

※※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、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又はその家族に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

(1)本剤は先天性プロテインC (PC) 欠乏症の患者に使用すること。

先天性PC欠乏症とは以下の項目のいずれかに該当するものである。

なお、健康な低出生体重児、新生児、乳児でもPC活性および血液凝固第Ⅶ因子活性が低いことが知られているので、先天性PC欠乏症の診断には留意すること。

- 1) PC活性が60%以下であり、かつ、血液凝固第Ⅶ因子との活性比又は抗原比が0.7未満である場合。
- 2) PC活性が60%以下であり、かつ、血栓症の既往歴がある場合。
- 3) PC活性が60%以下であり、かつ、同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合。
- 4) PC活性が60%を越え80%以下の場合、血液凝固第Ⅶ因子との活性比又は抗原比が0.7未満で、かつ、血栓症の既往歴があるか、同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合。
- 5) 遺伝子解析により、PC欠乏症の診断がなされている場合。

(2)先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病の患者とは(1)の先天性PC欠乏症に該当し、かつ皮膚壊死を伴う紫斑等の皮膚所見を呈している患者である。

なお、電撃性紫斑病の徴候を呈している患者で、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず汎発性血管内血液凝固症候群 (DIC) 様の臨床検査異常が認められ、先天性PC欠乏症が起因すると疑われる場合には、原則として初回発症時においては、(1)の先天性PC欠乏症の診断結果を待たずに本剤の投与を開始することを考慮する。この場合においても可能な限り、本剤投与前にPC活性を測定すること。

(3)先天性活性化プロテインC 不応症であるホモ接合体 factor V Leiden mutationの患者に対する本剤の効果は期待できない。

(4)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-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。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。本剤はイムノアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理によって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。

(5)アナフィラキシー様症状を起こす可能性があるため、観察を十分に行うこと。

(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生する可能性を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。[本剤は、抗プロテインCマウスモノクローナル抗体をリガンドとしたイムノアフィニティークロマトグラフィーにより精製されており、マウス抗体が残存する可能性を完全に否定できない。]

(7)汎発性血管内血液凝固症候群 (DIC) に対する第Ⅲ相臨床試験において電解質 (ナトリウム、カリウム、クロル) の低下傾向が認められたので、観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではない。他剤による抗凝固療法施行中に本剤を使用する場合や、本剤の使用に新たに他剤を併用したり、休薬したりする場合には、凝固能の変動に注意すること。

※※【併用注意】(併用に注意すること)

製剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	本剤の作用を増強することがある。 ワルファリンカリウムとの併用時に、凝固能が変動した場合にはワルファリンカリウムの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。	ワルファリンカリウム服用中の患者においては、凝固因子の産生が抑制されている。
ヘパリン、低分子ヘパリン ダルテバリンナトリウム ヘパリンカルシウム ヘパリンナトリウム 等	本剤の作用を増強することがある。	ヘパリンはアンチトロンビン等を介して凝固系プロテアーゼを阻害する。
血栓溶解剤 モンテプラーゼ (遺伝子組換え) 製剤	出血傾向が増強することがある。	活性化プロテインCが有するPAI-1活性阻害作用によりt-PA活性を増強させる。
たん白分解酵素阻害剤 メシル酸ナファモスタット メシル酸ガベキサート アプロチニン	本剤の作用を減弱するおそれがある。	活性化プロテインCはたん白分解酵素であり、その阻害剤により活性を低下させる。

※※4. 副作用

総症例290例（DIC治験時239例を含む）における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は55件（19.0%）であり、主なものはAST（GOT）上昇7件（2.4%）、ALT（GPT）上昇6件（2.1%）、頭痛5件（1.7%）であった。（効能追加時）

次のような症状があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇	LAP上昇、ALP上昇
血液		好酸球増多、白血球減少、ヘモグロビン量低下、ヘマトクリット値減少、出血、赤血球減少
腎臓	BUN上昇	腎機能障害、尿酸低下、クレアチニン上昇
泌尿器		血尿・尿潜血
消化器		嘔気・嘔吐
心臓		動悸、心室性期外収縮
体液電解質		カリウム上昇、クロロル上昇
脂質たん白質代謝		総コレステロール低下、総たん白質減少、トリグリセライド上昇
その他	頭痛	倦怠感、熱感、注射部違和感、胸内苦悶

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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

8. 適用上の注意

調製時：

(1)通常5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等と混合して点滴静脈内投与する。

(2)本剤を溶解後、輸液に加える際、汚染に注意すること、投与時：

(1)溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものは速やかに使用すること。

なお、使用後の残液は再使用しないこと。

(2)5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等の輸液以外の、他の製剤と混注しないこと。

9. その他の注意

経口避妊薬服用者は活性化プロテインC不応症になり易いことが報告されており、経口避妊薬服用者への本剤の投与には注意を要する。

【薬物動態】

健康成人男子を対象に薬物動態試験を実施した結果、静脈内投与（60単位/kg体重）の3例では、血漿中活性化プロテインC濃度の半減期はα相：8.8分、β相：71.5分であった。

また、点滴静脈内投与（37.5単位/kg体重・3時間）の3例では、投与開始後1時間ではほぼ定常状態に達し、定常状態濃度は投与前に対して14.0（±1.1）ng/mL上昇した。

※※【臨床成績】

(1)深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者に本剤200～300単位/kg体重を24時間点滴静脈内投与（3～6日）した結果、本剤の有効率は次のとおりであった。

1日投与量（単位/kg）	深部静脈血栓症	肺血栓塞栓症 ^{注2)}
200	著明改善2例 （計2例）	—
300	著明改善1例 中等度改善1例 軽度改善1例 （計3例）	中等度改善1例 軽度改善1例 （計2例）
計	中等度改善以上 4/5例（80.0%）	中等度改善以上 1/2例（50.0%）

注2) 全て深部静脈血栓症との合併症である。

(2)電撃性紫斑病

先天性プロテインC欠乏症の電撃性紫斑病患者に1日目は100単位/kg体重を静脈内投与後、600～800単位/kg体重を2日点滴静脈内投与、2～6日目は600～900単位/kg体重を24時間点滴静脈内投与した結果、有効性解析対象症例2例ともに著明改善であった。

【薬効薬理】

1. 抗凝固作用

本剤は、トロンピンにより活性化されたヒト血液凝固第V因子（FVa）及び第VIII因子（FVIIIa）を選択的に不活化することにより、抗凝固作用を示した。両因子の不活化はリン脂質の存在下でのみ認められ、コファクターであるプロテインSで促進された（in vitro）。

本剤は活性体であるため、トロンボモジュリンに依存せず、作用を直接発現する。本剤のFVa、FVIIIa不活化による抗凝固作用は、酸性リン脂質が存在する血栓形成局所において特異的に発現することが示唆された。

2. 血小板凝集抑制作用

本剤は、血小板におけるトロンピン生成を抑制することにより、ヒト血小板凝集抑制作用を示した（in vitro）。

3. 線溶亢進作用

本剤は、PAI-1活性の阻害能を有しt-PA活性を保持することにより線溶亢進作用を示した（in vitro）。

4. 深部静脈血栓症に対する作用

本剤は、マウスの下大静脈結紮による深部静脈血栓モデルにおいて、用量依存的に抗凝固作用を示し血栓形成を抑制した（in vivo）。

【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。

※※【承認条件】

(1)深部静脈血栓症、急性肺血栓症

今回提出された臨床試験成績は、収集された症例数、評価に用いられた判定基準等の点から、必ずしも十分なものとはいえない。今後、本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。

(2)電撃性紫斑病

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

2,500単位 1バイアル
 溶剤（日局注射用水）5mL添付
 溶解液注入針（溶解移注針）添付

※※【主要文献】

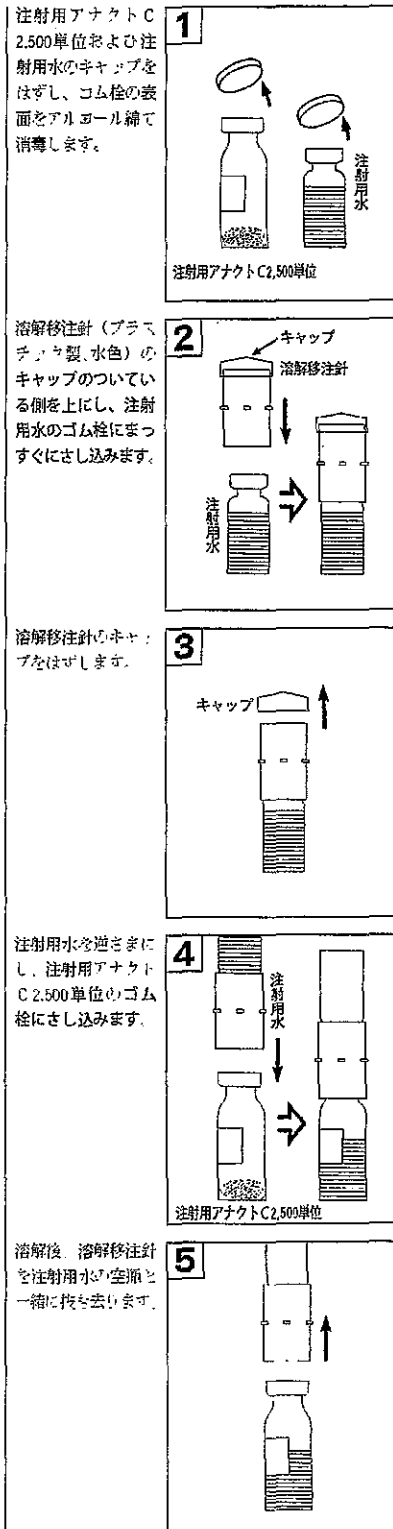
- 1) 天本敏昭ほか：新薬と臨牀,47(4),391(1998)
- 2) 齋藤英彦ほか：新薬と臨牀,47(5),718(1998)
- 3) 化血研 帝人株式会社 社内資料 (2001)
- 4) 小林英哲ほか：医薬品研究,25(2),1081(1994)
- 5) Komoriya, K., et al : Thromb. Res., 67(6),705(1992)
- 6) 青木保典ほか：帝人株式会社生物医学総合研究所報告 (1996)

【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社 学術情報部
 〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
 ☎03-3506-4053

【溶解方法】

製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。



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 薬化学及血清療法研究所
 熊本市大宮一丁目6番1号

販売
帝人ファーマ株式会社
 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号