



pH 4 処理酸性人免疫グロブリン (献血ポリグロビン[®]N10%静注) の 使用成績調査結果： 高濃度静注用人免疫グロブリン製剤の副作用について

一般社団法人 日本血液製剤機構

石田啓二¹⁾ / 小笠原 篤²⁾ / 浦田智弘¹⁾ / 村井活史²⁾ /

奥山佳胤²⁾ / 鳥山哲志¹⁾ / 辰田武司²⁾

● 要旨

背景：10%静注用人免疫グロブリン製剤は本邦では投与経験がないことから、5%製剤と同一の速度で投与した場合の安全性を確認するため、高濃度製剤（大量投与や投与速度等）で懸念される副作用の発現状況の把握を重点調査事項として使用成績調査を行った。**方法**：2013年4月～2016年3月の間に本剤の投与が開始された患者（低又は無ガンマグロブリン血症、重症感染症、特発性血小板減少性紫斑病〔ITP〕、川崎病）を対象に、疾患毎に観察期間を設けて実施した。**結果**：1回投与量の多いITP、川崎病で投与速度が速く副作用発現率も高かったが、投与速度と副作用発現率の間に一定の傾向はみられなかった。また、ショック又はショックが疑われる症状を認めた症例の副作用は最大投与速度で投与した時に発現したものではなかった。**結論**：所定の投与速度から投与を開始し、耐容性のある患者に対し徐々に投与速度を上げていく使用方法を遵守し適正に使用すれば、安全性上の懸念は少ないと考えられた。

Key word：pH 4 処理酸性人免疫グロブリン、高濃度静注用人免疫グロブリン製剤、10%静注用人免疫グロブリン製剤、投与速度、副作用

はじめに

pH 4 処理酸性人免疫グロブリン（販売名：献血ポリグロビン[®]N10%静注、以下、本剤）は、日赤ポリグロビン[®]N5%静注の剤型追加として、2012年8月8日付けで日赤ポリグロビン[®]N10%静注の販売名で承認された。本剤は「用法・用量に関連する使用上の注意」において、5%製剤と同様に「0.01～0.02 mL/kg/分で投与を開始し、0.03～0.06 mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げて良い。」と、蛋白量ではなく液量で投与速度が規定されてい

る。このため、承認審査の過程において、静注用人免疫グロブリン（intravenous immunoglobulin：IVIG）の10%製剤は本邦では投与経験がなく、特に、川崎病の急性期においては1回2 g/kg体重の大量投与が行われるため、5%製剤と同一の速度で投与した場合の安全性を確認するため、血栓塞栓症、心不全、ショック又はショックが疑われる症状（血圧・脈拍）等、高濃度IVIG製剤（大量投与や投与速度等）で懸念される副作用¹⁾の発現状況を把握するための製造販売後調査が必要との指摘を受けた。そこで、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的として、高濃度IVIG製剤で懸念される副作用の発現状況の把握を重点調査事項として使用成績調査を行った。

1) 市販後調査部 2) 安全管理部

本剤で投与可能な最大投与速度が5%製剤と同じであることから安全性上の懸念はあるものの、低又は無ガンマグロブリン血症、特に原発性免疫不全症(primary immunodeficiency : PID)は長期に亘りIVIgの定期補充療法が行われることや90%以上の患者で1回2 g/kg体重の大量投与が行われる川崎病²⁾では、投与時間の短縮が患者の負担軽減に繋がるというメリットもある。したがって、疾患毎に最大投与速度が異なる可能性が考えられることから、疾患毎の本剤の1回投与量と最大投与速度との関係等の投与状況を踏まえて本剤の安全性を検討したので、その結果を報告する。

なお、販売名は2015年6月30日付けの「販売名変更の代替新規申請」の承認に伴い、日赤ポリグロビン[®]N10%静注から、献血ポリグロビン[®]N10%静注に変更した。

対象及び方法

1. 対象

本剤の効能・効果である低又は無ガンマグロブリン血症(以下、低・無 γ グロブリン血症)、重症感染症における抗生物質との併用(以下、重症感染症)、特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura : 以下、ITP)及び川崎病の急性期(以下、川崎病)の4疾患を対象とした。

2. 調査症例数

発現率1%の重篤な副作用を95%の確率で検出可能な症例数として調査症例数は4疾患で300例以上とした。4疾患のうち、川崎病では1回2 g/kg体重の大量投与が行われるため、高濃度IVIg製剤で懸念される副作用に特に注意が必要であることから、100例以上収集する計画とした。

3. 調査方法

対象疾患に対して本剤投与開始後5日を目処に登録センターに症例登録を行い、症例登録した症例を調査する中央登録方式で、プロスペクティブに調査を行った。但し、低・無 γ グロブリン血症のうちPIDについては、患者数が少ないことからレトロスペクティブな症例も対象とした。患者登録期間は2013年4月～2016年3月、調査期間は2013年4月～2016年7月とした。

4. 調査項目及び観察期間

性、年齢、体重、対象疾患等の患者背景に関する項目、本剤の使用方法に関する項目、併用薬、観察期間中に発現した有害事象、有効性の評価に関する項目等について調査した。

観察期間は、対象疾患毎に次の通り設定した。

- ・低・無 γ グロブリン血症：本剤投与開始から、投与開始後3ヵ月以内の最終投与日から4週間又は4週間後未満の次回投与前日まで
- ・重症感染症：本剤投与開始から10日間
- ・ITP：本剤投与開始から4週間
- ・川崎病：本剤投与開始から30病日又は30病日未満の退院日まで

5. 本剤の投与状況

疾患毎に1回平均投与量(g/kg体重)と最大投与速度(mL/kg/分)の要約統計量を算出した。また、最大投与速度については、5%製剤の最大投与速度0.06 mL/kg/分と蛋白量換算で同じとなる0.03 mL/kg/分以上で投与された症例の割合を算出した。

6. 安全性

臨床検査値異常を含む副作用は、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)に基づき分類し、重篤性判定はICHによる重篤性の定義に従い、次の検討を行った。

1) 疾患別の副作用発現状況

疾患別の副作用発現率及び副作用の種類別発現状況を検討した。

2) 患者背景要因別の副作用発現状況

安全性解析対象症例(4疾患合計)を対象に、患者背景別の副作用発現状況を検討した。また、通常1回2 g/kg体重の大量投与が行われる川崎病については、患者背景のほか本剤の投与状況を背景要因に加え副作用発現状況を検討した。

3) 最大投与速度別の副作用発現状況

疾患別に最大投与速度別の副作用発現率及び本剤投与中に発現した副作用について検討した。

7. 統計解析

統計計算は統計ソフトSAS Ver.9.1.3を使用し、有意水準は両側5%とした。検定は χ^2 検定を用いた。

表1 症例構成

| 調査対象疾患 | 低・無 γ グロブリン血症 | 重症感染症 | ITP | 川崎病 | 合計 |
|-----------------------|----------------------|-------|-----|-----|-----|
| 登録施設数 | 10 | 12 | 5 | 31 | 42 |
| 登録症例数 | 44 | 89 | 11 | 231 | 375 |
| 登録無効症例数 | 1 | 2 | 0 | 10 | 13 |
| 調査票収集症例数 / 安全性解析対象症例数 | 43 | 87 | 11 | 221 | 362 |

注：登録施設数の合計は、施設の重複を除いた実施施設数。

結 果

1. 症例構成及び患者背景

1) 収集症例の構成

42施設から375例登録され、登録無効の13例（登録期限超過8例、5%製剤併用2例、重複登録2例、対象疾患以外1例）を除く362例の調査票を収集し、362例すべてを安全性解析対象とした（表1）。

2) 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景を表2に示す。性別は、男性215例（59.4%）、女性147例（40.6%）と男性が多く、年齢は1歳以上3歳未満104例（28.7%）、次いで65歳以上が70例（19.3%）であった。15歳未満の小児のほとんどは川崎病（220/233例）で、重症感染症では小児への使用例はなかった。合併症は152例（42.0%）に認められたが、肝疾患、腎疾患、心疾患の合併はそれぞれ10例（2.8%）、9例（2.5%）及び19例（5.2%）と少なかった。

なお、表には示さないが、低・無 γ グロブリン血症43例中、PIDは13例（30.2%）であった。

2. 本剤の投与状況

疾患別の1回平均投与量と最大投与速度を検討した結果を表3に示す。1回平均投与量（g/kg体重）の中央値は、低・無 γ グロブリン血症0.19、重症感染症0.09、ITP1.00、川崎病2.00であった。また、最大投与速度（mL/kg/分）の中央値及び0.03 mL/kg/分以上の速度で投与された症例の割合は、低・無 γ グロブリン血症0.018及び16.3%（7/43例）、重症感染症0.015及び24.1%（21/87例）、ITP0.028及び45.5%（5/11例）、川崎病0.028及び39.4%（87/221例）で、1回1g/kg体重以上の大量投与が行われていたITP、川崎病の最大投与速

度が速かった。

なお、低・無 γ グロブリン血症のうちPIDについてみると、1回平均投与量の中央値0.33、最大投与速度の中央値及び0.03 mL/kg/分以上の速度で投与された症例の割合は、0.029及び38.5%（5/13例）で、1回平均投与量は少ないが最大投与速度はITPや川崎病とほぼ同じであった。

3. 安全性について

1) 疾患別の副作用発現状況

疾患別の副作用発現状況を表4に示す。低・無 γ グロブリン血症は43例中2例（4.65%）に、重症感染症は87例中2例（2.30%）に、ITPは11例中1例（9.09%）に、川崎病は221例中18例（8.14%）に副作用を認めた。安全性解析対象362例における副作用発現率は6.35%で、主な副作用は発熱、肝障害（肝障害2件、肝機能異常、肝機能検査異常各1件）各4件、頭痛、嘔吐各3件であった。なお、ITPの副作用発現例は1回1g/kg体重以上の大量投与が行われた症例ではなかった。

重篤な副作用は、重症感染症において腸間膜動脈血栓症1件、川崎病において肝機能異常1件を認め、重篤な副作用の発現率は0.55%（2/362例）であった。なお、転帰はいずれも軽快であった。また、川崎病において、心不全のマーカである脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide：BNP）増加1件及びショック又はショックが疑われる症状としてアナフィラキシー反応、血圧低下各1件を認め、川崎病における発現率は、それぞれ0.45%（1/221例）及び0.90%（2/221例）であった。

2) 患者背景要因別の副作用発現状況

安全性解析対象症例（4疾患合計）の患者背景別の副作用発現率を検討した結果を表5に示す。性別、年齢別、合併症の有無及び種類別に検討したと

表2 患者背景

| 患者背景 | | 4疾患合計 | | 低・無 γ グロブリン血症 | | 重症感染症 | | ITP | | 川崎病 | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|---------------|-------|---------|------|---------|------|---------|------|
| | | 症例数 | 構成比 (%) | 症例数 | 構成比 (%) | 症例数 | 構成比 (%) | 症例数 | 構成比 (%) | 症例数 | 構成比 (%) | |
| 性別 | 男 | 215 | 59.4 | 21 | 48.8 | 58 | 66.7 | 6 | 54.5 | 130 | 58.8 | |
| | 女 | 147 | 40.6 | 22 | 51.2 | 29 | 33.3 | 5 | 45.5 | 91 | 41.2 | |
| 年齢 | 1歳未満 | 34 | 9.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 18.2 | 32 | 14.5 | |
| | 1歳～3歳未満 | 104 | 28.7 | 3 | 7.0 | 0 | 0 | 3 | 27.3 | 98 | 44.3 | |
| | 3歳～6歳未満 | 58 | 16.0 | 2 | 4.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 56 | 25.3 | |
| | 6歳～15歳未満 | 37 | 10.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 27.3 | 34 | 15.4 | |
| | 15歳～65歳未満 | 59 | 16.3 | 26 | 60.5 | 30 | 34.5 | 2 | 18.2 | 1 | 0.5 | |
| | 65歳以上 | 70 | 19.3 | 12 | 27.9 | 57 | 65.5 | 1 | 9.1 | — | — | |
| | n | 362 | 43 | 87 | 11 | 221 | | | | | | |
| Mean \pm S.D. | 24.7 \pm 31.0 | 44.9 \pm 23.2 | 70.0 \pm 13.5 | 17.8 \pm 27.6 | 3.2 \pm 2.5 | | | | | | | |
| Min. ~ Max. | 0.2 ~ 98.6 | 1.3 ~ 79.1 | 16.7 ~ 98.6 | 0.2 ~ 88.8 | 0.2 ~ 16.4 | | | | | | | |
| Median | 4.8 | 44.0 | 73.0 | 6.0 | 2.6 | | | | | | | |
| 合併症 | 無 | 209 | 57.7 | 5 | 11.6 | 24 | 27.6 | 5 | 45.5 | 175 | 79.2 | |
| | 有 | 152 | 42.0 | 38 | 88.4 | 63 | 72.4 | 6 | 54.5 | 45 | 20.4 | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.5 | |
| 合併症の種類 | 肝疾患 | 無 | 351 | 97.0 | 40 | 93.0 | 83 | 95.4 | 10 | 90.9 | 218 | 98.6 |
| | | 有 | 10 | 2.8 | 3 | 7.0 | 4 | 4.6 | 1 | 9.1 | 2 | 0.9 |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.5 |
| | 腎疾患 | 無 | 352 | 97.2 | 40 | 93.0 | 82 | 94.3 | 11 | 100 | 219 | 99.1 |
| | | 有 | 9 | 2.5 | 3 | 7.0 | 5 | 5.7 | 0 | 0 | 1 | 0.5 |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.5 |
| | 心疾患 | 無 | 342 | 94.5 | 39 | 90.7 | 78 | 89.7 | 10 | 90.9 | 215 | 97.3 |
| | | 有 | 19 | 5.2 | 4 | 9.3 | 9 | 10.3 | 1 | 9.1 | 5 | 2.3 |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.5 |

表3 疾患別1回平均投与量と最大投与速度

| 患者背景 | | 低・無 γ グロブリン血症 | | 重症感染症 | ITP | 川崎病 |
|----------------------|-----------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 全例 | PID | | | |
| 症例数 | | 43 | 13 | 87 | 11 | 221 |
| 1回平均投与量 (g/kg 体重) | n ^{※1} | 42 | 12 | 84 | 11 | 221 |
| | Mean \pm S.D. | 0.22 \pm 0.14 | 0.33 \pm 0.14 | 0.10 \pm 0.03 | 0.84 \pm 0.46 | 1.88 \pm 0.32 |
| | Min. ~ Max. | 0.07 ~ 0.60 | 0.07 ~ 0.60 | 0.06 ~ 0.24 | 0.40 ~ 1.67 | 0.10 ~ 2.27 |
| | Median | 0.19 | 0.33 | 0.09 | 1.00 | 2.00 |
| 最大投与速度 (mL/kg/分) | n ^{※2} | 42 | 12 | 82 | 11 | 221 |
| | Mean \pm S.D. | 0.021 \pm 0.008 | 0.028 \pm 0.007 | 0.021 \pm 0.013 | 0.033 \pm 0.016 | 0.029 \pm 0.010 |
| | Min. ~ Max. | 0.007 ~ 0.041 | 0.012 ~ 0.041 | 0.007 ~ 0.064 | 0.015 ~ 0.067 | 0.008 ~ 0.061 |
| | Median | 0.018 | 0.029 | 0.015 | 0.028 | 0.028 |
| 0.03以上の症例数 (%) | | 7 (16.3) | 5 (38.5) | 21 (24.1) | 5 (45.5) | 87 (39.4) |

※1: 体重が不明のため、1回平均投与量が算出できない症例を除く。

※2: 体重又は投与時間が不明のため、最大投与速度を算出できない症例を除く。

ITPでは、11例中6例(全て小児)に1回1g/kg体重以上の投与が行われていた。

川崎病では、副作用発現のため投与を中止した1例を除き、概ね1回1~2g/kg体重の投与が行われていた。

表4 疾患別の副作用発現状況

| 調査対象疾患 | 低・無 γ グロブリン血症 | 重症感染症 | ITP | 川崎病 | 合計 |
|----------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|
| ① 調査施設数 | 10 | 12 | 5 | 31 | 42 |
| ② 調査症例数 | 43 | 87 | 11 | 221 | 362 |
| ③ 副作用等の発現症例数 | 2 | 2 | 1 | 18 | 23 |
| ④ 副作用等の発現件数 | 3 | 2 | 1 | 28 | 34 |
| ⑤ 副作用等の発現症例率 (③ / ② × 100) | 4.65% | 2.30% | 9.09% | 8.14% | 6.35% |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%) | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 好中球減少症 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 免疫系障害 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| アナフィラキシー反応 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 精神障害 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| * 激越 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 神経系障害 | 1 (2.33) | — | — | 2 (0.90) | 3 (0.83) |
| * 体位性めまい | 1 (2.33) | — | — | — | 1 (0.28) |
| 頭痛 | — | — | — | 3 (1.36) | 3 (0.83) |
| 心臓障害 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 徐脈 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 血管障害 | 1 (2.33) | — | — | 1 (0.45) | 2 (0.55) |
| * 高血圧 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| * 血管痛 | 1 (2.33) | — | — | — | 1 (0.28) |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| * 鼻出血 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 胃腸障害 | — | 1 (1.15) | — | 2 (0.90) | 3 (0.83) |
| 腸間膜動脈血栓症 | — | 1 (1.15) | — | — | 1 (0.28) |
| 嘔吐 | — | — | — | 3 (1.36) | 3 (0.83) |
| 肝胆道系障害 | — | — | — | 3 (1.36) | 3 (0.83) |
| 肝機能異常 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 肝障害 | — | — | — | 2 (0.90) | 2 (0.55) |
| 皮膚および皮下組織障害 | — | — | — | 3 (1.36) | 3 (0.83) |
| 湿疹 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 紅斑 | — | — | — | 2 (0.90) | 2 (0.55) |
| 蕁麻疹 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| * 頸部痛 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (2.33) | 1 (1.15) | 1 (9.09) | 2 (0.90) | 5 (1.38) |
| * 異常感 | 1 (2.33) | — | — | — | 1 (0.28) |
| 発熱 | — | 1 (1.15) | 1 (9.09) | 2 (0.90) | 4 (1.10) |
| 注入部位血管外漏出 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 臨床検査 | — | — | — | 5 (2.26) | 5 (1.38) |
| 血圧低下 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 肝機能検査異常 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| 好中球数減少 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| * 血小板数増加 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |
| * 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | — | — | — | 1 (0.45) | 1 (0.28) |

*: 現行の使用上の注意から予測できない副作用

(MedDRA/J Ver.19.1 によりコーディング)

表5 患者背景別の副作用発現率 (4疾患)

| 要 因 | | 症例数 | 副作用発現 | | χ^2 検定 | |
|--------|-----------|--------|-------|---------|-------------|-----------|
| | | | 症例数 | 症例率 (%) | | |
| 解析対象 | | 362 | 23 | 6.35 | — | |
| 性別 | 男 | 215 | 17 | 7.91 | p = 0.143 | |
| | 女 | 147 | 6 | 4.08 | | |
| 年齢 | 1歳未満 | 34 | 6 | 17.6 | p = 0.049 | |
| | 1歳～3歳未満 | 104 | 5 | 4.81 | | |
| | 3歳～6歳未満 | 58 | 5 | 8.62 | | |
| | 6歳～15歳未満 | 37 | 2 | 5.41 | | |
| | 15歳～65歳未満 | 59 | 4 | 6.78 | | |
| | 65歳以上 | 70 | 1 | 1.43 | | |
| 合併症 | 無 | 209 | 14 | 6.70 | p = 0.765 | |
| | 有 | 152 | 9 | 5.92 | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | | |
| 合併症の種類 | 肝疾患 | 無 | 351 | 22 | 6.27 | p = 0.634 |
| | | 有 | 10 | 1 | 10.0 | |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | |
| | 腎疾患 | 無 | 352 | 22 | 6.25 | p = 0.555 |
| | | 有 | 9 | 1 | 11.1 | |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | |
| | 心疾患 | 無 | 342 | 22 | 6.43 | p = 0.839 |
| | | 有 | 19 | 1 | 5.26 | |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | |

ころ、年齢別の発現率において、1歳未満が17.6% (6/34例)と高く、65歳以上が1.43% (1/70例)と低く有意差を認めた。

川崎病の患者背景要因別の副作用発現率を検討した結果、肝疾患の有無別及び本剤の投与状況に係る要因 (治療開始病日、追加治療等の有無、投与量など)において有意差を認めた (表6)。

肝疾患の有無別では、肝疾患「有」の発現率が50.0% (1/2例)、「無」が7.80% (17/218例)であった。治療開始病日別の発現率は、「1～4病日」8.11% (6/74例)、「5～7病日」5.38% (7/130例)、「8病日以降」29.4% (5/17例)と「8病日以降」の発現率が高く有意差を認めた (p = 0.003)。本剤による治療別の発現率は、「初回治療のみ」5.33% (9/169例)、「追加治療のみ」14.3% (1/7例)、「初回及び追加又は再治療」16.3% (7/43例)、「その他」50.0% (1/2例)と「初回治療のみ」の副作用発現率が低く有意差を認めた (p = 0.014)。1回平均投与量別の発現率は、「0.2 g/kg 体重未満」100% (1/1例)、「0.7～1.5 g/kg 体重

未満」4.76% (1/21例)、「1.5～2.5 g/kg 体重未満」が8.04% (16/199例)で有意差を認めた (p = 0.003)。なお、「0.7～1.5 g/kg 体重未満」と「1.5～2.5 g/kg 体重未満」の発現率の間に有意差はみられなかった (p = 0.593)。総投与量別の発現率は、「3.5 g/kg 体重以上」16.7% (6/36例)、「2.5～3.5 g/kg 体重未満」11.1% (1/9例)、「1.5～2.5 g/kg 体重未満」5.95% (10/168例)、「0.7～1.5 g/kg 体重未満」では副作用発現例はなく (0/7例)、副作用のため投与を中止した「0.2 g/kg 体重未満」の100% (1/1例)を除くと、総投与量が多いほど副作用発現率が高く有意差を認めた (p = 0.002)。

3) 最大投与速度別の副作用発現状況

最大投与速度別の副作用発現率を表7に示す。重症感染症では有意差を認めたものの、最大投与速度と副作用発現率に一定の傾向はみられなかった。副作用発現例23例のうち、本剤投与中に副作用を発現した症例は10例 (低・無 γ グロブリン血症: 2/2例, 重症感染症: 0/2例, ITP: 1/1例, 川崎病: 7/18例)で、本剤の投与を中止した症例は川

表6 患者背景要因別の副作用発現率 (川崎病)

| 要 因 | | 症例数 | 副作用発現 | | χ^2 検定 | |
|---------|---------------------------|--------|-------|---------|-------------|-----------|
| | | | 症例数 | 症例率 (%) | | |
| 解析対象 | | 221 | 18 | 8.14 | — | |
| 性別 | 男 | 130 | 14 | 10.8 | p = 0.088 | |
| | 女 | 91 | 4 | 4.40 | | |
| 年齢 | 1歳未満 | 32 | 6 | 18.8 | p = 0.172 | |
| | 1歳～3歳未満 | 98 | 5 | 5.10 | | |
| | 3歳～6歳未満 | 56 | 5 | 8.93 | | |
| | 6歳～15歳未満 | 34 | 2 | 5.88 | | |
| | 15歳以上 | 1 | 0 | 0 | | |
| 合併症 | 無 | 175 | 12 | 6.86 | p = 0.157 | |
| | 有 | 45 | 6 | 13.3 | | |
| | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | | |
| 合併症の種類 | 肝疾患 | 無 | 218 | 17 | 7.80 | p = 0.030 |
| | | 有 | 2 | 1 | 50.0 | |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | |
| | 腎疾患 | 無 | 219 | 18 | 8.22 | p = 0.765 |
| | | 有 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | |
| | 心疾患 | 無 | 215 | 17 | 7.91 | p = 0.329 |
| | | 有 | 5 | 1 | 20.0 | |
| | | 不明・未記載 | 1 | 0 | 0 | |
| 治療開始病日 | 1～4病日 | 74 | 6 | 8.11 | p = 0.003 | |
| | 5～7病日 | 130 | 7 | 5.38 | | |
| | 8病日以降 | 17 | 5 | 29.4 | | |
| 本剤による治療 | 初回治療のみ | 169 | 9 | 5.33 | p = 0.014 | |
| | 追加治療のみ ^{※1} | 7 | 1 | 14.3 | | |
| | 初回及び追加又は再治療 ^{※2} | 43 | 7 | 16.3 | | |
| | その他 ^{※3} | 2 | 1 | 50.0 | | |
| 1回平均投与量 | 0.2 g/kg 体重未満 | 1 | 1 | 100 | p = 0.003 | |
| | 0.2～0.3 g/kg 体重未満 | 0 | 0 | — | | |
| | 0.3～0.7 g/kg 体重未満 | 0 | 0 | — | | |
| | 0.7～1.5 g/kg 体重未満 | 21 | 1 | 4.76 | | |
| | 1.5～2.5 g/kg 体重未満 | 199 | 16 | 8.04 | | |
| 総投与量 | 0.2 g/kg 体重未満 | 1 | 1 | 100 | p = 0.002 | |
| | 0.2～0.3 g/kg 体重未満 | 0 | 0 | — | | |
| | 0.3～0.7 g/kg 体重未満 | 0 | 0 | — | | |
| | 0.7～1.5 g/kg 体重未満 | 7 | 0 | 0 | | |
| | 1.5～2.5 g/kg 体重未満 | 168 | 10 | 5.95 | | |
| | 2.5～3.5 g/kg 体重未満 | 9 | 1 | 11.1 | | |
| | 3.5 g/kg 体重以上 | 36 | 6 | 16.7 | | |

※1：初回治療が他の IVIG 製剤で行われた症例

※2：再治療は、初回治療により解熱した後の再燃に対する本剤再投与例 (1例)

※3：追加治療により解熱したが、念のために更に本剤が投与された症例

治療開始病日「8病日以降」で副作用を認めた5例中3例は、IVIG製剤の複数回投与例。

本剤による治療の「初回及び追加又は再治療」、「その他」で副作用を認めた8例中、初回治療開始から追加治療開始前までに副作用を発現した症例は3例で、発現率は6.67% (3/45例)であった。

総投与量2.5 g/kg 体重以上45例中、44例は「初回及び追加又は再治療」、「その他」の症例 (追加治療開始時にアナフィラキシー反応を発現し投与を中止した1例を除く)で、他の1例は初回治療が他の IVIG 製剤で行われ本剤による追加治療を複数回行った症例。

表7 最大投与速度別の副作用発現率

| 最大投与速度 (mL/kg/分) | 4疾患計 | | | | 低・無 γ グロブリン血症 | | | | 重症感染症 | | | |
|---------------------|------|-------|---------|-------------|----------------------|-------|---------|-------------|-------|-------|---------|-------------|
| | 症例数 | 副作用発現 | | χ^2 検定 | 症例数 | 副作用発現 | | χ^2 検定 | 症例数 | 副作用発現 | | χ^2 検定 |
| | | 症例数 | 症例率 (%) | | | 症例数 | 症例率 (%) | | | 症例数 | 症例率 (%) | |
| 0.01 未満 | 17 | 0 | 0 | p = 0.303 | 3 | 0 | 0 | p = 0.313 | 13 | 0 | 0 | p < 0.001 |
| 0.01 ~ 0.02 未満 | 107 | 5 | 4.67 | | 23 | 0 | 0 | | 41 | 1 | 2.44 | |
| 0.02 ~ 0.03 未満 | 112 | 6 | 5.36 | | 9 | 1 | 11.1 | | 7 | 0 | 0 | |
| 0.03 ~ 0.04 未満 | 91 | 10 | 11.0 | | 5 | 1 | 20.0 | | 15 | 0 | 0 | |
| 0.04 ~ 0.05 未満 | 8 | 0 | 0 | | 2 | 0 | 0 | | 3 | 0 | 0 | |
| 0.05 ~ 0.06 未満 | 15 | 2 | 13.3 | | 0 | 0 | — | | 1 | 1 | 100 | |
| 0.06 以上 | 6 | 0 | 0 | | 0 | 0 | — | | 2 | 0 | 0 | |
| 不明・未記載 | 6 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 0 | | 5 | 0 | 0 | |
| 合計 | 362 | 23 | 6.35 | 43 | 2 | 4.65 | 87 | 2 | 2.30 | | | |

| 最大投与速度 (mL/kg/分) | ITP | | | | 川崎病 | | | |
|---------------------|-----|-------|---------|-------------|-----|-------|---------|-------------|
| | 症例数 | 副作用発現 | | χ^2 検定 | 症例数 | 副作用発現 | | χ^2 検定 |
| | | 症例数 | 症例率 (%) | | | 症例数 | 症例率 (%) | |
| 0.01 未満 | 0 | 0 | — | p = 0.588 | 1 | 0 | 0 | p = 0.567 |
| 0.01 ~ 0.02 未満 | 2 | 0 | 0 | | 41 | 4 | 9.76 | |
| 0.02 ~ 0.03 未満 | 4 | 1 | 25.0 | | 92 | 4 | 4.35 | |
| 0.03 ~ 0.04 未満 | 3 | 0 | 0 | | 68 | 9 | 13.2 | |
| 0.04 ~ 0.05 未満 | 0 | 0 | — | | 3 | 0 | 0 | |
| 0.05 ~ 0.06 未満 | 0 | 0 | — | | 14 | 1 | 7.14 | |
| 0.06 以上 | 2 | 0 | 0 | | 2 | 0 | 0 | |
| 不明・未記載 | 0 | 0 | — | | 0 | 0 | — | |
| 合計 | 11 | 1 | 9.09 | 221 | 18 | 8.14 | | |

本剤投与中に副作用を発現した症例についても、副作用発現時の投与速度ではなく当該症例における最大投与速度で集計している。

最大投与速度 0.05 ~ 0.06 mL/kg/分未満で副作用を認めた2例は、本剤投与終了後に発熱を認めた症例（重症感染症）及び鼻出血を認めた症例（川崎病）であった。

崎病で2例（紅斑・蕁麻疹、アナフィラキシー反応各1例）認めた。なお、0.05 ~ 0.06 mL/kg/分未満で副作用を認めた2例はいずれも本剤投与終了後に副作用を認めた症例で、投与中に副作用を認めた症例の最大投与速度は全例 0.04 mL/kg/分未満であった。

投与速度との関係で注目しているショック又はショックが疑われる症状（血圧・脈拍）を認めた2例の投与速度は次の通りであった。アナフィラキシー反応を認めた1例は、初回治療時は最大投与速度 0.033 mL/kg/分で投与を終了し、追加治療時に 0.011 mL/kg/分で投与を開始した際に副作用を発現した症例であった。また、血圧低下を認めた1例は、0.009 mL/kg/分で投与を開始し、開始15分後に血圧の低下を認めたが、随伴症状を認めないこと

から経過観察しながら 0.019 mL/kg/分までゆっくり速度を上げ投与を終了し得た症例であり、いずれの副作用も当該症例における最大投与速度での投与時に発現したものではなかった。

考 察

本剤の投与速度は、蛋白量ではなく液量で5%製剤と同一の速度で投与することが可能となっている。したがって、5%製剤と同一の速度で投与した場合の安全性を確認するため、血栓塞栓症、心不全、ショック又はショックが疑われる症状（血圧・脈拍）等、高濃度 IVIG 製剤（大量投与や投与速度等）で懸念される副作用の発現状況の把握を重点調査事項として使用成績調査を行った。

疾患別の投与速度を検討した結果、1回平均投与

量の多いITP, 川崎病及び投与量は少ないが長期に亘り定期補充療法が行われるPIDの最大投与速度が速く, 患者の負担軽減のため速い投与速度で投与されていると考えられた。疾患別の副作用発現率は, 1回平均投与量の多いITP, 川崎病の発現率が高く, 投与量の少ない重症感染症の発現率が低かったが, 大量投与で懸念される血栓塞栓症(腸間膜動脈血栓症)は投与量の少ない重症感染症で認めたもので, また, 心不全のマーカーであるBNP増加も川崎病との関連が疑われる症例であった。

安全性解析対象の患者背景別副作用発現率で有意差を認めたが, 1歳未満は1回投与量の多い川崎病の患者がほとんど(32/34例)で, 65歳以上は1回投与量の少ない重症感染症患者が81.4%(57/70例)と多いことが有意差を認めた原因と考えられた。1回1~2 g/kg体重の大量投与が行われていた川崎病の患者背景要因別副作用発現率の検討において, 肝疾患「有」で認めた副作用は非重篤な肝障害で, 川崎病以外の疾患では肝障害を認めていないことから, 1回2 g/kg体重投与による肝臓への負荷増大が発現要因の一つと考えられた³⁾。治療開始病日別では「8病日以降」の発現率が高かったが, 副作用を認めた5例中3例は他のIVIG製剤を含む複数回投与例であり, また, 本剤による治療の「初回治療のみ」以外の症例及び総投与量「2.5 g/kg体重以上」の症例もIVIG不応例に対しIVIG製剤の複数回投与が行われた症例である。本剤による治療の「初回及び追加又は再治療」, 「その他」で副作用を認めた8例中, 初回治療開始から追加治療開始前までに副作用を発現した症例は3例で, 初回治療時の副作用発現率6.67%(3/45例)は, 「初回治療のみ」の発現率5.33%と差がないことから, 曝露回数, 総曝露量が副作用発現に影響したと考えられた。

本調査の川崎病における副作用発現率は8.14%, 重篤な副作用の発現率は0.45%, ショック又はショックが疑われる症状の発現率は0.90%であった。一方, 川崎病の急性期に対するIVIGの1回2 g/kg体重投与の承認に際し, 承認条件として実施

された5% IVIG 4製剤の使用成績調査⁴⁾における副作用発現率は4.47~8.05%, 重篤な副作用の発現率は0.54~2.22%, ショック又はショックが疑われる症状の発現件数率(症例率は未記載)は0.27~2.93%の範囲であり, 本剤の安全性のプロファイルは5%製剤と差がないと考えられた。

また, 5%製剤の最大投与速度0.06 mL/kg/分と蛋白量換算で同じとなる0.03 mL/kg/分以上で投与された症例は, 低・無 γ グロブリン血症の16.3%からITPの45.5%の範囲であったが, 投与速度と副作用発現率の間に一定の傾向はみられず, ショック又はショックが疑われる症状(アナフィラキシー反応, 血圧低下各1例)を認めた2例の副作用は最大投与速度での投与時に発現したものではなかった。

以上, 高濃度IVIG製剤(大量投与や投与速度等)で懸念される副作用の発現状況について検討したが, 所定の投与速度から投与を開始し, 耐容性のある患者に対し徐々に投与速度を上げていく使用方法を遵守し適正に使用すれば, 安全性上の懸念は少ないことが確認された。

今回の報告が, 高濃度IVIG製剤を使用される先生方の参考になれば幸いである。

謝 辞

本調査にご協力いただきました医療機関の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本小児循環器学会学術委員会 川崎病急性期治療のガイドライン作成委員会: 川崎病急性期治療のガイドライン(平成24年改訂版). 日本小児循環器学会雑誌 **28** (Supplement 3), 2012
- 2) 特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター 川崎病全国調査担当グループ: 第23回川崎病全国調査成績(2015年9月). <http://www.jichi.ac.jp/dpH/kawasakibyouto/20150924/mcls23report1013.pdf> (2017年10月31日閲覧)
- 3) 野村恭一: 神経疾患に対する免疫グロブリン療法. 日本内科学会雑誌 **96**: 246-253, 2007
- 4) 佐地 勉: 川崎病治療におけるガンマグロブリン製剤の有効性と安全性. Prog Med **28**: 1687-1693, 2008