

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 2008 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

ヘブスブリン®IH 静注1000単位 Hebsbulin®IH i.v.1000units

剤形	注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品 処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1 瓶（5mL）中 抗 HBs 抗体 1,000 単位
一般名	和名：ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン 洋名：Polyethylene Glycol-treated Human Anti-HBs Immunoglobulin
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2009年7月1日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2001年7月6日（統一名称収載） 発売年月日：2001年10月22日
開発・製造販売（輸入）・ 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
医薬情報担当者の連絡先	
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX 番号	株式会社ベネシス くすり相談室 TEL：0120-133-189 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

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。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 7

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 9
5. 化学名(命名法) …… 9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 12
3. 注射剤の調製法…………… 13
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 13
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
6. 溶解後の安定性…………… 13
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 13
8. 生物学的試験法…………… 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 14
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 14
11. 力価…………… 14
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 14
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 14
14. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 16

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…………… 19
2. 薬理作用…………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 20
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 21
3. 吸収…………… 21
4. 分布…………… 21
5. 代謝…………… 22
6. 排泄…………… 22
7. 透析等による除去率…………… 23

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…………… 24
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 25
5. 慎重投与内容とその理由…………… 25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 26
7. 相互作用…………… 27
8. 副作用…………… 28
9. 高齢者への投与…………… 29
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 29
11. 小児等への投与…………… 30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 30
13. 過量投与…………… 30
14. 適用上の注意…………… 30
15. その他の注意…………… 31

16. その他	31
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	35
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36

X I. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38

X III. 備考

その他の関連資料	39
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

B型肝炎ウイルス(HBV)による汚染事故後のB型肝炎発症予防対策としては、高力価の抗HBs抗体を含有する人免疫グロブリン(HBIG)製剤とHBワクチンによる方法がある。

HBIG製剤は、HBVの表面抗原に対する抗体である抗HBs人免疫グロブリンを有効成分とする製剤であり、HBVの中和作用によりB型肝炎発症を予防するもので、当初、筋注用の抗HBs人免疫グロブリンが開発された。しかし、B型肝炎発症予防には汚染事故後できるだけ早い時期にHBIG製剤を投与することが望ましいとされているにもかかわらず、筋注用製剤では、投与後の血中HBs抗体価が最高値に達するのに2～4日を要し、抗HBs抗体の血中移行率も低いといった難点が指摘されていた。その後、1988年9月に速やかに血中HBs抗体価を高めるintact型製剤として、静注用の乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリンが開発されるに至った。

一方、乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリンは凍結乾燥製剤であることから、使用時に溶解操作が不要な利便性の高い液状製剤が望まれており、また、製造工程中のウイルス混入に対するより一層の安全対策が課題となっていた。これらのことから、1993年に静注用の乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリンの改良製剤として、本剤の開発に着手した。

本剤は、高濃度の抗HBs抗体を含有するヒト血漿より得られた免疫グロブリンG画分を、更にポリエチレングリコール4000にて処理することにより得られた抗HBs人免疫グロブリンを、製造工程中で液状加熱処理(60℃, 10時間)を加え、長期間安定でより使い易い液状製剤としたもので、1999年12月に製造承認申請を行い、2001年4月に承認を取得し発売した。その後、厚生労働省に対して日本肝移植研究会から本剤の肝移植への効能追加の要望書の提出、臓器移植患者団体連絡会からの本剤の肝移植への保険適用を認めることの要望書の提出などを受け、HBV関連の肝移植に対する本剤の効能追加を目的として、それまで国内外で報告されていたエビデンスをとりまとめ、2006年3月に「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(平成11年2月1日健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知;研第4号・医薬審第104号)」に基づき効能追加に係る製造販売承認事項一部変更申請を行った。承認審査の結果、2008年2月に「HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制」及び「HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制」の効能が追加承認された。

さらに、2011年3月には、ウイルスに対する安全性の更なる向上を目的とした製造方法一部変更承認を取得し、これまで製造工程で使用していたウイルス除去膜を平均孔径35nmから平均孔径19nmへ変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 静注により速やかに高い血中 HBs 抗体価が得られる。
- (2) 液状製剤であるため用時溶解の手間が省け、雑菌汚染の機会が減少する。
- (3) 本剤は HBs 抗原, 抗 HCV 抗体, 抗 HIV-1 抗体, 抗 HIV-2 抗体陰性であることを確認し, 更に HIV-1, HBV, HCV, HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についての核酸増幅検査を行った人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, 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) 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが, 重大な副作用として, ショックを起こすことがある。また, 類薬で急性腎不全があらわれることが報告されている。その他の副作用として, 発疹, 痒痒感, 顔面潮紅, 局所性浮腫等, 血圧降下, AST (GOT)・ALT (GPT) 等の上昇, 悪心・嘔吐, 下痢, 好中球減少, 倦怠感, 発熱, 頭痛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：

ヘブスブリン IH 静注 1000 単位

(2) 洋名：

Hebsbulin IH I.V.1000units

(3) 名称の由来：

Hebs = Hepatitis B surface antigen (HBs 抗原)

bulin = immunoglobulin (免疫グロブリン)

I = intact (天然のままの, 非修飾の)

H : heat (加熱)

HBs 抗原に対する天然のままの(非修飾), 加熱処理した静注用免疫グロブリンに由来。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン
(生物学的製剤基準)

(2) 洋名(命名法)：

Polyethylene Glycol Treated Human Anti - HBs Immunoglobulin

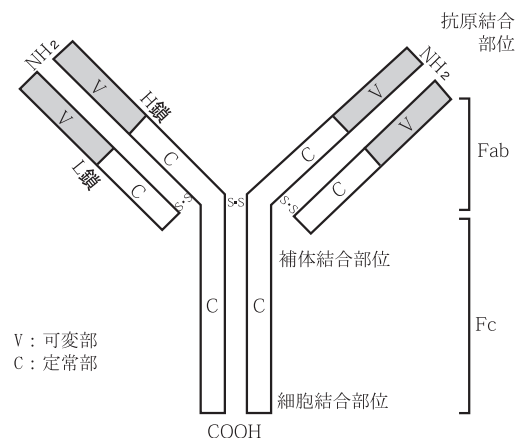
(3) ステム：

該当しない

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

分子式：該当資料なし

分子量：156,000 ～ 161,000¹⁾

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

GB-1134 (開発記号)

静注用, 筋注用を問わず, 抗 HBs 人免疫グロブリン製剤は HBIG (Hepatitis B Immunoglobulin) と略されることが多い。

7. CAS 登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

該当資料なし

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当しない

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(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

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

4. 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を定量する。

◎ 力価試験

生物学的製剤基準 一般試験法の抗 HBs 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 : 1 瓶中に抗 HBs 抗体 1,000 単位を含有(ガラス瓶入り)

性状 : 1mL 中に抗 HBs 抗体 200 単位を含有する無色ないし淡黄色の澄
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	5.0 ~ 6.0
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

該当しない

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ポリエチレングリコール処
理抗 HBs 人免疫グロブリン製剤で, 下記の成分を含有する。

有効成分 〔1 瓶(5mL) 中〕	抗 HBs 抗体	1,000 単位
添加物 〔1 瓶(5mL) 中〕	D-ソルビトール	250mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
備考	抗 HBs 抗体は, ヒト血液に由来する。 (採血国 : 米国, 採血の区別 : 非献血)	

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) 電解質の濃度 :

(単位 : mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
1.6	0.0	3.0

- ・ 1 ロットの実測データ
- ・ 実測値はロット間で変動する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

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	保存条件	保存期間(測定時期)	試験結果
長期保存試験*1	11±1℃	39 ヶ月 (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 39 ヶ月)	すべての試験項目*1の規格に適合した。
加速試験*2	25±1℃ (75±5%RH)	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, 浸透圧比, pH 試験, 免疫グロブリン G 重合体否定試験, 不溶性異物検査, 免疫グロブリン G 含量試験, 無菌試験, 異常毒性否定試験, 血圧降下試験, 発熱試験, 力価試験 (抗 HBs 抗体価), 同定試験。
浸透圧比, 異常毒性否定試験, 血圧降下試験及び同定試験は, 保存 0 ヶ月, 24 ヶ月及び 39 ヶ月に実施。無菌試験及び発熱試験は, 保存 0 ヶ月及び 39 ヶ月のみ実施。

*2 試験項目：性状, 浸透圧比, pH 試験, 免疫グロブリン G 重合体否定試験, 不溶性異物検査, 免疫グロブリン G 含量試験, 異常毒性否定試験, 血圧降下試験, 力価試験 (抗 HBs 抗体価), 同定試験。
浸透圧比, 免疫グロブリン G 含量試験, 異常毒性否定試験, 血圧降下試験及び同定試験は, 保存 0 ヶ月及び 6 ヶ月のみ実施。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

生理食塩液, ソルビトール加電解質液等の中性に近い輸液・補液剤以外の他剤との混合注射を避けること。

8. 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, 発熱試験法を準用して試験する。

9. 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(生物学的製剤基準)。

10. 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。

◎ 力価試験

生物学的製剤基準 一般試験法の抗 HBs 抗体価測定法を準用して試験する。

11. 力価

本剤の単位は国際単位を用いており, 抗 HBs 抗体 1 単位は, 1 IU (国際単位) である。

12. 混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿蛋白

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

コアリング防止のため, 針刺し時はゴム栓の中央○印の部位に針を垂直に挿入すること。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防
2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制
3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制

2. 用法及び用量

本剤は、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

なお、本剤は直接静注するか、又は日本薬局方生理食塩液など中性に近い補液に混じて点滴静注する。直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。

1. 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 1,000 ～ 2,000 単位 (5 ～ 10mL) を使用する。

小児には 1 回 32 ～ 48 単位 (0.16 ～ 0.24mL) /kg 体重を使用する。

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。

2. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制

通常、成人には、無肝期に 5,000 ～ 10,000 単位 (25 ～ 50mL)、術後初期に 1 日当たり 2,000 ～ 10,000 単位 (10 ～ 50mL) を投与する。小児には、無肝期に 100 ～ 200 単位 (0.5 ～ 1mL) /kg 体重、術後初期に 1 日当たり 40 ～ 200 単位 (0.2 ～ 1mL) /kg 体重を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200 ～ 1,000 単位/L 以上を維持するように投与する。

3. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制

通常、成人には、無肝期に 10,000 単位 (50mL)、術後初期に 1 日当たり 10,000 単位 (50mL) を投与する。小児には、無肝期に 200 単位 (1mL) /kg 体重、術後初期に 1 日当たり 200 単位 (1mL) /kg 体重を投与する。術後初期の投与は 7 日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中 HBs 抗体価 200 単位/L 以上を維持するように投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 点滴静注により投与することが望ましい。直接静注する場合はきわめて徐々に行うこと (低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。
- (2) 肝移植患者に対して本剤を大量投与する場合、必要投与量を直接又は生理食塩液等中性に近い補液に混じ、30 分～ 60 分以上かけてシリンジポンプ等を用いて静注するか又は点滴静注し、経過を十分に観察すること。
- (3) 肝移植患者に使用する場合、血中 HBs 抗体価の低下による B 型肝炎再発又は発症を防ぐため患者の状態に応じて適宜血中 HBs 抗体価を測定し、本剤の投与量及び血中 HBs 抗体価の測定間隔を調節すること。特に、血

中 HBs 抗体価に影響を与える因子(術前の HBV-DNA 量, 術中の出血量, 術後の腹水貯留・ドレナージ等)が患者毎に異なっている術後早期並びに患者の肝機能に変化が生じた際には頻回に血中 HBs 抗体価を測定することが望ましい。

<解説>

- (1) 静注用人免疫グロブリン製剤の急速投与により、血圧降下を来すことが報告されていることから設定した。

なお、低・無ガンマグロブリン血症の患者における血圧降下などの副作用発現機序については十分解明されていないが、製剤中の抗体と体内の抗原による炎症性反応の機序が考えられている。すなわち、低・無ガンマグロブリン血症の患者では過剰の遊離抗原が血中に蓄積されるため、急速に本剤を静注すると、急激に抗原抗体複合体が形成され、肥満細胞、好塩基球から種々の酵素が放出されて、炎症性反応が起こることが考えられている。

- (2) 肝移植患者では、「HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防」の適応に比べ、投与量が無肝期、術後初期(術後 1 週間以内)は、成人の場合で 5～10 倍、小児の場合で 4～6 倍を投与することになる。一般的に静注用人免疫グロブリンは、投与量の増加、投与速度が速まると副作用発現が高くなる傾向がみられている。

本剤では、肝移植患者を対象とした臨床試験や薬物動態試験は実施していない。従って、臨床試験データ等に基づいた具体的な投与方法、投与速度を記載することが困難である。そこで、既に我が国の肝移植実施医療機関における本剤の使用実態及び肝移植の適応をもつ海外の静注用 HBIG 製剤添付文書の記載を参考として、本剤が無肝期、術後初期(術後 1 週間以内)に投与する場合は、シリンジポンプ等を用いて緩徐に投与する旨の注意を設定した。

- (3) 肝移植後の B 型肝炎再発・発症を抑制するには、本剤を十分量投与し目標とする維持抗体価を保つことが重要である。移植後の血中 HBs 抗体価は、患者によりばらついていることから、患者の状態に応じて血中 HBs 抗体価を頻回に測定し、本剤の用量を調節することが必要であることから設定した。肝移植後の血中 HBs 抗体価に影響を与える因子として術前の HBV-DNA 量、術中の出血量、術後の腹水貯留・ドレナージ等があり、この様な状態では血中 HBs 抗体価が維持できず、B 型肝炎が再発・発症するおそれがある。このことから、術後の初期から数ヵ月にかけては血中 HBs 抗体価を厳重に管理し、本剤の投与量を調節するよう留意すること。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目)：

該当しない

(2) 臨床効果：

1) HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防

該当資料なし

＜参考＞乾燥ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリンの臨床効果²⁾

HBs 抗原・抗体陰性の医療従事者で、HBs 抗原陽性血液による汚染事故に遭った 475 例 (HBe 抗原陽性が証明された 79 例を含む) に、乾燥ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリンを 5mL 又は 10mL 注射した。その結果、6 ヶ月以上観察し得た 367 例を含め、全例で HBs 抗原の陽性化、肝炎の発症を認めなかった。

2) HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制

該当資料なし

3) HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験³⁾：

対象	健康成人男子 10 例
試験薬	抗 HBs 人免疫グロブリン液状加熱・液状製剤 (1 バイアル中抗 HBs 抗体として 1,000 単位含有) 抗 HBs 人免疫グロブリン非加熱・凍結乾燥製剤 (1 バイアル中抗 HBs 抗体として 1,000 単位含有)
投与方法	2 群に分け、休薬期間を 11 週間とする cross-over 法により実施 2 バイアル (2,000 単位) を 1mL/分の流速で前腕部静脈より投与
検査項目	①身長, 体重, 血圧・脈拍数, 体温, 呼吸数 ②12 誘導心電図 ③自覚症状及び他覚所見 ④医師の診察 ⑤臨床検査 ⑥追跡検査 (7, 35 日目) ⑦抗 HBs 抗体価
結果	脱落した 1 例を除く 9 例において血清中抗 HBs 抗体価の動態を比較検討した結果は次表のとおりであった。 信頼区間法において血清中抗 HBs 抗体価-時間曲線下面積 (AUC ₀₋₃₅) 及び平均滞留時間 (MRT ₀₋₃₅) の差の信頼区間が対照薬の ±20% 以内であることより本剤と対照薬は生物学的に同等と判断された。

健康成人男性 9 人, 単回静脈内投与 (2,000 単位), 平均値 ± SD

	本剤	乾燥ポリエチレングリコール 処理抗 HBs 人免疫グロブリン
AUC ₀₋₃₅ (日・単位/mL)	13.57 ± 2.88	12.70 ± 3.17
MRT ₀₋₃₅ (日)	13.2 ± 0.5	12.8 ± 1.1
t _{1/2} (日)	22.3 ± 3.2	20.8 ± 5.4

* MRT (mean residence time : 平均滞留時間)

3) 豊城隆明：臨床と研究 2000;77(7):1419-1430

(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：

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

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験

(市販後臨床試験)：

該当しない

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：B型肝炎ウイルスの表面抗原(HBs 抗原)

作用機序：血中に入ったB型肝炎ウイルス(HBV)は肝細胞に取り込まれ増殖する。本剤を投与すると、血中に存在しているHBVは肝細胞に取り込まれる前に血流中で抗HBs抗体により中和処理される。なお、HBVが肝細胞に侵入した後では、本剤を受動免疫として投与しても効果は期待できない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

投与直後から作用発現すると考えられる。

「VII-1 血中濃度の推移・測定法」の項を参照のこと。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

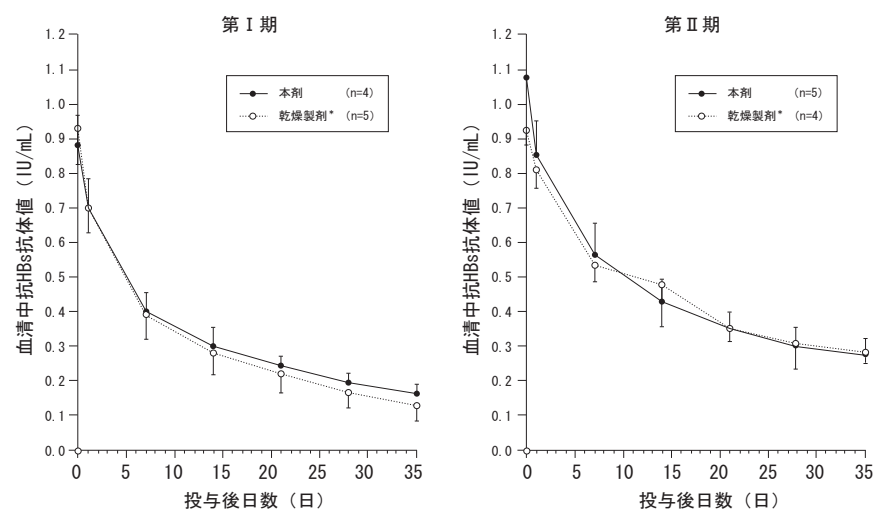
本剤を 10 名の健康成人男性を対象に、乾燥ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリンを対照薬として、cross-over 法による単回静脈内投与を行った。脱落した 1 例を除く 9 例において血清中抗 HBs 抗体価の動態を比較検討した結果は次表のとおりであった。

信頼区間法において血清中抗 HBs 抗体価—時間曲線下面積 (AUC_{0-35}) 及び平均滞留時間 (MRT_{0-35}) の差の信頼区間が対照薬の $\pm 20\%$ 以内であることより本剤と対照薬は生物学的に同等と判断された³⁾。

健康成人男性 9 人, 単回静脈内投与 (2,000 単位), 平均値 \pm SD

	本剤	乾燥ポリエチレングリコール 処理抗 HBs 人免疫グロブリン
AUC_{0-35} (日・単位/mL)	13.57 \pm 2.88	12.70 \pm 3.17
MRT_{0-35} (日)	13.2 \pm 0.5	12.8 \pm 1.1
$t_{1/2}$ (日)	22.3 \pm 3.2	20.8 \pm 5.4

*MRT (mean residence time : 平均滞留時間)



*乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン

図 1 血清中抗 HBs 抗体価の推移

(1) 治療上有効な血中濃度 :

該当資料なし

通常, 血液中の HBs 抗体の抗体価が 10mIU/mL であれば, 感染防御に十分である⁴⁾。なお, 1IU は 1 単位である。

(2) 最高血中濃度到達時間 :

直接静脈内に投与するため, 投与直後に最高血中濃度に達する。

- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：
該当資料なし
- (4) 中毒域：
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：
「ⅤⅢ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと
- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル：
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ：
該当しない
- (4) 消失速度定数：
該当資料なし
- (5) クリアランス：
該当資料なし
- (6) 分布容積：
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：
該当しない

3. 吸収

該当しない(本剤は静注用製剤である)

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性：
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性：

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、静脈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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

(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) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(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

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。(「使用上の注意」の項参照)

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)

- (1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- (2) HBs 抗原陽性者(肝移植施行患者を除く。)

<解説>

(1) 静注用人免疫グロブリン製剤投与により血圧降下、アナフィラキシー様症状を来すことがある。このような症状は、通常投与後 30 分～60 分以内に起こるといわれており、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、他の静注用人免疫グロブリン製剤と同様に設定した。

(2) HBs 抗原陽性者に抗 HBs 人免疫グロブリン(HBIG)製剤を投与した場合、理論的に抗原抗体複合体形成により組織障害を起こす可能性が考えられることから^{a)}、我国では生物学的製剤基準において表示事項として「HBs 抗原陽性者に対して注射してはならない」旨規定されている。

これまで国内外で HBV 関連の肝移植時に HBIG 製剤が使用されているが、HBIG 製剤の HBs 抗原陽性者に対する安全性に関して現時点で特段の問題点は認められていない。

ちなみに、海外の主な HBIG 製剤である BayHepB (Bayer 社; アメリカ)、Hepatect (Biotest 社; ドイツ)、HepaGam B (Cangene; カナダ、アメリカ)では「HBs 抗原陽性者」は禁忌とされておらず、また、使用上の注意に抗原抗体複合体に関する記載もされていない。

そこで、肝移植の現状を勘案し 2008 年 3 月 25 日付生物学的製剤基準の改正により肝移植患者は「禁忌」の対象とされないこととなった。

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、他の静注用人免疫グロブリン製剤と同様に原則禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (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) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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、そこにヒト由来の IgA が入ると逆にこれを異物(抗原)として認識し、抗 IgA 抗体が産生される可能性がある。現在の静注用人免疫グロブリン製剤は微量の IgA を含んでおり、そ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) これまで静注用人免疫グロブリンの投与により急性腎不全を来したとする報告がされていることから(平成 7 年 9 月 1 日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡) ^{b~h)}、本剤も静注用人免疫グロブリンに準じて設定した。
- (3) (4) 血液凝固因子製剤, アンチトロンビンⅢ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 ^{i~k)}。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 ^{l)}。
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^{m)}。

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血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV - 1 抗体、抗 HIV - 2 抗体陰性であることを確認している。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高力価の抗 HBs 抗体を含有する血漿を原料として、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抗 HBs 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、製造工程でのウイルス不活化・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、輸入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。

輸入血由来・血漿分画製剤のウイルスマーカー試験実施状況(2011年7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
梅毒関連	梅毒関連抗体	○ ^{注2)}			
HIV 関連	抗 HIV-1/2 抗体	○	○		
	HIV-1・RNA ^{注1)}		○	○	○
HBV 関連	HBs 抗原	○	○		○
	HBV・DNA ^{注1)}		○	○	○
HCV 関連	抗 HCV 抗体	○	○		
	HCV・RNA ^{注1)}		○	○	○
HAV 関連	HAV・RNA ^{注1)}		○	○	○
ヒトパルボウイルス B19 関連	B19・DNA ^{注1)}		○		○

備考)

・ 上記試験項目は、(株)ベネシス又は原料供給元で実施。

注1) NAT (核酸増幅検査)により実施。

注2) 各ドナーにつき4ヵ月に1度、RPR法で検査。

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、他の静注用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疹ワクチンに対する抗体反応が低下することが知られており、このことは静注用人免疫グロブリン製剤でも同様の作用を示すことを示唆している。

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^{n~p)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用

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、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

急性腎不全(頻度不明)：静注用人免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、尿量減少、クレアチニンの上昇、BUNの上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 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)}		発疹, 痒痒感, 顔面潮紅, 局所性浮腫等
循環器		血圧降下
肝臓		AST (GOT), ALT (GPT)等の上昇
消化器		悪心・嘔吐, 下痢
血液		好中球減少
その他		倦怠感, 発熱, 頭痛

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。

(4) 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

(5) 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

(6) 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、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載している。「慎重投与」(3) (4)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

該当しない

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 号に基づいて、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. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 生理食塩液, ソルビトール加電解質液等の中性に近い輸液・補液剤以外の他剤との混合注射を避けること。
- 2) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれ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)。

(2) 投与時：

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

HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制及び HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制においては、必要に応じて抗ウイルス剤の併用を考慮すること。

<解説>

HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植時においては、海外において HBIG 製剤と抗ウイルス剤の併用で B 型肝炎再発率が低下する傾向が認められている^{9~11)}。しかしながら、国内の主要肝移植実施医療機関では本剤と抗ウイルス剤を併用し良好な成績が得られている施設があるものの、抗ウイルス剤を併用しなくても B 型肝炎の再発が認められていない施設もあり肝移植実施医療機関により治療法は様々な状況である。

一方、HBc 抗体陽性ドナーを用いた肝移植時においては、本剤と抗ウイルス剤を併用することで B 型肝炎発症を抑制することが期待できるものの、一定の見解が得られていないため推奨できるだけの根拠はない。

これらのことから、現時点では肝移植時における抗ウイルス剤との併用については統一した見解・エビデンスはなく一律に推奨はできないものの、文献報告や使用実態をふまえ、必要に応じて抗ウイルス剤の併用も考慮する旨の情報提供を行うこととした。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

ビーグル犬の雌雄に対して、本剤の最大臨床用量である 2,000 単位/人の体重比投与量(成人体重を 50kg と仮定)の 10 倍以上に相当する 500 単位/kg を、大腿静脈内に留置したカテーテルを介して、約 1mL/kg/分の速度で投与し、呼吸・循環器系に対する影響について、乾燥ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン(乾燥製剤)、生理食塩液投与群と比較検討した。

その結果、本剤の投与により投与開始直後より、脈圧、収縮期血圧及び血流量の上昇がみられたが、乾燥製剤及び生理食塩液投与においても同様の変化が認められたことにより、循環器系への容量負荷に伴う非特異的な変化であると考えられた。

また、呼吸数、心拍数及び心電図については特に影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

ラットにおける静脈内単回投与毒性試験の結果は次の表に示すとおりであった。

本剤は、12,000 単位/kg 又は 6,000 単位/kg を尾静脈より 1mL/分/動物の速度で投与し、投与から 14 日目まで観察した⁵⁾。

検査項目	結果
LD ₅₀ 値及び一般状態	観察期間を通じて死亡例は認められず、LD ₅₀ は雌雄とも 12,000 単位/kg 以上と推定された。 一般状態では特記すべき変化は観察されなかった。
体重	雌雄とも順調な推移を示し、生理食塩液群と比較して有意な変化は認められなかった。
病理解剖学的検査	12,000 単位/kg 投与の雄 1 例の肝臓に奇形様結節が認められたが、Fischer-344 系ラットにおいては他の系統に比較して高頻度に自然発生病変として出現することが知られていることから、薬剤に起因した変化ではないものと考えられた。これ以外特記すべき変化は認められなかった。
病理組織学的検査	12,000 単位/kg (臨床用量の約 300 倍) 投与群の肺において、肺胞内に水腫が雌雄各 2 例、胸膜下の肺胞に単核細胞や塩基性細胞の浸潤が雌雄各 1 例、肺胞に異物性の小肉芽腫が雄 1 例にいずれも軽微に認められた。肝臓には中心性の空胞変性が雄 2 例、肝横隔膜面に奇形様結節が雄 1 例にいずれも軽微に認められた。なお、心臓、腎臓及び脾臓には特に変化は認められなかった。

(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：

(抗原性試験)

本剤が乾燥ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリンと異なる新たな抗原性を発現する可能性はないものと判断された⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：ヘブスブリン IH 静注 1000 単位
特定生物由来製品
処方せん医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること
- (2) 有効成分：抗 HBs 抗体 生物由来成分

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定合格の日から 3 年(生物学的製剤基準及び安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

凍結を避け 10℃以下に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

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。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヘブスブリン IH 静注 1000 単位 5mL 1 瓶

7. 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
ラベル：合成紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン
抗 HBs 人免疫グロブリン

9. 国際誕生年月日

2001 年 4 月 4 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2009 年 7 月 1 日 (販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22100AMX01668000

注) 旧販売名：静注用ヘブスブリン-IH 承認年月日：2001 年 4 月 4 日

11. 薬価基準収載年月日

2001 年 7 月 6 日 (統一名収載)

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2008 年 2 月 29 日

効能・効果の追加：「HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制」及び「HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制」

用法・用量の追加：上記「効能・効果」に係る「用法・用量」の追加

13. 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(再審査対象外)

14. 再審査期間

該当しない(再審査対象外)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ヘブスブリン IH 静注 1000 単位	114506902	6343436A1012	621450602 (640453163)

17. 保険給付上の注意

「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保険給付については、下記のとおりであるので、その取扱いについては十分ご留意ください。

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

1. 引用文献

- 1) 河合 忠 : 血漿蛋白—その基礎と臨床—, 医学書院 1977;174-179
- 2) 市田文弘 他 : 基礎と臨床 1988;22(16):5729-5759
- 3) 豊城隆明 : 臨床と研究 2000;77(7):1419-1430
- 4) INFECTION CONTROL '99 別冊-B 「医療従事者の感染対策のための CDC ガイドライン」, 1999;213-215
- 5) 石井俊一郎 他 : 薬理と治療 1998;26(11):1769-1773
- 6) 入江弘之 他 : 薬理と治療 1998;26(11):1775-1781

2. その他の参考文献

- a) 船越 哲 : B 型肝炎の免疫, 医学書房 1982;55,64-65
- b) Schifferli J., et al. : Lancet 1991;337,:457-458
- c) Ahsan N., et al. : Arch. Intern. Med. 1994;154(17):1985-1987
- d) Pasatiempo A.M.G., et al. : J. Rheumatol. 1994;21(2):347-349
- e) Stewart R.R.C. : Vox Sang. 1993;65(3):244
- f) Donat B. : J. Intern. Med. 1992;232(42):376
- g) Tan E.T. : Arch. Neurol. 1993;50(2):137-139
- h) Cantu T.G., et al. : Amer. J. Kidney Dis. 1995;25(2):228-234
- i) Santagostino E., et al. : Lancet 1994;343:798
- j) Yee T.T., et al. : Br. J. Haematol. 1996;93:457-459
- k) Mosquet B., et al. : Therapie 1994;49:471-472
- l) Saldanha J., et al. : Br. J. Haematol. 1996;93:714-719
- m) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No.141 1997;7
- n) 富樫武弘 : 日本医事新報(3423)1989;135
- o) 木村三生夫他 : 予防接種のてびき 第 11 版, 近代出版 2006;118
- p) CDC : MMWR 2006;55(RR-15):6-8
- q) Dumortier J., et al. : Am. J. Transplan. 2003;3:999-1002
- r) Sousa J.M., et al. : Transplan. Proc. 2003;35:723-724
- s) Honaker M.R., et al. : Transpl. Infec. Dis. 2002;4:137-143
- t) Han S.B., et al. : Liver Transpl. 2000;6:741-748

X II. 参考資料

1. 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類とは異なる。なお、オーストラリア分類については、分類分けされていない。

【使用上の注意】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。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2008 年 4 月) ※

※米国の添付文書[Nabi-HB, 2008 年 4 月改訂]より

FDA:C

RISK CANNOT BE RULED OUT. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載はない。

出典	記載内容
米国の添付文書※ (2008 年 4 月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established for Nabi-HB. However, the safety and effectiveness of similar hepatitis B immune globulins have been demonstrated in infants and children.

※米国の添付文書[Nabi-HB, 2008 年 4 月改訂]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料