

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	乾燥HBグロブリン筋注用 200単位「ニチャク」
特定生物由来製品 処方せん医薬品	乾燥HBグロブリン筋注用 1000単位「ニチャク」
生物学的製剤基準 乾燥抗HBs人免疫グロブリン DRIED HB GLOBULIN for I. M. injection 200 units & 1000 units 「NICHYAKU」	

剤 形	注 射 剤 (筋 注)
規 格 ・ 含 量	200 単位 1 瓶 (溶解液 1mL 添付) 1,000 単位 1 瓶 (溶解液 5mL 添付)
一 般 名	和 名：乾燥抗HBs人免疫グロブリン 洋 名：Freeze-dried Human Anti-HBs Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造承認年月日：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：1986年 2月 5日(200単位製剤) 1986年12月 8日(1,000単位製剤)
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： — — F A X： — —

本 I F は 2014 年 3 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。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
I-1 開発の経緯	1
I-2 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
II-1 販売名	2
II-2 一般名	2
II-3 構造式又は示性式	2
II-4 分子式及び分子量	2
II-5 化学名(命名法)	2
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2
II-7 CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
III-1 有効成分の規制区分	3
III-2 物理化学的性質	3
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3
III-4 有効成分の確認試験法	3
III-5 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
IV-1 剤形	5
IV-2 製剤の組成	5
IV-3 注射剤の調製法	5
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	6
IV-6 溶解後の安定性	7
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
IV-8 電解質の濃度	7
IV-9 混入する可能性のある夾雑物	7
IV-10 生物学的試験法	7
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	7
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	7
IV-13 力価	7
IV-14 容器の材質	7
IV-15 その他	7
V. 治療に関する項目	8
V-1 効能又は効果	8
V-2 用法及び用量	8
V-3 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	10
VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
VI-2 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	11
VII-1 血中濃度の推移・測定法	11
VII-2 薬物速度論的パラメータ	11
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
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	14
VIII-1 警告内容とその理由	14
VIII-2 禁忌内容とその理由	14
VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14
VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14
VIII-5 慎重投与内容とその理由	14
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
VIII-7 相互作用	17
VIII-8 副作用	17
VIII-9 高齢者への投与	18
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
VIII-11 小児等への投与	18
VIII-12 臨床検査値結果に及ぼす影響	18
VIII-13 過量投与	18
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)	18
VIII-15 その他の注意	19
VIII-16 その他	19
IX. 非臨床試験に関する項目	20
IX-1 一般薬理	20
IX-2 毒性	20
X. 取扱い上の注意等に関する項目	21
X-1 有効期間又は使用期限	21
X-2 貯法・保存条件	21
X-3 薬剤取扱い上の注意点	21
X-4 承認条件	21
X-5 包装	21
X-6 同一成分・同効薬	21
X-7 国際誕生年月日	21
X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	21
X-9 薬価基準収載年月日	22
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	22
X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
X-12 再審査期間	22
X-13 長期投与の可否	22
X-14 薬価基準収載医薬品コード	22
X-15 保健給付上の注意	23
XI. 文献	24
XI-1 引用文献	24
XI-2 その他の参考文献	24
XII. 参考資料	24
XII-1 主な外国での発売状況	24
XIII. 備考	24

I. 概要に関する項目

I-1 開発の経緯

B型肝炎の免疫学的感染予防には、能動免疫と受動免疫が考えられ、ハイリスク集団の感染予防は、原則としてワクチンによる能動免疫に依存すべきであるが、免疫状態にない人がB型肝炎ウイルス(HBV)に汚染された血液に曝露された場合の緊急措置としては、高力価の抗HBs抗体を含有する製剤による受動免疫にたよらざるをえないのが現状である。

本剤の液状製剤(HBグロブリン-ニヤク)は、当社において1971年から研究が開始され、1973年より厚生省委託の研究班等に治験用薬剤として提供された。その検討の結果、臨床的に「HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎予防」に対してその効果と安全が確認されたので、1980年に我が国で初めて発売されるに至った。また、厚生省委託の研究班を中心に多施設において、HBVの感染源あるいは肝疾患との相関関係が示唆されているHBVキャリアーの成立を阻止する目的で、HBs抗原陽性の母親から生まれた児への投与に対する安全性と有効性が報告され、1985年に「新生児のB型肝炎予防」に対する効能が認められた(液状製剤である「HBグロブリン-ニヤク」は1994年7月で製造中止)。本剤は、長時間保存可能な乾燥製剤(有効期間:5年)として開発された(製造承認年月日:1985年8月22日)。

2014年3月に新生児のB型肝炎予防における望ましい初回注射時期を「生後48時間以内」から「生後12時間以内」に変更した。

2009年6月に医療事故防止を図るため、販売名を[乾燥HBグロブリン-ニヤク]から[乾燥HBグロブリン筋注用200単位「ニヤク」]及び[乾燥HBグロブリン筋注用1000単位「ニヤク」]に変更した。

なお、本剤の主成分である「抗HBs抗体」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。

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。)
- 本剤は高力価の抗HBs抗体を含有する製剤である(200単位/mL)。
- 本剤はB型肝炎ウイルス(HBV)に対して免疫状態にない人が、HBs抗原陽性血液に汚染された際に、緊急処置として投与することにより、受身免疫を与えてB型肝炎の発症を予防する。
- 本剤は、HBs抗原陽性の母親から生まれた児に投与することにより、B型肝炎の感染を予防する。
- 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。
- 本剤は抗HBs抗体を含む人血漿よりCohnの低温エタノール分画法により精製され、各種ウイルスの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、貴重なヒト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

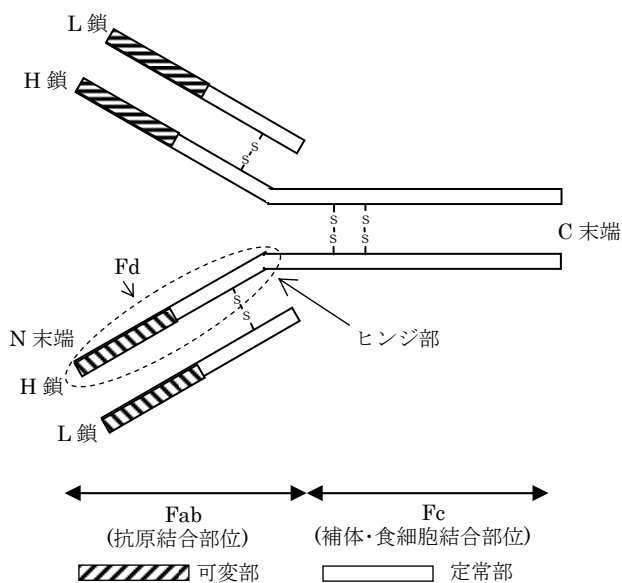
- ①和 名：乾燥HBグロブリン筋注用200単位「ニヤク」
乾燥HBグロブリン筋注用1000単位「ニヤク」
- ②洋 名：DRIED HB GLOBULIN for I. M. injection 200 units & 1000 units 「NICHYAKU」
- ③名称の由来：Hepatitis B Immuno Globulin (一般名)の略に乾燥製剤であることの「乾燥」を冠頭に付し、末尾に投与経路、含量及び「ニヤク」を付した。

II-2 一般名

和名：乾燥HBs人免疫グロブリン

洋名：Freeze-Dried Human anti-HBs 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：156,000～161,000¹⁾

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

慣用名：HBグロブリン

略号：HBIG

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¹⁾

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 (η)	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

一般試験法の抗HBs抗体価測定法を準用して試験するとき、抗HBs抗体価は1mL中200単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。

(生物学的製剤基準)

Ⅲ－５有効成分の定量法

力価試験

一般試験法の抗 HBs 抗体価測定法を準用して試験するとき、抗 HBs 抗体価は 1mL 中 200 単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。(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：凍結乾燥粉末注射剤(筋注)

規格： 200単位 1瓶 (溶解液1mL添付)

1,000単位 1瓶 (溶解液5mL添付)

性状：白色の凍結乾燥注射剤。添付の日本薬局方注射用水で溶解した時、無色ないし黄褐色の澄明又は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)：1.5～2.0

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「抗HBs抗体」を含む凍結乾燥製剤で、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	200単位製剤	1,000単位製剤
抗HBs抗体	200単位	1,000単位

② 添加物

添加物	200単位製剤	1,000単位製剤
グリシン	22.5mg	112.5mg
ブドウ糖	20.0mg	100.0mg
塩化ナトリウム	4.0mg	20.0mg

③ 添付溶解液の組成及び容量

日本薬局方注射用水	1mL	5mL
-----------	-----	-----

本剤の主成分である「抗HBs抗体」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。

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)1瓶(200単位製剤は1mL、1,000単位製剤は5mL)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3ロットの検体を冷所(10±2℃、湿度なりゆき、被包なし)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、力価〕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 長期保存試験結果

ロット番号	月数	測定結果			
		外観	溶状	不溶性異物	力価 (単位/mL)
N026A	0	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	300
	6	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	299
	12	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	283
	24	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	303
	36	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	286
	48	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	284
	60	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	270
	69	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	280
N027C	0	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	295
	6	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	284
	12	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	272
	24	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	294
	36	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	252
	48	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	266
	60	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	248
	69	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	227
N028A	0	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	300
	6	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	296
	12	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	279
	24	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	261
	36	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	265
	48	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	261
	60	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	267
	69	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	286

〔規格〕 外観：白色粉末

溶状：無色ないし黄褐色の澄明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

力価：1mL中200単位以上であり、かつ、表示量以上

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質

IV-10 生物学的試験法

力価試験

一般試験法の抗HBs抗体価測定法を準用して試験するとき、抗HBs抗体価は1mL中200単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。（生物学的製剤基準）

IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法

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 力価

一般試験法の抗HBs抗体価測定法を準用して試験するとき、抗HBs抗体価は1mL中200単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならない。（生物学的製剤基準）

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

◇HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防

◇新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用)

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)1瓶(200単位製剤は1mL、1,000単位製剤は5mL)で溶解して筋肉内に注射する。

◇HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防：

通常、成人に対して1回5～10mLを筋肉内に注射する。

必要に応じて増量するか又は同量を繰り返す。

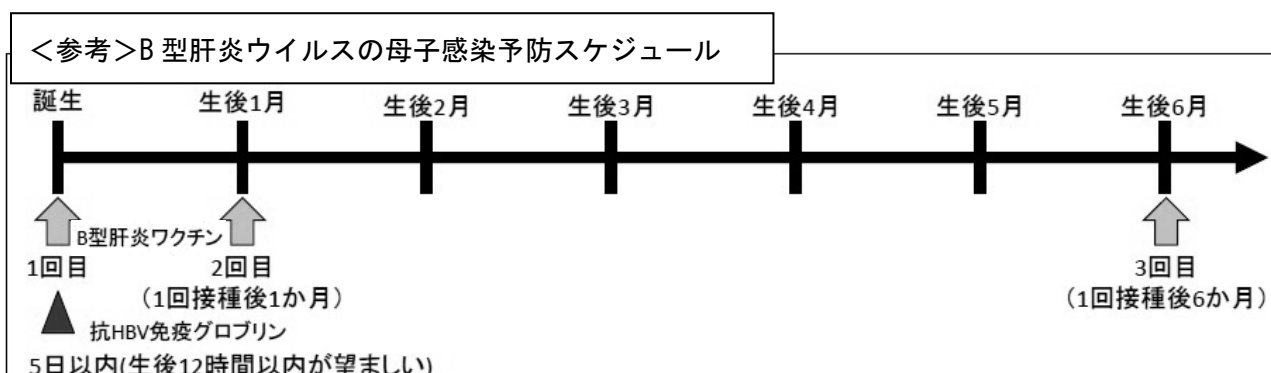
小児には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを用いる。

投与の時期は事故発生後7日以内とする。なお、48時間以内が望ましい。

◇新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用)：

初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。

また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。



出典：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書
公益社団法人日本産婦人科医会 母子保健部会B型肝炎母子感染予防方法の変更について
(健感発0317第3号、雇児母発0317第3号(平成26年3月17日)より抜粋)

V-3 臨床成績

①臨床効果

1. HBs抗原陽性血液事故例²⁾・³⁾：

HBs抗原陽性血液による汚染事故例64例に本剤を投与し、6～22ヵ月経過観察を行ったところ、全例B型肝炎の発症は認められなかった。なお、64例のうち汚染源がHBe抗原陽性と判明している症例は24例であった。

2. 新生児のB型肝炎予防⁴⁾：

(1) HBs抗原陽性の母親から生まれた児で、本剤を投与し解析できた症例60例(HBワクチン等併用例も含む)におけるキャリアー化例は3例(5.0%)であり、他の57例(95.0%)はキャリアー化が防止され、かつ一過性のHBs抗原陽転例も認められなかった。

(2) HBs抗原・HBe抗原共に陽性の母親から生まれた児は60例中46例(HBワクチン等併用例も含む)であり、46例中3例(6.5%)がキャリアー化したが、他の43例(93.5%)はキャリアー

化を防止しえた。また、キャリアー化した 3 例中 1 例は胎内感染と考えられる早期 HBs 抗原陽転例であった。

②従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

本剤と液状の抗HBs人免疫グロブリン製剤の同等性試験を行った結果、その本質は同等であったので、液状製剤と同様の有効性が期待できると考えられる。

③臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

④探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

⑤検証的試験

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1 薬理学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

血液中及び体液中

②作用機序

(1) 抗 HBs 抗体は HBs 抗原に対する抗体であるので、外表部に HBs 抗原をもつ B 型肝炎ウイルス(中心部に HBc 抗原と HBe 抗原を含む)に感染防御抗体として作用する。

(2) B 型肝炎ウイルスに汚染された人に本剤を早期に投与すると、受動免疫を与え、血中の B 型肝炎ウイルスを不活化する。

③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

該当資料なし

②最高血中濃度到達時間

健康成人に本剤を投与した結果、投与後2日目に血中抗体活性は最高となった。

③通常用量での血中濃度及び作用持続時間

HBs抗原陽性血液による汚染事故例に本剤を5mL投与した結果、血中抗HBs抗体価の最高値はPHA法で²が最も多く、その持続陽性期間は平均4.9週であった。RIA法による追跡調査では14～20週にわたり血中抗HBs抗体を検出できた²⁾。

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。

⑤血中半減期

HBs抗原陽性血液による汚染事故例に本剤を5mL投与した時の血中半減期は約23日であった²⁾。

Ⅶ－２ 薬物速度論的パラメータ

①吸収速度

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

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

Ⅶ－３ 吸収

該当資料なし

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

高分子たん白質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

高分子たん白質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

通常の人血漿たん白質と同様に肝臓等により代謝・異化されると考えられる。⁵⁾

②代謝に参与する酵素(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

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

添付文書に該当する記載なし

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)】

(1) 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。

(2) HBs 抗原陽性者(ただし、新生児に投与する場合で、止むを得ない場合には、HBs 抗原検査の結果を待たずに投与することが可能である。)

HBs抗原陽性者に抗HBs抗体を高力価に含有する本剤を投与しても全く効果はなく、逆に、被投与者の体内でHBs抗原抗体反応が起こり、形成された免疫複合体により組織障害を起こす可能性があることから、投与すべきでない⁶⁾。

【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ため、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ときには慎重に投与すること。

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、次項を参照すること。

(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。

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。なお、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標は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

- ①50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。

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⁷⁾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⁸⁾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⁹⁾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 ^{注)} 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。

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

承認時迄の調査 140 例及び市販後の使用成績調査 64 例、計 204 例(HBs 抗原陽性血液の汚染事故症例 64 例、新生児の B 型肝炎予防症例 140 例)においては副作用は認められなかった。(再審査終了時)

以下の副作用は、自発報告等で認められたものである。

(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 ^{注)}	発熱、発疹等
注射部位	疼痛、腫脹、発赤、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

承認時迄の調査 140 例及び市販後の使用成績調査 64 例、計 204 例(HBs 抗原陽性血液の汚染事故症例 64 例、新生児の B 型肝炎予防症例 140 例)においては副作用は認められなかった。(再審査終了時)

③副作用発生原因及び処置方法

該当資料なし

副作用発現時には投与を中止して経過観察し、必要があれば対症療法を行う。

- ④日本でみられていない外国での副作用報告及びその出典
該当資料なし(本剤は外国に輸出できない)

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

添付文書に該当する記載なし

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場合は投与しないこと。
- 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) 投与部位：

- 1) 新生児の注射量が1mLの場合には、0.5mLずつ2カ所にわけて注射すること。
- 2) 沈降B型肝炎ワクチンと併用する場合には異なる注射部位とすること。

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

- ①中枢神経系に及ぼす影響
該当資料なし
- ②呼吸・循環器に及ぼす影響
該当資料なし
- ③平滑筋・消化器系に及ぼす影響
該当資料なし

Ⅸ-2 毒性

①単回投与毒性試験(LD₅₀) (g/kg)

ラット、マウスの筋肉内注射による死亡率

投与量		死亡動物数/使用動物数	
g/kg*	mL/kg	♂	♀
3.0	60	0/10	0/10
2.5	50	0/10	0/10
2.1	41	0/10	0/10
1.7	34	0/10	0/10

*：たん白質量として

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

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

(3)局所性障害

幼若ウサギに体重1kg当たり1mLを筋肉内投与したところ、局所障害性は生理食塩液とほぼ同等で、ほとんど障害は認められなかった。¹⁰⁾

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

乾燥HBグロブリン筋注用200単位「ニヤク」

抗HBs抗体	200単位含有	1瓶
溶解液(日本薬局方注射用水)	1 mL	1瓶添付

乾燥HBグロブリン筋注用1000単位「ニヤク」

抗HBs抗体	1,000単位含有	1瓶
溶解液(日本薬局方注射用水)	5mL	1瓶添付

X-6 同一成分・同効薬

[同一成分薬]

ヘブスブリン筋注用200単位・同1000単位 (日本血液製剤機構＝田辺三菱) (乾燥、筋注)

[同効薬]

抗HBs人免疫グロブリン筋注200単位/1mL・同1000単位/5mL「日赤」
(日本血液製剤機構＝日赤) (液状、筋注)

ヘパトセーラ筋注200単位/mL (化血研＝アステラス) (液状、筋注)

ヘブスブリンIH静注1000単位 (日本血液製剤機構＝田辺三菱) (液状、静注)

X-7 国際誕生年月日

1985年(昭和60年)8月22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：22100AMX01498 (乾燥HBグロブリン筋注用200単位「ニヤク」)
22100AMX01499 (乾燥HBグロブリン筋注用1000単位「ニヤク」)

乾燥抗HBs人免疫グロブリンの[乾燥HBグロブリン「ニヤク」]として、1985年8月22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[乾燥HBグロブリン筋注用200単位「ニヤク」]及び[「乾燥HBグロブリン筋注用1000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

[乾燥HBグロブリンニキヤクとして：1986年11月28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

新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用)：

1985年(昭和60年)12月27日

X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- ・HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎予防：

再審査結果通知年月日：1987年9月14日

内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり

- ・新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用)：

再審査結果通知年月日：1990年9月5日

内容：「効能・効果」「用法・用量」は現行の承認内容どおり

再審査結果により「効能・効果」が承認時の「新生児のB型肝炎予防」から

「新生児のB型肝炎予防(原則として、沈降B型肝炎ワクチンとの併用)」に変更さ

れた。

X-12 再審査期間

HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎予防：

1985年(昭和60年)8月22日～1986年(昭和61年)10月24日(終了)

新生児のB型肝炎予防：

1985年(昭和60年)12月27日～1989年(平成元年)4月15日(終了)

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HBs人免疫グロブリン 200単位 1mL 1瓶：6343423X1018

① 乾燥抗HBs人免疫グロブリン 1,000単位 5mL 1瓶：6343423X2014

X-15 保健給付上の注意

1. 「HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防」の目的で使用した場合の取扱い
 保険給付については、下記のとおりですので、その取り扱いについては十分ご注意ください。

汚染の原因	業務上	業務外
適用範囲 1. 負傷し、HBウイルス感染の危険が極めて高いと判断され、縫合、消毒、洗浄等の処置及び本製剤の注射が行われた場合	労災保険適用	健康保険等適用
2. 既存の負傷にHBs抗原陽性血液が付着し、HBウイルス感染の危険が極めて高いと判断され、縫合、消毒、洗浄等の処置及び本製剤の注射が行われた場合	労災保険適用	健康保険等適用

2. 「新生児のB型肝炎予防」の目的で使用した場合の取扱い

1995年4月1日より、下記の診療については健康保険で給付されます。

- (1) HBs抗原陽性の妊婦に対する

- HBe抗原検査

- (2) HBs抗原陽性の妊婦から出生した乳児に対する

- HBs抗原・抗体検査
- 抗HBs人免疫グロブリン投与及びB型肝炎ワクチン接種

(平成7年3月31日付 保険発第53号)

なお、妊婦に対するHBs抗原検査は妊婦健康診査の内容に含めて実施されます。

(平成9年4月1日付 児発第251号)

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) 市田 文弘，他：基礎と臨床， **15**, 6391, 1981.
- 3) 永井 勲，他：診療と新薬， **19**, 2591, 1982.
- 4) 松本 脩三，他：小児科診療， **49**, 1475, 1986.
- 5) 河合 忠：血漿蛋白－その基礎と臨床－， p315, 1977. (医学書院)
- 6) (財)ウイルス肝炎研究財団，編： ウイルス肝炎予防ハンドブック， p144, 1986. (社会保険出版)
- 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.
- 10) 坂本 靖，他：診療と新薬， **23**, 1241, 1986.

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]

	200 単位製剤	1,000 単位製剤
薬価基準収載医薬品コード	6343423X1018	6343423X2014
YJ コード	6343423X1050	6343423X2057
レセプト電算コード	621159001	621159101
HOT(9 桁)番号	111590101	111591801
HOT(13 桁)番号	1115901010102	1115918010102
統一商品コード	123150118	123150125
JANコード	4987123150118	4987123150125
調剤包装単位(GS1-RSS)	04987123505239	04987123505246
販売包装単位(GS1-RSS)	14987123150115	14987123150122
元梱包装単位(GS1-128)	24987123150112	24987123150129