

使用上の注意改訂のお知らせ

献血ノンスロン[®]500注射用/献血ノンスロン[®]1500注射用 「シリコンオイル塗布シリンジ」を用いる際のお願い

2011年11月
日本製薬株式会社

この度、「献血ノンスロン 500・1500 注射用」の「使用上の注意」の「適用上の注意」の項に、「シリコンオイル塗布シリンジ」を用いる際の注意事項を追記しましたので、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。

■適用上の注意に「シリコンオイル塗布シリンジ」を用いる際の注意事項を追記しました。(自主改訂)

8. 適用上の注意 (2) 投与時

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。

「献血ノンスロン 500・1500 注射用(以下、本剤)」を溶解した液を内壁にシリコンオイルが塗布されているシリンジを用いて採取すると、「シリコンオイル」と本剤中の「たん白質」が凝集して白色浮遊物を生成する可能性があります。

万が一、薬液中に白色浮遊物が認められた場合は、使用しないでください。

これは、特定の条件下において発生する事象ですが、次の注意事項にご留意いただきますようお願い申し上げます。

◎ 溶解した液をシリンジに採取する際は、できるだけ内径の大きな注射針を用いて穏やかに吸引してください。

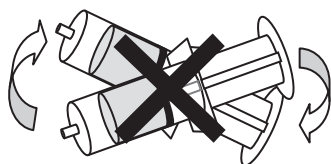
実験結果で差は見られませんが、同じ時間で薬液を採取した場合、内径が小さい注射針の方が内径の大きな注射針に比べ流速が速くなるため、シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれやすい状態となり、白色浮遊物が生成しやすくなると考えられます。

◎ 溶解した液をシリンジに採取する際は、できるだけ空気層を作らないようにしてください。

シリンジ内に空気層が多いと白色浮遊物が生成しやすい状況になります。

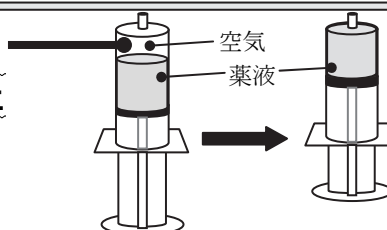
◎ 溶解した液をシリンジ内に採取した後は、できるだけ振動を与えないようにして、空気層を除くとともに、速やかに投与してください。

シリンジ内に空気が存在する状態で振動を与えると、シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルが剥がれ、白色浮遊物が生成されやすくなると考えられます。振動を与えないで、空気層を除くとともに、速やかに投与してください。



薬液の採取後は、振動を与えないようにしてください。

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



1. 実験の目的

本剤を「シリコンオイル塗布シリンジ」で採取し、振とう後の白色浮遊物の有無を調査した。

2. 実験条件

(1) 薬液の採取方法

- ①注射針(18G 及び 21G)で強く吸引して、微細な気泡が存在する場合
- ②注射針(18G 及び 21G)で強く吸引して、微細な気泡をシリンジから追い出した場合
- ③注射針(18G 及び 21G)で強く吸引して、微細な気泡をシリンジから追い出した後、更に過剰な空気を吸引した場合*

※10mL シリンジ：薬液 5mL+5mL 空気追加、30mL シリンジ：薬液 15mL+15mL 空気追加

(2) 試験方法

- 1) 振とう試験：①～③について、室温(23±2℃)で振とう(振とう方法：60 回/min、振とう時間：2 時間)し、一般的な蛍光灯下(約 800 ルクス)で、薬液を観察しました。
- 2) 静置試験：①～③について、静置状態(6 時間後、12 時間後、24 時間後)で、一般的な蛍光灯下(約 800 ルクス)で、薬液を観察しました。

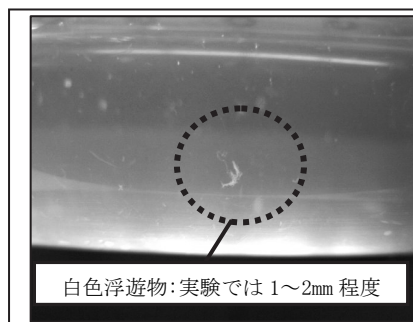
3. 実験結果

(1) 振とう試験：注射針の太さやシリンジの大きさによる差はありませんでした。

①及び②の薬液の採取方法では、振とう 2 時間後でも白色浮遊物は観察されませんでした。しかし、「③強く吸引して、微細な気泡の混入後シリンジから追い出した後、更に過剰な空気を吸引した場合」には白色析出物が観察されました。

(2) 静置試験：注射針の太さやシリンジの大きさによる差はありませんでした。

①及び②の薬液の採取方法では、24 時間静置しても白色析出物は観察されませんでした。しかし、「③強く吸引して、微細な気泡の混入後シリンジから追い出した後、更に過剰な空気を吸引した場合」には「12 時間後」に白色浮遊物が観察されました。



振とう試験、静置試験を行った結果、「③強く吸引して、微細な気泡の混入後シリンジから追い出した後、更に過剰な空気を吸引した場合」にのみ白色浮遊物が観察されました。この白色浮遊物は、赤外吸収スペクトルにより同定を行った結果、シリンジ由来の「シリコンオイル」と本剤由来の「たん白質」の混在物であることが確認されました。

4. 考察

振とう試験、静置試験の何れにおいても、通常の一般的蛍光灯照明下(約 800 ルクス)において、肉眼で確認できる白色浮遊物は「③過剰の空気吸入」の条件下で生じることが確認され、他の条件では白色浮遊物は観察されませんでした。

また、析出した白色浮遊物について、赤外吸収スペクトルにより同定を行った結果、シリンジ内面に塗布された「シリコンオイル」と本剤由来「たん白質」の混在物であることが確認されました。

シリンジ内に空気層がある状態では、シリンジ内側に塗布されている「シリコンオイル」が剥離しやすくなり、本剤の「たん白質」と結合して「白色浮遊物」になると推測されました。

以上のことから、過量の空気の存在は避けるべきであり、「薬液の採取後はシリンジ内の空気を押し出すこと」が必要と考えられます。

改訂後の「禁忌・使用上の注意」事項

[本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった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、製造工程において一定の不活化・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。（「使用上の注意」の項参照）]

【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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
- (2) ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと。
- (3) DIC の場合におけるヘパリンの 1 日持続点滴は、通常 10,000 単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、ヘパリンの投与は 1 時間あたり 500 単位を超えないこと。

【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) 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。]
- (2) 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-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 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 65℃、96 時間の加熱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) ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。
- (3) 本剤を、緊急措置以外に DIC の治療に使用する場合にあっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の 70% 以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。
- (4) 本剤の使用にあたっては、少なくとも 2 日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

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
抗凝固剤 〔トロンボモデ ユリン アルファ （遺伝子組換え） 製剤等〕	本剤の作用が増強するおそれがある。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する。

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。（再審査対象外）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：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、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹等
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
消化器	嘔気、嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

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

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. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時：

- 1) 溶解時に著しい沈殿の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。

【取扱い上の注意】

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、本剤を投与した場合は、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

[__部:2011年11月改訂]

今回の「使用上の注意」改訂内容は「医薬品安全対策情報(Drug Safety Update)」No.205号(12月中旬発行予定)に掲載されます。