

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

## 「使用上の注意」改訂のお知らせ

2012年11月

製造販売元：一般財団法人化学及血清療法研究所

販 売：日本臓器製薬

特定生物由来製品

処方せん医薬品

注意－医師等の処方せんにより使用すること

好酸球浸潤抑制

アレルギー疾患治療剤(注射剤・乾燥・バイアル)

# ヒスタグロビン®皮下注用 献血

ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤

このたび、標記医薬品の「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。  
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

下線部を改訂致しました。

### ■改訂内容

改 訂 後		
<b>【使用上の注意】</b>		
4. 副作用		
(2)その他の副作用		
	0.1～5%未満 又は頻度不明*	0.1%未満
過敏症 (注)	じんま疹、発疹、喘息発作、一時的な鼻症状の増悪、そう痒	咳嗽、呼吸困難、くしゃみ発作
精神神経系	眠気、頭痛、 <u>しびれ感*</u>	めまい
循環器	—	熱感、心悸亢進
消化器	<u>嘔吐*</u>	悪心、嘔気、腹痛
肝 臓	—	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇
投与部位	<u>注射部位反応(疼痛、硬結、発赤、腫脹、熱感*等)</u>	—
その他	発熱	のぼせ、気分不良、倦怠感

(注)過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
\*自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明とした。

改 訂 前			
<b>【使用上の注意】</b>			
4. 副作用			
(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)	じんま疹、発疹、喘息発作、一時的な鼻症状の増悪、そう痒	咳嗽、呼吸困難、くしゃみ発作	—
精神神経系	眠気、頭痛	めまい	しびれ感
循環器	—	熱感、心悸亢進	—
消化器	—	悪心、嘔気、腹痛	嘔吐
肝 臓	—	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇	—
投与部位	注射部疼痛	注射部硬結、注射部発赤	—
その他	発熱	のぼせ、気分不良、倦怠感	—

(注)過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
\*自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明とした。

## 改訂後

## 【使用上の注意】

## 8. 適用上の注意

## (1)投与経路

皮下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)調製時

1) 本剤のプラスチック製バイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解用液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解すること。末尾溶解方法参照。

2) 添付溶解用液のアンプルにはアンプルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカットアンプルを使用しているが、さらに安全に使用するため、エタノール綿等で消毒することが望ましい。このとき、エタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。末尾アンプルカット方法参照。

3) 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。

4) 使用後の残液は再使用しないこと。

## (3)投与時

1) 溶解時に不溶物が認められるものは投与しないこと。

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、浮遊物が発生することがある。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。

3) 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。

(a) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

(b) 繰返し注射する場合には、注射部位をかえて行うこと。

(c) 注射針を刺したとき、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。

## 改訂前

## 【使用上の注意】

## 8. 適用上の注意

## (1)投与経路

皮下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)調製時

1) 溶解時に著しい沈殿、浮遊物が認められるものは投与しないこと。 (3)-1)に移動

2) 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。

3) 使用後の残液は再使用しないこと。

## (3)投与時

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) 繰返し注射する場合には、注射部位をかえて行うこと。

3) 注射針を刺したとき、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。

## (4)溶解時

1) 本剤のプラスチック製バイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解用液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解すること。末尾溶解方法参照。 (2)-1)に移動

改訂後	改訂前
	<p>2) 添付溶解用液のアンブルにはアンブルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカットアンブルを使用しているが、さらに安全に使用するため、エタノール綿等で消毒することが望ましい。このとき、エタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。末尾アンブルカット方法参照。<span style="float: right;">(2)-2)に移動</span></p>

## ■改訂理由

### 4-(2) その他の副作用の項

- ・表中の頻度不明の副作用につきましては、0.1～5%未満の項にまとめて表記しました。
- ・投与部位の副作用につきましては注射部位反応としてまとめて記載し、「注射部位腫脹」「注射部位熱感」を発現した症例が集積されたため、追加して注意喚起することとしました。

### 8. 適用上の注意の項

- ・シリコンオイルが内壁に塗布されているシリンジを用いて本剤を投与する場合、浮遊物が発生する可能性があることから、(3) 投与時の2) を追加して注意喚起することとしました。  
(4頁の留意事項および5頁のヒスタゲロペン皮下注用とシリンジシリコンオイルによる浮遊物発生への検討結果をご参照ください)
- ・(4) 溶解時の1)、2) の項を(2) 調製時の1)、2) へ移動、(2) 調製時の1) の項を(3) 投与時の1) へ移動し「沈殿、浮遊物」を「不溶物」に読み替え、さらに「著しい」を削除しました。

《今回の改訂内容は医薬品安全対策情報(DSU)No. 216(平成25年1月)に掲載される予定です。》

医薬品添付文書情報は機構のインターネット情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されています。あわせてご利用ください。

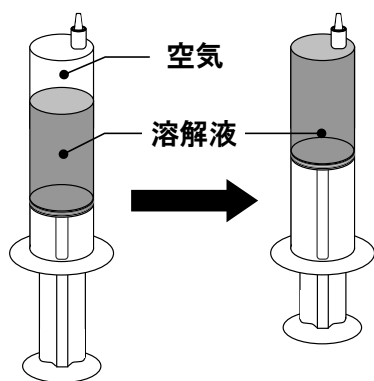
◇留意事項

- ◎ 溶解した液をシリンジに採取する際は、なるべく小さい容量のシリンジをご使用下さい。

大きい容量のシリンジでは、内壁へのシリコンオイル塗布量が多いため、シリコンオイルがはがれやすく、浮遊物が発生しやすい状況になると考えられます。

- ◎ 溶解した液をシリンジに採取する際は、できるだけシリンジ内に空気層を作らないようにして下さい。また、空気層が発生した場合は空気層を取り除き、速やかに投与して下さい。

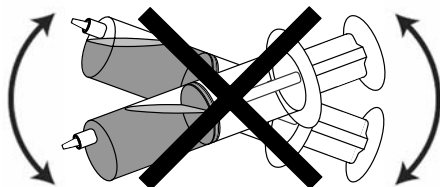
シリンジ内の空気層が多いほど、時間の経過とともに浮遊物が発生しやすい状況になります。



採取後、空気層がある場合には、シリンジ内の空気を押し出し、速やかに投与して下さい。

- ◎ 溶解した液をシリンジ内に採取した後は、シリンジを振らないようにして下さい。

シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルがはがれやすい状態となり、浮遊物が発生しやすくなると考えられます。



採取後は、振らないようにして下さい。

\* 溶解用液（注射用水）をシリンジに採取しただけでは、シリコン浮遊物は発生しません。

## ◇ヒスタグロビン皮下注用とシリンジシリコンオイルによる浮遊物発生の検討結果

方法：ディスポーザブルシリンジ(2.5mL, 10mLの各容量)及び23G注射針を用いて、本剤を添付文書記載の溶解方法で溶解した。溶解に用いたシリンジ及び注射針をそのまま使用して溶解後の薬液を採取した。2.5mLシリンジには薬液約1.5mL(1本分)を、10mLシリンジには薬液約4mL(3本分)を、それぞれ採取した。筒内に空気を入れる群と空気を入れない群に分けた。

シリンジを10回穏やかに大きく転倒混和後、浮遊物の発生状況を観察した。更に転倒混和を続け(通算40回まで)同様に観察した。その後シリンジを室温で6時間置き同様に観察した。尚、観察は、蛍光灯直下黒背景の浮遊物を検出し易い状態で目視にて行った。

結果：

条 件	液	空気	No.	穏やかに転倒混和 —往復1回とカウント—			その後 室温静置
				処置前	10回	40回**	6時間
シリンジ容量：2.5mL 薬液量：1.5mL(1本分) 空気*：ゼロ(No.1,2) 1mL(No.3,4)	本剤	無	1	—	—	—	—
			2	—	—	—	—
		あり	3	—	—	—	+
			4	—	—	—	+
シリンジ容量：10mL 薬液量：4mL(3本分) 空気*：ゼロ(No.5,6) 4mL(No.7,8)	本剤	無	5	—	—	—	—
			6	—	—	—	+
		あり	7	±	±	±	+
			8	+	+	++	++

各条件 n=2, 表中の No. はシリンジの IDNo.

### ■判定方法

- ; 浮遊物無し
- ± ; 浮遊物が僅かに目視できるが、数個レベルで大きさが微小
- + ; 浮遊物が目視できる
- ++ ; 浮遊物が明らかに多数目視できる

\* 2.5mLシリンジは薬液約1.5mLに対しプランジャーを最大目盛2.5mLまで引いて1mLの空気を入れた。一方、10mLシリンジは薬液約4mLに対しプランジャーを8mLまで引いて4mL(液と等量)の空気を入れた。

\*\*シリンジの転倒混和を40回繰り返すことは通常稀と考えるが、振動の苛酷条件を再現するために行った。

考察：

浮遊物はシリコンと蛋白質の混合物である(赤外吸収スペクトル)。

共存する空気が多い状態では、シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥離しやすくなり、浮遊物の発生を招いているものと推測されることから、過量な空気が共存しないよう薬液採取後にシリンジ内の空気を押し出すことが必要と考える。

室温での静置中にシリコン浮遊物が増える傾向がある(特に空気を入れたシリンジにおいて)。

また、同じ条件で比較したとき、容量の小さいシリンジの方がシリコン浮遊物の発生量が少ないことから、小さい容量のシリンジの使用が推奨される。

以上

# ヒスタグロビン®皮下注用

## 改訂後の「使用上の注意」全文（下線部 改訂箇所）

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- (2)激しい喘息発作時の患者  
〔症状を増悪させることがある。〕
- (3)月経直前及び期間中の患者  
〔一時的に症状を増悪させるおそれがある。〕
- (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
〔6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照〕
- (5)著しく衰弱している患者  
〔発作を誘発するおそれがある。〕

### 【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)特に過敏性の強い患者  
（初回量を適宜減量する等の注意を行い漸次増量する。）  
〔発作を誘発するおそれがある。〕
- (2)副腎皮質ステロイド剤常用患者  
（本剤の投与量を適宜減量する。）  
〔発作を増悪誘発するおそれがある。〕
- (3)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。〕
- (4)肝障害の既往歴のある患者  
〔肝機能異常を来したとの報告がある。〕
- (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。〕

#### 2. 重要な基本的注意

##### 【患者への説明】

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。

- (1)本剤の成分である人免疫グロブリンの原材料となる国内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、HBV、HCV、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 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工程は各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては以下の点に注意すること。
  - 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)肝炎ウイルス等のウイルス感染症のリスクについては完全に否定出来ないため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3)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。

(2)本剤は対症療法剤ではないので、発作等の抑制効果は期待できない。発作時に投与すると、かえって症状を増悪する場合がありますので、使用の際は注意すること。

(3)まれにショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分に観察すること。

#### 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
非経口生ワクチン (麻疹、おたふくかぜ、風疹、これらの混合ワクチン及び水痘ワクチン等)	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ヶ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ヶ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。	本剤中の免疫抗体の中和反応により、生ワクチン中の弱毒ウイルスの増殖が抑制され、免疫を獲得できなくなるおそれがある。

#### 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ため、発現頻度については文献、自発報告を参考に集計した。(再審査対象外)

##### (1)重大な副作用

ショック(頻度不明\*):ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、チアノーゼ、呼吸困難等の異常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)その他の副作用

	0.1～5%未満又は頻度不明*	0.1%未満
過敏症(注)	じんま疹、発疹、喘息発作、一時的な鼻症状の増悪、そう痒	咳嗽、呼吸困難、くしゃみ発作
精神神経系	眠気、頭痛、 <u>しびれ感*</u>	めまい
循環器	—	熱感、心悸亢進
消化器	<u>嘔吐*</u>	悪心、嘔気、腹痛
肝臓	—	AST (GOT) の上昇、ALT (GPT) の上昇
投与部位	<u>注射部位反応(疼痛、硬結、発赤、腫脹、熱感*等)</u>	—
その他	発熱	のぼせ、気分不良、倦怠感

(注)過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

\*自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明とした。

#### 5. 高齢者への投与

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。

#### 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投与しないこと。  
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

#### 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(使用経験がない)。

## 8. 適用上の注意

### (1) 投与経路

皮下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) 調製時

1) 本剤のプラスチック製バイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解用液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解すること。末尾溶解方法参照。

2) 添付溶解用液のアンブルにはアンブルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカットアンブルを使用しているが、さらに安全に使用するため、エタノール綿等で消毒することが望ましい。このとき、エタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。末尾アンブルカット方法参照。

3) 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。

4) 使用後の残液は再使用しないこと。

### (3) 投与时

1) 溶解時に不溶物が認められるものは投与しないこと。

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、浮遊物が発生することがある。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。

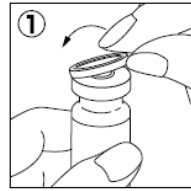
3) 注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

(a) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

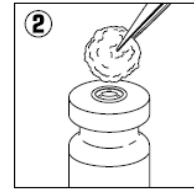
(b) 繰返し注射する場合には、注射部位をかえて行うこと。

(c) 注射針を刺したとき、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。

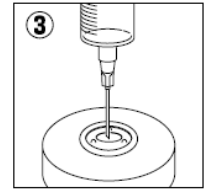
## • 溶解方法



① プラスチック製バイアルキャップをはずす。爪の損傷に注意。

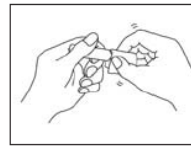


② ゴム栓を消毒する。

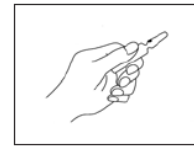


③ ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解用液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解する。

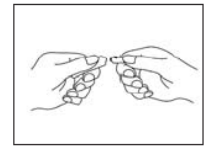
## • アンブルカット方法



① カット部分をエタノール綿等で消毒することが望ましい。



② アンブル頭部の青丸印が真上にくるように持つ。



③ 青丸印を親指で押さえ、下の方向に軽く折ると、カットされる。このときエタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。

