

## 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**破傷風グロブリン筋注用250単位「ニチヤク」**

生物学的製剤基準 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

TETANUS GLOBULIN for I.M. injection 250 units 「NICHYAKU」

剤形	注射剤(筋注)
規格・含量	250単位 1瓶
一般名	和名：乾燥抗破傷風人免疫グロブリン 洋名：Freeze-dried Human Anti-Tetanus 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29日 薬価基準収載年月日：2009年6月29日 発売年月日：1971年6月15日
開発・製造販売・ 提携・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： — — FAX： — —

本I Fは2010年10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A 4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	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
I-1 開発の経緯	1	VIII-1 警告内容とその理由	13
I-2 製品の特徴及び有用性	1	VIII-2 禁忌内容とその理由	13
II. 名称に関する項目	2	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	13
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	13
II-2 一般名	2	VIII-5 慎重投与内容とその理由	13
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	14
II-4 分子式及び分子量	2	VIII-7 相互作用	15
II-5 化学名(命名法)	2	VIII-8 副作用	16
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII-9 高齢者への投与	16
II-7 CAS登録番号	2	VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
III. 有効成分に関する項目	3	VIII-11 小児等への投与	17
III-1 有効成分の規制区分	3	VIII-12 臨床検査値結果に及ぼす影響	17
III-2 物理化学的性質	3	VIII-13 過量投与	17
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	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)	17
III-4 有効成分の確認試験法	3	VIII-15 その他の注意	17
III-5 有効成分の定量法	4	VIII-16 その他	17
IV. 製剤に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	18
IV-1 剤形	5	IX-1 一般薬理	18
IV-2 製剤の組成	5	IX-2 毒性	18
IV-3 注射剤の調製法	5	X. 取扱い上の注意等に関する項目	19
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X-1 有効期間又は使用期限	19
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	6	X-2 貯法・保存条件	19
IV-6 溶解後の安定性	6	X-3 薬剤取扱い上の注意点	19
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	X-4 承認条件	19
IV-8 電解質の濃度	7	X-5 包装	19
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	19
IV-10 生物学的試験法	7	X-7 国際誕生年月日	19
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験	7	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	19
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	7	X-9 薬価基準収載年月日	19
IV-13 力価試験	7	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	19
IV-14 容器の材質	7	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	20
IV-15 その他	7	X-12 再審査期間	20
V. 治療に関する項目	8	X-13 長期投与の可否	20
V-1 効能又は効果	8	X-14 薬価基準収載医薬品コード	20
V-2 用法及び用量	8	X-15 保険給付上の注意	20
V-3 臨床成績	8	XI. 文献	21
VI. 薬効薬理に関する項目	9	XI-1 引用文献	21
VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9	XI-2 その他の参考文献	21
VI-2 薬理作用	9	XII. 参考資料	21
VI-2 薬理作用	9	XII-1 主な外国での発売状況	21
VII. 薬物動態に関する項目	10	XIII. 備考	21
VII-1 血中濃度の推移、測定法	10		
VII-2 薬物速度論的パラメータ	10		
VII-3 吸収	11		
VII-4 分布	11		
VII-5 代謝	12		
VII-6 排泄	12		
VII-7 透析等による除去率	12		

## I. 概要に関する項目

### I-1 開発の経緯

破傷風トキソイドの未接種の人などで、外傷等により破傷風発症の恐れがある場合、その時点から破傷風トキソイドを投与しても間に合わないため、「破傷風抗毒素」を投与することが適切な予防方法であり、破傷風の発症の予防並びに発症した場合の症状軽減効果が期待できる。

しかし、従来使用されていた破傷風抗毒素はウマ由来(異種たん白)であるため、生体内では異物として認識され、血清病やアナフィラキシー様症状の原因となったり、投与量が多いことから同時に破傷風トキソイドを投与した場合にその効果を妨害することもあった。そのため、ヒト由来の「破傷風抗毒素」が考案され開発された。

本剤は、破傷風抗毒素を含む人血漿よりCohnの低温エタノール分画法によって製造され、異種たん白であるウマ由来の破傷風抗毒素にみられるような血清病の心配がなく、投与量も少量ですむため破傷風トキソイドを同時に投与しても効果には影響を与えない。

なお、本剤は、米国において採取された非献血血液を原料とし、ウイルス除去を目的としたウイルス除去膜処理を施している。

2009年6月に医療事故防止を図るため、販売名を[破傷風グロブリン-ニヤク]から[破傷風グロブリン筋注用250単位「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)の純度は総たん白質の96%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。)
- ・本剤は高力価の破傷風抗毒素を含有する製剤である(250単位/2mL/瓶)。
- ・生物学的製剤基準の「乾燥抗破傷風人免疫グロブリン」に基づいて製造された国家検定品である。
- ・本剤は生体内半減期が長く、250単位投与することにより、破傷風発症予防が約4週間は可能である。
- ・本剤は能動免疫を成立させるための破傷風トキソイドを同時に接種することが可能である。
- ・本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。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。
- ・本剤は破傷風抗毒素を含む人血漿よりCohnの低温エタノール分画法により精製され、ウイルス除去を目的としてウイルス除去膜によるろ過処理を施している。

本剤は、貴重な血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

## II. 名称に関する項目

### II-1 販売名

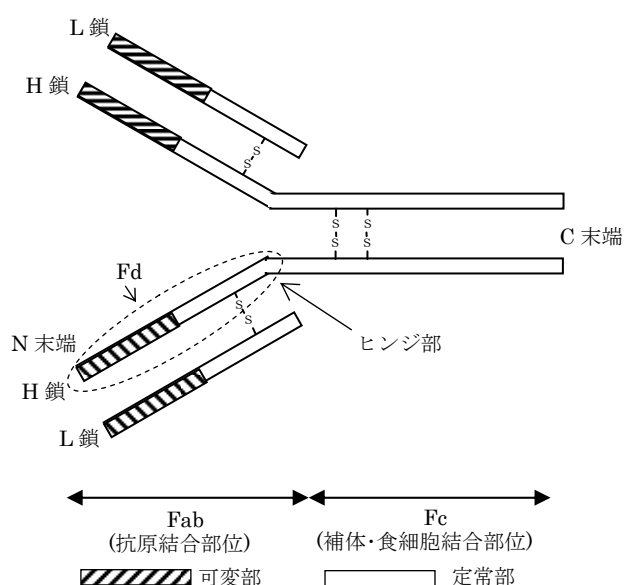
- ①和名：破傷風グロブリン筋注用250単位「ニヤク」
- ②洋名：TETANUS GLOBULIN for I.M. injection 250 units 「NICHYAKU」
- ③名称の由来：高力価の破傷風抗毒素を含有する免疫グロブリン製剤であるので「破傷風グロブリン」と命名し、末尾に投与経路、含量及び「ニヤク」を付した。

### II-2 一般名

和名：乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

洋名：Freeze-dried Human Anti-Tetanus 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

TIg

### 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

白色粉末、無臭

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 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。

(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ない、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)

③ 力価試験

一般試験法破傷風抗毒素価測定法を準用するとき、破傷風抗毒素価は1mL中50単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。ただし、試験に用いる標準品は、標準抗破傷風人免疫グロブリンを用いる。

(生物学的製剤基準)

### Ⅲ－５有効成分の定量法

Ⅲ－４ 有効成分の確認試験法 ③力価試験 参照

## 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：凍結乾燥粉末注射剤(筋注)

規格：250単位(2mL) 1瓶

性状：本剤は、白色の凍結乾燥した製剤である。本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLで溶解したとき、わずかに白濁した液剤となる。

#### ② 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

溶解時のpH：6.4～7.2

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1～1.5

#### 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中の「破傷風抗毒素」を含む乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。

#### ① 有効成分(活性成分)の含量

成分	1瓶中
破傷風抗毒素	250単位

本剤の主成分である「破傷風抗毒素」を含むヒトの免疫グロブリンGは、米国において採取された非献血血液を原料としている。

#### ② 添加物

添加物	1瓶中
グリシン	45mg

#### ③ 添付溶解液の組成及び容量

日本薬局方注射用水	2mL
-----------	-----

### IV-3 注射剤の調製法

本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLで溶解する。

### 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(検体番号：N036)について、冷所(10±2℃、湿度なりゆき、遮光状態)で69ヵ月間保存した場合の長期保存試験[外観、溶状、不溶性異物、pH試験、IgG含量、力価、含湿度]を行った。その結果、いずれの項目においても規格範囲内であった。

表 破傷風グロブリン<sup>ニキク</sup>(検体番号：N036)の長期保存安定性試験

月数	測定結果						
	外観	溶状	不溶性異物	pH試験	IgG含量	力価(%)	含湿度(%)
0	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.7	97.8	140(112)	1.0
6	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.6	99.4	164(131)	2.1
12	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.6	99.6	165(132)	1.0
24	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.6	99.2	139(111)	1.0
36	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.7	99.5	143(115)	1.0
48	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.7	99.6	140(112)	0.9
60	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.7	99.5	143(114)	1.2
69	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	6.7	99.5	138(110)	1.8

IgG含量は生物学的製剤基準の免疫グロブリンG含量試験を用いた(%)。

力価は抗毒素価(単位/mL)で示した。ただし、対表示量は( )内に%で示した。

[規格]

外観 : 白色粉末。

溶状 : 無色又はわずかに白濁した液剤。

不溶性異物 : 可視的異物を認めない。

pH試験 : pH6.4～7.2

IgG含量試験 : 総たん白質の90%以上がヒト正常免疫グロブリンGの移動度を示す。

力価 : 1mL中50単位以上であり、かつ表示量以上。

含湿度 : 3.0%以下

#### IV－6 溶解後の安定性

該当資料なし

本剤はチメロサルその他の保存剤を含有していないので、一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は再使用しないこと。

#### IV－7 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

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

力価試験

一般試験法破傷風抗毒素価測定法を準用するとき、破傷風抗毒素価は1mL中50単位以上であり、かつ表示量以上でなければならない。ただし、試験に用いる標準品は、標準抗破傷風人免疫グロブリンを用いる。  
(生物学的製剤基準)

#### IV－11 製剤中の有効成分の確認試験

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。  
(生物学的製剤基準)

#### IV－13 力価試験

IV－10 生物学的試験法 力価試験 参照

#### 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

破傷風の発症予防並びに発症後の症状軽減

### V-2 用法及び用量

本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLで溶解し筋肉内に注射する。

1. 破傷風の発症予防には、成人において破傷風抗毒素250単位を、創傷が病原菌で強度に汚染されている疑いのある場合は適宜増量して投与する。
2. 破傷風発症後の症状軽減を期待するときは通常5,000単位以上を投与する。

### V-3 臨床成績

#### ①臨床効果

開口障害と顎筋の緊張感の臨床症状により破傷風と診断された患者(68歳女性)に本剤5,000単位(20瓶)を筋肉内に分割して注射し、破傷風トキソイド0.5mLを皮下に注射した結果、開口障害は徐々に改善され、顎筋の緊張も緩和されて、本剤投与後20日目には退院するに至った。<sup>2)</sup>

#### 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

本剤は、破傷風毒素に対するヒト由来の抗体を高濃度(250 単位/瓶)に含有するので、破傷風毒素と結合・中和し、破傷風の発症予防及び発症後の症状を軽減する。また、抗破傷風人免疫グロブリン 250 単位を投与すると、破傷風発症予防に必要な血中抗毒素量の 0.01 単位/mL 以上を約 4 週間保持できるといわれている。<sup>3)</sup>

#### ①作用部位・作用機序

該当資料なし

#### ②効力を裏付ける試験成績

該当資料なし

## Ⅶ. 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

破傷風の発症予防に有効な血中抗毒素量は0.01単位/mL以上である。<sup>3)</sup>

②最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考>

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>4)</sup>

③通常用量での血中濃度

該当資料なし

④中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

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

抗破傷風人免疫グロブリンの血中生物学的半減期は約4週間といわれている。<sup>5)</sup>

⑤分布容積

該当資料なし

⑥血漿蛋白結合率

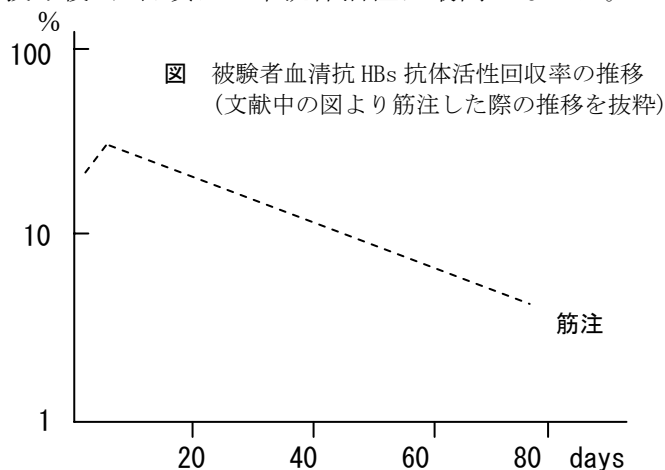
該当しない

### Ⅶ－３ 吸収

該当資料なし

<参考>

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>4)</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、蓄積は殆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髄液に移行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

通常の人血漿蛋白と同様に肝臓等により代謝・異化されると考えられる。<sup>6)</sup>

### 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

通常の人血漿蛋白と同様に異化された形(アミノ酸)で腎臓より尿中へ排泄されると考えられる。

### ②排泄率

該当資料なし

### ③排泄速度

該当資料なし

抗HBs抗体を高力価に含有する筋注用免疫グロブリンを投与(筋注)した結果、血中半減期は24日であり<sup>4)</sup>、数ヵ月の間にその殆どが血液中より検出されなくなると考えられることから、本剤も同様の結果を得るものと考えられる。

## 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る場合には慎重に投与する。

### 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

#### 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。

なお、本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

なお、本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る。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血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。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(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、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た。

なお、ミニプール血漿NAT陰性で個別NAT陽性の血漿を用いて製造された血漿分画製剤の取り扱いについて、平成15年10月24日に開催された平成15年度第3回血液事業部会における検討結果を踏まえ、平成15年11月7日付厚生労働省医薬食品局の審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長及び血液対策課長連名で発出された通知(薬食審査発・薬食安発・薬食監発・薬食血発第1107001号)により、次の見解が示されているが、本剤の製造工程におけるHIV、BVDV\*のウイルスクリアランス指数は9以上である。

\* BVDV(ウシ下痢症ウイルス)：C型肝炎ウイルス(HCV)、B型肝炎ウイルスのモデルウイルス

- ① 50人ミニプールNAT陰性で、個別NATで陽性の血漿が用いられて製造された血漿分画製剤のうち、製造工程で当該ウイルス(HBV、HCV、HIV)が十分( $10^9$ 以上：ウイルスクリアランス指数9以上)に不活化・除去されている製剤については、回収する必要なし。
- ② 本件の血漿が既にプール血漿あるいは製造工程の段階にあった場合、廃棄の必要性はなし。

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、医原性）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>7)</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>8)</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>9)</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	プール血漿 (原血漿)	製品
抗原・抗体検査	HBs 抗原	○	○	○
	抗 HCV 抗体	○	○	○
	抗 HIV-1 抗体	○	○	○
	抗 HIV-2 抗体	○	○	○
	抗 HTLV-I 抗体	○	○	○
N <sup>注)</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)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をお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。

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。	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、悪心、嘔吐、発汗、四肢冷感、血圧低下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。

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) 調製時：

- 1) 溶解時に著しい沈殿が認められるものは投与しないこと。
- 2) 本剤はチメロサルその他の保存剤を含有していないので、一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は再使用しないこと。

##### (4) アンフルカット時：

溶解液のアンフルは「一点カットアンフル」を使用しているため、ヤスリを用いず、アンフル枝部のマーク(青)の反対方向に折りとること。なお、アンフルカット時の異物混入を避けるため、アンフル首部の周りをエタノール綿等で清拭し折りとること。

#### 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

該当資料なし

### 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

本剤及び他の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5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℃以下に凍結を避けて保存すること。

### 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

破傷風抗毒素	250単位含有	1瓶
溶解液(日本薬局方注射用水)	2mL	1管添付

### X-6 同一成分、同効薬

[同一成分薬]

テタノセーラ筋注用250単位(化血研=アステラス)

テタノブリン筋注用250単位(日本血液製剤機構=田辺三菱)

[同効薬]

テタガムP筋注シリンジ250(CSLベーリング)

テタノブリンIH静注250単位&1500単位(日本血液製剤機構=田辺三菱)

### X-7 国際誕生年月日

1970年(昭和45年)2月10日

### X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2009年(平成21年)6月29日

承認番号：22100AMX01501

乾燥抗破傷風人免疫グロブリンの[破傷風グロブリン=ニヤク]として、1970年2月10日付にて製造承認を取得し、医療事故防止のために2009年6月29日付で販売名を[破傷風グロブリン筋注用250単位「ニヤク」]に変更した。

### X-9 薬価基準収載年月日

2009年(平成21年)6月29日

[破傷風グロブリン=ニヤクとして：1970年(昭和45年)8月1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

なし

**X-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

**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**

① 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン 250単位 1瓶：6343408X1013

**X-15 保険給付上の注意**

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－，東京，医学書院，1977，p174.
- 2) 鵜田 尚彦， 他：診療と新薬， **21**(3), 469, 1984.
- 3) 山形 徹一， 他(監修)：新内科学大系， **54**， 東京， 中山書店， 1974， p280.
- 4) 柴田泰生， 他：診療と新薬， **19**, 464, 1982.
- 5) Smolens J., et al. : J. Pediat., **59**, 899, 1961.
- 6) 河合 忠：血漿蛋白－その基礎と臨床－，東京，医学書院，1977，p315.
- 7) Lee D.C., et al. : Transfusion, **41**, 449, 2001.
- 8) Houston F., et al. : Lancet, **356**, 999, 2000.
- 9) Hunter N., et al. : J. Gen. Virol., **83**, 2897, 2002.

### XI-2 その他の参考文献

なし

## 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]

薬価基準収載医薬品コード	6343408X1013
YJ コード	6343408X1072
レセプト電算コード	621154201
HOT(9桁)番号	111542001
HOT(13桁)番号	1115420010102
統一商品コード	123150200
JANコード	4987123150200
調剤包装単位(GS1-RSS)	04987123505338
販売包装単位(GS1-RSS)	14987123150207
元梱包装単位(GS1-128)	24987123150204