

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

2018年8月

一般社団法人
(製造販売元) 日本血液製剤機構

原料血漿の貯留保管期間短縮等に伴う 「使用上の注意」改訂について

このたび、下記のとおり「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」(<http://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. 273 (2018年10月発行)にも掲載予定です。

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

製剤名	改訂項目	改訂内容
献血アルブミン20%静注「JB」 赤十字アルブミン25%静注 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 献血ポリグロビンN5%静注 献血ポリグロビンN10%静注 抗HBs人免疫グロブリン筋注「JB」	重要な基本的注意	原料血漿の貯留保管期間短縮に伴う記載整備
献血ポリグロビンN5%静注 献血ポリグロビンN10%静注	重大な副作用	「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(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。)

(1) 重要な基本的注意

対象製品：献血アルブミン20%静注「JB」、赤十字アルブミン25%静注、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、献血ポリグロビンN5%静注、献血ポリグロビンN10%静注

改訂後(_____ 改訂箇所)	改訂前(_____ 改訂箇所)
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、HBV、HCV及びHIVについて<u>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>(後略)	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、HBV、HCV及びHIVについて<u>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>(後略)

対象製品：抗HBs人免疫グロブリン筋注「JB」

改訂後(_____ 改訂箇所)	改訂前(_____ 改訂箇所)
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、HBV、HCV及びHIVについて<u>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>(後略)	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、HBV、HCV及びHIVについて<u>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>(後略)

<改訂理由> (記載整備)

対象製品の原料血漿は日本赤十字社から供給を受けています。日本赤十字社では、原料へのウイルス陽性血漿の混入による血漿分画製剤の回収を回避するため、及び原料血漿の安全性を確保するために貯留保管を自主的に導入し、その期間は段階的に6カ月まで延長されてきました。その後、平成15年に「混入したウイルスの種類及び量が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されていることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はない」旨の通知が発出されました。また、個別検体による核酸増幅検査(個別NAT)の導入のウイルス安全対策が上乘せされたことから、日本赤十字社では貯留保管期間の見直しについて検討され、貯留保管期間を2カ月間に変更する見直し案が提示されました。その結果、平成28年12月21日に開催された薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、安全性の検証を行いながら進めていくという前提の下に、原料血漿の貯留保管期間を見直すことが了承されました。

このたび、貯留保管期間が短縮された原料血漿から製造した血漿分画製剤を順次出荷することに併せて、貯留保管に関して記載している重要な基本的注意の項を、他の血漿分画製剤の記載に合わせる記載整備を行いました。

(2) 重大な副作用

対象製品：献血ポリグロビン N5% 静注、献血ポリグロビン N10% 静注

改訂後(<u> </u> 改訂箇所)	改訂前(<u> </u> 改訂箇所)
4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)～3) 記載省略(変更なし) 4) 急性腎障害 (頻度不明)： 急性腎障害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、急性腎障害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)～7) 記載省略(変更なし)	4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)～3) 記載省略 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)～7) 記載省略

<改訂理由> (記載整備)

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、「使用上の注意」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)

<http://www.pmda.go.jp/files/000216852.pdf>

■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)
(2018年8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速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。

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。]

■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)(2018年8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。

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) 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。]

■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)
(2018 年 8 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。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 か月間 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 **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。**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、も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。

■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)
(2018年8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。

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

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) 急性腎障害（頻度不明）：

急性腎障害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、急性腎障害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

- (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2.5g/25mL、5g/50mL、10g/100mLの「使用上の注意」(下線部改訂箇所)
(2018年8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。

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) 急性腎障害(頻度不明)：

急性腎障害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、急性腎障害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的に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) 投与时：

- 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。]

■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) (2018年8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。

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) 投与时：

- 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。