

血液凝固第Ⅷ因子製剤におけるインヒビターに係る対応について

○ 添付文書における現行の記載と改訂案等一覧

	血漿由来			遺伝子組換え	
製薬メーカー	日本赤十字社	(株)ベネシス	(財)化学及血清療法研究所	バクスター(株)	バイエル薬品(株)
販売名	クロスエイトM	コンコエイト-HT	コンファクトF	アドベイト	コージネイトFSバイオセット
vWF	×	○	○		
現行の記載	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。			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。	
改訂案	患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある ^{※1)} 。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。				

※日本赤十字社のみ、次の参考文献を引用

¹⁾吉岡章、他、「過去に治療歴のない血友病 A 患者に対する血漿由来血液凝固第Ⅷ因子製剤(クロスエイト M)の安全性と有効性の臨床評価」、日本血栓止血学会誌 17 巻 6 号 page 682-694 (2006)(参考資料1)

注) _____: 現行の記載から追加された部分。

血液凝固第Ⅸ因子製剤におけるインヒビターに係る対応について

○ 添付文書における現行の記載と改訂案等一覧

	血漿由来		
製薬メーカー	(株)ベネシス	(財)化学及血清療法研究所	日本製薬(株)
販売名	クリスマシン-M	ノバクトM	PPSB-HT「ニチヤク」
現行の記載	<p>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。</p>	<p>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。</p>	<p>本剤投与により次のような症状ならびに検査値の異常があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状ならびに検査値の異常があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>②血液凝固因子に対するインヒビターの発生</p>
改訂案	<p>患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。</p>		



**2008年12月改訂(第13版)D9
*2007年10月改訂

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^註

コンコエイト[®]-HT

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

Conco-eight[®]-HT 献血

承認番号	16000EZZ01106
薬価収載	1985年7月
販売開始	1985年8月
効能追加	1994年3月

貯法：凍結を避け10℃以下に保存
有効期間：検定合格の日から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】

有効成分 〔1瓶中〕	血液凝固第Ⅷ因子 血液凝固第Ⅷ因子(FⅧ:C)として 500単位 von Willebrand因子(RCof)として 1,000単位
添加物 〔1瓶中〕	D-マンニトール 400mg 人血清アルブミン 100mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量
性状・剤形	白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤で、 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50単位を含有する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*	約1(生理食塩液に対する比)
添付溶剤	日局注射用水 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、採血の区分：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、採血の区分：献血)

※本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液
本剤は、製造工程で、ブタ小腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

【効能・効果】

- 血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に対し、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。
- von Willebrand病患者に対し、血漿中のvon Willebrand因子を補い、その出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

用法：

本剤は製剤に添付された溶解液(日局注射用水)全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射又は点滴注入する。なお、1分間に5mLをこえる注射速度は避けること。

用量：

- 血友病A
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。
- von Willebrand病
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。

【参考】血友病Aに対する投与量の基準の詳細は後記3頁をご参照ください。

〈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、動悸を起すことがあるので、1分間に5mLを超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敏反応を起すおそれがある。〕
 - 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、持続性の貧血を起すことがある。〕
- 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抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、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。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血漿を原料として、人血液凝固第Ⅷ因子-vWF複合体を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、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。
 - 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。
 - 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、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 現在までに本剤の投与により変異型クローンフェルト・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) 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) 患者の血中に血液凝固第Ⅳ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅳ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。**

- (5) 本剤は抗A及び抗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

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。

(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。

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ⁽¹⁾		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、遠隔感、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、季肋部不快感、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。
- 2) 他の製剤と混注しないこと。
- 3) 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。

4) 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所へ保管すること。
- 2) 使用済の医療機器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12例及びvon Willebrand病患者5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った^{1,2)}。

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	12	F.Ⅳ:C	92.8	15.0
von Willebrand病	5	RCof	102	19.3
ⅡA型	2		73.1	31.2
ⅡB型	1		200	16.4
ⅡC型	1		96.5	7.3
Ⅲ型	1		68.8	10.6

【臨床成績】

1. 血友病A

血友病A患者12例に対して、本剤を単回投与し、うち11例について出血時の止血効果を多回投与により3ヵ月間にわたり検討した。

その結果、99回の出血に対して、有効率99.0%であった¹⁾。

2. von Willebrand病

von Willebrand病患者5例に対して、本剤を単回投与し、このうち3例について出血時の止血効果を多回投与により6ヵ月にわたり検討した。その結果、11回の出血に対し、著効9回、有効2回であった²⁾。

【薬効薬理】

本剤の静脈内投与により、血友病A患者の血液中に全く欠如しているか、あるいは減少している血液凝固第Ⅳ因子を補給し、重症出血を防御する。つまり、患者の内因性凝固系不全を是正し、活性型第Ⅳ因子の生成に必要な凝固因子を補正する。

また、von Willebrand因子欠乏血漿を用いたin vitro実験において、本剤の補充量に依存して、リストセチンコファクター活性を改善することが確認されている²⁾。

【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】

コンコエイト-HT 500単位 1瓶
 日局 注射用水 10mL添付

〔注〕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、フィルトラン、絆創膏、ポリ袋、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 弘 他：基礎と臨床 1992；26(7)：3341-3355
- 2) 福井 弘 他：基礎と臨床 1993；27(1)：277-290
- 3) 佛ベネシス：社内資料(第Ⅳ因子欠乏血漿及びフォンウィルブランド因子欠乏血漿に対するGA-0876の補正効果の検討)

*** 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。

株式会社ベネシス 保証本部 くすり相談室
〒541-0046 大阪市中央区平野町2-6-9
電話 0120-133-189

【参考：血友病Aに対する投与量の基準】

本剤の投与量は、出血部位と症状、因子欠乏の程度、患者の体重、抑制因子(インヒビター)の有無とその量、更に期待される凝固因子レベルなどによって決定される。

通常体重1kg当たり第Ⅷ因子を1単位投与したとき、血中第Ⅷ因子レベルは2%上昇するとされている。本剤投与時の第Ⅷ因子活性の上昇期待値は次式を用いて求められる。

$$\left[\text{第Ⅷ因子活性の上昇期待値(\%)} = \frac{\text{投与第Ⅷ因子力価(単位)}}{\text{体重(kg)}} \times 2 \right]$$

また、投与に必要な第Ⅷ因子力価は

$$\left[\text{投与所要力価(単位)} = \text{体重(kg)} \times \text{上昇期待値(\%)} \times 0.5 \right]$$

(※正常値を100%とする)

上式はインヒビターが存在しない場合であるので、インヒビターが存在する場合は、次式を用いてインヒビターが中和される量をプラスして投与しなければならない。

第Ⅷ因子1単位に結合するインヒビターは約2単位といわれている。

$$\left[\text{インヒビター活性の中和に要する第Ⅷ因子力価(単位)} = \text{血漿インヒビターの活性値(単位/mL)} \times \text{体重(kg)} \times 48 \right]$$

血友病A患者出血時の補充療法基準

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)	投与期間(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 喀血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1~2	20	1	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	40	20	1~2			
	軽症	20	10	1~2			

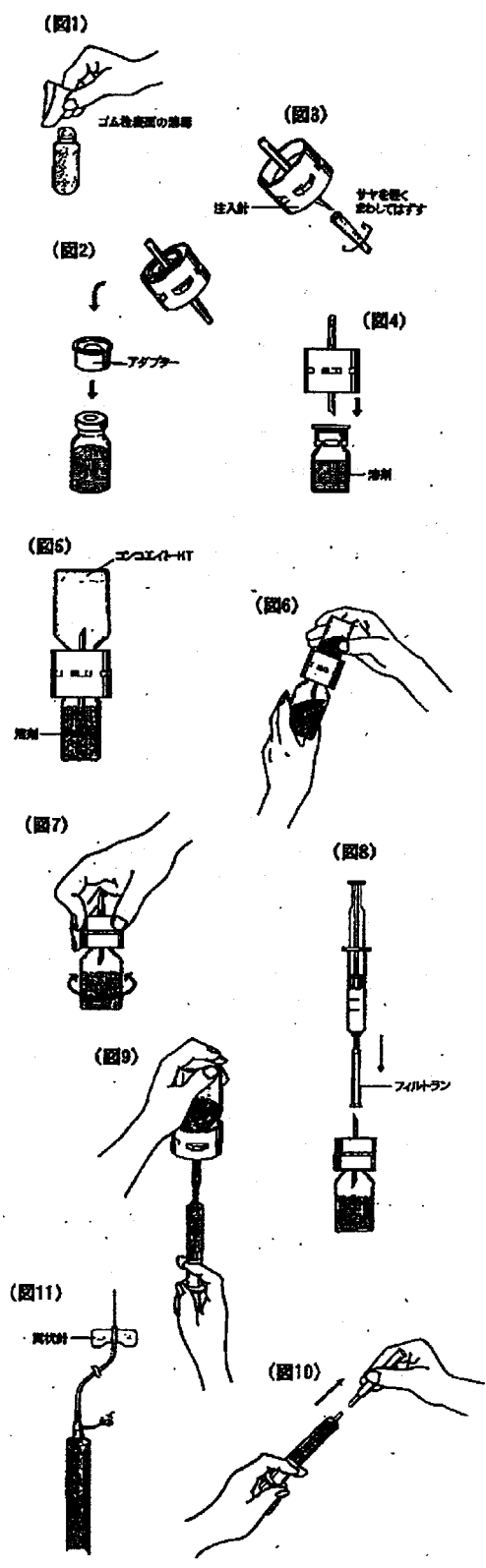
1. 本基準はインヒビター陽性患者には適用されない。
2. 高度の肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量頻回投与する場合、血栓症又はDIC発症について注意深く観察し、必要に応じて減量する。
(安部 英：血液凝固因子及び血液阻害物質に関する研究。厚生省血液研究事業：昭和56年度研究報告集, p.185)



コンコエイト-HT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コンコエイト-HT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ダプターを溶剤瓶にセットします(図2)。
- ④溶解液注入針の保護サヤをまず片方だけ軽くまわしてはずします(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サヤを軽くまわしてはずし、コンコエイト-HT瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央大きい○印の箇所真っすぐ深く刺入してください(図5)。
- ⑦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きるだけコンコエイト-HT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サヤをはめます。その状態でコンコエイト-HT瓶をゆるやかに振盪し、完全に溶解させてください(図7)。
- ⑨溶解液注入針の保護サヤをはずし、フィルトランを注射筒にセットします。
フィルトラン付注射筒をコンコエイト-HTの容量分引き、そのまま溶解液注入針の針部に深く刺し込み、押し子を押し込んでください(図8)。
- ⑩コンコエイト-HT瓶を倒立させ、注射筒にコンコエイト-HTを取り出してください(図9)。
- ⑪注射筒からフィルトランを抜き取ってください(図10)。
- ⑫翼状針を装着して静脈内に投与してください(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
大阪市中央区道徳町3-2-10

総販売元
株式会社ベネシス
大阪市中央区平野町2-6-9

B

実際の添付文書改定例(第Ⅸ因子製剤)

**2008年12月改訂(第10版) D7
*2007年10月改訂

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^{注1)}

** **クリスマシン[®]M** 静注用 **400** 単位

** **クリスマシン[®]M** 静注用 **1000** 単位

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子

** **Christmassin[®]M** i.v. **400 units, 1000 units** **献血** **

	400単位	1,000単位
承認番号	22000AMX02392	22000AMX02346
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Ⅸ因子	400単位	1,000単位
添加物 (1瓶中)	人血清アルブミン	40mg	100mg
	クエン酸ナトリウム水和物	20mg	50mg
	塩化ナトリウム	30mg	75mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
	塩酸	適量	適量
性状・剤形	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Ⅸ因子100単位を含有する無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。		
pH [※]	6.4~7.4		
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Ⅸ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瓶を添付溶剤に溶かした水溶液
本剤は、製造工程(精製工程)で、マウスモノクローナル抗体(マウス培養細胞由来成分)、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Ⅸ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)あるいは10mL(1,000単位製剤)で溶解し、通常1回血液凝固第Ⅸ因子400~1,200単位を静脈内に緩徐に注射する。用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。

〈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、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)

(1) 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。〕

(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、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Ⅸ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トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、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、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) 患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。**

- (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Ⅳ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。

種類	頻度	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症(※)		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:

- 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へ保管すること。

- 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[®]静注用400単位 1瓶
 溶剤(日局注射用水4mL)添付
 クリスマシンM[®]静注用1000単位 1瓶
 溶剤(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, フィルトラン,
 絆創膏, ポリ袋, 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 弘 他: 日本血栓止血学会誌 1991; 2(4): 302-310

** 2. 文献請求先

株式会社ベネシス 保証本部 くすり相談室
 〒541-0046 大阪市中央区平野町2-6-9
 電話 0120-133-189

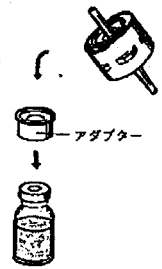
クリスマシンM静注用400単位, 1000単位の溶解法及び溶解液注入針の使い方

- 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静注用400単位又はクリスマシンM静注用1000単位(以下クリスマシンMと略す)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ダプターを溶剤瓶にセットします(図2)。
- ④溶解液注入針の保護サヤをまず片方だけ軽くまわしてはずします(図3)。
- ⑤溶解液注入針を溶剤瓶のゴム栓中央に真ら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サヤを軽くまわしてはずし、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○印の箇所我真らすぐ深く刺入してください(図5)。
- ⑦溶剤瓶が上になるように回転してください。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き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サヤをはめます。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サヤをはずし、フィルトランを注射筒にセットします。
フィルトラン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深く刺し込み、押し子を押し込んでください(図8)。
- ⑩クリスマシンM瓶を倒立させ、注射筒にクリスマシンMを取りだしてください(図9)。
- ⑪注射筒からフィルトランを抜き取ってください(図10)。
- ⑫真状針を装着して静脈内に投与してください(図11)。

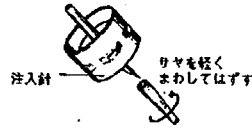
(図1)



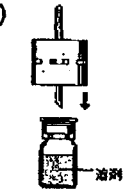
(図2)



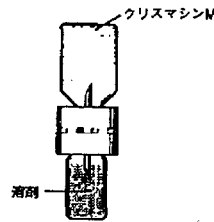
(図3)



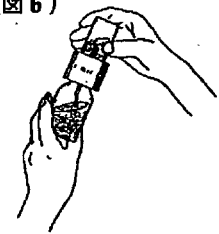
(図4)



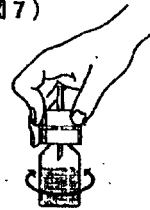
(図5)



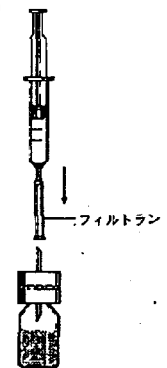
(図6)



(図7)



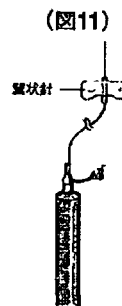
(図8)



(図9)



(図10)



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3-2-10



製造販売元
株式会社ベネシス
大阪市中央区平野町2-6-9