

添付文書改訂のお知らせ

抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」

平成21年11月
日本製薬株式会社

この度、抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチャク」〔乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン〕につきまして、製造販売承認事項の一部変更が承認（平成21年11月2日付）され、適合試験用試薬の添付を取り止めるとともに【用法・用量】、【使用上の注意】等を改訂しましたので、ご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、本「お知らせ」の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書の封入された製品がお手元に届くまでには、若干の日数が必要ですので、ご了承くだ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等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

■製造販売承認事項の一部変更承認取得（「適合試験の廃止」）に伴い、次の通り「用法・用量」、「使用上の注意」、「包装」を改訂しました。

改訂後 ___部：追記又は改訂	改訂前 ___部：削除
【用法・用量】 母子ABO式血液型適合で、Rh式血液型のD(Rho)陽性(直接クームス試験陰性)の胎児を分娩したD(Rho)陰性(間接クームス試験陰性)の産婦に対し、分娩後遅くとも72時間以内に本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLに溶解し、筋肉内に注射する。	【用法・用量】 1. 母子ABO式血液型適合で、Rh式血液型のD(Rho)陽性(直接クームス試験陰性)の胎児を分娩したD(Rho)陰性(間接クームス試験陰性)の産婦に対し、分娩後遅くとも72時間以内に本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLに溶解し、筋肉内に注射する。 2. 本剤の注射にあたっては、まず産婦のRh式血液型のD(Rho)について、Rh式血液型判定用血清を用いて陰性を確認した後、更に添付の適合試験用試薬を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)0.5mLに溶解したものをを用い、産婦血球と本試薬との間で間接クームス試験を行い、凝集が起こらないことを確認すること。 <u>〈適合試験用試薬の使用方法〉</u> ・ ・ 4. 判定後の連絡 (1)～(4) (5)主治医は、「患者血液型カード」を本人に渡し、今後の妊娠時に担当の医師へ提示するよう説明する。
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 [患者への説明] 本剤の投与にあたっては、・・・・・・ (1)本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、・・・・・・ (2)ショック等重篤な副作用を・・・・・・ (3)D(Rho)因子で未感作の・・・・・・ (4)本剤の注射にあたっては、 <u>事前に産婦のRh式血液型のD(Rho)陰性を確認しておくこと。</u>	【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 [患者への説明] 本剤の投与にあたっては、・・・・・・ (1)本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、・・・・・・ (2)ショック等重篤な副作用を・・・・・・ (3)D(Rho)因子で未感作の・・・・・・
【包装】 抗D(Rho)抗体 1,000倍(2mL相当量)含有 1瓶 溶解液(日本薬局方注射用水) 2mL 1管添付 患者血液型カード(患者携帯用) 1枚添付 ※添付の「 <u>患者血液型カード</u> 」に必要事項を記入の上、今後の妊娠時に担当の医師へ提示できるように、産婦へお渡しください。	【包装】 抗D(Rho)抗体価 1,000倍(2mL相当量)含有 1瓶 溶解液(日本薬局方注射用水) 2mL 1管 適合試験用試薬[抗D(Rho)抗体10倍(0.5mL相当量)含有]1管 同溶解液(日本薬局方注射用水) 0.5mL 1管 抗Dグロブリンニチャク患者血液検査連絡票1式(No. 1～3) 患者血液型カード(患者携帯用) 1枚

医療事故防止対策の一環として、販売名を変更いたしました(平成21年6月承認)。
[旧販売名：抗Dグロブリンニチャク]

■「用法・用量」の項

改訂後 [___部：改訂]	改訂前 [___部：削除]
【用法・用量】 母子ABO式血液型適合で、Rh式血液型のD(Rho)陽性(直接クームス試験陰性)の胎児を分娩したD(Rho)陰性(間接クームス試験陰性)の産婦に対し、分娩後遅くとも72時間以内に本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLに溶解し、筋肉内に注射する。	【用法・用量】 1. 母児ABO式血液型適合で、Rh式血液型のD(Rho)陽性(直接クームス試験陰性)の胎児を分娩したD(Rho)陰性(間接クームス試験陰性)の産婦に対し、分娩後遅くとも72時間以内に本剤1瓶を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)2mLに溶解し、筋肉内に注射する。 2. <u>本剤の注射にあたっては、まず産婦のRh式血液型のD(Rho)について、Rh式血液型判定用血清を用いて陰性を確認した後、更に添付の適合試験用試薬を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)0.5mLに溶解したものをを用い、産婦血球と本試薬との間で間接クームス試験を行い、凝集が起こらないことを確認すること。</u>

<改訂理由>

- ・本剤投与にあたっては、製剤と同一ロットの適合試験用試薬(製品に添付)を用いて産婦赤血球との間で間接クームス試験を行い、凝集が起こらないことを確認することとしておりました。これは、本剤承認当時の血液製剤調査会(1971年6月)において「本邦ではRh陰性率が僅少でその判定には経験を要するためRh陽性者に誤って本剤が投与される危険性があり得るとの配慮から、投与に臨んでのRh陰性の再確認を行う」との目的で適合試験用試薬が添付されていたものです。
- ・しかしながら、現在では産婦がD(Rho)陰性であることの確認(Rh式血液型の判定)は、各種の血液型判定用試薬を用いて妊娠初期の検診時に高い精度で行われており、承認当初に比べ医療環境が大きく変わっており、D(Rho)陰性再確認のため分娩後に実施することとされていた適合試験の意義は低下しています。また、分娩後に行う適合試験では母体に侵入した児のD(Rho)陽性血球により陽性と誤判定され、本来本剤が投与されるべき産婦さんへの投与機会を逸するおそれがあります。
- ・また、米国やEUで販売されている同種製剤では、適合試験の実施は求められておらず、適合試験用試薬も添付されておりません。
- ・これらの状況を踏まえて、本剤に添付していた「適合試験用試薬」を用いた検査は必要ないと考え、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、承認されました。

■「重要な基本的注意」の項

改訂後 [___部追記]	改訂前
2. 重要な基本的注意 [患者への説明] 本剤の投与にあたっては、・・・・・・ (1)本剤の原材料となる血液については、・・・・・・ (2)ショック等重篤な副作用を・・・・・・ (3)D(Rho)因子で未感作の・・・・・・ <u>(4)本剤の注射にあたっては、事前に産婦のRh式血液型のD(Rho)陰性を確認しておくこと。</u>	2. 重要な基本的注意 [患者への説明] 本剤の投与にあたっては、・・・・・・ (1)本剤の原材料となる血液については、・・・・・・ (2)ショック等重篤な副作用を・・・・・・ (3)D(Rho)因子で未感作の・・・・・・

<改訂理由>

これまで添付していた適合試験用試薬の削除に伴い、本剤投与前に確実にD(Rho)陰性の確認を行っていただくため、本項に追記しました。

■ 「包装」の項

改訂後 [___部追加]	改訂前 [___部：削除]
【包装】	【包装】
抗D(Rho)抗体 1,000倍(2mL相当量)含有 1瓶 溶解液(日本薬局方注射用水) 2mL 1管添付 患者血液型カード(患者携帯用) 1枚添付 ※添付の「患者血液型カード」に必要事項を記入の上、今後の妊娠時に担当の医師へ提示できるように、産婦へお渡しください。	抗D(Rho)抗体価 1,000倍(2mL相当量)含有 1瓶 溶解液(日本薬局方注射用水) 2mL 1管 適合試験用試薬[抗D(Rho)抗体10倍(0.5mL相当量)含有]1管 同溶解液(日本薬局方注射用水)0.5mL 1管 抗Dグロブリン-ニヤク患者血液検査連絡票 1式(No. 1~3) 患者血液型カード(患者携帯用) 1枚

} 添付

<改訂理由>

本剤に添付している「患者血液型カード」については、従来は【用法・用量】の〈適合試験用試薬の使用方法〉に、今後の妊娠時に担当の医師へ提示するため、本剤の投与を受けた産婦へお渡しいただくように記載していましたが、【用法・用量】の適合試験に記載を削除したことに伴い、本項に移項して記載しました。

また、携帯性に配慮し、本カードの大きさを「80×110mm」から「54×85mm」へと小型化しました。

[変更前]

80×110mm

患者血液型カード

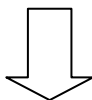
氏 名 _____ (女)

生年月日： 年 月 日

上記の者はRh式血液型〔D(Rho)〕陰性であり、今回の分娩後に乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリンの投与を受けました。今後、D(Rho)陽性の児を分娩し、かつその時点で抗D(Rho)抗体陰性で、その後も妊娠を希望する場合には、分娩後72時間以内に乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリンの投与を受ける必要があります。

抗Dグロブリン-ニヤク 投与日： 年 月 日

施設名： _____ 主治医名： _____



[変更後]

54×85mm

患者血液型カード

氏 名 _____ (女)

生年月日： 年 月 日

上記の者はRh式血液型〔D(Rho)〕陰性であり、今回の分娩後に乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリンの投与を受けました。今後、D(Rho)陽性の児を分娩し、かつその時点で抗D(Rho)抗体陰性で、その後も妊娠を希望する場合には、分娩後72時間以内に乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリンの投与を受ける必要があります。

抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニヤク」 投与日： 年 月 日

施設名： _____ 主治医名： _____

なお、「抗Dグロブリン-ニヤク患者血液検査連絡票 1式(No. 1~3)」は、適合試験の結果を連絡するために添付していたものですので、適合試験の廃止に伴い、今後は添付を行いません。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 新生児[D(Rho)陽性の児に本剤を投与すると溶血を起こす可能性がある。]
2. 抗D(Rho)抗体を持っている婦人及びD(Rho)陰性の新生児を分娩した婦人[本剤による予防は無効である。]
3. 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】

本剤の投与にあたっては、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、ヒト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抗体及び抗HIV-2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。さらに、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。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、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) D(Rho)因子で未感作のD(Rho)陰性婦人の分娩後72時間以内に投与すること。なお、D(Rho)因子で未感作のD(Rho)陰性婦人で人工妊娠中絶その他の産科的侵襲後にも投与することができる。
 - (4) 本剤の注射にあたっては、事前に産婦のRh式血液型のD(Rho)陰性を確認しておくこと。

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。	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。（再審査対象外）

(1) 重大な副作用

ショック（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、悪心、嘔吐、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

	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

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. 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。

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) 筋肉内注射時：

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) アンブルカット時：

溶解液のアンブルは「一点カットアンブル」を使用しているので、ヤスリを用いず、アンブル枝部のマーク(青)の反対方向に折り取ること。

なお、アンブルカット時の異物混入を避けるため、アンブル首部の周りをエタノール綿等で清拭し折り取ること。