

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から2年
（最終有効年月日は容器及び外箱に表示）

日本標準商品分類番号
876343

承認番号	16006EZZ01107
薬価収載	1985年7月
販売開始	1985年8月
効能追加	1993年8月

血漿分画製剤

特定生物由来製品
指定医薬品
※※処方せん医薬品

コンファクト[®]F

献血

※小児用量・医師等の処方箋により
及び使用することがあります

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

Confact[®]F

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト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、製造工程における一定の不活化・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、ヒト血液を原材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）

【組成・性状】

1. 組成

本剤を添付の溶剤（日局注射用水）で溶解したとき、1 mL中の組成は下記のとおりである。

成 分		溶解後1 mL中の含有量
有 効 成 分	血液凝固第Ⅷ因子*	
	血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ：C）として	25単位
	フォンビルブラント因子（RCof）として	40単位
添 加 物	人血清アルブミン	20mg
	タリシジン	10mg
	塩化ナトリウム	3.5mg
	クエン酸ナトリウム	2.58mg

本剤の有効成分である血液凝固第Ⅷ因子及び添加物の人血清アルブミン（注、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき無色ないし淡黄色の透明又はわずかに混濁した液剤となる。

pH：6.5～8.0

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

- 血液凝固第Ⅷ因子欠乏症者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。
- フォンビルブラント病患者に対し、血漿中のフォンビルブラント因子を補い、その出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

本剤50単位あたりが10 mLの溶剤（日局注射用水）10 mLで溶解し、経静脈輸注または点滴注する。なお、1回

間に5 mLをこえる注射速度は避けること。

血友病Aに用いる場合は、通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性（FⅧ：C）で250～2,000単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

フォンビルブラント病に用いる場合は、通常1回にリストセチンコファクター活性（RCof）で500～4,000単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5 mLをこえない速度でゆっくり注入すること。

【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）

- ①IgA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。）
- ③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」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、本剤の製造に際しては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ものの、ヒト血液を原材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ことを患者又はその家族等に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

本剤の原材料となる献血清の血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HIV-1抗体陰性で、かつ、LE、CPI、健てろウイルス検査を実施している。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、適宜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イオン交換処理ならびにウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、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) 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- (2) アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- (3) 大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。
- (4) 頻回輸注した場合、ときに患者の血清中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤は、抗A抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型でない患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。
- (6) 本剤にはフィブリノゲンが含まれているので、投与により血中のフィブリノゲン濃度が過度に上昇するおそれがある。

3. 副作用

血友病A患者及びフォンビルブランド病患者を対象とした臨床試験において報告された副作用は次の通りである。

病 型	症例数	投与回数	副作用 例 数	副作用 回 数	副作用 発現率 (%)
血友病A	72	1413	3	5	5/1413 (0.35)
フォンビル ブランド病	22	99	0	0	0/99 (0)
合 計	94	1512	3	5	5/1512 (0.33)

副作用の種類は、発疹、蕁麻疹、悪心等であり、いずれも一過性で自然に消失している。

また、血友病A患者では1～17ヵ月、フォンビルブランド病患者では3ヵ月(過去に治療歴のない患者1症例では5ヵ月)の観察期間中、凝固・線溶系検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血清学的検査及び免疫機能検査に異常は認められなかった。(承認時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状: アナフィラキシー様症状(頻度不明)を起こすことがあるので、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

	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注)}	発熱、蕁麻疹、顔面潮紅等
消 化 器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、違和感、頭痛等
注 射 部 位	血管痛
そ の 他	溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、結膜の充血

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. 適用上の注意

- (1) 調製時: 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。
- (2) 投与時: 1) 溶解時に沈殿の認められるものは投与しないこと。また、一度溶解したものは1時間以内で使用すること。なお、使用後の残液は再使用しないこと。
2) 他の製剤と混注しないこと。
- (3) 家庭療法時: 1) 子供の手の届かない所に保管すること。
2) 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

【薬物動態】

血友病A患者36症例及びフォンビルブランド病患者16症例を対象とした臨床試験において、本剤の生体内回収率、血中半減期は次のとおりである。

病 型	症例数	ハロノクター	生体内回 収率 (%)	血中半減期 (時間)		
血 友 病 A	36	FⅧ:C	77.4	11.6		
フ ォ ン ビ ル ブ ラ ン ド 病	16	RCof	121.3	17.0		
			I 型	2	114.5	25.6
			II A型	9	132.1	16.1
			II B型	2	101.5	16.4
	III 型	3	106.6	14.8		

【臨床成績】

血友病A患者及びフォンビルブランド病患者を対象とした長期多回投与の臨床試験において、本剤の有効率は次のとおりである¹⁾²⁾。

病 型	症例数	出 血 回 数	投 与 回 数	著効及び有効回数	有 効 率 (%)
血 友 病 A	65	967	1377	904	904/967 (93.5)
フォンビルブランド病	14	63	83	62	62/63 (98.4)
Ⅰ 型	4	14	16	14	14/14 (100.0)
Ⅱ A型	7	40	53	39	39/40 (97.5)
Ⅱ B型	2	3	3	3	3/3 (100.0)
Ⅲ 型	1	6	6	6	6/6 (100.0)

【薬効薬理】

本剤をin vitroで血友病A患者血漿に添加することにより、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の補正効果を確認されている³⁾。

また、本剤をin vitroで市販フォンビルブランド因子欠乏血漿やフォンビルブランド病患者血漿に添加することにより、リストセチンコファクター活性 (RCof) が補正され、同時にマウチマーも補正されることが確認されている⁴⁾。

【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、本剤を使用した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号又は製造記号（ロット番号）、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包 装】

1バイアル

250単位（白濁注射用水10mL、溶解液注入針、フィルター付シリコン翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付）

500単位（白濁注射用水20mL、溶解液注入針、フィルター付シリコン翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付）

1000単位（白濁注射用水40mL、溶解液注入針、フィルター付シリコン翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付）

【主要文献】

1. 安部 英哉か、臨床と研究 62 (10) 3640, 1993
2. 齋藤 英彦ほか、基礎と臨床 27 (2) 579, 1996
3. 大橋高明：化血研内部資料
4. 藤田博之ほか、基礎と臨床 26 (3) 1161, 1992
5. 安部 英哉か、厚生省血液研究事業血液凝固因子及び血液凝固阻害物質に関する研究、昭和59年度研究報告

【文献請求先】

財団法人 化学及血液療法研究所 営業管理部寄附第一課
〒260-8568 船橋市北産一丁目4番1号
☎0476-343600

【参 考】

血友病A患者出血時の補充療法基準⁵⁾

出血部位及び重症度	初回投与より止血まで			止 血 後 の 維 持			
	血中因子濃度目標レベル (%)	1 回 投与量 (U/kg)	1 日 投与回数 (回/日)	血中因子濃度目標レベル (%)	1 回 投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	投与日数 (日)
頭 蓋 内 出 血	80以上	40以上	2	40	20	1	7
筋肉内出血 吐血・下血 咯血 血尿 排尿・排便 穿刺	重症	80	40	2	40	20	1
	軽症	40	20	1~2	20	10	1
関節内出血 歯内出血 口腔内咬傷 鼻出血 表皮性創傷 打撲 運動療法	重症	40	20	1~2			
	軽症	20	10	1~2			

本基準は第Ⅷ因子インヒビター保有患者には適用されない。

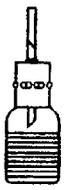
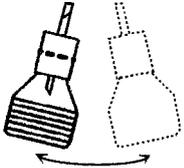
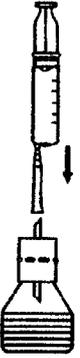
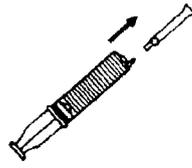
血友病A患者手術時の補充療法基準⁵⁾

	第 1 日		第2~	第4~	第8~	
	術 前	術 後 12時間	第3日	第7日	第14日	
大 手 術	目標レベル (%)	100	100	50~100	50~100	50
	投与量 (U/kg)	50	50	40	40	25
	回数 (回/日)			2~3	1~2	1
小 手 術	目標レベル (%)	30	50~30	30~50	20~30	
	投与量 (U/kg)	40	30	20	15	
	回数 (回/日)	1	1	2	1~2	
切 歯	目標レベル (%)	40		30		
	投与量 (U/kg)	50		15		
	回数 (回/日)	1		1		

※抜歯後局所出血が見られる場合補充療法を行う

- ①手術、特に大手術の際けずの試験投与により、血中因子濃度を測定する
- ②手術における補充療法の目的は術前・術後にかけて定めた血中因子レベルを維持することにある。必要投与量で目標レベルに到達しない場合は、投与量を増す
- ③手術が長時間に及び少量の出血がある場合、必要に応じて手術中又は手術直後に追加投与し、術前目標レベルに達する待にする
- ④手術侵襲の大小、創部の性状、術後の経過により、投与期間を適宜延長または短縮される
- ⑤高度肝障害その他血栓形成傾向のある患者に大量投与する場合に注意を要する

【溶解方法】

<p>1</p>  <p>溶解液注入針のキャップを外す。</p>	<p>2</p>  <p>まず、溶解液バイアルのゴム栓の後中央部に溶解液を真直ぐ刺入する。</p>	<p>3</p>  <p>次にコンファクトルバイアルのゴム栓を真直ぐ刺入し、次にコンファクトルバイアルのゴム栓を真直ぐ刺入する。</p>	<p>4</p>  <p>上下を反対にする。</p>	<p>5</p>  <p>溶解液注入後、溶解液注入針をコンファクトルバイアルの側面に残したまま、空の溶解液瓶を抜き取る。</p>
<p>6</p>  <p>キャップをはめ、振り子を振るようによくゆすり、ゆっくりと振盪し、できるだけ泡を立てないようにして完全に溶解する。</p> 	<p>7</p>  <p>キャップを外したのち、コンファクトルバイアルのゴム栓を真直ぐ刺入し、溶解液をシリンジに吸引する。</p>	<p>8</p>  <p>コンファクトルバイアルを倒立させ、シリンジから取り出す。</p>	<p>9</p>  <p>シリンジからフィルトランを抜き取る。</p>	<p>10</p>  <p>P.S.V.セット又は注射針に接続し注射する。</p>

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売  化血研 腎化学及血清療法研究所
 熊本市大塚一丁目6番1号

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：国家検定合格の日から2年
（最終有効年月日は容器及び外箱に表示）

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤

特定生物由来製品
指定医薬品
※※処方せん医薬品
医師・薬剤師の処方箋による
調剤が必要です

コンファクトF

献血

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

Contact[®]F

承認番号	16000EZZ01107
薬価収載	1985年7月
販売開始	1985年8月
効能追加	1993年8月

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト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、製造工程における一定の不活化・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、ヒト血液を原材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Jの項参照）

【組成・性状】

1. 組成

本剤を添付の溶剤（日局注射用水）で溶解したとき、1 mL中の組成は下記のとおりである。

成 分		溶解後1 mL中の含有量
有 効 成 分	血液凝固第Ⅷ因子	25単位
	血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ：C）として フイブリンオキサゲン因子（RCof）として	40単位
添 加 物	人血清アルブミン	20mg
	グリセリン	40mg
	塩化ナトリウム	3.5mg
	クエン酸ナトリウム	2.58mg

本剤の有効成分である血液凝固第Ⅷ因子及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本 採血方法：献血）を原材料としている。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

pH：6.5～8.0
浸透圧比（1 mL）：全理食塩水に相当する比

【効能・効果】

- 血液凝固第Ⅷ因子欠乏症患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する
- フイブリンオキサゲン下痢症患者に対し、血漿中のフイブリンオキサゲン因子を補い、その出血傾向を抑制する

【用法・用量】

本剤250単位を1 mL添付の溶剤、日局注射用水、0.9%で溶解し、静注に静脈的に注射し、点滴静注とする。成人（10歳

間）に5 mLをこえる注射速度は避けること。

血友病Aに用いる場合は、通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性（FⅧ：C）で250～2,000単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

フイブリンオキサゲン下痢症に用いる場合は、通常1回にリストセチンコファクター活性（RCof）で500～4,000単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、1分間に5 mLをこえない速度でゆっくり注入すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - IgA欠損症の患者（抗IgA抗体を保有する患者では過剰反応を起こすおそれがある。）
 - 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。）
 - 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心療検査とともに、本剤の製造に際しては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ものの、ヒトの血液を原材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からできないことを患者又はその家族等に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗体、抗HIV抗体、抗HCV抗体、抗HIV-2抗体及び抗HIV-1抗体陽性でかつALT（GPT）値が2ユーリニスを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HBs、HBe及びHBeAについて特異増幅検査（ELISA）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NAI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イオン交換処理ならびにウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、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) 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- (3) 大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。
- (4) 頻回輸注した場合、ときに患者の血清中に血液凝固第Ⅶ因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤は、抗A抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型でない患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。
- (6) 本剤にはフィブリノゲンが含まれているので、投与により血中のフィブリノゲン濃度が過度に上昇するおそれがある。

3. 副作用

血友病A患者及びフォンビルブランド病患者を対象とした臨床試験において報告された副作用は次のとおりである。

病 型	症例数	投与回数	副作用例数	副作用回数	副作用発現率(%)
血友病A	72	1413	3	5	5/1413 (0.35)
フォンビルブランド病	22	99	0	0	0/99 (0)
台 計	94	1512	3	5	5/1512 (0.33)

副作用の種類は、発疹、蕁麻疹、悪心等であり、いずれも一過性で自然に消失している。

また、血友病A患者では1～17カ月、フォンビルブランド病患者では3カ月（過去に治療歴のない患者1症例では3カ月の観察期間中、凝固・線溶系検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血清学的検査及び免疫機能検査に異常は認められなかった）（承認時）。

① 重大な副作用

アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状（頻度不明）を起こすことがあるので、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

	頻 度 不 明
過 敏 症 ^注	発熱、蕁麻疹、顔面潮紅等
消 化 器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、違和感、頭痛等
注 射 部 位	血管痛
そ の 他	溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、結膜の充血

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. 適用上の注意

- (1) 調製時：溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。
- (2) 投与時：1) 溶解時に沈殿の認められるものは投与しないこと。また、一度溶解したものは1時間以内に使用すること。なお、使用後の残液は再使用しないこと。
2) 他の製剤と混注しないこと。
- (3) 家庭療法時：1) 子供の手の届かない所へ保管すること。
2) 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

【薬物動態】

血友病A患者36症例及びフォンビルブランド病患者16症例を対象とした臨床試験において、本剤の生体内回収率、血中半減期は次のとおりである。

病 型	症例数	パラメーター	生体内回収率(%)	血中半減期(時間)		
血友病A	36	FVIII:C	77.4	11.6		
フォンビルブランド病	16	RCof	124.3	17.0		
			I 型	2	114.5	25.6
			II A型	9	132.1	16.1
			II B型	2	101.5	16.4
			III 型	3	106.6	14.8

【臨床成績】

血友病A患者及びフォンビルブランド病患者を対象とした長

期多回投与の臨床試験において、本剤の有効率は次のとおりである¹⁾。

病 型	症例数	出 血 数	投 与 数	著効及び有効回数	有 効 率 (%)
血 友 病 A	65	967	1377	904	904/967 (93.5)
フォンビルフランド病	14	63	83	62	62/63 (98.4)
Ⅰ 型	4	14	16	14	14/14 (100.0)
Ⅱ A型	7	40	58	39	39/40 (97.5)
Ⅱ B型	2	3	3	3	3/3 (100.0)
Ⅲ 型	1	6	6	6	6/6 (100.0)

【薬効薬理】

本剤を *in vitro* で血友病 A 患者血漿に添加することにより、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の補正効果が確認されている²⁾。

また、本剤を *in vitro* で市販フォンビルフランド因子欠乏血漿やフォンビルフランド病患者血漿に添加することにより、リストセチンコファクター活性 (RCof) が補正され、同時にマルチマーも補正されることが確認されている³⁾。

【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、本剤を使用した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号又は製造記号 (ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包 装】

1 バイアル

250単位 (日局注射用水10mL、溶解液注入針、ファイロトラ付シリコン、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

500単位 (日局注射用水20mL、溶解液注入針、ファイロトラ付シリコン、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

1,000単位 (日局注射用水40mL、溶解液注入針、ファイロトラ付シリコン、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

【主要文献】

1. 安部 眞彦ほか：臨床と研究 62(11):3610, 1985年(12)100-101
2. 齋藤英彦ほか：基礎と臨床 27(2):579, 1993年(1)401-431
3. 大橋高明：止血薬内部資料 (JHP)0300051
4. 顔田博之ほか：基礎と臨床 28(6):2461, 1992年(10)1000-1014
5. 安部 眞彦ほか：厚生省血液研究事業血液凝固因子及び血液凝固阻害物質に関する研究、昭和56年度研究報告

【文献請求先】

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アスチラス製薬株式会社 営業本部(1)ヒトリー

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町1丁目5番11号

電話:03-3241-6500

【参 考】

血友病A患者出血時の補充療法基準⁵⁾

出血部位及び重症度	初回投与より止血まで			止 血 後 の 維 持				
	血中因子濃度目標レベル (%)	1 回 投与量 (U/kg)	1 日 投与回数 (回/日)	血中因子濃度目標レベル (%)	1 回 投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	投与日数 (日)	
頭蓋内出血	80以上	40以上	2	40	20	1	7	
筋肉内出血 吐血・下血 腔血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症 軽症	80 40	40 20	2 1~2	40 20	20 10	1 1	4 2
関節内出血 歯肉出血 口腔内咬傷 鼻出血 表在性創傷 打撲 運動療法	重症 軽症	40 20	20 10	1~2 1~2				

本基準は第Ⅷ因子インヒビター保有患者には適用されない。

血友病A患者手術時の補充療法基準⁵⁾

	第 1 日		第2~第3日	第4~第7日	第8~第14日	
	術 前	術 後 12時間				
大 手 術	目標レベル (%)	100	100	50~100	50~100	50
	投与量 (U/kg)	50	50	40	40	25
	回数 (回/日)			2~3	1~2	1
小 手 術	目標レベル (%)	80	50~80	30~50	20~30	
	投与量 (U/kg)	40	30	20	15	
	回数 (回/日)	1	1	2	1~2	
抜 歯	目標レベル (%)	40		30		
	投与量 (U/kg)	20		15		
	回数 (回/日)	1		1		

※抜歯後局所の出血が見られる場合補充療法を行う。

①手術一時的に大手術の除痔予の試験投与により、血中因子濃度を測定する。

②手術における補充療法の目的は術前・術後に出血が見られる血中因子レベルを維持することにある。基準投与量で目標レベルに到達しない場合は、投与量を増す。

③手術が長時間に及び多量の失血がある場合、必要に応じて手術中又は手術直後に追加投与し、術前の目標レベルに達する様にする。

④手術侵襲の大小、創傷の性状、術後の経過によって投与期間を適宜延長又は短縮させる。

⑤高度肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に慎重投与する場合に注意を要する。



※2007年10月改訂(第9版) D6
 ※2005年4月改訂

日本標準商品分類番号
 876343

血漿分画製剤

クリスマス[®]-M

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

Christmassin[®]-M

献血

特定生物由来製品
 指定医薬品
 ＊処方せん医薬品[※]

	400単位	1,000単位
承認番号	20500AMZ00089	
薬価収載	1993年6月	1993年3月
販売開始	1993年9月	1993年9月
再審査結果	2002年9月	

貯法：凍結を避けて10℃以下に保存
 有効期間：自家試験合格の日から2年(最終有効年月日は瓶ラベル及び外箱に表示)
 ※注：注意－医師等の処方せんにより使用すること

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、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、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、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

※【組成・性状】

	400単位製剤	1,000単位製剤
有効成分 (1瓶中)	血液凝固第Ⅷ因子	400単位 1,000単位
添加物 (1瓶中)	人血清アルブミン クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム 水酸化ナトリウム 塩酸	40mg 20mg 30mg 適量 適量
性状・制剤	白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶剤で溶解するとき、1mL中に血液凝固第Ⅷ因子100単位を含有する無色ないし淡黄色のほとんど透明な液剤となる。	
pH [※]	6.4～7.1	
浸透圧比 [※]	約1(生理食塩液に対する比)	
添付溶剤	日局注射用水	4mL 10mL
備考	血液凝固第Ⅷ因子は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血) 人血清アルブミンは、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)	

※本剤1瓶を添付溶剤に溶解した本清液
 本剤は、製造工程(精製工程)で、マウスモノクローナル抗体による培養細胞由来成分、ウサギ抗体、ウサギ血液由来成分を使用している。

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

本剤を日局注射用水4mL(400単位製剤)または10mL(1,000単位製剤)で溶解し、通常1回血液凝固第Ⅷ因子400～1,200単位を静脈内に持続的に注射する。用量は、年齢・体重に応じて適宜調整する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

輸注速度が遅すぎるとアレルギー反応(動悸)を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者に慎重に投与すること)

① 感染症、全血性貧血の患者(ヒト由来のウイルスによる感染症を起こす可能性を否定できない。感染した場合は、発熱と悪寒・寒戦を伴った重篤な症状を呈発することがある)

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：本剤の使用にあたっては、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、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、抗HTLV-1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。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、適当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血漿を原料として、マウスモノクローナル抗体ゲル処理等により人血液凝固第Ⅷ因子を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸ナトリウム・フェリシトニン・ポリソルベート80処理、透過膜処理(ナノフィルトレーション)・凍結乾燥の後、60℃、72時間の加熱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 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては、完全に否定できないので、観察を十分に行い、発熱があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

③ 現在までに本剤の投与により異常型クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease)等の報告は無いが、しかしながら、製造工程において異常プリオンを除去し得たとの報告があるものの、理論的なCreutzfeldt-Jakob disease等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与に際しては患者への説明を十分に行い、治療上の必要法を十分検討の上投与すること。

④ アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分にすること。

- (3) 頻回輸注した場合、ときに患者の血清中に血液凝固第Ⅸ因子に対する阻止抗体(インヒビター)が発生するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (4) 大量投与によりDICを起こす危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤は「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子」であり、「乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体」ではないので、バイパス効果は期待できない。そのため、血液凝固第Ⅷ因子に対する阻止抗体(インヒビター)を有する患者の出血に対しては使用しないこと。
- (6) マウスたん白質に対して、過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。また、同たん白質に対する抗体を産出する可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。

3. 副作用

総症例数87例中2例(2.30%)3件の副作用が認められた。その内訳は顔面潮紅2件(2.30%)、蕁麻疹1件(1.15%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状(頻度不明)：アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、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。

頻度	頻度	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	顔面潮紅、蕁麻疹		発熱等
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。

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。妊婦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. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1. 他の製剤と混注しないこと。
- 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。
- 3. 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセロトを用いること。

(2) 投与时：

- 1. 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。
- 2. 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

(3) 家庭療法時：

- 1. 子供の手の届かないところに保管すること。
- 2. 使用済の医療機器等の処置については、主治医の指示に従うこと。

*【薬物動態】

生体内回収率及び血中半減期¹⁾：

全国20施設25症例の血友病B患者に本剤約50単位/kgを単回投与して、投与後の第Ⅸ因子活性の生体内回収率及び血中半減期を測定した。

その結果、生体内回収率は、上昇期待値に対する実上昇値の最高値比をとったとき、69.0±20.1%となり、血中半減期は、第Ⅱ相1次回帰直線から、20.3時間であった。

(注) 本剤の承認された1回用量は400～1,200単位で、年齢・症状に応じ適宜増減である。

【臨床成績】

承認時までに実施された血友病B患者23例を対象とした長期多回投与試験における出血部位別の止血効果は、次のとおりであった¹⁾。

出血部位	出血回数	有効率
関節出血	77	90.9% (70/77)
皮下・筋肉内出血	63	96.8% (61/63)
鼻出血	2	100.0% (2/2)
歯肉・口腔内出血	8	100.0% (8/8)
血尿	4	50.0% (2/4)
外傷・その他	7	100.0% (7/7)
手術・抜歯	6	100.0% (6/6)
複数部位出血	9	100.0% (9/9)
計	176	93.7% (165/176)

【薬効薬理】

本剤の静脈内投与により、血友病B患者に欠乏している血液凝固第Ⅸ因子の血中レベルを止血水準まで高め、出血を防止する。つまり、患者の第Ⅸ因子レベルを補正して内因性凝固系不全、なかでも活性化型第Ⅹ因子の生成を正常化させ、止血効果を得る。

【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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与又は処方した日、投与又は処方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。

【包装】

クリスマシン-M 400単位 1瓶
 溶剤(1日局注射用水4mL)添付
 クリスマシン-M 1,000単位 1瓶
 溶剤(1日局注射用水10mL)添付

注) 各製剤に下記付属品を組み入れてあります。

溶解液注入針	翼状針	注射筒、フィルター
絆創膏	ホリ袋	アルコール綿

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1. 福井 昭. 他：日本血栓止血学会誌 1991；24：302-310

**2. 文献請求先

株式会社、シメス 営業部
 営業推進室 製品情報グループ
 〒541-0046 大阪市中央区平野町2-6-9
 電話 0120-133-189

クリスマシン-Mの溶解法及び溶解液注入針の使い方

①添付の溶剤瓶を室温程度にまで温めてください。
決して37℃を超えて加温しないでください。

②クリスマシン-Mと溶剤の両方の瓶のキャップを除去し
ゴム栓の表面を消毒してください(図1)。

③溶解液注入針に添付のアンプラーを溶剤瓶にセットします
(図2)。

④溶解液注入針の保護キャップをまげ片方だけ軽くまわしてはげし
ます(図3)。

⑤溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央に真っすぐ深く刺入して
ください(図4)。

⑥溶解液注入針の反対側の保護キャップを軽くまわしてはげし、
クリスマシン-M瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央大
きい凹印の箇所(真ん中)深く刺入してください(図5)。

⑦ついて溶剤瓶が上になるように逆転してください。液が流れ
始めたら連結された両方の瓶を斜めにして液がでるだけクリ
スマシン-M瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください
(図6)。

⑧溶剤瓶をはずし、溶解液注入針に保護キャップをはめます。
その状態でクリスマシン-M瓶をゆるく振盪し、完全に溶解さ
せてください(図7)。

⑨溶解液注入針の保護キャップをはずし、フレイムラシを注射筒に
セットします。
フレイムラシ付注射筒をクリスマシン-Mの容量分引き、その
まま溶解液注入針の針部に斜め刺し込み、押し子を押し込み
てください(図8)。

⑩クリスマシン-M瓶を倒立させ、液層面にフレイムラシを刺し込み、Mを
取りだしてください(図9)。

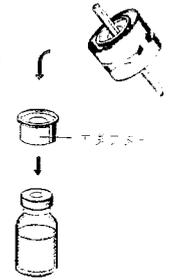
⑪注射筒からフレイムラシを抜も取ってください(図10)。

⑫針部針を廃棄して静脈内に投与してください(図11)。

(図1)



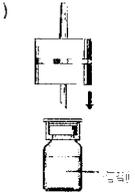
(図2)



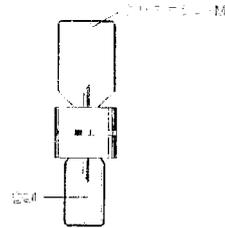
(図3)



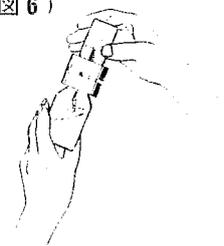
(図4)



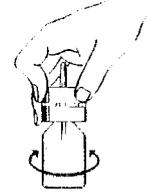
(図5)



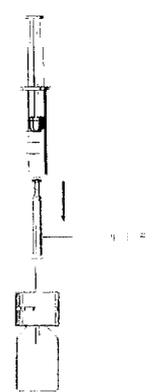
(図6)



(図7)



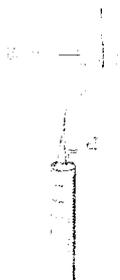
(図8)



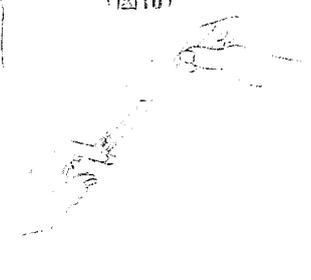
(図9)



(図10)



(図11)



この製品は献血血液から製造されています。



販売
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-2-10



総代理店
株式会社ペネシス
大阪市中央区平野町2-6-9

