

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

日本薬局方人免疫グロブリン **献血**

特定生物由来製品
処方せん医薬品

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」

Globulin I.M.450mg/3mL-BENESIS

Globulin I.M.1500mg/10mL-BENESIS

剤形	注射剤			
規格・含量	グロブリン筋注 450mg/3mL「ベネシス」： 1瓶(3mL)中 免疫グロブリン G 450mg グロブリン筋注 1500mg/10mL「ベネシス」： 1瓶(10mL)中 免疫グロブリン G 1,500mg			
一般名	和名：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	規格	承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	450mg/3mL 製剤	2009年6月23日 (販売名変更に伴う再承認)	1971年11月25日 (統一名収載)	1970年6月22日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	販売：田辺三菱製薬株式会社 製造販売元：株式会社ベネシス			
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL. FAX.			

本IFは2009年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 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、IF 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 IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF 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 IF の記載事項とはならない。

3. IF 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。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 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「IF 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 IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 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 IF の内容を充実させ、IF 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 IF 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	15. その他	9
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	10
2. 一般名	2. 用法及び用量	10
3. 構造式又は示性式	3. 臨床成績	10
4. 分子式及び分子量		
5. 化学名(命名法)	VI. 薬効薬理に関する項目	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
7. CAS 登録番号	2. 薬理作用	12
III. 有効成分に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 物理化学的性質	2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3. 吸収	14
4. 有効成分の確認試験法	4. 分布	14
5. 有効成分の定量法	5. 代謝	15
	6. 排泄	15
	7. 透析等による除去率	16
IV. 製剤に関する項目	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 剤形	1. 警告内容とその理由	17
2. 製剤の組成	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
3. 注射剤の調製法	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 製剤の各種条件下における安定性	5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 溶解後の安定性	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7. 相互作用	20
8. 電解質の濃度	8. 副作用	22
9. 混入する可能性のある夾雑物	9. 高齢者への投与	22
10. 生物学的試験法	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	11. 小児等への投与	23
12. 製剤中の有効成分の定量法	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 力価		
14. 容器の材質		

13. 過量投与	24
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)	24
15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	25
2. 毒性	25

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	26
2. 貯法・保存条件	26
3. 薬剤取扱い上の注意点	26
4. 承認条件	26
5. 包装	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
9. 薬価基準収載年月日	27
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	27
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	27
12. 再審査期間	27
13. 長期投与の可否	28
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	28
15. 保険給付上の注意	28

XI. 文献

1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	30
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	31
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、人血漿から免疫グロブリン G 画分を精製、濃縮して製剤化した日本薬局方人免疫グロブリンで、感染症の予防及び治療時の免疫グロブリン療法(受動免疫療法)に適用される。製剤中に各種感染症の病原体又はその産生物質に対する抗体を含んでおり、各種抗体量は、多数の人から得た血漿を集めて製造することにより、製品間の抗体含量の変動を少なくするよう配慮している¹⁾。

免疫グロブリン製剤の臨床応用は、1944年にCohnのエタノール分画技術の確立により製剤化への道が開かれ²⁾、我が国では、1953年に当社によって初めて製剤化された。当初、製剤中の人免疫グロブリン含量規格は100mg/mLであったが、1970年に現在の150mg/mLに変更された。

筋注用人免疫グロブリン製剤については、1986年1月に通知された再評価結果に基づき、「効能・効果」及び「用法・用量」が改訂され、「効能・効果」は、「無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用、次のウイルス性疾患の予防及び症状の軽減：麻しん、A型肝炎、ポリオ」とされた。

その後、1989年10月厚生省告示第184号により、「重症感染症における抗生物質との併用」の「効能・効果」について臨時的再評価に指定された。これに係る再評価の審議過程において、当該効能に対する筋注用人免疫グロブリンの薬理作用は否定されるものではないが、医療水準の進歩により、静注用人免疫グロブリン製剤に比較して筋注用人免疫グロブリン製剤の果たす役割が極めて低い状況となっていたこと、また、当該効能に関する文献等から有用性・安全性を確認することが困難であったことなどをふまえ、2001年1月に自主的に当該効能の取り下げ申請を行い現在の「効能・効果」、「用法・用量」となった。

2008年10月には原料を献血由来に変更するとともに、製造方法の一部変更〔製剤組成から保存剤チメロサル除去、製造工程にポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理、60℃、10時間の液状加熱処理の追加及びウイルス除去膜の孔径変更〕に係る承認を受けた。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 本剤は、1mL中に免疫グロブリン G を150mg含有する。
2. 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濃縮されているため、本剤の投与により受動的に抗体が補充され、麻しん、A型肝炎、ポリオの予防、又は症状軽減に有効である。
3. 本剤は 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し、更に HIV-1、HBV 及び HCV についての核酸増幅検査を行った献血者の血漿を原料としている。また、各種病原ウイルスの不活化・除去を目的として、製造工程で

60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜(平均孔径：19nm)によるろ過処理を施している。

更に最終製剤についても HIV-1, HBV, HCV, HAV 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査を実施し陰性を確認している。ただし, 以上のような安全対策を講じても, 血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。

4. 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。重大な副作用としてショックを起こすことがある。また, その他の副作用として発熱, 発疹等の過敏症, 注射部位において疼痛, 腫脹, 硬結があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

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」

(2) 洋名：

Globulin I.M.450mg/3mL-BENESIS
Globulin I.M.1500mg/10mL-BENESIS

(3) 名称の由来：

免疫グロブリン(Immunoglobulin)に由来。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

人免疫グロブリン
(生物学的製剤基準)

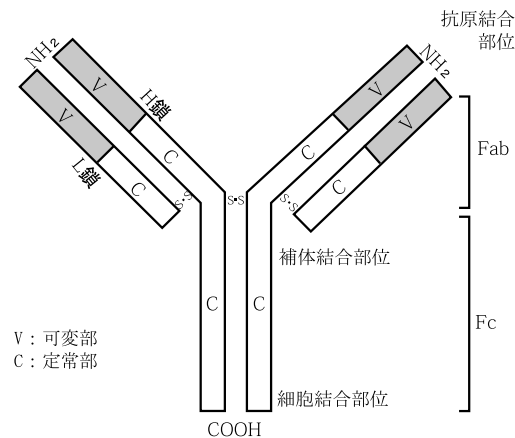
(2) 洋名(命名法)：

Human Normal Immunoglobulin

3. 構造式又は示性式

該当資料なし

〈参考〉免疫グロブリン IgG の構造模型と機能部位



4. 分子式及び分子量

IgG の分子量 : 156,000 ~ 161,000³⁾

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

該当資料なし

(2) 溶解性：

該当資料なし

(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：

該当しない

(6) 分配係数：

該当しない

(7) その他の主な示性値³⁾：

沈降定数(S_{20°)	6.6 ~ 7.2
拡散係数(D_{20°)	4.0
固有粘度(η)	0.060
摩擦係数(f/f_0)	1.38
等電点(pI)	5.8 ~ 7.2
易動度	1.2
吸光係数 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (280nm)	13.8

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

5. 有効成分の定量法

◎ 免疫グロブリン G 含量試験

生物学的製剤基準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し、ヒト正常免疫グロブリン G の易動度を示すたん白質量を定量する。また、生物学的製剤基準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免疫グロブリン G 含量を定量する。

◎ 力価試験

生物学的製剤基準一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

区別 : 注射剤(溶液)

規格 :

		3mL 製剤	10mL 製剤
有効成分 〔1 瓶中〕	免疫グロブリン G	450mg	1,500mg

(ガラス瓶入り)

性状 : 1mL 中に免疫グロブリン G150mg を含有する無色ないし黄褐色の澄明な液剤である。

(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 ~ 7.2
浸透圧比	1 ~ 2 (生理食塩液に対する比)

(3) 酸価, ヨウ素価等 :

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された人免疫グロブリン製剤で, 下記の成分を含有する。

		3mL 製剤	10mL 製剤
有効成分 〔1 瓶中〕	免疫グロブリン G	450mg	1,500mg
添加物 〔1 瓶中〕	グリシン	67.5mg	225mg
	塩化ナトリウム	15mg	50mg
	水酢酸	適量	適量
	乾燥炭酸ナトリウム	適量	適量
備考	免疫グロブリン G は, ヒト血液に由来する。 (採血国 : 日本, 採血の区別 : 献血)		

各製造ロットごとの麻しん抗体価を瓶ラベルに表示している。

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	試験条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	11±1℃	27 ヶ月 (0, 3, 6, 9, 12, 13, 18, 24, 27 ヶ月)	すべての試験項目*1の規格に適合した。
加速試験	25±1℃	6 ヶ月 (0, 2, 4, 6 ヶ月)	すべての試験項目*2の規格に適合した。

*1 試験項目：性状, pH 試験, 不溶性異物検査, 免疫グロブリン G 含量試験(たん白質含量, 純度), 異常毒性否定試験, 同定試験, 麻しん抗体価試験, 不溶性微粒子試験。なお, 異常毒性否定試験と同定試験は, 試験開始時と 13, 27 ヶ月に実施, 不溶性微粒子試験は, 試験開始時と 6, 12, 13, 18, 24, 27 ヶ月に実施した。

*2 試験項目：性状, pH 試験, 不溶性異物検査, 免疫グロブリン G 含量試験(たん白質含量, 純度), 異常毒性否定試験, 同定試験, 麻しん抗体価試験, 不溶性微粒子試験。なお, 異常毒性否定試験, 同定試験並びに不溶性微粒子試験は, 試験開始時と終了月(6 ヶ月)に実施した。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

8. 電解質の濃度

(単位：mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
84.0	0.1	93.7

- ・ 1 ロットの实测データ
- ・ 实测値はロット間で変動する。

9. 混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿たん白

10. 生物学的試験法

生物学的製剤基準 一般試験法の無菌試験法, 異常毒性否定試験法, 発熱試験法, 麻しん抗体価測定法を準用して試験する。

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り試験する。

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

生物学的製剤基準 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。また, 生物学的製剤基準 一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験したたん白量から免疫グロブリン G 含量を求める。

◎ 力価試験

生物学的製剤基準 一般試験法の麻しん抗体価測定法を準用して試験する。

13. 力価

本剤の有効成分は力価表示に該当しない。ただし, 麻しん抗体価含量は人免疫グロブリン G150mg につき 5 単位以上である。

14. 容器の材質

バイアル: 無色透明の硬質ガラス(日局 一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合)

ゴム栓: 塩素化ブチル系ラバー(日局 一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合)

アルミキャップ部: アルミ

キャップ: ポリプロピレン

15. その他

特になし

V. 治療に関する項目

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

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 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 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。

〈参考〉本剤の用量換算表

疾患名	用量	
	人免疫グロブリン 投与量/kg	本剤 投与量/kg
無又は低ガンマグロブリン血症	毎月 100 ～ 300mg	0.67 ～ 2.00mL
麻疹、A 型肝炎及びポリオの予防及び症状の軽減	1 回 15 ～ 50mg	0.1 ～ 0.33mL

3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

該当資料なし

<参考>

1) 無又は低ガンマグロブリン血症⁴⁾

Ohlenschlaege らは、先天性 IgG 欠損症の幼児に人免疫グロブリン 2mL を 6 ～ 7 日毎に 6 ヶ月にわたって投与したところ、血中 IgG 濃度は安定し、全身状態の改善がみられたと報告している。

2) 麻しん⁵⁾

生後 10 ヶ月から 8 歳までの麻疹患児 18 例に対して人免疫グロブリンを投与した結果、著効 3 例 (16.7%)、有効 8 例 (44.4%)、やや有効 4 例 (22.2%) であり、有効率は 83.3% であった。

また、麻疹患児と接触した暴露感染児 6 例に対して人免疫グロブリンを投与し 1 ヶ月から 1 ヶ月半予防効果を観察したところ、全症例とも麻疹の発症はみられなかった。

3) A 型肝炎

Pollok ら⁶⁾は、2,021 名のインド、東南アジア、西インド、南アフリカ等への海外渡航者を対象として、人免疫グロブリン投与群(1,079 名)と非投与群(942 例)に分けてその効果を検討した。その結果、出発 1 週間前に人免疫グロブリンを 750mg 単回投与することにより、投与後 7 ヶ月間は A 型肝炎の発症を防止できたと報告している。

Bianco ら⁷⁾は、A 型肝炎に対する人免疫グロブリンの有効性と安全性について報告された研究報告(症例数：279,715 例)についてメタアナリシスを行った結果、人免疫グロブリンはプラセボ群又は無治療群に比べて A 型肝炎予防効果では 83% (RR:0.17, 95%CI:0.15-0.19)、A 型肝炎暴露後の予防効果では 69% (RR : 0.31, 95%CI : 0.20-0.47)であったと報告している。

(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・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

該当資料なし

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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

- ・ 本剤の作用部位は血中及び感染病巣局所と考えられる。
- ・ 免疫グロブリンは、血中及び感染病巣局所で各種病原体と結合し、免疫殺菌作用、免疫食菌作用、毒素及びウイルスの中和作用などを発現する^{8,9)}。

1) 抗体活性

本剤は、麻しん抗体価 5 単位/mL 以上(人免疫グロブリン G150mg につき麻しん抗体価 5 単位以上)を含有し、また、A 型肝炎ウイルス及び各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性が認められている。

2) オプソニン効果¹⁰⁾

免疫グロブリン G は、食細胞による細菌の貪食作用及び食細胞内での殺菌・消化作用を促進する。

3) 補体共存下の殺菌効果¹¹⁾

本剤は、補体共存下において大腸菌に対する殺菌効果が認められている。

(2) 薬効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

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：

該当資料なし

<参考>

人免疫グロブリン製剤が筋注されると、まず血管外腔のコンパートメントに入るが、免疫グロブリン G は分子量が大きいため急速に拡散することなく、筋注後 4 時間で投与量の約 28% が血管内腔に入り、通常筋注後 2 ～ 4 日の間に血中濃度が投与量の約 40% とピークに達し、半減期は 20 ～ 30 日であるといわれている^{8, 12)}。

Martin Du Pan らは、¹³¹I-人免疫グロブリンを健康成人の臀筋内に 1 回注射し(投与量は 160mg(30 μ Ci))、血中濃度の推移及び注射局所の放射活性を測定した。その結果は、下図のとおり投与後 6 ～ 24 時間で最高血中濃度に達し、¹³¹I-人免疫グロブリンは投与量の 15 ～ 25% であったと報告している¹³⁾。

Smith らが筋注用グロブリン(抗 D 人免疫グロブリン)投与後の血漿中濃度の推移について検討した結果によれば、投与 1 日後に投与量の約 28% を示し、2 ～ 4 日(3.5 日)後に投与量の約 40% と最高血漿中濃度に達したと報告している¹⁴⁾。

(3) 通常用量での血中濃度：

上記参照

(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 :

該当しない

3. 吸収

該当資料なし

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

一般に免疫グロブリン G は血液—胎盤関門を通過することが知られているので¹⁵⁾, 筋肉内投与された本剤も胎盤関門を通過すると考えられる。

(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

<参考>

¹²⁵I- γ -グロブリンを家兎静脈内投与 5 日後の組織移行を検索した結果は次のとおりであった¹⁶⁾。

	¹²⁵ I- γ -グロブリン 放射活性(単位：cpm)
心臓	15,430 (2,818)
肺	39,873 (3,465)
肝臓	157,756 (2,293)
脾臓	3,151 (1,274)
腎臓	25,973 (1,842)
副腎	517
睾丸	8,176 (1,436)
甲状腺	59,323

()内は臓器 1g あたりの放射活性(cpm)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

通常の体内グロブリンと同様に、網内系により代謝され、異化されと考えられる¹⁷⁾。

(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

6. 排泄

(1) 排泄部位：

該当資料なし

<参考>

¹²⁵I- γ -グロブリンを家兔静脈内投与の尿中排泄率を検査した結果、1～2日ではほぼ60～70%が尿中に排泄された¹⁶⁾。

(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
腹膜透析では腹膜の透過性亢進状態(例えば腹膜炎の存在下)では透析液への移行が増加することが考えられる。
- (2) 血液透析：
該当資料なし
本剤の主成分である免疫グロブリン G は分子量 15 ～ 16 万の高分子たん白であり, 血液透析によっては除去されないと考えられる。
- (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

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(原則禁忌を含む)

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

<解説>

人免疫グロブリン製剤投与によりショックを来すことがある。一度ショックを起こした患者に再投与した場合、再度ショック等の過敏症状が起こるおそれと考えられることから、他の人免疫グロブリン製剤と同様に設定した。

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

<解説>

本剤の再投与により過敏症状を来すおそれがあることから、他の人免疫グロブリン製剤と同様に原則禁忌とした。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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。〕
- (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。〕
- (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。〕

<解説>

(1) IgA 欠損の人は先天的に IgA を作らないことから、体内にヒト由来の IgA が入るとこれを異物(抗原)として認識し、抗 IgA 抗体が産生される可能性がある。現在の人免疫グロブリン製剤は微量の IgA を含んでおり、これを投与することによって抗原抗体反応に基づくアレルギー反応を来すおそれがある。

(2)(3) 血液凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢ等の投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある^{a~c)}。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある^{d)}。

ヒトパルボウイルス B19 は、エンベロープ(脂質膜)が無いため有機溶媒/界面活性剤処理での不活化が難しいこと、熱に強く加熱による不活化は容易ではないこと、ウイルス粒子が直径 18 ~ 26nm と小さく、膜(フィルター)による除去が困難であることなど、現在の製造工程での不活化・除去が困難である。

一般に、人がヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を起こす可能性が否定できない。このことから平成 8 年 11 月 11 日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡により、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載された^{e)}。

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：本剤の使用にあたっては、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、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。

(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。更に、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。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、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。

(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。

<解説>

患者への説明

特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている(平成 15 年 5 月 20 日付厚生労働省医薬局安全対策課長通知)。

(1) 1) 本剤は、原料血漿のスクリーニング、製造工程でウイルス不活化・除去処理等を行っているが、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り、感染の可能性を否定できないことから、すべての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。

〈参考〉

製造工程のウイルス不活化・除去能を評価するために、GLP 適合施設である英国の第三者研究機関において、ウイルスプロセスバリデーション試験を実施している。また、献血由来の血漿分画製剤のウイルスマーカー試験の実施状況は次のとおり。

献血由来・血漿分画製剤のウイルスマーカー試験実施状況(2009年9月現在)

試験項目		原料血漿採取段階	ミニプール血漿	プール血漿	最終製品
肝機能関連	ALT	○			
HTLV-I 関連	抗 HTLV-I 抗体	○		○	
梅毒関連	梅毒関連抗体	○			
HIV 関連	抗 HIV-1/2 抗体	○		○	
	HIV-1・RNA ^{注1)}		○	○	○
HBV 関連	HB _s 抗原	○		○	○
	抗 HB _c 抗体	○			
	HBV・DNA ^{注1)}		○	○	○
HCV 関連	抗 HCV 抗体	○		○	
	HCV・RNA ^{注1)}		○	○	○
HAV 関連	HAV・RNA ^{注1)}		○ ^{注2)}		○
ヒトパルボウイルス B19 関連	B19 抗原	○			
	B19・DNA ^{注1)}		○ ^{注2)}		○

備考)

・ 上記試験項目は、(株)ベネシス又は原料供給元である日本赤十字社で実施。

注 1) NAT (核酸増幅検査)により実施。

注 2) コンコエイト-HT 及びフィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」用原料血漿について検査。

- 2) 血漿分画製剤の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 等の伝播リスクを完全には排除できないことから、すべての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。
- (2) 本剤の投与によりショック等が発現するおそれがあるので、本剤投与開始後の経過を十分観察する必要があることから、他の人免疫グロブリン製剤にあわせて設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

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。

<解説>

人免疫グロブリン製剤中には、原料血漿の供血者が保有している各種病原微生物に対する免疫抗体が含有されており、これによって、生ワクチンの効果が干渉されることが考えられる。

筋注用人免疫グロブリンを投与すると麻しんワクチンに対する抗体反応が低下することが知られている。

生ワクチンの接種は、免疫グロブリン製剤投与の14日前、又は免疫グロブリン製剤投与後3ヵ月後に行うよう米国CDC（疾病管理センター）で推奨されている。もし、生ワクチン接種後14日以内に免疫グロブリン製剤を投与しなければならない場合には、免疫グロブリン投与3ヵ月後に生ワクチンを再接種するよう推奨されている^{h~j)}。

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。

1) 重大な副作用と初期症状：

ショック(頻度不明)：ショック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：

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	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：

該当資料なし

(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：

- 1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者は禁忌。
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は原則禁忌。
- 3) IgA 欠損症の患者には慎重に投与すること。〔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。〕

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。

<解説>

高齢者に対する一般的注意として設定した。

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。〕

<解説>

一般に、人がパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には次のような重篤な症状を招く可能性があることから、すべての血漿分画製剤の「使用上の注意」に上記記載をしている。(「慎重投与」(2) (3) の解説を参照)

・妊婦	流産, 胎児水腫, 胎児死亡を起こすことがある。
・溶血性, 失血性貧血の患者	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。
・免疫不全患者, 免疫抑制状態の患者	持続性の貧血を起こすことがある。

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。

<解説>

人免疫グロブリン製剤の低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

<解説>

免疫グロブリン製剤の多くは、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いる。これら免疫抗体には感染性はないものの、梅毒などの抗体検査で陽性を示すことなどが知られている。そこで免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者が上記のように抗体陽性になる可能性があることに関して、昭和 63 年 6 月 16 日付薬安第 64 号により、免疫グロブリン製剤に共通する「使用上の注意」として記載するよう通知された。本剤も、他のグロブリン製剤と同様に記載している。

13. 過量投与

該当しない

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ないこと。

(2) 筋肉内注射：

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) 繰り返し注射する場合には、注射部位をかえ、例えば左右交互に注射するなど行うこと。
- 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、部位を変えて注射すること。

(3) 投与时：

- 1) 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残液は、使用しないこと。
- 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

本剤は、貴重な人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、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

マウス, ラットに対して人免疫グロブリンを尾静脈, 背部皮下及び経口の 3 経路で投与し LD₅₀ について検索した。その結果, 各動物に対する最大投与量を超えても異常は認められず LD₅₀ は算出できなかった。推定 LD₅₀ 値は, 静注では 9.77g/kg 以上, 皮下注射及び経口投与では 15.0g/kg であると推定された¹⁸⁾。

(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

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

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

有効期間：検定合格の日から2年(生物学的製剤基準及び安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

凍結を避け10℃以下に保存

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、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、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。

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

グロブリン筋注 450mg/3mL 「ベネシス」	3mL	1 瓶
グロブリン筋注 1500mg/10mL 「ベネシス」	10mL	1 瓶

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

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

同効薬：

該当しない

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
グロブリン筋注 450mg/3mL 「ベネシス」	2009年6月23日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01044000
グロブリン筋注 1500mg/10mL 「ベネシス」		22100AMX01045000

注) 旧販売名：グロブリン-Wf 承認年月日 2000年3月8日

9. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
グロブリン筋注 450mg/3mL 「ベネシス」 1瓶	1971年11月25日 (統一名収載)
グロブリン筋注 1500mg/10mL 「ベネシス」 1瓶	

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

効能・効果、用法・用量の変更：1986年3月12日(再評価結果をふまえた変更)
 効能・効果、用量・用量の変更：2001年4月10日(重症感染症における抗生物質との併用に関わる効能・効果、用法・用量の削除)

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1986年1月30日(薬発第85号)

内容：総合評価で「有用性が認められる」と判定された。

各適応(効能又は効果)に対する評価判定は以下の通りであった。

<input type="radio"/> 有効であることが実証されているもの ・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
<input type="radio"/> 有効であることが推定できるもの ・重症感染症における抗生物質との併用 ※(注) ・下記のウイルス性疾患の予防及び症状の軽減 ポリオ
<input type="radio"/> 有効と判定する根拠がないもの ・小児の気管支喘息・喘息様気管支炎 ・下記のウイルス性疾患の予防及び症状の軽減 輸血後肝炎, 水痘, 带状疱疹

※(注) 2001年1月自主的に効能取下げ申請を行う。

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

グロブリン筋注 450mg/3mL 「ベネシス」	1 瓶	6343412X1010
グロブリン筋注 1500mg/10mL 「ベネシス」	1 瓶	6343412X1010

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 第 15 改正日本薬局方解説書 廣川書店 2001;C・3239
- 2) Cohn,E.J. et al.:J. Clin. Invest. 1944;23:417-432
- 3) 河合 忠 : 血漿蛋白—その基礎と臨床—,医学書院 1977;174-179
- 4) Ohlenschlaeger , G. et al. : Med. Klin. 1974;69(10):417-422
- 5) 辻 章之 : 診療と新薬 1974;11(10):2080-2082
- 6) Pollock, T. M. et al. : Lancet 1969;1:281-283
- 7) Bianco,E. et al. : Digestive and Liver Disease 2004;36:834-842
- 8) 小林 登 : 治療学 1978;1(1):33-42
- 9) 堀 誠 : medicina 1978;15(6):828-831
- 10) 小室勝利編 : 免疫グロブリン療法,近代出版 1992;132-135
- 11) 中島常隆 他 : ヴェノグロブリン-I 医学文献集 基礎編 I ,医学書房
1980;102-111
- 12) McEvoy, G.K. : AHFS Drug Information 1997;2536-2545
- 13) Martin Du Pan et al. : Blut 1959;5:104-114
- 14) Smith,G.N. et al. : Lancet 1972;1:1208-1212
- 15) Gitlin,D.et al.:Journal of Clinical Investigation 1964;43(10):1938-1951
- 16) 中河原儀三 : 基礎と臨床 1971;5(12):1951-1956
- 17) 河合 忠 : 血漿蛋白—その基礎と臨床—,医学書院 1977;275-277,314-315
- 18) 松本 剛 他 : 基礎と臨床 1971;5(12):1932-1935

2. その他の参考文献

- a) Santagostino, E. et al. : Lancet 1994;343:798
- b) Yee, T.T. et al. : Br. J. Haematol. 1996;93:457-459
- c) Mosquet, B. et al. : Therapie 1994;49:471-472
- d) Saldanha, J. et al. : Br. J. Haematol. 1996;93:714-719
- e) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No.141 1997;7
- f) EMEA : CPMP Position Paper (CPMP/2612/99, October,21 1999)
- g) CPMP/BWP/2517/00 (London ,16,November,2000)
- h) 富樫武弘 : 日本医事新報(3423) 1989;135
- i) 木村三生夫他 : 予防接種のてびき 第 11 版,近代出版 2006;118
- j) CDC : MMWR 2006;55(RR-15):6-8

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

血漿分画製剤であるため輸出は行っていない。

XⅢ. 備考

その他の関連資料