

血漿分画製剤

特定生物由来製品
処方箋医薬品[※]

献血グロブリン注射用2500mg「化血研」

生物学的製剤基準 乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン

承認番号	22100AMX00899
薬価収載	2009年9月
販売開始	1995年1月
再評価結果	2001年8月

貯法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から3年
(最終有効年月日は容器及び外箱に表示)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト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、ヒト血液を原材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)

【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

【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

【組成・性状】

1. 組成

本剤を添付の溶剤で溶解するとき、1 mL中の組成は下記のとおりである。

成分	溶解後1 mL中の含有量
有効成分	ペプシン処理人免疫グロブリンG分画 50mg
※※ 添加物	グリシン 20.0mg
	塩化ナトリウム 10.0mg

本剤の有効成分であるペプシン処理人免疫グロブリンG分画は、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)及びブタの胃粘膜由来成分(ペプシン)を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解するとき澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH	6.4～7.4
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用

【効能・効果に関連する使用上の注意】

重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。

【用法・用量】

本剤は、添付の日局注射用水で溶解して点滴静注するか、又は、徐々に直接静注する。
成人に対しては通常1回2,500mg(50mL)を、小児に対しては通常1回体重1kgあたり50～150mg(1～3mL)を使用する。
本剤は、また胸腔内・髄腔内・脳室内に投与することができるが、この場合通常150mg(3mL)を用いる。

【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) 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。]

2. 重要な基本的注意

【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、本剤の製造に際しては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ものの、ヒトの血液を原材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ができないことを患者に対して説明し、その理解を得よう努めること。

- (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。さらに、プールした試験血漿については、HIV、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(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法により分離精製し、さらに、ウイルス排除を目的としてウイルス除去膜処理を行っているが、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ーイツフェルト・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。

3. 相互作用

【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。

4. 副作用

昭和56年5月から昭和57年3月までに弊所で収集した700例のうち7例(1.0%)に副作用が認められた。内容としては、発疹、発熱、悪寒などであり、いずれも自然に消失するか、ステロイド剤の投与などにより治癒している。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪寒、戦慄、呼吸困難、血圧低下、頻脈等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 無菌性髄膜炎(頻度不明)：大量投与により、無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、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) 重大な副作用(類薬)

急性腎不全(頻度不明)：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、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ¹⁾	蕁麻疹	発熱、局所性浮腫
消化器		嘔吐

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。

5. 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。

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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 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。

9. 適用上の注意

(1) 投与時：

1) 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。

2) 他の製剤との混注は避けること。

(2) 投与速度：

点滴静注によりゆっくり(約2～3mL/分)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。急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(特に無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。

【薬物動態】

本剤についての血中半減期のデータはないが、文献によれば、1～9日とされている¹⁾。

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症：

本剤によって維持療法を実施し、効果を判定しえた1症例における有効率は100%(1例/1例)であった。

2. 重症感染症における抗生物質との併用：

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%(163/265)、対照群47.3%(113/239)であった²⁾。

【薬効薬理】

1. 抗体活性

10,000人以上の健康成人血漿を原料として免疫抗体(IgG)を精製濃縮した製剤で種々の病原微生物に対する抗体を有している。

2. 感染防御作用

マウスを用いて検討した結果、抗生物質を併用すると静注グロブリン単独使用の場合よりも更に高い治療効果を得る

ことが確認されている。

また、株化マクロファージRAW-264を用いてin vitroでの食菌能に及ぼす免疫グロブリンGの作用を調べたところ、免疫グロブリンGのF(ab')₂がIntact IgGと同等に食菌作用を増強することが確認されている³⁾。

3. 組織内移行

ペプシン処理免疫グロブリンGは、Fc部分を切断された分子量約10万(5S)のF(ab')₂が主成分であるため組織内への移行性がすぐれ、有効な抗体を大量かつ急速に感染部位に供給する必要がある重症感染症の治療に適している⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

本剤は免疫グロブリンGのFc部分を酵素により切断し、F(ab')₂を高純度を含む製剤である。

【取扱い上の注意】

【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、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】

2,500mg：1バイアル

溶剤(日局注射用水)50mL、溶解移注針添付

【主要文献】

- (1) Koblet, H., et al. : Vox Sang., **13**, 93(1967)
- (2) 正岡 徹ほか：日本化学療法学会雑誌, **48**, 199(2000)
- (3) 有岡敏和ほか：感染症学雑誌, **56**, 12(1982)
- (4) 川島正次ほか：基礎と臨床, **15**, 5867(1981)

【文献請求先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

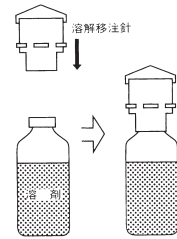
【溶解方法】

本剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

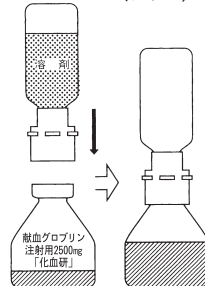
1. 製剤及び溶剤バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。
2. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
3. 添付の溶解移注針のキャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアルにまっすぐにさし込む(図1)。
4. 溶解移注針のキャップをはずした後、溶剤バイアルを逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアルにまっすぐにすばやくさし込む(図2)。
5. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから溶解移注針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
6. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようにゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する(激しく振盪しないこと)。

注：なお、誤って先に製剤バイアルに溶解移注針を取り付けると製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注できません。この場合は、注射器を使用して移注して下さい。

(図1)



(図2)



この製品は献血血液から製造されています。

一般財団法人
化学及血清療法研究所
※製造販売
熊本市北区大窪一丁目6番1号
alfresa
販売 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号