

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。

使用上の注意改訂のお知らせ

2016年6月

一般社団法人
〔製造販売元〕 日本血液製剤機構

献血由来血漿分画製剤の使用上の注意改訂について

現在、特定生物由来製品の添付文書には、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について（平成15年5月15日付、医薬発第0515005号）」により「原材料に由来す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」旨を記載することとされており、全ての血漿分画製剤の添付文書の「重要な基本的注意」にその旨を記載しています。

さらに、「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」（平成15年11月7日付、薬食審査発・薬食安発・薬食監発・薬食血発第1107001号）に基づき、2004年2月に「重要な基本的注意」の文面を改訂し、プールした試験血漿を用いてHBV、HCV、HIVの核酸増幅検査（NAT）を実施しているが、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している旨の文言を記載しました。

献血由来の血漿分画製剤の原料血漿を供給している日本赤十字社では、2014年8月から、プールした試験血漿を用いるNATから個別の試験血漿を用いるNAT（個別NAT）に変更されています。今般、この個別NATで試験した血漿から製造した製剤が順次出荷されることとなったため、献血由来の各血漿分画製剤の「重要な基本的注意」の文面を改訂致しましたので、お知らせ致します。

今後とも弊法人製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験された際には、担当MRまでできるだけ速やかにご連絡下さいますようお願い致します。

また、ここでお知らせしました内容は、日本血液製剤機構ホームページ（<http://jbpo.or.jp/>）「医療関係者向け情報」でもご覧いただけます。

さらに、「使用上の注意」の改訂内容は、「医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）」No.250号（6月発行）にも掲載されます。

■「使用上の注意」の改訂内容(4頁以降に改訂後の「使用上の注意」を掲載しておりますので、併せてご参照下さい。)

製品群1：献血アルブミン5%静注「JB」、献血アルブミン25%静注「ベネシス」、献血ヴェノグロブリンIH5%静注、クリスマシンM静注用、グロブリン筋注「JB」、献血トロンビン経口・外用「JB」、ノイアート静注用、ハプトグロビン静注「JB」、フィブリノゲンHT静注用「JB」

改訂後(<u> </u> 改訂箇所)	改訂前(<u> </u> 改訂箇所)
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意(抜粋) (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、抗HTLV-1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。更に、<u>HBV、HCV及びHIV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。</u>	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意(抜粋) (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、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。更に、<u>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。</u>

製品群2：赤十字アルブミン5%静注、献血アルブミン20%静注「JB」、赤十字アルブミン25%静注、献血ポリグロビンN5%静注、献血ポリグロビンN10%静注、クロスエイトMC静注用

改訂後(<u> </u> 改訂箇所)	改訂前(<u> </u> 改訂箇所)
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意(抜粋) (1)本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT (GPT))検査に適合したものである。さらに、<u>HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。</u>	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意(抜粋) (1)本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT (GPT))検査に適合したものである。さらに、<u>HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-RNAについてのプールした試験血漿を用いた核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。</u>

製品群3：抗HBs人免疫グロブリン筋注「JB」

改訂後(<u> </u> 改訂箇所)	改訂前(<u> </u> 改訂箇所)
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意(抜粋) (1) 本剤の原材料となる抗HBs抗体陽性の血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、<u>HBV、HCV及びHIV</u>についての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意(抜粋) (1) 本剤の原材料となる抗HBs抗体陽性の血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、<u>HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-RNA</u>についての<u>プールした試験血漿を用いた</u>核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。

<改訂理由>

- 弊機構が製造販売する献血由来の血漿分画製剤の原料血漿は、日本赤十字社から供給を受けております。従来、これらの原料血漿については、種々の血清学的試験が行われるとともに、HBV、HCV及びHIVについてはプールした試験血漿を用いた核酸増幅検査(いわゆるミニプールNAT)が実施されてきましたが、2014年8月からは、個々の試験血漿について核酸増幅検査(いわゆる個別NAT)が行われるようになりました。今般、この個別NATが行われた原料から製造された血漿分画製剤が順次出荷されることとなったため、上記の新旧対照表にお示しするとおり「プールした試験血漿については、」(製品群1)、「プールした試験血漿を用いた」(製品群2、3)との記載を削除しました。
- (製品群1について) HTLV-Iの表記をHTLV-1に改めました。
- (製品群1について)「HIV-1、HBV及びHCV」、(製品群2、3について)「HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-RNA」を「HBV、HCV及びHIV」に改めました。

〔対象製品〕

- 献血アルブミン 5% 静注 5g/100mL 「JB」、12.5g/250mL 「JB」 *¹
- 献血アルブミン 25% 静注 5g/20mL 「ベネシス」、12.5g/50mL 「ベネシス」 *¹
- 献血アルブミン 20% 静注 4g/20mL 「JB」、10g/50mL 「JB」 *¹
- 赤十字アルブミン 5% 静注 12.5g/250mL *¹
- 赤十字アルブミン 25% 静注 12.5g/50mL *¹
- 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
- 献血ポリグロビン N5% 静注 0.5g/10mL、2.5g/50mL、5g/100mL *¹
- 献血ポリグロビン N10% 静注 5g/50mL、10g/100mL *¹
- クリスマシン M 静注用 400 単位、1000 単位
- グロブリン筋注 450mg/3mL 「JB」、1500mg/10mL 「JB」
- 献血トロンビン経口・外用 5000 単位 「JB」、1 万単位 「JB」
- ノイアート 静注用 500 単位、1500 単位 *²
- ハプトグロビン 静注 2000 単位 「JB」
- フィブリノゲン HT 静注用 1g 「JB」
- クロスエイト MC 静注用 250 単位、500 単位、1000 単位
- クロスエイト MC 静注用 2000 単位
- 抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 200 単位 /1mL 「JB」、1000 単位 /5mL 「JB」 *³

* 1：同時に他の「使用上の注意」の項も改訂しておりますので、別途お届けするお知らせ文書もご参照下さい。

* 2：薬価収載の年月を 2004 年 12 月から 2005 年 2 月に変更しました。

* 3：このたび、抗 HBs 人免疫グロブリン筋注「日赤」の販売名(屋号)を抗 HBs 人免疫グロブリン筋注「JB」に変更致しました。このため、YJコード(個別医薬品コード)、レセプト電算処理システムコード(統一名レセプトコード)が変更になりますが、未だ付番されていませんので、これらについては確定次第ご案内致します。

■献血アルブミン5%静注5g/100mL「JB」、12.5g/250mL「JB」の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2016年5月改訂)

【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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。
- (2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。]
- (2) 心臓障害のある患者[循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。]
- (3) 循環血漿量が正常ないし過多の患者[急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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、抗HTLV-1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。更に、HBV、HCV及びHIV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人アルブミンを精製し、アルブミン濃度5w/v%に調整した製剤であり、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) 血清アルブミン濃度が2.5～3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- (4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- (5) 「血液製剤の使用指針」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 副作用

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、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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) 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、発現した場合は適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		顔面潮紅、蕁麻疹、紅斑、発疹
その他		発熱、悪寒、腰痛

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. 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。

5. 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。〕

6. 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。

7. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液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：

混濁しているものは投与しないこと。

■献血アルブミン25%静注5g/20mL「ベネシス」、12.5g/50mL「ベネシス」の「使用上の注意」
(下線部改訂箇所) (2016年5月改訂)

【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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節するとともに、肺水腫、心不全などの発生に注意すること。なお、本剤50mL(アルブミン12.5g)の輸注は約250mLの循環血漿量の増加に相当する。
- (2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。]
- (2) 心臓障害のある患者[循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。]
- (3) 循環血液量が正常でない過剰の患者[急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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、理解を得るよう努めること。

- (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、抗~~HTLV-1~~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。更に、HBV、HCV及びHIV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人アルブミンを精製し、アルブミン濃度25w/v%に調整した製剤であり、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) 血清アルブミン濃度が2.5～3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- (4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- (5) 「血液製剤の使用指針」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 副作用

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、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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) 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、発現した場合は適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		顔面潮紅、蕁麻疹、 <u>紅斑</u> 、 <u>発疹</u>
その他		<u>発熱</u> 、悪寒、腰痛

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. 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。

5. 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。〕

6. 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。

7. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液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：

混濁しているものは投与しないこと。

■献血アルブミン20%静注4g/20mL「JB」、10g/50mL「JB」の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2016年5月改訂)

【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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節するとともに、肺水腫、心不全などの発生に注意すること。なお、本剤50mL(アルブミン10g)、20mL(アルブミン4g)の輸注はそれぞれ約200mL、80mLの循環血漿量の増加に相当する。
- (2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。]
- (2) 心臓障害のある患者[循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。]
- (3) 循環血漿量が正常ないし過多の患者[急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。
また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。
本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
- 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除去・不活化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に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。
- (2) 血清アルブミン濃度が2.5～3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なるアルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- (4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- (5) 「血液製剤の使用指針(改定版)」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現率が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		顔面潮紅、蕁麻疹、紅斑、発疹
その他		発熱、悪寒、腰痛

注)このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 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。

5. 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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時：

5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外他剤との混合注射を避けること。

(2) 投与时：

1) 混濁しているものは投与しないこと。

2) 凍結した溶液は使用しないこと。

3) 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。]

■赤十字アルブミン5%静注 12.5g/250mLの「使用上の注意」(下線部改訂箇所) (2016年5月改訂)

【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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。
- (2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。]
- (2) 心臓障害のある患者[循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。]
- (3) 循環血漿量が正常ないし過多の患者[急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得よう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。
また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。
本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
- 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除去・不活化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に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。

- (2) 血清アルブミン濃度が2.5～3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なるアルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- (4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- (5) 「血液製剤の使用指針(改定版)」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現率が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		顔面潮紅、蕁麻疹、紅斑、発疹
その他		発熱、悪寒、腰痛

注)このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 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。

5. 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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時：

5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射を避けること。

(2) 投与時：

- 1) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは投与しないこと。
- 2) 凍結した溶液は使用しないこと。
- 3) 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。]

※波下線部()：同時にこの箇所も改訂しておりますので、別途お届けするお知らせ文書をご参照下さい。

■赤十字アルブミン25%静注12.5g/50mLの「使用上の注意」(下線部改訂箇所)(2016年5月改訂)

【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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節するとともに、肺水腫、心不全などの発生に注意すること。なお、本剤50mL(アルブミン12.5g)の輸注は約250mLの循環血漿量の増加に相当する。
- (2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。]
- (2) 心臓障害のある患者[循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。]
- (3) 循環血漿量が正常ないし過多の患者[急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。
また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。
本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
- 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除去・不活化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に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。

- (2) 血清アルブミン濃度が2.5～3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なるアルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- (4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- (5) 「血液製剤の使用指針(改定版)」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現率が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		顔面潮紅、蕁麻疹、紅斑、発疹
その他		発熱、悪寒、腰痛

注) このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 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。

5. 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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時：

5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射を避けること。

(2) 投与時：

- 1) 混濁しているものは投与しないこと。
- 2) 凍結した溶液は使用しないこと。
- 3) 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。]

※波下線部()：同時にこの箇所も改訂しておりますので、別途お届けするお知らせ文書をご参照下さい。

■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の「使用上の注意」(下線部改訂箇所) (2016年5月改訂)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- (2) 遺伝性果糖不耐症の患者[本剤の添加物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、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある。]

【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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 重症感染症における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。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]

①本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上ステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。

②本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合

本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上ステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔において測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。

- (4) 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない(本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない)。
- (5) 全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。(臨床試験では、プレドニゾン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上ステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。【臨床成績】6.の項参照))
- (6) 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤(乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。

- (7) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (8) 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。
 - ・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
 - ・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
 - ・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 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)。
- (2) 投与速度：
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
 - ①初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。
 - ②川崎病の患者に対し、2,000mg(40mL)/kgを1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
- (3) 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
- (4) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後4週間は本剤の再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。
- (5) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- (6) 天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。
- (7) 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)への適合を再度確認し、本剤投与の可否を判断すること。

【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) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者[大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
 - (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者[大量投与による血液粘度の

上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]

- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 心機能の低下している患者[大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。]

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、理解を得るよう努めること。

- (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、抗HTLV-1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。更に、HBV、HCV及びHIV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、ウイルス除去膜によるろ過処理及びpH3.9～4.4の条件下での液状インキュベーション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。特に小児等を使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)
- (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。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
- (7) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分(発熱の持続等)で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。〕
- (8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考

慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。

- (9) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
- (10) 本剤による天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

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。	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

総症例数2,525例(使用対象疾患：川崎病2,355例、多発性筋炎・皮膚筋炎52例、低並びに無ガンマグロブリン血症*15例、重症感染症26例、特発性血小板減少性紫斑病15例、全身型重症筋無力症23例、血清IgG2値の低下を伴って、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者39例)中296例(11.7%)578件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝障害143件(5.7%)、悪寒・戦慄79件(3.1%)、発熱48件(1.9%)、チアノーゼ29件(1.1%)、振戦26件(1.0%)等であった。〔血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制の効能・効果追加承認時〕

※〔通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg(50～100mL)を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg(2～3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。〕に従って投与された。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は10.96%(224例/2,044例)で、そのうちショック0.78%(16例18件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)2.74%(56例67件)であり、重篤な副作用の発現率は2.89%(59例84件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例268件)で、そのうちショック17例/1,000kg(72例79件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)26例/1,000kg(111例130件)であった。

血清IgG2値の低下を伴って、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、安全性評価対象39例中11例(28.2%)に38件の副作用が認められた。主な副作用は、発熱7例、振戦3例であった。

(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) : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害 (0.1～5%未満)、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 3) 無菌性髄膜炎 (0.1～5%未満) : 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。
- 4) 急性腎不全 (頻度不明) : 急性腎不全があらわれることがあるので、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。
- 5) 血小板減少 (頻度不明) : 血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) 肺水腫 (頻度不明) : 肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難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。
- 7) 血栓塞栓症 (頻度不明) : 大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状 (めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状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、血栓塞栓症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。〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕
- 8) 心不全 (頻度不明) : 主として川崎病への大量投与例で、循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少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。なお、心機能の低下している患者においては、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。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(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。

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、痙攣	傾眠	意識障害、不穏、しびれ
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、Al-Pの上昇等]			

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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	
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、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

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

- (1) 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。
- (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、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) 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 :

- 1) 室温程度に戻した後投与すること。
- 2) 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。
- 3) 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
- 4) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。〔乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。〕

■献血ポリグロビン N5% 静注 0.5g/10mL、2.5g/50mL、5g/100mL の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2016年5月改訂)

【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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 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。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
- (2) 投与速度
 - 1) 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。
 - 2) 川崎病に対し2,000mg (40mL)/kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注とすること。
- (3) 低又は無ガンマグロブリン血症の用法及び用量は、血清IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

【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) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者[大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者[大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 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。]
- (7) 心機能の低下している患者[大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。]

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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査

に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。

また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、有機溶媒/界面活性剤^{*}処理、pH4の条件下での液状インキュベーション処理によりウイルスを不活化している。

本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

※有機溶媒：リン酸トリ-n-ブチル

界面活性剤：コール酸ナトリウム

- 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除去・不活化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は排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分に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、経過を十分に観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を参照)
- (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、溶血性貧血を起こすことがある。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。

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。なお、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病に対する大量療法(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カ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上)延期すること。	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

ポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）の承認時及び使用成績調査での調査症例5,260例中269例（5.11％）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。効能又は効果別の副作用発現率は低又は無ガンマグロブリン血症**2.60％（2/77）、重症感染症における抗生物質との併用3.85％（135/3,510）、特発性血小板減少性紫斑病10.86％（29/267）、川崎病8.30％（95/1,144）であった（再審査終了時）。

※※「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして50～150mg（1～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は8.97％（78例/870例）で、そのうちショック0％（0例/0件）、ショック又はショックが疑われる症例（チアノーゼ、血圧低下等）0.23％（2例/2件）であり、重篤な副作用の発現率は1.15％（10例/11件）であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は4.9例/1,000kg（7例/8件）で、そのうちショック0.7例/1,000kg（1例/1件）、ショック又はショックが疑われる症例（チアノーゼ、血圧低下等）1.4例/1,000kg（2例/2件）であった。

(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）：

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸（0.1～5％未満）：

AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3) 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。

4) 急性腎不全（頻度不明）：

急性腎不全があらわれることがあるので、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。

5) 血小板減少（頻度不明）：

血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

6) 血栓塞栓症（頻度不明）：

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢麻痺等）、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状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、血栓塞栓症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。〔「慎重投与」(3) (4) 及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

7) 心不全（頻度不明）：

主として川崎病への大量投与例で、循環血漿（血液）量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少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。なお、心機能の低下している患者においては、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。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2) その他の副作用

副作用の種類	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	そう痒	蕁麻疹
循環器			徐脈
血液	好中球減少、 好酸球増多	溶血性貧血	白血球減少
消化器	嘔気		嘔吐
その他	発熱、頭痛		体温低下

注) このような症状が発現した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

- (1) 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。
- (2) 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、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

- (1) 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の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。
- (2) 本剤は添加物としてマルトース10％を含有しているので、以下の点に留意すること。

- 1) グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。インスリン投与が必要な患者においては、インスリンの過量投与につながり低血糖を来すおそれがあるので、本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。
- 2) 本剤投与後に尿糖が一時的に検出されることがある。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

他剤との混合注射を避けること。

(2) 投与時：

- 1) 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ないこと。
- 2) 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
- 3) 凍結した溶液は使用しないこと。
- 4) 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。〕
- 5) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。〔乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。〕

■献血ポリグロビンN10%静注5g/50mL、10g/100mLの「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2016年5月改訂)

【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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1)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。
- (2)川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1)急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
- (2)投与速度
 - 1)初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。
 - 2)川崎病に対し2,000mg(20mL)/kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安としては6時間以上かけて点滴静注とすること。
- (3)低又は無ガンマグロブリン血症の用法及び用量は、血清IgGトラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。

【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)脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者[大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (4)血栓塞栓症の危険性の高い患者[大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。]
- (5)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。]
- (6)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。]
- (7)心機能の低下している患者[大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。]

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必要とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

- (1)本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査

に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。

また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、有機溶媒/界面活性剤^{*}処理、pH4の条件下での液状インキュベーション処理によりウイルスを不活化している。

本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

※有機溶媒：リン酸トリ-n-ブチル

界面活性剤：コール酸ナトリウム

- 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除去・不活化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に行い、治療上の必要性を十分に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、経過を十分に観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を参照)
- (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、溶血性貧血を起こすことがある。
- (4)本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5)小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6)川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。

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。なお、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病に対する大量療法(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カ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上)延期すること。	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

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。

(参考)

ポリグロビンN(5%製剤:パイエル薬品株式会社)の承認時及び使用成績調査での調査症例5,260例中269例(5.11%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた。効能又は効果別の副作用発現率は低又は無ガンマグロブリン血症^{※※}2.60%(2/77)、重症感染症における抗生物質との併用3.85%(135/3,510)、特発性血小板減少性紫斑病10.86%(29/267)、川崎病8.30%(95/1,144)であった(再審査終了時)。

※※「通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mgを、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして50～150mg/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は8.97%(78例/870例)で、そのうちショック0%(0例/0件)、ショック又はショックが疑われる症例(チアノーゼ、血圧低下等)0.23%(2例/2件)であり、重篤な副作用の発現率は1.15%(10例/11件)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は4.9例/1,000kg(7例/8件)で、そのうちショック0.7例/1,000kg(1例/1件)、ショック又はショックが疑われる症例(チアノーゼ、血圧低下等)1.4例/1,000kg(2例/2件)であった。

(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)：

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸(0.1～5%未満)：

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

3) 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。

4) 急性腎不全(頻度不明)：

急性腎不全があらわれることがあるので、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、できるだけゆっくと投与することが望ましい。

5) 血小板減少(頻度不明)：

血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

6) 血栓塞栓症(頻度不明)：

大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状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、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)及び「高齢者への投与」(2)の項参照〕

7) 心不全(頻度不明)：

主として川崎病への大量投与例で、循環血漿(血液)量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少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。なお、心機能の低下している患者において

は、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7)の項参照〕

(2) その他の副作用

副作用の種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	そう痒	蕁麻疹
循環器			徐脈
血液	好中球減少、好酸球増多	溶血性貧血	白血球減少
消化器	嘔気		嘔吐
その他	発熱、頭痛		体温低下

注)このような症状が発現した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

- (1) 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。
- (2) 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるので、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の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：

他剤との混合注射を避けること。

(2) 投与時：

- 1) 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ないこと。
- 2) 本剤をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
- 3) 凍結した溶液は使用しないこと。
- 4) 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、しかも保存剤が含まれていないため。〕
- 5) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。〔乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。〕

※波下線部()：同時にこの箇所も改訂しておりますので、別途お届けするお知らせ文書をご参照下さい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、ゆっくり注入すること。

【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) 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。〕
- (2) 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、抗 HTLV-1 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。更に、HBV、HCV 及び HIV 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血漿を原料として、マウスモノクローナル抗体ゲル処理等により人血液凝固第Ⅸ因子を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル (TNBP) /ポリソルベート 80 処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、60℃、72 時間の加熱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) 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 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排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4) 大量投与により DIC を起こす危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤は「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子」であり、「乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体」ではないので、バイパス効果は期待できない。そのため、血液凝固第Ⅷ因子に対する阻止抗体 (インヒビター) を有する患者の出血に対しては使用しないこと。
- (6) マウスたん白質に対して、過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産出する可能性を完全に否定できないので、観察を十分に行う

こと。

3. 副作用

総症例数 87 例中 2 例 (2.30%) 3 件の副作用が認められた。その内訳は顔面潮紅 2 件 (2.30%)、蕁麻疹 1 件 (1.15%) であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー (頻度不明)：アナフィラキシーを起こすことがあるので、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し適切な処置を行うこと。

(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。

種類	頻度	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		顔面潮紅、蕁麻疹	発熱等
その他			悪寒、腰痛

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. 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。

5. 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。〕

6. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他の製剤と混注しないこと。
- 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。
- 3) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。

(2) 投与時：

- 1) 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。
- 2) 一度溶解したものは 1 時間以内に使用すること。

(3) 家庭療法時：

- 1) 子供の手の届かないところへ保管すること。
- 2) 使用済の医療機器等の処置については、主治医の指示に従うこと。

■グロブリン筋注 450mg/3mL「JB」、1500mg/10mL「JB」の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2016年5月改訂)

【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

【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) 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。〕
- (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。〕

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、理解を得るよう努めること。

- (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、抗HTLV-1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。更に、HBV、HCV及びHIV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ワイツフェルト・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、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

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、悪寒、嘔気、発汗、腰痛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。

(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。

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。

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) 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ないこと。

(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) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2) 繰り返し注射する場合には、注射部位をかえ、例えば左右交互に注射するなど行うこと。
- 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、部位をかえて注射すること。

(3) 投与时：

- 1) 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、残液は使用しないこと。
- 2) 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。

■献血トロンビン経口・外用5000単位「JB」、1万単位「JB」の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2016年5月改訂)

【警 告】

本剤を注射しないこと。〔静脈内に誤って注入すると、血液を凝固させ致命的な結果をまねくおそれがある。また、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、静脈内はもちろん皮下・筋肉内にも注射しないこと。〕

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

凝血促進剤(ヘモコアグラゼ)、抗プラスミン剤(トラネキサム酸)、アプロチニン製剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

トロンビンの至適pHは7付近であり、酸により酵素活性が低下するので、本剤を上部消化管出血に用いる場合には、事前に緩衝液等により胃酸を中和させること(「適用上の注意」の項参照)。

【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) 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群(DIC)等網内系活性の低下が考えられる病態を有する患者〔微量のトロンビンの血管内流入により、血管内血栓を形成するおそれがある。〕
- (2) 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。〕
- (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。〕

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、抗HTLV-1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。更に、HBV、HCV及びHIV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血漿を原料として、陽イオン交換体処理により人トロンビンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、60℃、72時間の加熱処理を施しているが、使用に際しては、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) 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 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排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

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
ヘモコアグラゼ (レプチラーゼ) トラネキサム酸 (トランサミン)	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	凝血促進剤、抗プラスミン剤及びトロンピンは血栓形成を促進する薬剤であり、併用により血栓形成傾向が相加的に増大する。
アプロチニン (トラジロール)		アプロチニンは抗線溶作用を有するため、トロンピンとの併用により血栓形成傾向が増大する。

4. 副作用

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、呼吸障害、胸部不快感、血圧降下、昏迷等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような症状があらわれた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、発赤	
その他	発熱、嘔気、嘔吐、頭痛	

注)このような場合には投与を中止すること。

5. 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)が起こる可能性を否定できない。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 投与時：

- 1) 溶液として局所に使用する場合には、血管内に入らないように注意すること。(血液を凝固させ、また、アナフィラキシーを起こすおそれがある。)
- 2) 上部消化管出血に用いる場合には、事前に緩衝液等により胃酸を中和させること。例えば、本剤を経口投与する前にリン酸緩衝液(又は牛乳)を約50mL与え、5分後本剤10,000～20,000単位を約50mLのリン酸緩衝液(又は牛乳)に溶かして経口投与する。なお、アジ化ナトリウム等の防腐剤を含有しているリン酸緩衝液は使用しないこと。

(2) 調製時：

- 1) 溶解後は速やかに使用すること。やむを得ず保存する場合は冷蔵庫内で保存し、速やかに使用すること。
- 2) 溶解時に微濁があっても酵素活性に差はない。

(3) その他：

本剤の至適pHは7付近であり、強酸、強アルカリ、重金属塩及び熱により酵素活性が阻害されるので注意すること。

8. その他の注意

外国において、ウシ由来トロンピン投与により後天性凝固因子阻害物質が産生され、凝固時間が延長されたとの報告がある。

■ノイアート静注用500単位、1500単位の「使用上の注意」(下線部改訂箇所) (2016年5月改訂)

【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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
- (2) ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと。
- (3) DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、ヘパリンの投与は1時間当たり500単位を超えないこと。

【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) 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。〕
- (2) 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、抗HTLV-1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。更に、HBV、HCV及びHIV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人アンチトロンビンⅢ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) ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。
- (3) 本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合にあっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。
- (4) 本剤の使用にあたっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

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
抗凝固剤 (トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)製剤 等)	本剤の作用が増強するおそれがある。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する。

4. 副作用

承認までの臨床試験(例数198例)では、副作用は認められなかった。

市販後の使用成績調査では、4,301例中5例(0.12%)6件に副作用が認められた。副作用の内訳は、発疹、嘔気、肝機能異常、好酸球増多、頭痛、発熱が各1件(0.02%)であった(ノイアート静注用500単位の再審査終了時)。以下の副作用は、上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、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) 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	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注)	発疹		蕁麻疹等
肝 臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	
消化器	嘔気		嘔吐
その他	発熱、頭痛、好酸球増多		悪寒、胸部不快感

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. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時：

- 1) 溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
- 2) 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生することがある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

■ハプトグロビン静注2000単位「JB」の「使用上の注意」(下線部改訂箇所) (2016年5月改訂)

【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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

急速な注入により、血圧降下を起こすことがあるので、注射速度をできるだけ緩徐にすること。

【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)ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある.]
- (2)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.]
- (3)肝障害のある患者[ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体は肝臓で処理されるため、肝臓に負担がかかるおそれがある.]
- (4)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.]
- (5)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、理解を得るよう努めること。

- (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、抗HTLV-1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。更に、HBV、HCV及びHIV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人ハプトグロビンを濃縮・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。

3. 副作用

総症例数2,483例中3例(0.12%)3件の副作用が報告されている。副作用は、血圧降下2件(0.08%)、嘔吐1件(0.04%)であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、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)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	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、蕁麻疹
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。

4. 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。

5. 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。〕

6. 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。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には原料血漿由来のコリンエステラーゼが含まれており、投与後にコリンエステラーゼ活性値が上昇することがあるので、臨床診断に際しては注意すること。

8. 適用上の注意

- (1)混濁しているものを投与してはならない。
- (2)輸液と混じて点滴する場合、輸液はpH5.0～10.5のものを使用すること。
- (3)使用後の残液は再使用しないこと。

■フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」の「使用上の注意」(下線部改訂箇所) (2016年5月改訂)

【用法・用量に関連する使用上の注意】

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進又は血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。

【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) 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。〕
- (2) 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、抗HTLV-1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。更に、HBV、HCV及びHIV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人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、72時間の加熱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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) 本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症でフィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。

3. 副作用

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

- 1) **アナフィラキシーショック**(頻度不明)：本剤の投与によりアナフィラキシー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) **血栓塞栓症**(頻度不明)：血栓塞栓症(深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等)があらわれることがあるので、血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能(プロトロンビン時間等)等の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異

常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症		悪寒、発熱

4. 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。

5. 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。〕

6. 適用上の注意

(1) 調製時：

ろ過網の目の細小な輸血セット(生物学的製剤基準通則44に規定する輸血用器具：人全血液等の血液製剤の輸血に適当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるもの)を用いて投与すること。

(2) 投与時：

- 1) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
- 3) 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)。
- 4) 他の製剤と混注しないこと。本剤をデキストラン製剤と混合すると複合物の沈殿を生じるので、各種デキストラン製剤の輸注に用いる輸液セットの共用は避けること。
- 5) 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後、に点滴静注することが望ましい。

■クロスエイト MC 静注用 250 単位、500 単位、1000 単位の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2016年5月改訂)

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

【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) 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。]
- (2) 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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得よう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。また、製造工程では、リン酸トリ-n-ブチル／オクトキシノール9処理によりウイルスを不活化し、イムノアフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー及びウイルス除去膜処理でウイルスを除去している。
- さらに、添加物として用いた人血清アルブミンの製造においては上記の原料血漿を使用し、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化したうえ、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。
- 本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

- 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除去・不活化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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には排除できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 3) 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に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。
- (2) アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較

的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

- (4) マウスたん白質に対して過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので観察を十分に行うこと。

3. 副作用

クロスエイト M^{*}の申請時の臨床試験において血友病A患者16例のうち止血効果判定の得られなかった1例を除いた15例に対し、6カ月間212回の出血エピソードに本剤が306回投与されたが、観察期間中副作用は認められなかった。

※クロスエイト MCと有効成分含量が同一で、各添加物の含量及び溶解液量が倍量の製剤。クロスエイト MCはクロスエイト Mの剤型追加として申請し承認された製剤である。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー(頻度不明)：

アナフィラキシーを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用の種類	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注)}	発熱、蕁麻疹、顔面紅潮等
消 化 器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、異和感、頭痛等
注 射 部 位	血管痛
そ の 他	溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、結膜の充血

注)このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 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。

5. 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。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。
- 2) 他剤との混合注射をしないこと。

(2) 投与時：

- 1) 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
- 3) 残液は使用しないこと。

(3) 家庭療法時：

- 1) 子供の手の届かないところへ保管すること。
- 2) 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

7. その他

本剤は、フォンビルブランド因子をほとんど含んでいない。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

【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) 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。]
- (2) 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必要性和ともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得よう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV 及び HIV についての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。また、製造工程では、リン酸トリ-n-ブチル/オクトキシノール9処理によりウイルスを不活化し、イムノアフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー及びウイルス除去膜処理でウイルスを除去している。

さらに、添加物として用いた人血清アルブミンの製造においては上記の原料血漿を使用し、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化したうえ、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。

本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

- 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除去・不活化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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には排除できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 3) 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に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。
- (2) アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても

予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

- (4) マウスたん白質に対して過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので観察を十分に行うこと。

3. 副作用

クロスエイト M*の申請時の臨床試験において血友病 A 患者 16 例のうち止血効果判定の得られなかった 1 例を除いた 15 例に対し、6 カ月間 212 回の出血エピソードに本剤が 306 回投与されたが、観察期間中副作用は認められなかった。

※クロスエイト M は本剤と有効成分が同一で、各添加物の含量及び溶解液量が同じ製剤である。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー(頻度不明)：

アナフィラキシーを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用の種類	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注)}	発熱、蕁麻疹、顔面紅潮等
消 化 器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、異和感、頭痛等
注 射 部 位	血管痛
そ の 他	溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、結膜の充血

注)このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 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。

5. 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。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。
- 2) 他剤との混合注射をしないこと。

(2) 投与时：

- 1) 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
- 3) 残液は使用しないこと。

(3) 家庭療法時：

- 1) 子供の手の届かないところへ保管すること。
- 2) 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

7. その他

本剤は、フォンビルブランド因子をほとんど含んでいない。

■抗HBs人免疫グロブリン筋注200単位/1mL「JB」、1000単位/5mL「JB」の「使用上の注意」
(下線部改訂箇所) (2016年5月改訂)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- (2) HBs抗原陽性者(ただし、新生児に投与する場合で、やむを得ない場合には、HBs抗原検査の結果を待たずに投与することが可能である。

【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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響が考えられるので、神経走行部位を避けて投与すること。

【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) 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。]
- (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。]

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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる抗HBs抗体陽性の血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型(HTLV-1)及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能(ALT(GPT))検査に適合したものである。さらに、HBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6カ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。

また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、ウイルス除去膜によるろ過処理でウイルスを除去している。

本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

- (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除去・不活化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に行い、治療上の必要性を十分に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、経過を十分に観察すること。

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

承認時及び再審査申請時の副作用発現状況は、以下のとおりであった。

◇HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防

1986年10月までに副作用調査の対象となった1,114例のうち不明(10例)を除く1,104例中39例(3.5%)に副作用がみられた。その内容は発熱、悪寒、全身倦怠感、注射局所の疼痛、腫脹、発赤、硬結等であった。このうち悪寒は発熱のためと考えられるものであった。

◇新生児のB型肝炎予防

1989年2月までに副作用調査の対象となった197例において、副作用が発現した症例は1例も認められなかった。

(1) 重大な副作用

ショック(0.1%未満)：

ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪寒、嘔気、発汗、腰痛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。

(2) その他の副作用

副作用の種類	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注)}	発熱	発疹
注射部位	疼痛、腫脹、発赤、硬結	
そ の 他	全身倦怠感	

注)このような症状が発現した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. 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。

8. 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ないこと。

(2) 調製時：

本剤の保存中、まれに少量の沈殿を生じることがあるが、効力には影響しない。

(3) 投与時：

- 1) 新生児の注射量が1mLの場合には、0.5mL ずつ2カ所に分けて注射すること。
- 2) 沈降B型肝炎ワクチンと併用する場合には、異なる投与部位とすること。
- 3) 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。]

(4) 筋肉内注射：

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等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) 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、部位をかえて注射すること。

(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
(弊法人営業日の 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

JB16-1

2016年6月