

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

抗D人免疫グロブリン[®]筋注用1000倍「ベネシス」

生物学的製剤基準 乾燥抗D (Rho)人免疫グロブリン

2012年10月

一般社団法人

〔製造販売元〕日本血液製剤機構

〔販 売〕田辺三菱製薬株式会社

このたび、標記製品につきましては、【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ致します。
今後のご使用に際しましてご留意下さいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社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までできるだけ速やかにご連絡くだ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ましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願いいたします。

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://www.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、「医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update)」No. 213号 (10月上旬発行) にも掲載されます。

■【使用上の注意】の改訂内容 (2～3頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。)

改訂後 (_____ 改訂箇所)	改訂前
2. 重要な基本的注意 患者への説明： 省略 (変更なし) (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、<u>HCV及びヒトパルボウイルスB19</u>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抗D (Rho) 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。 以下省略 (変更なし)	2. 重要な基本的注意 患者への説明： 省略 (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D (Rho) 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。 以下省略

<改訂理由> (薬食安通知によらない改訂)

- ・「効能・効果*」等の追加承認に伴い、胎児へのヒトパルボウイルスB19感染のリスクを極力低下させるため、プールした試験血漿においてヒトパルボウイルスB19のNAT検査を行い、陰性となった原料血漿より製造しています。このことから、本項にプールした試験血漿でヒトパルボウイルスB19のスクリーニングを行っていることを追記しました。

※本剤の【効能・効果】(2011年5月20日付効能・効果の追加承認については、2011年5月に情報伝達をさせて頂いております。)

D (Rho) 陰性で以前にD (Rho) 因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D (Rho) 因子による感作を抑制する。

- ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD (Rho) 感作の可能性がある場合
- ・妊娠28週前後

■改訂添付文書を添付した製品の出荷予定

製品名	初回製造番号	出荷(予定)時期*
抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「ベネシス」	U046KL	2013年3月

* 出荷時期は特約店へのお荷時期を表します。

■ 抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「ベネシス」の「使用上の注意」(下線部改訂箇所) (2012年10月改訂)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) D (Rho) 陽性の新生児及び妊産婦〔本剤を投与すると溶血を起こす可能性がある。〕
- (2) 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・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の注射にあたっては、事前に妊産婦のD (Rho) 陰性を確認しておくこと。
- (2) 本剤は、新生児がD (Rho) 陽性である場合、胎児・新生児の父親がD (Rho) 陽性である場合、又は父親がD (Rho) 陰性であることが不明であり、胎児・新生児もD (Rho) 陰性であることが不明の場合も、妊産婦に投与すること。
- (3) 本剤はD (Rho) 因子に未感作のD (Rho) 陰性の妊産婦に投与すること。既にD (Rho) 因子で感作され抗D (Rho) 抗体を持っている婦人(分娩前の本剤投与により受動抗D (Rho) 抗体を持っている婦人を除く)及びD (Rho) 陰性の新生児を分娩した婦人には、本剤投与による予防は無効であるため、投与しないこと。
- (4) 妊娠28週前後及び妊娠に関連したD (Rho) 感作が疑われる場合の妊娠中の投与に加え、新生児がD (Rho) 陽性の場合、分娩後にも産婦へ本剤投与を行うこと。

【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本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性であることを確認している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV及びヒトパルボウイルスB19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抗D (Rho) 人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェル

ト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。
- (3) 妊娠後期又は分娩時の胎児母体間出血により、D (Rho) 陰性の母親の循環血中に胎児のD (Rho) 陽性赤血球が存在した場合には、母親の血液型判定において、誤判定を起こすおそれがある。

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。	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、悪心、嘔気、発汗、四肢冷感、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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. 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) 妊娠中に本剤を投与した場合、母体血清中の受動抗D (Rho) 抗体により、間接クームス試験が陽性になることがある。また、そのような母体から出生した新生児においては出生時の直接クームス試験で弱い陽性反応を示すことがある。このような場合でも、新生児がD (Rho) 陽性であれば分娩後にも本剤を母体に投与すること。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：
筋肉内注射にのみ使用すること。決して静脈内に注射してはならない。
- (2) 筋肉内注射：
筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。
1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
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。
- (3) 調製時：
1) 溶解時に著しい沈殿が認められるものは投与しないこと。
2) 本剤はチメロサルその他の保存剤を含有していないので、一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は再使用しないこと。
- (4) アンプルカット時：
添付溶剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

(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
(弊社営業日の9:00～17:30)

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

販売
 **田辺三菱製薬株式会社**
大阪府中央区北浜2-6-18