

※※2013年4月改訂(第10版 再審査結果に基づく改訂)
 ※2010年12月改訂(第9版 副作用の改訂)

生物由来製品、劇薬
 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

免疫抑制剤

ゼットブリン®点滴静注液 100mg ※※

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン 100mg含有注射液 (バイアル) Anti-human T-lymphocyte immunoglobulin, rabbit 100mg. injectable solution (vial)

貯 法：しゃ光して、2～8℃で保存（凍結をさける）。
 使用期限：2年 外箱・バイアルラベルに表示。

日本標準商品分類番号	
8 7 6 3 9 9	
承認番号	22000AMX02040000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2001年4月
再審査結果	2013年4月

Zetbulin® I.V. drip 100mg

- 【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)
- (1)本剤又は他のウサギ血清製剤投与歴のある患者
 [ショックを起こすおそれがある。]
 - (2)本剤による皮内テストで陽性と判定された患者
 [〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の(2)項参照]
 - (3)重篤な感染症のある患者
 [本剤の免疫抑制作用により病状を悪化させるおそれがある。]
 - (4)妊婦又は授乳婦
 [6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]
 - (5)弱毒生ワクチンを投与中の患者
 [3.相互作用の項参照]

- 【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)
- (1)悪性腫瘍の患者
 - (2)ウイルス感染症の患者
 - (3)細菌感染症の患者
 - (4)真菌感染症の患者
 [(1)～(4)本剤の免疫抑制作用により病状を悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	ゼットブリン点滴静注液100mg		
剤形	注射液 (バイアル)		
有効成分及び含量	抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン	1 mL中	1バイアル 5 mL中
		20mg	100mg
添加物	リン酸二水素ナトリウム、pH調整剤		
pH	3.4～4.0		
浸透圧比	約0.1 (日局生理食塩液に対する比)		
色調・性状	無色の澄明な注射液		

本剤の有効成分はウサギ血液由来成分である。
 本剤の製造工程で、ウシ胎児血清及びウシ乳児血清で培養したヒト由来リンパ芽球(JM細胞株)、ヒト胎盤、ヒト赤血球を使用している。

【効能・効果】

重症・中等症の再生不良性貧血

(効能・効果に関連する使用上の注意)
 本剤は下記の重症度分類による重症又は中等症の再生不良性貧血患者に使用すること。

再生不良性貧血の重症度分類 (①)
 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班

重症	骨髄が低形成で、少なくとも下記の2項目を満たすもの。 顆粒球数 < 500/mm ³ 血小板数 < 20,000/mm ³ 網赤血球数 < 20,000/mm ³
中等症	少なくとも下記の2項目を満たすもの。 ただし、上記の重症に該当するものを除く。 顆粒球数 < 1,000/mm ³ 血小板数 < 50,000/mm ³ 網赤血球数 < 60,000/mm ³
軽症	重症・中等症以外のもの。

【用法・用量】

通常、1日体重1kg当たり0.25mL (抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンとして5mg) を250～500mLの日局生理食塩液で希釈し、4時間以上かけて緩徐に点滴静注する。投与期間は5日間とする。

なお、本剤の耐薬量は患者によって異なるので、用量及び投与期間については注意深い増減が必要である。

また、本剤は罹病期間が短い程、治療効果が得られる可能性が高いので、目安として罹病期間が1年未満の患者を対象とすることが望ましい。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

- (1)本剤の再使用は行わないこと。
 本剤は異種タンパクなので、投与中及び投与後に本剤に対する抗体が産生される場合がある。抗体が存在する場合に、本剤の再使用を行うと効果が低減し、好ましくない副作用が発生する可能性が



ある。

(2)アナフィラキシー等の過敏症状を起こすおそれがあるので、使用に際しては、十分な問診を行うとともに、あらかじめ下記の皮内テストを実施すること。

皮内テスト：本剤を日局生理食塩液で400倍に希釈(50 μg/mL)し、その0.02mLを皮内に注射して15分後、注射部位に平均直径20mm以上の紅斑又は9 mm以上の膨疹が生じた場合、又はショック等のアレルギー症状が生じた場合には陽性と判定する。なお、対照として、もう一方の腕に同量の日局生理食塩液を同じ方法で実施し比較する。

(3)本剤の点滴静注は、4時間以上かけて緩徐に行うこと。なお、特に**投与開始時**には、過敏反応等の副作用発現に十分注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)アレルギー素因のある患者
- (3)肝障害のある患者〔肝機能を悪化させるおそれがある。〕
- (4)腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (5)高齢者〔5. 高齢者への投与の項参照〕
- (6)小児等〔7. 小児等への投与の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は免疫抑制療法と再生不良性貧血患者の管理を十分に行える施設で豊富な経験を有する医師が使用すること。
- (2)ショック等重篤な副作用が起こる可能性があるため、投与前にショック症状発現時の救急処置対策を考慮しておくこと。投与中は注意して使用し、医師が経過を十分観察する。ショック症状があらわれた場合には速やかに投与を中止し適切な救急処置をとること。
- (3)本剤の使用に際しては、投与前に皮内テストを実施すること。〔〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の(2)皮内テストの項参照〕
- (4)本剤の投与前に感染症が認められた場合、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本剤を投与すること。また、本剤のリンパ球障害作用により、投与中並びに投与後に重篤な感染症(ウイルス、細菌、真菌感染症等)が発症する場合があるので、適切な治療を行うこと。
- (5)本剤投与の初期に**インフルエンザ様症状**(発熱・悪寒・頭痛等)があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また、その間は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため、あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また、解熱剤及び抗ヒスタミン剤の併用も本剤の初回投与時に頻発するこれらの症状を軽減する。
- (6)本剤投与時に血小板数が減少し、**出血傾向**が増悪するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
- (7)本剤投与に先立って本剤、ウサギ血清製剤の使用歴がないことを必ず確認すること。
本剤は、異種タンパク(ウサギ免疫グロブリン)であり、本剤による治療は一回限り制限されている。
本剤の再使用を防止するため、同封の**医療機関用治療歴記録用紙**(ブルー色)に、患者名、使用量、使用期間、病院名・科名、担当医師名を記入し、治療歴として保存するとともに、**患者さん用治療歴記録カード**(ピンク色)にも同様の内容を記入し、患者に保管を指示すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
弱毒生ワクチン おたふくかぜ、麻疹、風しん及びこれらの混合ワクチン等	発病するおそれがあるので接種しないこと。	本剤の免疫抑制作用による。

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
免疫抑制剤 シクロスポリン等	過度の免疫抑制による感染症誘発の危険性があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	免疫抑制作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

承認時

調査症例数28例のうち24例(86%)の副作用発現を認めた。主なものは、発熱・熱感18例(64%)、悪寒15例(54%)、関節痛7例(25%)、頭痛7例(25%)、発疹・膨疹6例(21%)、徐脈3例(11%)等であった。

※使用成績調査（再審査申請時）

調査症例数169例中133例(78.7%)、607件の副作用が報告された。主なものは発熱90件(53.3%)、CRP上昇45件(26.6%)、ALT(GPT)上昇38件(22.5%)、血小板減少34件(20.1%)、白血球減少29件(17.2%)、悪寒29件(17.2%)、AST(GOT)上昇28件(16.6%)、関節痛27件(16.0%)、頭痛26件(15.4%)、熱感17件(10.1%)、発疹17件(10.1%)、肝障害16件(9.5%)、浮腫16件(9.5%)、悪心12件(7.1%)、背部痛11件(6.5%)、肺炎7件(4.1%)、貧血7件(4.1%)、脱力感7件(4.1%)、LDH上昇7件(4.1%)、敗血症6件(3.6%)、ビリルビン上昇5件(3.0%)、血圧上昇5件(3.0%)等であった。

(1)重大な副作用

- 1) **ショック(頻度不明)**：アナフィラキシーショック等を起こすことがある。このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※2) **感染症(10.7%)**：本剤の投与により白血球減少の増悪がみられることがあるため、ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症(敗血症、肺炎等)が発現又は増悪することがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※3) **血小板減少(4.6%)**：本剤の投与により、血小板減少があらわれ出血傾向が増悪するおそれがあるので、定期的に血小板数を測定し、異常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）

- 1) **間質性肺炎、肺水腫**：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの投与により、間質性肺炎、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常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) **出血傾向**：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの投与により、紫斑、血尿、鼻血、皮下出血斑、肺出血、消化管出血等の出血傾向があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、出血傾向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) **重篤な肝障害**：抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリンの投与により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼ等の上昇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。
- 4) **急性腎不全**：静注用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、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少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。なお、急性腎不全の危



険性の高い患者においては、投与量及び投与速度を出来るだけ低くすることが望ましい。

※(3)その他の副作用

承認時28例と使用成績調査169例（再審査申請時）における投与期間中及び投与期間終了後の副作用

	投与期間中		投与期間終了後	
	10%以上	10%未満	10%以上	10%未満
過敏症 (注1)	—	膨疹、関節痛、発疹	—	発疹、血清病
発熱及び インフルエンザ様症状 (注2)	発熱、熱感、悪寒、頭痛	戦慄、関節痛、全身倦怠感、背部痛、項部のだるさ、下半身倦怠感、顔面潮紅、腰痛、骨の痛み、脱力感、胸痛・胸内苦悶	発熱、関節痛	腰痛、悪寒、頭痛、背部痛、脱力感、熱感
消化器	—	口腔内の痛み、しゃっくり、腹部膨満感、嘔吐、悪心・嘔気	—	急性肺炎、嘔吐、悪心・嘔気
肝臓	ALT(GPT)上昇	肝障害、AST(GOT)上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	—	肝障害、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇
循環器	—	血圧上昇、動悸、徐脈	—	—
泌尿器	—	—	—	蛋白尿
その他	CRP上昇	冷感、帯状疱疹、浮腫	—	浮腫、CRP上昇、リンパ節腫脹、帯状疱疹

(注1) 過敏症は、副腎皮質ホルモン剤等の併用で軽減される。

(注2) 発熱及びインフルエンザ様症状は、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤及び抗ヒスタミン剤等の併用で軽減される。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 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及び授乳中の婦人には投与しないこと。

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

(1)小児に投与する場合には、慎重に投与すること。

[使用経験が少ない。]

(2)低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。

[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

(1)注射液並びにその他の外観に異常を認めた場合には使用しないこと。

(2)日局生理食塩液以外の製剤と混注しないこと。

(3)本剤には防腐剤が含まれていないので、一部を使用した残液は再使用しないこと。

(4)凍結をさけ2～8℃でしゃ光保存すること。なお、凍結させたものを使用しないこと。

9. その他の注意

(1)類薬を投与した再生不良性貧血患者において、骨髓異形成症候群へ移行したとの報告がある。(2)

(2)腎移植患者において、本剤の投与後に一過性の網赤血球の減少がみられたとの報告がある。(海外)(3)

【薬物動態】

(参考)

カニクイザルに本剤20mg/kgを単回投与し血清中濃度を測定したところ、2相性の減衰曲線を示しながら消失し、その生物学的半減期は α 相で約9時間、 β 相で約15日であった。(4)

	$T_{1/2\alpha}$ (時間)	$T_{1/2\beta}$ (日)
オス	8.0	15.2
メス	9.3	14.7

※※【臨床成績】

承認時および市販後使用成績調査における有効率* (5)(6)

	投与終了 1ヵ月後	投与終了 3ヵ月後	投与終了 6ヵ月後	投与終了 1年後
	承認時	0% (n=13)	0% (n=11)	33% (n=9)
市販後 使用成績調査	4% (n=158)	12% (n=147)	29% (n=137)	41% (n=112)

*効果判定は、厚生省特定特発性造血障害調査研究班の効果判定基準に準じて行った。

【薬効薬理】

1. 細胞障害作用 (in vitro)

ウサギ補体存在下に本剤のヒト末梢血T細胞に対する細胞障害作用を検討した結果、18～67 μ g/mLの範囲で濃度依存的にヒトT細胞を障害し、33.3 μ g/mL以上では90%以上の障害性を示した。(7)

2. 混合リンパ球反応に対する作用 (in vitro)

本剤のT細胞に対する機能抑制作用を混合リンパ球反応(MLR)で検討した結果、1.0～100 μ g/mLの範囲で濃度依存的にMLRを抑制し、30 μ g/mL以上では90%以上の抑制率を示した。(7)

3. 抗体特異性 (in vitro)

本剤の抗体特異性について、13種類の抗ヒト白血球表面抗原モノクローナル抗体を用いた交叉反応阻害試験で検討した結果、本剤には種々のT細胞特異抗原に対する抗体が検出されたが、B細胞抗原に対する抗体は認められなかった。(7)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン

Anti-human T-Lymphocyte Immunoglobulin, Rabbit

本質：ヒト由来の培養Tリンパ芽球(JM細胞株)で免疫したウサギの血清から分離精製した抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリンG

分子量：約150,000

【包装】

100mg / 5 mL × 1バイアル

【主要文献】

- ①高久史磨ほか：厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和58年度研究業績報告書，127，1984
- ②月本一郎：小児の再生不良性貧血から骨髓異形成症候群と骨髓性白血病への移行。日常診療と血液，8(8)：1003，1998
- ③Andreas S. et al.：Transient Pure Red Cell Aplasia Caused by Antilymphoblast Globulin after Cadaveric Renal Transplantation. Transplantation, 51(5)：1018，1991

④中間和浩ほか：抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン（ATG-FS）のカニタイザルにおける単回静脈内持続投与での血中動態試験。社内資料，2000。資料番号 ZBN-S-01

⑤北村聖ほか：再生不良性貧血に対するATG-Fの臨床評価。Pharma Medica, 11(6)：147, 1993

※※⑥篠木誠一ほか：再生不良性貧血の免疫抑制治療におけるゼットブリン点滴静注液100mgの使用成績調査。血液フロンティア, 21(1)：107, 2011

⑦吉井春夫ほか：ATG-Fの免疫抑制作用に関する基礎検討。社内資料，1993。資料番号 ZBN-S-02

・吸引方法



- ①アルミキャップの切り取り部をはがしてゴム栓を露出させる。爪を使う場合は、損傷に注意。
- ②ゴム栓を消毒する。
- ③ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺して吸引する。

〈参考〉ゼットブリン点滴静注液100mg 体重別投与量換算表

1 mL中含量 …………… 20mg
1 バイアル 5 mL中含量 …… 100mg

体重 \ 投与量	1 回量	5 日分
10kg	50mg	250mg
15kg	75mg	375mg
20kg	100mg	500mg
25kg	125mg	625mg
30kg	150mg	750mg
35kg	175mg	875mg
40kg	200mg	1000mg
45kg	225mg	1125mg
50kg	250mg	1250mg
55kg	275mg	1375mg
60kg	300mg	1500mg
65kg	325mg	1625mg
70kg	350mg	1750mg
75kg	375mg	1875mg
80kg	400mg	2000mg
85kg	425mg	2125mg
90kg	450mg	2250mg
95kg	475mg	2375mg

【文献請求先】

主要文献として上記に記載されている資料をご希望の方は下記にご請求ください。

日本臓器製薬 くすりの相談窓口
〒541-0046 大阪市中央区平野町2丁目1番2号
TEL (06) 6233-6085 土・日・祝日を除く 9:00～17:00
FAX (06) 6233-6087
ホームページ <http://www.nippon-zoki.co.jp/>

製 造 Fresenius Biotech GmbH (ドイツ)

製造販売元 **日本臓器製薬株式会社**
大阪市中央区平野町2丁目1番2号