

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

添付文書改訂のお知らせ

血漿分画製剤

献血ヴェノグロブリン[®] IH5% 静注

0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

献血ヴェノグロブリン[®] IH10% 静注

0.5g/5mL, 2.5g/25mL, 5g/50mL, 10g/100mL, 20g/200mL

生物学的製剤基準 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

2019年12月

一般社団法人
〔製造販売元〕 **日本血液製剤機構**

このたび、標記製品の製造販売承認事項の一部変更が承認(2019年12月承認)され、「効能・効果」及び「用法・用量」の追加に伴う添付文書改訂を行いました。また、副作用の集積状況に伴う「その他の副作用」の改訂も併せて行いましたので、下記のとおりお知らせいたします。

今後のご使用に際してご留意くださいますようお願い申し上げます。

なお、この度の改訂添付文書を封入した製品をお届けするまでには若干の日数を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しては、ここにご案内いたします改訂内容をご参照下さい。

また、ここでお知らせした内容は、一般社団法人日本血液製剤機構ホームページ「医療関係者向け情報」(<https://www.jbpo.or.jp/med/>)でもご覧いただけます。さらに、「医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)」No. 286 (2020年2月発行)にも掲載される予定です。

今後とも弊機構製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、担当MRまで可能な限り速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

記

■改訂概要

改訂項目		改訂内容
効能・効果 用法・用量		「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に基づく改訂
使用上の注意	(1) 警告(新規)	上記効能・効果追加に基づく追記、改訂
	(2) 用法・用量に関連する使用上の注意	
	(3) 重要な基本的注意	
	(4) 相互作用	
	(5) 副作用	上記効能・効果追加に基づく追記、改訂 副作用の集積状況に伴う改訂
	(6) 小児等への投与	上記効能・効果追加に基づく追記、改訂
その他	臨床成績	
	薬効薬理	
	承認条件	

■「効能・効果」、「用法・用量」の追加に係る一部変更承認に基づく改訂内容

改訂後（ <u>追記箇所</u> ）	改訂前
【効能・効果】 1. ～ 12. 記載省略(変更なし) <u>13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> 「献血ヴェノグロブリンIH 5% 静注 10g/200mL」 1. ～ 11. 記載省略(変更なし) <u>12. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u>	【効能・効果】 1. ～ 12. 記載省略 「献血ヴェノグロブリンIH 5% 静注 10g/200mL」 1. ～ 11. 記載省略
【用法・用量】 「献血ヴェノグロブリンIH5% 静注」 記載省略(変更なし) ・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)： 通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。 ・<u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：</u> <u>通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000 mg (20mL) /kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000 mg (80mL) /kg体重を超えないこと。</u> 「献血ヴェノグロブリンIH10% 静注」 記載省略(変更なし) ・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)： 通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。 ・<u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：</u> <u>通常、人免疫グロブリンGとして、1日あたり1,000 mg (10mL) /kg体重を点滴静注する。ただし、患者の年齢及び状態に応じて適宜減量する。なお、総投与量は4,000 mg (40mL) /kg体重を超えないこと。</u>	【用法・用量】 「献血ヴェノグロブリンIH5% 静注」 記載省略 ・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)： 通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（8mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。 「献血ヴェノグロブリンIH10% 静注」 記載省略 ・ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)： 通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg（4mL）/kg体重を5日間連日点滴静注する。

<改訂理由>

本剤の効能・効果の追加に係る一部変更承認取得に基づき、【効能・効果】及び【用法・用量】を改訂しました。

用法・用量については、20歳以上の抗ドナー抗体陽性の患者を対象として実施した臨床試験での用法・用量を基に設定しています。

なお、臨床試験では7日以内に投与を完了する計画で実施しましたが、日本移植学会が実施した抗ドナー抗体陽性腎移植患者の脱感作療法に関する実態調査¹⁾（以下、実態調査）では投与間隔に幅が認められたことを踏まえて、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に目安として7日間以内に投与する旨を記載しています。

1) 中川 健 他：移植 2019；54（2・3）：169-184

■「使用上の注意」の改訂内容(改訂後の「使用上の注意」全文につきましては、改訂添付文書をご参照ください。)

(1) 警告

改訂後 (_____ 追記箇所)	改訂前
【警告】 <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、腎移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。</u>	記載なし

<改訂理由>

一般的に、移植領域においては専門知識及び技術が不可欠です。本剤を使用する場合も、個々の患者の年齢及び状態に応じて投与量及び投与間隔を調整し、腎移植患者を管理する必要がある、腎移植に精通している医師でないと患者の管理が難しいと考えることから設定しました。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意

改訂後 (_____ 追記箇所)	改訂前
<用法・用量に関連する使用上の注意> (1)～(7)記載省略(変更なし) <u>(8)抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に用いる場合は、本剤は投与開始から7日間以内を目安に投与を完了するが、患者の年齢及び状態に応じて適宜調節すること。</u>	<用法・用量に関連する使用上の注意> (1)～(7)記載省略

<改訂理由>

臨床試験では7日以内に投与を完了する計画であったものの、実態調査では患者の状態、他の薬剤及び療法等が考慮され投与間隔に幅が認められたことを踏まえて、目安として追記しました。

(3) 重要な基本的注意

改訂後 (_____ 追記箇所)	改訂前
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 患者への説明：記載省略(変更なし) (1)～(11) 記載省略(変更なし) <u>(12)本剤を抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作に対して用いる場合、大量投与に伴う水分負荷を考慮し、適切な水分管理を行うこと。</u>	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 患者への説明：記載省略 (1)～(11) 記載省略

<改訂理由>

「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対して本剤を用いる場合、総投与量が最大4,000mg(5%製剤：80mL、10%製剤：40mL)/kg体重と多く、また、腎機能が低下している患者に投与することから、循環負荷による影響が懸念されるため、水分管理に関する注意を追記しました。

(4) 相互作用

改訂後（ <u> </u> 追記箇所）		改訂前	
【使用上の注意】		【使用上の注意】	
3. 相互作用		3. 相互作用	
併用注意(併用に注意すること)		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	薬剤名等	臨床症状・措置方法
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。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群、 <u>腎移植術前脱感作における大量療法(200mg/kg以上)</u> 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること。	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。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)、全身型重症筋無力症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ギラン・バレー症候群に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること。

<改訂理由>

人免疫グロブリン製剤中には各種病原体に対する抗体が含有されていることから、人免疫グロブリン製剤との併用により生ワクチンの効果が得られないおそれがあります。今回追加された用法・用量(1,000mg/kg)が大量療法(200mg/kg以上)に該当し、原則として本剤投与後の生ワクチン接種は6ヵ月以上延期する必要があることから本効能・効果を追記しました。

(5) 副作用

改訂後 (追記変更箇所)	改訂前
【使用上の注意】 4. 副作用 記載省略(変更なし) ・ギラン・バレー症候群： 21例中18例(85.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(33.3%)、異汗性湿疹4件(19.0%)、肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時)。 ・<u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作：</u> <u>17例中11例(64.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(41.2%)、発疹5件(29.4%)、胸部不快感4件(23.5%)であった(承認時)。</u> 記載省略(変更なし)	【使用上の注意】 4. 副作用 記載省略 ・ギラン・バレー症候群： 21例中18例(85.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛7件(33.3%)、異汗性湿疹4件(19.0%)、肝酵素上昇4件(19.0%)であった(承認時)。 記載省略

改訂後（ <u>追記変更箇所</u> ）					改訂前				
(1) 重大な副作用 1) ショック, アナフィラキシー (2.1%) : 記載省略(変更なし) 2) 肝機能障害 (1.0%), 黄疸 (頻度不明) : 記載省略(変更なし) 3) 無菌性髄膜炎 (0.2%) : 記載省略(変更なし) 4) 急性腎障害 (1.0%) : 記載省略(変更なし) 5) 血小板減少 (0.2%) : 記載省略(変更なし) 6) 肺水腫 (頻度不明) : 記載省略(変更なし) 7) 血栓塞栓症 (0.4%) : 記載省略(変更なし) 8) 心不全 (頻度不明) : 記載省略(変更なし) (2) 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。					(1) 重大な副作用 1) ショック, アナフィラキシー (0.1 ~ 5 %未満) : 記載省略 2) 肝機能障害 (0.1 ~ 5 %未満), 黄疸 (頻度不明) : 記載省略 3) 無菌性髄膜炎 (0.1 ~ 5 %未満) : 記載省略 4) 急性腎障害 (頻度不明) : 記載省略 5) 血小板減少 (頻度不明) : 記載省略 6) 肺水腫 (頻度不明) : 記載省略 7) 血栓塞栓症 (頻度不明) : 記載省略 8) 心不全 (頻度不明) : 記載省略 (2) 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。				
頻度 種類	5%以上	0.5 ~ 5% 未満	0.5%未満	頻度不明	頻度 種類	5%以上	0.1 ~ 5% 未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹, 汗疱	蕁麻疹, 顔面潮紅, 局所性浮腫, 痒痒感	全身発赤, 水疱	過敏症 ^{注)}		発疹, 蕁麻疹	顔面潮紅, 局所性浮腫	痒痒感, 全身発赤, 汗疱
精神神経系 ^{注)}		振戦	不穏	痙攣, 傾眠, 意識障害, しびれ	精神神経系 ^{注)}		振戦, 痙攣	傾眠	意識障害, 不穏, しびれ
循環器 ^{注)}		顔色不良, 血圧上昇	四肢冷感	徐脈	循環器 ^{注)}		顔色不良, 四肢冷感	血圧上昇, 徐脈	
肝臓	肝機能検査値の異常 [AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, ALPの上昇等]				肝臓	肝機能検査値の異常 [AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, ALPの上昇等]			
呼吸器			咳嗽, 喘息様症状	低酸素血症	呼吸器			咳嗽	喘息様症状, 低酸素血症
消化器		悪心, 嘔吐	下痢	腹痛	消化器		悪心, 嘔吐, 下痢	腹痛	
血液		白血球減少	好中球減少, 好酸球増多	溶血性貧血	血液			好中球減少	白血球減少, 好酸球増多, 溶血性貧血
その他		頭痛, 発熱, 悪寒・戦慄, 倦怠感, CK (CPK) 上昇	体温低下, 背部痛, ぼてり, 静脈炎	四肢痛, 関節痛, 不機嫌, 血管痛	その他		頭痛, 発熱, 悪寒・戦慄, 体温低下	四肢痛	倦怠感, 関節痛, 背部痛, CK (CPK) 上昇, ぼてり, 不機嫌, 静脈炎
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。					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。				

<改訂理由>

「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」の臨床試験の安全性評価における副作用の発現率は64.7% (11/17例)であり、主な副作用は頭痛5例7件、発疹3例5件、胸部不快感1例4件であったことから、「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対する使用に関連した副作用として追記しました。重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、これまでに実施した臨床試験成績及び使用成績調査結果で算出していましたが、臨床試験成績のみで算出し直しました。併せて、その他の副作用の発現頻度区分も見直しました。

また、これまでに「水疱」、「血管痛」を下記のとおり集積したことから、その他の副作用の過敏症の欄、その他の欄の頻度不明に追記しました。

- ・ 献血ヴェノグロブリン IH5% 静注：「水疱」5例8件、「血管痛」4例4件
- ・ 献血ヴェノグロブリン IH10% 静注：「水疱」1例1件、「血管痛」5例5件

(6) 小児等への投与

改訂後 (_____ 追記箇所)	改訂前
【使用上の注意】 7. 小児等への投与 <u>(1) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> <u>小児等に対する安全性は確立していない。</u> <u>(2) 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作以外の効能・効果</u> <u>低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。</u>	【使用上の注意】 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。

<改訂理由>

「抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作」に対して用いる場合、小児等に対する安全性は確立していないため、小児等に関する注意を追記しました。

■その他の改訂

改訂項目	改訂後 (_____ : 追記箇所)
【臨床成績】	<u>9. 腎移植術前脱感作¹¹⁾</u> <u>抗ドナー抗体が陽性で腎移植前に脱感作が必要な患者(CDC-T陰性かつFCXM-T陽性)のうち、血液浄化療法では十分に脱感作できない患者を対象に、本剤を1日1回1g/kg体重を7日以内に計4回投与した。その結果、主要評価である本剤4回目投与翌日又は中止時におけるFCXM-Tの陰性化率は47.1% (8/17例)であった。また、本剤投与開始4週間後までのFCXM-Tの最終陰性化率は58.8% (10/17例)であった。</u>
【薬効薬理】	<u>9. 抗ドナー特異的抗体に対する脱感作効果¹⁹⁾</u> <u>HLA-A2高感作モデルマウスにおいて、本剤は用量依存的に抗HLA-A2抗体量を減少させ、補体依存性細胞傷害を抑制した。</u>
【承認条件】	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> 1. 川崎病 記載省略(変更なし) 2. 全身型重症筋無力症 記載省略(変更なし) <u>3. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作</u> <u>抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u>

(お問い合わせ先)
一般社団法人
日本血液製剤機構
くすり相談室
専用ダイヤル 0120-853-560
(弊機構営業日の9:00～17:30)

製造販売元
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

JB19-3

2019年12月