

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

<p>免疫抑制剤</p> <p>生物由来製品、 劇薬、指定医薬品、 処方せん医薬品</p> <p><b>リンフォグロブリン<sup>®</sup>注射液 100mg</b></p> <p>抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン</p> <p>Lymphoglobuline<sup>®</sup> 100mg</p>	
---	--

剤形	注射剤
規格・含量	1mL 中抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 20mg (1バイアル中 5mL 入り) 含有
一般名	和名：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 洋名：anti-human thymocyte immunoglobulin, equine
製造・輸入承認年月日	輸入承認年月日：1995年（平成7年）9月29日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：1995年（平成7年）11月24日 発売年月日：1995年（平成7年）12月12日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：ジェンザイム・ジャパン株式会社 販売：CSLベーリング株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX 番号	

本 I F は 2006 年 1 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

# I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

## 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

## 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

## 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	10. その他	8
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の特徴及び有用性	1	
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	(1) 効能又は効果	9
(2) 洋名	(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意	9
(3) 名称の由来	2. 用法及び用量	9
2. 一般名	(1) 用法及び用量	9
(1) 和名(命名法)	(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	9
(2) 洋名(命名法)	3. 臨床成績	10
3. 構造式又は示性式	(1) 臨床効果	10
4. 分子式及び分子量	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	12
5. 化学名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	(4) 検証的試験	12
7. CAS登録番号	1) 無作為化並行用量反応試験	12
	2) 比較試験	12
	3) 安全性試験	12
	4) 患者・病態別試験	12
	(5) 治療的使用	12
	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	12
	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	12
III. 有効成分に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 物理化学的性質	2. 薬理作用	13
(1) 外観・性状	(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 溶解性	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 吸湿性	(3) 薬理学的特徴(類似薬との比較評価結果)	17
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点		
(5) 酸塩基解離定数		
(6) 分配係数		
(7) その他の主な示性値		
3. 有効成分の各種条件下における安定性		
4. 有効成分の確認試験法		
5. 有効成分の定量法		
IV. 製剤に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目	
1. 剤形	1. 血中濃度の推移・測定法	18
(1) 剤形の区別、規格及び性状	(1) 治療上有効な血中濃度	18
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	(2) 最高血中濃度到達時間	18
2. 製剤の組成	(3) 通常用量での血中濃度	18
(1) 有効成分(活性成分)の含量	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	19
(2) 添加物	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(3) 添付溶解液の組成及び容量	(1) 吸収速度定数	19
3. 注射剤の調製法	(2) バイオアベイラビリティ	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	(3) 消失速度定数	19
5. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	(4) クリアランス	19
6. 混入する可能性のある夾雑物	(5) 分布容積	19
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	(6) 血漿蛋白結合率	19
8. 製剤中の有効成分の定量法	3. 吸収	19
9. 容器の材質		

4. 分布	19
(1) 血液－脳関門通過性	19
(2) 胎児への移行性	19
(3) 乳汁中への移行性	19
(4) 髄液への移行性	19
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位	20
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. 透析等による除去率	20
(1) 腹膜透析	20
(2) 血液透析	20
(3) 直接血液灌流	20

#### Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由	21
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7. 相互作用	23
(1) 併用禁忌とその理由	23
(2) 併用注意とその理由	23
8. 副作用	23
(1) 副作用の概要	23
1) 重大な副作用と初期症状	23
2) その他の副作用	25
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	26
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	28
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	29

9. 高齢者への投与	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
11. 小児等への投与	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	30
15. その他の注意	31
16. その他	31

#### Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	32
2. 毒性	32
(1) 単回投与毒性試験	32
(2) 反復投与毒性試験	32
(3) 生殖発生毒性試験	32
(4) その他の特殊毒性	33

#### Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	34
2. 貯法・保存条件	34
3. 薬剤取扱い上の注意点	34
4. 承認条件	34
5. 包装	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	34
9. 薬価基準収載年月日	34
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	34
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
12. 再審査期間	35
13. 長期投与の可否	35
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	35
15. 保険給付上の注意	35

#### Ⅺ. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

#### Ⅻ. 参考資料

主な外国での発売状況	37
------------	----

#### Ⅼ. 備考

その他の関連資料	38
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

リンフォグロブリンは仏国パスツール・メリュー血清・ワクチン株式会社（現サノフィ・アベンティスグループ、サノフィ パスツール株式会社）が開発した免疫抑制剤であり、臓器移植時の拒絶反応の抑制を目的として1968年9月にフランスで承認された。

その後再生不良性貧血の治療を適応に追加し、20年以上にわたってヨーロッパで使用されている。1988年に臨床効果を高めるため、抗原をヒトリンパ球からヒト胸腺細胞に変更し、現在の抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとなった。本邦においては1992年1月よりローヌ・プーラン ジャパン株式会社（現サノフィ パスツール株式会社）が治験を開始し、1993年11月に希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受け、1995年9月に輸入承認を取得、ローヌ・プーラン ローラー株式会社（現サノフィ・アベンティス株式会社）で発売するに至った。その後2005年4月1日付でZLB ベーリング株式会社へ販売移管された。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. 本剤は、ヒト胸腺細胞を抗原とし、ウマに免疫して得られた抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン製剤（ウマATG）である。
2. 本剤は、T細胞に対するポリクローナル抗体である。
3. 重症・中等症の再生不良性貧血に対する有効率は38.1%（8/21例）であった（承認時）。
4. 副作用は、27例全例にみられ、主な副作用は発熱・熱感26例（96.3%）、頭痛・頭重感20例（74.1%）、発疹19例（70.4%）、脱力感16例（59.3%）などであった（承認時）。

なお、重大な副作用としてアナフィラキシー反応、感染症、間質性肺炎、肺水腫、血小板減少、出血傾向、重篤な肝障害が報告されている。また、類薬において急性腎不全が報告されている。

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	リンフォグロブリン®注射液 100mg
(2) 洋名	Lymphoglobuline® 100mg
(3) 名称の由来	T リンパ球 (T <u>lymphocyte</u> ) に対する免疫グロブリン ( <u>immunoglobulin</u> ) に由来する。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	anti-human thymocyte immunoglobulin, equine (JAN)
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	分子式 : 該当しない 分子量 : 約 150,000
5. 化学名 (命名法)	免疫グロブリン G, Immunoglobulin G (—) ガンマグロブリン, Gammaglobulin (—)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	略号 : ATG 治験番号 : PMC J-3
7. CAS 登録番号	該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	無色～帯黄色の澄明又はわずかに混濁した液である。
(2) 溶解性	該当しない
(3) 吸湿性	該当しない
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	該当しない
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当しない
(7) その他の主な示性値	pH : 6.4～7.3 浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)
3. 有効成分の各種条件下における安定性	「Ⅳ. 製剤に関する項目 4」6頁参照
4. 有効成分の確認試験法	異種蛋白否定試験 ウマ血清蛋白又はその他の各種動物の血清蛋白で免疫した抗血清を用いて免疫拡散法にて沈降反応を行うとき、ウマ血清蛋白として特異的に反応を認める。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 5. 有効成分の定量法

##### 1. 蛋白質含量試験

生物学的製剤基準一般試験法の蛋白質定量法を準用して試験するとき、蛋白質含量は 1.8～2.5g/100mL である。

##### 2. 免疫グロブリン G 含量試験

電気泳動試験法にて免疫グロブリン G を測定したとき、免疫グロブリン G は総蛋白質の 90%以上である。また蛋白質含量試験より求めた蛋白質量から計算するとき、免疫グロブリン G 含量は表示量の 80～120%である。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

静注用製剤（液状）

1mL 中抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 20mg 含有（1 バイアル 5mL 中、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 100mg 含有）

無色～帯黄色の澄明又はわずかに混濁した注射液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 6.4～7.3

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

(2) 添加物

表IV-1. 組成

成分		1mL 中の分量	1 バイアル (5mL)中の分量	備考
有効成分	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	20mg	100mg	ウマの血漿
添加物	グリシン	20mg	100mg	—
	塩化ナトリウム	1mg	5mg	—
	塩酸	適量	適量	—
	水酸化ナトリウム	適量	適量	—
	ポリソルベート 80	0.0005mL	0.0025mL	—

本剤は製造工程でヒトの胸腺細胞、赤血球ストローマ、胎盤組織を使用している。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

リンフォグロブリンは液状の静注用製剤であるため、溶解操作は不要である。

### 3. 注射剤の調製法

1 回あたりの本剤の投与量を 500mL の生理食塩液あるいはブドウ糖注射液に用時希釈する。

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### 1. 長期保存試験\*1)

【保存条件】温度：2～8℃ 光：遮光

【結果】リンパ球障害試験をはじめとして各試験項目は多少の経時的変化がみられたが、36ヵ月後においても規格に適合していた。

表IV-2. 長期保存試験

測定項目	規格	ロット番号	保存期間		
			測定開始時	24ヵ月	36ヵ月
性状	無色～帯黄色の澄明又はわずかに混濁(透明、無色又は淡黄色、ときにはやや乳光を呈する。)*	C0253	無色、わずかに混濁	無色、わずかに混濁	無色、わずかに混濁少量の微粒子
		C0524	無色、わずかに混濁	無色、多くの白い微粒子を伴う混濁	無色、混濁、多くの微繊維
水素イオン濃度試験 (pH)	6.4～7.3 (6.0～7.2)*	C0253	6.89	6.85	6.83
		C0524	6.91	6.75	6.65
総蛋白質含量 (mg/vial)	90～125 (70～130)*	C0253	101.0	102.0	105.0
		C0524	82.5	79.0	76.5
定性反応 (グリシン)	陽性	C0253	陽性	陽性	陽性
		C0524	陽性	陽性	陽性
IgG 含量 (%)	総蛋白質の 90%以上	C0253	100	100	100
		C0524	100	100	100
異種蛋白否定試験	ウマ血清	C0253	ウマ血清	ウマ血清	ウマ血清
		C0524	ウマ血清	ウマ血清	ウマ血清
異常毒性否定試験	生物学的製剤基準一般試験法に準じる	C0253	適合	適合	適合
		C0524	適合	適合	適合
無菌試験	生物学的製剤基準一般試験法に準じる	C0253	適合	適合	適合
		C0524	適合	—	適合
発熱試験	生物学的製剤基準一般試験法に準じる	C0253	適合	適合	適合
		C0524	適合	適合	適合
溶血性試験	64 倍を超える希釈濃度では A・B・O それぞれの赤血球で溶血を認めない。	C0253	適合	適合	適合
		C0524	適合	適合	適合
赤血球凝集性試験	64 倍を超える希釈濃度では A・B・O それぞれの赤血球で明らかな凝集を認めない。	C0253	適合	適合	適合
		C0524	適合	適合	適合
抗血小板活性試験	陰性	C0253	陰性	陰性	陰性
		C0524	陰性	陰性	陰性
抗ヒト血清抗体確認試験	抗体価 4 倍以下	C0253	適合	適合	適合
		C0524	適合	適合	適合
E ロゼット形成抑制試験(U)	8000～32000 (4000 以上)*	C0253	32000	16000	32000
		C0524	16000	24000	32000
リンパ球障害試験 (U/mL)	1700～3400 (850 以上)*	C0253	850	850	1280
		C0524	850	850	850

(\*)：本試験開始時の仏国パストール・メリュー血清・ワクチン株式会社の規格

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 苛酷試験\*1)

【保存条件】温度：37℃ 光：遮光

【結果】何れも試験開始時と差異を認めず、安定であった。

表IV-3. 苛酷試験

測定項目	規 格	ロット 番号	保 存 期 間			
			測定開始時	3 日	7 日	
性状	無色～帯黄色の澄 明又はわずかに混 濁	C1330 D0072	無色澄明、わ ずかな混濁 無色澄明、わ ずかな混濁	無色澄明、わ ずかな混濁 無色澄明、わ ずかな混濁	無色澄明、わ ずかな混濁 無色澄明、わ ずかな混濁	
総蛋白質含量 (mg/vial)	90～125 (70～130)*	C1330 D0072	89.5 92.0	90.0 92.5	90.0 92.5	
リンパ球障害 試験 (U/mL)	1700～3400 (850 以上)*	C1330 D0072	850 1700	850 1700	850 1700	
ゲルクロマトグ ラフ(%)	モノマ ー・ダイ マーの総 和が95% 以上	モノマー ダイマー ペプチド	C1330	95.5	95.5	95.2
				3.1	3.1	3.4
				1.4	1.4	1.4
		D0072		95.1	95.9	95.8
				2.9	2.5	2.6
				1.9	1.6	1.6

(\*)：本試験開始時の仏国パスツール・メリュー血清・ワクチン株式会社の規格

### 5. 他剤との配合変 化（物理化学的 変化）

#### 配合変化試験\*2)

- 方法：生理食塩液またはブドウ糖注射液 200mL、500mL に本剤  
200mg、900mg の比率で配合。配合後、室温保存し経時的に  
0、2、17、25、48 時間後に採取し検討した。
- 項目：性状（目視により確認）  
pH（pH メーター）  
純度（ゲルクロマトグラフ）
- 結果：48 時間後においても変化を認めなかった。

表IV-4. 配合変化試験

	性状	pH	純度
生理食塩液	経時的変化なし	経時的変化なし	経時的変化なし
ブドウ糖注射液	経時的変化なし	経時的変化なし	経時的変化なし

（本剤が高分子の蛋白質製剤であるという特殊性から、点滴静注に際しては生理食塩液またはブドウ糖注射液以外の薬剤との配合は避けるべきである。特に血液および血液製剤との混合注射は避けること。）

## IV. 製剤に関する項目

6. 混入する可能性のある夾雑物	特になし
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	「Ⅲ. 有効成分に関する項目 4」3頁参照
8. 製剤中の有効成分の定量法	1. 蛋白質含量試験 「Ⅲ. 有効成分に関する項目 5」4頁参照 2. 免疫グロブリン G 含量試験 「Ⅲ. 有効成分に関する項目 5」4頁参照 3. ゲルクロマトグラフ法 モノマー、ダイマー以外の総ピークの面積の和は各々の面積の総和の5%以下である。
9. 容器の材質	バイアル 上 部：ポリプロピレン キャップ：アルミニウム ゴ ム 栓：ブチルゴム 本 体：ガラス ラ ベ ル : 紙
10. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能又は効果

重症・中等症の再生不良性貧血

#### (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

本剤は下記の重症度分類による重症又は中等症の再生不良性貧血患者に使用すること。

表V-1. 再生不良性貧血の重症度分類

(厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班基準)<sup>6)</sup>

重症	骨髄が低形成で、少なくとも下記の2項目を満たすもの 顆粒球数 < 500/mm <sup>3</sup> 血小板数 < 20,000/mm <sup>3</sup> 網赤血球数 < 20,000/mm <sup>3</sup>
中等症	少なくとも下記の2項目を満たすもの 顆粒球数 < 1,000/mm <sup>3</sup> 血小板数 < 50,000/mm <sup>3</sup> 網赤血球数 < 60,000/mm <sup>3</sup> (但し、重症に該当するものを除く)
軽症	重症・中等症以外のもの

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

通常、1日1回体重1kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして10~15mgを生理食塩液又はブドウ糖注射液500mLで希釈し静脈内に連日5日間投与する。

1回の投与は12時間以上かけて行う。

本剤は、罹病期間が短いほど効果が期待できる可能性が高いので、罹病期間の目安として、1年以内の患者を対象とすることが望ましい。

#### (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 本剤は異種蛋白であり、一度目の治療しか使用できないので、患者の過去の**本剤又は馬血清製剤の使用歴を確認**した後、本剤を投与すること。「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6-(6)」参照

2. **アナフィラキシー等の過敏症状**を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の少量を**試験投与**すること。

試験投与は通常、本剤1mL（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして20mg）を100mLの生理食塩液で希釈して、患者への点滴静注を1時間以上かけて行う。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。

3. 点滴静注はできるだけ緩徐に行うこと。1回の投与は12時間以上かけること。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

##### 1. 承認申請時の臨床試験の成績<sup>1)</sup>

重症及び中等症の再生不良性貧血患者 27 例に本剤 10mg/kg/day あるいは 15mg/kg/day を連日 5 日間投与したところ、3 ヶ月と 6 ヶ月後の有効率（有効以上）はそれぞれ 23.1%（6/26 例）、38.1%（8/21 例）であった。なお、6 ヶ月後の重症度別、罹病期間別、投与量別、年齢別有効率は以下のとおりであり、特に罹病期間が 1 年以内の患者において高い有効率が得られた。

表 V-2

	重症度別		罹病期間別		
	中等症	重症	1年以内	1~2年未満	2年以上
症例数	10	11	8	1	12
有効率	60.0%(6/10)	18.2%(2/11)	75.0%(6/8)	0.0%(0/1)	16.7%(2/12)
有意差	$\chi^2$ 検定 p<0.05		66.7%(6/9)		16.7%(2/12)
			$\chi^2$ 検定 p<0.05		

	投与量別		年齢別	
	10mg/kg/day	15mg/kg/day	30歳未満	30歳以上
症例数	12	9	9	12
有効率	25.0%(3/12)	55.6%(5/9)	22.2%(2/9)	50.0%(6/12)
有意差	$\chi^2$ 検定 N.S.		$\chi^2$ 検定 N.S.	

##### 2. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班再生不良性貧血分科会による本剤の臨床試験<sup>3)</sup>

重症の再生不良性貧血患者 43 例に本剤を連日 5 日間投与したところ、有効率（有効以上）は 37.2%（16/43 例）であった。

##### 3. 承認申請時の有効例と無効例における血液検査値の比較<sup>\*3)</sup>

中等症・重症再生不良性貧血患者でリンフォグロブリン治療後のヘモグロビン、血小板数、網赤血球数、顆粒数の変化を 6 ヶ月評価時での有効例群と無効例群を比較した。

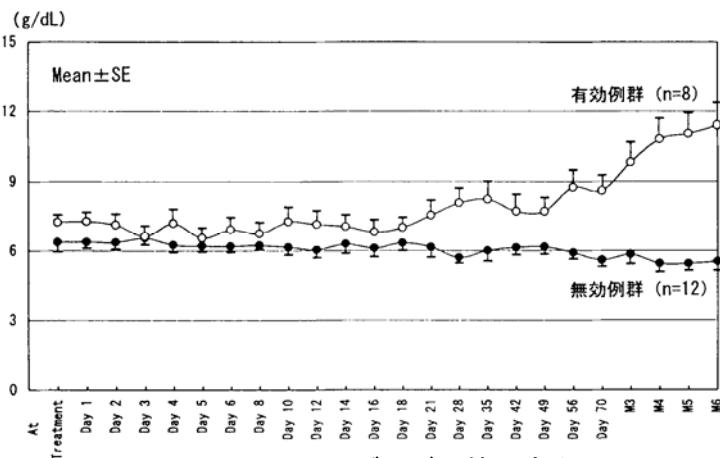
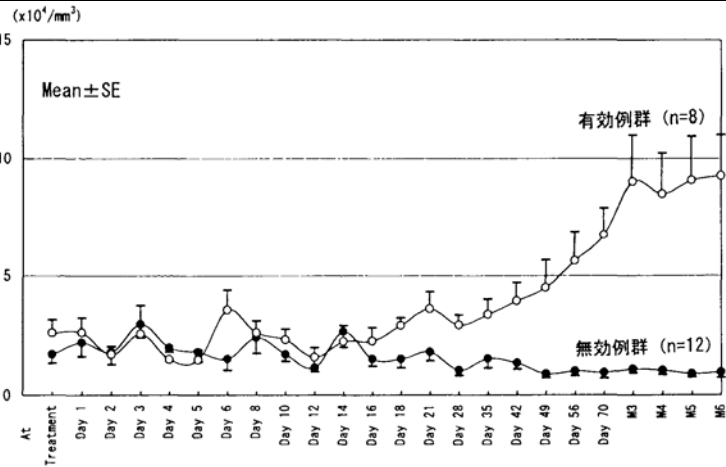


図 V-1. ヘモグロビン値の変動

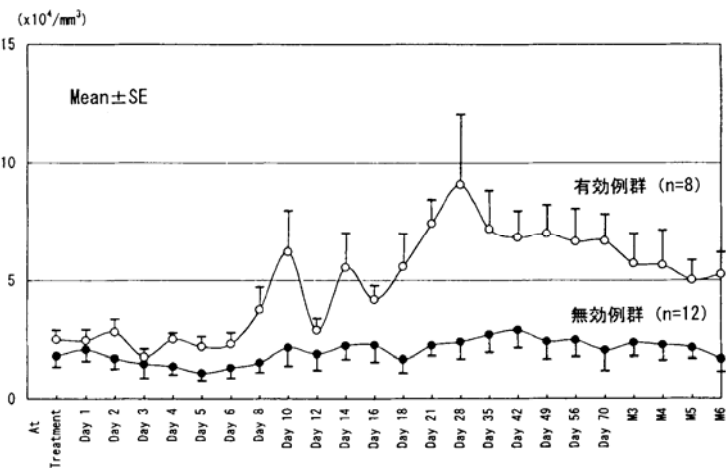
有効例群は、投与 1 ヶ月から増加を認め、投与 3 ヶ月で著しい増加を認めた。

## V. 治療に関する項目



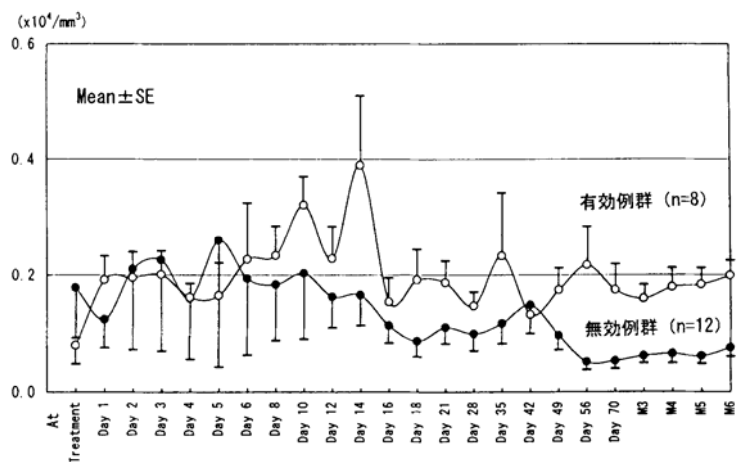
図V-2. 血小板数の変動

有効例群は、投与 1 カ月から増加を認め、投与 3 カ月で著しい増加を認めた。



図V-3. 網赤血球数の変動

有効例群では投与 10~14 日頃から徐々に増加し、治療 1 カ月で著明な増加が認められたが、一部の症例ではその後減少した。



図V-4. 顆粒球数の変動

顆粒球は変動が大きく評価が困難であった。無効例では 1000/mm<sup>3</sup> の症例が多かった。

## V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験	該当資料なし
(3) 探索的試験：用 量反応探索試験	該当資料なし
(4) 検証的試験	
1) 無作為化並行用 量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試 験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・ 特別調査・市販 後臨床試験	現在実施中
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した試 験の概要	該当しない



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制剤： 抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン  
 抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン  
 副腎皮質ホルモン  
 シクロスポリン  
 タクロリムス水和物  
 ムロモナブーCD3  
 G-CSF 製剤： フィルグラスチム  
 レノグラスチム  
 M-CSF 製剤： ミリモスチム  
 EPO 製剤： エポエチンアルファ  
 エポエチンベータ

### 2. 薬理作用

本剤の再生不良性貧血に対する作用機序は未だ解明されていないが、免疫抑制作用が臨床効果につながる理由の一つとして推測されている<sup>7)</sup>。

#### (1) 作用部位・作用機序

リンパ球、特に T リンパ球に対する障害作用

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 免疫抑制作用に関する力価試験\*4)

##### (1) リンパ球細胞障害試験 (*in vitro*)

標的細胞であるヒトリンパ球への作用を細胞溶解性で見る。

新鮮なヒトリンパ球浮遊液にウサギ補体の存在下、本剤を加えるとリンパ球細胞溶解が起こる。階段希釈した本剤について試験を行い、陰性対照（生理食塩液）に比べ 10%以上のリンパ球溶解を認める最大希釈倍数から活性を求める。

本剤はすべて 1700～3400U/mL のリンパ球細胞障害活性を有する。

表VI-1. リンパ球細胞障害試験

ロット番号	試験結果 (U/mL)	ロット番号	試験結果 (U/mL)
1107	1700	1113	3400
1108	1700	1114	3400
1109	1700	1115A	1700
1111	1700	1116	3400
1112	1700	平均	2267

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) E ロゼット形成抑制試験 (*in vitro*)

T リンパ球の活性に及ぼす影響を E ロゼット形成抑制で見る。

ヒトリンパ球浮遊液に階段希釈した本剤を加え予め反応させた後、ヒツジ赤血球を加えて反応させる。陰性対照 (Hanks 液) における E ロゼット形成に比べ 75%以下に抑制した最大希釈倍数をもって本剤の力価とする。

本剤はすべて 8000~32000U の E ロゼット形成抑制力価を有する。

表VI-2. E ロゼット形成抑制試験

ロット番号	力価 (U)	ロット番号	力価
1107	32000	1113	16000
1108	24000	1114	8000
1109	24000	1115A	16000
1111	16000	1116	16000
1112	24000	平均	<b>19556</b>

### (3) サル皮膚移植片生着延長試験 (動物実験)

サルにおける皮膚移植時の生着延長で免疫抑制作用を見る。

本剤約 100mg/kg を予めサルに 5 日間筋肉内投与した後、背部皮膚の同種移植を行う。対照群 (リンフォグロブリン無投与群) に比べ、本剤投与群が移植後皮膚が拒絶反応を示すまでの日数をどれだけ延長させたかを本剤の活性とする。

対照群における生着日数は 9.3 日であったが、本剤投与群では、15.0 日であり、5.75 日の生着延長が認められた。

表VI-3. サル皮膚移植片生着延長試験

ロット番号	試験結果 (生着日数 : 日)				
	被験サル 1	被験サル 2	被験サル平均	対照サル	延長日数
1107	16.5	10.0	13.25	9.0	4.25
1108	13.0	20.5	16.75	9.0	7.75
1109	14.5	16.0	15.25	9.0	6.25
1111	13.0	14.5	13.75	9.5	4.25
1112	18.0	12.0	15.00	9.0	6.00
1113	16.0	14.0	15.00	9.0	6.00
1114	13.5	21.0	17.25	10.0	7.25
1115A	13.0	14.5	13.75	10.0	3.75
1116	15.5	15.0	15.25	9.0	6.25
平均			<b>15.00</b>	<b>9.3</b>	<b>5.75</b>

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. リンパ球に及ぼす影響

#### (1) リンパ球表面マーカーに対する認識・結合 (*in vitro*)<sup>2)</sup>

リンフォグロブリンを添加・洗浄した末梢血単核細胞に対し、蛍光標識した各種細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体を反応させ、リンフォグロブリンの阻害の強さを、FACS (Fluorescence activated cell sorter) で測定した。

本剤は T 細胞に特異的な表面抗原 (CD3、CD4、CD8、TCR など) に結合することが認められた。

表VI-4. リンフォグロブリンの各種細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体の結合阻害率<sup>2)</sup>

	T 細胞									NK細胞	白血球	血液幹細胞	B細胞		単球、B細胞
	CD2	CD3	TCR $\alpha\beta$	CD5	CD7	CD28	CD4	CD8	CD25	CD56	CD11	CD34	CD20	CD19	HLADR
リンフォグロブリン	++	++	+	++	++	+	++	++	±	-	+	-	±	±	±

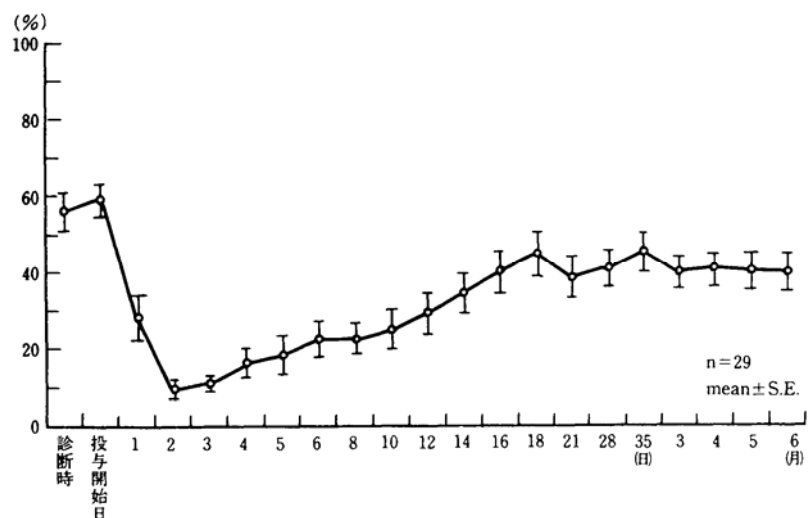
0~25%阻害：-、26~40%阻害：±、41~70%阻害：+、71~100%阻害：++

#### (2) CD8 陽性細胞の破壊 (*in vivo*)<sup>7)</sup>

本剤により再生不良性貧血患者の CD8 陽性細胞の破壊を認めた。

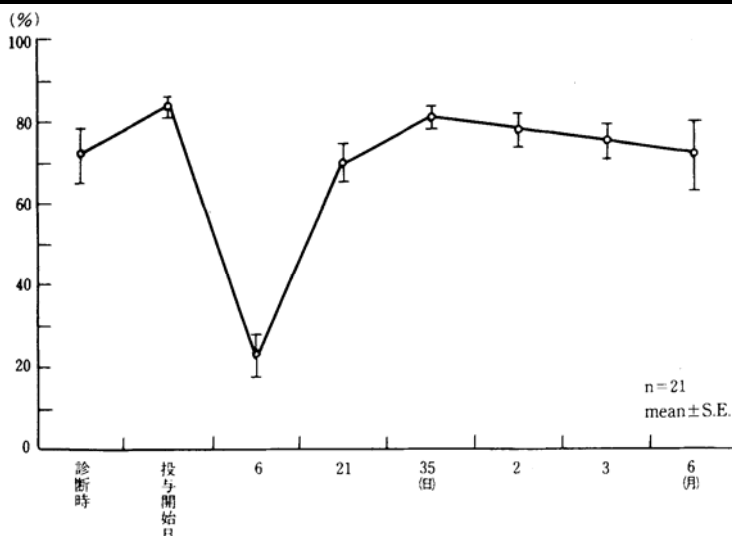
#### (3) T 細胞の抑制 (*in vivo*)<sup>1)</sup>

承認申請時の臨床試験において、本剤5日間の投与により、リンパ球%、特に T 細胞%の低下を認めた。



図VI-1. リンフォグロブリン投与後の白血球中のリンパ球 (%) の変動

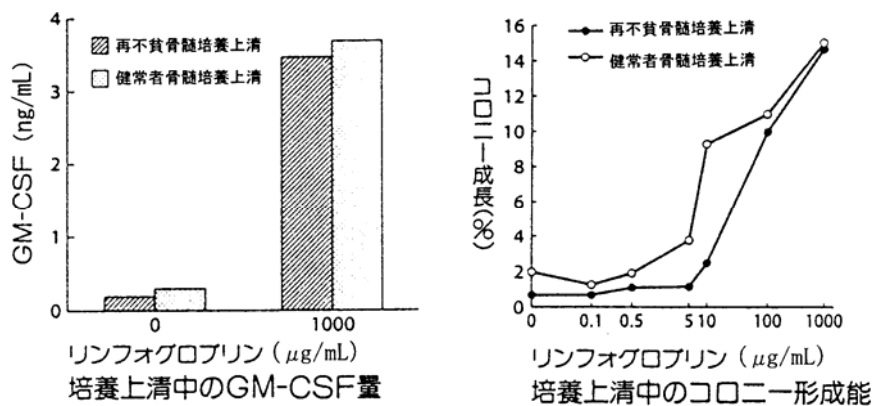
## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-2. リンフォグロブリン投与後のリンパ球中の T 細胞 (%) の変動

### 3. 造血刺激作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

再生不良性貧血患者（再不貧）骨髄および健常者骨髄より取り出したそれぞれの T 細胞に、リンフォグロブリンを加え培養したところ、両培養上清とも GM-CSF 濃度の上昇が認められた（下記左図）。さらに健常者骨髄細胞にこれらの培養上清を加えて培養したところ、両培養上清ともリンフォグロブリン濃度依存的にコロニー形成能の増加を示した（下記右図）。



図VI-3

## VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 薬理学的特徴  
(類似薬との比較  
評価結果)

「2. 薬理作用(2)-2」と同様の実験において以下の結果が得られた。

表VI-5. ATG/ALG 製剤に含まれる抗体の特異性<sup>2)</sup>

	T 細胞									NK	白血	血液	B 細胞		単球、
	CD2	CD3	TCR α β	CD5	CD7	CD2 8	CD4	CD8	CD2 5	細胞	球	幹細	CD20	CD19	B 細胞
リンフォグロ ブリン	++	++	+	++	++	+	++	++	±	-	+	-	±	±	±
抗ト胸腺細胞 抗体免疫グロブリン	+	+	+	++	++	-	+	++	+	-	+	-	+	±	±
抗トTリンパ球 抗体免疫グロブリン	++	+	-	++	++	+	-	+	±	-	+	-	±	-	±
抗トリンパ球 抗体免疫グロブリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+

0~25%阻害：-、26~40%阻害：±、41~70%阻害：+、71~100%阻害：++

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

国内で実施された臨床試験の対象症例のうち、中等症および重症再生不良性貧血患者において血漿中リンfogロブリン濃度を ELISA 法にて測定した。リンfogロブリンは 10mg/kg/日あるいは 15mg/kg/日を連日 5 日間投与した。

#### (1) 治療上有効な血中濃度

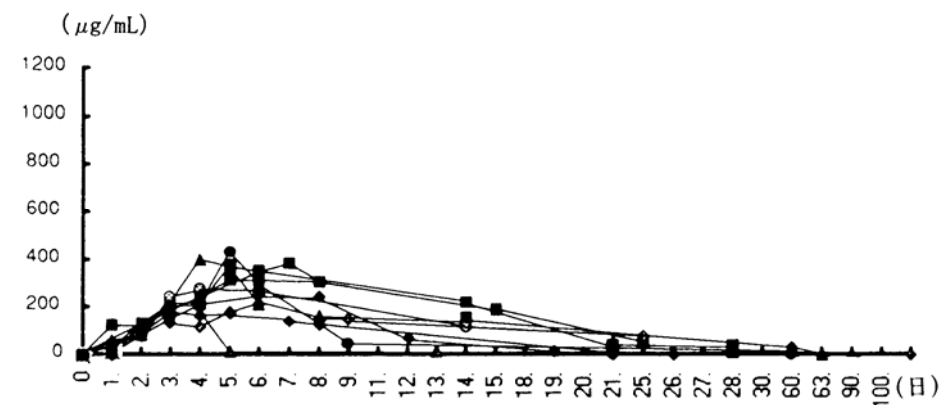
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>\*5)</sup>

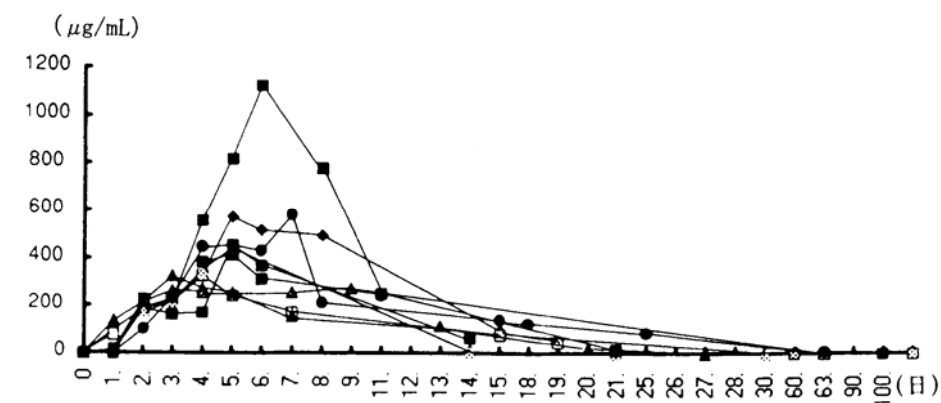
表VII-1. 薬物動態学的パラメータ (平均±S.D.)

	Tmax (日)	T <sub>1/2</sub> (日)	Cmax (μg/mL)
10mg/kg/day (n=10)	4.0±1.2	4.7±3.7	298±94
15mg/kg/day (n=9)	4.4±1.7	3.8±1.8	501±256

#### (3) 通常用量での血中濃度<sup>\*5)</sup>



図VII-1. リンfogロブリン投与後の血中濃度の推移 (10mg/kg/日×5日)



図VII-2. リンfogロブリン投与後の血中濃度の推移 (15mg/kg/日×5日)

## VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当しない
(2) バイオアベイラビリティ	該当しない
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当しない
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	該当資料なし
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 代謝

- |                            |        |
|----------------------------|--------|
| (1) 代謝部位及び代謝経路             | 該当資料なし |
| (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 | 該当資料なし |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合        | 該当資料なし |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率          | 該当資料なし |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ        | 該当資料なし |

### 6. 排泄

- |          |        |
|----------|--------|
| (1) 排泄部位 | 該当資料なし |
| (2) 排泄率  | 該当資料なし |
| (3) 排泄速度 | 該当資料なし |

### 7. 透析等による除去率

- |            |        |
|------------|--------|
| (1) 腹膜透析   | 該当資料なし |
| (2) 血液透析   | 該当資料なし |
| (3) 直接血液灌流 | 該当資料なし |

<参考：いずれも本剤の分子量が約 150,000 と大きいため、除去されないと考えられる。>



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1) 本剤又は他の馬血清製剤の投与歴のある患者 [ショックを起こすおそれがある。]</p> <p>(2) 治療前の安全性確認時、本剤 1mL の投与でショック状態等の過敏症が認められた患者（V. 治療に関する項目 2-(2)参照）</p> <p>(3) 重篤な感染症（敗血症、肺炎等）の患者 [本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(4) 妊婦又は授乳婦（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(5) 弱毒生ワクチンを投与中の患者（「7. 相互作用」の項(1)参照）</p> <p><b>【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）】</b></p> <p>(1) 悪性腫瘍の患者</p> <p>(2) ウイルス感染症の患者</p> <p>(3) 細菌感染症の患者</p> <p>(4) 真菌感染症の患者</p> <p>[ (1)～(4) 本剤の免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。 ]</p>
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目 1」9頁参照
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目 2」9頁参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者</li><li>(2) アレルギー素因のある患者</li><li>(3) 肝障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがある。]</li><li>(4) 腎障害のある患者 [腎機能を悪化させるおそれがある。]</li><li>(5) 心疾患のある患者 [心機能を悪化させるおそれがある。]</li></ul>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>重要な基本的注意</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) 本剤は免疫抑制療法と再生不良性貧血患者の管理を十分に行える施設で豊富な経験を有する医師が使用すること。</li><li>(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、投与中は医師が経過を十分に観察すること。ショック症状があらわれた場合には、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、ショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。</li><li>(3) 本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、投与中ならびに投与後に重篤な感染症（ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症等）が生じる場合があるので、適切な治療を行うこと。</li><li>(4) 初回投与時に頻発してあらわれる発熱、悪寒、頭痛等のインフルエンザ様症状は、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。</li><li>(5) 本剤投与時に、血小板数が減少し出血傾向が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察し慎重に投与すること。</li><li>(6) 本剤は馬血清製剤であるので、本剤による治療は一度限り制限されている。本剤の投与後には、患者に馬血清製剤を投与した旨を十分認識させ、その後馬血清製剤が使われることのないよう注意を喚起すること。また、本剤による二度目の治療を防止するために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。</li></ul>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、 風疹及びこれらの混 合ワクチン等	本剤投与後、弱毒生ワクチン を接種する場合には、発病す るおそれがある。	本剤の免疫抑制作用 による。

#### (2) 併用注意とその理由

##### 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
他の免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制により感染症 誘発又はリンパ腫があらわれ ることがあるので、併用する場 合には慎重に投与すること。	相加的に免疫抑制作 用が増強される可能 性がある。

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### 承認時<sup>1)</sup>

調査症例数27例中すべての症例に何らかの副作用が報告された。主なものは、発熱・熱感26例（96.3%）、頭痛・頭重感20例（74.1%）、発疹19例（70.4%）、脱力感16例（59.3%）、めまい、下痢各7例（25.9%）、肩こり、嘔吐、痒痒感、関節痛各6例（22.2%）、紫斑5例（18.5%）、浮腫、耳鳴各4例（14.8%）等であった。

##### 使用成績調査（第3回安全性定期報告 1998年9月時点）

調査症例数405例中375例（92.6%）1,900件の副作用が報告された。主なものは、発熱333件（82.2%）、発疹218件（53.8%）、GPT 上昇114件（28.1%）、熱感96件（23.7%）、浮腫76件（18.8%）、頭痛74件（18.3%）、GOT 上昇73件（18.0%）、関節痛69件（17.0%）、悪心44件（10.9%）、頭重感40件（9.9%）等であった。

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応…アナフィラキシー反応（ショック等（2.8%））を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症（7.4%）…ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症（敗血症（2.1%）、肺炎（1.2%）等）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し、適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎（0.5%）、肺水腫（頻度不明）…間質性肺炎、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 血小板減少 (5.1%) …血小板減少があらわれ出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、異常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。

5) 出血傾向…紫斑 (8.8%)、血尿 (2.3%)、鼻血 (0.9%)、皮下出血斑 (0.7%)、肺出血 (0.2%)、消化管出血 (0.2%) 等の出血傾向があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、出血傾向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。

6) 重篤な肝障害 (2.1%) …重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼ等の上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) 重大な副作用（類薬）

急性腎不全…静注用人免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、尿量減少、クレアチニンの上昇、BUN の上昇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。

### (3) 初期症状

#### 1) アナフィラキシー反応

呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ

#### 2) 感染症

敗血症：悪寒戦慄、弛張熱、発汗、頻脈、頻呼吸、血圧低下

肺炎：発熱、胸痛、咳

#### 3) 間質性肺炎、肺水腫

発熱、咳嗽、呼吸困難

#### 4) 血小板減少

腕・脚・胴の皮膚に紫斑、鼻血、歯ぐきの出血、月経出血の増加、黒色の大便、注射部位の出血

#### 5) 出血傾向

血尿、鼻血、皮下出血斑、下血、紫斑、肺出血、消化管出血

#### 6) 重篤な肝障害

黄疸、発熱、腹痛、悪心・嘔吐

#### (類薬)急性腎不全

尿量減少、浮腫、頭痛、食欲減退、のどの渇き

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2) その他の副作用

第3回安全性定期報告：承認時27例と使用成績調査405例の集計

	10%以上	5~10%未満	5%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹（50%以上）	掻痒感	蕁麻疹、血清病、筋肉痛、膨疹、発赤、紅斑等
発熱及びインフルエンザ様症状 <sup>注2)</sup>	発熱（70%以上）、熱感、頭痛、頭重感、関節痛	腰痛	悪寒、戦慄、全身倦怠感、胸痛、胸部圧迫感、背部痛、咽頭痛、顔面潮紅等
血液			白血球減少、好中球減少、リンパ節腫脹、貧血、溶血性貧血、クームス試験陽性、アルブミン・総蛋白低下等
血管 <sup>注3)</sup>			静脈炎、血管痛等
精神神経系			めまい、肩こり、意識低下、冷感、振戦、しびれ（上肢、下肢、手足等）、痙攣等
消化器	悪心	下痢、嘔吐	食欲不振、しゃっくり、口腔内の痛み、腹部膨満感、腹痛、口内炎等
肝臓	GOT・GPT上昇		ビリルビン・LDH・Al-P・γ-GTP上昇等の肝障害
泌尿器			蛋白尿、BUN上昇等の腎障害
循環器		血圧上昇	血圧低下、徐脈、動悸、頻脈、狭心痛、心拡大、心房細動、心室性期外収縮等
呼吸器			呼吸困難、咳、低酸素血症等
その他	脱力感、浮腫	CRP上昇	体重増加、耳鳴、耳閉感、表皮剥離、帯状疱疹、口唇疱疹、注射側の手のしびれ等

注1) 副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

注2) 副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。

注3) 注射針刺入部位に静脈炎が発生した場合は、部位を変えて点滴を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発  
現頻度及び臨床  
検査値異常一覧

第3回安全性定期報告：承認時 27 例と使用成績調査 405 例の集計

表Ⅷ－1

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	27	405	432
副作用等の発現症例数	27	375	402
副作用等の発現件数	178	1,900	2,078
副作用等の発現症例率	100%	92.59%	93.06%

分類	副作用の種類	承認時:件数 (発現率)	使用成績調査:件数 (発現率)	合計:件数 (発現率)
過 敏 症	アナフィラキシー・ショック		11 (2.72%)	11 (2.55%)
	アナフィラキシー様反応		1 (0.25%)	1 (0.23%)
	発疹	19 (70.37%)	218 (53.83%)	237 (54.86%)
	痒痒感	6 (22.22%)	27 (6.67%)	33 (7.64%)
	蕁麻疹		16 (3.95%)	16 (3.70%)
	血清病		4 (0.99%)	4 (0.93%)
	筋肉痛	2 (7.41%)	7 (1.73%)	9 (2.08%)
	膨疹		2 (0.49%)	2 (0.46%)
	発赤		3 (0.74%)	3 (0.69%)
	紅斑	1 (3.70%)	3 (0.74%)	4 (0.93%)
発 熱 及 び インフルエ ンザ様症状	発熱		333 (82.22%)	333 (77.08%)
	熱感	26 (96.30%)	96 (23.70%)	122 (28.24%)
	頭痛		74 (18.27%)	74 (17.13%)
	頭重感	20 (74.07%)	40 (9.88%)	60 (13.89%)
	関節痛	6 (22.22%)	69 (17.04%)	75 (17.36%)
	腰痛	2 (7.41%)	21 (5.19%)	23 (5.32%)
	悪寒	3 (11.11%)	12 (2.96%)	15 (3.47%)
	戦慄		7 (1.73%)	7 (1.62%)
	全身倦怠感		6 (1.48%)	6 (1.39%)
	胸痛	1 (3.70%)	16 (3.95%)	17 (3.94%)
	胸部圧迫感		6 (1.48%)	6 (1.39%)
	背部痛		2 (0.49%)	2 (0.46%)
	咽頭痛	2 (7.41%)	9 (2.22%)	11 (2.55%)
顔面紅斑	1 (3.70%)	4 (0.99%)	5 (1.16%)	
血 小 板 ・ 出 血 凝 血	血小板減少 (症)		22 (5.43%)	22 (5.09%)
	紫斑 (病)	5 (18.52%)	33 (8.15%)	38 (8.80%)
	血尿	1 (3.70%)	7 (1.73%)	8 (1.85%)
	消化管出血	1 (3.70%)		1 (0.23%)
	肺出血		1 (0.25%)	1 (0.23%)
	鼻出血	3 (11.11%)	1 (0.25%)	4 (0.93%)
	皮下出血斑		3 (0.74%)	3 (0.69%)
血 液	白血球減少		13 (3.21%)	13 (3.01%)
	好中球減少		1 (0.25%)	1 (0.23%)
	リンパ節腫脹	1 (3.70%)	2 (0.49%)	3 (0.69%)
	貧血		2 (0.49%)	2 (0.46%)
	溶血性貧血		2 (0.49%)	2 (0.46%)
	クームス試験陽性		5 (1.23%)	5 (1.16%)
	アルブミン低下		4 (0.99%)	4 (0.93%)
	総蛋白低下		6 (1.48%)	6 (1.39%)
血 管	静脈炎		18 (4.44%)	18 (4.17%)
	血管痛		4 (0.99%)	4 (0.93%)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-1（つづき）

分類	副作用の種類	承認時:件数 (発現率)	使用成績調査:件数 (発現率)	合計:件数 (発現率)
精神神経系	めまい	7 (25.93%)	1 (0.25%)	8 (1.85%)
	肩こり	6 (22.22%)	1 (0.25%)	7 (1.62%)
	意識低下		2 (0.49%)	2 (0.46%)
	冷感		1 (0.25%)	1 (0.23%)
	振戦	1 (3.70%)	2 (0.49%)	3 (0.69%)
	しびれ		10 (2.47%)	10 (2.31%)
	痙攣		2 (0.49%)	2 (0.46%)
消化器	悪心	1 (3.70%)	44 (10.86%)	45 (10.42%)
	下痢	7 (25.93%)	29 (7.16%)	36 (8.33%)
	嘔吐	6 (22.22%)	25 (6.17%)	31 (7.18%)
	食欲不振	2 (7.41%)	6 (1.48%)	8 (1.85%)
	しゃっくり	3 (11.11%)	1 (0.25%)	4 (0.93%)
	口腔内の痛み	1 (3.70%)		1 (0.23%)
	腹部膨満感		1 (0.25%)	1 (0.23%)
	腹痛		10 (2.47%)	10 (2.31%)
	口内炎		3 (0.74%)	3 (0.69%)
肝臓	GOT 上昇		73 (18.02%)	73 (16.90%)
	GPT 上昇		114 (28.15%)	114 (26.39%)
	ビリルビン上昇		11 (2.72%)	11 (2.55%)
	LDH 上昇		10 (2.47%)	10 (2.31%)
	Al-P 上昇		4 (0.99%)	4 (0.93%)
	γ-GTP 上昇		4 (0.99%)	4 (0.93%)
	黄疸		2 (0.49%)	2 (0.46%)
	肝不全		1 (0.25%)	1 (0.23%)
泌尿器	蛋白尿		3 (0.74%)	3 (0.69%)
	BUN 上昇		2 (0.49%)	2 (0.46%)
循環器	血圧上昇		35 (8.64%)	35 (8.10%)
	血圧低下		8 (1.98%)	8 (1.85%)
	徐脈		14 (3.46%)	14 (3.24%)
	動悸	3 (11.11%)	4 (0.99%)	7 (1.62%)
	頻脈		5 (1.23%)	5 (1.16%)
	狭心痛		11 (2.72%)	11 (2.55%)
	心拡大		2 (0.49%)	2 (0.46%)
	心房細動		1 (0.25%)	1 (0.23%)
	心室性期外収縮		2 (0.49%)	2 (0.46%)
呼吸器	呼吸困難	2 (7.41%)	8 (1.98%)	10 (2.31%)
	咳	1 (3.70%)	3 (0.74%)	4 (0.93%)
	低酸素血症		3 (0.74%)	3 (0.69%)
	間質性肺炎		2 (0.49%)	2 (0.46%)
感染	敗血症		9 (2.22%)	9 (2.08%)
	肺炎		5 (1.23%)	5 (1.16%)
	感染		9 (2.22%)	9 (2.08%)
	带状疱疹		3 (0.74%)	3 (0.69%)
	口唇疱疹		4 (0.99%)	4 (0.93%)
その他	脱力感	16 (59.26%)	38 (9.38%)	54 (12.50%)
	浮腫	4 (14.81%)	75 (18.52%)	79 (18.29%)
	CRP 上昇		30 (7.41%)	30 (6.94%)
	体重増加	1 (3.70%)	10 (2.47%)	11 (2.55%)
	耳鳴	4 (14.81%)		4 (0.93%)
	耳閉感	1 (3.70%)	2 (0.49%)	3 (0.69%)
	表皮剥離	2 (7.41%)		2 (0.46%)
	注射側の手のしびれ	1 (3.70%)		1 (0.23%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査（第3回安全性定期報告時：1998年9月）による405例の患者背景別副作用発現状況は以下に示す結果であった。

表Ⅷ-2

要因		症例数	副作用等の発現症例数	副作用等の発現件数	副作用等の発現症例率	$\chi^2$ 検定	
性別	男	191	172	842	90.05%	P=0.065	
	女	214	203	1058	94.85%	N.S.	
年齢①	1歳≤～<10歳	49	45	182	91.83%	P=0.943 N.S.	
	10歳≤～<20歳	63	57	296	90.47%		
	20歳≤～<30歳	56	51	244	91.07%		
	30歳≤～<40歳	30	27	172	90.00%		
	40歳≤～<50歳	38	37	191	97.36%		
	50歳≤～<60歳	64	60	345	93.75%		
	60歳≤～<70歳	63	59	300	93.65%		
	70歳≤～<80歳	37	34	156	91.89%		
80歳≤～<90歳	5	5	14	100.00%			
年齢②	1歳≤～<15歳（小児）	89	82	377	92.13%	P=0.928 N.S.	
	15歳≤～<65歳	238	220	1185	92.43%		
	65歳≤～<90歳（老人）	78	73	338	93.58%		
重症度	重症	278	262	1245	94.24%	P=0.955 N.S.	
	中等症	107	101	606	94.39%		
	不明（適応外）	20	12	49	60.00%		
体重当り投与量	～<10mg	11	9	34	81.81%	P=0.628 N.S.	
	10mg	16	15	56	93.75%		
	10mg<～<15mg	105	99	470	94.28%		
	15mg	242	222	1166	91.73%		
	15mg<～	26	25	149	96.15%		
	不明（試験投与のみ）	5	5	25	100.00%		
総投与量	～<1000mg	20	17	63	85.00%	P=0.318 N.S.	
	1000mg≤～<2000mg	31	30	121	96.77%		
	2000mg≤～<3000mg	52	50	240	96.15%		
	3000mg≤～<4000mg	125	118	629	94.40%		
	4000mg≤～<5000mg	127	113	569	88.97%		
	5000mg≤～<6000mg	37	34	197	91.89%		
	6000mg≤～<7000mg	8	8	56	100.00%		
不明（試験投与のみ）	5	5	25	100.00%			
罹病期間	<1年	268	248	1217	92.53%	P=0.323 N.S.	
	≥1年	125	119	649	95.20%		
	不明	12	8	34	66.66%		
併用薬剤	無	12	11	69	91.66%	P=0.879 N.S.	
	有	390	362	1824	92.82%		
	不明	3	2	7	66.66%		
再生不良性貧血治療剤	無	45	35	216	77.77%	P=0.001 **	
	有	360	340	1684	94.44%		
疾患	再生不良性貧血	385	363	1851	94.28%	P=0.001 **	
	骨髄移植時のコンディショニング	6	5	24	83.33%		
	骨髄移植時のGVHDの治療	9	4	5	44.44%		
	その他（注1）	4	2	15	50.00%		
	不明（適応外）	1	1	5	100.00%		
合併症	無	282	265	1346	93.97%	P=0.109 N.S.	
	有	123	110	554	89.43%		
	悪性腫瘍	無	393	367	1868	93.38%	P=0.001 **
		有	12	8	32	66.66%	
	感染症	無	374	346	1782	92.51%	P=0.833 N.S.
		有	31	29	118	93.38%	
	肝疾患	無	364	337	1705	92.58%	P=0.981 N.S.
		有	41	38	195	92.68%	
	腎疾患	無	387	359	1824	92.76%	P=0.539 N.S.
		有	18	16	76	88.88%	
	その他	無	347	323	1609	93.08%	P=0.356 N.S.
有		58	52	291	89.65%		

（注1）骨髄異形成症候群2例、赤芽球癆1例、血球貧血症候群1例

N.S. : not significant, \* : P<0.05, \*\* : P<0.01



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<p>アナフィラキシー等の過敏症状を起こすことがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤の少量を試験投与すること。</p> <p>試験投与は通常、本剤 1mL（抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンとして 20mg）を 100mL の生理食塩液で希釈して、患者への点滴静注を 1 時間以上かけて行う。試験投与中は医師が患者の状態を十分に観察し、安全性を確認すること。</p> <p>理由：試験投与により、ショック症状等の過敏症が認められた患者の本投与は禁忌とする。又、薬物過敏症の既往歴のある患者、アレルギー素因のある患者には慎重に投与すること。</p>
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>高齢者では患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕</p>
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には投与しないこと。〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p>
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>(1) 小児に投与する場合には、慎重に投与すること。〔使用経験が少ない。〕</p> <p>(2) 未熟児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>13. 過量投与</p>	<p>該当資料なし</p>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 14. 適用上及び薬剤 交付時の注意 （患者等に留意 すべき必須事項 等）

#### 調製時

1. 血液及び血液製剤との混注は避けること。
2. 本剤の溶解液としては、生理食塩液又はブドウ糖注射液以外使用しないこと。
3. 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。[本剤は細菌の増殖に好適な蛋白であり、しかも防腐剤が含有されていない。]
4. 本剤は蛋白溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

#### 投与時

海外において本剤保存中に白色微粒子が形成される可能性が報告されているので、本剤の希釈液を点滴静注する際には、点滴セットにフィルター（ポアサイズ 0.2 ミクロン）を接続して使用すること。

#### 治療終了時

本剤は馬血清製剤であるので、本剤による治療は一度限り制限されている。本剤による二度目の治療を防止するために、本剤の医薬品名を記載した用紙に、使用量、使用期間、病院名、担当医師名を記入し、治療終了後に治療歴として保管するとともに同様の記録を患者に渡すこと。  
[「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

治療歴記録カード：以下のカードを患者並びに医師が保管することとする。

(医師用)

(表)

年 月 日	
患者氏名	
医薬品名	リンフォグロブリン®注射液100mg (抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン)
使用量	mg/kg
使用期間	年 月 日～ 年 月 日
病院名・科名	病院 科
担当医師名	印

(注)今後、本剤を含む馬血清製剤の再使用は行わないこと。  
LYMPHOGLOBULINE® CARD FOR DOCTOR

(裏)

治療歴記録カード **医師用**  
(先生方へ)  
この記録用紙は、馬血清製剤の再使用防止のために作成したものです。本剤投与により馬血清に対する抗体が産生される可能性があります。従って本剤を含む馬血清製剤を再度使用すると好ましくない作用が現れる可能性があるため、再治療は禁忌となっています。今回のリンフォグロブリン®注射液100mg(馬血清製剤)の治療を行ったことを治療歴としてカルテ等に保管するとともに、患者用カードは今後、他の医療機関での診療時に患者から主治医に提示するよう御指導下さいますようお願い申し上げます。

(患者用)

(表)

治療歴記録カード **患者用**  
(患者さんへ)  
この記録用紙は、リンフォグロブリン®注射液100mg(馬血清製剤)の治療歴確認のために作成したものです。この医薬品を再度使用すると好ましくない作用が現れる可能性があるため、既にこの医薬品の治療を受けたことを明らかにしていただく一助として以下の2点を守って、御活用下さるようお願い申し上げます。  
1. 主治医から本記録用紙を受け取られた際には、身近なもの(保険証のカバー等)に保管して下さい。  
2. 転院された場合や担当医師の変更の際には、本記録用紙を新しい担当医師に必ず提示して下さい。

(裏)

下記の医薬品による治療歴がありますので、下記医薬品を含め馬血清製剤の再使用は行わないで下さい。

年 月 日	
氏 名	
医薬品名	リンフォグロブリン®注射液100mg (抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン)
使用量	mg/kg
使用期間	年 月 日～ 年 月 日
病院名・科名	病院 科
担当医師名	印

LYMPHOGLOBULINE® CARD FOR PATIENT

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意	(1)本剤を投与した再生不良性貧血患者において、骨髄異形成症候群又は急性白血病へ移行したとの報告がある。 (2)他の免疫抑制剤と併用した場合に、過度の免疫抑制によりリンパ腫があらわれたとの報告がある。
------------	---

16. その他	特になし
---------	------

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 一般薬理<sup>*6)</sup></p>	<p>1. 腎機能に及ぼす影響（動物実験） 本剤をラットに 75mg/kg 投与したところ、腎糸球体に本剤の沈着を認めなかった。</p> <p>2. 血液に及ぼす影響（動物実験） 本剤による急性、亜急性毒性試験（モルモット、サル）では、それぞれ血液に及ぼす影響は認められなかったが、本剤の抗ヒトリンパ球障害作用の特徴の他、血小板、赤血球に対し以下の性質を有した。</p> <p>(1) 抗血小板活性試験 マウス（18～20g）に、本剤 10mg（550mg/kg）を 2 日間皮下投与後の剖検で出血を認めなかった。</p> <p>(2) 赤血球凝集性及び溶血性試験 ヒト赤血球に対して、本剤を 1：2 の容積比で混ぜた場合、64 倍以上の希釈率のものに加えても凝集、溶血作用は認めなかった。</p> <p>&lt;参考：通常の臨床使用量は 10～15mg/kg/日（0.5mL～0.75mL/kg/日）を 500mL に希釈して点滴注入するため本剤の使用濃度は原液と比べ 1000 倍以上に希釈される。&gt;</p>
<p>2. 毒性</p> <p>(1) 単回投与毒性試験<sup>*7)</sup></p> <p>(2) 反復投与毒性試験<sup>*7)</sup></p> <p>(3) 生殖発生毒性試験</p>	<p>ラット：125、250、500、1000mg/kg（静注） サル：75、150、300mg/kg（静注） いずれの種、投与群とも死亡例はなく、毒性とみられる徴候、剖検所見における特筆すべき異常は認められなかった。ラット及びサルにおける LD<sub>50</sub> はそれぞれ 1000mg/kg 以上、300mg/kg 以上と推定された。</p> <p>モルモット：6mg/body/day（筋注）を 33 日間連続投与 サル：14mg/body/day（皮下）を 31 日間連続投与 毒性症状や体重増加に異常は認められず、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査に異常は認められなかった。</p> <p>該当資料なし</p>

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性\*8)

1. 抗原性試験  
本剤はウマ由来の蛋白であり、ヒトに対する異種蛋白であるため抗原性を有した。
2. 局所刺激試験  
ウサギ皮内に本剤 5mg/body 投与後、投与部位の壊死、炎症は認められなかった。
3. 非特異抗体否定試験  
抗糸球体基底膜抗体試験、抗血小板活性試験、赤血球凝集性及び溶血性試験、抗ヒト血清抗体試験の結果、これらの非特異抗体は規格値以下であることを確認した。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年（外箱及びラベルに表示）
2. 貯法・保存条件	凍結を避け、2～8℃で遮光保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	注意－医師等の処方せんにより使用すること。
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	リンフォグロブリン注射液 100mg（5mL）×1バイアル
6. 同一成分・同効薬	抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン 抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン
7. 国際誕生年月日	1968年9月
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	輸入承認年月日：1995年（平成7年）9月29日 承認番号：20700AMY00229000
9. 薬価基準収載年月日	1995年（平成7年）11月24日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
12. 再審査期間	10年間：1995年9月29日～2005年9月28日
13. 長期投与の可否	否
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6399413A1025
15. 保険給付上の注意	特になし

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 北村 聖 他 : 診断と治療 **83**(1) : 152-165, 1995
- 2) Tsuge I., et al. : Current Therapeutic Research **56**(7) : 671-677, 1995
- 3) 高久史麿 他 : 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 63 年度研究業績報告書 106-107, 1989
- 4) Sherezenmeier H., et al. : British Journal of Haematology **85** : 371-377, 1993
- 5) Socie G., et al. : New England Journal of Medicine **329**(16) : 1152-1157, 1993
- 6) 高久史麿 他 : 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和 58 年度研究業績報告書 127-133, 1984
- 7) 寺村正尚 他 : 臨床血液 **34**(3) : 273-276, 1993
- 8) Tong J., et al. : Experimental Haematology **19** : 312-316, 1991

### 2. その他の参考文献

特になし



## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

リンフォグロブリンは下記を含む世界 52 ヶ国で承認・発売されている。  
(2005 年 8 月現在)

表XII-1

商品名	販売会社	国名	承認年
LYMPHOGLOBULINE®	Genzyme	フランス	1968 年
LYMPHOGLOBULINA®	Genzyme	スペイン	1973 年
LYMPHOGLOBULIN®	Genzyme	ドイツ	1980 年
LYMPHOGLOBULINE®	Genzyme	シンガポール	1988 年
LYMPHOGLOBULINE®	Genzyme	オランダ	1989 年

## XII. 備 考

### その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- \*1) 安定性試験、長期保存試験
- \*2) 輸液中におけるリンfogロブリン注射液 100mg の安定性
- \*3) リンfogロブリン承認申請時—有効例と無効例の比較—
- \*4) 力価試験 1. リンバ球障害試験、 2. Eロゼット形成抑制試験、  
3. サル皮膚移植片生着延長試験
- \*5) 体内薬物動態
- \*6) 一般薬理 1. 腎機能へ及ぼす影響、 2. 血液に及ぼす影響
- \*7) 毒性試験 1. 単回投与毒性試験、 2. 反復投与毒性試験
- \*8) 特殊毒性試験 1. 抗原性試験、 2. 局所刺激試験、  
3. 非特異抗体否定試験

