

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

添付文書改訂のお知らせ

血漿分画製剤

献血 ウェンoglobリン® IH5% 静注

0.5g/10mL、1g/20mL、2.5g/50mL、5g/100mL

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

2011年9月

田辺三菱製薬株式会社
株式会社ベネシス

このたび、標記製剤につきまして製造販売承認事項の一部変更が承認（平成23年9月承認）され、「効能・効果」及び「用法・用量」が追加されるとともに、これに伴い「使用上の注意」等の添付文書の内容を改訂しましたので、下記のとおりお知らせ致します。

今後のご使用に際しましてご留意下さいますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い致します。

また、ここでお知らせした内容は、弊社ホームページ（<http://di.mt-pharma.co.jp/di/>）「医療関係者向け情報」でもご覧いただけます。

さらに、「使用上の注意」改訂内容は、「医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）」にも掲載されます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

記

改訂項目	改訂内容
効能・効果 用法・用量	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おける全身型重症筋無力症に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う改訂
効能・効果に関連する使用上の注意	上記一変承認取得に伴う追記、改訂
用法・用量に関連する使用上の注意	
重要な基本的注意	
相互作用	
副作用	

■ 「効能・効果」、「用法・用量」の一部変更承認に基づく改訂

改訂後（ <u> </u> ：追記箇所）	改訂前
<p>【効能・効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <u>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）</u> <p>【用法・用量】</p> <p>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。 なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症： 省略（変更なし） ・重症感染症における抗生物質との併用： 省略（変更なし） ・特発性血小板減少性紫斑病： 省略（変更なし） ・川崎病の急性期： 省略（変更なし） ・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）： 省略（変更なし） ・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： 省略（変更なし） ・<u>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）</u>： <u>通常、成人には1日に入免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。</u> 	<p>【効能・効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>【用法・用量】</p> <p>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。 なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症： 省略 ・重症感染症における抗生物質との併用： 省略 ・特発性血小板減少性紫斑病： 省略 ・川崎病の急性期： 省略 ・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）： 省略 ・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： 省略

〈改訂理由〉

本剤の効能追加の一部変更承認取得のため、免疫抑制療法（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）では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の患者に対し、血液浄化療法を対照として臨床試験を実施したところ、有効性及び安全性が確認されたことから、【効能・効果】、【用法・用量】の一部変更承認を取得しました。

■ 「使用上の注意」の改訂内容〔承認事項の一部変更承認に伴う改訂〕（6～8頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。）

(1) 「効能・効果に関連する使用上の注意」の改訂

改訂後（ <u> </u> ：追記箇所）	改訂前
<p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)～(4) 省略（変更なし） (5) <u>全身型重症筋無力症に用いる場合は、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</u>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。〔【臨床成績】6.の項参照〕 	<p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)～(4) 省略

〈改訂理由〉

本剤は、全身型重症筋無力症の治療におい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周知徹底するために設定しました。なお、既存の治療薬が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ました。

(2) 「用法・用量に関連する使用上の注意」の改訂

改訂後 (_____ : 追記箇所)	改訂前
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1)～(3) 省略 (変更なし)</p> <p>(4) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、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)。</p> <p>(5) 省略 (変更なし)</p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1)～(3) 省略</p> <p>(4) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療において、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)。</p> <p>(5) 省略</p>

〈改訂理由〉

全身型重症筋無力症の臨床試験では4週間以内に再投与した場合の有効性・安全性は検討していません。また、本剤の血中半減期が27±3日であることも踏まえ、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療と同様に、本剤の再投与が必要な場合は少なくとも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ため、投与間隔についての注意喚起を設定しました。

(3) 「重要な基本的注意」の改訂

改訂後 (_____ : 追記箇所)	改訂前
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>患者への説明：</p> <p>省略 (変更なし)</p> <p>(1)～(7) 省略 (変更なし)</p> <p>(8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、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及び安全性は確立していない)。</p> <p>(9) 省略 (変更なし)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>患者への説明：</p> <p>省略</p> <p>(1)～(7) 省略</p> <p>(8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下において、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及び安全性は確立していない)。</p> <p>(9) 省略</p>

〈改訂理由〉

全身型重症筋無力症の臨床試験において本剤の再投与については検討していないため、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を認めた場合に限り再投与を考慮するよう注意喚起を追記しました。

(4) 「相互作用」の改訂

改訂後 (_____ : 追記箇所)	改訂前						
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>非経口用生ワクチン</p> <p>〔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</p> </td> <td> <p>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に対する大量療法 (200mg/kg以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上) 延期すること。</p> </td> <td> <p>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。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>非経口用生ワクチン</p> <p>〔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</p>	<p>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に対する大量療法 (200mg/kg以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上) 延期すること。</p>	<p>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。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <p>省略</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
<p>非経口用生ワクチン</p> <p>〔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</p>	<p>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に対する大量療法 (200mg/kg以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上) 延期すること。</p>	<p>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。</p>					

〈改訂理由〉

人免疫グロブリン製剤中には、各種病原微生物に対する免疫抗体が含有されていることから、人免疫グロブリン製剤との併用により生ワクチンの効果が得られないおそれがあります。

今回追加された用法・用量（400mg/kg）は大量療法（200mg/kg以上）に該当することから、原則として本剤治療後の生ワクチン接種は6ヵ月以上延期する必要があるため追記しました。

(5) 「副作用」の改訂

改訂後（ <u> </u> ：追記・改訂箇所）	改訂前																																																																																														
<p>4. 副作用 総症例数2,486例（使用対象疾患：川崎病2,355例，多発性筋炎・皮膚筋炎52例，低並びに無ガンマグロブリン血症*15例，重症感染症26例，特発性血小板減少性紫斑病15例，全身型重症筋無力症23例）中285例（11.46%）540件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝障害142件（5.71%），悪寒・戦慄77件（3.10%），発熱39件（1.57%），チアノーゼ27件（1.09%），振戦23件（0.93%）等であった。〔全身型重症筋無力症の効能・効果追加承認時〕 ※「通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。</p> <p>中略（変更なし）</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～8) 省略（変更なし）</p> <p>(2) その他の副作用 下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">種類</th> <th style="text-align: center;">頻度</th> <th style="text-align: center;">5%以上</th> <th style="text-align: center;">0.1～5%未満</th> <th style="text-align: center;">0.1%未満</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td></td> <td></td> <td>発疹，蕁麻疹</td> <td>顔面潮紅，局所性浮腫</td> <td>痒痒感，全身発赤等</td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注)}</td> <td></td> <td></td> <td>振戦，痙攣</td> <td>傾眠</td> <td>意識障害，不穏</td> </tr> <tr> <td>循環器^{注)}</td> <td></td> <td></td> <td>顔色不良，四肢冷感</td> <td>血圧上昇，徐脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>肝機能検査値の異常 〔AST (GOT)，ALT (GPT)，γ-GTP，ALPの上昇等〕</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>咳嗽</td> <td>喘息様症状，低酸素血症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心，嘔吐，下痢</td> <td></td> <td>腹痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>好中球減少</td> <td>白血球減少，好酸球増多，溶血性貧血</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>頭痛，発熱，悪寒・戦慄，体温低下</td> <td></td> <td>四肢痛</td> <td>倦怠感，関節痛，背部痛，CK (CPK) 上昇，ほてり，不機嫌</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p>	種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注)}			発疹，蕁麻疹	顔面潮紅，局所性浮腫	痒痒感，全身発赤等	精神神経系 ^{注)}			振戦，痙攣	傾眠	意識障害，不穏	循環器 ^{注)}			顔色不良，四肢冷感	血圧上昇，徐脈		肝臓		肝機能検査値の異常 〔AST (GOT)，ALT (GPT)， γ -GTP，ALPの上昇等〕				呼吸器				咳嗽	喘息様症状，低酸素血症	消化器		悪心，嘔吐，下痢		腹痛		血液				好中球減少	白血球減少，好酸球増多，溶血性貧血	その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，体温低下		四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK (CPK) 上昇，ほてり，不機嫌	<p>4. 副作用 総症例数2,463例（使用対象疾患：川崎病2,355例，多発性筋炎・皮膚筋炎52例，低並びに無ガンマグロブリン血症*15例，重症感染症26例，特発性血小板減少性紫斑病15例）中271例（11.00%）490件の副作用が報告されている。主な症状としては，肝機能障害123件（4.99%），悪寒53件（2.15%），発熱37件（1.50%），チアノーゼ27件（1.10%），戦慄23件（0.93%），振戦23件（0.93%）等であった。〔多発性筋炎・皮膚筋炎の効能・効果追加承認時〕 ※「通常，成人に対しては，1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を，小児に対しては，1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。</p> <p>中略</p> <p>(1) 重大な副作用 1)～8) 省略</p> <p>(2) その他の副作用 下記のような症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">種類</th> <th style="text-align: center;">頻度</th> <th style="text-align: center;">0.1～5%未満</th> <th style="text-align: center;">0.1%未満</th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td></td> <td>発疹，蕁麻疹</td> <td>顔面潮紅，局所性浮腫</td> <td>痒痒感，全身発赤等</td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注)}</td> <td></td> <td>振戦，痙攣</td> <td>傾眠</td> <td>意識障害，不穏</td> </tr> <tr> <td>循環器^{注)}</td> <td></td> <td>顔色不良，四肢冷感</td> <td>血圧上昇，徐脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>咳嗽</td> <td>喘息様症状，低酸素血症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心，嘔吐，下痢</td> <td>腹痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>好中球減少</td> <td>好酸球増多，溶血性貧血</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>頭痛，発熱，悪寒，体温低下，戦慄</td> <td>四肢痛</td> <td>倦怠感，関節痛，背部痛，CK (CPK) 上昇，ほてり，不機嫌</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p>	種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注)}		発疹，蕁麻疹	顔面潮紅，局所性浮腫	痒痒感，全身発赤等	精神神経系 ^{注)}		振戦，痙攣	傾眠	意識障害，不穏	循環器 ^{注)}		顔色不良，四肢冷感	血圧上昇，徐脈		呼吸器			咳嗽	喘息様症状，低酸素血症	消化器		悪心，嘔吐，下痢	腹痛		血液			好中球減少	好酸球増多，溶血性貧血	その他		頭痛，発熱，悪寒，体温低下，戦慄	四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK (CPK) 上昇，ほてり，不機嫌
種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																										
過敏症 ^{注)}			発疹，蕁麻疹	顔面潮紅，局所性浮腫	痒痒感，全身発赤等																																																																																										
精神神経系 ^{注)}			振戦，痙攣	傾眠	意識障害，不穏																																																																																										
循環器 ^{注)}			顔色不良，四肢冷感	血圧上昇，徐脈																																																																																											
肝臓		肝機能検査値の異常 〔AST (GOT)，ALT (GPT)， γ -GTP，ALPの上昇等〕																																																																																													
呼吸器				咳嗽	喘息様症状，低酸素血症																																																																																										
消化器		悪心，嘔吐，下痢		腹痛																																																																																											
血液				好中球減少	白血球減少，好酸球増多，溶血性貧血																																																																																										
その他		頭痛，発熱，悪寒・戦慄，体温低下		四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK (CPK) 上昇，ほてり，不機嫌																																																																																										
種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																											
過敏症 ^{注)}		発疹，蕁麻疹	顔面潮紅，局所性浮腫	痒痒感，全身発赤等																																																																																											
精神神経系 ^{注)}		振戦，痙攣	傾眠	意識障害，不穏																																																																																											
循環器 ^{注)}		顔色不良，四肢冷感	血圧上昇，徐脈																																																																																												
呼吸器			咳嗽	喘息様症状，低酸素血症																																																																																											
消化器		悪心，嘔吐，下痢	腹痛																																																																																												
血液			好中球減少	好酸球増多，溶血性貧血																																																																																											
その他		頭痛，発熱，悪寒，体温低下，戦慄	四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK (CPK) 上昇，ほてり，不機嫌																																																																																											

〈改訂理由〉

- ・全身型重症筋無力症の臨床試験における臨床検査値異常変動を含む副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加7例（30.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6例（26.1%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加3例（13.0%）、頭痛、悪心、発疹、倦怠感、発熱、白血球数減少、血中尿素増加、及び血中クレアチニン増加各2例（各8.7%）等で、肝酵素の上昇を示す症例が多く認められました。
- ・そこで、副作用発生状況の概要に臨床試験で発現した副作用を追加し記載整備を行うと共に、これまでの「肝機能障害」の表記を、集積された症例には臨床検査値異常なども含まれていることから、より適切な表現の「肝障害」に記載を改めました。
- ・また、「その他の副作用」の項について、「重大な副作用」の「肝機能障害」には該当しないような非重篤の臨床検査値異常が発現していることから、『種類:「肝臓」-頻度:「5%以上」』を新設し、「肝機能検査値の異常〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等)』を追記するとともに、本剤と因果関係が否定できない「白血球減少」の症例が集積されていることから『種類:「血液」-頻度:「頻度不明」』に「白血球減少」を追記しました。
- ・これまで「悪寒」と「戦慄」をそれぞれに集計していましたが、これらは同じ副作用に分類されることから「悪寒・戦慄」にまとめ、集計することにしました（「副作用発生状況の概要」及び「その他の副作用」）。

■その他の改訂

全身型重症筋無力症の効能追加に伴い【臨床成績】、【薬効薬理】、【承認条件】及び【主要文献】の項に以下が追記されました。

改訂項目	改訂内容（ <u> </u> ：追記箇所）														
【臨床成績】	<p>6. 全身型重症筋無力症⁸⁾ 既存治療（ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術）で症状のコントロールに難渋しており、<u>血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した。本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3～5回実施した結果、最終評価時（4週後又は中止時）の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定、$p<0.0001$）。なお、最終評価時の合計QMGスコアの変化量は、本剤群と血液浄化療法群で同程度であった（本試験では、本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない）。</u></p> <p>表 ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン</th> <th>最終評価時</th> <th>変化量</th> <th>群間差 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群（23例）</td> <td>18.0±7.3</td> <td>14.7±6.1</td> <td>-3.3±3.4</td> <td rowspan="2">0.2 [-2.1, 2.4]</td> </tr> <tr> <td>血液浄化療法群（22例）</td> <td>17.6±7.5</td> <td>14.1±6.1</td> <td>-3.5±4.2</td> </tr> </tbody> </table> <p> <u> </u> 平均值±標準偏差</p>		ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]	本剤群（23例）	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]	血液浄化療法群（22例）	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2
	ベースライン	最終評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]											
本剤群（23例）	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]											
血液浄化療法群（22例）	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2												
【薬効薬理】	<p>7. 実験的重症筋無力症に対する効果¹⁴⁾ <u>本剤投与により、ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて、歩行機能の低下を改善した。</u></p>														
【承認条件】	<p>3. 全身型重症筋無力症 <u>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。</u></p>														
【主要文献】	<p>8) <u>（株）ベネシス：社内資料（全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験）</u> 14) <u>（株）ベネシス：社内資料（重症筋無力症モデル）</u></p>														

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定する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。

〔ステロイド剤が効果不十分の判断基準〕

- 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。
- 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週間以上の間隔に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。
- (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)。
- (5) 全身型重症筋無力症に用いる場合は、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。(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。【臨床成績】6の項参照)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。
- (2) **投与速度：**
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
 - ① 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。
 - ② 川崎病の患者に対し、2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
 - ③ 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
 - ④ 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、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)。
 - ⑤ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
- (7) 心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治

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

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
 - 2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照)
 - (3) 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、まれに**溶血性貧血**を起こすことがある。
 - (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
 - (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
 - (6) 川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
 - (7) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分 (発熱の持続等) で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。〕
 - (8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び**全身型重症筋無力症**において、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及び安全性は確立していない)。
 - (9) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の治療は原因療法では

なく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン 〔麻疹ワクチン おたふくかぜ ワクチン 風疹ワクチン これら混合ワ クチン 水痘ワクチン 等〕	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3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 に対する大量療法 (200mg/kg以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上) 延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

総症例数2,486例 (使用対象疾患: 川崎病2,355例, 多発性筋炎・皮膚筋炎52例, 低並びに無ガンマグロブリン血症*15例, 重症感染症26例, 特発性血小板減少性紫斑病15例, **全身型重症筋無力症23例**) 中285例 (11.46%) 540件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝障害142件 (5.71%)、悪寒・戦慄77件 (3.10%)、発熱39件 (1.57%)、チアノーゼ27件 (1.09%)、振戦23件 (0.93%) 等であった。〔**全身型重症筋無力症の効能・効果追加承認時**〕
※「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg (2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は10.96% (224例/2,044例) で、そのうちショック0.78% (16例/18件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 2.74% (56例/67件) であり、重篤な副作用の発現率は2.89% (59例/84件) であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg (222例/268件) で、そのうちショック17例/1,000kg (72例/79件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 26例/1,000kg (111例/130件) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1～5%未満): ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害 (0.1～5%未満)、**黄疸** (頻度不明): AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDH

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

- 3) **無菌性髄膜炎** (0.1～5%未満)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **急性腎不全** (頻度不明)：急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。
- 5) **血小板減少** (頻度不明)：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) **肺水腫** (頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **血栓塞栓症** (頻度不明)：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕
- 8) **心不全** (頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で、循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2) その他の副作用

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

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注)			発疹、蕁麻疹	顔面潮紅、局所性浮腫	痒痒感、全身発赤等
精神神経系 ^(注)			振戦、痙攣	傾眠	意識障害、不穏
循環器 ^(注)			顔色不良、四肢冷感	血圧上昇、徐脈	
肝臓		肝機能検査値の異常 〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等〕			
呼吸器				咳嗽	喘息様症状、低酸素血症
消化器			悪心、嘔吐、下痢	腹痛	
血液				好中球減少	白血球減少、好酸球増多、溶血性貧血
その他			頭痛、発熱、悪寒・戦慄、体温低下	四肢痛	倦怠感、関節痛、背部痛、CK (CPK) 上昇、はてり、不機嫌

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

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

(2) 投与時：

- 1) 室温程度に戻した後投与すること。
- 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。

お問い合わせ先

株式会社ベネシス 営業本部
 カスタマーサポート部 くすり相談室
 専用ダイヤル 0120-133-189
 (弊社営業日の9:00～17:30)

販売
田辺三菱製薬株式会社
 大阪市中央区北浜2-6-18

製造販売元
株式会社ベネシス
 大阪市中央区北浜2-6-18

Ben11-2

2011年9月