

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF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 抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」
処方せん医薬品^{注)}

生物学的製剤基準

乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン

ANTI-D GLOBULIN for I. M. injection 1000 「NICHYAKU」

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

剤形	注射剤(筋注)
規格・含量	1,000倍(2mL相当量) 1瓶
一般名	和名：乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン 洋名：Freeze-dried Human Anti-D(Rho) 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(平成21年)6月29日 薬価基準収載年月日：2009年(平成21年)6月29日 発売年月日：1977年(昭和52年)6月17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： — —

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.....14
II-2 一般名.....2	VIII-5 慎重投与内容とその理由.....14
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.....16
II-5 化学名(命名法).....2	VIII-8 副作用.....17
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号.....2	VIII-9 高齢者への投与.....17
II-7 CAS登録番号.....2	VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....17
III. 有効成分に関する項目3	VIII-11 小児等への投与.....18
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.....18
III-2 物理化学的性質.....3	VIII-13 過量投与.....18
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).....18
III-4 有効成分の確認試験法.....3	VIII-15 その他の注意.....18
III-5 有効成分の定量法.....4	VIII-16 その他.....19
IV. 製剤に関する項目5	IX. 非臨床試験に関する項目20
IV-1 剤形.....5	IX-1 一般薬理.....20
IV-2 製剤の組成.....5	IX-2 毒性.....20
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21
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.....21
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.....21
IV-6 溶解後の安定性.....6	X-3 薬剤取扱い上の注意点.....21
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化).....6	X-4 承認条件.....21
IV-8 電解質の濃度.....6	X-5 包装.....21
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.....21
IV-10 生物学的試験法.....7	X-7 国際誕生年月日.....21
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法.....7	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号.....21
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.....21
IV-13 力 価.....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.....21
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.....21
IV-15 その他.....7	X-12 再審査期間.....22
V. 治療に関する項目8	X-13 長期投与の可否.....22
V-1 効能又は効果.....8	X-14 薬価基準収載医薬品コード.....22
V-2 用法及び用量.....8	X-15 保険給付上の注意.....22
V-3 臨床成績.....8	XI. 文献23
VI. 薬効薬理に関する項目9	XI-1 引用文献.....23
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.....23
VI-2 薬理作用.....9	XII. 参考資料23
VII. 薬物動態に関する項目10	XII-1 主な外国での発売状況.....23
VII-1 血中濃度の推移、測定法.....10	XIII. 備考23
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

胎児が母親にないRh式血液型の抗原[D (Rho) 抗原:父親から遺伝されたもの]を持っている場合に、母親はその抗原に対する抗体[抗D (Rho) 抗体]を産生することがある。次回妊娠時に、この抗体が胎盤を通過して胎児に移行して胎児の血球[D (Rho) 抗原]との間に抗原-抗体反応を起こし、溶血現象があらわれ、新生児は貧血や黄疸を呈する。これを新生児溶血性疾患といい、重症の場合には胎内で死亡又は流産を起こす。

従来は出生直後の新生児の交換輸血等が、Rh式血液型不適合妊娠における治療法とされ、確たる予防法はなかった。1968年、米国において抗D (Rho) 抗体投与による予防法が考案され、日本国内においても抗D (Rho) 抗体を高力価に含有する「抗D グロブリン-ニヤク」の製造承認が1976年(昭和51年)9月に認められ、1977年(昭和52年)6月に発売した。

さらに、本剤の妊娠28週頃の投与などについて「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」(公知申請)が取り纏められたことに伴い、2011年(平成23年)5月に承認を取得した。

また、2009年(平成21年)6月には医療事故防止のため、販売名を「抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニヤク」」へ変更した。

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て製造された製剤である。

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。)
- ・本剤は高力価の抗D (Rho) 抗体を含有する製剤である。
- ・D (Rho) 因子に未感作のD (Rho) 陰性の妊産婦に筋肉内注射することにより、母親の抗D (Rho) 抗体産生を抑制し、次回妊娠時における新生児溶血性疾患を未然に防止する。
- ・生物学的製剤基準の「乾燥抗D (Rho) 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、HCV 及びヒトパルボウイルスB19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D (Rho) 抗体を含むIgGをCohnの低温エタノール分画法で精製し、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

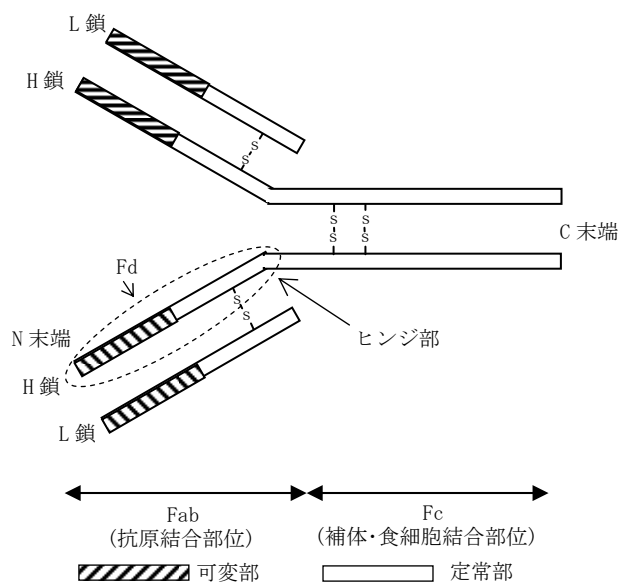
- ①和 名：抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニヤク」
- ②洋 名：ANTI-D GLOBULIN for I. M. injection 1000 「NICHIIYAKU」
- ③名称の由来：高力価の抗D (Rho) 抗体を含有するガンマグロブリン製剤であるので「抗Dグロブリン」と命名し、末尾に投与経路、含量、「ニヤク」を付した。

II-2 一般名

和名：乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン

洋名：Freeze-dried Human Anti-D (Rho) 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

なし

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)

(3) 力価試験

表示に従って溶解し、一般試験法抗D抗体測定法を準用し試験するとき、抗D (Rho) 抗体価は1,000倍以上であり、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

表示に従って溶解し、一般試験法抗D抗体測定法を準用し試験するとき、抗D（Rho）抗体価は1,000倍以上であり、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：1,000倍(2mL相当量) 1瓶

性状：本剤は、白色の凍結乾燥注射剤である。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：6.4～7.6

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

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D(Rho)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	1瓶中
抗D(Rho)抗体	1,000倍(2mL相当量)

本剤の主成分である「抗D(Rho)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。

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。

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質であり、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2ロットの検体を冷所(10±2℃、湿度なりゆき、遮光状態)で45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
N022	0	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	3000
	6	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	3200
	12	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	3200
	24	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	3400
	36	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	3600
	45	白色粉末	無色の澄明な液剤	可視的異物を認めない	3600
N024	0	白色粉末	わずかに白濁した液剤	可視的異物を認めない	3400
	6	白色粉末	わずかに白濁した液剤	可視的異物を認めない	3600
	12	白色粉末	わずかに白濁した液剤	可視的異物を認めない	3200
	24	白色粉末	わずかに白濁した液剤	可視的異物を認めない	3400
	36	白色粉末	わずかに白濁した液剤	可視的異物を認めない	3600
	45	白色粉末	わずかに白濁した液剤	可視的異物を認めない	3200

〔規格〕外観：白色粉末

溶状：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：1000倍以上

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

本剤はプールした血漿より製造されているため、抗D抗体以外の血液型抗体(例えば抗A、抗B抗体又は不規則抗体)を微量に含有することを完全に否定できないが、ABO式血液型に関する抗A、抗B抗体及びRh式血液型の抗C抗体に関する4ロットの成績は下表の通りである。

ロット番号	抗A抗体価	抗B抗体価	抗C抗体価
N026	1倍	2倍	1倍
N027	1倍	1倍	1倍
N028	1倍	検出限界以下	検出限界以下
N029	検出限界以下	検出限界以下	検出限界以下

測定法：クームス試験

IV-10 生物学的試験法

力価試験

表示に従って溶解し、一般試験法抗D抗体測定法を準用し試験するとき、抗D (Rho) 抗体価は1,000倍以上であり、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

(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)

(3)力価試験

表示に従って溶解し、一般試験法抗D抗体測定法を準用し試験するとき、抗D (Rho) 抗体価は1,000倍以上であり、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-12 製剤中の有効成分の定量法

力価試験

表示に従って溶解し、一般試験法抗D抗体測定法を準用し試験するとき、抗D (Rho) 抗体価は1,000倍以上であり、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-13 力 価

表示に従って溶解し、一般試験法抗D抗体測定法を準用し試験するとき、抗D (Rho) 抗体価は1,000倍以上であり、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

D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。

◇分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合

◇妊娠28週前後

従来より承認されていた分娩後 72 時間以内の本剤投与に加え、妊娠 28 週前後にも本剤を投与することや、流産後や人工妊娠中絶後等、D(Rho)因子による感作リスクのある場合に本剤を投与することが、D(Rho)因子の感作の抑制において有用であることが国内外のガイドライン^{2,3,4)}で推奨されていると共に、海外で広く承認されている。

このような状況を踏まえ、本剤について「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」(公知申請)が取り纏められ、平成 22 年 10 月 29 日の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて承認事項一部変更承認申請が可能であると判断されたことに基づき承認申請を行い、2011 年(平成 23 年)5 月 20 日付で承認を取得した。

V-2 用法及び用量

本剤は、1 瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

◇分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後又は腹部打撲後：
72 時間以内に本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。

◇妊娠 28 週前後：
本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。

V-3 臨床成績

①臨床効果

該当資料なし

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

⑤治療的使用

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

胎児又は新生児のD(Rho)陽性赤血球抗原がD(Rho)陰性の母体に移行し、抗D(Rho)抗体が産生される前に本剤を筋肉内投与することにより、D(Rho)陰性妊産婦の母体血中に移行したD(Rho)陽性赤血球を破壊しD(Rho)感作を防止する。これにより、次回妊娠時の新生児溶血性疾患の発症を防ぐことができる。^{5,6,7)}

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

胎児赤血球1mLを中和するのに必要な抗D (Rho)抗体量は20 μ gである。⁸⁾

通常分娩時の経胎盤血液移行量は0.5mLであるので、本剤1瓶で充分と考えられるが、母体への胎児赤血球移行量と抗D抗体投与量についてはTovey⁹⁾が下表のように報告している。

母体への胎児赤血球移行量と本剤投与量について	
胎児赤血球移行量 (mL)	抗D (Rho)抗体投与量 (μ g)
0～ 1	100
1～ 8	200
8～12	300
12～16	400
16～20	500
20～24	600
24～28	700
28～32	800
32～36	900
36～40	1000

本剤1,000倍(2mL相当量)/瓶は、250 μ gの抗D (Rho)抗体量に相当する。

②最高血中濃度到達時間

該当資料なし

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。¹⁰⁾

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

⑤分布容積

該当資料なし

⑥血漿蛋白結合率

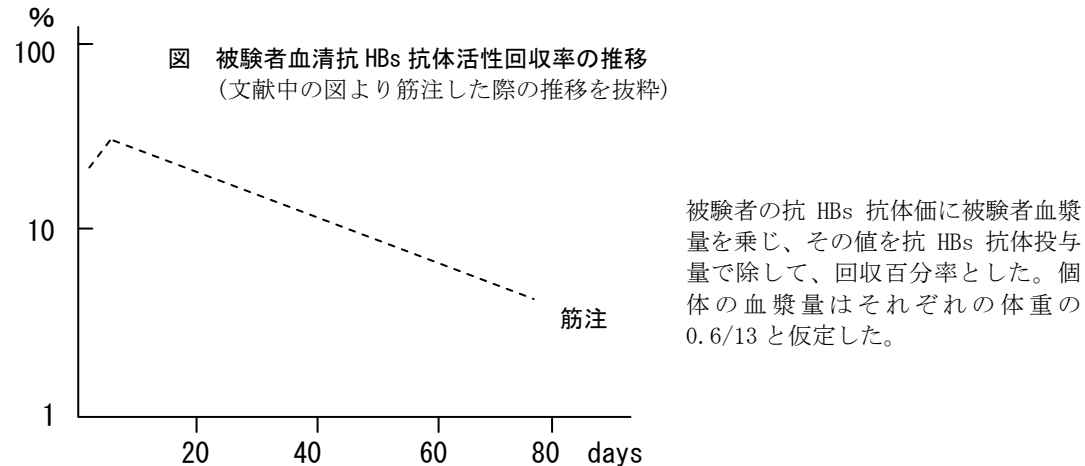
該当しない

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り、血中半減期は約24日であった。¹⁰⁾



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、吸収効率が高いと考えられる。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

本剤の主成分は高分子たん白であるので、血液－脳関門通過性は殆どないと考えられる。

②胎児への移行性

該当資料なし

妊娠中に本剤を投与した場合、母体血清中の受動抗D (Rho)抗体が胎児へ移行する事がある。

Ⅷ-12(2)参照

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髄液には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

通常の人血漿たん白と同様に肝臓、網内系にて分解されると考えられる。¹¹⁾

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¹⁰⁾、数ヵ月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)】

1. D(Rho)陽性の新生児及び妊産婦[本剤を投与すると溶血を起こす可能性がある。]

本剤のD(Rho)陽性者への投与は溶血を起こす可能性があることから、D(Rho)陽性の新生児のみではなくD(Rho)陽性の妊産婦への投与も禁忌として記載した。また、海外の添付文書においても、「禁忌」や「警告及び使用上の注意」等の項目にD(Rho)陽性者に対しての投与を禁止している。

2. 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

(1) 本剤の注射にあたっては、事前に妊産婦のD(Rho)陰性を確認しておくこと。

本剤投与前に妊産婦(婦人)のD(Rho)陰性を確認しておくことが必要であることから記載した。

(2) 本剤は、新生児がD(Rho)陽性である場合、胎児・新生児の父親がD(Rho)陽性である場合、又は父親がD(Rho)陰性であることが不明であり、胎児・新生児もD(Rho)陰性であることが不明の場合も、妊産婦に投与すること。

本剤を投与すべき対象者を明確にするために記載した。

(3) 本剤はD(Rho)因子に未感作のD(Rho)陰性の妊産婦に投与すること。既にD(Rho)因子で感作され、抗D(Rho)抗体を持っている婦人(分娩前の本剤投与により受動抗D(Rho)抗体を持っている婦人を除く)及びD(Rho)陰性の新生児を分娩した婦人には、本剤投与による予防は無効であるため、投与しないこと。

妊産婦(婦人)への投与にあたって投与すべき対象者を明確にするとともに、これまで「禁忌」の項に記載していた本剤を投与しても無効な対象者についても注意喚起するため記載した。

(4) 妊娠28週前後及び妊娠に関連したD(Rho)感作が疑われる場合の妊娠中の投与に加え、新生児がD(Rho)陽性の場合、分娩後にも産婦へ本剤投与を行うこと。

国内外のガイドライン、海外の添付文書記載内容を参考とし、妊産婦(婦人)においてD(Rho)因子の感作の抑制が確実に行われるよう、本剤の投与時期を記載した。

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、HCV及びヒトパルボウイルスB19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、HCV及びヒトパルボウイルスB19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、HBV、HCV、HIVに関してはミニプール血漿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。

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¹²⁾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¹³⁾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¹⁴⁾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	○	○	○
ALT (GPT)		○		
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。

(3) 妊娠後期又は分娩時の胎児母体間出血により、D(Rho)陰性の母親の循環血中に胎児のD(Rho)陽性赤血球が存在した場合には、母親の血液型判定において、誤判定を起こすおそれがある。

海外の添付文書記載を参考に、妊娠後期又は分娩時の胎児母体間出血により母親の血液型判定において誤判定を起こすことがあることを注意喚起するために追記した。

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 ヶ月以上延期すること。	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。

本剤は、D(Rho)陰性の妊産婦に対し、妊娠 28 週頃や出産後などに投与される製剤であることから、生ワクチンと併用される機会は極めて少ないものと考えられるが、2004 年 8 月に取り纏められた、厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業分担研究班「風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究(班長：平原史樹・横浜市立大学大学院医学研究

科教授)」の「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」において、風疹抗体が陰性または低抗体価(HI 価が 16 以下)の産婦には産褥期(産褥 1 週間以内の入院中、もしくは 1 ヶ月健診時)に風疹ワクチンの接種が勧められていることなどから、本剤と生ワクチンが併用される機会が増加しているものと考えられる。

一方、本剤中には他の筋注用人免疫グロブリン製剤に比べれば抗体量は少ないものの、ウイルスに対する中和抗体が含まれており、本剤投与後に生ワクチンを接種した場合、その効果が減弱される可能性がある。

以上のことより、本剤投与後に生ワクチンを接種する場合は、本剤投与後 3 ヶ月間以上延期し、また、本剤投与後 3 ヶ月以内に風疹抗体が陰性または低抗体価(HI 価が 16 以下)の産婦に対して、風疹ワクチンを接種した場合には、血清学的検査により風疹抗体価を確認し、必要により風疹ワクチンの再接種等を検討する。

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 ^{注)}	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。なお、発売以来、2010年2月までに医師等より弊社への副作用症例の報告はない。

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

添付文書に該当する記載なし

VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

本剤は妊産婦に投与する薬剤である。なお、誤ってD (Rho)陽性の新生児に本剤を投与すると溶血を起こす可能性があるため投与しないこと。

Ⅷ-12 臨床検査値結果に及ぼす影響

(1) 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。

(2) 妊娠中に本剤を投与した場合、母体血清中の受動抗D (Rho)抗体により、間接クームス試験が陽性になることがある。また、そのような母体から出生した新生児においては出生時の直接クームス試験で弱い陽性反応を示すことがある。このような場合でも、新生児がD (Rho)陽性であれば分娩後にも本剤を母親に投与すること。

妊娠中の本剤投与により妊産婦の血清中に受動抗D (Rho)抗体が存在する場合や、妊娠中に本剤を投与した母親から生まれた新生児の血清中には母体から移行した抗D (Rho)抗体が存在する場合があります。その場合にはクームス試験結果に影響を及ぼして誤判定を引き起こすことが考えられることから、注意喚起のために記載した。

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) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2) 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) アンプルカット時：

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3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

抗D(Rho)抗体	1,000倍(2mL相当量)含有	1瓶
溶解液(日本薬局方注射用水)	2mL	1管 添付
患者血液型カード(患者携帯用)		1枚 添付

※添付の「患者血液型カード」に必要事項を記入の上、今後の妊娠時に担当の医師へ提示できるように、妊産婦へお渡しください。

X-6 同一成分、同効薬

[同一成分薬]

抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「ヘネス」(日本血液製剤機構＝田辺三菱)

[同効薬]

なし

X-7 国際誕生年月日

1976年(昭和51年)9月13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：22100AMX01500

X-9 薬価基準収載年月日

2009年(平成21年)6月29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

2009年(平成21年)11月2日(適合試験の廃止)

2011年(平成23年)5月20日(妊娠28週頃の投与など追加)

X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当なし

X-12 再審査期間

該当しない

X-13 長期投与の可否

該当しない

X-14 薬価基準収載医薬品コード

① 乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン 1,000倍 (2mL相当量) 1瓶 : 6343407X2015

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－，東京都，医学書院，1977，p174.
- 2) EMEA Guidline on the core SPC for Human ant-D immunoglobulin for intravenous use
-Revision1. : 3-4, 2007.
- 3) Hartwell EA. : Am J Clin Pathol, **110**, 281, 1998.
- 4) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会：日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会産婦人科診療
ガイドライン産科編：62-65, 2008.
- 5) 白川 光一：免疫と疾患，**8**, 243, 1984.
- 6) 白川 光一：産婦人科の世界，**21**, 873, 1969.
- 7) 遠山 博，編：輸血学，東京都，中外医学社，1978，p414.
- 8) 荒川 公秀：産婦人科MOOK,**4**, 214, 1978.
- 9) Tovey L.A.D. : Medical Laboratory Sciences, **39**, 297, 1982.
- 10) 柴田泰生，他：診療と新薬，**19**:464, 1982.
- 11) 河合 忠：血漿蛋白－その基礎と臨床－，東京都，医学書院，1977，p315.
- 12) Lee D.C., et al. :Transfusion, **41**, 449, 2001.
- 13) Houston F., et al. :Lancet, **356**, 999, 2000.
- 14) 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	6343407X2015
YJコード	6343407X2066
レセプト電算コード	621154101
HOT(9桁)番号	111541301
HOT(13桁)番号	1115413010102
統一商品コード	123150194
JANコード	4987123150194
調剤包装単位(GS1-RSS)	04987123505277
販売包装単位(GS1-RSS)	14987123150191
元梱包装単位(GS1-128)	24987123150198