

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領(1998年9月)に準拠して作成

特定生物由来製品 処方箋医薬品 <sup>注)</sup>	<p>人血清アルブミン製剤</p> <p><b>献血アルブミン 20% 静注 4g/20mL 「ニチャク」</b></p> <p><b>献血アルブミン 20% 静注 10g/50mL 「ニチャク」</b></p>
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること	

剤 形	注 射 剤
規 格 ・ 含 量	献血アルブミン20%静注4g/20mL 「ニチャク」 20% 4g/20mL 1 瓶 献血アルブミン20%静注10g/50mL 「ニチャク」 20% 10g/50mL 1 瓶
一 般 名	和名：人血清アルブミン(20w/v%) 洋名：Human Serum Albumin
輸入・製造承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造承認年月日：2015年 1月 6日 薬価基準収載年月日：2015年 6月19日 発売年月日：1991年11月13日(献血アルブミン-ニチャクとして)
製 造 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日本製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	電 話： — — F A X： — —

本I Fは2015年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## I F利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

### 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

### 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

### 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VII-7 透析等による除去率	11
I-1 開発の経緯	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	12
I-2 製品の特徴及び有用性	1	VIII-1 警告内容とその理由	12
II. 名称に関する項目	2	VIII-2 禁忌内容とその理由	12
II-1 販売名	2	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	12
II-2 一般名	2	VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	12
II-3 構造式又は示性式	2	VIII-5 慎重投与内容とその理由	12
II-4 分子式及び分子量	2	VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
II-5 化学名(命名法)	2	VIII-7 相互作用	17
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VIII-8 副作用	17
II-7 CAS登録番号	2	VIII-9 高齢者への投与	18
III. 有効成分に関する項目	3	VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
III-1 有効成分の規制区分	3	VIII-11 小児等への投与	18
III-2 物理化学的性質	3	VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	18
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	VIII-13 過量投与	18
III-4 有効成分の確認試験法	3	VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	18
III-5 有効成分の定量法	3	VIII-15 その他の注意	18
IV. 製剤に関する項目	4	VIII-16 その他	18
IV-1 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	19
IV-2 製剤の組成	4	IX-1 一般薬理	19
IV-3 注射剤の調製法	4	IX-2 毒性	19
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	X. 取扱い上の注意等に関する項目	20
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	4	X-1 有効期間又は使用期限	20
IV-6 溶解後の安定性	5	X-2 貯法・保存条件	20
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	X-3 薬剤取扱い上の注意点	20
IV-8 電解質の濃度	5	X-4 承認条件	20
IV-9 混入する可能性のある夾雑物	5	X-5 包装	20
IV-10 生物学的試験法	5	X-6 同一成分・同効薬	20
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	5	X-7 国際誕生年月日	20
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	5	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	20
IV-13 力 価	6	X-9 薬価基準収載年月日	20
IV-14 容器の材質	6	X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	20
IV-15 その他	6	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
V. 治療に関する項目	7	X-12 再審査期間	20
V-1 効能又は効果	7	X-13 長期投与の可否	20
V-2 用法及び用量	7	X-14 薬価基準収載医薬品コード	20
V-3 臨床成績	7	X-15 保険給付上の注意	20
VI. 薬効薬理に関する項目	8	XI. 文献	21
VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8	XI-1 引用文献	21
VI-2 薬理作用	8	XI-2 その他の参考文献	21
VII. 薬物動態に関する項目	9	XII. 参考資料	21
VII-1 血中濃度の推移・測定法	9	XIII. 備考	21
VII-2 薬物速度論的パラメータ	9		
VII-3 吸収	10		
VII-4 分布	10		
VII-5 代謝	11		
VII-6 排泄	11		

## I. 概要に関する項目

### I-1 開発の経緯

アルブミンの生体内での主な作用は、膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保することであり、1gのアルブミンは約20mLの水分を保持することから、5%のアルブミン溶液は正常血漿量に相当する膠質浸透圧を有する。アルブミン製剤の使用はアルブミン自体の補充効果に加え、組織水分を血管内に引き込むことにより循環血漿量を増加させる。

このことより、急性の低アルブミン血症に基づく病態、また管理困難な慢性の低アルブミン血症による病態に対し、その補充により病態の改善を図る目的で、アルブミン濃度が20w/v%のアルブミン-ニヤクが開発された(製造承認年月日：1969年6月5日)。

本剤は日本国内で日本赤十字社が採血した献血血漿を原料としていることより、その旨を明確にするため「献血アルブミン-ニヤク」の名称で新たに製造承認を取得(1991年7月10日)し、医療過誤防止の観点からアルブミン濃度(20%)を明確にするため「20」を付し「献血アルブミン20-ニヤク」と名称を変更(2006年2月1日)し、更に「献血アルブミン20%静注4g/20mL「ニヤク」」、「献血アルブミン20%静注10g/50mL「ニヤク」」と変更した(2015年1月6日)。

なお、当社では、アルブミン製剤として、アルブミン濃度4.4%の加熱人血漿たん白製剤〔献血アルブミネート4.4%静注4.4g/100mL、献血アルブミネート4.4%静注11g/250mL〕、また、人血清アルブミン製剤として5%製剤〔献血アルブミン5%静注12.5g/250mL「ニヤク」〕、20%製剤〔献血アルブミン20%静注4g/20mL「ニヤク」〕、「献血アルブミン20%静注10g/50mL「ニヤク」：本剤〕及び25%製剤〔献血アルブミン25%静注12.5g/50mL「ニヤク」〕を市販している。

### I-2 製品の特徴及び有用性

- ・本剤は、アルブミン含量が総たん白質の96%以上になるように精製し、他のたん白をできるだけ除去している。
- ・本剤は、20%アルブミン製剤であり、アルブミン1gあたりのナトリウム含量が低値であるので、塩類摂取を制限しなければならない疾患(ネフローゼ症候群、肝硬変症等)に適した製剤である。
- ・本剤は、Cohnの低温エタノール分画法(第6法)によりアルブミン画分を分離精製した製剤で、ウイルス不活化を目的として製造工程において60℃、10時間の加熱処理を施している。
- ・国内で日本赤十字社が採血し、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、かつヒトパルボウイルスB19(RHA法)、ALT(GPT)値でスクリーニングし、さらにHIV、HBV及びHCVについての核酸増幅検査(NAT)を行い、適合した献血者の血漿を使用している。
- ・利便性と廃棄物の軽減を図るため、吊り具一体型のラベル(ハンガーラベル)を採用している。

本剤は、貴重な人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、人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、「血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>」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)

## II. 名称に関する項目

### II-1 販売名

和 名：献血アルブミン 20% 静注 4g/20mL 「ニヤク」  
献血アルブミン 20% 静注 10g/50mL 「ニヤク」

洋 名：KENKETU ALBUMIN 20% for I.V. injection 4g/20mL「NICHİYAKU」  
KENKETU ALBUMIN 20% for I.V. injection 10g/50mL「NICHİYAKU」

名称の由来：献血由来であることを明確にするため、頭に「献血」を冠し、主成分である「アルブミン」に、濃度、投与経路、含量及び「ニヤク」を付した。

### II-2 一般名

和名：人血清アルブミン

洋名：Human Serum Albumin

### II-3 構造式又は示性式

ヒトアルブミンは約 610 個のアミノ酸からなり、その分子形態は径 38 Å，長さ 150 Å の楕円形をしているが、酸性 (pH2~4) においては可逆的な分子膨大が観察される<sup>2)</sup>。

### II-4 分子式及び分子量

ヒトアルブミンの分子量：66,248<sup>2)</sup>

### II-5 化学名 (命名法)

該当しない

### II-6 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：Alb

### II-7 CAS 登録番号

なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1 有効成分の規制区分

なし

#### Ⅲ-2 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

淡黄色～黄褐色の粉末

##### (2) 溶解性

アルブミンは純水に可溶性であり、中性ないしその近くの pH ではメタノール、エタノールに可溶であり、酸性 (pH3 以下) では 80～100%メタノール、エタノール、アセトンに可溶である。しかし、クロロホルムのごとき非極性溶媒や高級アルコールには、酸性でも不溶である。<sup>2)</sup>

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>2)</sup>

沈降係数	$S_{20w}$	4.6
拡散定数	$D_{20w}$	6.1
偏比容		0.733
固有粘性	$\eta$	0.042
分子サイズ		$38 \times 150 \text{ \AA}$
分子容積		$81,000 \text{ \AA}^3$
電気泳動易動度 (pH8.6, barbital, $\mu = 0.1$ )		5.92
等電点	pI	4.7
吸光度	$E_{280nm}$ (1%溶液, セルの厚さ 1cm)	5.8

#### Ⅲ-3 有効成分の各種条件下における安定性

熱に対しては他の人血漿中のたん白に比し安定であるが、高熱には不安定であり、pH2～4 において、可逆的な分子膨大が観察される。<sup>2)</sup>

#### Ⅲ-4 有効成分の確認試験法

同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、アルブミン部に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

(生物学的製剤基準)

#### Ⅲ-5 有効成分の定量法

アルブミン含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験し、たん白含量を測定する。また、一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、アルブミンは総たん白質の 96%以上であり、かつ、その含量は表示量の 90～110%でなければならない。

(生物学的製剤基準)

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：注射剤(静注)

規格：アルブミン 4.0g 含有 20mL (20w/v%)

アルブミン 10.0g 含有 50mL (20w/v%)

性状：緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液剤

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 領域等

・浸透圧比(生理食塩液に対する比)：0.5~1.0

・pH：6.4~7.4

・安定な pH 域：4~8

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### IV-2 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

成分	20mL 製剤	50mL 製剤
人血清アルブミン	4.0g	10.0g

本剤の主成分である人血清アルブミンは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

(2) 添加物

添加物	20mL 製剤	50mL 製剤
アセチルトリプトファンナトリウム	87.6mg	219.0mg
カプリル酸ナトリウム	54.3mg	135.8mg

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### IV-3 注射剤の調製法

該当しない

### IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### IV-5 製剤の各種条件下における安定性

本剤 2 ロットについて、30±2℃、湿度なりゆき、遮光の条件下で 33 ヶ月間保存した場合の経時変化試験[1)性状試験、2)熱安定性試験、3)ヘム含量試験、4)アルブミン含量試験]を実施した。その結果、全期間を通じ、全ての試験項目にわたって明らかな経時的変動は認められず、品質の安定性が保たれていた。

	イニシャル	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	33 ヶ月
性状	黄褐色澄明	黄褐色澄明	黄褐色澄明	黄褐色澄明	黄褐色澄明
熱安定性	適合	適合	適合	適合	適合
ヘム含量	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
アルブミン純度(%)	98.6	98.3	98.0	97.6	98.0

性状：緑黄色から黄色ないし黄褐色澄明を適とする。

熱安定性試験：たん白質の変性を光散乱度により測定し、 $0.03\text{cm}^{-1}$ 以下を適とする。

ヘム含量：アルブミン濃度を 1w/v% に調整したものを試料とし、403nm、光路長 10mm で測定した吸光度が 0.25 以下を適とする。

アルブミン純度：総たん白質中の 96% 以上を適とする。

#### IV-6 溶解後の安定性

該当しない

#### IV-7 他剤との配合変化（物理化学的变化）

5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外との混合注射を避けること。本剤の特殊性（高分子のたん白製剤であること）から、たん白質と結合性のある薬剤と混合すると副作用やお互いの効力低下の原因となる可能性がある。また、たん白質は酸・アルカリ性のどちらでも変性することが考えられ、副作用や効力低下の原因となる。そのため、中性域（pH4~8）の輸液・補液以外との混合注射を避けること。

#### IV-8 電解質の濃度

ナトリウム含量：1mL 中に 3.7mg 以下でなければならない。（生物学的製剤基準）

なお、本剤のロット毎のナトリウム含量、塩素含量は、瓶ラベル、個装箱に表示しています。

#### IV-9 混入する可能性のある夾雑物

(1)他のヒト血漿たん白

本剤は総たん白質の 96% 以上がアルブミンである。

(2)ヘム含量試験

一般試験法のヘム定量法を準用して試験するとき、適合しなければならない。ただし、検体を注射用水で薄め、アルブミン濃度が 1w/v% になるようにしたものを試料とする。  
(生物学的製剤基準)

#### IV-10 生物学的試験法

該当しない

#### IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法

同定試験

抗人血清動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法によって試験するとき、アルブミン部に著明な沈降線を生じなければならず、かつ、異常な沈降線を生じてはならない。

(生物学的製剤基準)

#### IV-12 製剤中の有効成分の定量法

アルブミン含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験し、たん白含量を測定する。また、一般試験法のセルロースアセテート膜電気泳動試験法を準用して試験するとき、アルブミンは総たん白質の 96% 以上であり、かつ、その含量は表示量の 90~110% でなければならない。  
(生物学的製剤基準)

#### IV-13 カ 価

該当しない

本剤はアルブミン 20%製剤であるので、1mL 中に 0.2g のアルブミンを含有する。

#### IV-14 容器の材質

無色透明のガラス

#### IV-15 その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1 効能又は効果

◇アルブミンの喪失(熱傷、ネフローゼ症候群等)及びアルブミン合成低下(肝硬変症等)による低アルブミン血症

◇出血性ショック

### V-2 用法及び用量

通常成人1回20~50mL(人血清アルブミンとして4~10g)を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

#### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉<sup>1)</sup>

(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、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、約80mLの循環血漿量の増加に相当する。

血液中のアルブミンが不足している状態で、高濃度のアルブミン(20%又は25%)製剤を投与すると血中の膠質浸透圧が高まり、組織中の体液が血管内に引き込まれ、循環血漿量が増加します。投与速度が速いと肺水腫、心不全などが発生するおそれがあるので注意喚起しています。

(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。

「血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>」において、目標とする血清アルブミン濃度は、急性の病態では3.0g/dL以上、慢性の病態では2.5g/dL以上とされています。

一般に膠質浸透圧が20mmHg以下に低下した場合に浮腫、乏尿、肺浮腫などが発現する可能性があり、血清アルブミン補正の1つの目安とされています。これはアルブミン濃度でいうと急性の病態では3.0g/dLに相当しますが、慢性の病態における低アルブミン血症の場合では、2.5g/dL以下であっても症状としてあらわれないこともあります。

投与効果の評価は3日間を目途にし、その後の使用の継続を判断することとされていますので、3日間毎に患者の血清アルブミン値を測定し、継続の必要の可否を判断する必要があります。

### V-3 臨床成績

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

### VI-2 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アルブミンは、体循環において血漿膠質浸透圧の80%を占め、その濃度の変動は、血漿膠質浸透圧に大きな影響を与える要因となり、20mmHg以下すなわち正常値の70%以下になると加速的に間質の浮腫が増加する。<sup>3)</sup> アルブミン1gは、13~23mLの血漿増加能力があり、6時間以上持続する。<sup>4)</sup> また、アルブミンは脂肪酸、トリプトファン、ビリルビン、胆汁酸、尿酸、サイロキシン、テストステロン、アセチルコリン、金属イオン、ビタミン、色素、薬剤等の担体としての機能を持ち、これら物質の代謝に関し重要な意義を持つ。<sup>5)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1 血中濃度の推移・測定法

アルブミンの正常血中濃度は、成人では  $3.5\sim 4.5\text{g/dL}$ <sup>6)</sup> で正常血漿たん白の約 60% を占めている。<sup>1)</sup> その生体内貯蔵量は、体重 1kg 当り約 4~5g であり、その 40% が血中に、他は組織間腔等に血管外プールとして存在するとされている。アルブミンは、健康人では体重 1kg 当り 1 日 0.2g が肝臓で合成される。アルブミンの生体内半減期は約 18 日である。<sup>7)</sup>

#### (1) 治療上有効な血中濃度(投与量の算定)

急性の病態では  $3.0\text{g/dL}$  以上、慢性の病態では  $2.5\text{g/dL}$  以上とされている。  
必要投与量は次式により算出し、その量を 2~3 日で分割投与する。

$$\text{必要投与量 (g)} = \text{期待上昇濃度 (g/dL)} \times \text{循環血漿量 (dL)} \times 2.5$$

$$\text{※循環血漿量 (dL)} = \text{体重 (kg)} \times 0.4 \text{ (dL/kg)}$$

↓

$$\text{必要投与量 (g)} = \text{期待上昇濃度 (g/dL)} \times \text{体重 (kg)}$$

上記の計算式で求められる量は、期待されるアルブミンの濃度まで、さしあたり改善することに要するアルブミンの総量であり、1 回量を意味するものではない。そして、効果の判定は 3 日間を目途に評価を行い、使用の継続を判断する。

また、上記計算式は、正常人をモデルとして提示されているもので、ネフローゼ症候群のようにアルブミンの漏出が正常人よりも亢進している場合などでは、計算式どおりのアルブミン量を投与しても、血清アルブミン値が期待どおりあがらない場合もある。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

直接静脈内に投与するので、投与直後に最高血中濃度に達する。

#### (3) 通常用量での血中濃度

下記計算式より血漿中のアルブミン濃度の上昇値を推測できる。

$$\text{血漿中アルブミン濃度の上昇値 (g/dL)} = \text{投与量 (g)} \div \text{循環血漿量 (dL)} \div 2.5$$

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度 (mcg/mL)

本剤の主成分(アルブミン)は生体内由来の成分(蛋白)であり、本剤及び同一成分薬において中毒症状の発現を認めたとの報告はない。

### VII-2 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当しない

#### (2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ヒトアルブミンと各種代謝物との結合<sup>2)</sup>

代謝物	K (M <sup>-1</sup> )	n	temp (°C)	%bound
oleate	2.6 × 10 <sup>8</sup>	1	37	99.9
palmitate	6.2 × 10 <sup>7</sup>	1	37	99.9
bilirubin	1 × 10 <sup>8</sup>	1	38	99.8
Heparin	5 × 10 <sup>7</sup>	1	23	
L-thyroxine	1.6 × 10 <sup>6</sup>	1	24	10
L-tryptophan	1.6 × 10 <sup>4</sup>	2	2	75
estradiol	1 × 10 <sup>5</sup>	(1)	5	
progesterone	3.7 × 10 <sup>4</sup>	(1)	5	
cortisol	5 × 10 <sup>3</sup>	2	37	30
corticosterone	1.3 × 10 <sup>4</sup>	(1)	5	30
aldosterone	<5 × 10 <sup>3</sup>	(1)	5	60
testosterone	4.2 × 10 <sup>4</sup>	(1)	25	6
prostaglandin	7 × 10 <sup>4</sup>	2	37	
urate	3 × 10 <sup>2</sup>	(1)	37	15

K : 結合定数, n : 結合分子数, %bound : 結合%

**VII-3 吸収**

該当しない(本剤は静注製剤である)

**VII-4 分布**

アルブミン量の約 40%が血管内にプールされ、血管外では組織間腔の他に広く各組織内に分布しているが、その主要なものは筋肉、皮膚等で肝には極めて少ない。<sup>5)</sup>

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

母体のアルブミンは羊水中にも存在し、更に妊娠3ヵ月においてすでに胎児に胎盤を通してアルブミンの移行が認められる。<sup>2)</sup>

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

髄液総たん白(30±9mg/dL)の約60%がアルブミンである。<sup>8)</sup>

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## VII-5 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

アルブミンの異化は、胃腸管で約70%、腎で10~15%行われ、一部は肝・網内系組織による内因性異化を受けると考えられている。<sup>6)</sup>

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

人体に存在するたん白なので、薬物代謝酵素の影響は受けないと考えられる。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない(本剤は静注製剤である)

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## VII-6 排泄

### (1) 排泄部位

該当資料なし

肝臓等で異化されアミノ酸の形で尿中より排泄されると考えられる。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## VII-7 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

透析により血漿中のアルブミンは減少すると考えられる。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### VIII-1 警告内容とその理由

添付文書に該当する記載なし

### VIII-2 禁忌内容とその理由

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

本剤の再投与により再度ショックが誘発されるおそれがある。

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

本剤の再投与により再度過敏症が誘発されるおそれがあるが、過去に発現した過敏症が重篤でない場合、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられれば慎重に投与する。

### VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

### VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照。

### VIII-5 慎重投与内容とその理由

(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。]

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、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、注意喚起のために記載しています。

但し、本剤投与により副作用等が発現したとのハプトグロビン欠損症患者の報告は、現在までありません。

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。

(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。]

心臓障害のある患者及び循環血漿量が正常ないし過多の患者に対して急速に注射すると、循環血漿量の増加により心負荷等の循環障害及び肺浮腫をおこすことがあります。

(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。]

ヒトパルボウイルス B19 が溶血性貧血、失血性貧血の患者に感染すると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報告されています。

但し、現時点で調査した範囲では、溶血性貧血、失血性貧血の患者へのアルブミン製剤投与によるヒトパルボウイルス B19 感染の報告はありません。

(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。]

ヒトパルボウイルスB19 が免疫不全症、免疫抑制状態の患者に感染すると持続性の貧血を起こすことがあります。

但し、現時点で調査した範囲では、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者へのアルブミン製剤投与によるヒトパルボウイルスB19 感染の報告はありません。

## VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### [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。

「薬機法第 68 条の 21」において、「特定生物由来製品」を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者さん又はその家族に説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められています。本製剤の具体的なスクリーニング項目、不活化又は除去工程等については、次項をご参照ください。

(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 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。

製造に用いる原料血漿については、プールした試験血漿を用いて HIV、HBV 及び HCV についての核酸増幅検査 (NAT) を実施していますが、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ので、その旨を記載しています。

なお、ミニプール血漿 NAT 陰性で個別 NAT 陽性の血漿を用いて製造された血漿分画製剤の取り扱いについて、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、平成 15 年 11 月 7 日付厚生労働省医薬食品局の審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長及び血液対策課長連名で発出された通知(薬食審査発・薬食安発・薬食監発・薬食血発第 1107001 号)により、次の見解が示されていますが、本剤の製造工程における HIV、BVDV<sup>\*</sup>のウイルスクリアランス指数は 9 以上です。

<sup>\*</sup>BVDV(ウシ下痢症ウイルス) : C 型肝炎ウイルス (HCV)、B 型肝炎ウイルス (HBV) のモデルウイルス

①50人ミニプール NAT 陰性で、個別 NAT で陽性の血漿が用いられて製造された血漿分画製剤のうち、製造工程で当該ウイルス (HBV、HCV、HIV) が十分 ( $10^9$ 以上：ウイルスクリアランス指数 9 以上) に不活化・除去されている製剤については、回収する必要なし。

②本件の血漿が既にプール血漿あるいは製造工程の段階にあった場合、廃棄の必要性はなし。

ヒトパルボウイルス B19 (以下、B19) は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理、加熱処理等で完全には不活化・除去することが困難であるため、注意を喚起しています。但し、現時点で調査した範囲では、本剤を含むアルブミン製剤では B19 感染の報告はありません。しかしながら、感染の可能性が否定できないため、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載し、注意を喚起しています。

なお、Blümel ら<sup>9)</sup> (Paul-Ehrlich-Institute) は、6種類の血漿由来の B19 に対するアルブミン製剤の 60°C10 時間液状加熱処理の不活化効果を検討した結果、いずれの製剤においても B19 は速やか (10 分以内) に、検出限界以下まで不活化され、アルブミン製剤が B19 に対して臨床、安全性が高いことと一致する成績であったと報告しています。

また、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) については、これまでの疫学データ及びその他の研究では、血漿分画製剤の投与により CJD (孤発性、家族性、医原性) 及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) が伝播するという証拠はありません。しかし、vCJD については比較的新しい疾患であり症例数も少なく、vCJD 患者及び感染者の血液から異常プリオンは検出されていませんが、伝播の可能性を確かめるための動物感染実験やプリオンの高感度検出系の開発が引き続き行われている状況です。

一方、現段階では異常プリオンのスクリーニング法が存在せず、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオンを除去し得るとの研究報告<sup>10)</sup> が公表されているものの、最終製剤が異常プリオンを全く含まないと結論できるまでには至っていません。

平成 12 年 9 月 Houston ら<sup>11)</sup> が公表した報告“ヒツジの輸血による BSE 伝播”の続報として、平成 14 年 7 月に Hunter ら<sup>12)</sup> の“輸血によるプリオン病の伝播”と題するヒツジの実験結果が報告されました。この報告の中で、著者らは、血液を介しての vCJD 感染の可能性が考えられる旨の見解を示しています。

以上の報告等を参考に、記載しています。

<参考>ウイルス等に関する検査項目

検査項目		採血血漿 <sup>注1)</sup>	プール血漿 (原血漿)	製 品
抗 原 ・ 抗 体 検 査	HBs 抗原	○	○	○
	抗 HBc 抗体 <sup>注2)</sup>	○		
	抗 HBs 抗体	○		
	抗 HCV 抗体	○	○	
	抗 HIV-1 抗体	○	○	
	抗 HIV-2 抗体	○	○	
抗 HTLV-I 抗体	○	○		
ヒトパルボウイルス B19[RHA 法 <sup>注3)</sup> ]		○		
ALT(GPT)		○		
梅毒		○		
N A T 検 査	HBV DNA <sup>注4)</sup>	○	○	○
	HCV RNA <sup>注4)</sup>	○	○	○
	HIV RNA <sup>注4)</sup>	○	○	○
	HAV RNA			○
	ヒトパルボウイルス B19 DNA			○

注1) 日本赤十字社にて実施

注2) HBc 抗体が陽性(2<sup>5</sup>以上の力価)の場合は、HBs 抗体が陽性(2<sup>4</sup>以上の力価)なら適、陰性なら不適

注3) RHA 法 : Receptor-mediated Hemagglutination

注4) 採血血漿についての NAT 検査(核酸増幅検査)は、ミニプール(試験血漿)で実施。

(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。<sup>1)</sup>

アルブミンは血管内外の水分を調節する機能をもっていますが、血清アルブミン濃度が 2.5~3g/dL では末梢の浮腫などの臨床症状を呈さない場合もあります。アルブミン製剤は循環血漿量の是正や膠質浸透圧の改善の目的で補充されるものであり、血清アルブミン濃度の維持だけを目的に投与することは、適正使用上好ましくなく、臨床症状と血清アルブミン濃度の関係を十分考慮して、漫然とした使用を行わないよう、注意喚起のため記載しています。

(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。<sup>1)</sup>

アルブミンの合成能は、成人の場合 1 日に約 0.2g/kg(体重 60kg の人で約 12g)とされています。また、アルブミンの合成速度は血管内外のアルブミン濃度に影響され、血清アルブミン濃度が 4g/dL 以上に上昇すると、患者自身のアルブミン合成能も抑制されるので注意が必要であり、注意喚起のため記載しています。

(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。<sup>1)</sup>

慢性の病態において、アルブミン製剤を投与しても血管内に留まらず、血管外へ漏出してしまいうため、血清アルブミン濃度は期待したほど上昇せず、臨床効果が得られないばかりか、かえってアルブミンの分解が促進されるので、注意喚起のため記載しています。

(5)「血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>」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。

投与されたアルブミンは徐々に代謝され、肝臓におけるたん白質合成への利用率は極めて低く、トリプトファン、イソロイシン、メチオニンなどの必須アミノ酸が極めて少ないので、低栄養状態に対する栄養源としては、ほとんど意味がありません。また、その他のアルブミン製剤を適正に使用するための注意事項について「血液製剤の使用指針<sup>1)</sup>」を参考としていただくため、記載しています。

### VIII-7 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に該当する記載なし

(2) 併用注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

### VIII-8 副作用

(1) 副作用の概要

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**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー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

	頻 度 不 明
過 敏 症 <sup>注)</sup>	発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等
そ の 他	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。

(2) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

本剤に関する治験及び承認後の使用成績調査等は実施していないので、副作用発現率は不明です。

尚、発売(1991年11月)から2006年7月までに医師等より弊社に報告があった副作用症例は、「顔面紅潮、喘鳴、呼吸困難」1例、「発疹、そう痒感」1例の計2例であった。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用出現率

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

#### VIII-9 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。

#### VIII-10 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。]

#### VIII-11 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。

#### VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に該当する記載なし

#### VIII-13 過量投与

「用法・用量に関連する使用上の注意(2)」(p7)及び「重要な基本的注意(3)」(p16)参照。

#### VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

##### (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さけること。

本剤の主成分(アルブミン)はたん白質であるため、たん白質と結合性のある薬剤と混合すると副作用やお互いの効力低下の原因となる可能性がある。また、たん白質は酸・アルカリ性のどちらでも変性することが考えられ、副作用や効力低下の原因となる。そのため、中性域(pH4~8)の輸液・補液以外との混合注射をさけること。

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使用しないこと。

#### VIII-15 その他の注意

特になし

#### VIII-16 その他

特になし

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅹ-1 一般薬理

アルブミンは、体循環において血漿膠質浸透圧の80%を占め、その濃度の変動は、血漿膠質浸透圧に大きな影響を与える要因となり、20mmHg以下すなわち正常値の70%以下になると加速的に間質の浮腫が増加する。<sup>3)</sup> アルブミン1gは、13~23mLの血漿増加能力があり、6時間以上持続する。<sup>4)</sup> また、アルブミンは脂肪酸、トリプトファン、ビリルビン、胆汁酸、尿酸、サイロキシン、テストステロン、アセチルコリン、金属イオン、ビタミン、色素、薬剤等の担体としての機能を持ち、これら物質の代謝に関し重要な意義を持つ。<sup>5)</sup>

### Ⅹ-2 毒性

(1) 急性毒性(LD<sub>50</sub>) (mL/kg)

該当資料なし

(2) 亜急性毒性

該当資料なし

(3) 慢性毒性

該当資料なし

(4) 生殖試験

該当資料なし

(5) その他の特殊毒性

アルブミン製剤において特に報告はない。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### X-1 有効期間又は使用期限

有効期間 検定合格日から2年（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示）

### X-2 貯法・保存条件

凍結をさけて室温に保存すること

### X-3 薬剤取扱い上の注意点

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。

### X-4 承認条件

なし

### X-5 包装

献血アルブミン20%静注4g/20mL「ニチャク」 1瓶

献血アルブミン20%静注10g/50mL「ニチャク」 1瓶

### X-6 同一成分・同効薬

[同種薬]

人血清アルブミン製剤(5%、20%、25%)

[同効薬]

加熱人血漿たん白

### X-7 国際誕生年月日

平成3年7月10日(献血アルブミンニチャクとしての承認日)

### X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：平成27年1月6日

承認番号：献血アルブミン20%静注4g/20mL「ニチャク」 22700AMX00003

献血アルブミン20%静注10g/50mL「ニチャク」 22700AMX00004

### X-9 薬価基準収載年月日

平成27年6月19日

### X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### X-12 再審査期間

該当しない

### X-13 長期投与の可否

該当しない

### X-14 薬価基準収載医薬品コード

20%20mL1瓶 6343410X3110

20%50mL1瓶 6343410X6160

### X-15 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文献

### XI-1 引用文献

- 1) 血液製剤の使用指針(医薬発第 715 号;平成 11 年 6 月 10 日付)
- 2) 平山千里, 他, 編:血漿タンパク質 構造・機能・病態, p134, 1979. 医歯薬出版.
- 3) 大村祐一郎, 他, :医薬ジャーナル, 20(3), 477~482, 1984.
- 4) 桃井宏直, 他:臨牀と研究, 56(6), 81~85, 1979.
- 5) 平山千里, 新版日本血液学全書刊行委員会編:新版日本血液学全書, 8, 血漿蛋白と免疫グロブリン, p15, 1981. 丸善.
- 6) 河合 忠, 著:血漿蛋白-その基礎と臨床, p127, p314, 1977. 医学書院.
- 7) 安田純一, 著:血液製剤, p113, 1986. 近代出版.
- 8) 金井 泉, 他, 編:臨牀検査法概要, XVI-22, 第 28 版, 1978. 金原出版社.
- 9) Blümel J., et al:Transfusion, 42, 1011-1018, 2002.
- 10) Lee D. C., et al : Transfusion, 41, 449-455, 2001.
- 11) Houston F., et al : Lancet, 356, 999-1000, 2000.
- 12) Hunter N., et al : J. Gen. Virol., 83, 2897-2905, 2002.

### XI-2 その他の参考文献

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本剤は、血液由来の製剤なので国外に輸出することは法令で禁止されているため、外国では発売されていない。

## XIII. 備考