

使用上の注意改訂のお知らせ

献血アルブミン-ニヤク / 献血アルブミン25-ニヤク
 献血アルブミンネート®-ニヤク

平成17年11月

この度、「人血清アルブミン(献血アルブミン-ニヤク、献血アルブミン25-ニヤク)」、「加熱人血漿たん白(献血アルブミンネート-ニヤク)」の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「ハプトグロビン欠損症の患者」を自主的に追記し、「重大な副作用」の「ショック」を「ショック、アナフィラキシー様症状」に改めましたので、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。

「慎重投与」の項に「ハプトグロビン欠損症の患者」を追記しました。

(改訂箇所 部：自主的な追記)

改訂後	改訂前
人血清アルブミン(献血アルブミン-ニヤク、献血アルブミン25-ニヤク) 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。] (2)~(5)へ順次繰り下げ(変更なし)	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 追記 (1)心臓障害のある患者[循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。] (2)循環血漿量が正常ないし過多の患者[急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。] (3)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。] (4)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。]
加熱人血漿たん白(献血アルブミンネート-ニヤク) 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)変更なし (2)ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。] (3)~(5)へ順次繰り下げ(変更なし)	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。] 追記 (2)重篤な心障害、重篤な腎障害又は高度の貧血のある患者[これらの患者に対して急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。] (3)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。] (4)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。]

「重大な副作用」の「ショック」を「ショック、アナフィラキシー様症状」に改めました。

[人血清アルブミン(献血アルブミン-ニヤク、献血アルブミン25-ニヤク)、加熱人血漿たん白(献血アルブミンネート-ニヤク)共通]

(改訂箇所 部：自主的な改訂)

改訂後	改訂前
(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、脈拍微弱、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。	(1)重大な副作用 ショック(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、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。

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

製造販売元 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

「慎重投与」の項に「ハプトグロビン欠損症の患者」を追記しました。

ハプトグロビン欠損症の患者にアルブミン製剤を投与した際に、アナフィラキシー反応等の過敏反応が発現したとする文献報告があること(下表に概要を示します)、アルブミン製剤中に微量のハプトグロビンが含まれていることから「慎重投与」の項に「ハプトグロビン欠損症患者に対する注意」を追記し、注意喚起することとしました。

なお、日本において遺伝的なハプトグロビン欠損症の方は4,000～10,000人に一人存在するといわれています。

No	製剤・出典
	概略
1	<p>加熱人血漿たん白 【東美木子 他：抗ハプトグロビン抗体が原因と考えられたアナフィラキシーショックの1例．日本臨床麻酔学会誌，20(8)，S320，2000．】</p> <p>患者：70歳代、男性、閉塞性動脈硬化症のため大腿動脈 - 膝窩動脈バイパス術施行歴あり 経過：バイパス閉塞による再手術中に低アルブミン血症を認めたため、加熱人血漿たん白(PPF)を投与したが、投与開始後より、血圧低下、蕁麻疹、気道狭窄音を認めたため、アナフィラキシーショックを疑いPPFを中止し、エピネフリン、コハク酸メチルプレドニゾロンを投与したが心室細動となり、電気的除細動による自己心拍再開後、リドカイン、ドパミンの投与で回復した。 術後、ICUにて貧血と凝固能異常を認め、MAP(赤血球製剤)、FFP(新鮮凍結血漿)投与を開始したが、再度血圧が低下したため、投与を中止した。その後の検査によってハプトグロビン欠損、抗ハプトグロビン抗体陽性が判明した。</p>
2	<p>人血清アルブミン(5%) 【国分寺晃 他：手術中に心停止を呈し抗ハプトグロビン抗体を認めた症例．日本輸血学会雑誌，51(2)，238，2005．】</p> <p>患者：輸血歴、既往歴のない50歳代の胃がん患者 経過：貧血改善のため輸血を施行したが副作用は認められなかった。その後、胃下垂全摘術中に5%アルブミン製剤を使用したところ、5分以内に急激な血圧低下、気道内圧上昇、呼吸不全に至り投与を中止した。電気的除細動、ヘパリン、炭酸水素ナトリウム、メチルプレドニゾロン、エピネフリンの投与、体外循環等により回復し、手術を中止した。 その後、ICUにてFFPを使用中に全身そう痒感を呈し、原因究明のため患者検体を検査したところ抗ハプトグロビン抗体とハプトグロビン欠損が認められ、使用した5%アルブミン製剤から26mg/dLのハプトグロビンが検出された。</p>

注)2文献で報告された人血清アルブミン、加熱人血漿たん白は弊社製品ではありませんが、参考文献として引用しました。

「ショック」を「ショック、アナフィラキシー様症状」に改めました。

現行「ショック」の項では、呼吸困難、喘鳴などアナフィラキシーの前駆症状を記載していましたが、EMA*のCHMP**の「CORE SPC FOR HUMAN ALBUMIN SOLUTION」の「Special warnings and special precautions for use」の項に「anaphylactic type reactions」と「shock」の記載があることから「アナフィラキシー様症状」を追記し、記載の整備をはかりました。

*EMA:European Medicines Evaluation Agency(欧州医薬品庁)

**CHMP:Committee for Medicinal Products for Human Use(医薬品委員会、医薬品の科学的評価を担当する)

改訂後の「禁忌・使用上の注意事項」

人血清アルブミン(献血アルブミン-ニヤク、献血アルブミン25-ニヤク)

【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) 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節するとともに、肺水腫、心不全などの発生に注意すること。なお、(献血アルブミン-ニヤク)本剤50mL(アルブミン10g)、20mL(アルブミン4g)の輸注はそれぞれ約200mL、80mLの循環血漿量の増加に相当する。(献血アルブミン25-ニヤク)本剤50mL(アルブミン12.5g)の輸注は約250mLの循環血漿量の増加に相当する。
- (2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者 [過敏反応を起こすおそれがある。]
- (2) 心臓障害のある患者 [循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。]
- (3) 循環血漿量が正常ないし過剰の患者 [急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]
- (4) 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。]
- (5) 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、理解を得るよう努めること。

- (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-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及び60℃、10時間の加熱処理は、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) 血清アルブミン濃度が2.5～3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- (4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- (5) 「血液製剤の使用指針」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 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、脈拍微弱、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

過敏症^{注)}（頻度不明）：発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等

その他（頻度不明）：悪寒、腰痛

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。

4. 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。

5. 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。]

6. 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。

7. 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避けること。

2) 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白であり、しかも保存剤が含有されていないため)。

(2) 投与時

混濁しているものは投与しないこと。

2005年11月改訂

加熱人血漿たん白(献血アルブミン-2種)

【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)人工心肺使用時の患者[血圧低下を起こす可能性がある。]

【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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)急速輸注(10mL/分以上)により、血圧の急激な低下を招くことがあるので注意すること。
- (2)本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。
- (3)投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。
本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。

【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)ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。]
- (3)重篤な心障害、重篤な腎障害又は高度の貧血のある患者[これらの患者に対して急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]
- (4)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。]
- (5)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、理解を得るよう努めること。

- (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-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及び60、10時間の加熱処理は、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ーイツフェルト・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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2)血清アルブミン濃度が2.5~3 g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- (3)慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- (4)肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- (5)「血液製剤の使用指針」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 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、脈拍微弱、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

循環器^{注)}(頻度不明): 血圧低下

過敏症^{注)}(頻度不明): 顔面紅潮、蕁麻疹等

その他(頻度不明): 嘔気、頭痛

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。

4. 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。

5. 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。]

6. 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。

7. 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避けること。
- 2)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白であり、しかも保存剤が含有されていないため)。

(2)投与時

混濁しているものは投与しないこと。

2005年11月改訂