

使用上の注意等改訂のお知らせ

献血グロベニン[®]-I-ニヤク

平成20年10月

この度、献血グロベニン[®]-I-ニヤクの「効能・効果」、「用法・用量」に「天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」が追加承認され、これに伴い「使用上の注意」等を改訂しましたので、お知らせ申し上げます。

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。

■新たな効能として「天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)」が追加承認されたことに伴い、「使用上の注意」等を改訂しました。

[改訂部分のみを抜粋、改訂箇所 ____部]

【使用上の注意】事項

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(3)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。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)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、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

(4)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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(4)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。

2. 重要な基本的注意

(8)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

大量療法(200mg/kg以上)の疾患として「天疱瘡」を追記しました。

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893例中79例(8.8%)に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

◇天疱瘡：

41例中13例(31.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、γ-GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。

【臨床成績】

6. 天疱瘡：

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与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天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日 15例中4例及び本剤400mg/kg/日 15例中2例であった。

【承認条件】

2. 天疱瘡：

天疱瘡について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

改訂後の「禁忌・使用上の注意事項」につきましては、5^ハ-ツ^ニ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

I. 使用上の注意

1. 「効能・効果に関連する使用上の注意」の項について

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(3)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。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、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

治験においては、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日間投与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天疱瘡患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性が検討されましたので、「ステロイド剤(副腎皮質ホルモン剤)による適切な治療を行っても十分な効果が得られない患者」を投与対象とする旨を注意事項として記載しました。

(4)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。

天疱瘡の病型の分布は、尋常性天疱瘡:66%、増殖性天疱瘡:2%、落葉状天疱瘡:23%、紅斑性天疱瘡:6%、その他:3%とされています。

治験時においては、天疱瘡の大部分(約97%)を占める尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡、紅斑性天疱瘡の患者を対象として評価しており、残り3%の「その他」に分類される、腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡及び薬剤誘発性天疱瘡患者は治験の対象外としましたので、これらの病型に対する有効性及び安全性は確立していない旨を「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載しました。

2. 「用法・用量に関連する使用上の注意」の項について

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(4)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。

本治験における有効症例においては、ほとんどの症例で投与開始後1週ないし2週に重症度スコア(皮膚病変部の面積、水疱の新生数/日及び口腔粘膜病変の各スコアの合計スコア)の改善が認められていますが、投与開始後約4週間してから重症度スコアの改善が初めて見られる症例が認められることから(本治験においては3例)、記載しました。

3. 重要な基本的注意の項について

2. 重要な基本的注意

(8)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。

自己免疫疾患である天疱瘡に対する本剤の作用機序は解明されていません。天疱瘡の原因である自己抗体の産生を抑制するとの説も一部にはありますが、証明されてはいません。従って、現時点では本療法は「原因療法ではなく対症療法である」と考えられます。

また、天疱瘡患者への反復投与(間隔をあけて「5日間連日投与」を複数回実施)については、海外文献で報告されていますが、本治験では「5日間連日投与」の1回実施であり、反復投与は実施していないことから、記載しました。

4. 相互作用の項について

大量療法(200mg/kg以上)の疾患として「天疱瘡」を追記しました。

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)、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。

5. 副作用の項について

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893例中79例(8.8%)に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

◇天疱瘡：

41例中13例(31.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、 γ -GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。

(1)治験では、天疱瘡の治験症例41例中13例(31.7%)で46件の副作用が認められました。

治験においては二重盲検並行群間比較試験[プラセボ(生理食塩液)、本剤200mg又は400mg/kg/日、5日間]を実施しており、各群の副作用発現状況は次のとおりです。

投与群(症例数)	プラセボ群(20例)	200mg群(20例)	400mg群(21例)	本剤合計(41例)
副作用発現例数(%)	5例(25.0%)	7例(35.0%)	6例(28.6%)	13例(31.7%)
副作用発現件数	10件*	32件	14件	46件

*発熱2件、下痢、肝機能異常、顔面腫脹、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、血中尿素増加、 γ -GTP増加、赤血球数減少の各1件

(2)天疱瘡の治験時にみられた副作用の症状と発現頻度は次表の通りです。

副作用・感染症の種類	発現症例(件数)率 (%)	副作用・感染症の種類	発現症例(件数)率 (%)
感染症および寄生虫症	2 (4.9)	全身障害および投与局所様態	2 (4.9)
* C型肝炎の増悪	1 (2.4)	適用部位疼痛	1 (2.4)
* 鼻咽頭炎	2 (4.9)	倦怠感	1 (2.4)
血液およびリンパ系障害	2 (4.9)	発熱	1 (2.4)
鉄欠乏性貧血	1 (2.4)	臨床検査	9 (22.0)
* リンパ球減少症	1 (2.4)	ALT(GPT)増加	4 (9.8)
* 出血性素因	1 (2.4)	* アンモニア増加	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	AST(GOT)増加	2 (4.9)
食欲不振	1 (2.4)	血中ビリルビン増加	2 (4.9)
* 低アルブミン血症	1 (2.4)	血中クレアチニン増加	1 (2.4)
神経系障害	3 (7.3)	血圧上昇	2 (4.9)
頭痛	2 (4.9)	* CRP増加	1 (2.4)
* 肝性脳症	1 (2.4)	γ-GTP増加	2 (4.9)
心臓障害	1 (2.4)	ヘマトクリット減少	1 (2.4)
動悸	1 (2.4)	ヘモグロビン減少	1 (2.4)
胃腸障害	4 (9.8)	* リンパ球数減少	1 (2.4)
腹部不快感	1 (2.4)	* 好中球数増加	1 (2.4)
便秘	1 (2.4)	血小板数減少	2 (4.9)
* 胃腸出血	1 (2.4)	赤血球数減少	1 (2.4)
悪心	1 (2.4)	* 白血球数増加	1 (2.4)
肝胆道系障害	2 (4.9)	尿量減少	1 (2.4)
肝機能異常	2 (4.9)	* 使用上の注意に記載されていない副作用	
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4)		
筋痛	1 (2.4)		

II. 臨床成績

【臨床成績】

6. 天疱瘡：

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与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天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日 15例中4例及び本剤400mg/kg/日 15例中2例であった。

今回の治験では、天疱瘡患者を対象として「二重盲検並行群間比較試験」を実施したので、その概要を添付文書に記載しました。

今回の治験においては、プラセボ群、200mg/kg群、400mg/kg群の3群を設定し、有効性、安全性を検討した結果、プラセボ群に比べて400mg/kg群の優越性が検証されています(Log-Rank検定結果、 $p=0.0009$)。

III. 承認条件

【承認条件】

2. 天疱瘡：

天疱瘡について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

天疱瘡の効能追加承認にあたり、本剤を投与した治験症例数が41例と少ないことから、できる限り多くの症例を収集し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、必要があれば、使用上の注意改訂等、適正使用上の措置を講じることが目的として、「全例調査方式」で使用成績調査を行うようにとの条件が付され、承認されました。

IV. 投与速度

添付文書末尾に掲載している「体重別投与速度表」の「滴/分」部分を変更しました。輸液セットの1mLあたりの滴数の規格が平成21年4月以降は20滴又は60滴に統一されることから、滴数「15滴/mL」での表記箇所を「20滴/mL」での表記に改めました。なお、「60滴/mL」での表記箇所及び推奨投与速度自体に変更はありません。

＜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	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度*	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54

※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(20滴/mL)を用いた場合]

改訂前の記載[普通点滴セット(15滴/mL)を用いた場合]

	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

■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。
- (3)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。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)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、本剤の有効性及び安全性が検討されている。

＜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。
 - 4)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。

【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す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。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)。
- (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。

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)、 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893例中79例(8.8%)に副作用が認められた。

◇無又は低ガンマグロブリン血症：

39例中7例(17.9%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は8.9%(18回/203回)であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。

◇重症感染症における抗生物質との併用：

398例中5例(1.3%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は0.5%(5回/958回)であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹等であった。

◇特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)：

156例中21例(13.5%)に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪心、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。

◇川崎病：

160例中9例(5.6%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は1.2%(9回/758回)であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレシヨック、意識もうろう、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。

◇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)：

延べ99例中24例(24.2%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT・GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。

◇天疱瘡：

41例中13例(31.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、γ-GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。

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6.62%(48例/725例)で、そのうちショック0.14%(1例1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)2.07%(15例21件)であり、重篤な副作用の発現率は1.93%(14例30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92

例/1,000kg(129例 202件)で、そのうちショック 51例/1,000kg(72例 72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)59例/1,000kg(83例 85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)、A1-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) 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)、A1-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) 投与時：

不溶物の認められるものは使用しないこと。

[__部：2008年10月改訂]

<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	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>10</u>	<u>14</u>	<u>18</u>
その後の最高 投与速度*	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162
		滴数/分	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>	<u>30</u>	<u>42</u>	<u>54</u>

※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(20滴/mL)を用いた場合]