

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

血漿分画製剤

テタノブリン®IH 静注 250 単位

テタノブリン®IH 静注 1500 単位

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

Tetanobulin®IH i.v. 250 units, 1500 units

貯 法：凍結を避け10℃以下に保存

有効期間：検定合格の日から2年(最終有効年月日は瓶ラベル及び外箱に表示)

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	250国際単位	1,500国際単位
承認番号	22100AMX01624	22100AMX01625
薬価収載	2009年 8 月	
販売開始	1998年 3 月	

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)

【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】

		250国際単位製剤 (3.4mL)	1,500国際単位製剤 (20mL)
有効成分 〔1 瓶中〕	破傷風抗毒素	250国際単位	1,500国際単位
添加物 〔1 瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	170mg 適量 適量	1,000mg 適量 適量
性状・剤形	本剤は 1 mL中に破傷風抗毒素75国際単位以上を含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。		
pH	5.0~6.0		
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)		
備考	破傷風抗毒素は、ヒト血液に由来する。 (採血国：米国、採血の区別：非献血)		

【効能・効果】

破傷風の発症予防並びに発症後の症状軽減のための治療に用いる。

【用法・用量】

本剤は点滴注射するか、又は直接静注する。直接静注する場合は、きわめて徐々に行うこと。

破傷風の発症を予防するためには、通常250国際単位を投与する。重症の外傷例には1,500国際単位を投与する。広汎な第Ⅱ度熱傷などの場合は適宜反復投与する。

破傷風の治療においては、軽～中等症例では、1,500～3,000国際単位、重症例では3,000～4,500国際単位を投与する。なお、症状により適宜増量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。

【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) 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。〕

* (5) 遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。〕

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破傷風抗毒素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破傷風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ーンフェルト・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。
- (3) 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。

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 麻しんワクチン おたふくかぜワクチン 風しんワクチン 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

承認までの臨床試験(例数21例)では、副作用は認められなかった。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

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)

急性腎障害(頻度不明)：静注用免疫グロブリンの投与により、急性腎障害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

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発熱、頭重感、嘔吐、痒痒感、顔面潮紅、局所性浮腫、発疹等

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) 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。

【薬物動態】¹⁾

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破傷風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い、血清中抗毒素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抗毒素価-時間曲線下面積(AUC₀₋₃₅)及び平均滞留時間(MRT₀₋₃₅)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。また、本剤と対照薬の血中半減期はそれぞれ22.8±7.5日及び24.7±6.3日であった。

	本剤	乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
AUC ₀₋₃₅ (日・国際単位/mL)	2.30±0.31	2.24±0.51
MRT ₀₋₃₅ (日)	13.1±0.6	12.9±0.3

〈参考〉動物(ラット)における薬物動態²⁾

¹²⁵Iで標識した本剤をラットに静脈内投与後の血中動態について検討した結果は次のとおりであった。

AUC (mg·h/mL)	Vss (mL/kg)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (mg/h/kg)
6.7±0.5	130.5±3.4	2.9±0.9	216.4±11.1	0.4±0.0

【臨床成績】³⁾

破傷風発症予防例(20例)及び破傷風治療例(1例)に本剤を投与した一般臨床試験成績は次のとおりであった。

1. 破傷風の発症予防：

全20例中本剤投与前より既に免疫を獲得していた5例を除いた15例について評価した結果、破傷風潜伏期間を越える投与4週間後においても破傷風発症は認められず、血清中破傷風抗毒素価も投与4週間後でも破傷風発症予防に必要であるとされる0.01国際単位/mL以上を維持していた。

2. 破傷風発症後の治療：

破傷風発症例は重症例であったが、本剤の投与と多岐に及ぶ集中治療を行い、諸症状は次第に改善し治療退院した。

血清中破傷風抗毒素価は投与8週間後においても0.06国際単位/mLと高値を維持した。

なお、臨床試験を行った21例において副作用は認められなかった。

【薬効薬理】

本剤は、破傷風毒素に対するヒト由来の抗体を高力価に含有するため、血中に遊離している破傷風毒素と結合し、速やかに中和させる。

〈生体内抗毒素作用〉⁴⁾

破傷風毒素を皮下投与したマウスに対して、本剤又は乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリンを静脈内投与し、延命、救命効果について比較検討した。その結果、マウスの延命、救命効果において、本剤は乾燥製剤と同等であった。

【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。

【包装】

テタノブリンIH静注250単位 3.4mL 1瓶
テタノブリンIH静注1500単位 20mL 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 東 純一 他：基礎と臨床 1993；27(1)：217-230
- 2) 日本血液製剤機構：内部資料(テタノブリン-IHの血中動態試験)

- 3) 太田宗夫 他：薬理と臨床 1995；5(11)：1987-1994
- 4) 日本血液製剤機構：内部資料(テタノブリン-IHの効力薬理試験)

**2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい。

一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室

〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1

電話 0120-853-560

製造販売元

** **JB** 一般社団法人
日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1

U

