

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

添付文書改訂のお知らせ

血漿分画製剤

献血 **ウェノグロブリン[®]** IH 5% 静注

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

生物学的製剤基準 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

2015年2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、標記製剤のうちの10g/200mLを除く0.5g/10mL、1g/20mL、2.5g/50mL、5g/100mLにつきまして製造販売承認事項の一部変更が承認(2015年2月承認)され、「効能・効果」及び「用法・用量」が追加されるとともに、これに伴う「使用上の注意」等の添付文書の内容を改訂しましたので、下記のとおりお知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、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。また、ここでお知らせしました内容は、一般社団法人 日本血液製剤機構ホームページ(<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.237号(2015年3月発行)にも掲載されます。

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。

記

改訂項目	改訂内容
効能・効果* 用法・用量	「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（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）」に対する効能・効果、用法・用量追加の一部変更承認取得に伴う改訂
効能・効果に関連する使用上の注意	上記一変承認取得に伴う追記、改訂
用法・用量に関連する使用上の注意	
副作用	
臨床成績	
薬効薬理	
主要文献及び文献請求先	

*：新しい効能・効果は500mg製剤、1,000mg製剤、2,500mg製剤、5,000mg製剤に承認されました。10,000mg製剤には承認されていないのでご注意ください。

■「効能・効果」、「用法・用量」の一部変更承認に基づく改訂内容

改訂後（ <u>追記箇所</u> ）	改訂前
【効能・効果】 ●<u>500mg 製剤 (10mL), 1,000mg 製剤 (20mL), 2,500mg 製剤 (50mL), 5,000mg 製剤 (100mL)</u> - 低並びに無ガンマグロブリン血症 - 重症感染症における抗生物質との併用 - 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) - 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) - 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) - 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)の筋力低下の改善 - 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る) - 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合) <u>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(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)</u> ●<u>10,000mg 製剤 (200mL)</u> - 低並びに無ガンマグロブリン血症 - 重症感染症における抗生物質との併用 - 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) - 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) - 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) - 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)の筋力低下の改善 - 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る) - 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)	【効能・効果】 - 低並びに無ガンマグロブリン血症 - 重症感染症における抗生物質との併用 - 特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) - 川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) - 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) - 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)の筋力低下の改善 - 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る) - 天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)

<参考>規格別の効能の有無

効能・効果	500mg 製剤 (10mL)	1,000mg 製剤 (20mL)	2,500mg 製剤 (50mL)	5,000mg 製剤 (100mL)	10,000mg 製剤 (200mL)
1. <u>低並びに無ガンマグロブリン血症</u>			効能あり		
2. <u>重症感染症における抗生物質との併用</u>			効能あり		
3. <u>特発性血小板減少性紫斑病</u>			効能あり		
4. <u>川崎病の急性期</u>			効能あり		
5. <u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善</u>			効能あり		
6. <u>慢性炎症性脱髄性多発根神経炎</u>			効能あり		
7. <u>全身型重症筋無力症</u>			効能あり		
8. <u>天疱瘡</u>			効能あり		
9. <u>IgG2 値低下を伴う、反復する急性中耳炎等</u>		効能あり			効能なし

改訂後（ <u>追記箇所</u> ）	改訂前
【用法・用量】 本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。 ・低並びに無ガンマグロブリン血症： 記載省略(変更なし) ・重症感染症における抗生物質との併用： 記載省略(変更なし) ・特発性血小板減少性紫斑病： 記載省略(変更なし) ・川崎病の急性期： 記載省略(変更なし) ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)： 記載省略(変更なし) ・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)の筋力低下の改善： 記載省略(変更なし) ・全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)： 記載省略(変更なし) ・天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)： 記載省略(変更なし) ・<u>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(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)：</u> <u>人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重、2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。</u>	【用法・用量】 本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。 ・低並びに無ガンマグロブリン血症： 記載省略 ・重症感染症における抗生物質との併用： 記載省略 ・特発性血小板減少性紫斑病： 記載省略 ・川崎病の急性期： 記載省略 ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)： 記載省略 ・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)の筋力低下の改善： 記載省略 ・全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)： 記載省略 ・天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)： 記載省略

＜改訂理由＞

本剤の効能追加の一部変更承認取得のため、血清IgG2値の低下を伴う急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者に対し、臨床試験を実施したところ、有効性及び安全性が確認されたことから、本剤投与の対象となる患者を明確化した上で、【効能・効果】、【用法・用量】の一部変更承認を取得しました。

なお、新効能・効果は一部変更承認を申請した500mg製剤、1,000mg製剤、2,500mg製剤、5,000mg製剤で承認を取得しました。10,000mg製剤は当該一部変更申請後に承認された規格であるため、今回の承認対象となりませんでした。

■「使用上の注意」の改訂内容〔承認事項の一部変更承認に伴う改訂〕(7～10頁に改訂後の「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)「効能・効果に関連する使用上の注意」の改訂

改訂後 (追記箇所)	改訂前
〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1)～(7) 記載省略(変更なし) <u>(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。</u> ・ <u>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。</u> ・ <u>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。</u> ・ <u>血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。</u>	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1)～(7) 記載省略

＜改訂理由＞

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臨床試験での患者の選択基準より設定しました。起炎菌については肺炎球菌やインフルエンザ菌に対する特異抗体濃度を測定することが望ましいと考えられますが、一般にその測定は困難であることから、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を条件に設定しました。

(2)「用法・用量に関連する使用上の注意」の改訂

改訂後 (追記箇所)	改訂前
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1)～(6) 記載省略(変更なし) <u>(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。</u>	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1)～(6) 記載省略

＜改訂理由＞

成長に伴って血中IgG2濃度が上昇し、易感染性が消失する可能性があることを考慮すると、漫然と本剤を投与し続けることは適切でないと考えられ、また、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臨床試験において、本剤の投与回数を6回としていたことから、本剤投与は6回を目安とすると設定しました。

なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件への適合を再度確認し、本剤投与の可否を判断することが適切であると考え、その旨記載しました。

(3)「副作用」の改訂

改訂後 (_____ 改訂・追記箇所)	改訂前 (_____ 改訂箇所)
【使用上の注意】 1. ～ 3. 記載省略(変更なし) 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，<u>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</u>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。<u>〔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〕</u> ※「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。 <u>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。</u>	【使用上の注意】 1. ～ 3. 記載省略 4. 副作用 総症例数2,486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)中285例(11.46%) 540件の副作用が報告されている。主な症状としては，肝障害142件(5.71%)，悪寒・戦慄77件(3.10%)，発熱39件(1.57%)，チアノーゼ27件(1.09%)，振戦23件(0.93%)等であった。<u>〔全身型重症筋無力症の効能・効果追加承認時〕</u> ※「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。

<改訂理由>

総症例数に本効能追加に係る臨床試験で発現した副作用を追加し、副作用の発現状況の概要の記載整備を行いました。

本効能追加に係る臨床試験における副作用発現状況に関する記載を追記しました。

■その他の改訂

改訂項目	改訂後() : 改訂・追記箇所
【臨床成績】	<u>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</u> 血清IgG2値が80mg/dL未満で、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者44例(評価対象33例)に対して、本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は78.8% (26/33)であった。また、本剤投与期間中の急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した。
【薬効薬理】	<u>8. IgG2による細菌数の減少促進効果</u> 肺炎球菌臨床分離株に対して、4種類のIgGサブクラスの中ではIgG2が最も高い抗体価を示し、好中球の貪食作用を促進するとともに、マウス血液中からの細菌数の減少を早めた。
【主要文献及び文献請求先】	<u>1. 主要文献</u> 9) 崎山幸雄 他：日本臨床免疫学会会誌 1998；21 (2)：70-79 10)～15) 記載省略(改訂前の9)～14)の文献) 16) 中江 孝 他：日本化学療法学会雑誌 1998；46 (6)：223-229

■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
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL	X587VXB	2015年5月
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL	X590VXB	2015年5月
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL	W580VXA	2015年3月
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL	W578VX	2015年2月
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL	W586VX	2015年5月

当分の間、旧添付文書が封入された製剤が流通し、ご迷惑をおかけしますが、何卒ご配慮の程よろしくお願い致します。

【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ロン換算で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ロン換算で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週間以上の間隔を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な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、プレドニゾロン換算で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/連日以上のステロイド剤を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(プレドニゾロン換算)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もので、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-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、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・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, ALPの上昇等]			
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) 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。〕

(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
JB 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

JB14-1

2015年2月