

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17年1月

この度、「献血グロベニン - I -ニヤク」の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「血栓塞栓症」及び「心不全」に関する注意事項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。

「重大な副作用」の項に「血栓塞栓症」、「心不全」を追記しました。

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、「慎重投与」の項に記載していません「血栓塞栓症」、「心不全」について「重大な副作用」の項にも追記いたしました。

また、市販後調査(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。

(改訂箇所 部：通知に基づく改訂、 部：自主改訂)

改訂後	改訂前																																								
<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用(改訂部分のみ)</p> <p>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、<u>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。</u></p> <p>7) <u>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、<u>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。</u>〔「慎重投与」(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照〕</u></p> <p>8) <u>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、<u>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。</u>〔「慎重投与」(7)の項参照〕</u></p> <p>(2) その他の副作用(改訂部分のみ)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系^{注)}</td> <td>痙攣、振戦</td> <td>めまい</td> <td>意識障害</td> </tr> <tr> <td>循環器^{注)}</td> <td>顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感</td> <td></td> <td>血圧上昇、<u>動悸</u></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>好酸球増多、<u>好中球減少</u></td> <td>溶血性貧血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛</td> <td>けん怠感</td> <td>関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK上昇、ほてり、不機嫌、<u>結膜充血、体温低下</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦	めまい	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、 <u>動悸</u>	血液	好酸球増多、 <u>好中球減少</u>	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、 <u>結膜充血、体温低下</u>	<p>4. 副作用 (1) 重大な副作用(改訂部分のみ)</p> <p>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、<u>投与量及び投与速度をできるだけ低くすることが望ましい。</u></p> <p style="text-align: center;">追記</p> <p style="text-align: center;">追記</p> <p>(2) その他の副作用(改訂部分のみ)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系^{注)}</td> <td>痙攣、振戦</td> <td></td> <td>意識障害</td> </tr> <tr> <td>循環器^{注)}</td> <td>顔色不良、四肢冷感</td> <td></td> <td>血圧上昇</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>好酸球増多</td> <td>溶血性貧血、<u>好中球減少</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛</td> <td>けん怠感</td> <td>関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK上昇、ほてり、不機嫌</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦		意識障害	循環器 ^{注)}	顔色不良、四肢冷感		血圧上昇	血液	好酸球増多	溶血性貧血、 <u>好中球減少</u>		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
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																						
精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦	めまい	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、 <u>動悸</u>																																						
血液	好酸球増多、 <u>好中球減少</u>	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、 <u>結膜充血、体温低下</u>																																						
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																						
精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦		意識障害																																						
循環器 ^{注)}	顔色不良、四肢冷感		血圧上昇																																						
血液	好酸球増多	溶血性貧血、 <u>好中球減少</u>																																							
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																																						

改訂後の「禁忌・使用上の注意事項」につきましては、5^レ-3^レ以降をご参照ください。

製造 **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

・ 重大な副作用の項への「血栓塞栓症」及び「心不全」の追記(医薬安通知に基づく改訂)

1. 「血栓塞栓症」の追記

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〕

「血栓塞栓症」は、文献報告^{1,2)}をもとに1997年6月に「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載しましたが、「血栓塞栓症」発現の症例報告がその後もあることから、より一層の注意喚起を行うために「重大な副作用」の項へも追記しました。

1)久堀 保，他：神経治療，12(6)，505-507，1995

2)吉岡 美咲，他：日本小児科学会雑誌，97(9)，1970-1976，1993

次に報告症例の概要を提示します。

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置
男 40代	CIDP [脳性麻痺]	27.8g/日 5日間	右視床梗塞(左半身自覚的知覚異常・下肢優位高度左片麻痺) CIDPに対し、本剤27.8g/日、5日間投与を施行。 本剤投与終了3日後、左半身のしびれ(左半身自覚的知覚異常)が発現するも約1時間でほぼ消失。一過性の脳虚血発作と診断。特に容態に変化を認めないが、投与終了20日後より、ヘントキソフィン300mgの経口投与を開始。 さらにその4日後、再び左半身のしびれと上下肢の筋力低下(下肢優位高度左片麻痺)が発現。3~4時間後に改善傾向を認め、上肢の麻痺症状は軽度となった。 発症から4時間後の頭部CT検査では異常所見は認めなかったが、発症7時間後の頭部MRI検査にて、右視床外側に小梗塞を認めた。梗塞部位が小さいため、補液(低分子デキストラン、濃グリセリン・果糖等)の投与のみで経過観察とした。 梗塞発現から5日後、軽度しびれが残存するも、麻痺症状は消失した。
併用薬：テプレノン、フェバールピタル、カルバマゼピン、-アミナーターヒドロキ酪酸、フェニトイン、ニトセパム、塩酸チリダジン、メコナミン、オクタミン・B ₂ ・B ₆ ・B ₁₂ 配合剤、漢方薬、ジアスターゼ配合剤、パクロフェン、プレドニゾロン、ファモチジン、水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、セファクロー			

「慎重投与」の項における「血栓塞栓症」に関する記載内容

- (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。]

「高齢者への投与」の項における「血栓塞栓症」に関する記載内容

- (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。

2. 「心不全」の追記

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〕

「心不全」は、文献報告³⁾をもとに2003年7月に「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載しましたが、「心不全」発現の症例報告がその後もあることから、より一層の注意喚起を行うために「重大な副作用」の項へも追記しました。

3)Newburger,J.W. et al.:N.Engl.J.Med.,324(23),1633-1639,1991.

次に報告症例の概要を提示します。なお、現在まで本剤の川崎病の患児での「心不全」発現の報告はありません。

患者		1日投与量 投与期間	副作用						
性・年齢	使用理由 [合併症]		経過及び処置						
男 80代	CIDP [慢性動脈閉塞症、 骨髄異形成症候群、 ハ ⁺ キンソン病]	21.4g/日 5日間	急性心不全 CIDPに対し、本剤21.4g/日の5日間投与を施行。 投与終了2日後、胸部圧迫感を訴え、肺炎及び心不全を発現したが、心電図、心エコーでは異常は認められなかった。酸素飽和度が88%と低値のため、酸素2Lの投与を開始した。さらに血圧が82/58へと低下したため、塩酸ド ⁺ ル ⁺ ミン5 /kg/分の投与を開始。 また、全身に著明な浮腫と静脈のうっ滞を認めた。尿道ハ ⁺ ル ⁺ ソ ⁺ を留置。胸部X線上、心胸郭比(CTR)の拡大(臥位で60%、正常時は53%)と肺の血管陰影の増強を認めた。CRPが増強(11.8)したため、塩酸セ ⁺ フ ⁺ オ ⁺ ア ⁺ ムの静注を開始。その3日後、心不全状態、呼吸困難はみられなくなり、酸素投与を中止した。						
			投与終了後						
			投与前	1日後	2日後	3日後	5日後	9日後	
			CRP(mg/dL)	0.5	-	9.8	11.8	3.9	1.6
			尿量	-	1,187	913	773	1,020	-
			血圧	98/60	-	90/60	84/58	80/58	84/70

併用薬：イコハ⁺ソ⁺ト酸イ⁺ル、レハ⁺ミ⁺ト⁺、ク⁺ソ⁺酸セ⁺フ⁺リ⁺ト⁺、ニ⁺サ⁺チ⁺ソ⁺ン、レホ⁺ド⁺ハ⁺・カ⁺ビ⁺ト⁺ハ⁺、塩酸ト⁺リ⁺ハ⁺キ⁺ソ⁺フェ⁺ニ⁺ソ⁺ル

「慎重投与」の項における「心不全」に関する記載内容

(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。]

・その他の副作用の項への「めまい」、「胸部圧迫感」、「動悸」、「体温低下」及び「結膜充血」の追記(自主改訂)

- ・「めまい」が慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)の5例で6件報告されており、承認時の臨床試験及び使用成績調査(平成16年7月31日現在)での副作用等の発現頻度は0.08%(4件/4,916例)であり、他の2例は自発報告でした。
- ・「胸部圧迫感」が5例で報告されており、承認時の臨床試験及び使用成績調査(平成16年7月31日現在)での副作用等の発現頻度は0.10%(5件/4,916例)でした。
- ・「動悸」が4例で報告されており、全て自発報告でしたので、発現頻度については「頻度不明」としました。
- ・「結膜充血」が5例で報告されており、全て自発報告でしたので、発現頻度については「頻度不明」としました。
- ・「体温低下」が川崎病19例で報告されており、19例中18例が自発報告であることから、発現頻度については「頻度不明」としました。

・その他の副作用の項へ記載している「好中球減少」の発現頻度変更(自主改訂)

「好中球減少」は承認時の臨床試験及び使用成績調査(平成16年7月31日現在)での副作用等の発現頻度が0.20%(10件/4,916例)となったので、「0.1%未満」から「0.1~5%未満」へ移項しました。

・「重大な副作用」の項の「急性腎不全」の文末を変更しました。(自主改訂)

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。

従来、本項の文末表現は「なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、投与量及び投与速度をできるだけ低くすることが望ましい。」としておりましたが、若干意味が取りにくいことから、今回の改訂に併せて「心不全」「血栓塞栓症」と同様に「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。」に改訂を行いました。

【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-1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)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。

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、意識もろろ、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。

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

ヨック0.14%(1例1件)、シヨック又はシヨ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、そのうちシヨック51例/1,000kg(72例72件)、シヨック又はシヨ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)シヨック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満)：
シヨック、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)、AI-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、紫斑性皮疹等	
精神神経系 ^{注)}	痙攣、振戦	めまい	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、 <u>動悸</u>
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-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ぱく白であり、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]