

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2013に準拠して作成

血漿分画製剤

特定生物由来製品
処方箋医薬品

テタノブリン[®]筋注用250単位 Tetanobulin[®] i.M. 250units

剤形	注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 瓶中 破傷風抗毒素 250 国際単位
一般名	和名：乾燥抗破傷風人免疫グロブリン 洋名：Freeze-dried Human Anti-Tetanus Immunoglobulin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月1日 （販売名変更に係る代替新規承認） 薬価基準収載年月日：2009年8月27日（統一名収載） 発売年月日：1967年8月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室 TEL：0120-853-560 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、弊機構休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di/

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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、添付文書で赤枠・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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

電子媒体の IF については、PMDA 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 PMDA 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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 用法及び用量	14
		3. 臨床成績	14
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 一般名	7	2. 薬理作用	16
3. 構造式又は示性式	7		
4. 分子式及び分子量	7	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	8	1. 血中濃度の推移・測定法	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8	2. 薬物速度論的パラメータ	18
7. CAS 登録番号	8	3. 吸収	18
		4. 分布	18
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	19
1. 物理化学的性質	9	6. 排泄	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	7. トランスポーターに関する情報	19
3. 有効成分の確認試験法	9	8. 透析等による除去率	20
4. 有効成分の定量法	9		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	21
1. 剤形	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
2. 製剤の組成	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
3. 注射剤の調製法	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	12	5. 慎重投与内容とその理由	22
5. 製剤の各種条件下における安定性	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
6. 溶解後の安定性	12	7. 相互作用	24
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	8. 副作用	24
8. 生物学的試験法	13	9. 高齢者への投与	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	11. 小児等への投与	26
11. 力価	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	13. 過量投与	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	14. 適用上の注意	27
14. その他	13		

15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

X I. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

X III. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

本剤は、高力価の破傷風抗毒素を含有する人血漿を原料として Cohn の低温エタノール分画法で精製・濃縮し製剤化した乾燥抗破傷風人免疫グロブリン製剤（筋注用製剤）である。破傷風は、嫌気性の破傷風菌 *Clostridium tetani* が外傷部位から感染して神経毒 tetanospasmin を産生し、これが中枢神経系に付着して、主として筋の硬直、腱反射亢進、痙攣を伴う中毒症状を起こす疾患で、一旦発症すると致死率が高く、救急医療が発達した今日においても治療が困難である疾患の一つにあげられる。

そのため、汚染のない小さな創傷を除いて受傷時感染を想定し、適切な予防処置をとるべき疾患とされており、沈降破傷風トキソイド（能動免疫）と抗破傷風人免疫グロブリン（受動免疫）の投与が推奨されている。また、発症後の破傷風トキソイド投与は無効とされているため、可及的速やかに受動免疫を獲得させるためには抗破傷風人免疫グロブリンの投与が必要とされる。

抗破傷風人免疫グロブリン製剤は、1960 年代初めに米国において製剤化され、それまで破傷風の予防と治療における受動免疫療法で使用されていたウマの破傷風抗毒素血清に代わり臨床使用されるようになった。我が国では、当機構が 1967 年 4 月に承認を取得し、1967 年 8 月から発売を開始した。

その後、1993 年に製造工程にウイルス除去膜を導入し、2009 年 6 月には製造方法の一部変更〔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平均孔径を 35nm から 19nm に変更〕に係る承認を有効期間 2 年として取得した。さらに、製造方法変更に伴う長期保存試験の成績に基づき 2012 年 5 月に有効期間延長（2 年→5 年）の一部変更承認を取得した。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1 バイアル（250 国際単位）1 回の筋注で、破傷風発症阻止の最低濃度である 0.01 国際単位/mL の血中濃度が約 4 週間維持される。
- (2) 本剤は凍結乾燥バイアル製剤である。
- (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 HBV、HCV、HIV、ヒトパルボウイルス B19 及び HAV 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、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（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 HBV、HCV、HIV、ヒトパルボウイルス B19 及び HAV について核酸増幅検査を実施し、ウイルスの核酸が検出されないことを確認している。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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照）
- (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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の「8. (2) 重大な副作用と初期症状」を参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

テタノブリン筋注用 250 単位

(2) 洋名：

Tetanobulin I.M. 250units

(3) 名称の由来：

破傷風 (Tetanus) に対する免疫グロブリン (immunoglobulin) に由来。

2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

乾燥抗破傷風人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)

(2) 洋名 (命名法)：

Freeze-dried Human Anti-Tetanus Immunoglobulin

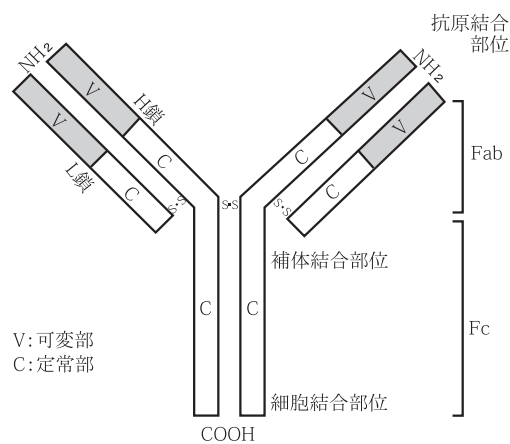
(3) ステム：

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

IgG の分子量：156,000～161,000 ¹⁾

5.化学名（命名法）

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7.CAS登録番号

該当しない

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
吸光度係数 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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量を定量する。

◎ 力価試験

生物学的製剤基準 一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用して測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

区別：注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

規格：1 瓶中に破傷風抗毒素 250 国際単位を含有する（ガラス瓶入り）

性状：白色～淡黄色の凍結乾燥製剤。

本剤を添付溶剤で溶解するとき、わずかに白濁した液剤となる。

(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*	約 2（生理食塩液に対する比）

※本剤 1 瓶を添付溶剤に溶かした水溶液。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素

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乾燥抗破傷風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 瓶中〕	破傷風抗毒素	250 国際単位
添加物〔1 瓶中〕	グリシン	54.75mg
	D-マンニトール	24.4mg
	塩化ナトリウム	14.6mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	0.5mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
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）	

(2) 添加物：

上記（1）項参照

(3) 電解質の濃度：

<参考>

単位（mEq/L）

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
85.7	0.0	90.1

- ・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：

日局 注射用水 2.5mL (アンプル入り)

(5) その他：

該当しない

3.注射剤の調製法

- ・ 添付溶剤で溶解して使用する。
- ・ 溶解時に著しい沈殿が認められるものは投与しないこと。
- ・ 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、一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は使用しないこと。

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℃	63 ヶ月 (0、3、6、9、12、18、24、33、36、 42、48、54、60、63 ヶ月)	全ての試験項目*1に適合した。
加速試験	25±1℃ (75±5%RH)	10 ヶ月 (0、2、4、6、8、10 ヶ月)	全ての試験項目*2に適合した。

*1. 試験項目：性状、浸透圧比、pH 試験、含湿度試験、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、力価試験 (破傷風抗毒素価)、同定試験、不溶性微粒子試験、発熱試験、無菌試験。なお、浸透圧比、免疫グロブリン G 含量試験、異常毒性否定試験及び同定試験は試験開始時と、24、33、63 ヶ月に実施した。また、発熱試験と無菌試験は試験開始時と 33、63 ヶ月に実施した。

*2. 試験項目：性状、浸透圧比、pH 試験、含湿度試験、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、力価試験 (破傷風抗毒素価)、同定試験、不溶性微粒子試験。なお、浸透圧比、免疫グロブリン G 含量試験、異常毒性否定試験及び同定試験は試験開始時と 6、10 ヶ月に実施した。

6.溶解後の安定性

<参考>

本剤を添付溶剤 (日局 注射用水) 2.5mL で溶解し、25℃、24 時間放置した結果は下表のとおりであった。

(1 ロットの試験結果)

試験項目	規格	保存期間	
		溶解直後	24 時間
性状	わずかに白濁した液剤	わずかに白濁した液剤	わずかに白濁した液剤
pH	6.4~7.2	6.77	6.78
破傷風抗毒素価	100 国際単位/mL 以上	121 国際単位/mL	121 国際単位/mL

(注) 一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は再使用しないこと。

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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、破傷風抗毒素価測定法（力価試験）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。

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とき、総たん白質の 90%以上がヒト正常免疫グロブリン G の易動度を示す。

◎ 力価試験

生物学的製剤基準 一般試験法の破傷風抗毒素価測定法を準用して試験する。

11.力価

破傷風抗毒素（抗破傷風人免疫グロブリン）の力価は、IU（国際単位）で表示される。

12.混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿たん白

13.注意が必要な容器・外観が特殊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心部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

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。

2. 用法及び用量

本剤 1 瓶の内容を添付の溶剤（日局注射用水 2.5mL）で溶解し、筋肉内に注射する。

- (1) 破傷風の潜伏期の初めに用いて破傷風の発症を予防するためには成人において抗毒素 250 国際単位を用いる。
- (2) 破傷風発症後の症状を軽くするための治療用には通常最低、抗毒素 5,000 国際単位以上を用いる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

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、速やかに中和する。(血中の破傷風発症予防レベル 0.01 国際単位/mL 以上の破傷風抗毒素を保持させる²⁾。)

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) マウス生体内における抗毒素作用³⁾

マウスの後肢左大腿部皮下に、毒素 (*Clostridium tetani* Harvard 株を培養して得たもの) 4M.L.D./0.2mL を注射し、1 時間後、18 時間後に本剤を 4.2mL、0.42mL、0.042mL (それぞれ 500、50、5 IU の抗毒素価) を筋注しマウスの生死を確認した。その結果、非投与マウスでは 2 日以内に全例死亡 (5/5) したのに対し、本剤 500IU、50IU の 1 時間後投与群では 100% (5/5) 救命でき、5 IU 投与群での救命率は 40% (2/5) であった。しかし、3 用量の 18 時間後投与群では救命することはできなかった。

2) マウス感染症に対する破傷風予防効果³⁾

破傷風菌培養液 (100 倍希釈液) 0.2mL をマウス後肢大腿部皮下に注射した 18 時間後に本剤 0.42mL (50 IU の抗毒素価) を筋注し、7 日間でマウスの生死を観察した結果、観察期間中にマウスの死亡は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間：

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：

破傷風発症予防に必要な血清中抗毒素価は 0.01 国際単位/mL 以上である。

1 瓶（250 国際単位）1 回の筋注で、約 4 週間、破傷風発症阻止の最低濃度である 0.01 国際単位/mL 以上の血中濃度が維持される⁴⁾。

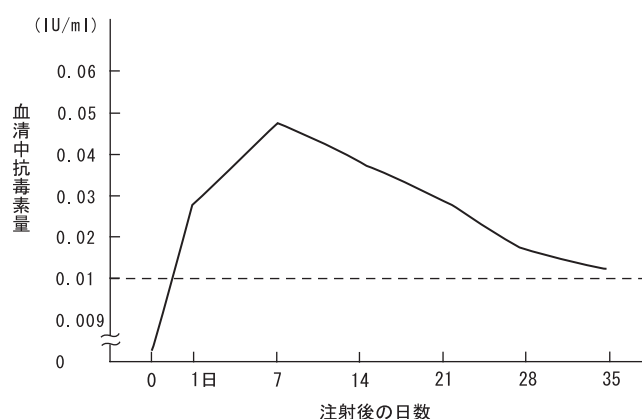


図 破傷風人免疫グロブリン250単位筋注後の血中抗毒素の消長

(2) 最高血中濃度到達時間：

本剤を成人 2 名に対して 2,000 あるいは 3,000 国際単位筋肉内注射したとき、抗体価が極値に達するのに 3~4 日を要した⁵⁾。また、本剤を 36 歳の男子患者に 3000 国際単位投与後の血中抗毒素量の生物学的半減期は 21 日であった⁶⁾。

<参考>

外国人のデータ

抗破傷風人免疫グロブリンの生物学的半減期は約 3~4 週間^{7,8)} とも、24.5~31.5 日⁹⁾ とも報告されている。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

本剤を成人 2 名に対して 2,000 あるいは 3,000 国際単位筋肉内注射したとき、最高血中抗毒素価は 0.2~0.3 国際単位/mL であった⁵⁾。

(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」の「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) 解析方法：
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数：
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ：
該当資料なし
- (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

該当資料なし

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、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

通常の体内免疫グロブリン G と同様に、網内系により代謝され、異化されると考えられる¹⁰⁾。

(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.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8.透析等による除去率

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。

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 万の高分子蛋白であり、血液透析では除去されないと考えられる。

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）

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が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

該当しない

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) 溶血性・失血性貧血のある患者〔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^{11~13)}。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¹⁴⁾。

本剤の製造工程には、ウイルスの不活化・除去に効果のある複数の工程を導入しているが、本剤からのヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

一般に、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基づき全ての血漿分画製剤の使用上の注意にヒトパルボウイルス B19 の記載を追加した¹⁵⁾。

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、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、患者又はその家族等に説明を行い、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 15 日付厚生労働省医薬局長通知）。

- (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、全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 適合施設である第三者研究機関において、ウイルスクリアランス試験を実施している。また、本剤についての感染症関連検査の実施状況は次のとおり。

本剤の感染症関連検査の実施状況（2021 年 10 月現在）

検査項目		原料供給元にて実施		当機構にて実施		
		原料血漿採取段階	ミニプール血漿	ミニプール血漿	原料プール血漿	最終製品
梅毒	梅毒関連抗体	○ ^{注2)}				
HBV	HBs 抗原	○		○		
	HBV-DNA ^{注1)}		○	○	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○		○		
	HCV-RNA ^{注1)}		○	○	○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○		○		
	HIV-RNA ^{注1)}		○	○	○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19-DNA ^{注1)}		○			○
HAV	HAV-RNA ^{注1)}		○	○	○	○
HEV	HEV-RNA ^{注1)}			○	○	○

注 1) NAT（核酸増幅検査）により実施

注 2) 各ドナーにつき 4 ヶ月に 1 度実施

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、全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体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^{16~18)}。

なお、厚生労働省ホームページに掲載されている予防接種ガイドラインによると、不活化ワクチンについてはガンマグロブリン投与患者も接種可能とされており、不活化ワクチンとの相互作用は特段無いものと考えられる。

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。

(2) 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、悪心・嘔吐、発汗、四肢冷感、血圧低下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。

(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。

(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、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。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。（「慎重投与内容とその理由」(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

本剤には供血者由来の各種抗体（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、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの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>

人免疫グロブリン製剤には、多くの献血者（供血者）からの血漿を原料としているため、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。製剤の投与後に梅毒等の抗体が陽性を示すことが知られていることから、人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、人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に通知された。

加えて製剤中には各種自己抗体も含まれており、製剤投与後の血中にこれらの抗体も一時的に検出されることがある。静注用人免疫グロブリン製剤の大量投与を行う効能・効果が追加されたこと等により、製剤投与後に抗 GAD 抗体等の自己抗体が検出されたとする報告を集積している。そのため、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に加えて、自己抗体が含まれることを追記した。本剤の投与後に、一過性に各種感染性の病原体又はその産生物質の他、各種自己抗体の検査で陽性を示す可能性があるため、投与後の臨床診断には注意を要する。

なお、各製剤によって、効能・効果や用法・用量が異なるが、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と同様に、全ての人免疫グロブリン製剤において、製剤中に各種自己抗体が含まれていることを注意喚起することとした。

13.過量投与

該当しない

14.適用上の注意

(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てはならない。

(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) 同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 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) 調製時：

- 1) 溶解時に著しい沈殿が認められるものは投与しないこと。
- 2) 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、一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は再使用しないこと。

(4) アンプルカット時：

添付溶剤の容器は、ワンポイントカットアンプルを使用しているため、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

15.その他の注意

該当しない

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：
該当資料なし
- (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：
該当資料なし
- (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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：特定生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：破傷風抗毒素 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 5 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

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。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

未使用の血漿分画製剤は通常、非感染性廃棄物として扱うが、使用済みの製剤については形状、排出場所、感染症の種類によって感染性廃棄物扱いになるので、環境省作成の「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」に従い取り扱うこと。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

テタノブリン筋注用 250 単位 1 瓶

溶剤（日局 注射用水） 2.5mL 1 管添付

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：

テタノセーラ筋注用 250 単位

破傷風グロブリン筋注用 250 単位「ニチヤク」

同効薬：

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

抗破傷風人免疫グロブリン

9.国際誕生年月日

該当しない

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

承認番号：22100AMX01669000

旧販売名：テタノブリン 承認年月日：1967年4月10日

11.薬価基準収載年月日

2009年8月27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

該当しない

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

14.再審査期間

該当しない

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 (13桁) 番号	薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算コード (統一名レセプトコード)
テタノブリン筋注用 250 単位	1115420080101	6343408X1013	621154207 (646340451)

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

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) McComb, J. A. : New Engl. J. Med. 1964 ; 270 : 175-178
- 3) 土居卓治他：薬理と治療 1981 ; 9(10) : 4045-4049
- 4) 海老沢 功：破傷風, 日本医事新報社 1988 ; 30-32
- 5) 海老沢 功：感染症学雑誌 1981 ; 55(2) : 92-99
- 6) 海老沢 功：Medical Postgraduates 1974 ; 12 : 174-179
- 7) Smolens, J. et al. : J. Pediat. 1961 ; 59 : 899-902
- 8) Ullberg-Olsson, K. et al. : Z Immun-Forsch 1976 ; 151 : 191-201
- 9) Rubinstein, H. M. : Am. J. Hyg. 1962 ; 76 : 276-292
- 10) 河合 忠：血漿蛋白－その基礎と臨床－, 医学書院 1977 ; 275, 314
- 11) Santagostino, E. et al. : Lancet 1994 ; 343 : 798
- 12) Yee, T. T. et al. : Br. J. Haematol. 1996 ; 93 : 457-459
- 13) Mosquet, B. et al. : Therapie 1994 ; 49 : 471-472
- 14) Saldanha, J. et al. : Br. J. Haematol. 1996 ; 93 : 714-719
- 15) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No. 141 1997 ; 7-9
- 16) 富樫武弘：日本医事新報(3423) 1989 ; 135
- 17) 木村三生夫他：予防接種のてびき 第11版, 近代出版 2006 ; 118
- 18) CDC : MMWR 2011 ; 60(RR-2) : 9

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

該当しない

(2) 小児等への投与に関する情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし