

- 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

献血グロベニン[®]-I-ニヤク

平成 19 年 7 月

この度、「献血グロベニン - I-ニヤク」の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に「湿疹」「丘疹」及び「しびれ感」を追記することとなりましたので、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、ご理解いただき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。

「その他の副作用」の項に「湿疹」、「丘疹」、「しびれ感」を自主的に追記しました。製造販売後調査(医師からの自発的な副作用報告を含む)に基づき、現在まで「副作用」の項に記載のない副作用症状について「その他の副作用」の項に、自主的に追記しました。また、欄外に記載している症状発現時の注意事項の文面を変更すると共に「過敏症(0.1%未満)」の症状列記末尾の「等」を削除しました。

(改訂箇所 部：自主改訂)

改訂後(変更部分のみ)				改訂前(変更部分のみ)			
4. 副作用 (1) 重大な副作用(変更なし) (2) その他の副作用				4. 副作用 (1) 重大な副作用(変更なし) (2) その他の副作用			
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹、 そう痒感、 水疱、汗疱	顔面潮紅、 局所性浮腫、 全身発赤、 紫斑性皮疹、 湿疹、丘疹		過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹、 そう痒感、 水疱、汗疱	顔面潮紅、 局所性浮腫、 全身発赤、 紫斑性皮疹等	
精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦	めまい、 しびれ感	意識障害	精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦	めまい	意識障害
注)このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。				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。			

改訂後の「禁忌・使用上の注意事項」につきましては、4ページ以降をご参照ください。

製造販売元 **日本製薬株式会社**
東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

改訂理由

「使用成績調査における副作用報告」又は「医師からの自発的な副作用報告」に基づき、現在まで「使用上の注意」に記載のない副作用症状について追記しました。

今回追記する症状の発現頻度については、使用成績調査等での発現状況から記載しました。

いずれの副作用も重篤な症状ではなく(軽微又は中等度)、一過性であり、短期間に回復、軽快又は消失しています。

なお、今回追記した症状を発現した17例18件のうち、16例17件は「慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(以下「CIDP」)」の症例において報告されました。

以下に各症状の報告例数とその概要を紹介します。

1. 「その他の副作用」の「過敏症」の項へ「湿疹(0.1%未満)」を追記しました。

現在までに「湿疹」は5例5件報告されており、3例は使用成績調査(平成19年5月18日現在)の症例であり、その発現頻度は0.04%(3件/8,042例)で、他2例は自発報告症例です。

No	副作用症状 (程度)	性別 年齢	使用理由 (基礎疾患 ・合併症)	1日投与量 投与期間	発現時期	処置	転帰 (時期)
1	両手掌の湿疹、 GOT・GPTの上昇 (軽微)	男 10代	CIDP	25g/日 5日間	投与終了 3日後	なし	軽快 (約1ヵ月後)
併用薬：メコパミン、カリジナゼ、ニコチン酸トコフェロール							
2	湿疹 (中等度)	男 50代	CIDP (糖尿病)	25g/日 5日間	投与開始 5日目	ステロイド剤、 抗ヒスタミン剤	消失 (8日後)
併用薬：ケリナックラミト							
3	湿疹 (中等度)	男 40代	CIDP (高血圧)	20g/日 5日間	投与終了 10日後	ステロイド剤(外用)	軽快 (約4週間後)
併用薬：ベシム酸アムロジピン							
4	湿疹 (軽微)	女 60代	CIDP (脊柱管狭窄症)	20g/日 5日間	投与終了 3日後	皮膚科受診 (治療内容は不明)	回復 (18日後)
併用薬：リマゾロステアルファデクス、メコパミン、酢酸トコフェロール							
5	湿疹 (軽微)	男 60代	CIDP (不眠症、 便秘症)	22.5g/日 5日間	投与終了 8日後	アレルギー用薬内服、 ステロイド外用剤、 尿素配合軟膏剤	軽快 (約3週間後)
併用薬：塩酸ブプレピリン、プロピザラム、メコパミン、センソド、オメプラゾールナトリウム、 ザルトプロフェン、アセトアミノフェン、スクラルファート							

2. 「その他の副作用」の「過敏症」の項へ「丘疹(0.1%未満)」を追記しました。

「丘疹」は4例5件報告されており、3例4件は使用成績調査(平成19年5月18日現在)の症例であり、その発現頻度は0.05%(4件/8,042例)で、他1例は自発報告症例です。

No	副作用症状 (程度)	性別 年齢	使用理由 (基礎疾患 ・合併症)	1日投与量 投与期間	発現時期	処置	転帰 (時期)
1	丘疹(軽微)、白血球 数減少、GOT上昇	女 70代	CIDP (高血圧)	10g/日 5日間	投与終了 翌日	なし	軽快 (約2週間後)
併用薬：センナエキス、酸化マグネシウム、アルファカルシトール							
2	粒状紅色丘疹 (軽微)	男 30代	CIDP (多発性 硬化症)	25g/日 5日間	投与終了 7日後	ステロイド剤 外用	回復 (7日後)
併用薬：カルシトリオール、ヒトフィスス菌製剤、プレドニゾン、ベシム酸アムロジピン、ファモチジン							
3	小丘疹 (軽微)	男 60代	CIDP (糖尿病)	28g/日 5日間	投与終了 翌日	軟膏剤	軽快 (6日後)
併用薬：インスリン、メコパミン、ホケリホース、キネック、アスピリン、ダイアルミネート、ベザフィブラート							
4	丘疹 (軽微)	女 70代	CIDP (糖尿病、腰椎 椎間板ヘルニア)	20g/日 5日間	投与終了 翌日	アレルギー用薬 内服	軽快 (9日後)
併用薬：トロキソド、塩酸イベルギン、ロソプロフェンナトリウム、塩酸ロキセチン、ファモチジン、マレイン酸イトラプリル、 ケリナックラミト							
5	丘疹 (軽微) [No4と同一症例で、 再投与時に発現]	女 70代	CIDP (糖尿病、腰椎 椎間板ヘルニア)	20g/日 5日間	投与終了 5日後	アレルギー用薬 内服	回復 (20日後)
併用薬：マレイン酸イトラプリル、ケリナックラミト、プロプラスタチンナトリウム、塩酸ロキセチン、ファモチジン、 ロソプロフェンナトリウム、リマゾロステアルファデクス、塩酸イベルギン、トロキソド							

3. 「その他の副作用」の「精神神経系」の項へ「しびれ感(0.1%未満)」を追記しました。

「しびれ感」は8例8件報告されており、承認時の臨床試験で1例、使用成績調査(平成19年5月18日現在)で4例であり、その発現頻度は0.06%(5件/8,042例)で、他3例は自発報告症例です。

No	副作用症状 (程度)	性別 年齢	使用理由 (基礎疾患 ・合併症)	1日投与量 投与期間	発現時期	処置 (本剤処置)	転帰 (時期)
1	手指のしびれ感 (軽微)	男 60代	CIDP	10.6g/日 5日間	投与初日	なし (継続)	回復 (当日中)
併用薬：ブレトニゾロン、ミグリスン							
2	指先のしびれ(軽微)、頭痛	女 50代	CIDP (糖尿病)	20g/日 5日間	投与2日目	なし (継続)	消失 (当日中)
併用薬：ブロゾラム、スクラルファート、ベシカルアムロジピン、テキサメタゾン、ナゲクリド、加イ菌製剤、インリン							
3	しびれ感(軽微)、 血管痛、振戦	女 20代	CIDP (脚気)	17.5g/日1日 20g/日4日間	投与2日目	なし (継続)	回復 (当日中)
併用薬：メコナラミン、ニコチン酸トコフェロール、レバミピド、アルファカルシトール、塩酸フルスチアミン							
4	手のしびれ(軽微)、 頭痛	男 10代	CIDP	20g/日 5日間	投与初日	なし (継続)	消失 (翌日)
併用薬：酢酸トコフェロール、ベソフォアミンB6・B12配合剤							
5	しびれ感(軽微)、 発疹、GOT・GPT上昇	男 10代	CIDP	20g/日 5日間	投与終了 7日後	なし	軽快 (10日以内)
併用薬：フル酸ケチフェン、メタゾン、テオフィリン、エビデカレン、フルスチアミンB2・B6・B12配合剤							
6	しびれ感(軽微)、 皮疹	男 30代	CIDP	22.5g/日 5日間	投与終了 2日後	なし	軽快 (4日後)
併用薬：なし							
7	しびれ(口唇)(軽微)、 発疹、頭痛	男 10代	CIDP (アビ、喘息、潰瘍性大腸炎)	20g/日 1日間	投与開始 30分	なし (中止)	消失 (当日中)
併用薬：不明							
8	口周囲のしびれ (軽微)、全身関節 痛、全身筋肉痛	女 40代	自己免疫性溶血 性貧血[適応外] (無ガンマグロブリン血症)	20g/日 5日間	初日投与開始 80分	なし (継続)	軽快 (当日中)
併用薬：ブレトニゾロン							

4. 症状発現時の注意事項を改訂し、「過敏症」の症状列記末尾の「等」を削除しました。

「過敏症」「精神神経系」「循環器」の項には「注」として「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」と記載しておりましたが、これらの症状が認められた際には、担当医の判断で投与を中止されることもあります。症状が軽く、投与を継続されることもあることから、「このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと」とすることとしました。

また、「過敏症(0.1%未満)」の項では、症状を列記した末尾に「等」を付していましたが、具体的な症状が明確でないため、「等」は削除することとしました。

改訂後の「禁忌・使用上の注意事項」

【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・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・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。(無又は低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ため、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、徐々に投与速度を上げてよい。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。[末尾の「体重別投与速度表」参照]
 - 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)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。

【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[虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は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[血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は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、心不全を発症また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抗体及び抗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。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、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜による過処理は、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ンフェルト・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に行い、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＞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)。
- (7)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。

次頁に続きます

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か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か月以上経過した後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)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か月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11か月以上)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

本剤及びグロベニン - I の承認時までの調査症例852例中66例(7.7%)に副作用が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満):
ショック、アナフィラキシー様症状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、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(頻度不明):
大量投与により無菌性髄膜炎(頂部硬直、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)および「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、循環血漿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

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹、そう痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循環器 ^{注)}	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球増多、好中球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛	けん怠感	関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

注)このような場合には投与を中止するなど、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) 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さけること。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、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、しかも保存剤を含有していないため)。

(2) 投与时:

不溶物の認められるものは使用しないこと。

<参考> 体重別投与速度表

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、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重 (kg)						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から 1時間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	1	3	4	6	7	10	13
その後の最高投 与速度	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162
		滴数/分	4	9	13	18	22	31	40

最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分 [小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合]

下段：滴数/分 [普通点滴セット(15滴/mL)を用いた場合]