

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

血漿分画製剤

ヘブスブリン®IH 静注1000単位

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン

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

2019年3月

一般社団法人
(製造販売元) 日本血液製剤機構

このたび、標記製品につきまして「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際してご留意下さいますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、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. 278号(2019年4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

改訂項目	改訂内容
慎重投与	平成31年3月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(薬生安通知)に基づき、慎重投与に「遺伝性果糖不耐症の患者」を追記
副作用	平成29年3月14日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課 事務連絡に基づき、重大な副作用(類薬)の「急性腎不全」を「急性腎障害」に用語変更

■「使用上の注意」の改訂内容(3頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、併せてご参照ください。)

(1) 慎重投与

改訂後(変更箇所)	改訂前
【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)～(4) (略) <u>(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。〕</u>	【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)～(4) (略)

<改訂理由>(薬生安通知)

平成31年3月19日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、慎重投与に「遺伝性果糖不耐症の患者」を追記しました。

2017年10月、欧州医薬品庁(EMA)は「医薬品添加剤の表示及びPackage Leafletに関するガイドライン」を改訂し、ソルビトール又は果糖を含有する静注製剤の添付文書に、遺伝性果糖不耐症(HFI)患者は使用してはならない旨、HFI患者又は甘いものを摂取して悪心等を起こす子供は使用前医師に申告する旨(2歳未満の小児ではHFIの診断がされていない可能性があるため、必要性があり、かつ代替方法がない場合を除いて禁忌)を記載する対応を求めました。

当該外国措置に関して、日本での対応を当局が検討した結果、添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤において、遺伝性果糖不耐症に関連し重篤な転帰に至った事例は確認できないこと等から、日本においては、「慎重投与」の項に「遺伝性果糖不耐症の患者」を追記することが適切と判断されました。

(2) 副作用

改訂後(変更箇所)	改訂前(変更箇所)
【使用上の注意】 4. 副作用 (2) 重大な副作用(類薬) <u>急性腎障害</u> (頻度不明)：静注用人免疫グロブリンの投与により、 <u>急性腎障害</u> 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。	【使用上の注意】 4. 副作用 (2) 重大な副作用(類薬) <u>急性腎不全</u> (頻度不明)：静注用人免疫グロブリンの投与により、 <u>急性腎不全</u> 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。

<改訂理由>(自主改訂)

平成29年3月14日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課 事務連絡に基づき、副作用に記載している「急性腎不全」を「急性腎障害」に用語変更しました。

これまで、急激な腎機能低下を伴う病態を示す用語として、添付文書では「急性腎不全」を使用していましたが、近年、「急性腎不全」を含み、かつ明確に定義できる疾患概念として「急性腎障害」が使用されてきています。当該病態については、不全に陥るよりも早期あるいは軽症の段階から死亡のリスクであることが広く認識されています。また、国内外のガイドラインにおいて、「急性腎不全」という用語に代わり、「急性腎障害」という用語が使用されている状況に鑑み、添付文書内の「急性腎不全」の用語を「急性腎障害」へ変更することとしました*。

※医薬品・医療機器等安全性情報No.341(参考資料「急性腎障害」の用語について)

<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000185474.pdf>

【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(肝移植施行患者を除く。)

【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) 点滴静注により投与することが望ましい。直接静注する場合はきわめて徐々に行うこと(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。
- (2) 肝移植患者に対して本剤を大量投与する場合、必要投与量を直接又は生理食塩液中性に近い補液に混じ、30分～60分以上かけてシリンジポンプ等を用いて静注するか又は点滴静注し、経過を十分に観察すること。
- (3) 肝移植患者に使用する場合、血中HBs抗体価の低下によるB型肝炎再発又は発症を防ぐため患者の状態に応じて適宜血中HBs抗体価を測定し、本剤の投与量及び血中HBs抗体価の測定間隔を調節すること。特に、血中HBs抗体価に影響を与える因子(術前のHBV-DNA量、術中の出血量、術後の腹水貯留・ドレナージ等)が患者毎に異なっている術後早期並びに患者の肝機能に変化が生じた際には頻回に血中HBs抗体価を測定することが望ましい。

【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抗HBs抗体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HBs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。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

本剤は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)：静注用人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

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)		発疹、痒痒感、顔面潮紅、局所性浮腫等
循環器		血圧低下
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇
消化器		悪心・嘔吐、下痢
血液		好中球減少
その他		倦怠感、発熱、頭痛

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。

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) 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。

9. その他の注意

HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制及びHBe抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制においては、必要に応じて抗ウイルス剤の併用を考慮すること。

■テタノブリンIH 静注 250 単位、テタノブリンIH 静注 1500 単位の「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2019年3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 B 19 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 B 19 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 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) 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)：静注用人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 B 19 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。

(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

JB18-5

2019年3月