医薬品リスク管理計画対象製品

免疫グロブリン製剤の適正使用のために

監修 荒木 博陽 先生
（愛媛大学医学部附属病院薬剤部 名誉教授）

Kenketsu Venilon-I

血漿分画製剤 特定生物由来製品 処方箋医薬品注）

献血 静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン®-I

静注用 500mg
静注用 1000mg
静注用 2500mg
静注用 5000mg

生物学的製剤基準 薬価基準収載

<乾燥スルホ化人免疫グロブリン> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること

この製品は献血血液（採血国：日本）から製造されています。

2. 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

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社 帝人ヘルスケア株式会社

INDEX

特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者・IgA欠損症の患者 …… 3

急性腎障害の危険性の高い患者・腎機能障害患者 …… 5

関連項目：重大な副作用 急性腎障害

脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者 …… 7

血栓塞栓症の危険性の高い患者 …… 7

関連項目：重大な副作用 血栓塞栓症

溶血性・失血性貧血の患者 …… 9

免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 …… 9

心機能の低下している患者 …… 11

関連項目：重大な副作用 心不全

Note：1 IVIG*の投与に際して …… 12

＊静注用人免疫グロブリン

重大な副作用（抜粋）

ショック、アナフィラキシー（0.1％未満） …… 13

無菌性髄膜炎（頻度不明）…… 15

急性腎障害（頻度不明） ➡特定の背景を有する患者に関する注意 …… 5

血栓塞栓症（頻度不明 ）➡特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7

心不全（頻度不明） ➡特定の背景を有する患者に関する注意 …… 11

その他の副作用（抜粋）

全身の軽度副作用…… 17

頭痛…… 17

皮疹（汗疱）…… 18

肝機能検査値（AST、ALT）の上昇 …… 19

Note : 2 IVIG投与後の臨床検査結果に及ぼす影響 …… 20

Note : 3 献血ベニロン®-Iの投与速度と他剤との混注 …… 21

特定の背景を有する患者に関する注意

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。］

設定理由

過敏症の既往歴のある患者、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ります。

対処法

過敏反応があらわれた時の対処法

●一般的には、アナフィラキシー症状が発現した場合の対処法に準じます。アナフィラキシー➡P13

●IVIGの投与の中止、あるいは投与速度を遅くします。

●症状に応じた処置を行います（酸素吸入、アドレナリンやステロイドの使用など）。

予防法

IgA欠損症患者における過敏症を予防するには[1)~3)]

●投与速度を遅く設定します。ベニロンの投与速度➡P21

●初回投与前にIgAを測定します。

●血清中IgAが5mg/dL以下の患者においては、治療中に抗IgA抗体を測定することが望まれ、抗IgA抗体活性が検出された場合には、IgA含有量の少ない製剤を選択します[1)]。

※IVIG製剤には通常、IgAが含まれます。含有量は製剤、ロットにより若干異なることが報告されています[2)]。

●あらかじめステロイドを静脈内投与します[2),3)]。

※低ガンマグロブリン血症の患者に対し、IVIG投与前にステロイドを投与することで副作用が低減できたとの報告があります[3)]。

過敏症の発現機序[1)]

IgA欠損症患者の血中にヒト由来のIgAを含んだ薬剤を投与すると、IgAに対する抗体を産生することがあり、その生産した抗IgA抗体を持つ患者に新鮮凍結血漿やIgAを含む免疫グロブリン製剤を投与すると、製剤に含まれるIgAに対し抗IgA抗体が反応し、アナフィラキシーを起こすことがあります。

過敏症のリスク患者

- IgA欠損症患者（抗IgA抗体産生のリスクが高いといわれています）[1),2)]
- 抗IgA抗体保有[1)]

参考文献

1) 螺良英郎: 図説免疫グロブリン療法, ライフサイエンス, 東京, 1988: 45-46.
2) 尾鳥勝也, ほか: 医療薬学, 2014; 40(8): 433-440.
3) Lederman HM, et al: Am J Med 1986; 81(3): 443-436.

特定の背景を有する患者に関する注意

急性腎障害の危険性の高い患者

腎機能障害患者 ［腎機能を悪化させるおそれがある。］

設定理由

腎機能を悪化させるおそれがあります。

関連する項目：重大な副作用 急性腎障害（頻度不明）
急性腎障害は重大な副作用としても設定されており、腎障害のない患者に対する投与時にも注意が必要です。

対処法

急性腎障害があらわれた時の対処法

●腎機能検査値（BUN、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ます。

●速やかに症状に応じた標準的な腎不全の治療（体内水分のコントロール、薬物療法など）を行い、腎不全発現時にIVIG投与を直ちに中止します。
※投与中止後10～15日後には腎機能が回復したとの報告があります[1),2)]。

予防法

急性腎障害を予防するには[2)]

●投与に先立って患者が脱水状態にないこと、または十分な補液が行われているか[2)]を確認します。

●推奨用量を超過せず、濃度や投与速度は実施可能な最低レベルに抑えます[2)]。ベニロンの投与速度➡P21

●腎機能の変化を速やかに発見できるように、投与開始前とIVIG投与開始後5日以内に腎機能を評価します[2)]。

急性腎障害の発現機序

●急性腎不全は、IVIG製剤に安定剤として用いられるショ糖（スクロース）により近位尿細管が浸透圧性の傷害を受けることで発現し、腎病変は顕著な細胞質空胞化、細胞腫脹、尿細管閉塞がみられます[2),3),4)]。

●Ⅲ型アレルギー反応により腎障害が発現することもあります。免疫複合体が組織に沈着し、補体が活性化されて炎症が起こることにより、糸球体腎炎を生じる可能性もあります[5)]。

急性腎障害のリスク患者[2),5)]

●腎障害がある患者　●循環血液量が減少している患者　●糖尿病患者　●敗血症患者

●パラプロテイン血症＊1患者　●65歳以上の高齢者　●腎毒性薬剤＊2を併用している患者　など

＊1 単クローン性免疫グロブリン血症と事実上の同義語です。形質細胞の単クローン性増殖により単一の異常免疫グロブリンが増加している状態を指します。
＊2 薬剤性腎障害の発現機序は様々ですが、急性腎障害を起こすことが知られている薬剤にNSAIDs、抗菌薬（アミノグリコシド、セファロスポリンなど）、抗腫瘍剤（シスプラチンなど）、免疫抑制薬（シクロスポリンなど）があります。

急性腎障害の時期・兆候[2)]

時期：投与開始後8時間～10日（中央値4.5～5日）

兆候：尿量の減少、体重の急増、浮腫、息切れ、腎機能異常（血清クレアチニン値上昇）、乏尿、無尿など

参考文献
1) Decocq G, et al: Therapie 1996; 51(5): 516-526.
2) Cheng MJ, et al: Drugs Aging 2011; 28(9): 729-736.
3) FDAドクターレター, 1999年11月13日.
4) Spurlock NK, et al: J Vet Emerg Crit Care 2011; 21(5): 471-483.
5) MMWR: 1999 Jun 25; 48(24): 518-521.

特定の背景を有する患者に関する注意

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

設定理由

大量投与により血栓塞栓症（脳梗塞、心筋梗塞等）を起こすおそれがあります。

関連する項目：重大な副作用 血栓塞栓症（頻度不明）
血栓塞栓症は重大な副作用としても設定されており、脳・心臓血管障害又はその既往歴のない患者に対する投与時にも注意が必要です。

対処法

血栓塞栓症があらわれた時の対処法

●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・浮腫等の症状がみられた場合にはすぐに投与を中止し、それぞれの病態に応じた処置を速やかに行います。

予防法

血栓塞栓症を予防するには

●慎重に投与します[1)]。ベニロンの投与速度➡P21
- 投与可能な最低濃度かつ実施可能な最低投与速度で投与します[2)]。
  投与速度が速くなるほど発現する可能性が高くなるので、投与速度を遅くします（各1日用量は8時間以上かけて投与します）[1)]。
- 高用量（400～1,000mg/kg/日）の投与は避けます[1)]。

●投与前、患者の水分補給が十分であることを確認します[2)]。

●高リスク患者では、血栓症の兆候と症状を観察し、また投与前の血液粘度を確認することを検討します[1),2)]。

●①超音波検査、②MRA、③血液検査により血栓塞栓症の発生を予測することができるとの報告があります[3)]。

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。]

がある。]

血栓塞栓症の発現機序[1),4)]

●血小板数の増加、血小板活性の上昇[4)]

●投与後の血漿粘度上昇[1)]

- 局所的脈管血栓症に至る、投与部位における局所的／区域的粘度上昇
- 遠隔部位での血栓症に至る、全身性の粘度上昇
- 定常状態に達する前に生じる、投与部位から離れた粘度の勾配

●第XI因子＊(第XIa因子)の活性化による顕著なトロンビン産生[1),4)]

＊第XI因子：血液凝固の内因系経路の成分の1つで、トロンビンの生成に寄与しているため、その成分量が増加すると血栓形成方向に傾きます。

血栓塞栓症のリスク患者[2),5)]

●脳または心臓血管障害またはその既往歴のある患者

●長期にわたり運動量が極端に少ない患者、血管カテーテルが留置されている患者、エストロゲン使用患者、年長者(≧45歳)

血栓塞栓症の時期・兆候[2),5)]

時期：急性であり、IVIG投与中または投与後24時間以内に発現する可能性が高いとされています[5)]。

兆候(血栓症の症状)：

上腕や下肢の変色・疼痛・浮腫など、原因不明の息切れ、深呼吸時に悪化する胸痛や胸部不快感、原因不明の速脈、胸痛、体の片側のしびれ感または脱力感、めまい、意識障害など[2)]

参考文献

1) Cheng MJ, et al: Drugs Aging 2011; 28(9): 729-736.
2) FDA Safety Communication; 2013 Jun 10.
3) 和泉唯信, ほか: 神経内科 2006; 65(5): 513.
4) Spurlock NK, et al: J Vet Emerg Crit Care 2011; 21(5): 471-483.
5) Daniel GW, et al: Transfusion 2012; 52(10): 2113-2121.

特定の背景を有する患者に関する注意

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

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。

設定理由

ヒトパルボウイルスB19に感染した場合、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状や、持続性の貧血を起こすことがあります。

貧血の発現機序[1)]

●ヒトパルボウイルスB19に感染した場合、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ります。溶血性・失血性貧血の患者では、貧血状態を改善すべく、赤芽球系の細胞が盛んに増殖しますが、このような細胞にヒトパルボウイルスB19が感染することにより赤血球の形成が阻害され、極度の貧血を起こすことが多いとされています。

●免疫不全の患者や免疫抑制状態の患者ではヒトパルボウイルスB19に感染した場合、ウイルスの排除が速やかに行われないため、慢性的な赤血球の形成阻害により持続性の貧血がみられることがあります。

ヒトパルボウイルスB19とは

●**粒子サイズが小さい**
18～26nmと、発見されているウイルスのなかでも最小レベルのウイルス

●**化学処理に耐性**
エンベロープを持たないため、化学処理による不活化が困難

●**熱に強い**
エンベロープを持たないため、加熱処理による不活化が困難

免疫グロブリン製剤は製造工程においてウイルスの不活化・除去工程を実施し、安全対策を講じています。しかし、血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできません。特にヒトパルボウイルスB19は上記の理由により不活化・除去が難しいウイルスです。

通常、ヒトパルボウイルスB19に感染すると？

赤芽球系細胞で増殖する特質があり、血液中に最も多く存在し、個々の生体反応と併せて種々の病像をつくり出します。一般的には、感染初期の急性期にインフルエンザ様症状、ウイルスの直接作用の結果としての貧血、その後、発疹や関節症状など多くの症状が発現します。

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。〕

感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

関連する項目：特定の背景を有する患者に関する注意　妊婦

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。〕

妊婦患者の場合[2)]

ヒトパルボウイルスB19胎内感染は全妊娠の3.5％とされていますが、妊娠第1三半期に感染が成立した場合、特に20週以前の感染では10.0～23.1％が自然流産・胎内死亡に至るとされています。
感染細胞にアポトーシスを誘導し、胎児・新生児心筋炎を引き起こす原因となることがあります。また、赤血球系の髄内細胞を破壊することで重症貧血や胎児水腫の原因にもなります。

関連情報

関連する項目：重要な基本的注意

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。

次のような場合は溶血性貧血がおこるリスクが高いと報告されています[3)]。

- 血液型が非O型の患者
- 炎症性または免疫介在性の基礎疾患に対する高用量IVIGの投与

対処法として、特に炎症性や免疫介在性の基礎疾患を有する非O型患者に高用量IVIGを投与する場合には、ヘモグロビン濃度のモニタリングが推奨されています[3)]。

参考文献
1) 布上 薫: 日内会誌 1994; 83(8): 1365-1370.
2) 松田秀雄: 臨婦産 2005; 59(9): 1227-1231.
3) Ruth P: TRANSFUSION 2015; 55: S59-64.

特定の背景を有する患者に関する注意

心機能の低下している患者 ［大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。］

設定理由

大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがあります。

関連する項目：重大な副作用 心不全（頻度不明）
心不全は重大な副作用としても設定されており、心機能低下のない患者に対する投与時にも注意が必要です。

対処法

心不全があらわれた時の対処法

- 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、適切な処置を行います。
- 強心利尿薬の投与とともに、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の後負荷軽減を目的とした投与、昇圧薬の投与を行います。

予防法

心不全を予防するには

- 心機能が低下している場合は適宜減量し、できるだけゆっくりと投与※することが望ましいとされています。ベニロンの投与速度 ➡P21
- 川崎病の急性期に2g/kgを投与する場合は、おおむね12~24時間かけて投与します。
- IVIG投与による容量負荷・高血圧・ショック・粘稠度の上昇などに留意し、心不全を有する場合には特に高血圧に注意しながら利尿剤・抗凝固剤の併用を考慮します[1]。

※投与速度については製品電子添文をご参照ください。

心不全の発現機序[2),3)]

発現機序は不明とされていますが、主に川崎病患者におけるうっ血性心不全発症が報告[2)]されており、以下のように推測[3)]されています。

- 心予備能力が低下しているため、高分子蛋白質のグロブリン大量投与が容量負荷になると考えられています。
- 血管炎が速やかに改善された結果、血管外に漏出していた水分が急速に血管内に引き戻され、容量負荷になる可能性が考えられています。

心不全のリスク患者[1)]

- 主として川崎病の急性期への大量投与例
- 川崎病で心筋障害のある患者（容量負荷に対し、許容範囲が狭まっている可能性があります）
- 低アルブミン血症に対するアルブミン補充（IVIG療法施行後）では容量負荷に注意が必要

参考文献
1) 野中善治: 日本臨牀 2008; 66(2): 327-331.　2) Newburger JW, et al: N Engl J Med 1991; 324(23): 1633-1639.　3) 嶋田恵子, ほか: Prog Med 2000; 20(7): 1376-1379.

Note : 1　IVIGの投与に際して

IVIG投与に際してのモニタリング[1),2)]

IVIG療法を行う際に、副作用に対する忍容性を高めるために、
リスク因子と合併症などについてモニタリングし、見出されたリスクに応じた予防措置や
投与計画（投与量、投与速度など）の検討を行うとする報告があります。

	モニタリング	必要な措置
投与前	病歴と合併症などのリスクを確認 バイタルサインの確認	見出されたリスクに応じた予防措置や 投与計画の検討を行う
投与中	投与速度変更前後のバイタルサインのチェック、 血圧の変化、発熱の有無の確認 副作用発現の確認	バイタルサインに異常が認められた場合には、 投与速度を遅くするなどの措置を取る 副作用の発現が懸念される場合などには 投与速度を遅くするなどの措置を取り、 発現した副作用に応じて適切な処置を行う
投与後	遅発型副作用発現の確認	症状管理および症状の重症度に対する 適切な処置を行う

なお、献血ベニロン®-Iの投与速度については、電子添文「7. 用法・用量に関連する注意」において以下のとおりの注意が必要とされています。

7. 用法・用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

7.1　急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1参照]

7.2　初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。[9.7.1参照]

〈川崎病の急性期〉

7.4　2,000mg（40mL）/kgを1回投与する場合には、基本的には7.2の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。[9.7.1参照]

参考文献
1) Elyse Murphy, et al: J Infus Nurs 2005; 28(4): 265-272.
2) Jane Kirmse: Home Healthcare Nurse 2009; 27(2): 104-111.

重大な副作用

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある

対処法

ショック、アナフィラキシーがあらわれた時の対処法[1)]

●IVIGの投与を直ちに中止します。

●厚生労働省 重篤副作用疾患別対応アニュアル「アナフィラキシー」の初期対応は以下のとおりです。

1	バイタルサインの確認	循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。
2	助けを呼ぶ	可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。
3	アドレナリンの筋肉注射	0.01mg/kg(最大量:成人0.5mg、小児0.3mg)、必要に応じて5~15分毎に再投与する。
4	患者を仰臥位にする	仰向けにして30cm程度足を高くする。呼吸が苦しいときは少し上体を起こす。嘔吐しているときは顔を横向きにする。突然立ち上がったり座ったりした場合、数秒で急変することがある。
5	酸素投与	必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量(6~8L/分)の酸素投与を行う。
6	静脈ルートの確保	必要に応じて0.9%(等張/生理)食塩水を5~10分の間に成人なら5~10mL/kg、小児なら 10mL/kg投与する。
7	心肺蘇生	必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。
8	バイタル測定	頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。

Simons FE, et al: World Allergy Organ J 2011; 4(2): 13–37.
厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」, 2019年9月改定より一部改変.

予防法

ショック、アナフィラキシーを予防するには

●投与速度を遅く設定します。ベニロンの投与速度➡P21

●ショックの多くは、投与開始直後もしくは投与速度を上げてすぐに起こることが多いため、投与開始後少なくとも30分間および投与速度を上げてしばらくの間は慎重に観察してください。

ショック、アナフィラキシーの発現機序

●**補体の非特異的活性化（抗原との結合を伴わない補体の活性化）**[2)]

複数のIgGが凝集した場合（IgG重合体）、抗原がなくても補体を非特異的に活性化し、アナフィラトキシンが生成されます。つまり、IgGの重合体を多く含有している製剤を投与すると、血中の補体を活性化して、ショックなどの重篤な副作用を引き起こすことになります。

献血ベニロン®-Iは、補体結合部位付近のSS結合をスルホ化することにより、生体本来のIgGの機能は保持したままでIgGが凝集した際の補体の非特異的活性化を抑えます。

ショック、アナフィラキシーのリスク患者[1)]

●他の薬剤における副作用の既往歴がある患者（特にアレルギー反応の既往歴）

●アレルギー歴（気管支喘息*、食物アレルギー（特に小児では卵または牛乳アレルギー）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーなど）

＊リスク要因として気管支喘息は重篤化しやすいといわれています。

ショック、アナフィラキシーの時期・兆候[1)]

時期：投与数分から通常は30分以内

兆候：蕁麻疹やそう痒感、紅斑・皮膚の発赤などの全身的な皮膚症状が発現します。これらが最も重要な早期の症状であり、初発の場合に多くみられます。一部の症例では皮膚症状が先行せずに、下記症状から発現する場合もあります。

- 消化器症状：胃痛、嘔気・嘔吐、下痢など
- 眼症状：視覚異常、視野狭窄など
- 呼吸器症状：嗄声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなど
- 循環器症状：頻脈、不整脈、血圧低下など
- 神経症状：不安、恐怖感、意識混濁など

参考文献

1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」, 2019年9月改定.

2) 福元裕二, ほか: 基礎と臨床 1977; 11(9): 2452-2456.

重大な副作用

大量投与により無菌性髄膜炎があらわれることがある

対処法

無菌性髄膜炎があらわれた時の対処法[1)]

●IVIGの投与を中止します。

※中止後、短期間（2～3日程度）で軽快します。

※髄液細胞数も発症後10日以内に著明な改善を示す症例が多いと報告されています。

予防法

無菌性髄膜炎を予防するには[2)~4)]

●投与速度を遅く設定します。ベニロンの投与速度➡P21

特に、片頭痛や頭痛の既往歴がある患者に大量投与する場合はゆっくり投与します[2)]。

●投与前にステロイドを投与するとの報告があります[3)]。

●水分補給を行うとの報告があります[4)]。

※川崎病や心機能が低下している患者の場合は、容量負荷となることが考えられるため、注意が必要です（特定の背景を有する患者に関する注意　「心機能の低下している患者」参照）。

無菌性髄膜炎の発現機序

●**過敏性反応**[1)]

ITP（特発性血小板減少性紫斑病）に対するIVIG使用による発症例で、末梢血および髄液中の一過性好酸球上昇やDLST陽性の報告がみられることから、過敏性反応が示唆されています。

●**免疫複合体沈着によるⅢ型アレルギー反応**[1)]

原因薬剤がハプテンとして髄液中あるいは髄膜表面の蛋白と結合した結果、免疫原性をもって抗原分子となり、患者体内に既存する自己抗体と免疫複合体を形成して髄膜に沈着し、副次的に髄膜炎症状を引き起こします。ITPにおける発症例が多く報告されています。

●神経疾患の場合、炎症性ニューロパチーの神経根脱髄性病変のためblood-nerve barrierが破壊されます。その結果、血中に投与された免疫グロブリンが破壊された部分から容易にblood-nerve barrierを通過し、髄液中へ達した免疫グロブリンが髄膜の血管内皮に作用することで、サイトカインを介した炎症反応を引き起こすといわれています[5)]。

●処理方法や添加物の異なる製剤や、ロットを変更して投与しても繰り返し発症する例があるとの報告や、同一症例で複数回発現する場合は、製剤やロットを変更すると発症しないという報告があり、製剤やロットによる違いがあるかどうかについては見解が分かれています[1)]。

無菌性髄膜炎のリスク患者[1)]

●大量投与患者

無菌性髄膜炎の時期・兆候[1)]

時期：投与開始後短期間（6～48時間以内）

兆候：頭痛、嘔気・嘔吐、発熱などの症状と項部硬直、Kernig徴候の髄膜刺激所見

髄液所見の特徴：①外観が透明・無色

②細胞数は初期では多核球優位に増加し、その後単核球増加を示す

③総蛋白量は正常または軽度上昇

④糖量は正常

献血ベニロン®-Iの副作用として無菌性髄膜炎が報告された症例は、以下の基礎疾患で多くなっていました（承認時及び使用成績調査結果[6)]）。

●基礎疾患：ギラン・バレー症候群、川崎病の急性期

関連情報

製剤による無菌性髄膜炎の発現頻度[2)]

川崎病の急性期におけるIVIGの大量投与（2g/kg体重の単回投与）に関する国内製造・販売5社（4製剤）の合同使用成績調査において、無菌性髄膜炎の発現頻度には製剤間による差は認められなかったと報告されています。

参考文献

1) 榊原清一, ほか: 小児科 2001; 42(6): 985-990.
2) 佐地 勉, ほか: Prog Med 2012; 32(6): 1369-1375.
3) Molina JM, et al: Clin lufect Dis 1992; 15(3): 564-565.
4) Chérin P, et al: BioDrugs 2010; 24 (4): 211-223.
5) 斉木三鈴, ほか: 神経治療 2003; 20(6): 731-735.
6) 献血ベニロン®-Iインタビューフォーム

その他の副作用

頭痛、皮疹（汗疱）、肝機能検査値（AST、ALT）の上昇など

全身の軽度副作用[1),2)]

頭痛、悪寒、悪心、発熱、疲労感、筋痛、関節痛、血圧上昇、動悸、血圧低下、蕁麻疹、皮疹（汗疱）などがあります[2)]。

●**即時型副作用（投与開始時に発現）**

軽度の発熱や蕁麻疹様反応などの場合は、抗炎症薬（アセトアミノフェン、NSAIDs、抗ヒスタミン薬や低用量ステロイド）を前投与することで予防できる場合があります[1)]。

頭痛、悪寒、筋肉痛、胸部苦悶感、全身倦怠感、発熱、悪心などが発現した場合は点滴速度を遅くすることで1～2日で消失します[2)]。

●**遅発型副作用（投与1～3日後に発現）**

倦怠感、動悸、関節痛、皮疹などがあり、多くは自然治癒します[1)]。

頭痛[1),3)]

●頭痛は比較的頻度の高い副作用の1つですが、投与速度を遅くする、あるいは消炎鎮痛薬の投与で速やかに症状は改善します[1)]。

●投与後数時間から数日後より発現する場合は、無菌性髄膜炎の発症を示唆する報告があります[3)]。

●片頭痛の既往歴がある患者には、片頭痛の発現リスクを低減させるためにIVIG投与前および投与中に片頭痛治療薬を投与することをすすめるとの報告もあります[1)]。

●頭痛の程度が高度な症例では、無菌性髄膜炎の併発を疑う必要があります[3)]。

皮疹（汗疱）

IVIG大量投与後、掌蹠の小水疱が出現することがあります。
そのうち4割程度は掌蹠以外の部位にも拡大して認められます[4),5)]。

- 投与開始3～13日後に出現することが報告されています[4),5)]。
- 基礎疾患としては神経疾患が9割程度を占め、ITP、習慣性流産においても認められます[4),5)]。
- IVIGの大量投与により一過性の血清IgG濃度が上昇した際、その一部が表皮内に沈着し、病理組織学的に表皮の厚い掌蹠ではIgGの排泄が遅延することにより発現するとの報告もあります[4)]。
- 自然治癒する場合もありますが、抗ヒスタミン薬やステロイドの内服または外用が有効で、その多くが軽快します[5)]。
- IVIGを複数回投与することによって皮疹の出現が早まり、重症化したとの報告があります[4)]。
- 皮疹は各種IVIG製剤で認められ、製造ロットにも無関係であることから、添加物に関係せず、IVIG製剤そのものによる副作用と考えられています[5)]。

参考文献

1) Cheng MJ, et al: Drugs Aging 2011; 28(9): 729-736.
2) 日本神経学会監修: ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2013, 南江堂, 東京, 2013.
3) 多田由紀子, ほか: 神経治療 2002; 19(4): 415-420.
4) 長田 彩, ほか: 臨床皮膚科 2008; 62(10): 708-711.
5) 江原睦子, ほか: 臨床皮膚科 2005; 59(7): 624-627.

その他の副作用

頭痛、皮疹（汗疱）、肝機能検査値（AST、ALT）の上昇など（つづき）

肝機能検査値（AST、ALT）の上昇

IVIG製剤の副作用として肝機能検査値（AST、ALT）の上昇がみられます[1)～3)]。

- 川崎病では肝機能異常が認められますが、川崎病患者では少なくとも30％前後に程度の差はあるものの、川崎病の疾患そのものに起因する肝障害を生じている可能性があります[4)]。
- 川崎病の急性期におけるIVIGの大量投与（2g/kg体重の単回投与）に関する国内製造・販売5社（4製剤）の合同使用成績調査において、4製剤合計による肝機能異常は約1％（69例/7,259例）でしたが、同じ使用成績調査において献血ベニロン®-I単独で集計した結果、肝機能異常（肝障害、検査値異常含む）は約1％（21例/2,235例）であり、製剤間による差は認められませんでした[2),3)]。
- ギラン・バレー症候群では、IVIG投与前にすでに肝機能異常である比率が高い（35～38％）ことがわかっています。IVIG投与により肝機能異常の比率は68～69％に増加することが報告されています[1)]。
- 献血ベニロン®-Iの使用成績調査（5年間の中間集計）において、特にALT値の変動に着目して検討したところ、ギラン・バレー症候群におけるALT値はIVIG投与後8～14日で最大値となり、その後回復していました。発現機序について、この検討ではギラン・バレー症候群において特にALT上昇が多くみられることから、IVIG投与に加えてギラン・バレー症候群の疾患そのものに起因する可能性も考えられると報告されています[1)]。

参考文献

1) 濱口勝彦: 診療と新薬 2006; 43(11): 1175-1190.
2) 佐地 勉, ほか: Prog Med 2008; 28(7): 1687-1693.
3) 一般財団法人化学乃血清療法研究所, ほか: Prog Med 2007; 27(9): 2190-2211.
4) 鈴木啓之: 小児科診療 2011; 74(8): 1133-1136.

Note : 2　IVIG投与後の臨床検査結果に及ぼす影響

関連する項目：臨床検査結果に及ぼす影響
本剤には供血者由来の各種抗体（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、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの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。

抗体価

免疫グロブリン製剤は多数のドナー血漿をプールしたものを原料としているため、供血者由来の各種抗体（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、自己抗体等）を含有していることから、IVIG投与後の臨床検査でこれらの抗体が一過性に検出されることがあります。
例えば、以下の表のように、献血ベニロン®-Iには抗HBs抗体、抗HBe抗体、抗HBc抗体が存在します。
なお、B型肝炎ウイルス抗原検査は原料血漿の段階、プール血漿段階および最終製品の段階でNATによる陰性が確認されています。

［参考］B型肝炎関連抗体価＊1

● 献血ベニロン®-I製剤中の抗HBs抗体、抗HBe抗体、抗HBc抗体の抗体価（3ロット）

ロット	抗HBs抗体		抗HBe抗体	抗HBc抗体	
	PHA法（倍）	CLIA法（mIU/mL）	INHIBITION（%）	PHA法（倍）	CLIA法（S/CO）＊2
1	256以上	109	54	64	7.06
2	256以上	130	58	64	6.98
3	256以上	129	47	64	6.18

＊1 測定：SRL ＊2 Sample/Cut off

β-D-グルカン様物質含有量は8.7pg/mL[1)]

献血ベニロン®-Iは製造工程の改善により、真菌感染の診断マーカーとなるβ-D-グルカン様物質の含有量は8.7pg/mLでした（異なる3ロットの平均値）[1)]。

［参考］
血漿分画製剤は製造工程でセルロース系のろ過膜を使用しているため、ろ過膜から遊離した真菌のβ-D-グルカンと構造が類似している物質（β-D-グルカン様物質）が含まれる。
このため、IVIG製剤投与後は、β-D-グルカン検査に影響を与える可能性がある。

参考文献
1）比留間潔：Prog Med 2010; 30(9): 2425-2429.

Note : 3　献血ベニロン®-Iの投与速度と他剤との混注

献血ベニロン®-Iの投与速度

以下の投与速度を守って投与してください。

● 初日の投与開始から30分間(0.01～0.02mL/kg/分)

体重(Kg)	10	20	30	40	50	60	70
mL/時	6-12	12-24	18-36	24-48	30-60	36-72	42-84
滴数/分＊1	6-12	12-24	18-36	24-48	30-60	36-72	42-84
滴数/分＊2	2-4	4-8	6-12	8-16	10-20	12-24	14-28

● 初日の投与開始から30分後以降＊3(0.03～0.06mL/kg/分)

体重(Kg)	10	20	30	40	50	60	70
mL/時	18-36	36-72	54-108	72-144	90-180	108-216	126-252
滴数/分＊1	18-36	36-72	54-108	72-144	90-180	108-216	126-252
滴数/分＊2	6-12	12-24	18-36	24-48	30-60	36-72	42-84

＊1 小児用輸液セット(60滴≒1mL)を用いた場合の滴数 ＊2 輸液セット(20滴≒1mL)を用いた場合の滴数 ＊3 副作用の異常所見が認められない場合

急激に投与速度を上げる場合に副作用が発現しやすいので、状態をみながら徐々に投与速度を上げてください。

他剤との混注は避ける[1)]

献血ベニロン®-Iは蛋白質製剤であり、イオン強度、pHの変化により蛋白質変性や溶解性の低下を起こす可能性があります。
各種配合薬剤と献血ベニロン®-Iとの配合変化を検討した試験において、配合変化を認めなかった薬剤もありますが、当該試験の評価項目のみでは配合による変化を完全に否定できるものではありません。そのため、他剤との混注は避けてください。

●各IVIG製剤製品の詳細については、製品電子添文をご参照ください。

参考文献
1) 柴田大輔, ほか: Prog Med 2008; 28(11): 2707-2729.
この文献の著者はKMバイオロジクス株式会社の社員です。

7. 用法・用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

7.2 初日の投与開始から30分間は0.01～0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03～0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。[9.7.1参照]

〈川崎病の急性期〉

7.4 2,000mg(40mL)/kgを1回投与する場合には、基本的には7.2の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。[9.7.1参照]

14. 適用上の注意(抜粋)

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

血漿分画製剤 特定生物由来製品 処方箋医薬品注)

献血 静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン®-I

静注用 500mg
静注用 1000mg
静注用 2500mg
静注用 5000mg

生物学的製剤基準 薬価基準収載

〈乾燥スルホ化人免疫グロブリン〉 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

電子添文の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号	876343			
承認番号	500mg製剤	1,000mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤
	22100AMX01040	22100AMX01041	22100AMX01042	22100AMX01043
薬価収載	2009年 9 月			
販売開始	1992年 1 月			2001年11月
貯　法	30℃以下			
有効期間	2年			

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は、スルホ化人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に各々下記の成分を含有する。

販売名		献血ベニロン-I静注用			
		500mg	1000mg	2500mg	5000mg
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加剤	グリシン	195mg	390mg	975mg	1,950mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-マンニトール	90mg	180mg	450mg	900mg
	塩化ナトリウム	100mg	200mg	500mg	1,000mg
添付溶剤:日本薬局方注射用水		10mL	20mL	50mL	100mL

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリンG及び添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液(採血国:日本、採血方法:献血)を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	献血ベニロン-I静注用			
	500mg	1000mg	2500mg	5000mg
性状	本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。			
pH	6.4〜7.2			
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)			

4. 効能・効果

○低又は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)
○ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)
○好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善(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
○視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)

5. 効能・効果に関連する注意

〈重症感染症における抗生物質との併用〉
5.1 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。
〈特発性血小板減少性紫斑病〉
5.2 本剤による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。
5.3 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。
〈川崎病の急性期〉
5.4 発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉
5.5 ステロイド剤による適切な治療(原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で40mg/日を4週間以上投与)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。[電子添文17.1.7参照]
〈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〉
5.6 本剤による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。
〈視神経炎の急性期〉
5.7 ステロイド剤による適切な治療(原則として、メチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間以上点滴静注)によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること。[電子添文17.1.10参照]
5.8 原則として、抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性の患者へ投与すること。抗AQP4抗体陰性の患者は種々の病態を含むため、自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討すること。[8.6、電子添文17.1.10参照]

6. 用法・用量

〈効能共通〉
本剤は、添付の日局注射用水(500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL)に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。
〈低又は無ガンマグロブリン血症〉
通常、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 200〜600mg(4〜12mL)/kg体重を3〜4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
〈重症感染症における抗生物質との併用〉
通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500〜5,000mg(50〜100mL)を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50〜150mg(1〜3mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
〈特発性血小板減少性紫斑病〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200〜400mg(4〜8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
〈川崎病の急性期〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。
〈ギラン・バレー症候群〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。
〈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〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
〈視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)〉
通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。[9.7.1参照]
7.2 初日の投与開始から30分間は0.01〜0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03〜0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてもよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。[9.7.1参照]
〈低又は無ガンマグロブリン血症〉
7.3 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。
〈川崎病の急性期〉
7.4 2,000mg(40mL)/kgを1回投与する場合には、基本的には7.2の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。[9.7.1参照]
7.5 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。
〈好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善〉
7.6 本剤投与後4週間は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。
7.7 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等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。
〈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〉
7.8 本剤投与開始4週間は追加投与を行わないこと。4週間以内に追加投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
〈視神経炎の急性期〉
7.9 本剤投与後4週間は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。
7.10 本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな視神経炎の発現等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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉
8.1 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、本剤の製造に際しては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ものの、ヒトの血液を原材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、その理解を得るよう努めること。
8.2 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値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(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。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果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。
8.2.1 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。[9.1.5、9.1.6、9.5参照]
8.2.2 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。
8.3 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。
8.4 急性腎障害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こと。[9.1.8、11.1.4参照]

〈ギラン・バレー症候群〉

8.5 筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。

〈視神経炎の急性期〉

8.6 視神経炎の病態・診断及び本剤に関する十分な知識を有し、本剤の副作用への対処が可能な医師との連携のもとで投与すること。[5.8参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 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。

9.1.3 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者

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。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。[9.8、11.1.7参照]

9.1.4 血栓塞栓症の危険性の高い患者

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。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。[11.1.7参照]

9.1.5 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。[8.2.1参照]

9.1.6 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。[8.2.1参照]

9.1.7 心機能の低下している患者

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。大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.8 急性腎障害の危険性の高い患者

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。[8.4、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[8.2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 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。ショック等重篤な副作用を起こすことがある。[7.1、7.2、7.4参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、一般に脳・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。[9.1.3、11.1.7参照]

10. 相互作用

10.2 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、ギラン・バレー症候群、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、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）、視神経炎の急性期に対する大量療法（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。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）

呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、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。

11.1.2 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、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。

11.1.3 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。

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

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。[8.4、9.1.8、9.2参照]

11.1.5 血小板減少（頻度不明）

11.1.6 肺水腫（頻度不明）

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。

11.1.7 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。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。[9.1.3、9.1.4、9.8参照]

11.1.8 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。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。[9.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等	発赤、腫脹、水疱、汗疱
循環器			血圧低下、血圧上昇
肝　臓	AST・ALT等の上昇		
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛	
血　液			白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感	胸痛、体温低下、CK上昇、喘息様症状

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には供血者由来の各種抗体（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、自己抗体等）が含まれており、投与後の血中にこれらの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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1【溶解方法】に従い、溶解すること。また、通気針は【通気針の使用方法】に従い、使用すること。

14.1.2 他の製剤との混注は避けること。

14.1.3 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。

14.1.4 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので再使用しないこと。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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。

14.2.2 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生する可能性がある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈川崎病の急性期〉

21.2 急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

〈視神経炎の急性期〉

21.3 視神経炎の急性期について、国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、全症例を対象とした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。

22. 包装

〈献血ベニロン-I静注用500mg〉

1バイアル　溶剤（日本薬局方注射用水）10mL添付

〈献血ベニロン-I静注用1000mg〉

1バイアル　溶剤（日本薬局方注射用水）20mL、薬液調整用針（溶解移注針）、通気針添付

〈献血ベニロン-I静注用2500mg〉

1バイアル　溶剤（日本薬局方注射用水）50mL、薬液調整用針（溶解液注入針）、通気針添付

〈献血ベニロン-I静注用5000mg〉

1バイアル　溶剤（日本薬局方注射用水）100mL、薬液調整用針（溶解液注入針）、通気針添付

詳細については電子添文をご参照ください。

2022年6月改訂（第1版）

販売元
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号　0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

製造販売元
KMバイオロジクス株式会社
〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目6番1号

医薬品
VEK052-KK-2209-6
2022年9月改訂