

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

血漿分画製剤

特定生物由来製品  
処方せん医薬品 **ガンマグロブリン筋注 450mg/3mL「ニチヤク」**

特定生物由来製品  
処方せん医薬品 **ガンマグロブリン筋注 1500mg/10mL「ニチヤク」**

日本薬局方 人免疫グロブリン  
γ-GLOBULIN for I. M. injection 450mg/3mL & 1500mg/10mL 「NICHİYAKU」

**献血由来**

剤 形	注 射 剤
規 格 ・ 含 量	450mg/3mL 1 瓶 1,500mg/10mL 1 瓶
一 般 名	和 名：日本薬局方 人免疫グロブリン 洋 名：Human Normal Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 6月23日 薬価基準収載年月日：2009年 6月23日 発 売 年 月 日：1986年 3月10日
製 造 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日本製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	電 話： — — F A X： — —

本 I F は 2009 年 6 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 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等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

<b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> ..... 16
I-1 開発の経緯..... 1	VIII-1 警告内容とその理由..... 16
I-2 製品の特徴及び有用性..... 1	VIII-2 禁忌内容とその理由..... 16
<b>II. 名称に関する項目</b> ..... 2	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由..... 16
II-1 販売名..... 2	VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由..... 16
II-2 一般名..... 2	VIII-5 慎重投与内容とその理由..... 16
II-3 構造式又は示性式..... 2	VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法..... 17
II-4 分子式及び分子量..... 2	VIII-7 相互作用..... 19
II-5 化学名(命名法)..... 2	VIII-8 副作用..... 19
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2	VIII-9 高齢者への投与..... 20
II-7 CAS登録番号..... 3	VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... 20
<b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 4	VIII-11 小児等への投与..... 20
III-1 有効成分の規制区分..... 4	VIII-12 臨床検査値結果に及ぼす影響..... 20
III-2 物理化学的性質..... 4	VIII-13 過量投与..... 20
III-3 有効成分の各種条件下における安定性..... 4	VIII-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)..... 20
III-4 有効成分の確認試験法..... 4	VIII-15 その他の注意..... 21
III-5 有効成分の定量法..... 5	VIII-16 その他..... 21
<b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> ..... 22
IV-1 剤形..... 6	IX-1 一般薬理..... 22
IV-2 製剤の組成..... 6	IX-2 毒性..... 22
IV-3 注射剤の調製法..... 6	<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b> ..... 23
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 6	X-1 有効期間又は使用期限..... 23
IV-5 製剤の各種条件下における安定性..... 7	X-2 貯法・保存条件..... 23
IV-6 溶解後の安定性..... 7	X-3 薬剤取扱い上の注意点..... 23
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)..... 7	X-4 承認条件..... 23
IV-8 電解質の濃度..... 7	X-5 包装..... 23
IV-9 混入する可能性のある夾雑物..... 7	X-6 同一成分・同効薬..... 23
IV-10 生物学的試験法..... 8	X-7 国際誕生年月日..... 23
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験..... 8	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号..... 24
IV-12 製剤中の有効成分の定量法..... 8	X-9 薬価基準収載年月日..... 24
IV-13 力価..... 8	X-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..... 24
IV-14 容器の材質..... 8	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... 24
IV-15 その他..... 9	X-12 再審査期間..... 24
<b>V. 治療に関する項目</b> ..... 10	X-13 長期投与の可否..... 24
V-1 効能又は効果..... 10	X-14 薬価基準収載医薬品コード..... 24
V-2 用法及び用量..... 10	X-15 保健給付上の注意..... 24
V-3 臨床成績..... 10	<b>XI. 文献</b> ..... 25
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ..... 11	XI-1 引用文献..... 25
VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... 11	XI-2 その他の参考文献..... 25
VI-2 薬理作用..... 11	<b>XII. 参考資料</b> ..... 25
<b>VII. 体内薬物動態に関する項目</b> ..... 13	XII-1 主な外国での発売状況..... 25
VII-1 血中濃度の推移・測定法..... 13	<b>XIII. 備考</b> ..... 25
VII-2 薬物速度論的パラメータ..... 13	
VII-3 吸収..... 13	
VII-4 分布..... 14	
VII-5 代謝..... 14	
VII-6 排泄..... 14	
VII-7 透析等による除去率..... 15	

## I. 概要に関する項目

### I-1 開発の経緯

液性免疫の担い手としての抗体活性が免疫グロブリンに存在することから、免疫グロブリン療法の本態は抗体活性の移入を期待した受動免疫療法であって、歴史的にはBehring・北里にはじまる異種動物由来の抗毒素を用いた血清療法がヒト由来の製剤に発展したものと見える。以前は、たとえば麻疹の流行時に、受動免疫の効果を期待して成人の血液、血漿あるいは血清の注射が試みられたが、その後、抗体の濃縮利用という目的で筋注用の人免疫グロブリン製剤であるガンマグロブリン-ニヤクを開発した(製造承認年月日：1954年5月6日)。なお、本剤は日本国内で日本赤十字社が採血した献血血漿を原料として製造された製剤である。

また、2009年6月に医療事故防止を図るため、販売名を[ガンマグロブリン-ニヤク]から[ガンマグロブリン筋注450mg/3mL「ニヤク」]及び[ガンマグロブリン筋注1500mg/10mL「ニヤク」]に変更した。

### I-2 製品の特徴及び有用性

- ・免疫グロブリンG (IgG) 含量は総たん白質の99%以上である。  
(生物学的製剤基準の免疫グロブリンG含量は総たん白質の90%以上である。)
- ・麻疹、A型肝炎、ポリオの予防又は症状の軽減に有効である。  
(各種細菌、ウイルス等に対する広範な抗体を含有する。)
- ・国内で日本赤十字社が採血し、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、かつヒトパルボウイルスB19(RHA法)、ALT(GPT)値でスクリーニングし、さらにHIV-1、HBV及びHCVについての核酸増幅検査(NAT)を行った献血者の血漿のみを使用している。

本剤は、献血による貴重な血液を原料として製剤化されたものです。問診、感染症関連の検査等の安全対策を講じていますが、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播等の危険性を完全に排除することはできないことから、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ようお願いいたします。(「使用上の注意」の項参照)

## II. 名称に関する項目

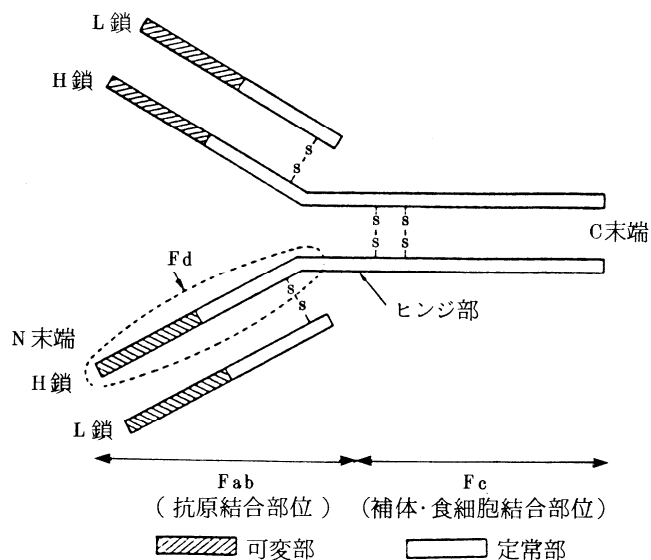
### II-1 販売名

- ①和 名：ガンマグロブリン筋注450mg/3mL「ニチャク」  
ガンマグロブリン筋注1500mg/10mL「ニチャク」
- ②洋 名： $\gamma$ -GLOBULIN for I.M. injection 450mg/3mL&1500mg/10mL「NICHYAKU」
- ③名称の由来：免疫たん白である「ガンマグロブリン」に「投与経路」及び「含量」を付し、末尾に「ニチャク」をつけた。

### II-2 一般名

和名：人免疫グロブリン  
洋名：Human Normal Immunoglobulin

### II-3 構造式又は示性式



### II-4 分子式及び分子量

IgGの分子量：156,000～161,000<sup>1)</sup>

### II-5 化学名（命名法）

該当しない

### II-6 慣用名、別名、略号、記号番号

IMIG

II-7 CAS登録番号

なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ－１ 有効成分の規制区分

なし

#### Ⅲ－２ 物理化学的性質

① 外観・性状

無色ないし黄褐色の澄明な液

② 溶解性

水に溶解する

③ 吸湿性

該当資料なし

④ 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

⑤ 酸塩基解離定数

該当資料なし

⑥ 分配係数

該当資料なし

⑦ その他の主な示性値<sup>1)</sup>

沈降定数 ( $S_{20, \omega}$ )	6.6～7.2
拡散係数 ( $D_{20, \omega}$ )	4.0
摩擦係数 ( $f/f_0$ )	1.38
固有粘度 ( $\eta$ )	0.060
等電点 (pI)	5.8～7.2
吸光係数 ( $E_{280m\mu}$ )	13.8
易動度	1.2

#### Ⅲ－３ 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### Ⅲ－４ 有効成分の確認試験法

① 異種たん白質否定試験

ヒト血清たん白質又はその他の各種の動物の血清たん白質で免疫した免疫血清を用いて沈降反応を行うとき、ヒト血清たん白質として特異的に陽性でなければならない。

(生物学的製剤基準)

② 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

(生物学的製剤基準)

### Ⅲ－５有効成分の定量法

#### 免疫グロブリンG含量試験

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



## IV. 製剤に関する項目

### IV-1 剤形

① 剤形の区別、規格及び性状

剤形：注射剤(筋注)

規格：450mg/3mL 1瓶

1,500mg/10mL 1瓶

性状：無色ないし黄褐色の澄明な液剤

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：6.4～7.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.3

③ 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### IV-2 製剤の組成

本剤は、ヒトの免疫グロブリンGを含む液剤で、450mg/3mL製剤と1,500mg/10mL製剤の2種類がある。

① 有効成分（活性成分）の含量

成 分	3mL製剤	10mL製剤
免 疫 グロブリンG	450mg	1,500mg

本剤の主成分であるヒトの免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

② 添加物

添 加 物	3mL製剤	10mL製剤
グリシン	67.5mg	225mg

③ 添付溶解液の組成及び容量

液剤であるため、添付溶解液なし

### IV-3 注射剤の調製法

該当しない(液状製剤)

使用後の残液は、細菌汚染の可能性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)。

### IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV－5 製剤の各種条件下における安定性

本剤の3ロットの検体を冷所(10±1℃：遮光状態)で27ヵ月間保存した場合の長期保存試験[1. 性状、2. 無菌試験、3. 力価試験(麻疹抗体価)、4. 免疫グロブリンG含量試験、5. 水素イオン濃度試験]を行った。

その結果、前述5項目のいずれの試験においても試験成績の変動は測定誤差の範囲内で、有意な変化は認められなかった。

表 試験成績

試験項目 Lot No.	月数	性状	無菌 試験	力価 (U/mL)	免疫グロブ リンG含量 試験(%)	p H
GSD001NTB	0	適合	適合	23	99.9	6.7
	12	適合	適合	20	99.5	6.7
	24	適合	適合	23	99.6	6.7
	27	適合	適合	25	99.5	6.7
GSD002NTB	0	適合	適合	23	99.8	6.6
	12	適合	適合	16	99.6	6.7
	24	適合	適合	18	99.6	6.6
	27	適合	適合	20	99.6	6.6
GSD003NTB	0	適合	適合	23	99.8	6.7
	12	適合	適合	18	99.5	6.7
	24	適合	適合	26	99.5	6.7
	27	適合	適合	25	99.4	6.7

力価：生物学的製剤基準 血球凝集抑制試験法(麻疹抗体価)

免疫グロブリンG含量試験(%)：セルロースアセテート膜電気泳動試験法

#### IV－6 溶解後の安定性

該当しない

#### IV－7 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤は筋注用製剤であるので、通常単独で用いる。

#### IV－8 電解質の濃度

該当資料なし

#### IV－9 混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿たん白

#### IV-10 生物学的試験法

一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、人免疫グロブリンG 150mgにつき5単位以上を含まなければならない。(各ロット毎の麻疹抗体価は瓶ラベル及び個装箱に表示している。)  
(生物学的製剤基準)

#### IV-11 製剤中の有効成分の確認試験

##### (1) 異種たん白否定試験

ヒト血清たん白質又はその他の各種の動物の血清たん白質で免疫した免疫血清を用いて沈降反応を行うとき、ヒト血清たん白質として特異的に陽性でなければならない。

(生物学的製剤基準)

##### (2) 同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、ヒト正常免疫グロブリンGの著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

(生物学的製剤基準)

#### IV-12 製剤中の有効成分の定量法

##### 免疫グロブリンG含量試験

一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの易動度を示すものでなければならない。また、一般試験法のたん白窒素定量法を準用して求めたたん白質量から計算するとき、検体1mL中の免疫グロブリンG含量は、表示量の90~110%でなければならない。

(生物学的製剤基準)

#### IV-13 カ 価

一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験するとき、人免疫グロブリンG 150mgにつき5単位以上を含まなければならない。(各ロット毎の麻疹抗体価は瓶ラベル及び個装箱に表示している。)  
(生物学的製剤基準)

<参考>ガンマグロブリンーニチャクの各種抗体価試験成績

規 格		10mL製剤	3mL製剤	10mL製剤	3mL製剤
ロットNo.		N952DK	N953BK	N954DK	N955BK
試験ウイルス等	試験方法				
麻 疹*	N T法	32単位/mL	22単位/mL	22単位/mL	22単位/mL
HA(A型肝炎)	E I A法	200倍	200倍	200倍	400倍
ポリオI型	N T法	64倍	256倍	128倍	64倍
ポリオII型	N T法	128倍	128倍	64倍	256倍
ポリオIII型	N T法	32倍	16倍	16倍	64倍

NT法:中和試験法 EIA法:酵素免疫測定法

測定施設: ※国立医薬品食品衛生研究所 その他は日本製薬 品質管理部

#### IV-14 容器の材質

無色透明のガラス

#### IV-15 その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1 効能又は効果

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症
- ◇下記のウイルス性疾患の予防及び症状の軽減  
麻疹、A型肝炎、ポリオ

### V-2 用法及び用量

無又は低ガンマグロブリン血症には、人免疫グロブリンとして通常体重1kg当たり100～300mg(0.67～2.0mL)を毎月1回筋肉内注射する。

麻疹、A型肝炎及びポリオの予防及び症状の軽減には、人免疫グロブリンとして通常体重1kg当たり1回15～50mg(0.1～0.33mL)を筋肉内注射する。

なお、いずれの場合も症状により適宜増減する。

### V-3 臨床成績

#### ①臨床効果

A型肝炎の予防成績<sup>2)</sup>

アルジェリア在留の抗HA抗体(R I A法)陰性の日本人駐在員93名を本剤投与群(53名)と非投与群(40名)とに分けて、本剤のA型肝炎予防効果をその発症率で検討している。本剤の投与方法としては、4mg/kg/回(0.027mL/kg/回)を2ヵ月間隔に計3回筋注し、その6ヵ月間の経過を観察した。その結果、HAVの感染が起こったと推定されたものは、本剤非投与群で10%(4名/40名:4名中2名が急性肝炎発症、他の2名は不顕性肝炎)で、投与群では1.9%(1名/53名:不顕性感染例1例で急性肝炎発生例なし)であり、本剤の有効率は81%であった。

#### 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

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

### VI-2 薬理作用

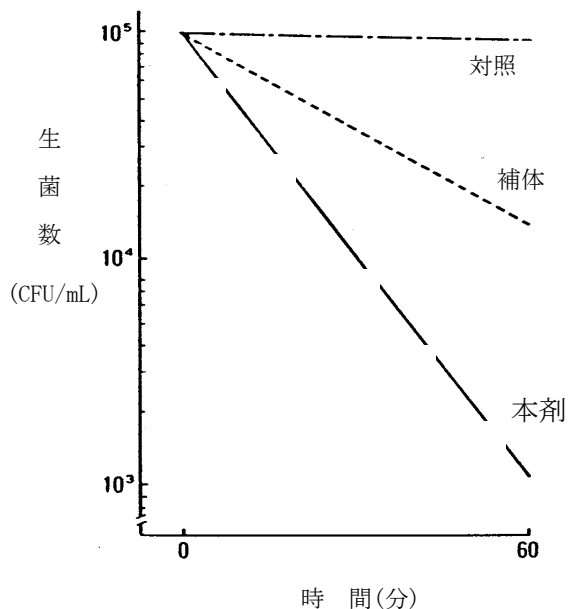
#### ①作用部位・作用機序

血液中及び病巣部において補体の活性化による免疫溶菌作用、オプソニン作用、ウイルス・毒素中和作用を示すと考えられる。

#### ②効力を裏付ける試験成績

##### (1) 補体の殺菌能促進作用(補体活性化能)<sup>3)</sup>

本剤は補体の殺菌作用を著明に促進させた。



#### 試験方法

菌液: E. coli NIHJ JC-2 0.2mL (10<sup>6</sup> CFU/mL)

対照; 菌液 (0.2mL) + GGVB (0.8mL)

補体; 菌液 (0.2mL) + 補体 (0.6mL) + GGVB (0.2mL)

本剤; 菌液 (0.2mL) + 補体 (0.6mL) + 本剤 (0.2mL)

菌液 (0.2mL) に補体、本剤、GGVB (グルコース・ペロナール緩衝液) でそれぞれ1.0mLに調製した3反応系を37°Cで培養して経時的に生菌数を測定し比較した。

(2) 細菌貪食能促進作用(オプソニン効果)<sup>4)</sup>

本剤の添加によりヒト好中球の細菌貪食能は促進され、明らかなオプソニン効果が認められた。

好中球100個における取り込んだ細菌数とその好中球数

試験菌名	好中球1個 が取り込んだ 細菌数	好中球数					
		0個	1~ 5個	6~ 10個	11~ 15個	16~ 20個	>20個
S. aureus 308A-1	対照	4*	50	43	2	0	1
	本剤		31	22	3	6	38
L. onocytogenes HK	対照	3	59	28	7	1	2
	本剤	1	34	52	5	0	8
E. coli 0-111	対照	79	21	0	0	0	0
	本剤	0	0	10	13	31	46
K. pneumoniae DT	対照	82	18	0	0	0	0
	本剤	32	61	7	0	0	0
P. aeruginosa NC-5	対照	87	13	0	0	0	0
	本剤	18	70	12	0	0	0
S. marcescens TN 66	対照	14	66	16	0	0	4
	本剤	11	41	40	2	0	6

\*好中球の数

試験方法

試験菌液 : 0.1mL (10<sup>8</sup>CFU)

試験薬剤 : 本剤又は生理食塩液(対照) 0.1mL

血球浮遊液 : 試験菌に対する特異抗体を除去した血清に好中球を浮遊させた液0.8mL

以上の3液の混合液を37°Cで30分間培養し、好中球100個が取り込んだ細菌数を顕微鏡で計測した。

## VII. 体内薬物動態に関する項目

### VII-1 血中濃度の推移・測定法

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

③通常用量での血中濃度

健康成人に抗HBs抗体を高力価に含有する筋注用人免疫グロブリンを投与(筋注)した結果、投与後4日目頃に血中抗体活性は最高となった。<sup>5)</sup>

④中毒症状を発現する血中濃度

生体内由来の成分であり、通常中毒は生じないと考えられる。

### VII-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

該当資料なし

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

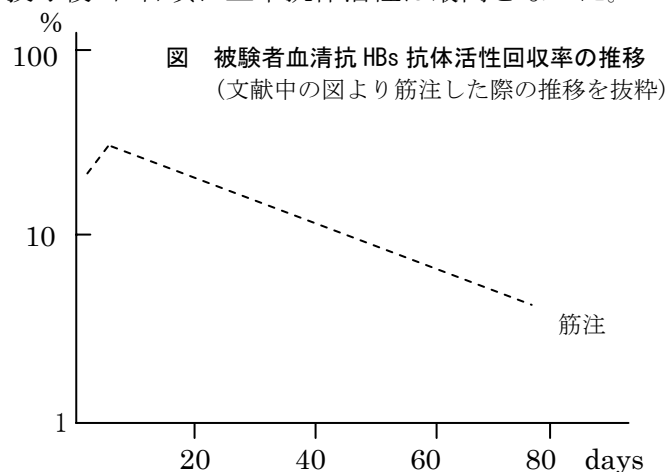
該当資料なし

⑥血漿蛋白結合率

該当しない

### VII-3 吸収

健康成人に抗HBs抗体を高力価に含有する筋注用人免疫グロブリンを投与(筋注)した結果、投与後4日目頃に血中抗体活性は最高となった。<sup>5)</sup>



被験者の抗 HBs 抗体価に被験者血漿量を乗じ、その値を抗 HBs 抗体投与量で除して、回収百分率とした。個体の血漿量はそれぞれの体重の 0.6/13 と仮定した。



## Ⅶ－４ 分布

<参考>

免疫グロブリンGを家兎に筋肉内投与した場合、投与数日後に血中濃度は最高となり、その量は投与量の約30%である。投与局所の残存量は投与8日目で投与量の約0.1%にすぎず、吸収効率は高いと考えられる。投与8日目後の臓器内分布をみると、肝臓に投与量の約0.6%が存在し、他臓器では投与量の0.01%にすぎず、蓄積はほとんどないものと考えられる。

### ①血液－脳関門通過性

該当資料なし

高分子たん白であるので一般に殆ど通過しないと考えられる。

### ②胎児への移行性

該当資料なし

母親由来の免疫グロブリンGが新生児体内に存在することから移行性があると考えられる。

### ③乳汁中への移行性

該当資料なし

免疫グロブリンGは、一般に母乳中に移行すると考えられる。

### ④髄液への移行性

該当資料なし

高分子たん白であるので一般に殆ど通過しないと考えられる。

### ⑤その他の組織への移行性

該当資料なし

## Ⅶ－５ 代謝

### ①代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

ヒト由来のたん白であるので、肝臓、網内系にて分解されることが考えられる。

### ②代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

人体に存在するたん白なので、薬物代謝酵素の影響は受けないと考えられる。

### ③初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### ④代謝物の活性の有無及び比率

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

## Ⅶ－６ 排泄

### ①排泄部位

該当資料なし

肝臓等で異化されアミノ酸の形で尿中より排泄されることが考えられる。

②排泄率

該当資料なし

③排泄速度

本剤の半減期は24日であり<sup>5)</sup>、数ヵ月の間にそのほとんどが血液中より検出されなくなると考えられる。

**Ⅶ－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

透析により血漿中の免疫グロブリンGは、ある程度減少すると考えられる。

③直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### VIII-1 警告内容とその理由

なし

### VIII-2 禁忌内容とその理由

#### 【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

本剤の再投与により再度ショック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

本剤の再投与により再度過敏症が誘発されるおそれがあるが、過去に発現した過敏症が重篤でない場合、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられれば慎重に投与する。

### VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

### VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

### VIII-5 慎重投与内容とその理由

#### 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。]

ショック症状を惹き起こした患者の血清学的検査の結果、IgA欠損症の患者が多かったという欧米の報告に基づいている。IgA欠損症の患者にとって、製剤中に存在する微量のIgAは抗原となるため、抗IgA抗体を産生する可能性がある。

(2) 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。]

ヒトパルボウイルスB19が溶血性貧血、失血性貧血の患者に感染すると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報告されている。

但し、現時点で調査した範囲では、溶血性貧血、失血性貧血の患者への人免疫グロブリン製剤投与によるヒトパルボウイルスB19感染の報告はない。

(3)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。]

ヒトパルボウイルスB19が免疫不全症、免疫抑制状態の患者に感染すると持続性の貧血を起こすことが報告されている。

但し、現時点で調査した範囲では、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者への人免疫グロブリン製剤投与によるヒトパルボウイルスB19感染の報告はない。

## Ⅷ－6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### [患者への説明]

本剤の投与にあたっては、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、ヒト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。

「薬事法第 68 条の 7」において、「特定生物由来製品」を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者さん又はその家族に説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められています。本製剤の具体的なスクリーニング項目、不活化又は除去工程等については、次項をご参照ください。

(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。さらに、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。その後の製造工程である Cohnの低温エタノール分画、有機溶剤/界面活性剤処理 (TNBP/TritonX-100処理) 及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、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 (v C J D) 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v C J D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。

製造に用いる原料血漿については、プールした試験血漿を用いてHIV-1、HBV及びHCVについての核酸増幅検査(NAT)を実施しているが、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のでその旨を記載している。

また、ヒトパルボウイルスB19は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理、ウイルス除去膜処理等で完全には不活化・除去することが困難であるため、注意を喚起している。但し、現時点で調査した範囲では、本剤を含む人免疫グロブリン製剤ではヒトパルボウイルス

B19感染の報告はない。しかしながら、感染の可能性が否定できないため、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載し、注意を喚起している。

また、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）については、これまでの疫学データ及びその他の研究では、血漿分画製剤の投与によりCJD(孤発性、家族性、医源性)及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）が伝播するという証拠はない。しかし、vCJDについては比較的新しい疾患であり症例数も少なく、vCJD患者及び感染者の血液から異常プリオンは検出されていないが、伝播の可能性を確かめるための動物感染実験やプリオンの高感度検出系の開発が引き続き行われている状況である。

一方、現段階では異常プリオンのスクリーニング法が存在せず、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオンを除去し得るとの研究報告<sup>6)</sup>が公表されているものの、最終製剤が異常プリオンを全く含まないと結論できるまでには至っていない。

平成12年9月Houstonら<sup>7)</sup>が公表した報告“ヒツジの輸血によるBSE伝播”の続報として、平成14年7月にHunterら<sup>8)</sup>の“輸血によるプリオン病の伝播”と題するヒツジの実験結果が報告された。この報告の中で、著者らは、血液を介してのvCJD感染の可能性が考えられる旨の見解を示している。

以上の報告等を参考に、記載した。

**<参考>ウイルス等に関する検査項目**

検査項目		採血血漿 <sup>注1)</sup>	プール血漿 (原血漿)	製品
抗 原 ・ 抗 体 検 査	HBs 抗原 抗 HBc 抗体 <sup>注2)</sup> 抗 HBs 抗体 抗 HCV 抗体 抗 HIV-1 抗体 抗HIV-2抗体 抗HTLV-I抗体	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○  ○ ○ ○ ○	○  ○ ○ ○ ○
ヒトパルボウイルスB19[RHA法 <sup>注3)</sup> ]		○		
ALT(GPT)		○		
梅毒		○		
N <sup>注4)</sup> A T 検 査	HBV DNA HCV RNA HIV-1 RNA HAV RNA ヒトパルボウイルスB19 DNA	○ ○ ○  ○	○ ○ ○  ○	○ ○ ○  ○

注1) 日本赤十字社にて実施

注2) HBc抗体が陽性(2<sup>5</sup>以上の力価)の場合は、HBs抗体が陽性(2<sup>4</sup>以上の力価)なら適、陰性なら不適

注3) RHA法：Receptor-mediated Hemagglutination

注4) 採血血漿についてのNAT検査(核酸増幅検査)は、ミニプール(試験血漿)で実施。

(2) ショック等重篤な副作用が起こる可能性があるので注意して使用し、経過を十分観察すること。

本剤の投与により、ショック等が発現することがあるので、本剤投与開始後の患者の経過を十分観察するよう注意を喚起している。

## Ⅷ－ 7 相互作用

### ①併用禁忌とその理由

添付文書に該当する記載なし

### 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
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カ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カ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。	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。

## Ⅷ－ 8 副作用

### ①副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

#### (1) 重大な副作用

ショック(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪寒、嘔気、発汗、腰痛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。

#### (2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過 敏 症 <sup>注)</sup>	発熱、発疹等
注射部位	疼痛、腫脹、硬結

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。

### ②項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤に関する治験及び承認後の使用成績調査は実施していないので、副作用発現率は不明である。尚、1985年1月から2004年4月までに医師等より弊社に報告があった副作用症例は2例であり、副作用症状は投与(筋注)部位の発赤1例、GOT・GPT上昇1例であった。

### 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

該当資料なし

### ④薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## Ⅷ－9 高齢者への投与

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。

## Ⅷ－10 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。]

## Ⅷ－11 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。

## Ⅷ－12 臨床検査値結果に及ぼす影響

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。

## Ⅷ－13 過量投与

該当資料なし

## Ⅷ－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)

### (1) 投与経路

筋肉内注射にのみ使用すること。決して静脈内に注射してはならない。

### (2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

1) 同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

### (3) 投与时

使用後の残液は、細菌汚染の可能性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)。

### (4) その他

本剤の保存中、まれに少量の沈殿を生じることがあるが、効力には影響しない。

Ⅷ－15 その他の注意

特になし

Ⅷ－16 その他

特になし



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1 一般薬理

1. 抗体活性：本剤は、麻疹抗体価5単位/mL以上を含有し、また、A型肝炎ウイルス<sup>2)</sup> 及び各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性が認められる。
2. 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。<sup>3)</sup>
3. 本剤は、マウス好中球に対して食食能促進作用を示した。<sup>4)</sup>
4. 本剤は、健康人から得た好中球に対して食食能促進作用を示した。<sup>5)</sup>

### Ⅸ-2 毒性

#### ①単回投与毒性試験

該当資料なし

#### ②反復投与毒性試験

該当資料なし

#### ③生殖発生毒性試験

該当資料なし

本剤及び免疫グロブリン製剤において生殖試験・染色体への影響が認められたとの報告はない。

#### ④その他の特殊毒性

##### (1)変異原性試験

該当資料なし

##### (2)抗原性

該当資料なし

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### X-1 有効期間又は使用期限

有効期間 検定合格日から2年(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

### X-2 貯法・保存条件

10℃以下に凍結をさけて保存すること。

### X-3 薬剤取扱い上の注意点

記録の保存：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、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、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。

### X-4 承認条件

なし

### X-5 包装

ガンマグロブリン筋注 450mg/3mL「ニチャク」 1瓶  
ガンマグロブリン筋注 1500mg/10mL「ニチャク」 1瓶

### X-6 同一成分・同効薬

[同一成分薬]

ガンマーグロブリン筋注 450mg/3mL「化血研」／ガンマーグロブリン筋注 1500mg/10mL「化血研」  
(化血研＝アルフレッサファーマ)

グロブリン筋注450mg/3mL「ベネシス」／グロブリン筋注1500mg/10mL「ベネシス」  
(ベネシス＝田辺三菱)

等

[同効薬]

静注用の人免疫グロブリン製剤として「乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン」などがある。

### X-7 国際誕生年月日

1986年(昭和61年)3月10日

**X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2009年(平成21年)6月23日

[再評価結果に基づき承認取り直し：1986(昭和61年)年3月10日]

承認番号：22100AMX01061(ガンマグロブリン筋注 450mg/3mL「ニチャク」)

22100AMX01063(ガンマグロブリン筋注1500mg/10mL「ニチャク」)

**X-9 薬価基準収載年月日**

2009年(平成21年)6月23日

**X-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**

2001年(平成13年)4月10日：「重症感染症における抗生物質との併用」効能削除

**X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再評価結果：1986年(昭和61年)1月30日

**X-12 再審査期間**

該当しない

**X-13 長期投与の可否**

認められていない

**X-14 薬価基準収載医薬品コード**

Ⓢ人免疫グロブリン 150mg 1mL：6343412X1010

**X-15 保健給付上の注意**

特になし

## XI. 文献

### XI-1 引用文献

- 1)河合 忠：血漿蛋白—その基礎と臨床—，P174，1977. (医学書院)
- 2)荒川泰行，他：肝臓，**22**:943, 1981.
- 3)西 武，他：医薬品研究，**14**:913, 1983.
- 4)西 武，他：医薬品研究，**14**:922, 1983.
- 5)柴田泰生，他：診療と新薬，**19**:464, 1982.
- 6)Lee D. C., et al : Transfusion, **41**, 449-455, 2001.
- 7)Houston F., et al : Lancet, **356**, 999-1000, 2000.
- 8)Hunter N., et al : J. Gen. Virol., **83**, 2897-2905, 2002.

### XI-2 その他の参考文献

## XII. 参考資料

### XII-1 主な外国での発売状況

本剤は、血液由来の製剤なので国外に輸出することは法令で禁止されているため、外国では販売されていない。

## XIII. 備考

[各種コード]

	3mL 製剤	10mL 製剤
薬価基準収載医薬品コード	6343412X1010*	6343412X1010*
YJ コード	6343412X1141	6343412X1150
HOT(9桁)番号	111576501	111576501
HOT(13桁)番号	1115765010202	1115765010102
統一商品コード	123150170	123150187
JANコード	4987123150170	4987123150187
調剤包装単位(GS1-RSS)	04987123505253	04987123505260
販売包装単位(GS1-RSS)	14987123150177	14987123150184
元梱包装単位(GS1-128)	24987123150174	24987123150181

\*Ⓜ人免疫グロブリン150mg/1mLとして