

遺伝子組換え人血清アルブミン製剤

処方せん医薬品^{注)}

メドウェイ[®]注25%

人血清アルブミン(遺伝子組換え)注射剤
アルブミン含量: 250mg/mL

Medway[®] INJECTION 25%

貯法: 室温保存(凍結を避けること)
使用期限: 外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21900AMZ0084
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年5月

【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

【組成・性状】

有効成分 〔1瓶(50mL)中〕	人血清アルブミン(遺伝子組換え)	12.5g
添加物 〔1瓶(50mL)中〕	アセチルトリプトファンナトリウム カプリル酸ナトリウム 等張化剤 pH調節剤	268.3mg 166.2mg 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人血清アルブミン(遺伝子組換え)250mgを含有する黄色～黄褐色澄明な水性注射剤である。	
pH	6.3～7.2	
浸透圧比	0.6～0.8(生理食塩液に対する比)	

本剤はピキア酵母により産生される。
ナトリウム含量は3.7mg/mL以下である。なお、ナトリウム含量及び塩素含量の実測値は直接の容器及び外箱に表示してある。

【効能・効果】

アルブミンの喪失(熱傷、ネフローゼ症候群など)及びアルブミン合成低下(肝硬変症など)による低アルブミン血症、出血性ショック

【用法・用量】

通常成人 1回50mL〔人血清アルブミン(遺伝子組換え)として12.5g〕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・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤を点滴静脈内注射する際には、1バイアル(50mL)あたり1時間を目安に投与すること。
- (2) 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、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12.5g)の輸注は約250mLの循環血漿量の増加に相当する。
- (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。
- (4) 抗ピキア酵母成分IgE抗体陽性患者において、アレルギーが起こる可能性を否定できないことから、本剤投与の際には抗ピキア酵母成分IgE抗体を測定し、原則として陽性患者への投与は避けること。

陽性患者へ投与する際もしくは緊急時等で抗ピキア酵母成分IgE抗体測定結果が得られる前に投与する際にはリスク・ベネフィットを考慮し、やむを得ない場合に限ること。投与にあたっては、観察を十分に行い、重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応に備え、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できる体制下で行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

【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) 薬剤過敏症の既往歴又はアレルギー素因のある患者
 - (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。〕
 - (4) 循環血漿量の増加により出血する可能性がある患者
2. 重要な基本的注意
 - (1) 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、本剤の製造に際し可能な限り不純物を取り除く対策が講じられているが、本剤を産生するピキア酵母に対するアレルギーの懸念が完全には否定できないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
 - (2) 本剤の投与に際しては、次の措置をとること。
 - 1) 本剤投与による過敏症等の反応を予測するため、事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。
 - 2) 投与に際しては、過敏症等の反応に備え、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。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。(「副作用」の「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照)
 - 3) 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。
 - 4) 慢性の病態に対する使用では、アルブミン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。
 - 5) 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が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。
 - 6) 「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

承認までに実施した臨床試験では、安全性を評価した727例中、副作用が報告されたのは102例(14.0%)であった。その主なものは、発熱4.0%(29/727例)、発疹2.2%(16/727例)、肝性脳症1.4%(10/727例)、掻痒症1.4%(10/727例)等であった。また、臨床検査値の異常変動は、727例中、76例(10.5%)に認められた。その主なものは、尿潜血2.9%(12/421例)、尿蛋白1.9%(10/539例)、BUN上昇1.4%(10/722例)、好酸球増多1.5%(9/611例)、尿中ウロビリノーゲン陽性1.4%(6/432例)、好中球増多1.3%(8/612例)、ヘモグロビン減少1.1%(8/727例)、リンパ球減少1.1%(7/612例)、赤血球減少1.0%(7/727例)、ヘマトクリット減少1.0%(7/727例)、血小板減少1.0%(7/725例)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明): 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) 出血(0.5~1%未満): くも膜下出血及び肝硬変患者においては静脈瘤(消化管、痔核等)からの出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。
- 3) 肝性脳症(1~5%未満): 肝硬変患者において、肝性脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満
皮膚		掻痒症、発疹		紫斑(ヘノッホ・シェンライン紫斑病を含む)、紅斑、湿疹
精神神経系			頭痛	失見当識、譫妄、失神、動眼神経麻痺、脳梗塞、痙攣
消化器			下痢	悪心、嘔吐、口内炎、腹水、変色便
肝臓		尿中ウロビリノーゲン陽性	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇	肝硬変、 γ -GTP上昇、ALP上昇、ALP減少、LDH上昇
代謝異常			脱水、高アンモニア血症	血清カリウム減少、血清コレステロール減少、血清ナトリウム減少、血清クロール減少、血清カリウム上昇、総蛋白増加、高尿酸血症
循環器				動悸、ほてり
呼吸器				咳嗽、胸水、肺水腫、鼻閉、鼻汁、喘鳴
血液		好酸球増多、好中球増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板減少、リンパ球減少	白血球減少、白血球増多	貧血、リンパ球増多、好塩基球増多、単球増多、好酸球減少、好中球減少、単球減少
腎臓		尿潜血、尿蛋白、BUN上昇	クレアチニン上昇	

その他	発熱	CK(CPK)上昇	倦怠感、注射部位疼痛、熱感、浮腫、蜂巣炎、毛包炎、四肢痛、殿部痛、尿糖陽性
-----	----	-----------	---------------------------------------

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ため、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。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

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:

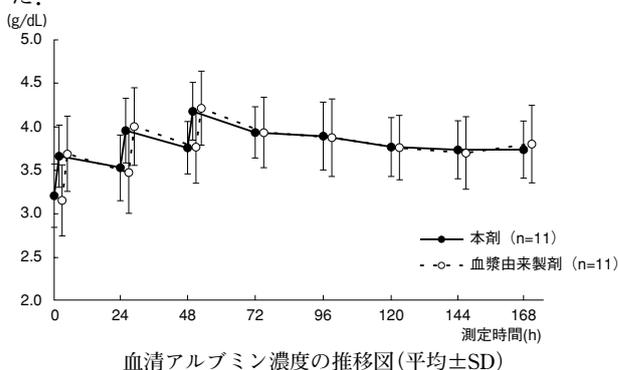
不溶物の認められるもの又は混濁しているものは投与しないこと。

8. その他の注意

米国において、抗ピキア酵母成分IgE抗体陽性の健康な成人男性を対象とした臨床試験で、米国立治験薬の投与によりアレルギー性の重篤な副作用(4例中2例)が認められている。なお、米国立治験薬のピキア酵母に対するアレルギー反応の誘発原性が高いことが、動物試験において判明したため、誘発原性を低減化するための製造方法の変更を行った。

【薬物動態】¹⁾

肝硬変患者に本剤及び血漿由来人血清アルブミン製剤25gを12.5g/hの速度で3日間反復静脈内投与した。その結果、本剤と血漿由来人血清アルブミン製剤では同様の血清アルブミン濃度の挙動を示し、血清アルブミン濃度のAUC₀₋₁₆₈の比較により生物学的に同等であると判断された。



【臨床成績】

1. 血漿由来人血清アルブミン製剤との比較試験²⁾

肝硬変による腹水患者を対象とした比較試験の結果、血清アルブミン濃度の上昇値について同等性が検証された。

	血清アルブミン濃度の推移			全般改善率(改善以上)	安全率(安全のみ)	有用率(有用以上)
	上昇値(g/dL)	差の推定値(g/dL)	90%信頼区間(g/dL)			
本剤	1.28±0.44	-0.023	-0.170~0.125	70.9%	95.2%	69.1%
血漿由来製剤	1.30±0.50			69.8%	95.0%	67.9%

2. 繰り返し投与試験³⁾

肝硬変による腹水又は浮腫を伴う患者を対象とした試験(総症例423例, 1053クール)において, 本剤の投与により, 血清アルブミン値及び膠質浸透圧は有意に増加し, この作用は, 繰り返し投与によっても認められた。また, 投与開始時に抗ピキア酵母成分IgE抗体陽性であった患者19例においてアレルギー様症状の副作用は認められなかった。

3. 一般臨床試験

本剤の適応と考えられる病態を対象に実施した臨床試験において, 全般改善率(「改善」以上と評価された割合)は以下のとおりであった。

対象とした病態	全般改善率
肝硬変による腹水 ⁴⁾	72.2%(26/36例)
ネフローゼ症候群における浮腫 ⁵⁾	59.5%(25/42例)
出血性ショック ^{6, 7)}	94.7%(72/76例)
熱傷 ⁸⁾	93.8%(15/16例)
腸閉塞, 急性膵炎などの急性腹症 ⁹⁾	80.0%(8/10例)
侵襲の大きな手術後 ¹⁰⁾	87.5%(14/16例)
手術前のプアリスクな状況 ¹¹⁾	71.4%(5/7例)
開心術後の低アルブミン血症 ¹²⁾	77.8%(7/9例)

【薬効薬理】

1. 作用機序

アルブミンは正常人血漿たん白のうち約60%を占める量的に最も多いたん白で, 血漿膠質浸透圧の約80%を担い, 水分を保持する(1gのアルブミンは約20mLの血漿を増加させる)ことにより循環血液量を調節している^{13, 14)}。

本剤は, 正常血漿のアルブミン濃度を約40mg/mLとすると, 約6倍の高濃度(25%)溶液で, 本剤の投与により血中の膠質浸透圧を高め, 組織中の体液を血管内に移行させることにより循環血漿量を増加し, 体液循環が改善される。

2. 薬理効果

(1) 各種低アルブミン血症モデルにおける効果

ラットを用いた各種低アルブミン血症モデルに対する人血清アルブミン(遺伝子組換え)投与により, 膠質浸透圧の改善に伴うと考えられる次の効果が認められた。

- 1) 肝硬変モデルにおいて, 腹囲の減少が認められた¹⁵⁾。
- 2) 腎症モデルにおいて, 尿量の増加及び腹水量の減少が認められた¹⁶⁾。
- 3) III度熱傷モデルにおいて, 尿量の増加及び体重の減少が認められた¹⁷⁾。
- 4) 肺水腫モデルにおいて, 肺水腫の改善傾向が認められた¹⁸⁾。

(2) 循環血漿量減少モデルにおける効果

出血性ショック及び臓器炎症に伴う循環血漿量の減少モデルに対する人血清アルブミン(遺伝子組換え)投与により, 膠質浸透圧の維持及び循環血漿量の是正に伴うと考えられる次の効果が認められた。

- 1) イヌ出血性ショックモデルにおいて, 循環動態は改善し, その効果は生理食塩液及び晶質輸液投与に比べ良好で持続的であった¹⁹⁾。また, 急性腎不全が惹起している状態において尿量, 糸球体濾過量及び腎血漿流量の回復が認められた²⁰⁾。
- 2) ラット出血性ショックモデルにおいて, 血圧の回復及び心拍出量の増加が認められた。また, 減少した臓器への血流量は, 無処置対照群に比べ有意に増加した²¹⁾。
- 3) ラット急性膵炎モデルにおいて, 循環血漿量を是正した。この作用は生理食塩液では認められなかった²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 人血清アルブミン(遺伝子組換え),
Human serum albumin(genetical recombination)
(JAN)

本質: ヒト肝細胞のmRNAに由来するヒト血清アルブミンcDNAの発現により組換え体で産生される585個のアミノ酸残基(C₂₉₃₆H₄₅₉₀N₇₈₆O₈₈₉S₄₁; 分子量: 66,438.21)からなるたん白質。

【包装】

メドウェイ注25%: 50mL 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Ohnishi, K. et al.: J. Clin. Pharmacol. 2008; **48**: 203-208
- 2) 鎌田武信 他: 臨牀と研究 1997; **74**(11): 2884-2899
- 3) Kasahara, A. et al.: J. Gastroenterol. 2008; **43**: 464-472
- 4) 鎌田武信 他: 臨牀と研究 1997; **74**(11): 2856-2873
- 5) 越川昭三 他: 臨牀と研究 1997; **74**(11): 2900-2915
- 6) 太田宗夫 他: 臨牀と研究 1997; **74**(11): 2874-2883
- 7) 太田宗夫 他: 臨牀と研究 1997; **74**(11): 2916-2927
- 8) 太田宗夫 他: 臨牀と研究 1997; **74**(11): 2928-2939
- 9) 太田宗夫 他: 臨牀と研究 1997; **74**(12): 3149-3161
- 10) 元木良一 他: 臨牀と研究 1997; **74**(12): 3162-3177
- 11) 八木雅夫 他: 臨牀と研究 1997; **74**(12): 3178-3195
- 12) 小柳 仁 他: 臨牀と研究 1997; **74**(12): 3196-3208
- 13) Tullis, J. L.: JAMA. 1977; **237**(4): 355-359
- 14) 河合 忠 著: 血漿蛋白—その基礎と臨牀, (医学書院) 1977: 127-132
- 15) 田辺三菱製薬(株): 遺伝子組換え人血清アルブミンのラット肝硬変モデルに対する作用(社内資料)
- 16) 田辺三菱製薬(株): 遺伝子組換え人血清アルブミンのラット腎症モデルに対する作用(社内資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株): 遺伝子組換え人血清アルブミンのラット熱傷モデルに対する作用(社内資料)
- 18) 林 一孝 他: 薬理と治療 1997; **25**: S-1977-S-1982
- 19) 田辺三菱製薬(株): 遺伝子組換え人血清アルブミンのイヌ出血性ショックモデルに対する作用(社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株): 遺伝子組換え人血清アルブミンのイヌ急性腎不全モデルに対する作用(社内資料)
- 21) 田辺三菱製薬(株): 遺伝子組換え人血清アルブミンのラット大量出血モデルに対する作用(社内資料)
- 22) 梅村昭男 他: 薬理と治療 1997; **25**: S-1965-S-1975

** 2. 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。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話 0120-753-280

<http://di.mt-pharma.co.jp/medway/>

**



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18