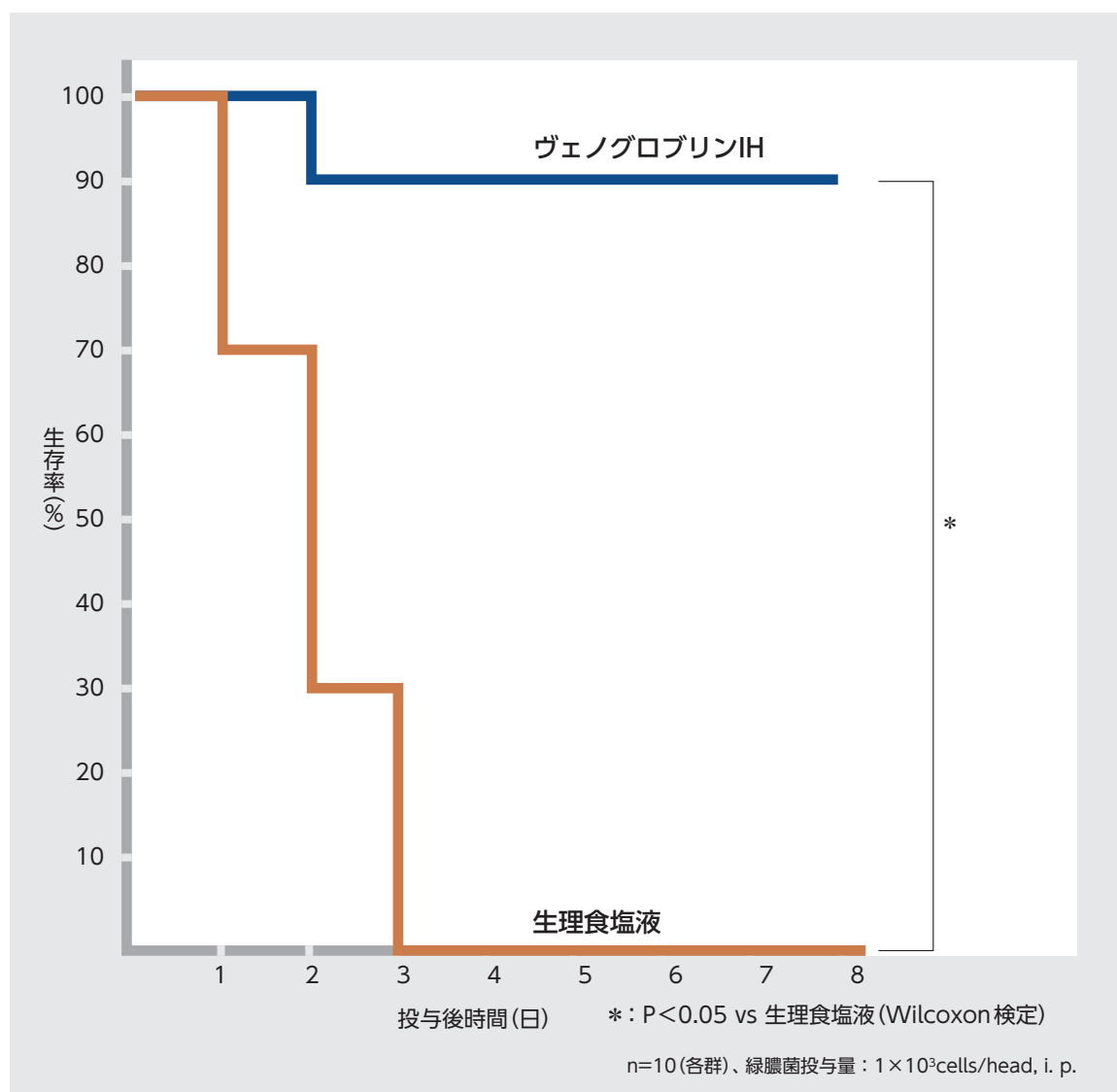
[利益相反] 本論文の著者は株式会社ベネシス (現：一般社団法人日本血液製剤機構) の社員である。

対 象：マウス

方 法：マウス (1群10匹) にヴェノグロブリンIH 0.2mL (IgG50mg/mL)、および対照として生理食塩液0.2mLを尾静脈より投与した。その後、緑膿菌液 (1×10^3 cells/mL) をムチン溶液で懸濁し、調整した菌液 (ムチン濃度4.5%) 0.5mLを腹腔内投与し、7日間観察後生死を判定し、生存率をみた。

結果

緑膿菌感染において、ヴェノグロブリンIH投与群は生理食塩液投与群に対して有意差が認められた。
($p < 0.05$; Wilcoxon検定)



② オプソニン作用 (in vitro) ²²⁾

[利益相反] 本論文の著者は株式会社ミドリ十字（現：一般社団法人日本血液製剤機構）の社員である。

●好中球に対する食菌促進作用

緑膿菌を用いてヴェノグロブリン IH の細胞外生菌数の推移をヴェノグロブリン I と比較した。

菌 株：緑膿菌 *P.aeruginosa*, T-5（あらかじめ 10^6 /mL となるように調製）

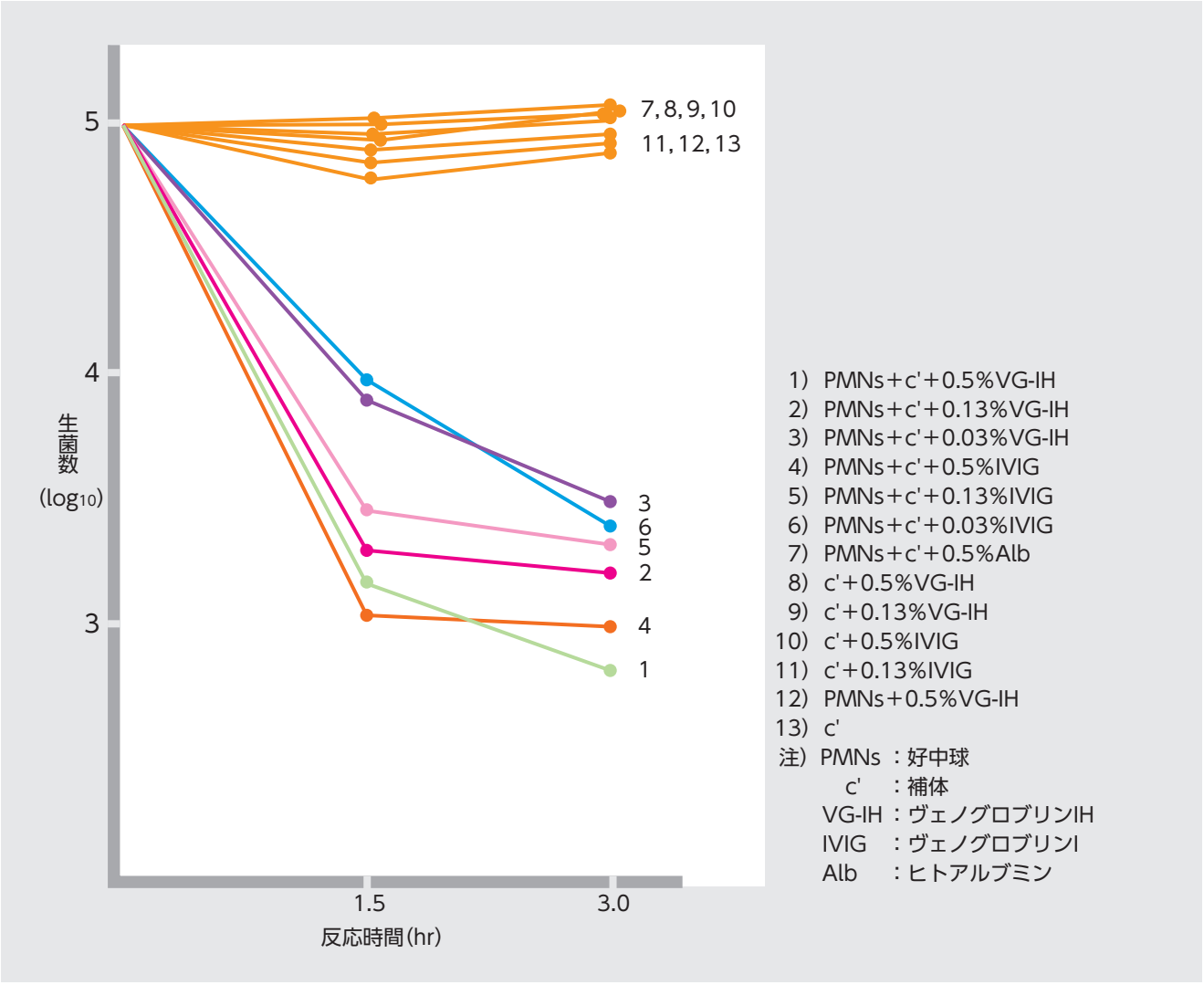
試験方法：

グロブリン	0.1mL
緑膿菌	0.1mL
補体	0.7mL
好中球	0.1mL
計	1.0mL

これを元に 10^n 倍の希釈系列を作り、普通寒天培地で 37°C 、2日間培養し、コロニー数を測定した。
なお、陰性対照としてヒトアルブミンを用いた。

結果

好中球に対する食菌促進作用は以下の表に示すとおりであった。



③ 補体共存下の殺菌作用 (in vitro) ²²⁾

[利益相反] 本論文の著者は株式会社ミドリ十字(現：一般社団法人日本血液製剤機構)の社員である。

●免疫学的殺菌能

大腸菌を用いてヴェノグロブリンIHのモルモット補体共存下における殺菌活性をヴェノグロブリンIと比較した。

対 象：大腸菌 *E. coli*, O111

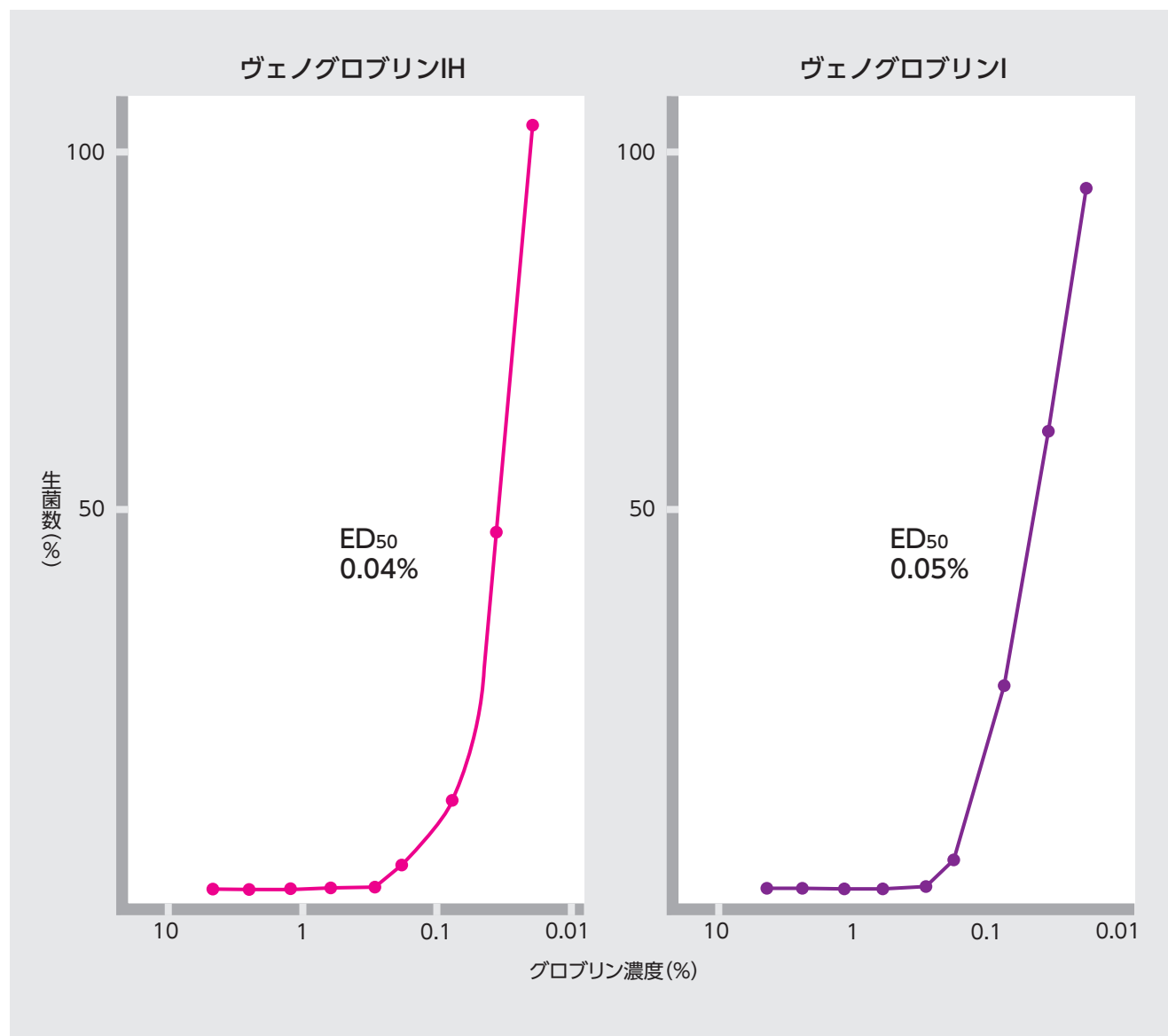
方 法：

グロブリン	0.2mL
大 腸 菌	0.2mL
補 体	0.6mL
計	1.0mL

これを元に 10^n 倍の希釈系列を作り、普通寒天培地で 37°C 、2日間培養し、コロニー数を測定した後、50%の大腸菌を死滅させるのに必要なグロブリン濃度 (ED_{50} 値) を求めた。

結果

ED_{50} 値はそれぞれ0.04%及び0.05%であった。



④ 血小板減少抑制作用（マウス）²⁰⁾

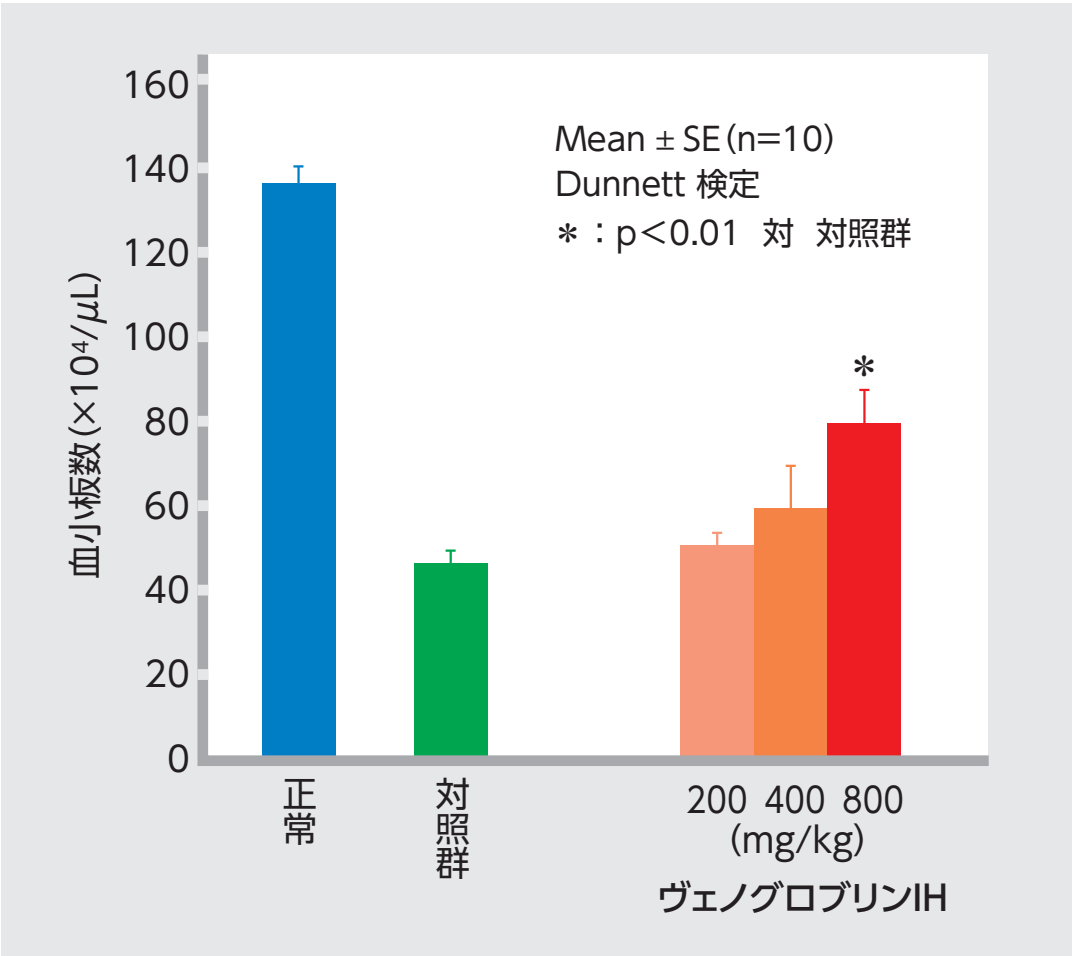
[利益相反] 本論文の著者は株式会社ミドリ十字（現：一般社団法人日本血液製剤機構）の社員である。

● 血小板減少モデルマウスに対する作用

対 象：ICR系雌性マウス
投与方法：マウス（1群10匹）に抗マウス血小板抗体を腹腔内投与し、その後直ちにヴェノグロブリンIH（200mg、400mg、800mg/kg）、あるいは生理食塩液（対照群）を尾静脈より投与した。その後3時間後に採血し、血小板数を計測した。

結果

ヴェノグロブリンIHは対照群と比較して、800mg/kgで有意差が認められた。（ $p < 0.01$; Dunnett検定）



⑤ マウス川崎病様心血管炎に対する作用 (マウス)²³⁾

[利益相反] 本論文の著者のうち1名は株式会社ミドリ十字(現:一般社団法人日本血液製剤機構)の社員である。

● 川崎病様心血管炎に対する作用

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。

実験方法: 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)を腹腔内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、投与4時間後に1mg/g体重静脈内投与し、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、冠動脈炎、心筋内動脈炎、大動脈炎、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点として算定し、その総和をもって心病変のスコアとした。

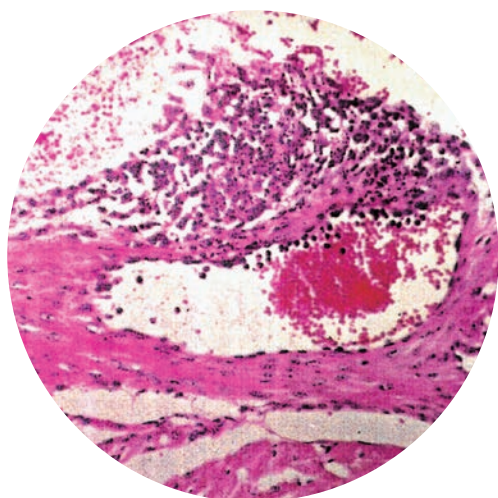
結果

マウスIgGにより血管炎の発現が抑制された。

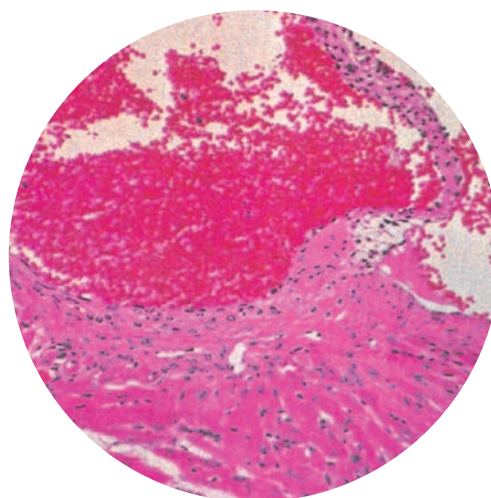
グループ	薬剤の投与時間(時間)			心病変スコア(n)
	-4	0	+4	
1	—	LCWE	—	3.00 ± 1.37 (n=20)
2	—	LCWE	マウス IgG	2.00 ± 1.07 (n=8)
3	—	LCWE + マウス IgG	—	1.63 ± 1.02 (n=16) * p=0.003
4	マウス IgG	LCWE	—	1.20 ± 1.32 (n=15) * p=0.008
5	—	マウス IgG	—	0.37 ± 0.68 (n=19) * p<0.0001

* : 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

■ LCWE投与によるマウスの心内膜炎 (severe)



■ LCWE投与4時間前にマウスIgGを投与した場合のマウス心内膜の変化



⑥ 筋炎に対する作用 (マウス)²⁴⁾

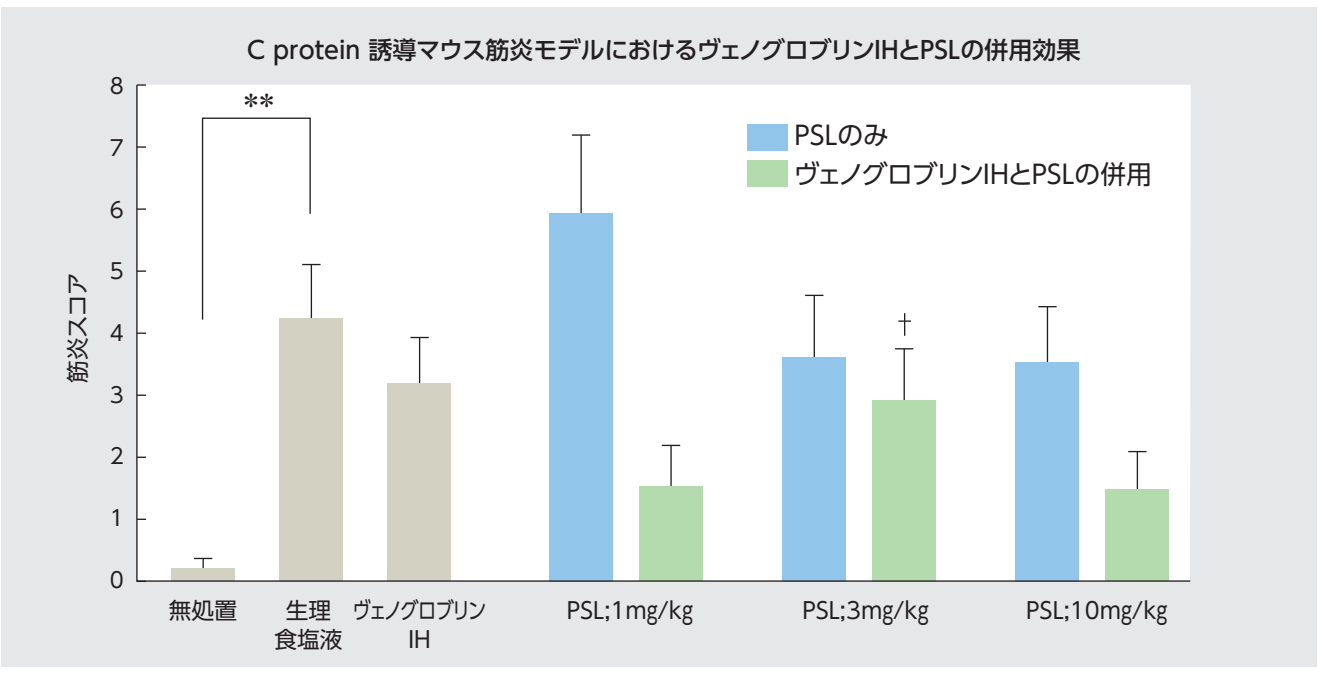
● 筋炎に対する作用

C proteinで誘導したマウス筋炎モデルにおいて、ヴェノグロブリンIHとプレドニゾロン (PSL) の併用作用を検討した。

方 法：C57BL/6 マウスに対して、遺伝子組換えC Protein (マウス) のフラグメント2をM.butyricum 含有アジュバント (IFA) と共に背部皮下と両後肢に免疫後、さらに百日咳毒素を投与してマウス筋炎モデルを作成した。PSLは免疫3日後から3週間にわたり14回経口投与した (1, 3, 10mg/kg/日)。ヴェノグロブリンIHは免疫10日後から5日間静脈内投与した (400mg/kg/日)。併用群には、それぞれを投与した。対照として、ヴェノグロブリンIHと同じタイミングにて同量の生理食塩水を尾静脈内投与した。免疫21日後に両後肢をホルマリン固定後、左右の大腿四頭筋と大腿屈筋の標本を作製した。その後、常法でHE染色を施して病理組織所見を取得した。病理変化のグレードを筋炎スコアとして数値化し評価した。

結果

結果は下記の通りとなった。



- ・平均値±標準誤差として示す
- ・各群例数は11であり、ヴェノグロブリンIHとPSL 3mg/kgの併用群にて1匹が死亡した (+)
- ・生理食塩液群と無処置の間にt検定にて有意差あり (**: p<0.01)

表. 二元配置分散分析結果 (二因子とも母数) [交互作用項有]

因 子	自由度	平方和	平均平方	F 統計量	p 値	有意差
ヴェノグロブリン IH	1	89.1000	89.1000	10.8657	0.0015	**
PSL	3	19.7670	6.5890	0.8035	0.4956	n.s.
ヴェノグロブリン IH+PSL	3	44.5556	14.8519	1.8112	0.1519	n.s.
誤差	79	647.8091	8.2001	—	—	—

n.s. : 有意差なし, ** : p < 0.01

7 実験的重症筋無力症に対する作用(ラット)²⁵⁾

方 法：シビレイのアセチルコリン受容体 (AChR) を免疫して実験的自己免疫性重症筋無力症 (EAMG) を発症させた Lewis ラットの血清を正常ラットに投与することで受動型 EAMG が成立する。同モデルを用いて、ヴェノグロブリン IH の有効性評価を行い、作用機序について検討した。血清移入直後に、ヴェノグロブリン IH (400mg/kg) 又は対照として生理食塩液を尾静脈内に投与した。薬効指標としてラットの歩行機能への影響を評価するために、トレッドミル上でラットが継続して歩行できる時間を測定した。また、AChR 部位への C3 補体の沈着を観察するために、大腿四頭筋の病理組織標本に抗 C3 補体抗体とペルオキシダーゼ標識した二次抗体を順次反応させ、ジアミノベンジジンにて発色させた。さらに、得られた染色像をデジタル画像に変換し、染色の濃淡をスコア化した。

結果

【歩行時間】

血清移入の翌日 (Day 1) から翌々日 (Day 2) に生理食塩液投与群では歩行時間が減少したが、ヴェノグロブリン IH 投与群では歩行時間の減少は有意に改善した ($p=0.01$ 、Wilcoxon 検定) (表 1)。

【筋病理標本における C3 補体スコア】

生理食塩液投与群では、C3 補体スコアは無処置コントロール群より有意に高く ($p<0.01$ 、Dunnett 法)、AChR 部位への C3 補体の沈着が示唆された。一方、Day 1 においてヴェノグロブリン IH 投与群の C3 補体スコアは生理食塩液投与群に比べ有意に低かった ($p<0.05$ 、student t 検定) (表 2)。

ラットの受動型 EAMG モデルにおいて、ヴェノグロブリン IH は歩行機能の改善作用を示した。また、AChR 部位への C3 補体の沈着を阻害した。これらのことから、ヴェノグロブリン IH の作用は補体活性化の抑制であることが示唆された。

表 1 受動型 EAMG モデルにおけるラットの歩行時間

測定日	試験群	匹数	歩行時間 (秒)	有意差
Day 1	生理食塩液投与	20	185.2 ± 23.4	* *
	ヴェノグロブリン IH 投与	20	300.0 ± 0.0	
Day 2	生理食塩液投与	10	21.8 ± 3.2	* *
	ヴェノグロブリン IH 投与	10	300.0 ± 0.0	

* *: 生理食塩液投与群を対照とした Wilcoxon 検定にて有意差あり、 $p<0.01$
300 秒以上歩行した場合の歩行時間は 300 秒とした。

表 2 筋病理標本における C3 補体スコア

測定日	試験群	匹数	C3 補体スコア
			平均値 ± 標準誤差
Day 1	生理食塩液投与	10	12.5 ± 0.9 **
	ヴェノグロブリン IH 投与	10	8.8 ± 1.3 [#]
Day 2	生理食塩液投与	10	13.0 ± 0.6 **
	ヴェノグロブリン IH 投与	10	12.6 ± 0.7 ^{NS}
	無処置コントロール	10	0.0 ± 0.0

NS : not significant, [#] : $p<0.05$ 、生理食塩液を投与した群を対照とした Student t 検定
* *: $p<0.01$ 、無処置コントロール群を対照とした Dunnett 法

⑧ IgG2 による細菌数の減少促進作用 (in vitro) ²⁶⁾

菌 株：肺炎球菌 (SP-23 株)、大腸菌 (5137 株)

- 試験方法：1. ヴェノグロブリン IH 50mg を原料とし、各 IgG サブクラス (IgG1 ~ 4) 間の電荷の違いを利用したカラムクロマトグラフィにより、IgG2 を 4 分の 1 以下に低下させた IgG2 欠乏フラクション (以下、IgG2-D) を調製した。
2. 肺炎球菌 (SP-23 株) 又は大腸菌 (5137 株) を培養し、培地中に 1×10^7 cfu/mL になるように調整した懸濁液に各濃度のヴェノグロブリン IH 又は IgG2-D の希釈液を添加して、37℃ で 30 分間インキュベートした後に、更にヒト好中球を加えて 60 分間作用させた。
3. 光学顕微鏡にて 10 個以上の好中球を観察し、細胞内に取り込まれた菌数を計測した。

結果

■ 1 個の好中球に取り込まれた肺炎球菌 (SP-23 株) の菌数は、同 IgG 濃度のヴェノグロブリン IH で処理した群に比べ、IgG2-D 処理群で 0.17 および 0.33 mg/mL 濃度において有意に少なかった ($p < 0.05$ 、対応のない t 検定) (図 1)。一方、同様に大腸菌 (5137 株) に作用させた場合は、ヴェノグロブリン IH 処理群と IgG2-D 処理群に有意な差は認められなかった (図 2)。

■ IgG2 の欠乏により、IgG2 に依存性が高い肺炎球菌の好中球による貪食が遅れる可能性が示唆された。

図 1 肺炎球菌 (SP-23 株)

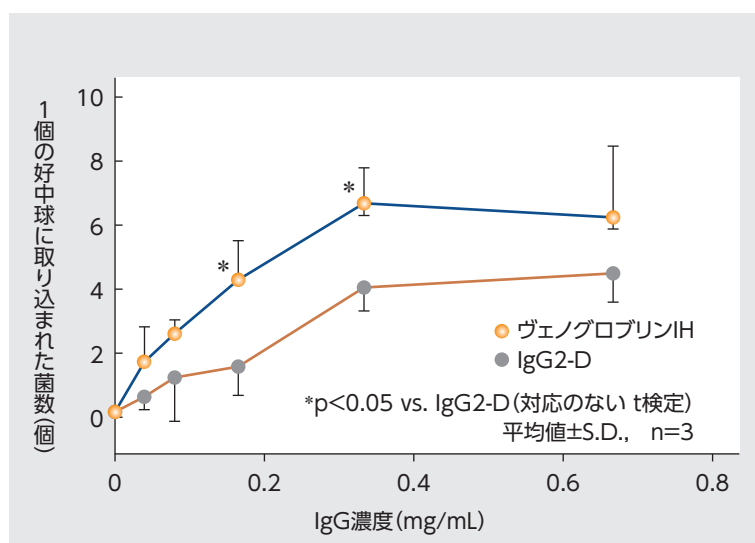
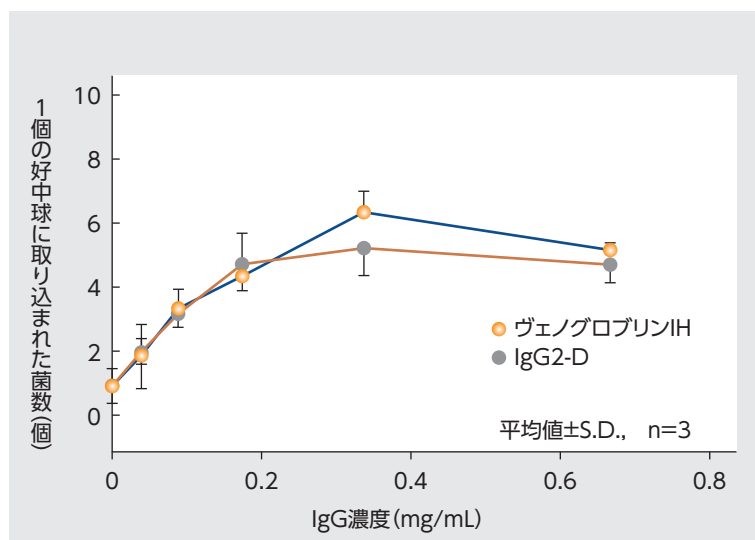


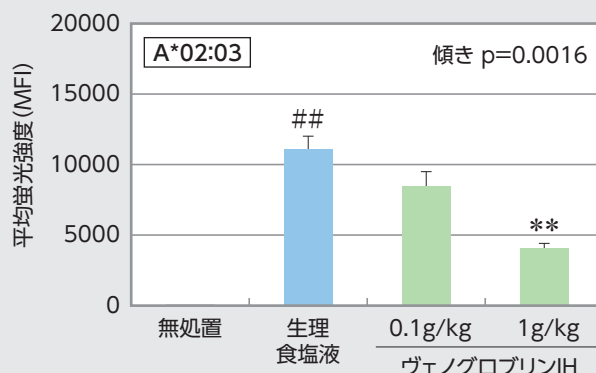
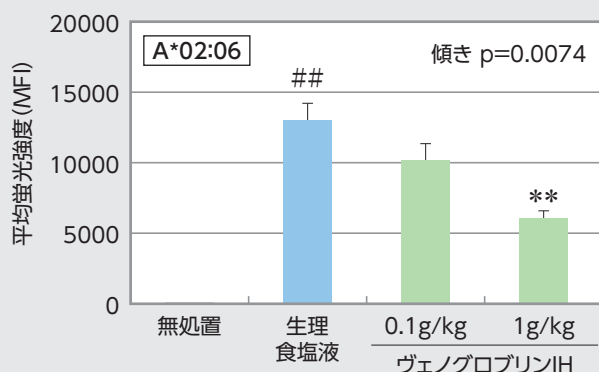
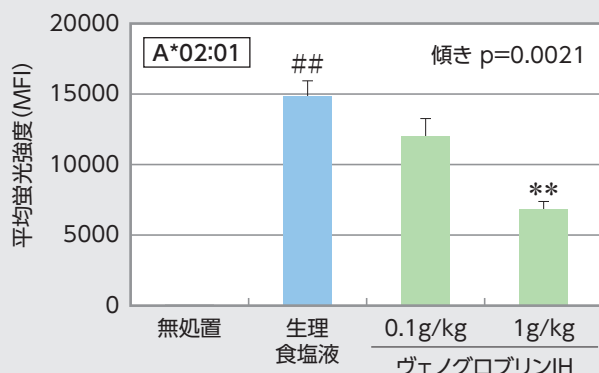
図 2 大腸菌 (5137 株)



⑨ 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作作用 (マウス) ²⁷⁾

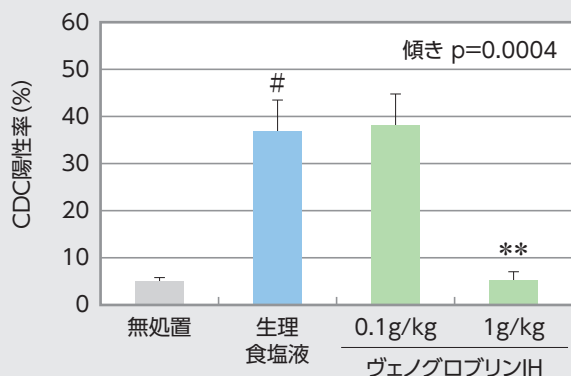
実験方法：HLA-A2 高感作モデルマウスにヴェノグロブリン IH 0.1g/kg、1g/kg又は溶媒(生理食塩液)を1日1回、4日間連日静脈内投与し、4回目投与翌日の血清中抗HLA-A2抗体量及びCDC陽性率、マウスIgG濃度を測定した。抗ドナー抗体量はLuminex®を用いた抗体検査により、平均蛍光強度(MFI値)を測定した。CDC陽性率はCDC Assayにより測定した。血清中マウスIgG濃度はELISA法により測定した。

抗ドナー抗体量の減少作用



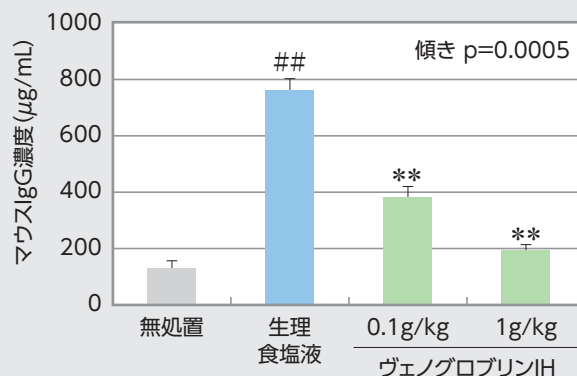
グラフは、平均蛍光強度 (MFI) の平均値±標準誤差で示した。
無処置群 (n=4), 生理食塩液群及びヴェノグロブリンIHの各用量群 (各群n=8)
##p<0.01 vs. 無処置群 (Studentのt検定)
**p<0.01 vs. 生理食塩液群 (Dunnett 多重比較)
直線回帰分析 (0.1g/kg群及び1g/kg群) の傾きのp値をグラフ中に示した。
*HLA型は、解析ソフトの出力に従い、4桁のアリル#で表記した
[例 A*02:01]
(#同一の血清学的HLA型でアミノ酸変異を伴うサブタイプを示す)。

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), 生理食塩液群及びヴェノグロブリンIH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。

血清中マウスIgG濃度低下作用



グラフは、血清中マウスIgG濃度 (µg/mL) の平均値±標準誤差で示した。
無処置群 (n=4), 生理食塩液群及びヴェノグロブリンIH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。

安全性薬理試験及び毒性試験

① 安全性薬理試験

中枢神経系(マウス、ウサギ)、自律神経系(マウス、モルモット、ウサギ、ラット)、末梢神経系(ラット、ウサギ、モルモット)、呼吸・循環器系(ビーグル犬、ウサギ)、腎機能(ラット)、凝固線溶系(ウサギ)に及ぼす影響を検討したが、特記すべき影響は認められなかった。

② 毒性試験

●単回投与毒性試験²⁸⁾

マウス及びラットに対して、最大量2,500mg/kgを単回静脈内投与したが、毒性を示すような異常所見は認められなかった。

●ウサギ血管刺激性試験²⁹⁾

ウサギ耳介静脈をヴェノグロブリンIH(50mg/mL)25 μ Lにて完全に置換し、3分間貯留する処置を5日間連続で行い、耳介に対する影響を検討した。その結果、一般状態には異常は認められず、また投与部位の肉眼的観察においても、血栓形成及び血管周辺部の炎症反応は認められなかった。

●胎児毒性試験

1) ラットにおける胎児器官形成期投与試験³⁰⁾

ラット胎児器官形成期に、ヴェノグロブリンIHを250、500及び1,000mg/kgそれぞれ静脈内投与し、母体及び胎児に対する影響を検討した。その結果、各用量群で母体に摂餌量の軽度な減少が認められ、1,000mg/kg投与群の母体に心臓、肝臓及び脾臓の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³¹⁾

ウサギ胎児器官形成期に、ヴェノグロブリンIHを50、100及び200mg/kgの各用量で静脈内投与し、母体及び胎児に対する影響を検討した。その結果、200mg/kg投与群の母体に摂餌量減少と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。

●抗原性試験³²⁾

ヴェノグロブリンIHウサギ血清を用いたオクタロニー法によるneoantigenの検索では、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、抗体陽性反応は認められなかった。

製剤学的事項

● 5% 製剤

安定性試験 (5,000mg 製剤)

試験名	試験条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	11 ± 1℃	27 ヶ月 (0、3、6、9、12、13、18、24、27 ヶ月)	すべての試験項目※ 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 ヶ月 (0、2、4、6 ヶ月)	すべての試験項目※ 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、熱安定性試験、免疫グロブリンG含量試験、免疫グロブリンG重合体否定試験、免疫化学試験(異種たん白質否定試験、同定試験)、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、力価試験(麻しん抗体価)、浸透圧比、血圧降下試験、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、異常毒性否定試験、発熱試験、浸透圧比及び血圧降下試験は、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重合体否定試験、免疫化学試験(異種たん白質否定試験、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。

〈参考〉30℃での安定性試験結果

試験条件	試験期間	試験結果
30 ± 1℃	3日間 (0、1、3日)	すべての試験項目※ ⁴ の規格に適合し経時的な変化は認められなかった。

※4 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重合体否定試験、免疫化学試験(同定試験)、力価試験(麻しん抗体価)、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験。

免疫グロブリンG含量試験、力価試験(麻しん抗体価)は、保存0日目及び3日目に実施。

● 10% 製剤

製剤の各種条件下における安定性

試験名	試験条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	11 ± 1℃	36 ヶ月 (0、3、6、9、12、18、21、24、27、30、36 ヶ月)	全ての試験項目※ ¹ で規格に適合。免疫グロブリンG重合体否定試験は経時変化したものの、いずれの保存月も規格に適合した。その他の試験は経時変化を認めなかった。
加速試験	25 ± 1℃	6 ヶ月 (0、2、4、6 ヶ月)	全ての試験項目※ ² で規格に適合。免疫グロブリンG重合体否定試験は経時変化したものの、いずれの保存月も規格に適合した。その他の試験は経時変化を認めなかった。

※1 試験項目：性状、pH試験、免疫グロブリンG重合体否定試験、不溶性異物検査、免疫グロブリンG含量試験、麻しん抗体価試験、IgG2含量試験。なお、浸透圧比、同定試験、採取容量試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、発熱試験は、保存0、21、24、27、36ヵ月目に実施。

※2 試験項目：性状、pH試験、免疫グロブリンG重合体否定試験、免疫グロブリンG含量試験、不溶性異物検査、麻しん抗体価試験。なお、同定試験、不溶性微粒子試験は、保存0、6ヵ月目に実施。

取扱い上の注意

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。

規制区分：特定生物由来製品

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存

有効期間：2年

包 装

5%製剤

** 2024年11月改訂（第3版、承認条件解除）
* 2024年 9月改訂（第2版）

10%製剤

†† 2024年11月改訂（第3版、承認条件解除）
† 2024年 9月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）

**〈献血ヴェノグロブリンIH5% 静注5g/100mL〉 100mL [1瓶]

〈献血ヴェノグロブリンIH10% 静注0.5g/5mL〉 5mL [1瓶]

〈献血ヴェノグロブリンIH10% 静注2.5g/25mL〉 25mL [1瓶]

〈献血ヴェノグロブリンIH10% 静注5g/50mL〉 50mL [1瓶]

〈献血ヴェノグロブリンIH10% 静注10g/100mL〉 100mL [1瓶]

〈献血ヴェノグロブリンIH10% 静注20g/200mL〉 200mL [1瓶]

関連情報

5%製剤

** 2024年11月改訂（第3版、承認条件解除）
* 2024年 9月改訂（第2版）

10%製剤

†† 2024年11月改訂（第3版、承認条件解除）
† 2024年 9月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）

	献血ヴェノグロブリンIH5% 静注	献血ヴェノグロブリンIH10% 静注				
	5g/100mL	0.5g/5mL	2.5g/25mL	5g/50mL	10g/100mL	20g/200mL
承認番号	22100AMX01049	22900AMX00007	22900AMX00008	22900AMX00009	22900AMX00010	22900AMX00011
承認年月	2009年6月 （販売名変更による）	2017年2月				
薬価収載	2009年9月 （販売名変更による）	2018年5月				
販売開始	2002年10月	2018年6月				
再評価結果	2001年8月	—				

5% 製剤

** 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

* 2024年9月改訂(第2版)

10% 製剤

†† 2024年11月改訂(第3版、承認条件解除)

† 2024年9月改訂(第2版、効能変更、用法及び用量変更)

(補足) 詳細はp4-p12を参照ください。

効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月及びその内容

● 5% 製剤

効能又は効果追加年月：1996年 1月(川崎病)

2010年10月(多発性筋炎・皮膚筋炎)

2011年 2月(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)
(筋力低下の改善))

2011年 9月(全身型重症筋無力症)

2013年 8月(天疱瘡)

2015年 2月(IgG2値低下を伴う、反復する急性中耳炎等)

2016年 7月(水疱性類天疱瘡)

2017年 2月(ギラン・バレー症候群)

2018年 2月(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)
(進行抑制))

2019年12月(抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作)

用法及び用量追加年月：2003年 7月(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：2010年 5月(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)

再審査期間満了年月：2020年10月(多発性筋炎・皮膚筋炎) 10年(結果公表日：2022年9月)

2021年 9月(全身型重症筋無力症) 10年(結果公表日：2021年12月)

2029年12月(抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作) 10年

● 10% 製剤

効能又は効果追加年月：2017年 9月(水疱性類天疱瘡)

2017年 9月(ギラン・バレー症候群)

2018年 2月(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)

2019年12月(抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作)

2024年 9月(下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植)

再審査期間満了年月：2020年10月(多発性筋炎・皮膚筋炎) 10年(結果公表日：2022年9月)

2021年 9月(全身型重症筋無力症) 10年(結果公表日：2021年12月)

2029年12月(抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作) 10年

2034年 9月(下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療

腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植) 10年

** 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。

主要文献

- 1) 兵頭行夫他：基礎と臨床 1990；**24**（3）：1273-1282（承認時評価資料）
- 2) Roifman C. M, et al. High- dose versus low- dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet. 1987, **1**（8541）, 1075-1077.
- 3) Roifman C. M, et al. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. The Pediatric infectious disease journal. 1988, **7**（5 Suppl）, S92-96.
- 4) Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. The New England journal of medicine. 1988, **319**（14）, 902-907.
- 5) 西村忠史他：基礎と臨床 1990；**24**（3）：1283-1293（承認時評価資料）
- 6) 正岡 徹他：日本化学療法学会雑誌 2000；**48**（3）：199-217
- 7) 安永幸二郎他：基礎と臨床 1990；**24**（3）：1295-1301（承認時評価資料）
- 8) 森川良行他：Acta Paediatrica Japonica 1994；**36**：347-354（承認時評価資料）
- 9) Newburger JW, et al.: N. Engl. J. Med., 1991；**324**（23）：1633
- 10) 日本血液製剤機構：内部資料（多発性筋炎・皮膚筋炎患者における二重盲検無作為化比較試験）（承認時評価資料）
- 11) Miyasaka N, et al. Mod Rheumatol. **22**:382-393, 2012
- 12) 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）（承認時評価資料）
- 13) 崎山幸雄他：日本臨床免疫学会誌 1998；**21**（2）：70-79（承認時評価資料）
- 14) 日本血液製剤機構：内部資料（IgG2値低下を伴う、反復する急性中耳炎等の患者における国内第Ⅲ相試験）（承認時評価資料）
- 15) 日本血液製剤機構：内部資料（ギラン・バレー症候群を対象とした非盲検第Ⅲ相試験）（承認時評価資料）
- 16) 野村恭一他：Peripheral Nerve 末梢神経 2018；**29**：56-67
- 17) 日本血液製剤機構：内部資料（腎移植後脱感作非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験）（承認時評価資料）
- 18) Kakuta Y, et al.: Transplant Direct. 2017 Nov 28;**4**(1):e336.
- 19) 日本血液製剤機構：内部資料（腎移植後抗体関連型拒絶反応における臨床試験）（承認時評価資料）
- 20) 土居卓治他：基礎と臨床 1991；**25**（13）：4015-4018
- 21) 禿 英樹他：新薬と臨床 2008；**57**（10）：1632-1640
- 22) 中島常隆他：基礎と臨床 1991；**25**（13）：4005-4009
- 23) 沖津祥子他：炎症 1996；**16**（6）：395-402
- 24) 日本血液製剤機構：内部資料（マウス筋炎モデル）
- 25) 日本血液製剤機構：内部資料（重症筋無力症モデル）
- 26) 中江 孝他：日本化学療法学会雑誌 1998；**46**（6）：223-229
- 27) 日本血液製剤機構：内部資料（HLA・A2高感作モデル）
- 28) 高橋順一他：基礎と臨床 1989；**23**（17）：6669-6688
- 29) 川畑好之康他：新薬と臨床 2007；**56**（3）：253-279
- 30) 駒井義生他：基礎と臨床 1989；**23**（17）：6689-6716
- 31) 伊藤逸貴他：基礎と臨床 1989；**23**（17）：6717-6727
- 32) 高橋順一他：基礎と臨床 1989；**23**（17）：6729-6732

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

5% 製剤

** 2024 年 11 月改訂 (第 3 版、承認条件解除)
* 2024 年 9 月改訂 (第 2 版)

10% 製剤

†† 2024 年 11 月改訂 (第 3 版、承認条件解除)
† 2024 年 9 月改訂 (第 2 版、効能変更、用法及び用量変更)

製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦 3-1-1

文献請求先及び問い合わせ先

一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦 3-1-1
電話 0120-853-560

開発の経緯

特徴(特性)、製法

製品情報
(ドラッグイン
フォメーション)

臨床試験成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意、
包装、関連情報

主要文献

製造販売業者等

