

**2016年4月改訂（第3版）

*2014年4月改訂（第2版）



特定生物由来製品

**処方箋医薬品^注

日本標準商品分類番号

876342

承認番号	22400AMX00780000
承認	2012年 7月
薬価収載	2012年12月
販売開始	2013年 3月

<貯法>
2～6℃で貯蔵する。

<有効期間>
製造後48時間とする（採血年月日及び最終有効年月日時は、製剤ラベルに表示してある）。

<血液型>
原料血液のABO血液型及びD(Rho)抗原の陽性又は陰性の別は、製剤ラベルに表示してある。

<照射日等>
照射年月日及び照射線量は、パッケージに表示してある。

血液成分製剤

照射合成血液-LR「日赤」

Irradiated Blood for Exchange Transfusion, Leukocytes Reduced, NISSEKI (Ir-BET-LR)



注)注意-医師等の処方箋により使用すること。

本剤は献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じているが、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、「血液製剤の使用指針（改定版）」¹⁾等を参考に、必要最小限の使用にとどめること（「使用上の注意」の項参照）。

【警告】

次の点について留意して輸血療法を行うこと。

- (1)輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (2)輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておくこと（「重大な副作用及び感染症」の項参照）。

表 本剤の上清カリウム濃度及び上清総カリウム量

<200mL採血由来>	上清カリウム濃度 (mEq/L)	上清総カリウム量 (mEq)
	平均値 (最小値-最大値)	平均値 (最小値-最大値)
製造直後	5.2 (4.5-6.0)	0.4 (0.3-0.5)
製造後 24 時間	8.5 (8.0-9.2)	0.6 (0.6-0.7)
製造後 48 時間	11.6 (11.1-12.2)	0.9 (0.9-1.0)

<400mL採血由来>	上清カリウム濃度 (mEq/L)	上清総カリウム量 (mEq)
	平均値 (最小値-最大値)	平均値 (最小値-最大値)
製造直後	4.6 (3.8-5.8)	0.7 (0.6-0.9)
製造後 24 時間	8.5 (7.1-10.1)	1.4 (1.1-1.7)
製造後 48 時間	12.0 (9.9-14.0)	1.9 (1.6-2.3)

注) 数値は採血当日の赤血球濃厚液-LR「日赤」(成分及び分量は赤血球液-LR「日赤」と同一)に15Gyの放射線を照射し、採血後5日目に製造した場合のもの(n=8)

*【組成・性状】

本剤は、ヒト血液200mL又は400mLから白血球及び血漿の大部分を除去し、洗浄したO型の赤血球層に、白血球の大部分を除去したAB型のヒト血漿を約60mL又は約120mL加えた濃赤色の液剤であり、静置するとき、赤血球の沈層と黄色の液層とに分かれる。液層は脂肪により混濁することがあり、また、ヘモグロビンによる弱い着色を認めることがある。なお、ヒト血漿には原料血液由来の血液保存液（CPD液）を含有する。[採血国：日本] [採血方法：献血]

本剤には、輸血による移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）^{2,3)}を予防する目的で、15Gy以上50Gy以下の放射線が照射されている。また、本剤の上清中のカリウム濃度は、保存に伴い増加することが認められる（次表参照）。

血液保存液（CPD液）

クエン酸ナトリウム水和物	26.30g
クエン酸水和物	3.27g
ブドウ糖	23.20g
リン酸二水素ナトリウム	2.51g

注射用水を加えて溶かし、全量を1,000mLとする。

【効能又は効果】

ABO血液型不適合による新生児溶血性疾患に用いる。

【用法及び用量】

ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。

用法及び用量に関連する使用上の注意

*輸血用器具

生物学的製剤基準・通則44に規定する輸血に適当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるものをいう。

【使用上の注意】

*1. 慎重投与

次の患者には慎重に輸血すること。

- (1) 本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の危険性がある患者
- (2) IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者 [欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では、アナフィラキシーがあらわれることがある。]
- (3) サイトメガロウイルス（CMV）抗体陰性の胎児、低出生体重児、新生児 [間質性肺炎、肝炎等のCMV感染症に伴う重篤な症状があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない。
- (2) 輸血は、放射線照射ガイドライン⁴⁾、血液製剤の使用指針（改定版）¹⁾、輸血療法の実施に関する指針（改定版）¹⁾及び血液製剤保管管理マニュアル⁵⁾に基づき、適切に行うこと。

- (3) 輸血には同種免疫等による副作用⁶⁾ やウイルス等に感染する危険性⁷⁾ があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合にはのみ実施すること。
- (4) 輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得ること。
- (5) 本剤は、ABO血液型、Rho (D) 血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っているが、本剤と患者血液の不適合により溶血等の副作用があらわれることがある。したがって、患者のABO血液型、D (Rho) 抗原の確認及び交差適合試験を含む輸血前検査を適切に行うこと。
- (6) 本剤は、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1及びHIV-2) 等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウインドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行うこと (本項の (2) 参照)¹⁾。
- (7) 本剤の使用により、細菌等によるエンドトキシンショック、敗血症等^{8,9)} があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には輸血を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) 輸血による変異型クワイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 伝播が疑われる報告¹⁰⁾ がある。本剤の使用によるvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用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使用すること。
- (9) 血液バッグの可塑剤 (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル：DEHP) が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出したDEHPにより直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない。
- (10) 放射線照射による有核血液細胞のがん化 (malignant transformation)¹¹⁾、及び潜在ウイルスの活性化・発がんの誘導¹²⁾ の可能性を否定できない。
- (11) 短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 (手指のしびれ、嘔気等)、アシドーシス、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向、微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全¹³⁾ 等の障害等があらわれることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに、これらの症状があらわれた場合には輸血を中止し、適切な処置を行うこと。
- また、微小凝集塊による副作用防止のためには、必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用すること。
- (12) 保存に伴う本剤の上清中のカリウム濃度の増加により、高カリウム血症の出現・増悪をきたす可能性があることから、速やかに使用するなどの対処を行うこと。

*3. 副作用及び感染症

本剤の使用により、同種免疫による赤血球、白血球、血小板、血漿蛋白等に対する抗体が産生され、溶血、ショック、過敏症等の免疫学的副作用があらわれることがある (本剤はリンパ球を不活化するために放射線照射を行っているが、その抗原性は保持されている)。

また、本剤は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス

(HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (HTLV-1) 及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査、肝機能 (ALT(GPT)) 検査、HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-RNAについての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある。なお、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が、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。以下の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した。

1) 重大な副作用及び感染症

(1) ショック、アナフィラキシー (0.1%未満)

ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシー¹⁴⁾ があらわれることがある (初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシーの多くは輸血開始後10分以内に発現する)。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 感染症 (0.1%未満)

B型、C型等の肝炎ウイルス¹⁵⁾、HIV-1¹⁶⁾、HIV-2¹⁷⁾ に感染し、発症することがある (「重要な基本的注意」の項参照)。感染が認められた、あるいは症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

また、HTLV-1¹⁸⁾、CMV¹⁹⁾、エプスタイン・バーウイルス (EBV)²⁰⁾、ヒトパルボウイルスB19²¹⁾、マラリア原虫²²⁾、E型肝炎ウイルス (HEV)²³⁾ 等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行うこと。

(3) 呼吸障害・輸血関連急性肺障害 (TRALI : transfusion related acute lung injury)²⁴⁾ (0.1%未満)

輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

(4) 輸血後紫斑病 (PTP : post transfusion purpura)²⁵⁾ (0.1%未満)

輸血後約1週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等があらわれることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(5) 心機能障害・不整脈 (0.1%未満)

心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(6) 腎機能障害 (0.1%未満)

急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(7) 肝機能障害 (0.1%未満)

AST、ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用²⁶⁾

以下の症状があらわれた場合には、輸血を中止するなど、適切な処置を行うこと。

過敏症	蕁麻疹、発疹、発赤、そう痒感
血液	凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向*、白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸、血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇
消化器	悪心、嘔吐
精神神経系	痙攣
呼吸器	微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全 ¹³⁾ *
循環器	血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈
電解質異常	アシドーシス*、血中カリウム濃度の上昇、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状* (手指のしびれ、嘔気等)
全身状態	発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感
その他	鉄の沈着症**、鉄過剰症**

※：短時間に大量に輸血した場合にあらわれることがある (0.1%未満)。

※※：長期間にわたり頻回輸血した場合にあらわれることがある (0.1%未満)。

4. 小児等への輸血

腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

*5. 過量輸血

本剤の過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等があらわれることがある (輸血関連循環過負荷、TACO: transfusion associated circulatory overload)。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。

6. 適用上の注意

(1) 外観異常

外観上異常を認めた場合は使用しないこと。

(2) 他の薬剤との混注

本剤と他の薬剤との混注は避けること。

(3) 本剤の加温

本剤は2~6℃で保存されており、新生児交換輸血の場合には体温の低下や血圧低下、不整脈等があらわれることがあるので、本剤の加温が必要である²⁷⁾。その際、37℃を超える加温により蛋白変性及び溶血を起こすことがあるので、温度管理を厳重に行うこと。

(4) 用時開封等

細菌汚染を避けるため、本剤は使用するまで輸血口を開封しないこと。また、全量を使用しなかった場合、本剤の残りを再度保存して使用しないこと。

(5) 物理的障害による溶血

細い針等の使用時に、強い力で加圧・吸引すると溶血することがあるので注意すること。特に吸引時には注意すること。

(6) 輸血用器具の目詰まり

輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意すること。

(7) 輸血中の患者の観察

輸血中は患者の様子を適宜観察すること。

【取扱い上の注意】

1. 過冷による溶血

本剤は、過冷により溶血することがあるので貯蔵時の温度管理を適正に行うこと。

2. 患者との適合性の確認

事務的な過誤による血液型不適合輸血を防ぐために、本剤の受け渡し時、輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ、患者氏名 (同姓同名に注意)、血液型、血液製造番号、有効期限、交差適合試験の検査結果、放射線照射の有無などについて、交差試験適合票の記載事項と輸血用血液バッグの本体及び添付伝票とを照合し、該当患者に適合しているものであることを確認すること。麻酔時など患者本人による確認ができない場合、当該患者に相違ないことを必ず複数の者により確認すること。

3. 記録の保存

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その名称 (販売名)、製造番号、使用年月日、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。

4. 安定性試験

本剤について、長期保存試験 (2~6℃、製造後72時間) を実施した。その結果、有効期間内は安定であり、品質が維持されていることが確認された²⁸⁾。

【包装】

本剤は、その一部を交差適合試験用血液 (セグメントチューブ) として付属する。

交差適合試験用血液 (セグメントチューブ) には製剤由来のCPD液を含有する。

照射合成血液-LR「日赤」: 血液200mLに由来する赤血球に
血漿約60mLを混和した血液 1袋

照射合成血液-LR「日赤」: 血液400mLに由来する赤血球に
血漿約120mLを混和した血液 1袋

**【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正について (平成24年3月6日 薬食発0306第4号 厚生労働省医薬食品局長通知)
- 2) 高橋孝喜, 他. 日本輸血学会雑誌. 1994, 40, 528-531.
- 3) 田所憲治, 他. 日本輸血学会雑誌. 1994, 40, 535-538.
- 4) 輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV (平成22年1月1日 日本輸血・細胞治療学会「輸血後GVHD対策小委員会報告」)
- 5) 血液製剤保管管理マニュアル (平成5年9月16日 厚生省薬務局委託事業 (財) 血液製剤調査機構血液製剤保管管理マニュアル作成小委員会)
- 6) 田所憲治. 日本輸血学会雑誌. 1995, 41, 478-481.
- 7) 菊地秀. 厚生省血液研究事業「平成9年度研究報告集」. 平成10年3月, 75-79.
- 8) Reading FC, et al. Curr Opin Hematol. 2001, 8, 380-386.

- 9) Hillyer CD, et al. Hematology. 2003, 575-589.
- 10) Llewelyn CA, et al. Lancet. 2004, 363, 417-421.
- 11) Coleman CN. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1982, 4, 103-111.
- 12) Szollar J. Mutat Res. 1975, 29, 423-432.
- 13) Moseley RV, et al. Ann Surg. 1970, 171, 336-346.
- 14) 谷洋, 他. 麻酔. 1991, 40, 1856-1861.
- 15) 片山透. 治療学. 1997, 31, 569-573.
- 16) CDC. MMWR. 1991, 40, 357-369.
- 17) Dufoort G, et al. Lancet. 1988, ii, 510.
- 18) Inaba S, et al. Transfusion. 1989, 29, 7-11.
- 19) Galea G, et al. Vox Sang. 1992, 62, 200-207.
- 20) Breinig MK, et al. J Infect Dis. 1987, 156, 273-279.
- 21) Zanello A, et al. Transfusion. 1995, 35, 769-772.
- 22) 狩野繁之, 他. 日本熱帯医学会雑誌. 1994, 22, 193-198.
- 23) Matsubayashi K, et al. Transfusion. 2004, 44, 934-940.
- 24) Kleinman S, et al. Transfusion. 2004, 44, 1774-1789.
- 25) Shulman NR, et al. J Clin Invest. 1961, 40, 1597-1620.
- 26) Popovsky MA, ed. Transfusion Reactions. 4th ed, AABB Press, 2012.
- 27) King KE, ed. A Physician's Handbook. 10th ed, AABB, 2011, 93.
- 28) 照射合成血液-LR「日赤」の安定性試験成績（社内資料）

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本赤十字社 血液事業本部 学術情報課

〒105-0011 東京都港区芝公園一丁目2番1号

TEL 03-5733-8226

**【製造販売元】

日本赤十字社

〒105-0011 東京都港区芝公園一丁目2番1号