

血漿分画製剤

ヘブスブリン®IH 静注1000単位

1. HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の
B型肝炎再発抑制
2. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける
B型肝炎発症抑制

使用成績調査・特定使用成績調査の定期報告

＜第10回安全性定期報告：2015年3月1日～2016年2月28日＞

2016年7月

一般社団法人 日本血液製剤機構

調査の概要

B型肝炎ウイルス関連の肝移植の患者に対し、本剤を投与された調査可能症例の全例を目標に使用成績調査（肝移植手術～退院までの調査）及び特定使用成績調査（退院以降の維持期の調査）を実施しています。

【調査目的】

- 使用成績調査：B型肝炎ウイルス関連の肝移植患者に対する本剤投与における安全性及び有効性を確認する。
- 特定使用成績調査：退院後の本剤の長期投与における安全性及び有効性を確認する。

【重点調査事項】

- 1) 小児レシピエント（18歳未満）での安全性及び有効性
- 2) B型肝炎の再発及び発症抑制
- 3) 腎機能障害の発現状況

再調査中の調査票も含めて集計しています。

調査票収集状況

使用成績調査については、契約を締結した37施設（38診療科）から214例が登録され、212例の調査票を収集しました。

特定使用成績調査については、契約を締結した35施設（37診療科）から、使用成績調査から移行した180例が登録され、166例1088部の調査票を収集しました。このうち、使用成績調査未登録の2症例（3部収集）を除く164例を安全性及び有効性解析対象としました。

登録例数及び安全性解析対象症例の調査票収集状況を、表1～表3に示します。

表1 使用成績調査の登録例数及び調査票収集例数

使 用 理 由	登録例数	調査票収集例数
①HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制*	147	145
②HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制	65	65
その他**	2	2
合 計	214	212

*：HBc抗体陽性ドナーからHBsレシピエントへの肝移植3例を含む

**：HBe抗体陽性ドナーから肝移植1例、HBs抗体陽性ドナーからの肝移植1例

表2 特定使用成績調査の登録例数及び調査票収集例数

使 用 理 由	登録例数	調査票収集例数
①HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制	129	122
②HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制	51	42
合 計	180	164

表3 特定使用成績調査の観察期間別の調査票収集例数

使 用 理 由	調査票 収集例数	観察期間別調査票収集部数										計
		～6カ 月	～1年	～1年 半	～2年	～2年 半	～3年	～3年 半	～4年	～4年 半	～5年	
①HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制	122	122	111	100	93	90	84	73	63	54	48	838
②HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制	42	42	39	36	33	29	26	13	11	10	8	247
合 計	164	164	150	136	126	119	110	86	74	64	56	1085

患者背景

調査票を収集した212例の患者背景を表4に示します。

表4 患者背景

患者背景		症例数	割合(%)	
性別		男	136	64.15
		女	76	35.85
年齢		0歳以上10歳未満	12	5.66
		10歳以上20歳未満	7	3.30
		20歳以上30歳未満	4	1.89
		30歳以上40歳未満	17	8.02
		40歳以上50歳未満	36	16.98
		50歳以上60歳未満	88	41.51
		60歳以上70歳未満	48	22.64
		70歳以上	0	0.00
肝移植の対象疾患*		ウイルス性肝硬変	136	64.15
		肝癌	68	32.08
		その他**	67	31.60
併用薬の有無		無	2	0.94
		有	210	99.06
併用薬の種類	抗ウイルス剤	無	41	19.34
		有	171	80.66
	免疫抑制剤	無	5	2.36
		有	207	97.64
	ステロイド剤	無	5	2.36
		有	207	97.64

*：肝移植の対象疾患については複数選択可のため百分率の合計が100%を超える

**：「その他」の中に劇症肝炎17例、肝硬変15例（原発性胆汁性肝硬変8例、アルコール性肝硬変4例を含む）、（先天性）胆道閉鎖症13例、劇症（急性）肝不全6例等を含む

副作用発現状況

使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用一覧を表5に示します。副作用発現率は使用成績調査で0.94%（2/212例）、特定使用成績調査で1.22%（2/164例）でした。

表5 使用成績調査、特定使用成績調査における副作用の発現状況一覧表

	使用成績調査の合計	特定使用成績調査の合計
①調査施設数	33	33
②調査症例数	212	164
③副作用等の発現症例数	2	2
④副作用等の発現件数	2	2
⑤副作用等の発現症例率（③/②×100）	0.94%	1.22%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
腎及び尿路障害	2（0.94）	—
* 急性腎不全	1（0.47）	—
* 腎機能障害	1（0.47）	—
妊娠、産褥及び周産期の状態	—	1（0.61）
* 稽留流産	—	1（0.61）
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	1（0.61）
* 注射部位漏出	—	1（0.61）

*：使用上の注意から予測できない副作用

MedDRA/J version（18.1）

なお、2013年8月31日で使用成績調査の登録は終了しましたが、それ以降に自発報告された副作用症例2例を医薬品医療機器総合機構に報告しました。1例は、入院を必要とする「肝機能障害」、「抗B抗体陽性」、「溶血性貧血」各1件が報告された症例で、他の1例は、「アナフィラキシーショック」を発現した症例でした。

重点調査事項

1) 小児レシピエント（18歳未満）での安全性及び有効性について

使用成績調査には18例が登録され、18例の調査票を収集しました。特定使用成績調査には17例が登録され、15例81部の調査票を収集しました。いずれの調査においても、副作用は認められませんでした。1例1件の重篤な有害事象（サイトメガロウイルス感染）が収集されましたが、本剤との関連性は否定されました。

有効性については、18例中2例（11.1%）にB型肝炎の発症を認めました。1例は生後6ヵ月の女児で、先天性胆道閉塞症のため肝移植を実施し、約4年後に肝移植ドナーのB型肝炎に感染しましたが、118日後にHBV-DNAは陰性化しました。他の1例は10歳の女児で、原発性硬化性胆管炎のため肝移植を実施し、肝移植後約2年2ヵ月経過後にHBVが活性化しました。調査担当医師はHBs抗体の維持値が低めであった可能性があるコメントしています。

2) B型肝炎の再発及び発症抑制について

効能外に使用された2例を除く210例における肝移植後B型肝炎の再発・発症率は、5.71%（12/210例）で、効能別の再発率に差はありませんでした（表6）。

表6 効能別のB型肝炎の再発・発症率

対 象	再発・発症		再発・発症率 (%)	検定結果
	なし	あり		
①HBs抗原陽性のレシピエントの肝移植	139	6	4.14	Fisher 直接確率法 p=0.196
②HBc抗体陽性ドナーからの肝移植	59	6	9.23	

再発・発症例12例の肝移植後の血中HBs抗体価（上限1000単位/L）の推移を図1、2に示します。

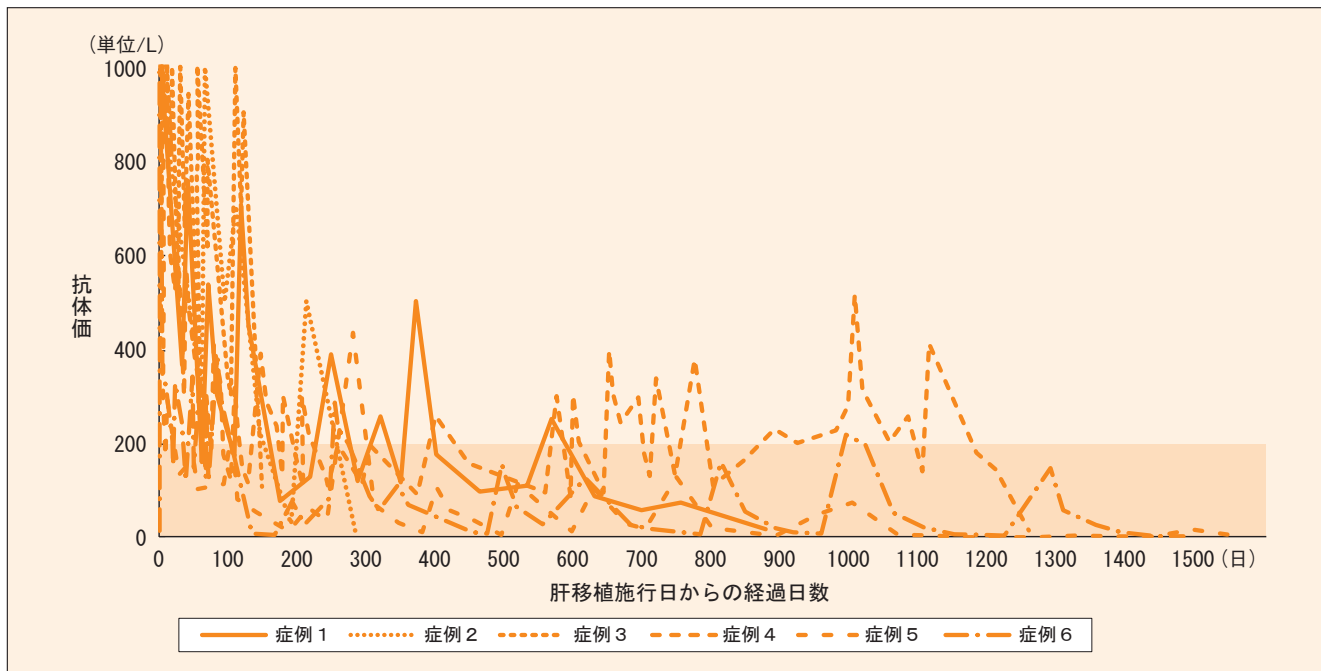


図1 HBs抗原陽性レシピエントの肝移植後B型肝炎を再発した症例のHBs抗体価の推移（症例1～6）

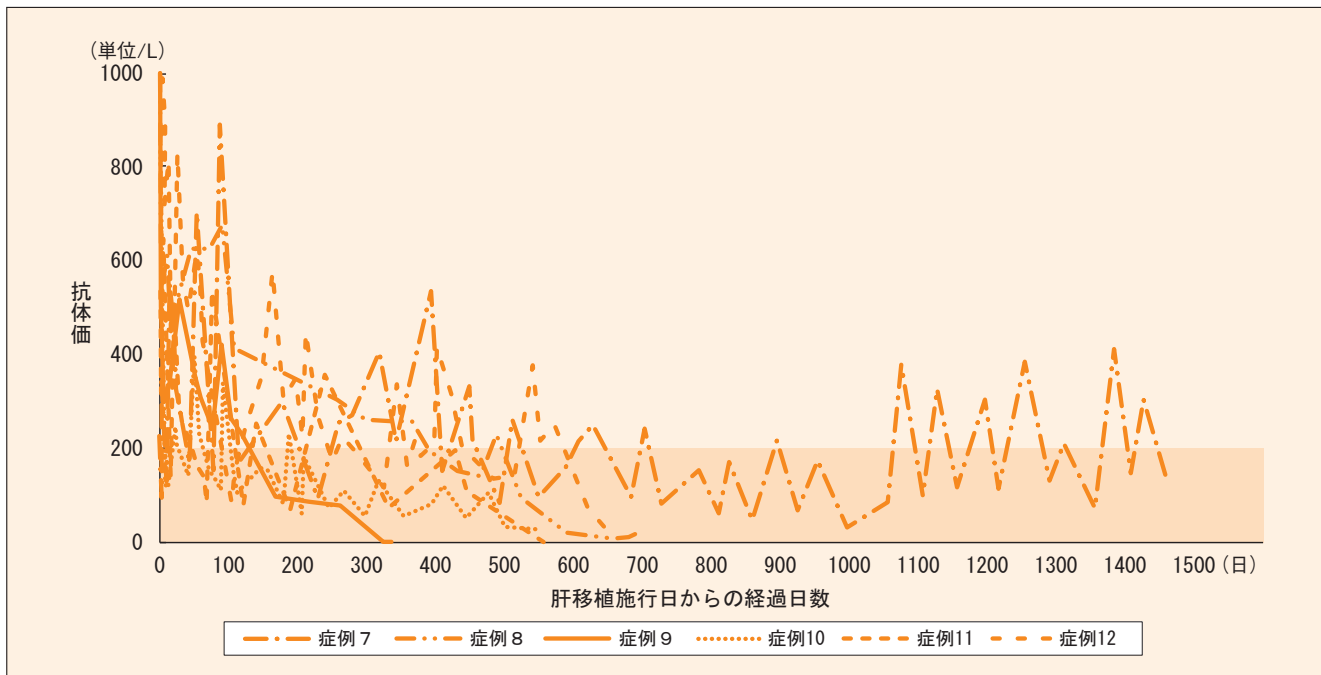


図2 HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後B型肝炎を発症した症例のHBs抗体価の推移
(症例7～12、症例7、8は小児レシピエント)

症例3は癌再発で、肝移植200日後に全身多発転移で死亡しました。死亡日のHBs抗体価は461単位/Lと高い値でした。なお、いずれの症例もB型肝炎の再発・発症前のHBs抗体価は低値で推移していました。

3) 腎機能障害の発現状況

「腎及び尿路障害」の有害事象を212例中15例（7.08%）15件収集しました。15例中2例は、腎障害併存例でしたが、発現した腎障害はいずれも非重篤で、また腎障害併存の有無で発現状況に差はありませんでした（表7）。

15例15件中、重篤な有害事象は8例（3.77%）8件でした。このうち本剤との因果関係が否定されなかったものは、急性腎不全（重篤）1件で、転帰は軽快でした。

表7 腎機能障害の発現状況

	腎障害併存		検定結果 Fisher 直接確率法
	無	有	
調査症例数	202	10	
有害事象の発現症例数	13	2	
有害事象の発現件数	13	2	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（％）		
腎及び尿路障害	13 (6.44) <8>	2 (20.00)	p= 0.151 n.s.
腎障害	4 (1.98) <3>	—	
腎機能障害	6 (2.97) <2>	2 (20.00)	
急性腎不全	3 (1.49) <3>	—	

<>：重篤な有害事象の件数

(MedDRA Ver18.1)

本調査における肝移植後の生存率について

図3に本調査（使用成績調査及び特定使用成績調査）での肝移植後の生存率を示します。調査期間中の死亡例数は38例で、肝移植後生存率は82.08%（174/212例）でした。死亡症例は、肝移植後3ヵ月以内の比較的早期に死亡する症例が多く、その後の生存曲線はなだらかとなっています。

また、本調査の肝移植後生存率は1年、3年、5年生存率ではないため、直接の比較はできませんが、参考までに日本肝移植研究会の集計結果（日本肝移植研究会、肝移植症例登録報告、移植2015；50：156-169）によりますと、日本における生体肝移植後の累積生存率（7,673例）の1年生存率、3年生存率、5年生存率はそれぞれ84.1%、79.9%、77.4%と報告されています。

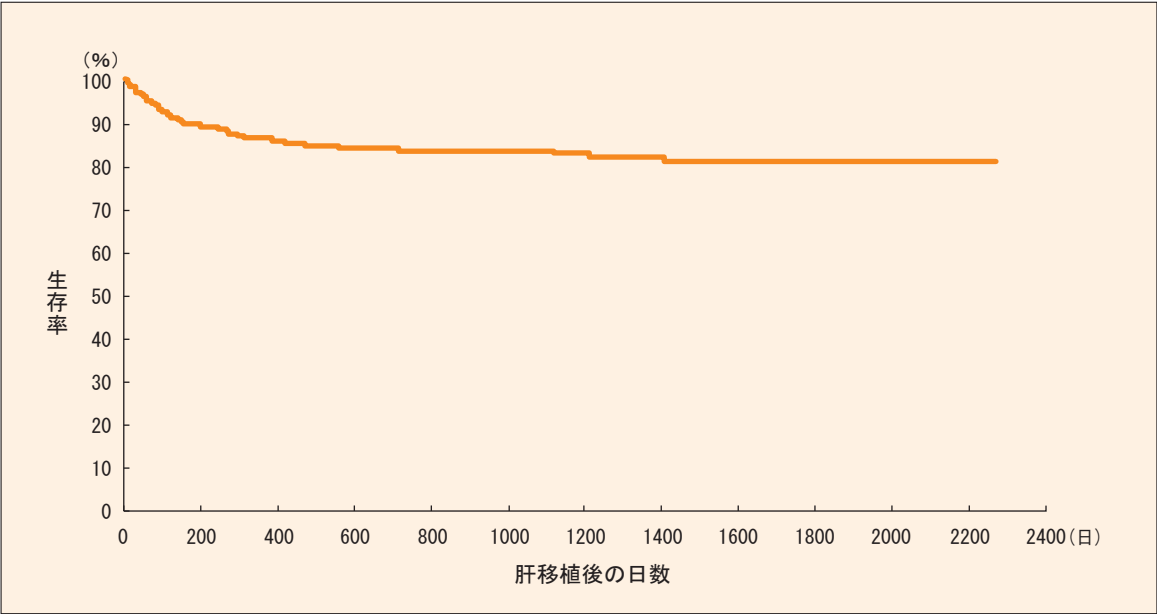


図3 本調査での肝移植後生存率

ヘブスブリン®IH 静注1000単位

【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）HBs抗原陽性者(肝移植施行患者を除く。)

【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）点滴静注により投与することが望ましい。直接静注する場合はきわめて徐々に行うこと（低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること）。
- （2）肝移植患者に対して本剤を大量投与する場合、必要投与量を直接又は生理食塩液等中性に近い補液に混じ、30分～60分以上かけてシリンジポンプ等を用いて静注するか又は点滴静注し、経過を十分に観察すること。
- （3）肝移植患者に使用する場合、血中HBs抗体価の低下によるB型肝炎再発又は発症を防ぐため患者の状態に応じて適宜血中HBs抗体価を測定し、本剤の投与量及び血中HBs抗体価の測定間隔を調節すること。特に、血中HBs抗体価に影響を与える因子（術前のHBV-DNA量、術中の出血量、術後の腹水貯留・ドレナージ等）が患者毎に異なっている術後早期並びに患者の肝機能に変化が生じた際には頻回に血中HBs抗体価を測定することが望ましい。

【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）腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- （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。〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性和ともに、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、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血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性であることを確認している。更に、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。本剤は、以上の検査に適合した高力価の抗HBs抗体を含有する血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール4000処理、DEAEセファデックス処理等により抗HBs人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、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。
- （2）ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。

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
非経口用生ワクチン 麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後、に生ワクチンを再接種することが望ましい。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

ショック（頻度不明）：ショック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。

(2) 重大な副作用（類薬）

急性腎不全（頻度不明）：静注用人免疫グロブリンの投与により、急性腎不全があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、尿量減少、クレアチニンの上昇、BUNの上昇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。

(3) 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	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹、そう痒感、顔面潮紅、局所性浮腫等
循環器		血圧降下
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇
消化器		悪心・嘔吐、下痢
血液		好中球減少
その他		倦怠感、発熱、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。

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. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

8. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 生理食塩液、ソルビトール加電解質液等の中性に近い輸液・補液剤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使用してはならない。

9. その他の注意

HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制及びHBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制においては、必要に応じて抗ウイルス剤の併用を考慮すること。