

輸血用血液製剤及び血漿分画製剤

成分名（一般的名称）

輸血用血液製剤

解凍人赤血球濃厚液
合成血
新鮮凍結人血漿
洗浄人赤血球浮遊液
白血球除去人赤血球浮遊液
人血小板濃厚液
人赤血球濃厚液
人全血液

血漿分画製剤

（アルブミン）

人血清アルブミン（酵母菌に由来するものであって、かつ、遺伝子組換え技術を応用して製造されるものを除く。）（主成分として使用されているものに限る。）

インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）（人血清アルブミン（酵母菌に由来するものであって、かつ、遺伝子組換え技術を応用して製造されるものを除く。）を含有するものに限る。）
オクトコグアルファ（遺伝子組換え）

（免疫グロブリン）

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
乾燥pH4処理人免疫グロブリン
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
人免疫グロブリン
pH4処理酸性人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）

乾燥抗HBs人免疫グロブリン
抗HBs人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン
乾燥抗D（Rho）人免疫グロブリン
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン
乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
抗破傷風人免疫グロブリン
ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

（アルブミン、グロブリン以外）

活性化プロトロンビン複合体
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
乾燥濃縮人活性化プロテインC
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
乾燥濃縮人血液凝固第ⅩⅢ因子
乾燥濃縮人C1ーインアクチベーター
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子
人ハプトグロビン
トロンビン(人に由来するものに限る。)
乾燥人フィブリノゲン
フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子
フィブリノゲン配合剤

加熱人血漿たん白(主成分として使用されているものに限る。)

※2006年7月改訂（第8版）
※2006年1月改訂（第7版）

＜貯法＞

2～6℃で貯蔵する。

＜有効期間＞

採血後21日間とする。（採血年月日及び最終有効年月日は、製剤ラベルに表示してある。）

＜血液型＞

ABO血液型及びD(Rho)抗原の陽性又は陰性の別は、製剤ラベルに表示してある。



特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品^注

血液成分製剤

赤血球M・A・P「日赤」

生物学的製剤基準 人赤血球濃厚液

Red Cells M・A・P “Nisseki”
(RC-M・A・P)



注）注意-医師等の処方せんにより使用すること。

日本標準商品分類番号

876342

承認番号

20400AMZ00063000

承認

1992年1月

薬価収載

1992年1月

販売開始

1992年4月

＊本剤は献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じているが、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、「血液製剤の使用指針（改定版）」¹⁾等を参考に、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）

【警告】

1. 本剤の輸血1～2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴う移植片対宿主病（GVHD：graft versus host disease）による死亡例がまれに（0.1%未満）報告されている。GVHD発症の危険性が高いと判断される患者に輸血する場合は、あらかじめ本剤に15～50Gyの放射線を照射すること。（なお、放射線を照射した場合には、照射しない本剤より保存中に上清中のカリウム濃度の増加が認められるので、高カリウム血症をきたす。可能性の高い患者では照射後速やかに使用すること。）
2. 次の点について留意して輸血療法を行うこと。
 - (1) 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
 - (2) 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておくこと。（「重大な副作用及び感染症」の項参照）。

【組成・性状】

本剤は、ヒト血液200mL又は400mLから血漿及び白血球層の大部分を除去し、赤血球保存用添加液（MAP液）をそれぞれ約46mL、約92mL混和した濃赤色の液剤であり、静置するとき、主として赤血球からなる沈層と無色の液層とに分かれる。液層はヘモグロビンによる着色を認めることがある。原血液（ヒト血液200mL又は400mLに対してそれぞれ血液保存液ACD-A液を30mL、60mL混合）由来のACD-A液が少量含まれる。〔採血国：日本〕〔採血方法：献血〕

血液保存液（ACD-A液）

ナトリウム酸	22.0g
クエン酸	8.0g
ブドウ糖	22.0g

注射用水を加えて溶かし、全量を1,000mLとする。

赤血球保存用添加液（MAP液）

D-マンニトール	14.57g
アデニン	0.14g
リン酸二水素ナトリウム	0.94g
ナトリウム酸	1.50g
クエン酸	0.20g
ブドウ糖	7.21g
塩化ナトリウム	4.97g

注射用水を加えて溶かし、全量を1,000mLとする。

【効能又は効果】

血中赤血球不足又はその機能喪失に適する。

【用法及び用量】

ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。

＊用法及び用量に関連する使用上の注意

(1) 輸血用器具

生物学的製剤基準・通則45に規定する輸血に相当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てのものをいう。

(2) 輸血速度

成人の場合は、通常、最初の10～15分間は1分間に1mL程度で行い、その後は1分間に5mL程度で行うこと。また、うっ血性心不全が認められない低出生体重児の場合、通常、1～2mL/kg(体重)/時間の速度を目安とすること。なお、輸血中は患者の様子を適宜観察すること。（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

＊1. 慎重投与

次の患者には慎重に輸血すること。

- (1) 本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者
- (2) IgA等の血漿蛋白の欠損症のある患者〔欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では、アナフィラキシー（様）反応があらわれることがある。〕
- (3) 腎障害のある患者〔アデニン、マンニトールを含有するので、腎障害を増強するおそれがある。〕
- (4) サイトメガロウイルス（CMV）抗体陰性の胎児、低出生体重児、新生児、骨髄移植患者及び免疫不全患者〔間質性肺炎、肝炎等の重篤な症状があらわれることがある。〕

＊2. 重要な基本的注意

- (1) 輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない。
- (2) 輸血は、放射線照射ガイドライン⁴⁾、血液製剤の使用指針（改定版）¹⁾、輸血療法の実施に関する指針（改定版）¹⁾及び血液製剤保管管理マニュアル⁵⁾に基づき、適切に行うこと。
- (3) 輸血には同種免疫等による副作用⁶⁾やウイルス等に感染する危険性⁷⁾があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること。

- (4) 輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得ること。
- (5) 本剤は、ABO血液型、Rho (D) 血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っているが、本剤と患者血液の不適合により溶血等の副作用があらわれることがある。したがって、患者のABO血液型、D (Rho) 抗原の確認及び交差適合試験を含む輸血前検査を適切に行うこと。
- (6) 本剤は、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1及びHIV-2) 等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウインドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいはHIV抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行うこと (本項の (2) 参照)。
- (7) 本剤の使用により、エルシニア・エンテロコリチカ等の細菌によるエンドトキシンショック⁸⁾等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には輸血を中止し、適切な処置を行うこと。
- (8) 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 伝播が疑われる報告⁹⁾がある。本剤の使用によるvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用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使用すること。
- (9) 血液バッグの可塑剤 (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル：DEHP) が輸血用血液中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出したDEHPにより直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない。
- (10) 短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 (手指のしびれ、嘔気など)、アシドーシス、凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向、高カリウム血症¹⁰⁾による徐脈、不整脈、心不全、微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全¹¹⁾等の障害等があらわれることがある。輸血開始後は適宜患者の血清pH及び電解質等を測定するとともに、これらの症状があらわれた場合には輸血を中止し、適切な処置を行うこと。
また、微小凝集塊による副作用防止のためには、必要に応じて微小凝集塊除去用フィルターを使用すること。
- (11) 白血球抗体の産生予防、又は白血球抗体による発熱、悪寒、輸血関連急性肺障害等の副作用防止のためには、必要に応じて白血球除去フィルターを使用すること。なお、白血球除去フィルター使用時に血圧低下・ショック等が起こることがあるので、十分注意すること。

* 3. 副作用及び感染症

本剤の使用により、同種免疫による赤血球、白血球、血小板、血漿蛋白等に対する抗体が産生され、溶血、ショック、過敏症等の免疫学的副作用があらわれることがある。

また、本剤は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (HTLV-1) 及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査 (肝機能 (ALT・GPT) 検査、HBV-DNA、HCV-RNA 及び HIV-RNA) についての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある。

なお、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が、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。以下の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した。

* 1) 重大な副作用及び感染症

(1) GVHD (0.1%未満)

本剤の輸血1~2週間後に発熱、紅斑が出現し、引き続き下痢、肝機能障害、顆粒球減少症等を伴うGVHDによる死亡例が報告されている^{2,3)}。GVHD発症の危険性が高いと判断される患者に輸血する場合は、あらかじめ本剤に15~50Gyの放射線を照射すること⁴⁾。

(2) ショック、アナフィラキシー (様) 反応 (0.1%未満)

ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシー (様) 反応¹²⁾があらわれることがある。(初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシー (様) 反応の多くは輸血開始後10分以内に発現する。) これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 感染症 (0.1%未満)

B型、C型等の肝炎ウイルス¹³⁾、HIV-1¹⁴⁾、HIV-2¹⁵⁾に感染し、発症することがある〔重要な基本的注意〕の項参照)。感染が認められた、あるいは症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

また、HTLV-1¹⁶⁾、CMV¹⁷⁾、エプスタイン・バーウイルス (EBV)¹⁸⁾、ヒトパルボウイルスB19¹⁹⁾、マラリア原虫²⁰⁾、E型肝炎ウイルス (HEV)²¹⁾等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行うこと。

(4) 呼吸障害・輸血関連急性肺障害 (TRALI: transfusion related acute lung injury)²²⁾ (0.1%未満)

輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、輸血関連急性肺障害 (TRALI: transfusion related acute lung injury) 等を生じることがある。特にTRALIは輸血中あるいは輸血終了後6時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

(5) 輸血後紫斑病 (PTP: post transfusion purpura)²³⁾ (0.1%未満)

輸血後約1週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等があらわれることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(6) 心機能障害・不整脈 (0.1%未満)

心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(7) 腎機能障害 (0.1%未満)

急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(8) 肝機能障害 (0.1%未満)

AST、ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

*2) その他の副作用^{※2)}

以下の症状があらわれた場合には、輸血を中止する等、適切な処置を行うこと。

過敏症	蕁麻疹、発疹、発赤、そう痒感
血液	凝固因子や血小板の減少・希釈に伴う出血傾向 [※] 、白血球数の変動
肝・胆道系	黄疸、血中ビリルビンの上昇
腎臓	血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇
消化器	悪心、嘔吐
精神神経系	痙攣
呼吸器	微小凝集塊による肺毛細管の閉塞に伴う肺機能不全 [※]
循環器	血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈、高カリウム血症 [※] による徐脈、不整脈、心不全
電解質異常	アシドーシス [※] 、血中カリウム濃度の上昇、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状 [※] (手指のしびれ、嘔気など)
全身状態	発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感
その他	鉄の沈着症 [※] 、鉄過剰症 [※]

※：短時間に大量に輸血した場合にあらわれることがある (0.1%未満)。

※※：長期間にわたり頻回輸血した場合にあらわれることがある (0.1%未満)。

4. 高齢者への輸血

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輸血すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への輸血

妊婦へのヒトパルボウイルスB19、CMV等の感染によって、胎児への障害がまれに (0.1%未満) 報告されているので、妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること。

*6. 小児等への輸血

腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

*7. 過量輸血

本剤の過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等があらわれることがある。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。

*8. 適用上の注意

(1) 外観異常

外観上異常を認めた場合は使用しないこと

(2) 他の薬剤との混注

本剤と他の薬剤との混注は避けること

(3) 本剤の加温

本剤は2～6℃で保存されているが、通常の輸血では加温の必要はない。ただし、急速大量輸血 (24時間以内に患者の循環血液量と等量又はそれ以上の輸血をする場合)、新生児交換輸血等の場合は、体温の低下や血圧低下、不整脈等があらわれることがあるので本剤の加温が必要である[※]。その際、37℃を超える加温により蛋白変性及び溶血を起こすことがあるので、温度管理を厳重に行うこと。

(4) 用時開封等

細菌汚染を避けるため、本剤は使用するまで輸血口を開封しないこと。また、小児等への輸血で全量を使用しなかった場合、本剤の残りを再度保存して使用しないこと。

(5) 物理的障害による溶血

細い針又は白血球除去フィルター等の使用時に、強い力で加圧・吸引すると溶血することがあるので注意すること。特に吸引時には注意すること。

(6) 輸血用器具の目詰まり

本剤は保存中に大凝集塊が産生されることがある。輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意すること。

(7) 輸血中の患者の観察

輸血中は患者の様子を適宜観察すること。少なくとも輸血開始後約5分間は患者の観察を十分に行い、約15分経過した時点で再度観察すること。

9. その他の注意

輸血単位の増加による感染症の伝播や同種免疫反応の危険性が増大するのを防止するため、実際に凝固異常を認める場合を除き、本剤と新鮮凍結血漿とを併用して、全血の代替とすべきではない。

【取扱い上の注意】

1. 過冷による溶血

本剤は、過冷により溶血することがあるので貯蔵時の温度管理を適正に行うこと。

2. 患者との適合性の確認

事務的な過誤による血液型不適合輸血を防ぐために、本剤の受け渡し時、輸血準備時及び輸血実施時にそれぞれ、患者名、血液型、血液製剤の製造番号、有効期限、交差適合試験の検査結果などについて、交差適合試験票の記載事項と輸血用血液パックの本体及び添付伝票とを照合し、該当患者に適合しているものであることを復讐の人で確認すること

3. 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その名称、販売名、製造番号、使用年月日、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】

本剤は、原血液を交差適合試験用血液・セグメントチューブとして付属する。

交差適合試験用血液・セグメントチューブには原血液由来のACD-A液が含まれている。

赤血球M・A・P「日赤」：血液200mLに由来する赤血球 1袋
赤血球M・A・P「日赤」：血液400mLに由来する赤血球 1袋

【主要文献及び文献請求先】

*主要文献

- 1) 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の改定について（平成17年9月6日 薬食発第0906002号 厚生労働省医薬食品局長通知）
- 2) 高橋孝喜, 他：日本輸血学会雑誌, 40：528-531, 1994.
- 3) 田所憲治, 他：日本輸血学会雑誌, 40：535-538, 1994.
- 4) 輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインIV（平成11年1月1日 日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会」報告）
- 5) 血液製剤保管管理マニュアル（平成5年9月16日 厚生省薬務局委託事業（財）血液製剤調査機構血液製剤保管管理マニュアル作成小委員会）
- 6) 田所憲治：日本輸血学会雑誌, 41：478-481, 1995.
- 7) 菊地秀：厚生省血液研究事業「平成9年度研究報告集」, pp75-79, 平成10年3月.
- 8) CDC：MMWR, 46：553-555, 1997.
- 9) Llewelyn CA, et al：Lancet, 363：417-421, 2004.
- 10) Linko K, et al：Acta Anaesthesiol Scand, 28：220-221, 1984.
- 11) Moseley RV, et al：Ann Surg, 171：336-346, 1970.
- 12) 谷洋, 他：麻酔, 40：1856-1861, 1991.
- 13) 片山透：治療学, 31：569-573, 1997.
- 14) CDC：MMWR, 40：357-369, 1991.
- 15) Dufourt G, et al：Lancet, ii：510, 1988.
- 16) Inaba S, et al：Transfusion, 29：7-11, 1989.
- 17) Galea G, et al：Vox Sang, 62：200-207, 1992.
- 18) Breinig MK, et al：J Infect Dis, 156：273-279, 1987.
- 19) Zanella A, et al：Transfusion, 35：769-772, 1995.
- 20) 狩野繁之, 他：日本熱帯医学会雑誌, 22：193-198, 1994.
- 21) Matsubayashi K, et al：Transfusion, 44：934-940, 2004.
- 22) Kleinman S, et al：Transfusion, 44：1774-1789, 2004.
- 23) Shulman NR, et al：J Clin Invest, 40：1597-1620, 1961.
- 24) Brittingham TE, et al：JAMA, 165：819-825, 1957.
- 25) Kevy SV, et al：Transfusion, 2：7-16, 1962.
- 26) AABB：A physician's handbook 7th ed, p80, 2002.

**文献請求先

日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課
〒135-0053 東京都江東区辰巳二丁目1番67号
TEL 03-5534-7506
FAX 03-5534-3860

**製造販売元



日本赤十字社

東京都江東区辰巳二丁目1番67号



※2007年4月改訂（第13版）
※2005年4月改訂

血漿分画製剤（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤）

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品[※]

アンスロビン® P-ベリング

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」

パスツリゼーション（液状加熱）— 60℃、10時間処理 —

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存

人アンチトロンビンⅢ含量 50単位/mL

有効期間：国家検定合格の日から2年間

最終有効年月日は外箱に表示

※注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

Anthrobin® P-Behring

日本標準商品分類番号

876343

承認番号 20500AMY00390

薬価収載 1993年12月

販売開始 1994年4月

1206

J420104

本剤は、貴重なヒト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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しアナフィラキシー様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】

1. 組成

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤で、1バイアル中に下記の成分を含有する凍結乾燥注射剤である。

成分	1バイアル中の分量	備 考
	10mL	
有効成分	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位 ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分 [※] ：非献血
添加物	L-グルタミン酸ナトリウム	100mg
	クエン酸ナトリウム水和物	35mg
	塩化ナトリウム	80mg

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。本剤には溶解液として日局注射用水10mLが添付されている。

注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤は、凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水10mL）全量で溶解した場合、1mL中に人アンチトロンビンⅢ50単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：6.5～8.0

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）

【用法及び用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向

本剤1日1,000～3,000単位（又は20～60単位/kg）を投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）

アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤1日1,500単位（又は30単位/kg）を投与する。ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60単位/kgを投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
2. ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は、本剤の単独投与を行うこと。
3. DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、1時間あたり500単位を超えないこと。

【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血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性

であることを確認している。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。

その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、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。

(2)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。

(3)アナフィラキシー様ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(4)本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合に当たっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。

(5)本剤の使用に当たっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

3. 副作用。

延べ10,126例中、35例（0.35%）に49件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（再審査調査終了時）主な副作用は、胸部不快感5件（0.05%）、AST（GOT）上昇5件（0.05%）、ALT（GPT）上昇4件（0.04%）、悪寒2件（0.02%）、発熱2件（0.02%）、好酸球増多2件（0.02%）、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件（0.01%）であった。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック…アナフィラキシー様ショック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

	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹、蕁麻疹等
肝 臓	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等
消化器	嘔気・嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注1）このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1)他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2)本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3)一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)投与時：

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【薬物動態】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者11例に本剤2,000～6,000単位を1時間かけて点滴静脈内投与（単回投与）したときの血漿中アンチトロンビンⅢ動態を検討した¹⁾。

半減期 $T_{1/2}$ (n=7)	回収率 ²⁾	上昇率 ²⁾
61.1±23.0時間	95.4±33.3%	1.01±0.30%/単位/kg

注1）投与後のアンチトロンビンⅢ上昇期待値に対する上昇実測値の百分率

注2）投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者4例に計6回本剤を70.5～74.6単位/kg投与したとき、全例有効以上（1例1回の判定不能を除く）であった¹⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与されたDIC患者146例中、評価可能な123例に対する有効以上の有効率は69.1%（85/123例）であった。また本剤単独投与群の有効率は74.0%（57/77例）、他剤との併用群は60.9%（28/46例）であった²⁻⁷⁾。

領域	有効率
産科婦人科	78.3%（54/69）
感染症	52.8%（19/36）
外科	66.7%（10/15）
肝臓	66.7%（2/3）
合計	69.1%（85/123）

投与群		有効率
本剤単独投与群		74.0% (57/77)
併用投与群		60.9% (28/46)
内 訳	本剤＋ヘパリン	55.0% (11/20)
	本剤＋ヘパリン＋メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	58.3% (7/12)
	本剤＋メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	71.4% (10/14)
	合計	69.1% (85/123)

【薬効薬理】

1. セリンプロテアーゼ阻害作用（in vitro）

アンチトロンビンⅢは、分子量約59,000の一本鎖糖タンパク⁸⁾であり、血液凝固系のトロンビンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ（トロンビン⁹⁾、第Ⅹa因子¹⁰⁻¹³⁾、第Ⅸa因子^{13,14)}、第Ⅺa因子¹⁵⁾、第Ⅻa因子¹⁶⁾、第Ⅶa因子¹⁷⁾、プラスミン¹⁸⁾及びカリクレイン¹⁹⁾）と1対1のモル比で複合体を形成することにより、その活性を阻害する。また、アンチトロンビンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる^{13,14,17)}。

2. DICモデルに対する効果

ウサギの急性DIC²⁰⁾、ラットの急性DIC²¹⁾さらに妊娠ウサギの急性DIC²²⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

【取扱い上の注意】

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、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

500単位 1バイアル

（日局注射用水 10mL 1バイアル、溶解移注針付）

【主要文献】

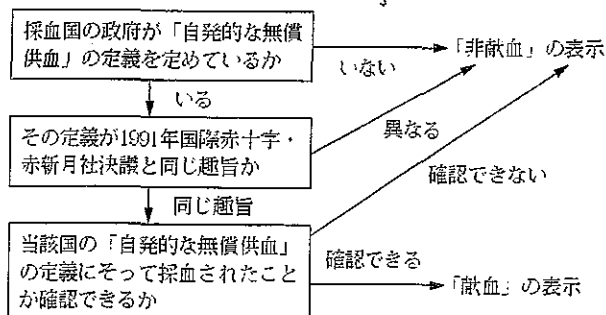
- 1) 中川雅夫 他：診療と新薬, 22(9), 2139, 1985
- 2) 真木正博 他：産婦人科治療, 52(5), 611, 1986
- 3) 真木正博 他：産婦人科治療, 53(4), 471, 1986
- 4) 真木正博 他：診療と新薬, 22(9), 2165, 1985
- 5) 小林宏行 他：感染症学雑誌, 59(11), 1121, 1985
- 6) 杉島忠志 他：診療と新薬, 22(9), 2155, 1985
- 7) 水口明洋 他：診療と新薬, 22(9), 2147, 1985
- 8) Koide, T.: J. Biochem., 86(6), 1841, 1979
- 9) Rosenberg, R. D.: New Engl. J. Med., 292(3), 146, 1975
- 10) Biggs, R., et al.: Brit. J. Haematol., 19, 283, 1970
- 11) Seegers, W. H., et al.: Can. J. Biochem., 42, 359, 1964
- 12) Yin, E. T., et al.: J. Biol. Chem., 246(11), 3703, 1971
- 13) Østerud, B., et al.: Thromb. Haemostas. (Stuttg.), 35, 295, 1976
- 14) Rosenberg, J. S., et al.: J. Biol. Chem., 250(23), 8883, 1975
- 15) Damus, P. S., et al.: Nature, 246, 355, 1973
- 16) Stead, N., et al.: J. Biol. Chem., 251(21), 6481, 1976
- 17) Godal, H. C., et al.: Thromb. Res., 5(6), 773, 1974
- 18) Highsmith, R. F., et al.: J. Biol. Chem., 249(14), 4335, 1974
- 19) Vennerød, A. M., et al.: Thromb. Res., 9(5), 457, 1976
- 20) 磯部淳一 他：臨牀と研究, 62(11), 3573, 1985
- 21) 杉島忠志 他：臨牀と研究, 62(11), 3688, 1985
- 22) 松本 忍：応用薬理, 30(4), 589, 1985
- 23) 青木延雄 他：厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究 班 昭和62年度研究報告書, 37, 1988
- 24) 真木正博 他：産婦人科治療, 50(1), 119, 1985
- 25) 上林純一 他：厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固 症調査研究班 昭和55年度業績報告「汎発性血管内凝固 症IV」, 61, 1981
- 26) Shirahata, A., et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T., et al. ed.), Tokyo: Univ. of Tokyo Press, 277, 1983
- 27) 大治太郎 他：日本新生児学会雑誌, 23(3), 758, 1987

***【文献請求先】

CSL ペーリング株式会社
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



【DIC 診断基準】

DIC の診断に当たっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- ・厚生省 DIC 研究班の診断基準（青木 他）²³⁾ 表1
- ・産婦人科 DIC の診断基準（真木 他）²⁴⁾ 表2
- ・消化器外科における重症感染症の DIC の診断基準（上林 他）²⁵⁾ 表3
- ・新生児 DIC の診断基準（白幡 他）^{26,27)} 表4

表1 厚生省 DIC 研究班の診断基準²³⁾

I. 基礎疾患	あり	1
	なし	0
II. 臨床症状		
1) 出血症状（注1）	あり	1
	なし	0
2) 臓器症状	あり	1
	なし	0
III. 検査成績		
1) 血清 FDP 値（ $\mu\text{g/mL}$ ）	40 $\leq$	3
	20 $\leq$ <40	2
	10 $\leq$ <20	1
	10 $>$	0
2) 血小板数（ $10^3/\mu\text{L}$ ）（注1）	50 $\geq$	3
	80 $\geq$ >50	2
	120 $\geq$ >80	1
	120 $<$	0
3) 血漿フィブリノゲン濃度（mg/dL）	100 $\geq$	2
	150 $\geq$ >100	1
	150 $<$	0
4) プロトロンビン時間		
時間比（正常対照値で割った値）	1.67 $\leq$	2
	1.25 $\leq$ <1.67	1
	1.25 $>$	0
IV. 判定（注2）		
1) 7点以上	DIC	
6点	DIC の疑い（注3）	
5点以下	DIC の可能性少ない	
2) 白血病その他注1に該当する疾患		
4点以上	DIC	
3点	DIC の疑い（注3）	
2点以下	DIC の可能性少ない	
V. DIC 診断のための補助的検査成績、所見		
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性		
2) D-D ダイマーの高値		
3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値		
4) プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体の高値		
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないし FDP の急激な増加傾向の出現		
6) 抗凝固療法による改善		
VI. 注1：白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はⅣ・2に従う。		
注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。		
a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎（組織上小葉改変傾向を認める慢性肝炎）の場合には、総得点から3点減点した上で、Ⅳ・1)の判定基準に従う。		
b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は 本診断基準をそのまま適用する。		
注3：DIC の疑われる患者でⅤ. 診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上を満たせば DIC と判定する。		
VII. 除外規定		
1) 本診断基準は新生児、産科領域の DIC の診断には適用しない。		
2) 本診断基準は劇症肝炎の DIC の診断には適用しない。		

表2 産婦人科 DIC の診断基準²⁴⁾

I. 基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剥離	5
・子宮硬直、児死亡	4
・子宮硬直、児生存	4
・超音波断層所見および CTG 所見による早期の診断	4
b. 羊水栓塞症	4
・急性肺性心	3
・人工換気	2
・補助呼吸	1
・酸素放流のみ	1
c. DIC 型後産期出血	4
・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合	3
・2,000mL 以上の出血 (出血開始から24時間以内)	1
・1,000mL 以上2,000mL 未満の出血 (出血開始から24時間以内)	1
d. 子癇	4
・子癇発作	1
e. その他の基礎疾患	1
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	4
・無尿 ($\leq 5\text{mL/hr}$)	3
・乏尿 ($5\text{mL} \sim \leq 20\text{mL/hr}$)	1
b. 急性呼吸不全 (羊水栓塞症を除く)	4
・人工換気または時々補助呼吸	1
・酸素放流のみ	1
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える。	
・心 (ラ音または泡沫性の喀痰など)	4
・肝 (可視黄疸など)	4
・脳 (意識障害および痙攣など)	4
・消化管 (壊死性腸炎など)	4
d. 出血傾向	4
・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	1
e. ショック症状	1
・脈拍 ≥ 100 分	1
・血圧 $\leq 90\text{mmHg}$ (収縮期) または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清 FDP $\geq 10\mu\text{g/mL}$	1
・血小板数 $\leq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$	1
・フィブリノゲン $\leq 150\text{mg/dL}$	1
・プロトロンビン時間 (PT) ≥ 15 秒 ($\geq 50\%$) またはヘパラスチンテスト $\leq 50\%$	1
・赤沈 $\leq 4\text{mm/15min}$ または $\leq 15\text{mm/hr}$	1
・出血時間 ≥ 5 分	1
・その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例: AT III $\leq 18\text{mg/dL}$ または $\leq 60\%$ 、 フレカリクレン、 α_2 -PI、プラスミノゲン、 その他の凝固因子 $\leq 50\%$)	1

※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から1項目のみ選択する
DIC 判定: DIC 診断基準により総得点が8点以上のもの。

表3 消化器外科における重症感染症の DIC の診断基準²⁵⁾

1. 血小板の減少 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少 (30%以上)
2. FDP 増加 ・ $10\mu\text{g/mL}$
3. Paracagulation test 陽性

この3つを満足するものを DIC、2つを満足するものを DIC 準備状態と診断する。

表4 新生児 DIC の診断基準^{26,27)}

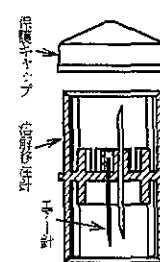
1. 基礎疾患の存在	
2. 出血傾向あるいは(および)参考条項の存在	
3. 検査所見	スコア(点)
(1) 血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)	
(a) $\leq 15, >10$	1
(b) ≤ 10	2
(2) フィブリノゲン (mg/dL)	
(a) $\leq 150, >100$	1
(b) ≤ 100	2
(3) FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$)	
(a) $\geq 10, <40$	1
(b) ≥ 40	2
(3)' FDP (D-dimer, ng/mL)	
(a) $\geq 500, <2,000$	1
(b) $\geq 2,000$	2
4. 参考条項	
(1) pH ≤ 7.2	
(2) PaO ₂ $\leq 40\text{mmHg}$	
(3) 直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$	
(4) 収縮期血圧 40mmHg	

1, 2. 必須項目
3. 3点 DIC 疑診 4点以上確診

〈添付溶解移注針の形状・構造〉

本剤に添付の溶解移注針は添付溶解液 (日局注射用水) と凍結乾燥アンチトロンビン製剤を混ぜ合わせる時に用いられる滅菌済み溶解液注入針です。
本溶解移注針には、合成樹脂の本体に金属製の移注針及びエア針が同時成形により組み込まれ、エア針の一端にエアフィルターが溶着されています。(図1)

図1



〈アンスロビン P-ベアリングの溶解方法〉

本剤のバイアル内は陰圧となっております。
必ず下記の溶解方法に従って溶解してください。

1. 本剤バイアル及び添付溶解液 (日局注射用水) バイアルを室温に戻す。
2. アンスロビン P-ベアリングおよび注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒する。(図2)

図2



3. 溶解移注針 (プラスチック製、水色) のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐさし込む。(図3)

図3



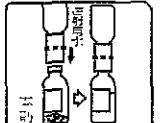
4. 溶解移注針のキャップをはずす。(図4)

図4



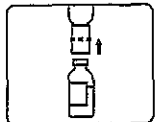
5. 注射用水を逆さまにし、アンスロビン P-ベアリングのゴム栓にさし込む。(図5)

図5



6. 溶解後、溶解移注針を注射用水の空瓶と一緒に抜き去る。(図6)

図6



7. 泡が立たないように注意しながら本剤バイアルを緩やかに回転して完全に溶解する

※製造販売:

CSLベアリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

血漿分画製剤（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤）

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品^{※1}

アンスロビン[®]P 献血

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」

バスツリゼーション（液状加熱）— 60℃、10時間処理 —

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存 人アンチトロンビンⅢ含量 50単位/mL

有効期間：国家検定合格の日から2年間

最終有効年月日は外箱に表示

※1 注意・医師等の処方せんにより使用すること

Anthrobin[®]P

承認番号	16200HZY00545
薬価収載	1987年8月
販売開始	1987年12月
再審査結果	2004年3月

本剤は、貴重なヒト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）

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しアナフィラキシー様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】

1. 組成

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤で、1バイアル中に下記の成分を含有する凍結乾燥注射剤である。

成 分		1バイアル中の分量	備 考
		10mL	
有効成分	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位	ヒト血液由来成分 採血国：日本 採血の区分：献血
添 加 物	L-グルタミン酸ナトリウム	100mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	35mg	
	塩化ナトリウム	80mg	

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

本剤には溶解液として日局注射用水10mLが添付されている。

2. 製剤の性状

本剤は、凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水10mL）全量で溶解した場合、1mL中に人アンチトロンビンⅢ50単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：6.5～8.0

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）

【用法及び用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向	本剤 1日1,000～3,000単位（又は20～60単位/kg）を投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）	アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤 1日1,500単位（又は30単位/kg）を投与する。 ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60単位/kgを投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
2. ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は、本剤の単独投与を行うこと。
3. DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、1時間あたり500単位を超えないこと。

【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。

(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。

その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、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。

(2)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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)アナフィラキシー様ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(4)本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合に当たっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。

(5)本剤の使用に当たっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

3. 副作用

延べ10,126例中、35例 (0.35%) に49件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。(再審査調査終了時) 主な副作用は、胸部不快感5件 (0.05%)、AST (GOT) 上昇5件 (0.05%)、ALT (GPT) 上昇4件 (0.04%)、悪寒2件 (0.02%)、発熱2件 (0.02%)、好酸球増多2件 (0.02%)、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件 (0.01%) であった。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック：アナフィラキシー様ショック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

	0.1%未満
過敏症 [※]	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
消化器	嘔気・嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど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。

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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)投与時：

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【薬物動態】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者11例に本剤2,000～6,000単位を1時間かけて点滴静脈内投与 (単回投与) したときの血漿中アンチトロンビンⅢ動態を検討した¹⁾。

半減期T _{1/2} (n=7)	回収率 ^{※1)}	上昇率 ^{※2)}
61.1±23.0時間	95.4±33.3%	1.01±0.30%/単位/kg

注1) 投与後のアンチトロンビンⅢ上昇期待値に対する上昇実測値の百分率

注2) 投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者4例に計6回本剤を70.5～74.6単位/kg投与したとき、全例有効以上 (1例1回の判定不能を除く) であった¹⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与されたDIC患者146例中、評価可能な123例に対する有効以上の有効率は69.1% (85/123例) であった。また本剤単独投与群の有効率は74.0% (57/77例)、他剤との併用群は60.9% (28/46例) であった^{2～7)}。

領域	有効率
産科婦人科	78.3% (54/69)
感染症	52.8% (19/36)
外科	66.7% (10/15)
肝臓	66.7% (2/3)
合計	69.1% (85/123)

投 与 群		有効率
本剤単独投与群		74.0%(57/77)
併 用 投 与 群		60.9%(28/46)
内 訳	本剤＋ヘパリン	55.0%(11/20)
	本剤＋ヘパリン＋メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	58.3%(7/12)
	本剤＋メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	71.4%(10/14)
	合 計	69.1%(85/123)

【薬効薬理】

1. セリンプロテアーゼ阻害作用 (in vitro)

アンチトロンビンⅢは、分子量約59,000の一本鎖糖タンパク質であり、血液凝固系のトロンビンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ (トロンビン、第Xa因子¹⁾、第IXa因子²⁾、第XIa因子³⁾、第XIIa因子⁴⁾、第VIIa因子⁵⁾、プラスミン⁶⁾及びカリクレイン⁷⁾) と1対1のモル比で複合体を形成することにより、その活性

を阻害する。また、アンチトロンビンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる^{13,14,17)}。

2. DICモデルに対する効果

ウサギの急性DIC²⁰⁾、ラットの急性DIC²¹⁾さらに妊娠ウサギの急性DIC²²⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

【取扱い上の注意】

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、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

500単位 1バイアル

（日局注射用水 10mL、1バイアル、溶解移注針付）

【主要文献】

- 1) 中川雅夫 他：診療と新薬，22(9)，2139，1985
- 2) 真木正博 他：産婦人科治療，52(5)，611，1986
- 3) 真木正博 他：産婦人科治療，53(4)，471，1986
- 4) 真木正博 他：診療と新薬，22(9)，2165，1985
- 5) 小林宏行 他：感染症学雑誌，59(11)，1121，1985
- 6) 杉島忠志 他：診療と新薬，22(9)，2155，1985
- 7) 水口明洋 他：診療と新薬，22(9)，2147，1985
- 8) Koide, T. : J. Biochem., 86(6), 1841, 1979
- 9) Rosenberg, R.D. : New Engl. J. Med., 292(3), 146, 1975
- 10) Biggs, R., et al. : Brit. J. Haematol., 19, 283, 1970
- 11) Seegers, W.H., et al. : Can. J. Biochem., 42, 359, 1964
- 12) Yfm, E.T., et al. : J. Biol. Chem., 246(11), 3703, 1971
- 13) Østerud, B., et al. : Thromb. Haemostas. (Stuttg.), 35, 295, 1976
- 14) Rosenberg, J.S., et al. : J. Biol. Chem., 250(23), 8883, 1975
- 15) Damus, P.S., et al. : Nature, 246, 355, 1973
- 16) Stead, N., et al. : J. Biol. Chem., 251(21), 6481, 1976
- 17) Godal, H.C., et al. : Thromb. Res., 5(6), 773, 1974
- 18) Highsmith, R.F., et al. : J. Biol. Chem., 249(14), 4335, 1974
- 19) Vennerød, A.M., et al. : Thromb. Res., 9(5), 457, 1976
- 20) 磯部淳一 他：臨牀と研究，62(11)，3573，1985
- 21) 杉島忠志 他：臨牀と研究，62(11)，3688，1985
- 22) 松本 忍：応用薬理，30(4)，589，1985
- 23) 青木延雄 他：厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書，37，1988
- 24) 真木正博 他：産婦人科治療，50(1)，119，1985
- 25) 上林純一 他：厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査研究班 昭和55年度業績報告「汎発性血管内凝固症Ⅳ」，61，1981
- 26) Shirahata, A., et al. : Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T., et al. ed.), Tokyo: Univ. of Tokyo Press, 277, 1983
- 27) 大治太郎 他：日本新生児学会雑誌，23(3)，758，1987

※※【文献請求先】

CSLベーリング株式会社

ファーマコビジュランス部 くすり相談窓口

〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号

☎0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【DIC診断基準】

DICの診断に当たっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- ・厚生省DIC研究班の診断基準（青木 他）²³⁾ 表1
- ・産婦人科DICの診断基準（真木 他）²⁴⁾ 表2
- ・消化器外科における重症感染症のDICの診断基準（上林 他）²⁵⁾ 表3
- ・新生児DICの診断基準（白幡 他）^{26,27)} 表4

表1 厚生省DIC研究班の診断基準²³⁾

		得点
I. 基礎疾患	あり	1
	なし	0
II. 臨床症状		
1) 出血症状(注1)	あり	1
	なし	0
2) 臓器症状	あり	1
	なし	0
III. 検査成績		
1) 血清FDP値(μg/mL)		
	40≤	3
	20≤ <40	2
	10≤ <20	1
	10>	0
2) 血小板数(10 ³ /μL)(注1)		
	50≥	3
	80≥ >50	2
	120≥ >80	1
	120<	0
3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)		
	100≥	2
	150≥ >100	1
	150<	0
4) プロトロンビン時間		
時間比(正常対照値で割った値)		
	1.67≤	2
	1.25≤ <1.67	1
	1.25>	0
IV. 判定(注2)		
1) 7点以上	DIC	
6点	DICの疑い(注3)	
5点以下	DICの可能性少ない	
2) 白血病その他注1に該当する疾患		
4点以上	DIC	
3点	DICの疑い(注3)	
2点以下	DICの可能性少ない	
V. DIC診断のための補助的検査成績、所見		
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性		
2) D-Dダイマーの高値		
3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値		
4) プラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体の高値		
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現。とくに数日以内の血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現。		
6) 抗凝固療法による改善。		
VI. 注1：白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はIV-2)に従う。		
注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。		
a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改変傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、IV-1)の判定基準に従う。		
b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。		
注3：DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績 所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する。		
VII. 除外規定		
1) 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。		
2) 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。		

表2 産婦人科DICの診断基準²⁴⁾

1. 基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剥離	
・子宮硬直、児死亡	5
・子宮硬直、児生存	4
・超音波断層所見およびCTC所見による早期の診断	4
b. 羊水栓塞症	
・急性肺性心	4
・人工換気	3
・補助呼吸	2
・酸素放流のみ	1
c. DIC型後産期出血	
・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合	4
・2,000mL以上の出血 (出血開始から24時間以内)	3
・1,000mL以上2,000mL未満の出血 (出血開始から24時間以内)	1
d. 子癇	
・子癇発作	4
e. その他の基礎疾患	1
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・無尿($\leq 5\text{ mL/hr}$)	4
・乏尿($5 < \leq 20\text{ mL/hr}$)	3
b. 急性呼吸不全(羊水栓塞症を除く)	
・人工換気または時々の補助呼吸	4
・酸素放流のみ	1
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える	
・心(ラ音または泡沫性の喀痰など)	4
・肝(可視黄疸など)	4
・脳(意識障害および痙攣など)	4
・消化管(壊死性腸炎など)	4
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	4
e. ショック症状	
・脈拍 $\geq 100/\text{分}$	1
・血圧 $\leq 90\text{ mmHg}$ (収縮期)または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清FDP $\geq 10\text{ }\mu\text{g/mL}$	1
・血小板数 $\leq 10 \times 10^3/\text{mm}^3$	1
・フィブリノゲン $\leq 150\text{ mg/dL}$	1
・プロトロンビン時間(PT) $\geq 15\text{ 秒}$ ($\geq 50\%$) またはヘパラスチンテスト $\leq 50\%$	1
・赤沈 $\leq 4\text{ mm/15min}$ または $\leq 15\text{ mm/hr}$	1
・出血時間 $\geq 5\text{ 分}$	1
・その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例、A1-III $\leq 18\text{ mg/dL}$ または $\leq 60\%$ 、 プレカリクレイン、 α_2 -PI、プラスミノゲン、 その他の凝固因子 $\leq 50\%$)	1

※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から1項目のみ選択する。
DIC判定：DIC診断基準により総得点が8点以上のもの。

表3 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準²⁵⁾

1. 血小板の減少
・ $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少(30%以上)
2. FDP増加
$10\text{ }\mu\text{g/mL}$
3. Paracoagulation test 陽性

この3つを満足するものをDIC 2つを満足するものをDIC準備状態と診断する。

表4 新生児DICの診断基準^{26,27)}

1. 基礎疾患の存在	
2. 出血傾向あるいは(および)参考条項の存在	
3. 検査所見	スコア(点)
(1)血小板数($10^3/\mu\text{L}$)	
(a) ≤ 15 , >10	1
(b) ≤ 10	2
(2)フィブリノゲン(mg/dL)	
(a) ≤ 150 , >100	1
(b) ≤ 100	2
(3)FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$)	
(a) ≥ 10 , <40	1
(b) ≥ 40	2
(3)' FDP(D-dimer, ng/mL)	
(a) ≥ 500 , $<2,000$	1
(b) $\geq 2,000$	2
4. 参考条項	
(1)pH ≤ 7.2	
(2)PaO ₂ $\leq 40\text{ mmHg}$	
(3)直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$	
(4)収縮期血圧 $\leq 40\text{ mmHg}$	

1, 2. 必須項目

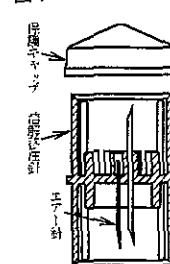
3. 3点DIC疑診 4点以上確診

〈添付溶解移注針の形状・構造〉

本剤に添付の溶解移注針は添付溶解液(日局注射用水)と凍結乾燥アンチトロンビン製剤を混ぜ合わせる時に用いられる滅菌済み溶解液注入針です。

本溶解移注針には、合成樹脂の本体に金属製の移注針及びエアークラップが同時成形により組み込まれ、エアークラップの一端にエアークラップが溶着されています。(図1)

図1



〈アンスロビンPの溶解方法〉

本剤のバイアル内は陰圧となっており、必ず下記の溶解方法に従って溶解してください。

1. 本剤バイアル及び添付溶解液(日局注射用水)バイアルを室温に戻す。

2. アンスロビンPおよび注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒する。(図2)

図2



3. 溶解移注針(プラスチック製、水色)のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐさし込む。(図3)

図3



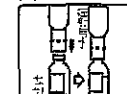
4. 溶解移注針のキャップをはずす。(図4)

図4



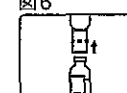
5. 注射用水を逆さまにし、アンスロビンPのゴム栓にさし込む。(図5)

図5



6. 溶解後、溶解移注針を注射用水の空瓶と一括に抜き取る。(図6)

図6



7. 泡が立たないように注ぎながら本剤バイアルを緩やかに回転して完全に溶解する。

この製品は献血血液から製造されています

※製造販売：
製化学及血清療法研究所
横浜市大塚一丁目6番1号

※販売：
CSLバーリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

血漿分画製剤(乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

アンスロビン® P 1500注射用 献血

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」

バスツリゼーション(液状加熱) — 60℃、10時間処理 —

貯 法: 10℃以下に凍結を避けて保存

人アンチトロンビンⅢ含量 50単位/mL

有効期間: 国家検定合格の日から2年間

最終有効年月日は外箱に表示

(※) 注意・医師等の処方せんにより使用すること

Anthrobin® P 1500 for Injection

承認番号	21700AMZ00814
薬価収載	2005年12月
販売開始	2006年4月

本剤は、貴重なヒト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

【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対しアナフィラキシー様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】

1. 組成

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤で、1バイアル中に下記の成分を含有する凍結乾燥注射剤である。

成 分		1バイアル中の分量	備 考
		30mL	
有効成分	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	1,500単位	ヒト血液由来成分 採血国：日本 採血の区分：献血
添 加 物	L-グルタミン酸ナトリウム	300mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	105mg	
	塩化ナトリウム	240mg	

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

本剤には溶解液として日局注射用水30mLが添付されている。

2. 製剤の性状

本剤は、凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液(日局注射用水30mL)全量で溶解した場合、1mL中に人アンチトロンビンⅢ50単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH: 6.5~8.0

浸透圧比: 約1(生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)

【用法及び用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向	本剤 1日1,000~3,000単位(又は20~60単位/kg)を投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)	アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤 1日1,500単位(又は30単位/kg)を投与する。 ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40~60単位/kgを投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
2. ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は、本剤の単独投与を行うこと。
3. DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、1時間あたり500単位を超えないこと。

【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。

その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、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。

(2)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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)アナフィラキシー様ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(4)本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合に当たっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。

(5)本剤の使用に当たっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

3. 副作用

延べ10,126例中、35例 (0.35%) に49件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。(アンスロビンPの再審査調査終了時) 主な副作用は、胸部不快感5件 (0.05%)、AST (GOT) 上昇5件 (0.05%)、ALT (GPT) 上昇4件 (0.04%)、悪寒2件 (0.02%)、発熱2件 (0.02%)、好酸球増多2件 (0.02%)、蕁麻疹、発疹、嘔気・嘔吐、頭痛各1件 (0.01%) であった。

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック: アナフィラキシー様ショック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

	0.1%未満
過敏症 [※]	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等
消化器	嘔気・嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど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。

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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時:

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)投与時:

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【薬物動態】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症患者11例に本剤2,000~6,000単位を1時間かけて点滴静脈内投与 (単回投与) したときの血漿中アンチトロンビンⅢ動態を検討した¹⁾。

半減期T _{1/2} (n=7)	回収率 ^{①)}	上昇率 ^{②)}
61.1±23.0時間	95.4±33.3%	1.01±0.30%/単位/kg

注1) 投与後のアンチトロンビンⅢ上昇期待値に対する上昇実測値の百分率

注2) 投与後の最高アンチトロンビンⅢ活性の得られた時点で求めた上昇率

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏症

血栓症を併発した先天性アンチトロンビンⅢ欠乏患者4例に計6回本剤を70.5~74.6単位/kg投与したとき、全例有効以上 (1例1回の判定不能を除く) であった¹⁾。

2. DIC

国内の一般臨床試験、比較臨床試験で本剤を投与されたDIC患者146例中、評価可能な123例に対する有効以上の有効率は69.1% (85/123例) であった。また本剤単独投与群の有効率は74.0% (57/77例)、他剤との併用群は60.9% (28/46例) であった^{2) 3)}。

領域	有効率
産科婦人科	78.3% (54/69)
感染症	52.8% (19/36)
外科	66.7% (10/15)
肝臓	66.7% (2/3)
合計	69.1% (85/123)

投 与 群		有効率
本剤単独投与群		74.0%(57/77)
併用投与群		60.9%(28/46)
内 訳	本剤＋ヘパリン	55.0%(11/20)
	本剤＋ヘパリン＋メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	58.3%(7/12)
	本剤＋メシル酸ガベキサート又はアプロチニン	71.4%(10/14)
	合 計	69.1%(85/123)

【薬効薬理】

1. セリンプロテアーゼ阻害作用 (in vitro)

アンチトロンビンⅢは、分子量約59,000の一本鎖糖タンパク質であり、血液凝固系のトロンビンをはじめとする種々のセリンプロテアーゼ (トロンビン、第Xa因子¹⁾、第IXa因子¹⁾、第XIa因子²⁾、第XIIa因子³⁾、第VIIa因子⁴⁾、プラスミン⁵⁾ 及びカリクレイン⁶⁾) と1対1のモル比で複合体を形成することにより、その活性

を阻害する。また、アンチトロンビンⅢはヘパリンと複合体を形成することにより、その作用が即時的となる^{13,14,17)}。

2. DICモデルに対する効果

ウサギの急性DIC²⁰⁾、ラットの急性DIC²¹⁾さらに妊娠ウサギの急性DIC²²⁾に対して、本剤を投与したところ、DICによって生じていた血小板数、フィブリノゲン量、PT、APTTの変化が改善され、本剤がDICに対して有効であることが示された。

【取扱い上の注意】

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、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

1,500単位 1バイアル

（日局注射用水 30mL 1バイアル、溶解移注針、通気針添付）

【主要文献】

- 1) 中川雅夫 他：診療と新薬，22(9)，2139，1985
- 2) 真木正博 他：産婦人科治療，52(5)，611，1986
- 3) 真木正博 他：産婦人科治療，53(4)，471，1986
- 4) 真木正博 他：診療と新薬，22(9)，2165，1985
- 5) 小林宏行 他：感染症学雑誌，59(11)，1121，1985
- 6) 杉島忠志 他：診療と新薬，22(9)，2155，1985
- 7) 水口明洋 他：診療と新薬，22(9)，2147，1985
- 8) Koide, T.: J. Biochem., 86(6), 1841, 1979
- 9) Rosenberg, R.D.: New Engl. J. Med., 292(3), 146, 1975
- 10) Biggs, R., et al.: Brit. J. Haematol., 19, 283, 1970
- 11) Seegers, W.H., et al.: Can. J. Biochem., 42, 359, 1964
- 12) Yin, E.T., et al.: J. Biol. Chem., 246(11), 3703, 1971
- 13) Østerud, B., et al.: Thromb. Haemostas. (Stuttg.), 35, 295, 1976
- 14) Rosenberg, J.S., et al.: J. Biol. Chem., 250(23), 8883, 1975
- 15) Damus, P.S., et al.: Nature, 246, 355, 1973
- 16) Stead, N., et al.: J. Biol. Chem., 251(21), 6481, 1976
- 17) Godal, H.C., et al.: Thromb. Res., 5(6), 773, 1974
- 18) Highsmith, R.F., et al.: J. Biol. Chem., 249(14), 4335, 1974
- 19) Vennerød, A.M., et al.: Thromb. Res., 9(5), 457, 1976
- 20) 磯部淳一 他：臨牀と研究，62(11)，3573，1985
- 21) 杉島忠志 他：臨牀と研究，62(11)，3688，1985
- 22) 松本 忍：応用薬理，30(4)，589，1985
- 23) 青木延雄 他：厚生省特定疾患 血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書，37，1988
- 24) 真木正博 他：産婦人科治療，50(1)，119，1985
- 25) 上林純一 他：厚生省特定疾患 汎発性血管内血液凝固症調査研究班 昭和55年度業績報告「汎発性血管内凝固症Ⅳ」，61，1981
- 26) Shirahata, A., et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T., et al. ed.), Tokyo: Univ. of Tokyo Press, 277, 1983
- 27) 大治太郎 他：日本新生児学会雑誌，23(3)，758，1987

※【文献請求先】

CSLベーリング株式会社
ファーマコビザランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【DIC診断基準】

DICの診断に当たっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- ・厚生省DIC研究班の診断基準（青木 他）²⁸⁾ 表1
- ・産婦人科DICの診断基準（真木 他）²⁹⁾ 表2
- ・消化器外科における重症感染症のDICの診断基準（上林 他）²⁵⁾ 表3
- ・新生児DICの診断基準（白幡 他）^{26,27)} 表4

表1 厚生省DIC研究班の診断基準²⁸⁾

		得点
I. 基礎疾患	あり	1
	なし	0
II. 臨床症状		
1) 出血症状(注1)	あり	1
	なし	0
2) 臓器症状	あり	1
	なし	0
III. 検査成績		
1) 血清FDP値(μg/mL)		
	40≧	3
	20≧ < 40	2
	10≧ < 20	1
	10<	0
2) 血小板数(10 ³ /μL)(注1)		
	50≧	3
	80≧ > 50	2
	120≧ > 80	1
	120<	0
3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)		
	100≧	2
	150≧ > 100	1
	150<	0
4) プロトロンビン時間		
時間比(正常対照値で割った値)		
	1.67≧	2
	1.25≧ < 1.67	1
	1.25<	0
IV. 判定 (注2)		
1) 7点以上	DIC	
6点	DICの疑い(注3)	
5点以下	DICの可能性少ない	
2) 白血病その他注1に該当する疾患		
4点以上	DIC	
3点	DICの疑い(注3)	
2点以下	DICの可能性少ない	
V. DIC診断のための補助的検査成績、所見		
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性		
2) D-Dダイマーの高値		
3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値		
4) フラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体の高値		
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現。とくに数日内の血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現。		
6) 抗凝固療法による改善。		
VI. 注1：白血病および続発性疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はIV-2)に従う。		
注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。		
a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改変傾向を認める慢性肝炎)の場合には、得点から3点減点した上で、IV-1)の判定基準に従う。		
b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。		
注3：DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上を満たせばDICと判定する。		
VII. 除外規定		
1) 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。		
2) 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。		

表2 産婦人科DICの診断基準²⁴⁾

I. 基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剝離	
・子宮硬直、児死亡	5
・子宮硬直、児生存	4
・超音波断層所見およびCTG所見による早剥の診断	4
b. 羊水栓塞症	
・急性肺性心	4
・人工換気	3
・補助呼吸	2
・酸素放流のみ	1
c. DIC型後産期出血	
・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合	4
・2,000mL以上の出血 (出血開始から24時間以内)	3
・1,000mL以上2,000mL未満の出血 (出血開始から24時間以内)	1
d. 子癇	
・子癇発作	4
e. その他の基礎疾患	1
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・無尿($\leq 5\text{ mL/hr}$)	4
・少尿($5 \sim \leq 20\text{ mL/hr}$)	3
b. 急性呼吸不全(羊水栓塞症を除く)	
・人工換気または時々の補助呼吸	4
・酸素放流のみ	1
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える	
・心(ラ音または泡沫性の喀痰など)	4
・肝(可視黄疸など)	4
・脳(意識障害および痙攣など)	4
・消化管(壊死性腸炎など)	4
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	4
e. ショック症状	
・脈拍 $\geq 100/\text{分}$	1
・血圧 $\leq 90\text{ mmHg}$ (収縮期) または 40% 以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清FDP $\geq 10\text{ }\mu\text{g/mL}$	1
・血小板数 $\leq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$	1
・フィブリノゲン $\leq 150\text{ mg/dL}$	1
・プロトロンビン時間 (PT) $\geq 15\text{ 秒}$ ($\geq 50\%$) またはヘパラスチンテスト $\leq 50\%$	1
・赤沈 $\leq 4\text{ mm/15min}$ または $\leq 15\text{ mm/hr}$	1
・出血時間 $\geq 5\text{ 分}$	1
・その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例: APTT $\leq 18\text{ sec}$ または $\leq 60\%$ 、 フレカリクレイン、 α_2 -PI、フィスミンノゲン、 その他の凝固因子 $\leq 50\%$)	1

※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から1項目のみを選択する。
DIC判定: DIC診断基準により総得点が8点以上のもの。

表3 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準²⁵⁾

1. 血小板の減少 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ (hypersplenismなどを除く) または急激な減少(30% 以上)
2. FDP増加 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$
3. Paracoagulation test 陽性

この3つを満足するものをDIC、2つを満足するものをDIC準備状態と診断する。

表4 新生児DICの診断基準^{26,27)}

1. 基礎疾患の存在	スコア(点)
2. 出血傾向あるいは(および)参考条項の存在	
3. 検査所見	
(1)血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	
(a) ≤ 15 , >10	1
(b) ≤ 10	2
(2)フィブリノゲン(mg/dL)	
(a) ≤ 150 , >100	1
(b) ≤ 100	2
(3)FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$)	
(a) ≥ 10 , <40	1
(b) ≥ 40	2
(3) FIDP (D-dimer, ng/mL)	
(a) ≥ 500 , $<2,000$	1
(b) $\geq 2,000$	2
4. 参考条項	
(1)pH ≤ 7.2	
(2)PaO ₂ $\leq 40\text{ mmHg}$	
(3)直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$	
(4)収縮期血圧 $\leq 40\text{ mmHg}$	

1, 2. 必須項目

3. 3点DIC疑診 4点以上確診

<添付溶解移注針の形状・構造>

本剤に添付の溶解移注針は添付溶解液(日局注射用水)と凍結乾燥アンチトロンビン製剤を混ぜ合わせる時に用いられる滅菌済み溶解液注入針です。

本溶解移注針には、合成樹脂の本体に金属製の移注針及びエアークラップが同時成形により組み込まれ、エアークラップの一端にエアークラップが溶着されています。(図1)

<アンズロビンP1500注射用の溶解方法>

本剤のバイアル内は陰圧となっております。必ず下記の溶解方法に従って溶解してください。

1. 本剤バイアル及び添付溶解液(日局注射用水)バイアルを室温に戻す。

2. アンズロビンP1500注射用および注射用水のキャップをはずし、ゴム栓の表面をアルコール綿で消毒する。(図2)

3. 溶解移注針(プラスチック製、水色)のキャップのついている側を上にし、注射用水のゴム栓にまっすぐさし込む。(図3)

4. 溶解移注針のキャップをはずす。(図4)

5. 注射用水を逆さまにし、アンズロビンP1500注射用のゴム栓にさし込む。(図5)

6. 溶解後、溶解移注針を注射用水の空瓶と一緒に引き去る。(図6)

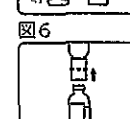
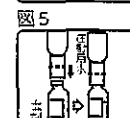
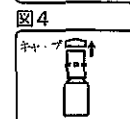
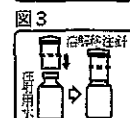
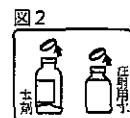
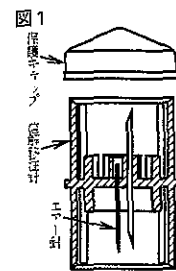
7. 泡が立たないように注意しながら本剤バイアルを緩やかに回転して完全に溶解する。

<通気針の使用法>

本剤に添付の通気針の使用は一回限りです。再使用はできません。輸液セットのびん針または通気針を溶解移注針と同じ部位に刺入しますと液もれの原因となりますので必ず別の部位へ刺して下さい。

1. 溶解済み本剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにする。

2. 通気針のフィルターの部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を本剤バイアルに差し込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指先を放す。



この製品は献血血液から製造されています。



**2007年10月改訂(第15版)D10
*2006年2月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

ノイアート[®]

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

Neuart[®]

献血

承認番号	16200EZ01440
薬価収載	1987年5月
販売開始	1987年6月
再審査結果	2004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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシー様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

*〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
- (2) ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと。
- (3) DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、1時間当たり500単位を超えないこと。

*〔組成・性状〕

有効成分 〔1瓶中〕	人アンチトロンビンⅢ	500単位
添 加 物 〔1瓶中〕	塩化ナトリウム	50mg
	クエン酸ナトリウム水和物	52mg
	D-マンニトール	200mg
性状・剤形	白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中にアンチトロンビンⅢ50単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。	
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	人アンチトロンビンⅢ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(不溶性ヘパリンによる吸着処理)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】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)

【用法・用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向	本剤1日1,000～3,000単位(又は20～60単位/kg)を投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)	アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤1日1,500単位(又は30単位/kg)を投与する。ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60単位/kgを投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

【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-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、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人アンチトロンビンⅢ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過膜処理(ナノフィルトレーション)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) アナフィラキシー様ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので使用にあたっては、経過を十分観察すること。
- (3) 本剤を緊急措置以外にDICの治療に使用する場合にあたっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。
- (4) 本剤の使用にあたっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

3. 副作用

総症例数4,499例中5例(0.11%)6件に副作用が認められた。副作用の内訳は、発疹、嘔気、肝機能異常、好酸球増多、頭痛、発熱が各1件(0.02%)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ショック(頻度不明): アナフィラキシー様ショック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%未満	頻度不明
過敏症 [※]	発疹		蕁麻疹等
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等		
消化器	嘔気		嘔吐
その他	発熱、頭痛、好酸球増多		悪寒、胸部不快感

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。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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

* (1) 調製時:

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時:

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【薬物動態】

アンチトロンビンⅢが著減しているがDICを伴っていない肝硬変患者7例にノイアート1,500単位(単回)を静注し、アンチトロンビンⅢの血中動態を検討した¹⁾。その結果

1. アンチトロンビンⅢは活性及び抗原量ともに増加期待値と実測値がほぼ一致した。
2. 増加したアンチトロンビンⅢ抗原量の経時的変化は二相性の減衰曲線を示し48時間程度で血管内外で平衡に達した。
3. アンチトロンビンⅢの半減期 $t_{1/2}(\beta)$ は約60~70時間であった。

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向の治療²⁾
先天性アンチトロンビンⅢ欠乏の患者で下肢静脈血栓症の治療のために、ノイアートが500~1,500単位/日静注され、全例にノイアートの補充療法における有用性が認められた。

2. 汎発性血管内凝固症候群(DIC)の治療

(1) ヘパリン併用投与の臨床効果³⁾

多施設臨床試験において、先行したヘパリン単独点滴静注下では血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇はなく、DICの改善はみられなかったが、ノイアート1,500単位/日静注をヘパリンに併用したところ、明らかな血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇と抗原量の増加が認められ、諸検査成績もDICの臨床症状も明らかな改善が認められた。

このノイアート・ヘパリン併用療法の有用率は全症例で54.2%であり、特に、ヘパリン10,000単位/日先行投与のもとに、ノイアート1,500単位/日の2日以上連用例では有効率、有用率ともに81%を示した。

(2) 単独投与の臨床効果

- 1) 外科的DICでは多発外傷患者、術後患者などヘパリンの使用が困難な場合にアンチトロンビンⅢ製剤単独投与が試みられ、有効であった³⁻⁶⁾。

- 2) 産科的DICではアンチトロンビンⅢ製剤単独投与は常位胎盤早期剥離、後産期出血などで有効性が報告されている⁷⁾。

【薬効薬理】

1. トロンビン活性に対する阻害作用 *-in vitro-*⁸⁾

本剤は人トロンビン活性に対して、濃度依存的な阻害作用を示した。

2. DICモデル病変(ウサギ)に対する効果 *-in vivo-*^{9, 10)}

外因性凝固機序の活性化に基づいて発症するDICのモデル病変である組織トロンボプラスチン惹起凝固亢進に対して、本剤は、ヘパリンとの併用により、凝固阻害作用を示した。また内因性凝固機序の活性化に基づいて発症するDICのモデル病変であるエンドトキシン惹起凝固亢進に対しても、ヘパリンの併用により、顕著な阻害作用を示し、糸球体内血栓形成を完全に防止した。

【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)」「投与した日」「投与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】

ノイアート 500単位 1瓶

溶剤: 日局 注射用水 10mL・溶解液注入針 添付

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 青木延雄 他: 医学のあゆみ 1979; 109: 970-975
- 2) 小林紀夫 他: 臨床医薬 1985; 1: 773-800
- 3) 竹原好文 他: ICUとCCU 1989; 13: 321-327
- 4) 遠藤重厚 他: Prog. Med. 1987; 7: 2725-2727
- 5) 篠村徹太郎 他: DMW 1988; 10: 299-301
- 6) Vinazzer, H.: Vox Sang. 1987; 53: 193-198
- 7) 真木正博: 産婦人科治療 1986; 52: 611-619
- 8) 安部 英 他: 医学のあゆみ 1982; 120: 1147-1150
- 9) 川畑好之康 他: 社内資料

- 10) 川畑好之康 他：社内資料
 11) 青木延雄 他：厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書 1988：37-41
 12) 真木正博 他：産婦人科治療 1985；50：119-124
 13) 上林純一 他：厚生省特定疾患・汎発性血管内血液凝固症 研究班 昭和55年度業績報告 1981：61-66
 14) Shirahata, A. et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T. et al.), Tokyo; Univ. of Tokyo Press 1983：277-291
 15) 大治太郎 他：日本新生児学会雑誌 1987；23(3)：758-762

※※ 2. 文献請求先

株式会社ベネシス 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

【DIC診断基準】

DICの診断にあたっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- 厚生省DIC研究班の診断基準(青木 他)¹⁰⁾ (表1)
- 産婦人科におけるDICの診断基準(真木 他)¹²⁾ (表2)
- 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準¹³⁾ (表3)
- 新生児DICの診断基準^{14), 15)} (表4)

表1. 厚生省DIC研究班の診断基準(1988年改訂)

I. 基礎疾患		得点
あり		1
なし		0
II. 臨床症状		
1) 出血症状 (注1)		
あり		1
なし		0
2) 臓器症状		
あり		1
なし		0
III. 検査成績		
1) 血清FDP値 (μg/mL)		
40 ≤		3
20 ≤ < 40		2
10 ≤ < 20		1
10 <		0
2) 血小板数 (×10 ⁹ /μL) (注1)		
50 ≥		3
80 ≥ > 50		2
120 ≥ > 80		1
120 <		0
3) 血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dL)		
100 ≥		2
150 ≥ > 100		1
150 <		0
4) プロトロンビン時間		
時間比 (正常対照値で割った値)		
1.67 ≤		2
1.25 ≤ < 1.67		1
1.25 <		0
IV. 判定 (注2)		
1) 7点以上 DIC		
6点 DICの疑い (注3)		
5点以下 DICの可能性少ない		
2) 白血病その他注1に該当する疾患		
4点以上 DIC		
3点 DICの疑い (注3)		
2点以下 DICの可能性少ない		
V. 診断のための補助的検査成績 所見		
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性		
2) D-Dダイマーの高値		
3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値		
4) プラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体の高値		
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日間の血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現		
6) 抗凝固療法による改善		
VI. 注1：白血病及び類癌疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数及び出血症状の項は0点とし、判		

定はⅣ-2)に従う。

注2：基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする。

- a. 肝硬変及び肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、Ⅳ-1)の判定基準に従う。
- b. 劇症肝炎及び上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。

注3：DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する。

Ⅵ. 除外規定

- 1) 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。
- 2) 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。

表2. 産婦人科におけるDICの診断基準

I. 基礎疾患		点数
a. 常位胎盤早期剥離		[5]
・子宮硬直、死死亡		[4]
・子宮硬直、死生存		[4]
・超音波断層所見及びCTG所見による早剥の診断		[4]
b. 羊水栓塞症		[4]
・急性肺性心		[3]
・人工換気		[2]
・補助呼吸		[1]
・酸素放流のみ		[1]
c. DIC型後産期出血		
・子宮から出血した血液又は採血血液が低凝固性の場合		[4]
・2,000mL以上の出血 (出血開始から24時間以内)		[3]
・1,000mL以上2,000mL未満の出血 (出血開始から24時間以内)		[1]
d. 子 瘕		
・子瘕発作		[4]
e. その他の基礎疾患		[1]
II. 臨床症状		
a. 急性腎不全		
・無尿 (≤ 5 mL/hr)		[4]
・少尿 (5 < ≤ 20 mL/hr)		[3]
b. 急性呼吸不全 (羊水栓塞症を除く)		
・人工換気又は時々補助呼吸		[4]
・酸素放流のみ		[1]
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える。		
・心 (ラ音又は泡沫性の喀痰など)		[4]
・肝 (可視黄疸など)		[4]
・脳 (意識障害及び痙攣など)		[4]
・消化管 (壊死性腸炎など)		[4]
d. 出血傾向		
・肉眼的血尿及びメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血		[4]
e. ショック症状		
・脈拍 ≥ 100/分		[1]
・血圧 ≤ 90mmHg (収縮期) 又は40%以上の低下		[1]
・冷汗		[1]
・蒼白		[1]
III. 検査項目		
・血清FDP	≥ 10 μg/mL	[1]
・血小板数	≤ 10 × 10 ⁹ /mm ³	[1]
・フィブリノゲン	≤ 150mg/dL	[1]
・プロトロンビン時間 (PT)	≥ 15秒 (≤ 50%) 又はヘパラスチンテスト ≤ 50%	[1]
・赤血球 4 mm/15min又は ≤ 15mm/hr		[1]
・出血時間	≥ 5分	[1]
・その他の凝固・線溶・キニン系因子 例 AT-Ⅲ ≤ 18mg/dL又は ≤ 60%、フレカリクレイン α ₂ -PI、プラスミノゲン、その他の凝固因子 ≤ 50%		[1]
※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から1項目のみ選択する。		
DIC判定：DIC診断基準により総得点が8点以上のもの。		



表3. 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準

1. 血小板の減少 $<10 \times 10^4/\text{mm}^3$ (hypersplenismなどを除く) 又は、急激な減少 (30%以上)
2. FDP増加 $>20\mu\text{g/mL}$
3. Paracoagulation test陽性
この3つを満足するものをDIC、2つを満足するものをDIC準備状態と診断する。

表4. 新生児DICの診断基準

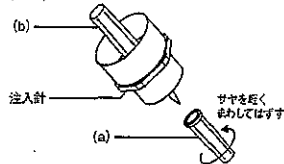
1. 基礎疾患の存在	
2. 出血傾向あるいは(及び) 参考条項の存在	
3. 検査所見	スコア (点)
(1) 血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	
(a) $\leq 15, >10$	1
(b) ≤ 10	2
(2) フィブリノゲン (mg/dL)	
(a) $\leq 150, >100$	1
(b) ≤ 100	2
(3) FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$)	
(a) $\geq 10, <40$	1
(b) ≥ 40	2
(3) FDP (D-dimer, ng/mL)	
(a) $\geq 500, <2,000$	1
(b) $\geq 2,000$	2
4. 参考条項	
(1) pH ≤ 7.2	
(2) PaO ₂ $\leq 40\text{mmHg}$	
(3) 直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$	
(4) 収縮期血圧 $\leq 40\text{mmHg}$	
1. 必須項目	
2. 必須項目	
3. 3点 DIC 疑診	
4点以上 DIC 確診	

* ノイアートの溶解法及び溶解液注入針の使い方

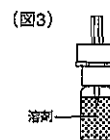
(図1)



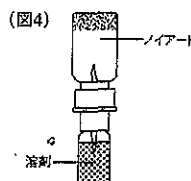
(図2)



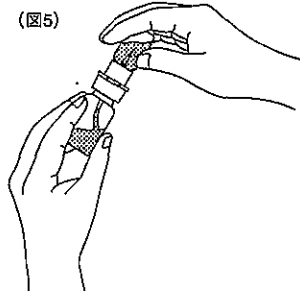
(図3)



(図4)



(図5)



1. 溶剤瓶を室温程度に戻してください。
2. ノイアート瓶及び溶剤瓶のゴム栓表面を消毒してください(図1)。
3. 溶解液注入針の保護サヤをまず片方[キャップホルダーの小さい方(a)]だけ軽くまわしてははずします(図2)。
4. 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3)。
5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤ(b)を軽くまわしてははずし、ノイアート瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央に真っすぐ深く刺入してください(図4)。
6. ついで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ノイアート瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください(図5)。
7. 溶剤の移行が終わったら溶解液注入針を溶剤瓶(空)とともに抜き取り、ノイアート瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解してください。
8. この溶解液注入針は Disposable なので再使用しないでください。
9. 輸液セットを用いて点滴注射する場合:
瓶針は溶解液注入針と同じ位置及びその付近に刺入すると液もれを起すことがありますので離れた位置に刺入してください

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
大阪府中央区道修町3-2-10



製造販売元
株式会社ベネシス
大阪府中央区平野町2-6-8



**2007年10月改訂(第6版)D7
*2006年11月改訂

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品^(注)

ニアート[®] 静注用1500単位

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

献血

Neuart[®] 1500UNITS FOR INTRAVENOUS

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

承認番号	21600AMZ00629
薬価収載	2004年12月
販売開始	2005年2月

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しアナフィラキシー様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瓶中)	人アンチトロンビンⅢ	1,500単位
添加物 (1瓶中)	塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム水和物 D-マンニトール	150mg 156mg 600mg
性状・剤形	白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中にアンチトロンビンⅢ50単位を含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。	
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	30mL
備考	人アンチトロンビンⅢは、ヒト血液由来する。 (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(不活化・ヘパリンによる吸着処理)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】

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向
アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)

【用法・用量】

本剤を添付の注射用水で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向	本剤1日1,000～3,000単位(又は20～60単位/kg)を投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
2. アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)	アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに本剤1日1,500単位(又は30単位/kg)を投与する。 ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60単位/kgを投与する。 なお、年齢、体重、症状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) 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。
- (2) ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと。
- (3) DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、1時間当たり500単位を超えないこと。

【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-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、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人アンチトロンビンⅢ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過膜処理(ナノフィルトレーション)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) アナフィラキシー様ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので使用にあたっては、経過を十分観察すること。
- (3) 本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合にあたっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。
- (4) 本剤の使用にあたっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

3. 副作用

総症例数4,499例中5例(0.11%)6件に副作用が認められた。副作用の内訳は、発疹、嘔気、肝機能異常、好酸球増多、頭痛、発熱が各1件(0.02%)であった。(ノイアートの再審査終了時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様ショック(頻度不明): アナフィラキシー様ショック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%未満	頻度不明
過敏症 ^(a)	発疹		蕁麻疹等
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等		
消化器	嘔気		嘔吐
その他	発熱、頭痛、好酸球増多		悪寒、胸部不快感

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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 1) 他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2) 本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2) 投与時:

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【薬物動態】

アンチトロンビンⅢが著減しているがDICを伴っていない肝硬変患者7例にノイアート1,500単位・単回を静注し、アンチトロンビンⅢの血中動態を検討した¹⁾。その結果

1. アンチトロンビンⅢは活性及び抗原量ともに増加期待値と実測値がほぼ一致した。
2. 増加したアンチトロンビンⅢ抗原量の経時的変化は二相性の減衰曲線を示し48時間程度で血管内外で平衡に達した。

3. アンチトロンビンⅢの半減期($t_{1/2}$)は約60~70時間であった。

【臨床成績】

1. 先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向の治療^{a)}

先天性アンチトロンビンⅢ欠乏の患者で下肢静脈血栓症の治療のために、ノイアートが500~1,500単位/日静注され、全例にノイアートの補充療法における有用性が認められた。

2. 汎発性血管内凝固症候群(DIC)の治療

(1) ヘパリン併用投与の臨床効果^{a)}

多施設臨床試験において、先行したヘパリン単独点滴静注下では血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇はなく、DICの改善はみられなかったが、ノイアート1,500単位/日静注をヘパリンに併用したところ、明らかな血漿アンチトロンビンⅢ活性の上昇と抗原量の増加が認められ、諸検査成績もDICの臨床症状も明らかな改善が認められた。

このノイアート・ヘパリン併用療法の有用率は全症例で54.2%であり、特に、ヘパリン10,000単位/日先行投与のもとに、ノイアート1,500単位/日の2日以上連用例では有効率、有用率ともに81%を示した。

(2) 単独投与の臨床効果

- 1) 外科的DICでは多発外傷患者、術後患者などヘパリンの使用が困難な場合にアンチトロンビンⅢ製剤単独投与が試みられ、有効であった²⁻⁶⁾。
- 2) 産科的DICではアンチトロンビンⅢ製剤単独投与は常位胎盤早期剥離、後産期出血などで有効性が報告されている⁷⁾。

【薬効薬理】

1. トロンビン活性に対する阻害作用 *in vitro*^{a)}

本剤は人トロンビン活性に対して、濃度依存的な阻害作用を示した。

2. DICモデル病変(ウサギ)に対する効果 *in vivo*^{a), b)}

外因性凝固機序の活性化に基づいて発症するDICのモデル病変である組織トロンボプラスチン惹起凝固亢進に対して、本剤は、ヘパリンとの併用により、凝固阻害作用を示した。また内因性凝固機序の活性化に基づいて発症するDICのモデル病変であるエンドトキシン惹起凝固亢進に対しても、ヘパリンの併用により、顕著な阻害作用を示し、糸球体内血栓形成を完全に防止した。

【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)、投与した日、投与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】

ノイアート静注用1500単位 1,500単位 1瓶
溶剤: 日局 注射用水 30mL・溶解液注入針・ロングエア針 添付

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 青木延雄 他: 医学のあゆみ 1979; 109: 970-975
- 2) 小林紀夫 他: 臨床医薬 1985; 1: 773-800
- 3) 竹原好文 他: ICUとCCU 1989; 13: 321-327
- 4) 遠藤重厚 他: Prog. Med. 1987; 7: 2725-2727
- 5) 篠村徹太郎 他: DMW 1988; 10: 299-301
- 6) Vinazzer, H.: Vox Sang. 1987; 53: 193-198
- 7) 真木正博: 産婦人科治療 1986; 52: 611-619
- 8) 安部 英 他: 医学のあゆみ 1982; 120: 1147-1150
- 9) 川畑好之康 他: 社内資料
- 10) 川畑好之康 他: 社内資料
- 11) 青木延雄 他: 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書 1988: 37-41
- 12) 真木正博 他: 産婦人科治療 1985; 50: 119-124
- 13) 上林純一 他: 厚生省特定疾患・汎発性血管内血液凝固症研究班 昭和55年度業績報告 1981: 61-66
- 14) Shirahata, A. et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe, T. et al.), Tokyo: Univ. of Tokyo Press 1983: 277-291
- 15) 大治太郎 他: 日本新生児学会雑誌 1987; 23(3): 758-762

※ 2. 文献請求先

株式会社ベネシス 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

【DIC診断基準】

DICの診断にあたっては、下記のような診断基準があるので参考とされたい。

- 厚生省DIC研究班の診断基準(青木 他)¹⁾ (表1)
- 産婦人科におけるDICの診断基準(真木 他)²⁾ (表2)
- 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準³⁾ (表3)
- 新生児DICの診断基準^{4), 5)} (表4)

表1. 厚生省DIC研究班の診断基準(1988年改訂)

I. 基礎疾患		得点
あり		1
なし		0
II. 臨床症状		
1) 出血症状 (注1)		
あり		1
なし		0
2) 臓器症状		
あり		1
なし		0
III. 検査成績		
1) 血清FDP値 (μg/mL)		
40 ≤		3
20 ≤ < 40		2
10 ≤ < 20		1
10 >		0
2) 血小板数 (・10 ³ /μL) (注1)		
50 ≥		3
80 ≥ > 50		2
120 ≥ > 80		1
120 <		0
3) 血漿フィブリノゲン濃度 (mg/dL)		
100 ≥		2
150 ≥ > 100		1
150 <		0
4) プロトロンビン時間		
時間比 (正常対照値で割った値)		
1.67 ≤		2
1.25 ≤ < 1.67		1
1.25 >		0
IV. 判定 (注2)		
1) 7点以上 DIC		
6点 DICの疑い (注3)		
5点以下 DICの可能性少ない		
2) 白血病その他注1に該当する疾患		
4点以上 DIC		
3点 DICの疑い (注3)		
2点以下 DICの可能性少ない		
V. 診断のための補助的検査成績 所見		
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性		
2) D-Dダイマーの高値		
3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値		
4) プラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体の高値		
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日以内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現		
6) 抗凝固療法による改善		
VI. 注1: 白血病及び類癌疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数及び出血症状の項は0点とし、判定はIV-2)に従う。		
注2: 基礎疾患が肝疾患の場合は以下のとおりとする。		
a. 肝硬変及び肝硬変に近い病態の慢性肝炎 (組織上小葉改良傾向を認める慢性肝炎) の場合には、得点から3点減点した上で、IV-1)の判定基準に従う。		
b. 劇症肝炎及び上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。		
注3: DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上を満たせばDICと判定する。		

Ⅶ. 除外規定

- 1) 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。
- 2) 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。

表2. 産婦人科におけるDICの診断基準

I. 基礎疾患	点 数
a. 常位胎盤早期剥離	
・子宮硬直、児死亡	[5]
・子宮硬直、児生存	[4]
・超音波断層所見及びCTG所見による早剥の診断	[4]
b. 羊水栓塞症	
・急性肺性心	[4]
・人工換気	[3]
・補助呼吸	[2]
・酸素放流のみ	[1]
c. DIC型後産期出血	
・子宮から出血した血液又は採血血液が低凝固性の場合	[4]
・2,000mL以上の出血 (出血開始から24時間以内)	[3]
・1,000mL以上2,000mL未満の出血 (出血開始から24時間以内)	[1]
d. 子 癇	
・子癇発作	[4]
e. その他の基礎疾患	[1]
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・無尿 (≤ 5 mL/hr)	[4]
・乏尿 (5 < ~ ≤ 20 mL/hr)	[3]
b. 急性呼吸不全 (羊水栓塞症を除く)	
・人工換気又は時々の補助呼吸	[4]
・酸素放流のみ	[1]
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える。	
・心 (ラ音又は泡沫性の喀痰など)	[4]
・肝 (可視黄疸など)	[4]
・脳 (意識障害及び痙攣など)	[4]
・消化管 (壊死性腸炎など)	[4]
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿及びメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	[4]
e. ショック症状	
・脈拍 ≥ 100/分	[1]
・血圧 ≤ 90mmHg (収縮期) 又は40%以上の低下	[1]
・冷汗	[1]
・蒼白	[1]
III. 検査項目	
・血清FDP ≥ 10 μg/mL	[1]
・血小板数 ≤ 10・10 ³ /mm ³	[1]
・フィブリノゲン ≤ 150mg/dL	[1]
・プロトロンビン時間 (PT) ≥ 15秒 (≤ 50%) 又はヘパラスチンテスト ≤ 50%	[1]
・赤血球 4 mm/15min 又は ≤ 15mm/hr	[1]
・出血時間 ≥ 5分	[1]
・その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例、AT-Ⅲ ≤ 18mg/dL 又は ≤ 60%、プレカリクレイン、α ₂ -PI、フィブリノゲン、その他の凝固因子 ≤ 50%)	[1]
※基礎疾患スコアは、各基礎疾患項目の中から、1項目のみ選択する。	
DIC判定: DIC診断基準により総得点が8点以上のもの。	

表3. 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準

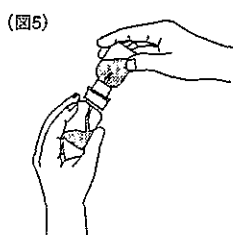
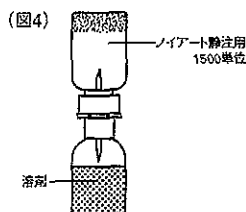
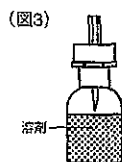
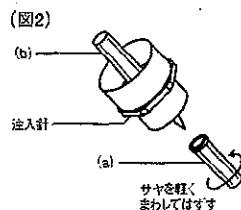
1. 血小板の減少 ・ 10・10 ³ /mm ³ ・ hypersplenismなどを除く、又は、急激な減少 (30%以上)
2. FDP増加 ・ 20 μg/mL
3. Paracoagulation test陽性
この3つを満足するものをDIC、2つを満足するものをDIC準 備状態と診断する。



表4. 新生児DICの診断基準

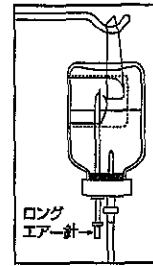
1. 基礎疾患の存在	
2. 出血傾向あるいは（及び）参考条項の存在	
3. 検査所見	スコア（点）
(1) 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	
(a) ≤ 15 , > 10	1
(b) ≤ 10	2
(2) フィブリノゲン (mg/dL)	
(a) ≤ 150 , > 100	1
(b) ≤ 100	2
(3) FDP (FDPL, $\mu\text{g/mL}$)	
(a) ≥ 10 , < 40	1
(b) ≥ 40	2
(3)' FDP (D-dimer, ng/mL)	
(a) ≥ 500 , $< 2,000$	1
(b) $\geq 2,000$	2
4. 参考条項	
(1) pH ≤ 7.2	
(2) PaO ₂ $\leq 40\text{mmHg}$	
(3) 直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$	
(4) 収縮期血圧 $\leq 40\text{mmHg}$	
1. 必須項目	
2. 必須項目	
3. 3点 DIC 疑診	
4点以上 DIC 確診	

ノイアート静注用1500単位の溶解法及び溶解液注入針の使い方



1. 溶剤瓶を室温程度に戻してください。
2. ノイアート静注用1500単位瓶及び溶剤瓶のゴム栓表面を消毒してください（図1）。
3. 溶解液注入針の保護サヤをまず片方（キャップホルダーの小さい方（a））だけ軽くまわしてはずします（図2）。
4. 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3）。
5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤ（b）を軽くまわしてはずし、ノイアート静注用1500単位瓶を倒立させて溶解液注入針をゴム栓の中央に真っすぐ深く刺入してください（図4）。
6. ついで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ノイアート静注用1500単位瓶の壁面に沿って流れ込むようにしてください（図5）。
7. 溶剤の移行が終わったら、溶解液注入針を溶剤瓶（空）とともに抜き取り、ノイアート静注用1500単位瓶をなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解してください。
8. この溶解液注入針はディスプレイザブルなので再使用しないでください。
9. 輸液セットを用いて点滴注射する場合：瓶針は溶解液注入針と同じ位置及びその付近に刺入すると液もれを起こすことがありますので離れた位置に刺入してください。

*ベネシス製品用 ロングエアー針の使用方法



1. ノイアート静注用1500単位瓶に輸液セットの瓶針を刺し、バイアルをさかさまにつるしておく。
2. ロングエアー針のフィルター部（通気部）を指で蓋をした状態のまま、ノイアート静注用1500単位瓶にまっすぐ差し込み、ロングエアー針の先端が液面上に出たことを確認してから、指をはなす。

点滴静注する際に、ロングエアー針の先端が液面上に出るように突き刺してご使用ください。（上図参照）

<注>

- ・市販の輸液セットなどに組み込まれた通気針は、針が短く先端が液面上に出ないため、点滴の際気泡を生じますので、添付のロングエアー針のご使用をおすすめします。
- ・ロングエアー針は溶解液注入針と同じ位置及びその付近に刺入すると液もれを起こすことがありますので離れた位置に刺入してください。
- ・包装袋が破損している場合は使用しないでください。
- ・ご使用は一回限りです。

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

G



貯 法：30℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間：検定合格日から2年
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品^(※1)
特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品^(※1)

血漿分画製剤 (血液凝固阻止剤)
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

献血ノンスロン®500注射用

献血ノンスロン®1500注射用

KENKETU NONTHRON®500 for injection

KENKETU NONTHRON®1500 for injection

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト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、製造工程において一定の不活化・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

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対しアナフィラキシー様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】

1. 組成

本剤は、人のアンチトロンビンⅢを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に各下記の成分を含有する。

成 分		献血ノンスロン 500注射用	献血ノンスロン 1500注射用
有効成分	人アンチトロンビンⅢ	500単位	1,500単位
添 加 物	L-グルタミン酸ナトリウム	100mg	300mg
	クエン酸ナトリウム	59mg	177mg
	塩化ナトリウム	41mg	123mg
添付溶解液：日本薬局方注射用水		10mL	30mL

本剤の主成分である人アンチトロンビンⅢは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

2. 製剤の性状

本剤は、白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の注射用水 (献血ノンスロン500注射用は10mL、献血ノンスロン1500注射用は30mL) で溶解したとき、1mL中に人アンチトロンビンⅢを50単位含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、そのpHは6.5～8.0、浸透圧比 (生理食塩液に対する比) は約1である。

【効能・効果】

◇先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向

◇アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)

【用法・用量】

本剤1瓶を添付の注射用水 (献血ノンスロン500注射用は10mL、献血ノンスロン1500注射用は30mL) で溶解し、緩徐に静注もしくは点滴静注する。〔溶解方法は末尾を参照してください。〕

◇先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向：

本剤1日1,000～3,000単位 (又は20～60単位/kg) を投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

◇アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群 (DIC)：アンチトロンビンⅢが正常の70%以下に低下した場合は、通常成人に対し、ヘパリンの持続点滴静注のもとに、本剤1日1,500単位 (又は30単位/kg) を投与する。

ただし、産科的、外科的DICなどで緊急処置として本剤を使用する場合は、1日1回40～60単位/kgを投与する。なお、年齢、体重、症状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) 出血検査等出血管理を十分行いつつ使用すること。

(2) ヘパリンの併用により出血を助長する危険性のある場合は本剤の単独投与を行うこと。

(3) DICの場合におけるヘパリンの1日持続点滴は、通常10,000単位が適当と考えられるが、臨床症状により適宜増減すること。ただし、1時間あたり500単位を超えないこと。

【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】

本剤の投与にあたっては、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、ヒト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-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。その後の製造工程である65℃、96時間の加熱処理及びウイルス除去作用による過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、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ショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので使用にあたっては、経過を十分観察すること。

(3) 本剤を、緊急措置以外にDICの治療に使用する場合にあたっては、患者のアンチトロンビンⅢ値が正常の70%以下に低下している場合においても、本剤の投与が医療上必要であると判断されたときに使用すること。

(4)本剤の使用にあたっては、少なくとも2日以上使用してその効果を判定し、使用の継続を判断すること。

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。(再審査対象外)

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様ショック(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2)}	発疹、蕁麻疹等
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等
消化器	嘔気、嘔吐
その他	悪寒、発熱、頭痛、胸部不快感、好酸球増多

注2)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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1)調製時：

- 1)他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- 2)本剤は、溶解後ただちに使用すること。
- 3)一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)投与時：

溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。

【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、本剤を投与した場合は、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、投与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】

献血ノンスロン500注射用

人ア：チクロンヒンⅢ	500単位	1瓶
溶解液(日本薬局方注射用水)	10mL	1瓶添付
溶解移注針		1本添付

献血ノンスロン1500注射用

人ア：チクロンヒンⅢ	1,500単位	1瓶
溶解液(日本薬局方注射用水)	30mL	1瓶添付
溶解移注針		1本添付

【DIC診断基準】

DICの診断にあたっては、下記のような診断基準が参考となる。

- ①厚生省DIC研究班「診断基準」表1¹⁾
- ②産婦人科におけるDICの診断基準「表2」²⁾
- ③消化器外科における重症感染症のDICの診断基準「表3」³⁾
- ④新生児急性DICの診断基準「表4」⁴⁾

【主要文献】

- 1)青木延雄，他：厚生省特定疾患「血液凝固異常症調査研究班」昭和62年度研究報告書，37，1988。
- 2)真木正博，他：産婦人科治療，50(1)，119，1985。
- 3)上林純一，他：厚生省特定疾患「汎発性血管内血液凝固症調査研究班」昭和55年度業績集報告「汎発性血管内凝固症Ⅳ」，61，1981。
- 4)Shirahata A., et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (Abe T., et al. ed.), Tokyo; Univ. of Tokyo Press, 277, 1983。
- 5)大治太郎，他：日本新生児学会雑誌，23(3)，758，1987。

【文献請求先】

日本製薬株式会社 信頼性保証部
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

表1 厚生省のDIC診断基準(1988年改訂)¹⁾

I. 基礎疾患		得点
あり		1
なし		0
II. 臨床症状		
1) 出血症状(注1)		
あり		1
なし		0
2) 臓器症状		
あり		1
なし		0
III. 検査成績		
1) 血清FDP値($\mu\text{g/mL}$)		
$40 \leq$		3
$20 \leq < 40$		2
$10 \leq < 20$		1
$10 >$		0
2) 血小板数($10^3/\mu\text{L}$)(注1)		
$50 \geq$		3
$80 \geq > 50$		2
$120 \geq > 80$		1
$120 <$		0
3) 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)		
$100 \geq$		2
$150 \geq > 100$		1
$150 <$		0
4) プロトロンビン時間 時間比(正常対照値で割った値)		
$1.67 \geq$		2
$1.25 \leq < 1.67$		1
$1.25 >$		0
IV. 判定(注2)		
7点以上	DIC	
6点	DICの疑い(注3)	
5点以下	DICの可能性少ない	
2) 白血病その他注1に該当する疾患		
4点以上	DIC	
3点	DICの疑い(注3)	
2点以下	DICの可能性少ない	
V. 診断のための補助的検査成績、所見		
1) 可溶性フィブリンモノマー陽性		
2) D-Dダイマーの高値		
3) トロンビン・アンチトロンビンIII複合体の高値		
4) プラスミン・ α_2 プラスミンインヒビター複合体の高値		
5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現。とくに数日内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現。		
6) 抗凝固療法による改善。		
VI. 注1: 白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はIV-2)に従う。		
注2: 基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。		
a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎)の場合には、得点から3点減点した上で、IV-1)の判定基準に従う。		
b. 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。		
注3: DICの疑われる患者でV. 診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する。		
VII. 除外規定		
1. 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。		
2. 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。		

表2 産婦人科DICの診断基準²⁾

I. 基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剥離	5
・子宮硬直、児死亡	4
・子宮硬直、児生存	4
・超音波断層所見およびCTG所見による早剥の診断	4
b. 羊水塞栓症	4
・急性肺性心	3
・人工換気	2
・補助呼吸	1
・酸素放流のみ	1
c. DIC型後産期出血	4
・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合	3
・2,000 mL以上の出血(出血開始から24時間以内)	1
・1,000 mL以上2,000 mL未満の出血(出血開始から24時間以内)	1
d. 子癇	4
・子癇発作	1
e. その他の基礎疾患	1
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	4
・無尿($\leq 5 \text{ mL/hr}$)	3
・乏尿($5 < \leq 20 \text{ mL/hr}$)	3
b. 急性呼吸不全(羊水塞栓症を除く)	4
・人工換気または時々補助呼吸	1
・酸素放流のみ	1
c. 心、肝、脳、消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える	4
・心(ラ音または泡沫性の喀痰など)	4
・肝(可視黄疸など)	4
・脳(意識障害および痙攣など)	4
・消化管(壊死性腸炎など)	4
d. 出血傾向	4
・肉眼的血尿およびメレナ、紫斑、皮膚粘膜、歯肉、注射部位などからの出血	4
e. ショック症状	1
・脈拍 ≥ 100 分	1
・血圧 $\leq 90 \text{ mmHg}$ (収縮期)または40%以上の低下	1
・冷汗	1
・蒼白	1
III. 検査項目	
・血清FDP $\geq 10 \mu\text{g/mL}$	1
・血小板数 $\leq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$	1
・フィブリノゲン $\leq 150 \text{ mg/dL}$	1
・プロトロンビン時間(PT) ≥ 15 秒($\geq 50\%$)またはヘパプラスチンテスト $\geq 50\%$	1
・赤沈 $\leq 4 \text{ mm/15min}$ または $\leq 15 \text{ mm/hr}$	1
・出血時間 ≥ 5 分	1
・その他の凝固・線溶・キニン系因子(例: ATR-III $\leq 18 \text{ mg/dL}$ または $\leq 60\%$ 、フレカリクレイン、 α_2 -PI、プラスミノゲン、その他の凝固因子 $\leq 50\%$)	1

注. 基礎疾患については該当するものもつたけ通り、臨床症状および検査成績については該当するものもつたけ通り、スコアを総和する。8点以上がDICと判定される。



表3 消化器外科における重症感染症のDICの診断基準³⁾

1. 血小板の減少
 $<10 \times 10^4 \text{ mm}^3$ (hypersplenismなどを除く)
 または急激な減少 (30%以上)
2. FDP増加
 $>20 \mu\text{g/mL}$
3. Paracoagulation test陽性

この3つを満足するものをDIC、2つを満足するものをDIC準備状態と診断する。

表4 新生児DICの診断基準^{4,5)}

1. 基礎疾患の存在
2. 出血傾向あるいは(および)参考条項の存在
3. 検査所見

(1) 血小板数 ($10^4 \mu\text{L}$)	スコア(点)
a) $\leq 15 \sim 10$	1
b) ≤ 10	2
(2) フィブリノゲン (mg/dL)	
a) $\leq 150 \sim 100$	1
b) ≤ 100	2
(3) FDP (FDP L, $\mu\text{g/mL}$)	
a) $\leq 10 \sim 40$	1
b) ≥ 40	2
(3) FDP (D-dimer, ng/mL)	
a) $\geq 500 \sim 2,000$	1
b) $\geq 2,000$	2

4. 参考条項

- (1) pH ≤ 7.2
- (2) PaO₂ $\leq 40 \text{ mmHg}$
- (3) 直腸温 $\leq 34^\circ\text{C}$
- (4) 収縮期血圧 $\leq 40 \text{ mmHg}$

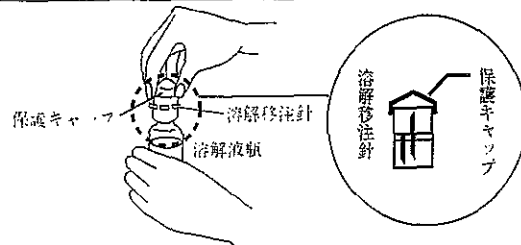
1. 必須項目
2. 必須項目
3. (1)、(2) 及び FDP (3) 又は (3') の総和で診断する。
 3点 : DIC疑診
 4点以上 : DIC確診

献血 ノンスロン[®]500注射用 及び 献血 ノンスロン[®]1500注射用の溶解方法

製品瓶内は陰圧になっていますので、下記の手順に従って溶解してください。

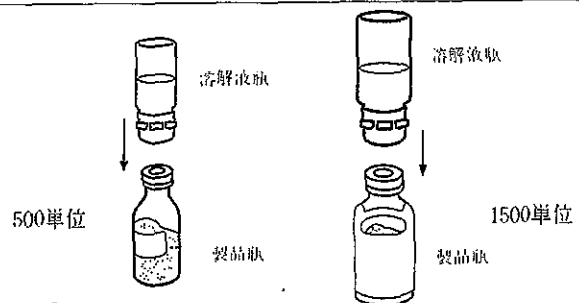
1. 製品瓶、溶解液瓶のプラスチックキャップをはずし、ゴム栓表面を消毒してください。
2. 溶解移注針(以下移注針)の保護キャップのついている側を上にし、針を溶解液瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込みます。

必ず溶解液瓶に先に刺し込んでください。製品瓶に先に刺し込むと陰圧が破壊され、溶解液がうまく移行しなくなります。

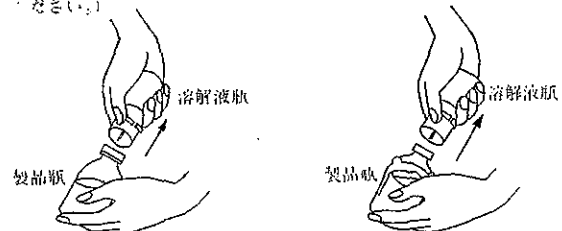


※3. 移注針の保護キャップをはずし、溶解液瓶を移注針ごと逆さにし、製品瓶のゴム栓にまっすぐ垂直に深く刺し込むと溶解液が製品瓶内に移行します。

溶解液の移行中に瓶が倒れると溶解液が製品瓶内に移行しなくなることがありますので、ご注意ください。

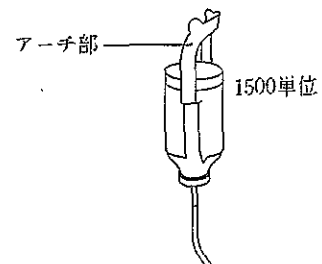


4. 溶解液の移行が終了したら、移注針を持って溶解液瓶と一緒に引き抜きます。(移注針はテリスガーサフルですので再使用しないでください。)



5. 製品瓶を泡立てないようにゆるやかに揺り動かして、完全に溶解してください。

6. 献血 ノンスロン[®]1500注射用は、ラベルのアーチ部を吊り具としてご使用ください。



この製品は献血血液から製造されています。

※
 製造販売元 **日本製薬株式会社**
 東京都千代田区京神田一丁目9番8号

販売 **武田薬品工業株式会社**
 大阪府中央区道修町四丁目1番1号

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存
有効期間：自家試験合格の日から3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^{※1)}

注射用**アナクト[®]C** 2,500単位 **献血**

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人活性化プロテインC

Anact[®]C

承認番号	21200AMZ00565
薬価収載	2000年11月
販売開始	2001年1月
効能追加	2006年10月 (電撃性紫斑病)
国際誕生	2000年9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」の項参照）

※1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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	溶解後の1 mL中の含量
有効成分	活性化プロテインC 500単位
添 加 物	人血清アルブミン 25mg
	クエン酸ナトリウム水和物 5.9mg
	グリシン 5 mg
	塩化ナトリウム 7 mg

本剤の有効成分である活性化プロテインC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。

本剤は製造工程において、ヒトの血液由来成分（トロンビン、採血国：日本、採血方法：献血）及びマウスハイブリドーマ細胞株由来成分（抗プロテインCモノクローナル抗体）を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色から淡黄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な液剤となる。

pH：6.7～7.3

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

先天性プロテインC欠乏症に起因する次の疾患

(1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓症

※※(2) 電撃性紫斑病

【用法・用量】

※※(1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓症：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常1日に活性化プロテインC 200～300単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する。

※※(2) 電撃性紫斑病：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

〈投与1日目〉

活性化プロテインC 100単位/kg体重を緩徐に静脈内投与し、その後、600～800単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

〈投与2日目以降〉

1日に活性化プロテインC 600～900単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤は、アミノ酸類の輸液と混合すると、添加されている抗酸化剤により活性化プロテインC活性の顕著な低下が認められるので、抗酸化剤（亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）が添加されている製剤と混合しないこと。

※※(2) 本剤を静脈内投与する場合には2～3 mL/分の速度で緩徐に投与すること。

※※(3) 症状の改善が認められた後、再発・再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を考慮すること。

※※(4) 本剤の臨床試験において、6日間を超えた投与経験はない。

【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) 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、ヒトの血液を原材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、ヒトハルボウイルス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。

(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は否定できないので、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は否定できない。〕

(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 ダルテパリンナトリウム 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】¹⁾

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】²⁾

※※(1)深部静脈血栓症、急性肺血栓症

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/日を点滴静脈内投与、2～6日目は600～900単位/kg体重/日を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³⁾。

【薬効薬理】

1. 抗凝固作用⁴⁾

本剤は、トロンビ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⁵⁾

本剤は、血小板におけるトロンビ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⁶⁾

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⁷⁾

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、急性肺血栓塞栓症

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）5 mL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)

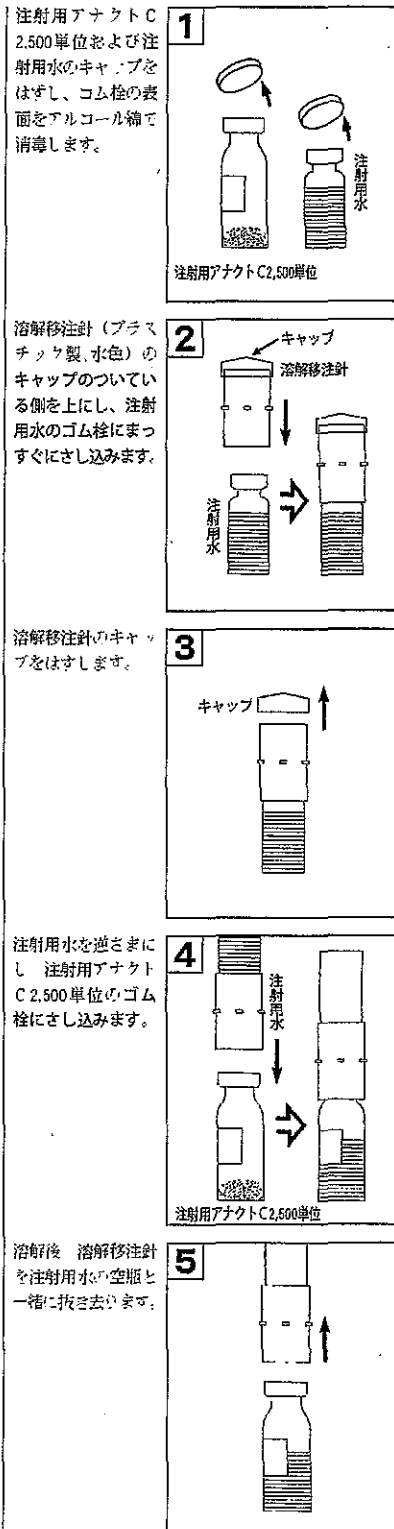
【文献請求先】

財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部学術第一課
〒860-8568 熊本市大塚一丁目6番1号

☎096(345)6500

【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

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：自家試験合格の日から3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^{注1)}

注1) 注意—医師等の処方せんにより
 使用すること

注射用 **アナクトC** 2,500単位 **献血**

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人活性化プロテインC

Anact[®]C

承認番号	21200AMZ00565000
薬価収載	2000年11月
販売開始	2001年1月
効能追加	2006年10月 (電撃性紫斑病)
国際誕生	2000年9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」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	溶解後の1 mL中の含量
有効成分	活性化プロテインC 500単位
添 加 物	人血清アルブミン 25mg
	クエン酸ナトリウム水和物 5.9mg
	グリシン 5 mg
	塩化ナトリウム 7 mg

本剤の有効成分である活性化プロテインC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。

本剤は製造工程において、ヒトの血液由来成分（トロンビン、採血国：日本、採血方法：献血）及びマウスハイブリドーマ細胞株由来成分（抗プロテインCモノクローナル抗体）を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色から淡黄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な液剤となる。

pH：6.7～7.3

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

※※【効能・効果】

先天性プロテインC欠乏症に起因する次の疾患

- (1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓症
- (2) 電撃性紫斑病

※※【用法・用量】

(1) 深部静脈血栓症、急性肺血栓症：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常1日に活性化プロテインC 200～300単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜減量する。

(2) 電撃性紫斑病：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

〈投与1日目〉

活性化プロテインC 100単位/kg体重を緩徐に静脈内投与し、その後、600～800単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

〈投与2日目以降〉

1日に活性化プロテインC 600～900単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

(1) 本剤は、アミノ酸類の輸液と混合すると、添加されている抗酸化剤により活性化プロテインC活性の顕著な低下が認められるので、抗酸化剤（亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）が添加されている製剤と混合しないこと。

(2) 本剤を静脈内投与する場合には2～3 mL/分の速度で緩徐に投与すること。

(3) 症状の改善が認められた後、再発・再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を考慮すること。

(4) 本剤の臨床試験において、6日間を超えた投与経験はない。

【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) 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、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%以下の場合は、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、ヒトバロウイルス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 ダルテパリンナトリウム 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2～6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、トロンビ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ビ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、急性肺血栓塞栓症

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）5 mL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】

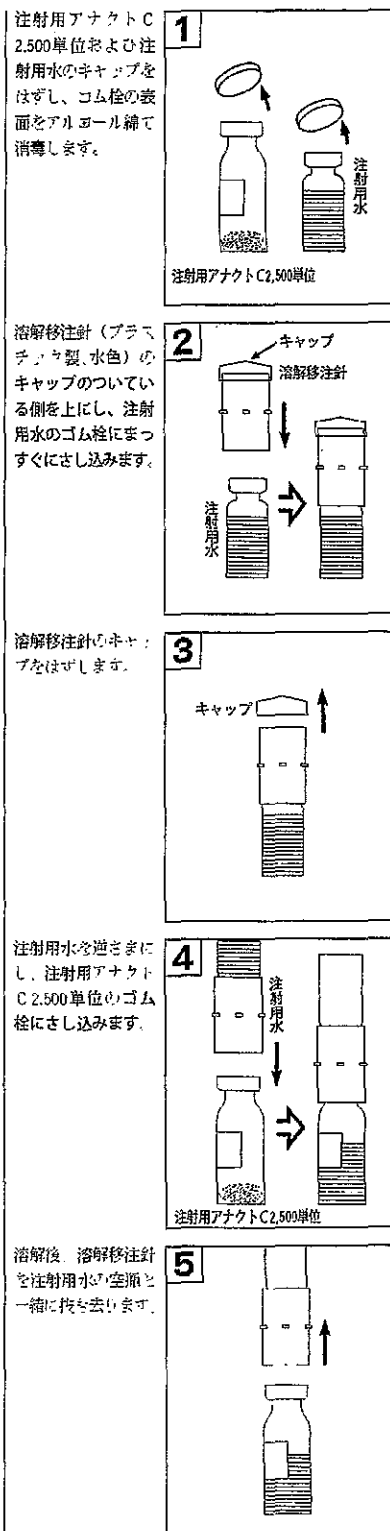
帝人ファーマ株式会社 学術情報部

〒100-8585 東京都千代田区千代田 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 製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

東京都千代田区千代田 2丁目1番1号

※2006年11月改訂（第8版）

※2006年7月改訂（第7版）

貯 法：凍結を避けて10℃以下で保存すること。

有効期間：国家検定合格の日から2年間

（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱
に表示してある。）



日本標準商品分類番号
876343

	250単位	500単位	1000単位
承認番号	20300AMZ00665000	20300AMZ00666000	20300AMZ00667000
薬価収載	1991年8月	1991年8月	1991年8月
販売開始	1992年3月	1992年3月	1992年3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^注

クロスエイトM 250
クロスエイトM 500
クロスエイトM 1000

注)注意一医師等の処方せんにより使用すること

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」

CROSS EIGHT M

本剤は、献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査、製造工程におけるウイルス除去・不活化等の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。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

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含む。

成 分	クロスエイトM 250	クロスエイトM 500	クロスエイトM 1000	備 考
有効成分	人血液凝固第Ⅷ因子 250単位	500単位	1000単位	採血国：日本 採血方法：献血
添 加 物	塩化ナトリウム	88mg	88mg	88mg
	塩化カルシウム	6mg	6mg	6mg
	マクロゴール4000	10mg	10mg	10mg
	人血清アルブミン	100mg	100mg	100mg
	ヒスチジン	78mg	78mg	78mg
添付溶解液	「日局」注射用水	10mL	10mL	10mL

本剤は製造工程の一部であるイムノアフィニティークロマトグラフィー工程でマウスモノクローナル抗体を固定化した樹脂を用いている。このモノクローナル抗体を産生させるマウスハイブリドーマ細胞株の培養培地成分として、ヒトの血液由来成分（ヒトトランスフェリン、採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシの血液、脾臓及び肝臓由来成分を使用している。

2. 製剤の性状

外観は白色～微黄色の乾燥製剤であり、添付の溶解液で溶解した場合、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（生理食塩液に対する比）：約1.2

【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。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液10mLで溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、1分間に5mLを超える注射速度は避けること。用量は通常、1回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。

<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】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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必要とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得よう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1及びHIV-2)、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (HTLV-1) 及びヒトパルボウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能 (ALT (GPT)) 検査に適合したものである。さらに、HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-RNAについてのブールした試験血漿を用いた核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6ヵ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。
- また、製造工程では、TNBP・オクトキシノール9処理によりウイルスを不活化し、イムノアフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー及びウイルス除去膜による過処理でウイルスを除去している。
- さらに、添加物として用いた人血清アルブミンの製造においては上記の原料血漿を使用し、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化したうえ、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。
- 本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。
- 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除去・不活化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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には排除できないので、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は排除できないので、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に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) 頻回輸注した場合、ときに患者の血清中に血液凝固第Ⅳ因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (4) 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は否定できないので観察を十分に行うこと。
- (5) 本剤の製造工程の一部であるイムノアフィニティークロマトグラフィー工程でマウスモノクローナル抗体を固定化した樹脂を用いているが、このモノクローナル抗体を産生させるマウスハイブリドーマ細胞株の培養培地成分として米国産ウシ血液、脾臓及び肝臓由来成分を使用している。ウシ由来成分による伝達性海綿状脳症 (TSE) の伝播リスクは、ウシ原材料の慎重な選択、モノクローナル抗体精製工程及び本剤の製造工程におけるTSE病原因子の除去等により低減化される。本剤の投与によりTSEが伝播したとの報告はない。これらのことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクを完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。

3. 副作用

申請時の臨床試験において血友病A患者16例のうち止血効果判定の得られなかった1例を除いた15例に対し、6ヵ月間212回の出血エピソードに本剤が306回投与されたが、観察期間中副作用は認められなかった。¹⁾

(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

副作用の種類	類 度 不 明
過 敏 症 ^{注)}	発熱、蕁麻疹、顔面紅潮等
消 化 器	悪心、嘔吐、腹痛等
精神神経系	倦怠感、異和感、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) このような症状が発現した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²⁾が起こる可能性がある。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時 :

- 1: 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: 他剤との混合注射をしないこと。

(2) 投与時 :

- 1: 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁してい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: 残液は使用しないこと。

(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: 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

7. その他

本剤は、フォンビルブランド因子をほとんど含んでいない。

【薬物動態】¹⁾

血友病A患者6例に本剤50単位/kgを目標として投与した時、血液凝固第Ⅷ因子の生体内回収率は平均64.5%、血中半減期は平均15.1時間であった。また、1.0BU/mLのインヒビターを有している1例を除外した回収率は平均66.2%、血中半減期は平均15.3時間であった。

【臨床成績】¹⁾

<止血効果>

血友病A患者16例のうち止血効果判定の得られなかった1例を除いた15例に対し、6ヵ月間212回の出血エピソードに本剤が306回投与された。投与毎の有効率は有効以上で86.6%、やや有効以上で95.4%であった。

また、1出血エピソード毎の有効率は有効以上で92.9%、やや有効以上で100%であった。

【薬効・薬理】²⁾

1. 作用機序

血液凝固第Ⅷ因子は活性化血液凝固第Ⅸ因子、リン脂質(血小板第3因子)、Ca²⁺と複合体を形成して血液凝固第Ⅹ因子を活性化し、血液の凝固を促進する。

2. 薬理作用

本剤をin vitroで第Ⅷ因子欠乏血漿に添加すると、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が短縮し、凝固能補正効果が認められた。

1 出血エピソード毎の止血効果(出血部位別)

出血部位	止血効果					計 (%)	有効率 (有効以上) (%)
	著効	有効	やや有効	無効	悪化		
関節	113	50	8	0	0	171 (80.7)	95.3
筋肉	10	8	4	0	0	22 (10.4)	81.8
歯肉	3	0	0	0	0	3 (1.4)	84.2
皮下	5	2	2	0	0	9 (4.2)	
鼻出血	3	0	0	0	0	3 (1.4)	
関節・鼻出血 (同時出血)	0	2	1	0	0	3 (1.4)	
筋肉・鼻出血 (同時出血)	0	1	0	0	0	1 (0.5)	
計	134	63	15	0	0	212	
有効率(%)	92.9						
	100.0						

【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その名称(販売名)、製造番号、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】

クロスエイトM 250 (250単位) 1バイアル「日局」注射用水10mL付

クロスエイトM 500 (500単位) 1バイアル「日局」注射用水10mL付

クロスエイトM1000 (1000単位) 1バイアル「日局」注射用水10mL付

【主要文献】

1) 藤巻道男他: モノクローナル抗体精製第Ⅷ因子濃縮製剤(RCG-11)の臨床試験成績、基礎と臨床、26、1109-1129、1992。

2) 青木延雄、岩永貞昭編: 凝固・線溶・キニン、中外医学社、1979。

【文献請求先】

日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課

〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号

TEL 03-5733-8226

FAX 03-5733-8235

<参考: 血友病Aに対する標準投与量¹⁾>

補充療法で投与される凝固因子量は、出血の状態に応じて血中の凝固因子を必要なレベルにまで上げて維持することを目標とする。1回の投与量は体重を基準に決定し、かつ1日の投与回数は生体内半減期を考慮して決定する。また、投与期間は出血の状況に応じて決定する。

1. 投与量

投与凝固因子量と血中凝固因子レベルの上昇期待値は、正常値を100%とすると一般に次の式で示される。

$$\text{血中第Ⅷ因子上昇期待値(\%)} = \frac{\text{輸注凝固因子量(単位)}}{\text{体重(kg)}} \times 2^{n-1}$$

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

初期の投与量は以上であるが、2、3回目の投与量は凝固因子の生体内半減期を考慮して決定する。追加する際には初期投与量の約2/3を投与する。

また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増量して投与しなければならない。ただし高単位インヒビターの症例(high responder)については、血液凝固第Ⅷ因子製剤による止血管理が不可能な場合がある。この場合には他の治療法(例えば活性型プロトロンビン複合体製剤などによるバイパス療法)を適切に行う必要がある。第Ⅷ因子1単位を中和するインヒビターは約2単位と言われている。

インヒビター活性の中和に要する第Ⅷ因子力価(単位)

$$= \text{血漿インヒビターの活性値(単位 mL}^{-1} \times \text{体重 kg)} \times 25$$

※1 Ht35%で2、Ht25%で1.7、Ht45%で2.4になる。一般には2を用いている。

※2 正常人新鮮フル血漿と被検患者血漿を等量混合し、37℃、2時間反応させた後、混合液の第Ⅷ因子活性を測定し、正常血漿中の第Ⅷ因子活性を50%破壊する力価を1Bethesda単位/mLと定義している。¹²⁾

2. 投与回数及び投与期間

生体内半減期から考慮して、血友病Aで大手術、頭蓋内出血のような場合には1日3回、関節出血の場合には1日1～2回投与する。出血し始めてから4時間以内に治療を開始すれば1/2～1/3の投与量ですむ場合が多い。従って速やかに治療を開始することが重要である。

補充療法の基準を表に示した。

表1 血友病A患者出血時の補充療法基準^{†3}

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 期 与 間 (日)
頭蓋内出血		80以上	40以上	2	40	20	1	7
筋肉出血 吐血・下血 喀血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	80	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1～2	20	10	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. 本基準は第Ⅷ因子インヒビター保有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発症については注意深く観察し、必要に応じて減量する。

表2 血友病A患者手術時の補充療法基準^{†3}

		第 1 日		第2~3日	第4~7日	第8~14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みられる場合、補充療法を行う。

1. 手術時に大手術の際は予め試験投与により、血中回収率を測定する。
2. 手術における補充療法の目的は術前、術後にかけて十分な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ようにする。
4. 手術侵襲の大小、術創の性状、術後の経過によって投与期間を適宜延長させる。
5. 高度肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量投与する場合に注意を要する。

<参考文献>

- † 1. 垣下第三：補充療法，月刊薬事，26，2531-2536，1984。
- † 2. Kasper, C. K., et al.: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb. Diath. Haemorrh., 34, 869-872, 1975.
- † 3. V. 血液凝固因子及び血液凝固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，pp.185-195。



**2007年10月改訂(第12版)D8
*2005年4月改訂

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)

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、においはない。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：

1. 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。

2. 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】

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) 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-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- α -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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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血栓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Ⅳ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、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、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.Ⅷ：C	92.8	15.0
von Willebrand病	5	RCof	102	19.3
	ⅡA型		73.1	31.2
	ⅡB型		200	16.4
	ⅡC型		96.5	7.3
	Ⅲ型		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、フィルタラン、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. 上森 薫 他：社内資料

** 2. 文献請求先

株式会社ベネシス 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 0120-133-180

〔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

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

（※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。

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

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			
		血中因子濃度目標値(%)	1回投与量(U/kg)	1日投与回数を(回/日)	血中因子濃度目標値(%)	1回投与量(U/kg)	1日投与回数を(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 咯血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	80	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1～2	20	10	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保有患者には適用されない。

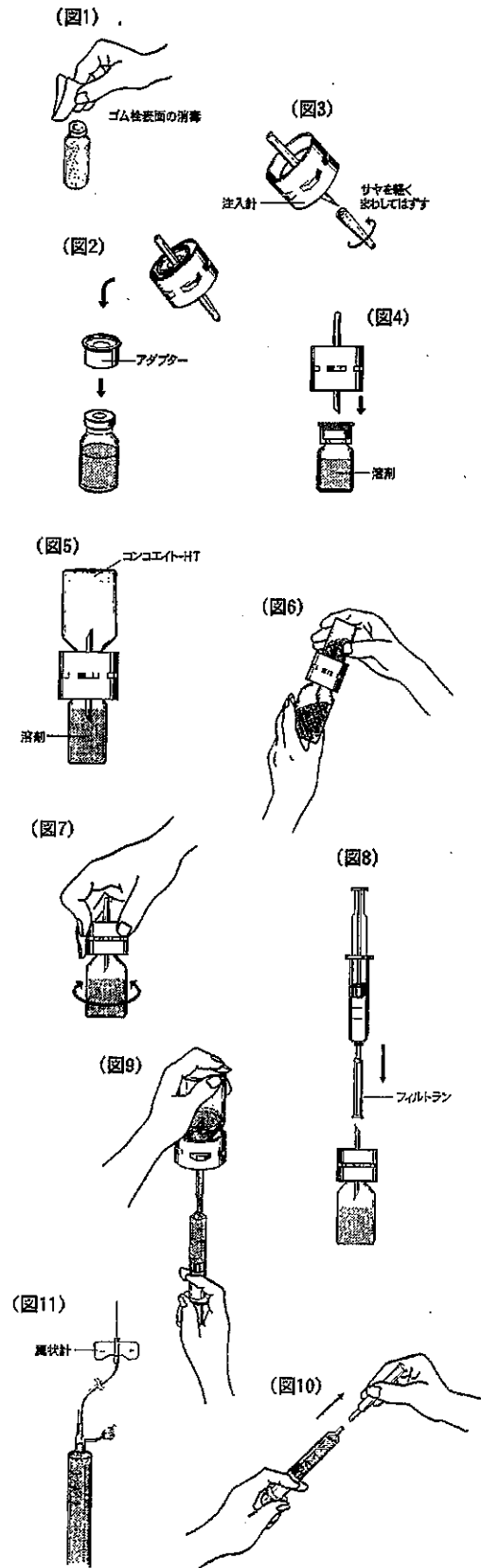
2. 高度の肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量頻回投与する場合、血栓症又はDIC発症について注意深く観察し、必要に応じて減量する。
〔安部 英：血液凝固因子及び血液阻害物質に関する研究、厚生省血液研究事業：昭和56年度研究報告集、p.185〕



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○印の箇所にも真っすぐ深く刺入してください(図5)。
- ⑦ついで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

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	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

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

※主査・医師等の処方せんに
 より使用すること

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 フォンビルブランド因子（RCof）として	25単位 40単位
添加物	人血清アルブミン	20mg
	グリシン	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：1～2（生理食塩液に対する比）

【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。
- フォンビルブランド病患者に対し、血漿中のフォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

本剤250単位あたり添付の溶剤（日局注射用水）10mL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。

フォンビルブランド病に用いる場合は、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）

- 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) 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等に対して説明し、その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。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は否定できないので、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は排除できないので、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¹⁾²⁾。

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¹⁾²⁾(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	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		114.5	25.6
	II A型		132.1	16.1
	II B型		101.5	16.4
	III 型		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	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、同時にマル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（日局注射用水10mL、溶解液注入針、フィルター付シリンジ、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、フィルター付シリンジ、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、フィルター付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付）

【主要文献】

1. 安部 英ほか：臨床と研究 62 (11) 3640, 1985
2. 斎藤英彦ほか：基礎と臨床 27 (2) 579, 1993
3. 大橋高明：化血研内部資料
4. 領田博之ほか：基礎と臨床 26 (6) 2461, 1992
5. 安部 英ほか：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】

財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部学術第一課
〒860-8568 熊本市大塚一丁目6番1号
☎096(345)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 咯血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症 80 軽症 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 40 軽症 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。

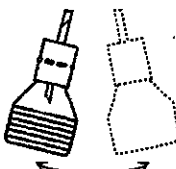
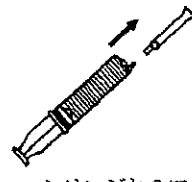
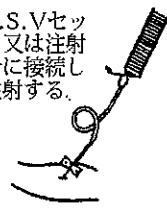
血友病A患者手術時の補充療法基準⁵⁾

		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 ^{a)}		
	投与量 (U/kg)	20		15 ^{b)}		
	回数 (回/日)	1		1 ^{c)}		

*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、殊に大手術の際は予め試験投与により、血中回収率を測定する。
- (2)手術における補充療法の目的は術前、術後にかけて十分な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、術創の性状、術後の経過によって投与期間を適宜延長または短縮させる。
- (5)高度肝障害その他で血栓形成傾向のある患者に大量投与する場合に注意を要する。

【溶解方法】

1  溶解液注入針のキャップを外す。	2  まず、溶解液バイアルのゴム栓を消毒した後、その中央部分に注入針を真直ぐ刺入する。	3  次にコンファクトFバイアルのゴム栓を消毒した後、必ずゴム栓中央部分に真直ぐ刺入する。	4  上下を反対にする。	5  溶解液注入後、溶解液注入針をコンファクトFバイアル側に残したまま、空の溶解液瓶を抜き取る。
6  キャップをはめ、振子を振るようによろりと振盪し、できるだけ泡立てないようにして完全に溶解する。 	7  キャップを外したのランフィルシリンジをコンファクトF容量分、シリンジを引、そのまま溶解液注入針部に深く差し込み、押子を押す。	8  コンファクトFバイアルを倒立させ、シリンジにコンファクトFを取り出す。	9  シリンジからフィルトランを抜き取る。	10  P.S.Vセット又は注射針に接続し注射する。

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
8 7 6 3 4 3

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

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

※※処方せん医薬品
（※※処方せん医薬品は、医師等の処方せんに
より使用すること）

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

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
	フォンビルブランド因子（RCof）として	40単位
添 加 物	人血清アルブミン	20mg
	グリシン	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：1～2（生理食塩液に対する比）

【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。
- フォンビルブランド病患者に対し、血漿中のフォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

本剤250単位あたり添付の溶剤（日局注射用水）10mL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。

フォンビルブランド病に用いる場合は、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）

- 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) 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が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。

- 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抗体及び抗HIV-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。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とおりである^{1,2)}。

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^{1,2)}(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^{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	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		114.5	25.6
	II A型		132.1	16.1
	II B型		101.5	16.4
	III 型		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	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、同時にマル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 (日局注射用水10mL、溶解液注入針、フィルトレーン付シリンジ、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、フィルトレーン付シリンジ、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、フィルトレーン付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

【主要文献】

1. 安部 英ほか：臨床と研究 62 (1) 3640, 1985 [CON00301]
2. 斎藤英彦ほか：基礎と臨床 27 (2) 579, 1993 [CON00433]
3. 大橋高明：化血研内部資料 [DIR930005]
4. 領田博之ほか：基礎と臨床 26 (6) 2461, 1992 [CON00429]
5. 安部 英ほか：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〉

アステラス製薬株式会社 営業本部 D1 センター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
電話 (03) 3244-6500

【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	重症	80	40	40	20	1	4
吐血・下血							
喀血	軽症	40	20	20	10	1	2
血尿							
控創・挫傷	重症	40	20	1~2			
穿刺							
関節内出血	重症	40	20	1~2			
歯肉出血							
口腔内咬傷	軽症	20	10	1~2			
鼻出血							
表在性創傷	重症	40	20	1~2			
打撲							
運動療法	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。

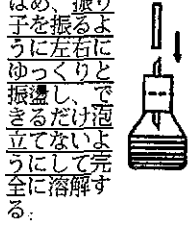
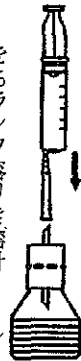
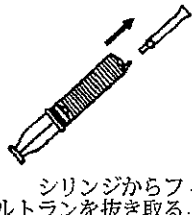
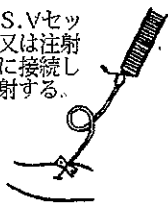
血友病 A 患者手術時の補充療法基準⁵⁾

		第 1 日		第 2 ~ 第 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、殊に大手術の際は予め試験投与により、血中回収率を測定する。
- (2)手術における補充療法の目的は術前、術後にかけて十分な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、術創の性状、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大量投与する場合に注意を要する。

【溶解方法】

1  溶解液注入針のキャップを外す。	2  まず、溶解液バイアルのゴム栓を消毒した後、その中央部分に注入針を真直ぐ刺入する。	3  次にコンファクトFバイアルのゴム栓を消毒した後、必ずゴム栓中央部分に真直ぐ刺入する。	4  上下を反対にする。	5  溶解液注入後、溶解液注入針をコンファクトFバイアル側に残したまま、空の溶解液瓶を抜き取る。
6  キャップをはめ、振り子を振るよう^に左右にゆっくりと振盪し、できるだけ泡立てないよう^にして完全に溶解する。	7  キャップを外したのランフィルシリンジをコンファクトFシリンジをそのまま溶解液注入針部に深く差し込み、押子を押し込む。	8  コンファクトFバイアルを倒立させ、シリンジにコンファクトFを取り出す。	9  シリンジからフィルトランを抜き取る。	10  P.S.Vセット又は注射針に接続し注射する。

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

◆◆販売

アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

©1981 002-14
C01614201

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)

クリスマス[®]-M

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子

Christmassin[®]-M

献血

	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
	クエン酸ナトリウム水和物	20mg
	塩化ナトリウム	30mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
性状・制形	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、1 mL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ぼ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	4 mL
		10 mL
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4 mL(400単位製剤)あるいは10 mL(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-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、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、ろ過膜処理(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、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。
- ④ アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。

- (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Ⅸ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	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、 $69.0 \pm 20.1\%$ 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、なかでも活性型第Ⅸ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(日局注射用水4mL)添付
クリスマシン-M 1,000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、フィルトレーン、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 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、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○印の箇所真っすぐ深く刺入
してください(図5)。
- ⑦ついで溶剤瓶が上になるように逆転してください。
液が流れ始めたな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。



此

田辺三菱製薬株式会社
大阪府中央区道修町3-2-10



製造販売元

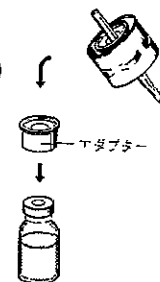
元販売店
株式会社ベネシス

大阪市中央区平野町2-6-9

(圖 1)



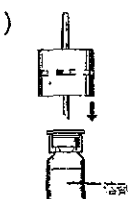
(圖 2)



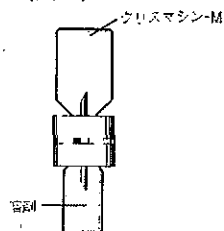
(圖 3)



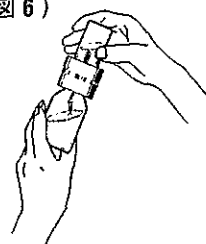
(圖 4)



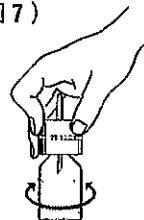
(圖 5)



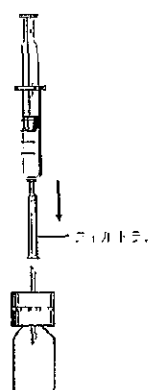
(圖 6)



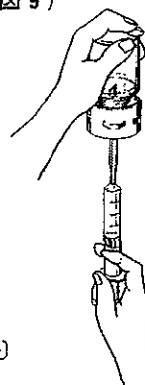
(圖 7)



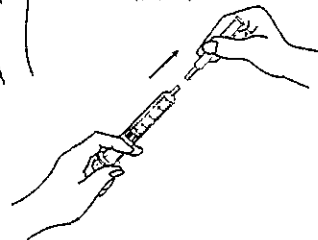
(圖 8)



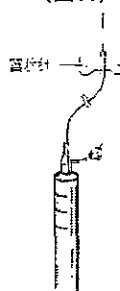
(图 9)



(圖10)



(图11)



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

日本標準商品分類番号
876343

特定生物由来製品
指 定 医 薬 品
※処方せん医薬品
心臓・医師等の処方せんに
より使用すること

血漿分画製剤
ノバクト[®]M
生物学的製剤基準
乾燥濃縮人血液凝固第IX因子
Novact[®]M

献血

承認番号	20300AMZ00763
薬価収載	1991年11月
販売開始	1992年4月
再審査結果	2002年9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」の項参照）

【組成・性状】

※※1. 組成

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

成 分		溶解後1mL中の 含 有 量
有 効 成 分	血液凝固第IX因子	50単位
添 加 物	人血清アルブミン	20mg
	クエン酸ナトリウム	5.9mg
	グリシン	5mg
	塩化ナトリウム	7mg

本剤の有効成分である血液凝固第IX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。また、本剤は製造工程において、マウスハイブリドーマ細胞株由来成分（抗血液凝固第IX因子モノクローナル抗体）及びブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色ないし淡黄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ほとんど透明な液剤となる。

pH：6.4～7.4

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【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】

本剤を日本薬局方注射用水5mL（250単位製剤）、10mL（500単位製剤）あるいは20mL（1,000単位製剤）で溶解し、通常1回血液凝固第IX因子500～1,000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〉

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】

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が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抗体及び抗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。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。その後の製造工程であるイムノアフィニティクロマトグラフィー及び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)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。

(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生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104例中1例(0.96%)に3件副作用が認められ、その内訳は蕁麻疹、嘔吐、顔面潮紅であった。

(再審査終了時)

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様症状：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、顔面潮紅、蕁麻疹等
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：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ところへ保管すること。
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】

全国14施設、20症例の血友病B患者を対象とした臨床試験において、本剤の生体内回収率は84.3%、血中半減期は24.0時間であった¹⁾。

【臨床成績】

血友病B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った¹⁾。

施設数	症例数	出血回数	投与回数	有効率(%)
21	21	223	263	222/223(99.6)

【薬効薬理】

本剤をin vitroで第IX因子欠乏血漿に添加し、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)で凝固時間を測定した。その結果から、本剤はin vitroで凝固補正効果を持つことが確認された。

【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(日本薬局方注射用水5mL、溶解液注入針、フィルトレーン付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

500単位(日本薬局方注射用水10mL、溶解液注入針、フィルトレーン付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

1000単位(日本薬局方注射用水20mL、溶解液注入針、フィルトレーン付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

【主要文献】

1. 齋藤英彦ほか：基礎と臨床 24(15)8044,1990
2. 安部 英ほか：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】

財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部学術第一課
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
☎096(345)6500

【参 考】

血友病Bの各種出血に対する投与基準は次のとおりである²⁾。

血友病B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 $\geq 1\%$	1回投与量(U/kg)	1日投与回数(回/日)	血中因子濃度目標 $\geq 1\%$	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	60以上	60以上	2	30	30	1	7
筋肉内出血・吐血・下血・暗血・血尿・経刺・経導・経創	重症	60	60	2	30	30	1
	軽症	30	30	1	15	15	1
関節内出血・口腔内腔出血・皮膚粘膜出血・急性性制打傷・打撲・擦傷	重症	30	30	1			
	軽症	15	15	1			

1. 本基準は第Ⅸ因子インヒビター保有患者には適用されない。
2. 高度の肝障害その他で血栓傾向のある患者に大量投与する場合、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。

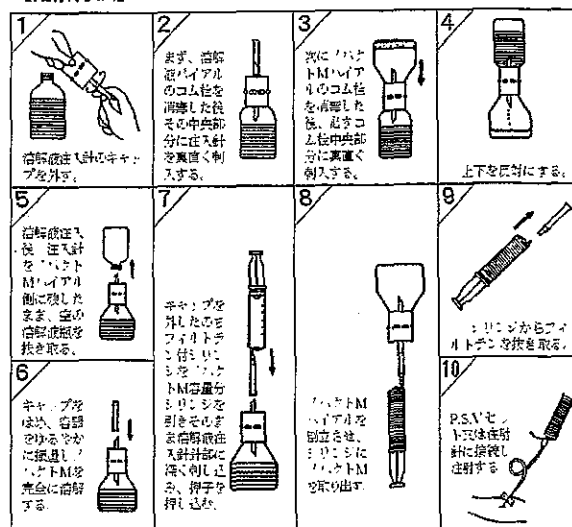
血友病B患者手術時の補充療法基準

		第 1 日		第2・3日	第4・7日	第8・14日
大手術	目標 $\geq 1\%$ (%)	75	75	30-75	30-75	30
	投与量 (U/kg)	75	75	50	50	30
	回数 (回/日)	1	1	2	1	1
小手術	目標 $\geq 1\%$ (%)	60	40-60	40-60	20-30	
	投与量 (U/kg)	60	40	40	20	
	回数 (回/日)	1	1	1-2	1	
扶傷	目標 $\geq 1\%$ (%)	30		20+		
	投与量 (U/kg)	30		20+		
	回数 (回/日)	1		1+		

*抜歯後局所の出血がみられる場合補充療法を行う。

1. 手術、特に大手術の際は予め試験投与により、血中回収率を測定する。
2. 手術における補充療法の目的は術前、術後にかけて十分な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は、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ようにする。
4. 手術侵襲の大小、術創の性状、術後の経過によって投与期間を適宜延長させる。
5. 高度肝障害その他で血栓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】



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：自家試験合格の日から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

特定生物由来製品
指 定 医 薬 品
※処方せん医薬品
（※要・医師等の処方せんに
より使用すること）

血漿分画製剤
リバクトM

献血

生物学的製剤基準
乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

Novact[®]M

承認番号	20300AMZ00763
薬価収載	1991年11月
販売開始	1992年4月
再審査結果	2002年9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」の項参照）

【組成・性状】

※※ 1. 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）で溶解したとき、1mL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IX因子	50単位
添 加 物	人血清アルブミン	20mg
	クエン酸ナトリウム	5.9mg
	グリシン	5 mg
	塩化ナトリウム	7 mg

本剤の有効成分である血液凝固第IX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。また、本剤は製造工程において、マウスハイブリドーマ細胞株由来成分（抗血液凝固第IX因子モノクローナル抗体）及びブタの腸粘膜由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色ないし淡黄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ほとんど透明な液剤となる。

pH：6.4～7.4

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【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】

本剤を日本薬局方注射用水5 mL（250単位製剤）、10 mL（500単位製剤）あるいは20 mL（1,000単位製剤）で溶解し、通常1回血液凝固第IX因子500～1,000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）

1分間に5 mLを超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）

- (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等に対して説明し、その理解を得よう努めること。

- (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抗体及び抗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。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。その後の製造工程であるイムノアフィニティクロマトグラフィー及び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は否定できないので、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)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。

(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生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104例中1例(0.96%)に3件副作用が認められ、その内訳は蕁麻疹、嘔吐、顔面潮紅であった。

(再審査終了時)

(1)重大な副作用

アナフィラキシー様症状：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、顔面潮紅、蕁麻疹等
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：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ところへ保管すること。

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】

全国14施設、20症例の血友病B患者を対象とした臨床試験において、本剤の生体内回収率は84.3%、血中半減期は24.0時間であった¹⁾。

【臨床成績】

血友病B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った¹⁾。

施設数	症例数	出血回数	投与回数	有効率(%)
21	21	223	263	222/223(99.6)

【薬効薬理】

本剤を*in vitro*で第IX因子欠乏血漿に添加し、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)で凝固時間を測定した。その結果から、本剤は*in vitro*で凝固補正効果を持つことが確認された。

【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(日本薬局方注射用水5mL、溶解液注入針、フィルトレーン付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

500単位(日本薬局方注射用水10mL、溶解液注入針、フィルトレーン付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

1000単位(日本薬局方注射用水20mL、溶解液注入針、フィルトレーン付シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付)

【主要文献】

1. 齋藤英彦ほか：基礎と臨床 24(15)8044,1990(NCT001141)
2. 安部 英ほか：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〉

アステラス製薬株式会社 営業本部D1センター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

電話(03)3244-6500

【参 考】

血友病Bの各種出血に対する投与基準は次のとおりである。

血友病B 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	60以上	60以上	2	30	30	1	7
筋肉内出血 吐血・下血 咽血 血尿・拉創・拉傷 等創	重症	60	60	2	30	30	1
	軽症	30	30	1	15	15	1
関節内出血 腔内出血 口腔内腔傷 鼻出血 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	30	30	1			
	軽症	15	15	1			

1. 本基準は第Ⅸ因子インヒビター保有患者には適用されない。
2. 高度の肝障害その他で血栓傾向のある患者に大量投与する場合、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。

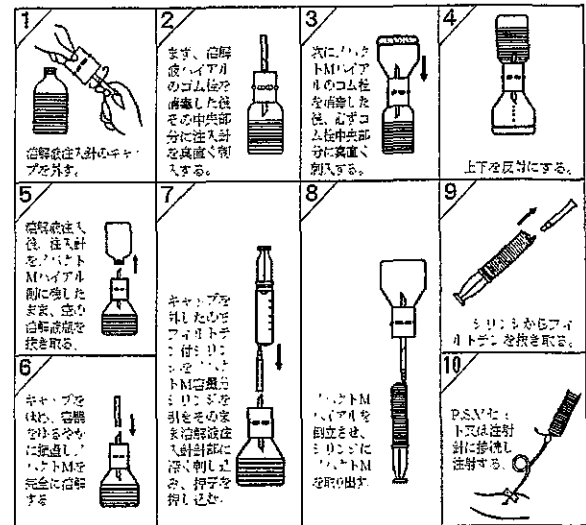
血友病B 患者手術時の補充療法基準

		第 1 日		第2～3日	第4～7日	第8～14日
		術 前	術後12時間			
大手術	目標レベル (%)	75	75	40～75	40～75	40
	投与量 (U/kg)	75	75	50	50	40
	回数 (回/日)	1	1	2	1	1
小手術	目標レベル (%)	60	40～60	40～60	20～30	
	投与量 (U/kg)	60	40	40	20	
	回数 (回/日)	1	1	1～2	1	
抜糸	目標レベル (%)	30		20+		
	投与量 (U/kg)	30		20+		
	回数 (回/日)	1		1+		

※抜糸後局所の出血がみられる場合補充療法を行う。

1. 手術、特に大手術の際は予め試験投与により、血中回収率を測定する。
2. 手術における補充療法の目的は術前、術後にかけて十分な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は、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ようにする。
4. 手術侵襲の大小、術創の性状、術後の経過によって投与期間を適宜延長させる。
5. 高度肝障害その他で血栓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】



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** 経化学及血清療法研究所
熊本市大窪一丁目6番1号

◆販 売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号



※2007年4月改訂（第9版）
※2005年4月改訂



血漿分画製剤（乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子製剤）

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品[※]

フィブログアミン[®]P

パスツリゼーション（液状加熱）——60℃、10時間処理——
血液凝固第 XIII 因子含量 60倍以上/mL

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

承認番号	20600AMY00054
薬価収載	1994年6月
販売開始	1994年9月
効能追加	2000年1月

0107 J310103

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存
使用期限：2年間、使用の期限は外箱に表示
※注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

Fibrogammin[®]P

本剤は、貴重なヒト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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成 分	1バール中の分量 4mL	備 考
有効成分	人血液凝固第 XIII 因子 健康人血漿1 mL中の第 XIII 因子活性の240倍以上	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分 [※] ：非献血
添 加 物	人血清アルブミン	0.8w/v%
	ブドウ糖	0.5w/v%
	塩化ナトリウム	0.85w/v%

1倍とは健康人血漿1 mLに相当する第 XIII 因子活性
本剤には溶解液として日局注射用水4 mLが添付されている。
注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤は凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水4 mL）全量で徐々に溶解した場合、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。

pH：6.5～7.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

1. 先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向
2. 血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔
3. シェーンライン・ヘンッホ紫斑病における下記症状の改善
腹部症状、関節症状

【用法及び用量】

本品を添付の日局注射用水に溶解する。

〈先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向〉

1日量4～20mLを緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔〉

通常、成人に対して1日量12～24mLを緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消滅した後で、血清総蛋白、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第 XIII 因子が70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。

〈シェーンライン・ヘンッホ紫斑病における下記症状の改善〉

通常、1日1回12～20mLを緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第 XIII 因子が90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に3日間の投与とする。

【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)新鮮血栓症の患者〔投与により症状を悪化させるおそれがある。〕
- (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。

- (1)本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性

であることを確認している。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。その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、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。

- (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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (3)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。
- (4)頻回輸注した場合、患者の血清中に血液凝固第XIII因子に対するインヒビターの発生を否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (5)シェーンライン・ヘノッホ紫斑病患者に投与する場合には以下の点に留意すること。
 - 1)腹部症状もしくは関節症状を呈している患者に投与すること（本剤は、腹部症状、関節症状以外の症状に対して効果は確認されていない）。
 - 2)原則として入院を必要とする比較的症状の重い患者

3. 副作用

フィブログロガミン（胎盤組織由来の血液凝固第XIII因子を成分とする製剤）での調査では、総症例2,951例中、60例（2.03%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、副作用発現件数は90件（3.05%）であった。（「先天性第XIII因子欠乏症」、「縫合不全及び瘻孔」は再審査終了時、「シェーンライン・ヘノッホ紫斑病」は再審査申請時）

また、フィブログロガミンP（血漿由来の血液凝固第XIII因子を成分とする製剤）では承認時までの調査で総症例68例中11例（16.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、副作用発現件数は24件（35.3%）であった。その主なものは、ALT（GPT）上昇4件、AST（GOT）上昇3件、γ-GTP上昇2件、Al-P上昇2件、好酸球増多2件、発熱2件等であった。

1) 重大な副作用

ショック…ショック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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明数は5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹、発熱等	
消化器		悪心、嘔吐	
精神神経系			頭痛、めまい
血液			血小板減少、好酸球増多
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇	γ-GTP、Al-P、ビリルビン、LDH上昇	
腎臓 ^{注2)}			BUN、クレアチニン上昇
その他			倦怠感

注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

調製時：

- (1)溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
- (2)溶解後は直ちに使用すること。
- (3)一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- (4)他の製剤との混注は避けることが望ましい。
- (5)アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。
- (6)本剤添付の溶解液（日局注射用水）を注入後、速やかにバイアルを上下又は横にゆるやかに振り溶解する。

【薬物動態】¹⁾

先天性血液凝固第XIII因子欠乏症患者4例（年齢26～43歳：平均37.8歳）に本剤16mLを投与し、血中の第XIII因子活性を経時的に測定した。第XIII因子活性が最高値となった時の上昇率（本剤を1倍/kg投与したと仮定した時の第XIII因子活性の上昇率）は、0.84～2.13%（平均1.52%）であった。

各症例について投与後7日目まで第XIII因子活性を経時的に測定し、その理論曲線から生物学的半減期（ $t_{1/2}$ ）を求めると、6.9～13.2日（平均10.1日）であった。

【臨床成績】^{1)~4)}

先天性第XIII因子欠乏症	有効率100% (4例 4例)
縫合不全及び瘻孔	総症例46例中本剤を1日量24mL投与し、効果を判定した。評価可能例38例に対する改善率(中央委員会判定)は、以下のとおりであった。
	縫合不全 改善率68.2% (15例 22例)
	瘻孔 改善率81.3% (13例 16例)
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病	本剤を1日1回、12~20mL ²⁾ を3日間連続投与し、効果を判定した。解析対象12例でのシェーンライン・ヘノッホ紫斑病重症度スコアの推移において、有意な改善が認められた(Friedmanの順位検定)。

注) 第XIII因子活性として30~50倍/kgに相当する。

【薬効薬理】

1. 止血作用

本剤は、先天性血液凝固第XIII因子欠乏による出血傾向を速やかに改善する^{5)~9)}。その作用は、ヒト血漿を用いた *in vitro* の試験により第XIII因子のもつフィブリン網の安定化作用にあると考えられる¹⁰⁾。

2. 縫合不全・瘻孔の改善作用

本剤は外科手術等により血液凝固第XIII因子が低下した際に起こる縫合不全、瘻孔を改善する^{2,11)~13)}。その作用はマウスの線維芽細胞を用いた *in vitro* の試験により、第XIII因子が線維芽細胞の増殖担体であるフィブリンを架橋し、フィブリン網の構造を変えることにより線維芽細胞増殖を促進するものと考えられる^{14)~16)}。また、ラットを用いた *in vivo* の試験により、第XIII因子は創部におけるコラーゲン合成の促進作用を有することが認められた¹⁷⁾。

3. シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における症状の改善

本剤は、血液凝固第XIII因子の低下を伴うシェーンライン・ヘノッホ紫斑病の腹部・関節症状を改善する。その作用は血液凝固第XIII因子が血管破綻部に生じたフィブリンクロットを強固なものにすることにより、消化管からの出血を抑制し、腹部症状(腹痛、血便)の改善に効果を示すものと考えられる¹⁸⁾。ラットを用いた胃出血モデルにおいても第XIII因子が胃出血を抑制することが明らかとなっている¹⁹⁾。更に、こうして生じた強固なクロット上で線維芽細胞の増殖を促進させることにより^{14)~16)}消化管、腎等の侵襲部位の組織修復を促進し、効果を示すものと考えられる。また第XIII因子はフィブロネクチン分子間にも架橋結合を形成することから¹⁹⁾、細胞間接着を安定化させることにより血管透過性亢進を抑制することが示唆されており^{20,21)}、関節症状の改善に効果を示すものと考えられる。

【取扱い上の注意】

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、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

- 1バイアル (日局注射用水4mL 1アンプル付)
- 6バイアル (日局注射用水4mL 6アンプル付)

【主要文献】

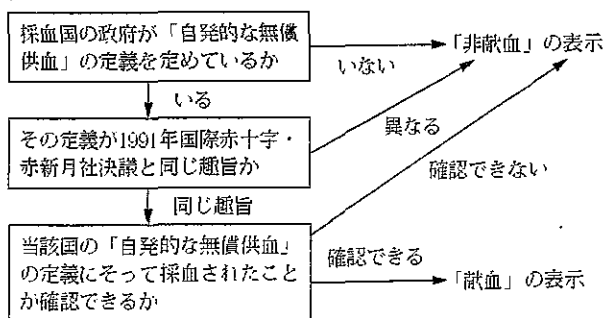
- 1) 杉村大作 他：新薬と臨床，42(7)，1368，1993
- 2) 武藤輝一 他：新薬と臨床，44(1)，26，1995
- 3) 大国真彦 他：新薬と臨床，44(8)，1310，1995
- 4) 大国真彦 他：新薬と臨床，48(2)，165，1999
- 5) 福井 弘 他：基礎と臨床，8(10)，3203，1974
- 6) 三上俊衛 他：薬理と治療，4(8)，1963，1976
- 7) 中村克己 他：臨床血液，18(5)，636，1977
- 8) 武 弘道 他：日本小児科学会雑誌，81(5)，380，1977
- 9) 塚田理康：共済医報，26(2)，138，1977
- 10) McKee, P. A., et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 202, 127, 1972
- 11) 第XIII因子研究会(第一報)：最新医学，36(12)，2492，1981
- 12) 第XIII因子研究会(第二報)：最新医学，36(12)，2496，1981
- 13) 第XIII因子研究会(第三報)：最新医学，39(10)，2132，1984
- 14) Ueyama, M., et al.: Japan. J. Exp. Med., 48(2)，135，1978
- 15) 上山 護 他：血液と脈管，10(4)，505，1979
- 16) 宮地就久 他：薬理と治療，21(6)，1721，1993
- 17) 磯部 潔 他：応用薬理，22(5)，709，1981
- 18) 田中俊三 他：薬理と治療，18(3)，205，1990
- 19) Mosher, D. F., et al.: J. Biol. Chem., 250, 6614, 1975
- 20) Takahashi, M., et al.: The XXIV Congress of International Society of Hematology in London (Abstract), 1992
- 21) Hirahara, K., et al.: Thromb. Res., 71, 139, 1993。

***【文献請求先】

CSL ベーリング株式会社
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



※※製造販売：※

CSLバーリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

④



※2007年4月改訂（第10版）
※2005年4月改訂

血漿分画製剤(乾燥濃縮人C1-インアクチベーター製剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品^{※)}

ベリナート[®]P

パスツリゼーション(液状加熱)——60℃、10時間処理——

日本標準商品分類番号
876343

承認番号	20200EZ00105
薬価収載	1990年8月
販売開始	1990年9月

0107 J410103

貯 法：凍結を避け、2℃～8℃で保存

使用期限：2年間、使用の期限は外箱に表示

※注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

Beriner[®]P

本剤は、貴重なヒト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

成 分	1バial中の分量	備 考
	10mL	
有効成分	人C1-インアクチベーター	500倍 ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、 オーストリア 採血の区分 ^{※)} ：非献血
添 加 物	グリシン	100mg
	クエン酸ナトリウム水和物	30mg
	塩化ナトリウム	85mg

1倍とは健康人血漿1mLに相当するヒトC1-インアクチベーター活性

本剤には溶解液として日局注射用水10mLが添付されている。

注：「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤は、白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日局注射用水10mL）全量で溶解した場合、1mL中にヒトC1-インアクチベーター50倍を含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。

pH：6.5～7.5

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

遺伝性血管神経性浮腫の急性発作

【用法及び用量】

1. 用法

本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。

2. 用量

通常、成人には1,000～1,500倍を投与する。本剤投与後、数時間以内に効果の発現が認められないか、あるいは、不十分な場合には、500～1,000倍を追加投与する。また、24時間後でも症状の改善が不十分な場合には、その症状に応じて繰り返し投与する。

【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血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。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。その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、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。

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。

③肝炎ウイルス等の感染症の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、肝障害があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

④アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。

⑤頻回輸注した場合、患者の血清中にC1-インアクチ

ペーターに対するインヒビターの発生を完全に否定できないので、観察を十分に行うこと。

3. 副作用

国内での総投与例7例中、本剤との因果関係が疑われる副作用は認められなかった。また、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常も認められなかった。^{1,2)}なお、国外では過敏症が2例報告されている。(承認時)市販後には使用成績調査で77例中2例にALT(GPT)、Al-Pの上昇2件、AST(GOT)、 γ -GTPの上昇、好酸球増多各1件が報告された。(再審査終了時)

	頻度不明
過敏症	発疹、発熱、発赤等

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. 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。

7. 適用上の注意

調製時：

- (1)溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
- (2)他剤との混合注射は避けることが望ましい。
- (3)本剤は溶解後ただちに使用すること。
- (4)一部を使用した残液は、細菌汚染の恐れがあるので使用しないこと。

8. その他の注意

海外において、体外循環下の心臓外科手術の前後でのCapillary Leak Syndrome(毛細血管漏出症候群)を予防または治療するために本剤を投与した場合において、致死的な血栓症を発現したとの報告がある。(承認外用法・用量)

【薬物動態】¹⁾

遺伝性血管神経性浮腫患者のうち寛解期にある4例において、本剤投与後の薬物動態を検討した結果、投与後のC1-インアクチベーター活性の平均血中半減期は、 5.6 ± 5.0 日であった。

また、投与後のC1-インアクチベーターの回収率(理論的上昇期待値に対する実測上昇値の百分率)の平均値は $92.8 \pm 31.7\%$ であった。更に、投与後のC1-インアクチベーター活性が最高に達した時点の上昇率は、 $1.81 \pm 0.28\%$ 倍/kgであった。

【臨床成績】^{1,2)}

遺伝性血管神経性浮腫患者のうち急性発作を発症した患者3例に1,000~2,500倍を投与した臨床試験において、全症例とも有効以上であった。

【薬効薬理】³⁻⁵⁾

C1-インアクチベーターの作用

C1-インアクチベーターは分子量105,000の糖蛋白で、活性化補体第1成分(C1)の他、血液凝固・線溶系の第XIIa因子、第XIa因子、プラスミン及びカリクレインに対して阻止作用を有する。C1-インアクチベーターは、1対1のモル比で前述の活性物質と複合体を形成することによって、その活性を阻害する。

【取扱い上の注意】

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、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

500倍1バイアル

(日局注射用水 10mL 1バイアル付)

【主要文献】

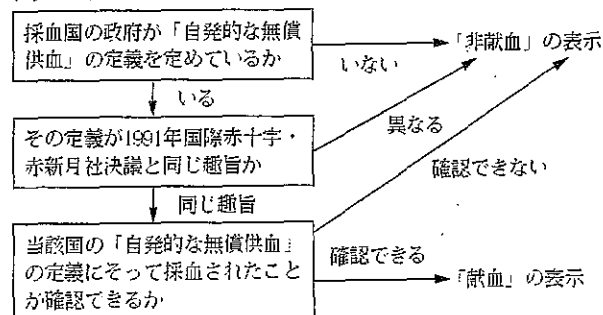
- 1) 児玉順三 他：診療と新薬，24(10)，2041，1987
- 2) 笹田昌孝 他：産婦人科の進歩，42(1)，124，1990
- 3) Nagaki, K., et al. : Int. Archs Allergy Appl. Immun., 46, 935, 1974
- 4) Schapira, M., et al. : Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 13(1), 69, 1987
- 5) Nagaki, K., et al. : Int. Archs Allergy Appl. Immun., 50, 1, 1976

***【文献請求先】

CSL パーリング株式会社
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎ 0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



***製造販売：*

CSL パーリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

Baxter

貯 法	10℃以下（凍結を避けること）
有効期間	2年（最終有効年月日は、組箱、ラベルに記載）

血漿分画製剤
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品^(注1)

ファイバ
Feiba

日本標準商品分類番号	876343
承認番号	15800EZY00166000
薬価収載	1984年5月
販売開始	1984年6月
再審査結果	1991年3月

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿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）

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 血液凝固因子インヒビターを有していない患者（凝固亢進のおそれがある。）
- (2) DICを生じている患者（血栓形成を加速するおそれがある。）

【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）

心筋梗塞、急性血栓症・塞栓症の患者
（冠動脈疾患、急性血栓症・塞栓症又はこれらの疑いのある患者で頭蓋内出血等生命に危険のおよぶ出血の場合にのみ使用する。）
（血栓形成を助長するおそれがある。）

【組成・性状】

1バイアル中

	成分名	含 量		備 考
		ファイバ 500単位品	ファイバ 1000単位品	
有効成分	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	500単位 ^(注2)	1000単位 ^(注2)	採血国：米国 採血の区別：非献血 ^(注3)
添 加 物	クエン酸ナトリウム	40mg	80mg	
	塩化ナトリウム	80mg	160mg	
溶 剤	日本薬局方注射用水	10mL	20mL	

注2) 単位はファイバ単位を意味する。1ファイバ単位とは、高力価の第Ⅷ因子インヒビター標準血漿のAPTTを、空試験値の50%短縮するファイバ活性をいう。

注3) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

本剤の溶解液1mL中に人血液凝固因子抗体迂回活性複合体として50単位を含有する。

性 状	ガラスバイアル入りの白色乾燥粉末製剤であって、添付の溶剤に溶かすとき、液はほとんど無色澄明な液剤となる。
pH	6.8～7.6
浸透圧比	約1（0.9%生理食塩液に対する比）

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者に対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する。

【用法・用量】

本品1瓶を添付の溶剤で溶解し、通常体重1kg当たり50～100単位を8～12時間間隔で、緩徐に静注又は点滴静注する（1分間に体重1kg当たり、2単位をこえる注射速度はさけること）。
なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。
ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg当たり200単位をこえないこととする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の使用にあたっては、患者の出血症状及び治療歴等を総合的に判断して使用すること。
なお、効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。

【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) 血小板数が少ない患者においては、慎重に投与すること。（本剤の効力発現は正常な血小板数に依存することが知られており、十分な効果が得られないおそれがある。）
- (2) DICを起こし易いことが知られている大手術後、重症の肝胆疾患、溶血性貧血等の患者（DICを起こすおそれがある。）
- (3) 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。）
- (4) 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。）
- (5) 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、ヒト血漿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血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNA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。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、10⁴IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤は、さらに病原性ウイルスによる感染を防ぐ目的で、60℃、10時間、1,190hPa及び80℃、1時間、1,375hPaの2段階蒸気加熱処理されている。この加熱処理により、HIV、Sindbisウイルス等のモデルウイルスを用いた実験で不活化が確認されているが、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ンツェルト・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) 患者血漿中のインヒビター力価測定を行い、インヒビターの存在を確認したのち投与すること。
- (3) 本剤の投与前及び投与後の血液凝固検査としてAPTT、PTT、TEG等いずれかの試験を行うこと。また、DICの徴候が見られることがあるので、血小板数、PT、フィブリノゲン、FDP等の検査で異常が認められた場合、投与を中止すること。
- (4) DIC及び心筋梗塞等を誘発することがあるので、1回に体重1kg当たり100単位をこえる投与や、1日に体重1kg当たり200単位をこえる場合には特に注意すること¹⁾。
- (5) 間隔を置いての投与で、軽症短期間のアレルギー症状から重症アナフィラキシー様ショックに至るまでのあらゆるアレルギー反応を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- (6) 第IX因子に対するインヒビターを保有する患者に投与する場合には、DIC、アレルギー及びアナフィラキシーショックを誘発するおそれがあるとの報告があるので十分に注意すること。

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
抗凝剤 アプロチニン トナネキサム酸 ε-アミノカプロン酸 等	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	本剤の凝固活性とこれらの薬剤の抗プラスミン作用が微小血栓の寿命を比較的長期化させるため。
濃縮血小板	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	血小板凝集活性を亢進させるとの報告がある。

4. 副作用¹⁾

総症例65例中、報告された副作用は4例（6.2%）であった（「再審査終了時」）。なお、以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) 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、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。
- 2) DIC（頻度不明）：DIC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

	1～5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注4)}	発熱	顔面紅潮、蕁麻疹
消化器	下痢	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇	
注射部位		血管痛
心臓障害		心筋梗塞
その他		悪寒、腰痛

注4) 症状が発現した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。また、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

未熟児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響¹⁾

- (1) 本剤は第Ⅷあるいは第Ⅸ因子インヒビター患者のPT、PTT、APTT、全血凝固時間（WBCT）、TEGのr値（k値）を短縮する。
- (2) 血小板数、フィブリノゲン値の低下、FDPの上昇等DICの徴候がみられることがある。
- (3) 本剤は第Ⅷあるいは第Ⅸ因子インヒビター患者への投与後に既往性反応が起こることがある^{2)・3)}。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路
静脈内に投与すること。
- (2) 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。
- (3) 投与时
1) 注入速度は1分間につき2単位/kgをこえないこと。
2) 溶解時に沈殿の認められるものを投与しないこと。
3) 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
4) 本剤は血液凝固因子インヒビターを有する患者以外には投与しないこと。
- (4) 溶解時
本剤及び添付薬剤のバイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、必ずゴム栓中央部分に注射針を刺し、溶剤を注入して溶解すること。

【薬物動態】*

(参考)

本剤のTG(50は6分程度と短く、一旦thrombin generationが生じかけると2~4分以内にトロンビン時間が急速に短縮することから、生体内では速やかに活性化すると考えられる。

患者投与後のTEG(r値、k値の短縮効果)から、ファイバ活性は本剤投与後5分以内でピークに達し、以後徐々に低下するとし^{2,9)}が、現在のところ生体内ファイバ活性のピークを捉えることは困難である。

また、SchimpfらはTEGによる追跡データ等から、本剤の血中半減期は4~8時間の間にあると推察した⁹⁾(外国人データ)。

【臨床成績】*

次の表に本剤の第Ⅷ因子インヒビター及び第Ⅸ因子インヒビター症例に対する臨床効果のまとめを示した^{10~12)}。

	施設数	症例数	投与回数(平均)	1回投与量単位/kg(平均)	有効以上(%)	やや有効以上(%)
第Ⅷ因子インヒビター	3	5	1~14(4.33)	50~80(75.5)	50	100
第Ⅸ因子インヒビター	1	2	1~5(3)	50	100	100

なお、本剤投与前後でPT、APTT、FDP、フィブリノゲン量、血小板数等を測定したが、すべての測定時点において異常所見を認めず、DICを疑わせる血栓傾向は認められなかった。更に、3ヶ月後の免疫機能及び一般臨床検査値でも異常は認められなかった。

【薬効薬理】*

1. 本剤は、第Ⅷ因子インヒビター又は第Ⅸ因子インヒビター含有血漿のAPTTを正常化する作用を有する。
2. 血小板凝集能の上昇作用や血小板による第Ⅸ因子活性化を增強する能力を有する。
3. カルシウムの存在下でトロンビン産生能を有する¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

本剤中には主としてビタミンK依存性因子群(プロトロンビン、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子)が含まれるほか、活性型凝固因子としてⅩⅡa、Ⅸa、Ⅹa、Ⅶa、及びトロンビンも含まれる。これらの活性型凝固因子のうちⅩa及びトロンビンの含有量は発色性合成ペプチド基質を用いた測定から微量である。しかし、本剤の有する諸性質には、含有される因子が複雑に関係しており、その成分を単離して作用機序を解明することは困難である。

【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)、製造番号、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】*

ファイバ500単位:1バイアル

・日本薬局方 注射用水10mL、溶解移注針及びフィルター針各1本添付)「List No.D04051」

ファイバ1000単位:1バイアル

・日本薬局方 注射用水20mL、溶解移注針及びフィルター針各1本添付)「List No.D04082」

クラス分類	一般的名称	医療機器届出番号
溶解移注針	一般医療機器 薬液用両刃針	13B1X00208000010
フィルター針	一般医療機器 薬液調整用針	13B1X00208000011

【主要文献】*

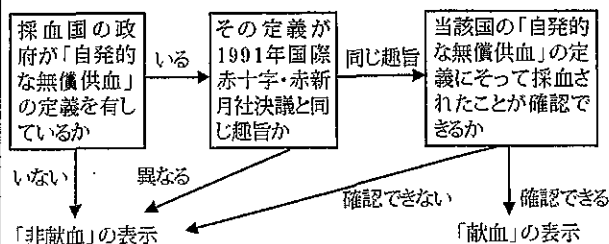
- 1) Ehrlich, H.J., et al.: Haemophilia 2002;8:83
- 2) 福武 勝博 他: 日本輸血学会雑誌 1981;27:546
- 3) 飯塚 敦夫: ファイバ臨床研究学会誌 1980;p40
- 4) Negrier, C., et al.: Thromb. Haemost 1997;77:1113
- 5) Yoshioka, A., et al.: Blood Coagul. Fibrinolysis 1991;2(Suppl2):51
- 6) Hilgartner, M., et al.: Transfusion 1990;30:626
- 7) 福井 弘 他: 基礎と臨床 1980;14:3603
- 8) 吉岡 章 他: 基礎と臨床 1980;14:3958
- 9) Schimpf, K., et al.: Thromb. Haemost. 1977;38:369
- 10) 福井 弘 他: 基礎と臨床 1986;20:3117
- 11) 上田 一博 他: 基礎と臨床 1986;20:3112
- 12) 稲垣 稔 他: 基礎と臨床 1986;20:3125
- 13) Vermynen, J., et al.: Brit.J.Haemat. 1978;38:235

【文献請求先】

バクスター株式会社 バイオサイエンス事業部
〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目8番10号
TEL: 03 (6204) 3800

注3) 献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



厚生労働省保険局長通知保発第0522001号(平成18年5月22日)において下記の通り取扱い上の通知がありましたのでご留意下さい。

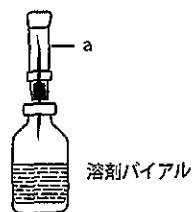
記

1. 本製剤は、血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者について、頭蓋内出血等緊急の場合又は他の療法が奏効しないときに使用するものであり、予防的に使用するものではない。
2. 本製剤の使用に当たっては、インヒビター力価が測定されていることが前提であり、その測定された年月日及びその力価を診療報酬明細書に記入する。
3. 本製剤の使用は、1回体重1kg当たり50~100単位を8~12時間間隔で、原則として連続3日以内投与するものである。ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg当たり200単位を超えないこととする。
4. なお、本製剤の取扱いについては、関係学会等において引き続き検討されており、結論が得られ次第、通知する予定である。

【ファイバの調製法及び溶解移注針・フィルター針の取り扱い方法】

1) 冷所よりファイババイアル及び溶剤バイアルを取り出し、室温にもどす。

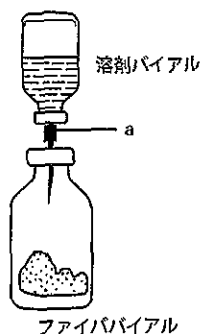
図1



2) ファイババイアル及び溶剤バイアルのプラスチックカバーをはずし、ゴム栓をアルコール綿等でふく。

3) 溶解移注針 (a) の短い方の一端を溶剤バイアルのゴム栓につきさす。図1

図2



4) 次に一端をつきさしたまま、溶剤バイアルを図のように転倒させ、他の一端をファイババイアルのゴム栓につきさす。陰圧により溶剤はファイババイアルへ流れ込む。図2

5) ファイババイアルから溶解移注針を取りはずし、泡を立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。図3

図3



6) 完全に溶解を終った後

●静脈内注射の場合

添付のフィルター針を用いて注射筒に吸引する。その後適当な静脈針に取りかえて患者の静脈へ注入する。

●点滴注入の場合

輸注セットの瓶針をファイババイアルに直接挿入し使用する。

BAXTERはバクスター・インターナショナル・インクの登録商標です
FEIBA/ファイバはバクスター・バイオテック・テクノロジー・サールの登録商標です

製造販売元

バクスター株式会社

東京都中央区晴海一丁目8番10号

貯 法: 10℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間: 自家試験合格日から2年
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

血漿分画製剤(血液凝固因子製剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品

PPSB[®]-HT^{ニチャク}

献血由来

生物学的製剤基準 乾燥人血液凝固第IX因子複合体
PPSB[®]-HT^{ニチャク}

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト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、製造工程において一定の不活化・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

本剤は、人血漿中の血液凝固第IX因子複合体を含む乾燥製剤で、200単位製剤と500単位製剤の2種類があり、各々下記の成分を含有する。

成分	200単位製剤	500単位製剤
有効成分	200単位	500単位
添加物		
ヘパリンナトリウム	50ヘパリン単位	125ヘパリン単位
クエン酸ナトリウム	120mg	300mg
塩化ナトリウム	48mg	120mg

添付溶解液: 日本薬局方注射用水 10mL 25mL

本剤の主成分である血液凝固第IX因子は、日本において採取された献血血液を原料としている。また、添加物としてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、無色ないし淡黄色の透明な液剤となり、そのpHは6.4~7.4、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は0.8~1.2である。

【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】

本剤を添付の日本薬局方注射用水10mL(200単位製剤)あるいは25mL(500単位製剤)で溶解し、通常1回血液凝固第IX因子量200~1,200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。〔溶解方法については末尾を参照して下さい。〕

＜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 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 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

〔患者への説明〕

本剤の投与又は処方にあたっては、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、ヒト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抗体及び抗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。さらに、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。その後の製造工程である65℃、96時間の加熱処理及びウイルス除去膜による過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には否定できないので、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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) 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。
 - ① アナフィラキシー様症状
 - ② 血液凝固因子に対するインヒビターの発生
 - ③ 大量投与によるDIC

3. 副作用

治験時に安全性評価対象となった血友病B44症例に対し延べ406回の投与を行った結果、血管痛1件、発汗1件がみられたが、いずれも一過性の軽度な副作用で無処置にて回復した。以下の副作用は、自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

① 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 DIC(頻度不明):

大量投与によりDIC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	発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等
その他	悪寒、腰痛

注2) 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又は混濁しているものは使用しないこと。また、一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

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) 他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ところへ保管すること。

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】

1. 血友病B19症例に本剤を平均投与量約1.5mL/kg投与したときの第1相及び第2相の血中半減期は、平均8.2時間及び20.3時間であった。*
2. 血友病B21症例に本剤を平均投与量約1.5mL/kg投与したところ、血液凝固第Ⅸ因子の回収率は平均64.8%であった。*

【臨床成績】

血友病B23症例303件の出血（出血部位：足関節95件、肘関節59件、膝関節19件、筋肉64件等）に対し、本剤を投与した結果、著効195件、有効91件で、有効率は94.4%（286件/303件）であった。*

【薬効薬理】

1. 血友病Bに本剤を投与したところ、活性化部分トロンボラスチン時間（APTT）は、投与直後から著明な改善（短縮）がみられ、投与48時間後でも有意な短縮を示した。*
2. 本剤の投与により、血友病Bに欠乏している血液凝固第Ⅸ因子を補充し、出血を抑制することができる。

【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、医薬品の名称（販売名）、製造番号、投与日又は処方日、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】

200単位製剤		
血液凝固第Ⅸ因子	200単位含有	1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水）	10mL	1瓶添付
500単位製剤		
血液凝固第Ⅸ因子	500単位含有	1瓶
溶解液（日本薬局方注射用水）	25mL	1瓶添付

※別箱に下記のPPSB-HT「ニチヤク」用輸注器セットがあります。

※※※ 溶解移注針、デイスボーズフル注射筒、
フィルタ付採液針、静脈針、翼状針 } 各1本
新カットパン・A 2枚

【主要文献】

- 1) 安部 英. 他：臨牀と研究, 64:1327, 1987.
- 2) 安部 英. 他：臨牀と研究, 66:287, 1989.

【文献請求先】

日本製薬株式会社 信頼性保証部
〒101 0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元 **日本製薬株式会社**
東京都千代田区東神田一丁目9番8号

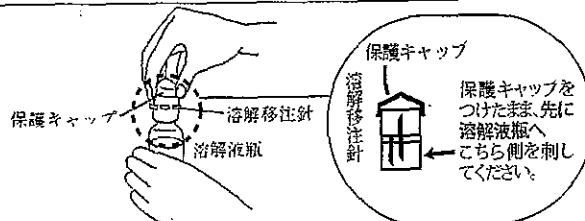
販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

* PPSB-HT「ニチヤク」の溶解・ろ過の方法

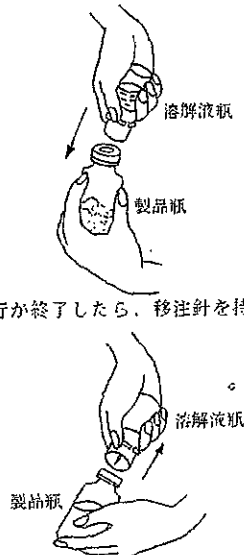
製品瓶内は陰圧になっていますので、取り扱いに十分注意し、下記の手順に従って溶解してください。

1. 冷蔵庫より取り出した製品瓶と溶解液瓶をそのままの状態ですべて室温までおいてください。
2. 製品瓶、溶解液瓶のプラスチックキャップをはずし、ゴム栓表面を消毒して下さい。
3. 溶解移注針（以下移注針）の保護キャップのついている側を上にし、反対側の針を溶解液瓶のゴム栓に真直ぐ深く刺し込みます。

必ず溶解液瓶に先に刺し込んで下さい。製品瓶に先に刺し込むと陰圧が破壊され、溶解液がうまく移行しなくなります。



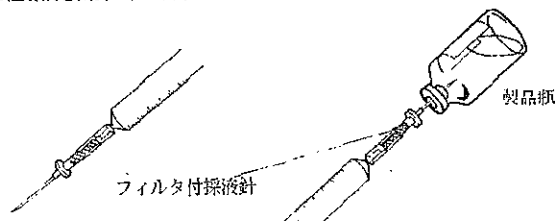
4. 移注針の保護キャップをはずし、溶解液瓶を移注針ごと逆さにし、製品瓶のゴム栓に刺し込むと溶解液が製品瓶内に移行します。



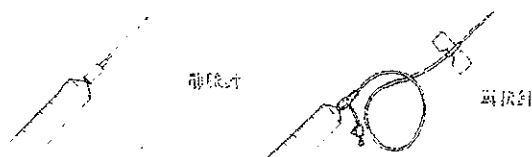
5. 溶解液の移行が終了したら、移注針を持って溶解液瓶と一緒に引き抜きます。

6. 製品瓶を泡立たせないようにゆるく振り、完全に溶解させてください。通常1～2分で完全に溶解します。

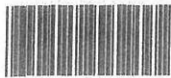
7. 溶解後、フィルタ付採液針をデイスボーズフル注射筒にセットし、製品瓶から注射液を吸引すれば注射液はフィルタでろ過されて注射筒に入ります。



8. 注射液の吸引終了後、フィルタ付採液針を取りはずし、注射筒に添付の静脈針あるいは翼状針を装着してゆっくりと静脈内に注射してください。



溶解移注針、フィルタ付採液針、静脈針、翼状針、注射筒はデイスボーズフルですので再使用はしないでください。



**2007年10月改訂（第4版）D4
*2006年4月改訂

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^注

ハプトグロビン^注-ヨシトミ

生物学的製剤基準 人ハプトグロビン

献血

Haptoglobin INJECTION-YOSHITOMI

承認番号	16000EZZ01145
薬価収載	1985年12月
販売開始	1986年6月
再審査結果	1992年12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）

【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（100mL）中）	人ハプトグロビン	2,000単位*
添加物 （1瓶（100mL）中）	塩化ナトリウム	0.9g
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人ハプトグロビン20単位を含有する黄褐色の澄明な液剤である。	
pH	6.0～7.5	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	
備考	人ハプトグロビンは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）	

*1単位は1mgのヘモグロビンを結合する。
本剤は、製造工程（不活化ヘパリンによる吸着処理）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】

熱傷・火傷、輸血、体外循環下開心術などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿症の治療

【用法・用量】

通常、成人では1回4,000単位を緩徐に静脈内に点滴注射するか、体外循環時に使用する場合は灌流液中に投与する。

症状により適宜反復投与する。

年齢、体重により適宜増減する。

（参考）小児に対する投与量は、通常1回2,000単位を目安とすること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

急速な注入により、血圧降下を起こすことがあるので、注射速度をできるだけ緩徐にすること。

【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）ハプトグロビン欠損症の患者（過敏反応を起こすおそれがある。）
- （2）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。）
- （3）肝障害のある患者（ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体は肝臓で処理されるため、肝臓に負担がかかるおそれがある。）
- （4）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。）
- （5）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-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、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人ハプトグロビンを濃縮・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ろ過膜処理（ナノフィルトレーション）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。

3. 副作用

総症例数2,483例中3例(0.12%)3件の副作用が報告されている。副作用は、血圧低下2件(0.08%)、嘔吐1件(0.04%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(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) 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%未満	頻度不明
* 過敏症 ^{注)}			発疹、蕁麻疹
消化器	嘔吐		

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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

* 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には原料血漿由来のコリンエステラーゼが含まれており、投与後にコリンエステラーゼ活性値が上昇することがあるので、臨床診断に際しては注意すること。

8. 適用上の注意

1. 混濁しているものを投与してはならない。
2. 輸液と混じて点滴する場合、輸液はpH5.0～10.5のものを使用すること。
3. 使用後の残液は再使用しないこと。

【薬物動態】

＜参考＞動物における薬物動態(ラット)

Wistar系ラットにおける静脈内1回投与では、血中半減期は20時間、人ハプトグロビン-ラットヘモグロビン複合体は4.4時間であった。

5回連続投与では蓄積性は認められなかった。臓器内分布は、1回投与では、脾臓以外では血液と同様の減衰曲線を描いた。脾臓では初期いくぶん高い値を示すが、その後急激に低下し、24時間後には、肝、腎の1/2まで減少し、以後は他の臓器と同じ勾配で減少した。人ハプトグロビン-ラットヘモグロビン複合体投与群では、心臓、肺臓、脳、骨髄では血液と同じ減衰曲線を描いたが、肝臓、腎臓、脾臓では緩慢な減衰を示した¹⁾。

【臨床成績】

＜血色素尿に対する臨床成績＞

高度の溶血のために血色素尿を呈し、腎障害を併発する危険性のある症例159例、すなわち熱傷、火傷、輸血後溶血、溶血性疾患、体外循環下開心術など159例を対象とした臨床試験において、血色素尿の消失効果で判定した有効率は89.3%(142/159)であった²⁾。なお、疾患別血色素尿に対する臨床成績は次のとおりであった。

	有効率
熱傷・火傷	83.9%(52/62)
体外循環	97.5%(78/80)
輸血及び溶血性疾患	100%(10/10)

投与量は成人(16歳以上)では大多数の症例が1回4,000単位を用いており、臨床効果も良好であった。15歳以下では乳児を含め1回2,000単位を用いた症例が多かった。なお、高度の溶血を伴う症例で、投与したハプトグロビンが消費され再度遊離ヘモグロビンが増加している場合には、必要に応じて反復投与がなされている症例もあった。また、市販後に実施された臨床研究会での成績は、重症熱傷³⁾で90.5%(19/21)、体外循環下開心術⁴⁾で84.6%(22/26)、食道静脈瘤硬化療法⁵⁾で100%(21/21)の有効率であった。

【薬効薬理】

1. 溶血モデルに対するハプトグロビンの効果(家兔)^{6)~8)}

正常家兔に家兔⁵⁰Fe-ヘモグロビン(Hb)単独投与群、家兔⁵⁰Fe-ヘモグロビンと人ハプトグロビン(Hb-Hp)の混合液投与群を比較した結果、Hb-Hp投与群では、腎へのヘモグロビンの取り込み及び沈着が軽減され、病理所見においても異常が認められなかった。また、Hb-Hp投与群では血色素尿の消失、尿量の確保、腎機能が保持されていた。

2. 溶血液とエンドトキシンによる溶血モデルに対するハプトグロビンの効果(イヌ)⁹⁾

イヌにエンドトキシンを投与し前処理を行った後、生理食塩液を投与した群・第1群、溶血液と生理食塩液を同時に投与した群・第2群、溶血液とハプトグロビンを同時に投与した群・第3群について比較検討した。その結果、第2群では尿量やクレアチニンクリアランスなどを指標とした腎機能低下が顕著に認められたが、第3群では第2群に比べ、腎機能低下が抑制された。

【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）、投与した日、投与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】

ハプトグロビン注-ヨシトミ 2,000単位(100mL) 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 大串忠靖 他：社内資料
- 2) 大城 孟 他：基礎と臨床 1984；**18**(11)：5913-5940
- 3) 太田宗夫 他：救急医学 1992；**16**(13)：1813-1819
- 4) 川島淳宏 他：基礎と臨床 1992；**26**(3)：1197-1205
- 5) 杉町圭蔵 他：臨床と研究 1992；**69**(4)：1257-1264
- 6) 大城 孟 他：最新医学 1975；**30**(4)：656-667
- 7) 大城 孟 他：最新医学 1975；**30**(5)：879-885
- 8) Ohshiro, T. et al. : Res. Exp. Med. (Berl) 1980；**177**：1-12
- 9) 矢野賢一 他：応用薬理 1987；**33**(6)：949-973

※※ 2. 文献請求先

株式会社ベネシス 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

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

血漿分画製剤(血液凝固剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品^注

フィブリノゲン HT-Wf

生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン 献血

Fibrinogen HT-wf

承認番号	21200AMZ00150
薬価収載	1987年4月
販売開始	1987年6月
再評価結果	1998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3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)	凝固性たん白質	1g
添加物 (1瓶中)	クエン酸ナトリウム水和物	588mg
	L-アルギニン塩酸塩	800mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
性状・剤形	本剤を添付溶剤で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。	
pH [※]	6.0～7.3	
浸透圧比 [※]	約0.7 (生理食塩液に対する比)	
添付溶剤	日局 注射用水	50mL
備考	凝固性たん白質は、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

【効能・効果】

先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向

【用法・用量】

注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

＜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、心悸亢進又は血管内凝固による栓塞を起こすおそれ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-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、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)・ポリソルベート80処理、ろ過膜処理(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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には否定できないので、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は排除できないので、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) 本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症でフィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。

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

1. アナフィラキシーショック(頻度不明)：本剤の投与に

よりアナフィラキシー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) 血栓塞栓症(頻度不明): 血栓塞栓症(深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等)があらわれることがあるので、血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能(プロトロンビン時間等)等の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症		悪寒、発熱

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。1) 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。1

6. 適用上の注意

(1) 調製時:

ろ過網の目の細小な輸血セット(生物学的製剤基準通則45に規定する輸血用器具: 人全血液等の血液製剤の輸血に相当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるもの)を用いて投与すること。

(2) 投与時:

- 1) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
- 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(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)。
- 4) 他の製剤と混注しないこと。本剤をデキストラン製剤と混合すると複合物の沈殿を生じるので、各種デキストラン製剤の輸注に用いる輸液セットの共用は避けること。
- 5) 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後、点滴静注することが望ましい。

【薬物動態】

先天性低フィブリノゲン血症患者3症例に対して本剤を1回6g静注後に測定した血中半減期は3.3日~4.2日であった¹⁾。

注: 本剤の承認された1回用量は、通常3gを用い、年齢・症状により適宜増減である。

【臨床成績】

先天性低フィブリノゲン血症患者5症例において認められた出血のエピソード44回に対する止血効果は著効43回、有効1回であった¹⁾。

【薬効薬理】

フィブリノゲンは先天性低フィブリノゲン血症に対する補充療法剤で、血漿中のフィブリノゲン濃度を高めることにより重篤な出血を阻止する。その作用機序は、フィ

ブリノゲンがたん白分解酵素トロンビンに対する基質として働き、トロンビンの作用を受けてフィブリノヘptaイドを遊離し、フィブリン(フィブリン・モノマー)に変わる。このフィブリン・モノマーが更にポリマーとなり、XIII因子、Ca²⁺の存在下でフィブリン塊を作り血液を凝固させると考えられている^{2,3)}。

【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、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与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】

フィブリノゲンHT-Wf 1瓶(凝固性たん白質1g含有)
溶剤(日局注射用水50mL)添付
溶解移注針・通気針 付

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 真木正博 他: 基礎と臨床 1993; 27(9): 3803-3814
- 2) 小西和彦、高木 尚: 新版日本血液学全書 1979; 11: 261-296
- 3) 河合 忠綱: 血漿蛋白-その基礎と臨床、医学書院 1977; 240-243

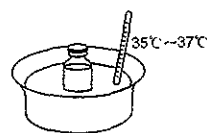
*2. 文献請求先

株式会社ベネシス 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

*2. フィブリノゲンHT-Wfの溶解法及び溶解移注針の使い方

1. 本剤のバイアル内は真空となっています。それは溶解に際し、凍結乾燥たん白塊の全面に瞬時的に水が行きわたって溶解を速くするためです。
2. 本剤の溶解は添付の溶剤を用い、真空の取扱いに十分注意しないと溶解が困難となります。

- 1) フィブリノゲンHT-Wf(以下フィブリノゲンHTと略す)に添付の溶剤瓶を35℃~37℃の温湯に5~10分間浸して温める。決して37℃を超えて加温してはいけません。

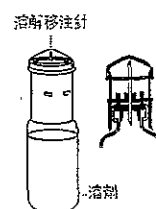


- 2) 溶剤瓶を温湯から取り出しフィブリノゲンHTと溶剤の両方の瓶のキャップを除去しゴム栓の表面を消毒する。

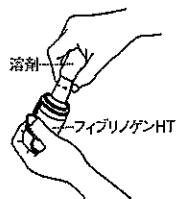


ゴム栓表面の消毒

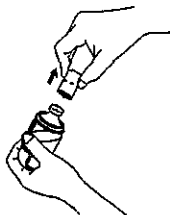
- 3) 溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、短い針を溶剤瓶のゴム栓に真っすぐ根元までさし込む。



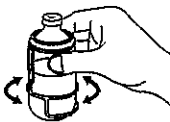
- ④ 保護キャップをはずし、溶剤瓶と溶解移注針を逆さにし、フィブリノゲンHT瓶のゴム栓中央○印の中心部に真っすぐ根元までさし込む。このときフィブリノゲンHTの瓶内は真空であるため、溶剤は引き込まれる。なお、中央○印の中心部に針が差し込まれていないと溶剤全量がフィブリノゲンHT瓶に引き込まれないことがあるので注意すること。



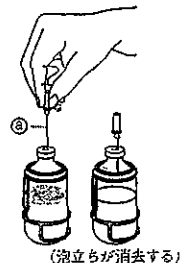
- ⑤ 溶剤がフィブリノゲンHT瓶内に移り、溶剤瓶が空になればフィブリノゲンHT瓶から溶解移注針と溶剤瓶とを一緒に抜き取る。



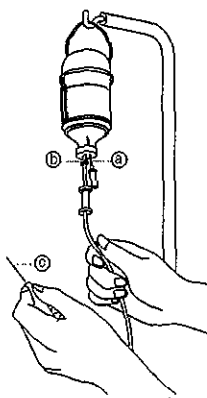
- ⑥ 直ちにフィブリノゲンHT瓶を約30秒間ゆるく振ってフィブリノゲンHTの乾燥部分を液面下に沈めてから、フィブリノゲンHT瓶を泡立てないように注意してゆるく振り完全に溶解させる。



- ⑦ 添付の通気針⑩を使ってフィブリノゲンHT瓶を平圧に戻す。



- ⑧ 完全に溶解が終わってからフィブリノゲンHT瓶に輸血セットの瓶針⑪をさし込む。フィブリノゲンHT瓶を適当な高さに吊り上げ、静注針①を患者の静脈へ刺入する。



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

S



日本標準商品分類番号
876343

貯 法：凍結を避けて室温に保存すること
有効期間：検定合格日から2年
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

	100mL	250mL
承認番号	(03AM) 0536	
薬価収載	1991年7月	2003年7月
販売開始	1992年8月	2003年7月

血漿分画製剤 (加熱人血漿たん白製剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品⁽²⁾

献血アルブミン[®]ニチャリ

生物学的製剤基準 加熱人血漿たん白

KENKETU ALBUMINATE[®]-NICHYAKU

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト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、製造工程において一定の不活化・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、「血液製剤の使用指針⁽¹⁾」等を参考に、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〕

【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. 人工心肺使用時の患者 [血圧降下を起こす可能性がある。]

【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

【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) ハプトグロビン欠損症の患者 [過敏反応を起こすおそれがある。]
- (3) 重篤な心障害、重篤な腎障害又は高度の貧血のある患者 [これらの患者に対して急速に注射すると、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) 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。]
- (5) 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】

本剤の投与にあたっては、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、ヒト血液を原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抗体及び抗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。さらに、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。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画及び60℃、10時間の加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、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. 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。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、人血漿中のアルブミンを含む液剤で、100mL製剤と250mL製剤の2種類があり、1瓶中に各々下記の成分を含有する。

成分	100mL製剤	250mL製剤
有効成分 人血清アルブミン	4.4 g	11 g
添加物 アセチルトリブチルフェニルナトリウム	100.5 mg	251.25 mg
カプリル酸ナトリウム	62.2 mg	155.5 mg

本剤の主成分である人血清アルブミンは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてアセチルトリブチルフェニルナトリウムを使用している。

※ナトリウム含量及び塩素含量は、瓶ラベル及び個装箱に表示してあります。

2. 製剤の性状

本剤は、黄色ないし黄褐色の透明な液剤であり、そのpHは6.4～7.4、浸透圧比 (生理食塩液に対する比) は約1、膠質浸透圧は健康人血漿とほぼ同等である。

【効能・効果】

- ◇アルブミンの喪失 (熱傷、ネフローゼ症候群等) 及びアルブミン合成低下 (肝硬変症等) 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250～500mL人血清アルブミンとして11～22gを緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。

投与速度は毎分5～8mL以下とする。

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⁾

1. 急速輸注 (10mL/分以上) により、血圧の急激な低下を招くことがあるので注意すること。
2. 本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。
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。

- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの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。*
- (4) 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は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。*
- (5) 「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

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。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用

※※ショック、アナフィラキシー様症状(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) その他の副作用

	頻度不明
循環器 ⁽¹⁾	血圧降下
過敏症 ⁽²⁾	顔面紅潮、蕁麻疹等
その他	嘔気、頭痛

注2) 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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 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。
- 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：

混濁しているものは投与しないこと。

【薬効薬理】^{2)~4)}

アルブミンは正常人血清たん白のうち55~60%を占める量的に最も多いたん白で、血漿膠質浸透圧の維持に寄与している。

本剤は人血漿中のアルブミン濃度を40mg/mLとすると、同容量の血漿とは同等濃度であり、いわゆるコロイド溶液又はコロイドに準じ、循環血漿量を調整・維持する。アルブミン1gは18mLの血漿を保持する。

【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、本剤を投与した場合は、医薬品名(名称)・販売名・製造番号・投与日・投与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】

アルブミン 4.4g含有 100mL 1瓶
アルブミン 11g含有 250mL 1瓶

【主要文献】

- 血液製剤の使用指針(医薬発第715号；平成11年6月10日付)
- 河合 忠：血漿蛋白-その基礎と臨床, p131, 1977, 医学書院。
- Tullis J.L.: Albumin-2. Guidelines for clinical use. JAMA. 237, 460-463, 1977.
- Schwartzkopff W. et al.: Physiological aspects of the role of human albumin in the treatment of chronic and acute blood loss. Develop. Biol. Standard. 48, 7-30, 1981.

【文献請求先】

日本製薬株式会社 信頼性保証部
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

この製品は献血血液から製造されています。

*製造販売元 **日本製薬株式会社**
東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

① ② ③ ④

貯 法: 凍結を避けて室温に
保存すること。

有効期間: 検定合格の日から
2年間
(最終有効年月日は、
瓶ラベル・外箱に
表示)

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品[※]

血漿分画製剤

プラスマネード®・カッター

生物学的製剤基準 加熱人血漿たん白
アルブミン含量 44mg/mL

承認番号	13600AZY00520
薬価収載	1961年12月
販売開始	1975年11月
再 評 価 結 果	1982年 8 月



Plasmanate®-Cutter

D2

■ 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)人工心肺使用時の患者[血圧低下を起こすおそれがある。]

■ 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

組 成

	1 瓶中	250mL 製剤
有効成分	アルブミン	11g
添 加 物	アセチルトリプトファン ナトリウム	268.3mg
	カプリル酸ナトリウム	166.3mg
主な電解質 含 量	ナトリウム	※3.7mg/mL以下 (160mEq/L以下)
	塩 素	※3.3mg/mL (93mEq/L)
	カリウム	0.01mg/mL (0.25mEq/L)

(※実測値は瓶ラベル・外箱に表示)

本剤の主成分である加熱人血漿たん白はヒト血液を原料としている
(採血国: 米国, 採血の区別: 非獣血)。[「獣血又は非獣血の区別の
考え方」参照]

製剤の性状

本剤は黄色ないし黄褐色の澄明な液剤である。

pH: 6.4~7.4

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約0.9

■ 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250~500mL(人血清アルブミンとして11~22g)
を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。

投与速度は毎分5~8mL以下とする。

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)急速輸注(10mL/分以上)により、血圧の急激な低下を招くことがあるので注意すること。
- (2)本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。
- (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。

■ 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. ハプトグロビン欠損症の患者[過敏反応を起こすおそれがある。]

- (3)重篤な心臓障害、重篤な腎障害又は高度の貧血のある患者
[これらの患者に対して急速に注射すると、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)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。]
- (5)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、ヒト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漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性で、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、HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-RNA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。その後の製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする

各種ウイルス不活化・除去効果を有することが確認されているが、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) 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¹⁾。
- (3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの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²⁾。
- (4) 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は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³⁾。
- (5) 「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

本剤は使用成績調査等の副作用発現率が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

※※(1)重大な副作用

※※ ショック、アナフィラキシー様症状(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)その他の副作用

	頻度不明
循環器	血圧低下
過敏症 ⁴⁾	顔面潮紅、蕁麻疹等
その他	嘔気、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。

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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

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：

- 1) 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ないこと。
- 2) 凍結した溶液は使用しないこと。

■ 薬物動態

本製剤として輸注されたアルブミンの半減期は約20日である。アルブミンは輸注後血管内外に分布し、44%が血管内にとどまる。また異化は胃腸管、腎、外分泌諸臓器、肝、網内系組織で起こる⁵⁾。

■ 薬効薬理

1. 膠質浸透圧作用

アルブミンは体循環において膠質浸透圧の約80%を占め⁶⁾、残り約20%がグロブリン及びフィブリノゲンが関与していると言われており、膠質浸透圧が20mmHg以下になると加速的に間質の浮腫が増加することが知られている⁷⁾。

2. 血漿増量作用

アルブミン1gは平均20mLの間質液を循環血流中に引き込む性質を有することから、12.5gのアルブミン投与による血漿増量効果は約250mLに相当する。その効果は約48時間持続すると言われている。

■ 取扱い上の注意

- 1) 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、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、製造番号(ロット番号)、投与年月日、投与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。
- 2) ゴム栓に針を挿入する際に、斜めに刺したり、あるいは、ねじって刺すとゴム片が薬液中に混入する恐れがあるので、ゴム栓への針刺はゴム栓に垂直に、ゆっくりと刺すこと。ゴム片が混入した場合には使用しないこと。

■ 包 装

注射剤 瓶 250mL×1

■ 主要文献

- 1) 厚生省医薬安全局長通知：血液製剤の使用指針(平成11年6月10日医薬発第715号)
- 2) 平山千里：臨床血液、24、498(1983)
- 3) 平山千里他：臨床と研究、56、1(1979)
- 4) 河合 忠：血漿蛋白—その基礎と臨床—、医学書院(1979)
- 5) Weil M. H. et al.: *Critical Care Medicine*、7(3)、113(1979)
- 6) Lundsgaard-Hansen, P.: *Biblthca haemat.*、46、147(1980)
- 7) 二之宮景光：*Immunohaematology*、3(3)、259(1981)

■ 文献請求先

バイエル薬品株式会社・学術情報
〒532-8577 大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

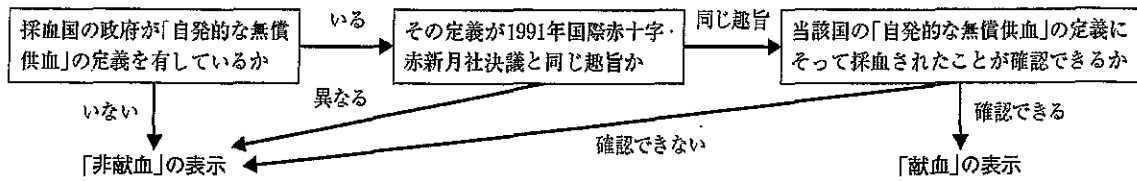
■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

* 製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市淀川区宮原三丁目5番36号

献血又は非献血の区別の考え方

「献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。」
この表示区別は、下記の手順に従って決められています。

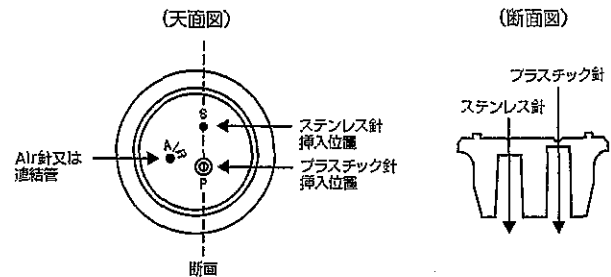


ゴム栓に瓶針を挿入する際の注意点

基本的操作方法

1. 輸液セットの瓶針は種類(ステンレス針又はプラスチック針)別挿入部位に挿入して下さい。(右図参照)
2. 瓶針は所定の場所に垂直に、ゆっくりと刺して下さい。
3. 瓶針を刺す時はひねりを加えないように刺して下さい。

使用されているゴム栓の形態



Baxter

貯 法	凍結を避けて室温に保存すること。
有効期間	製造日より2年間。 (最終有効年月日は、組箱及び瓶ラベルに記載)

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)

プラズマ プロテイン フラクション (PPF)

生物学的製剤基準
加熱人血漿たん白

日本標準商品分類番号	876343
承認番号	14500AMY00137000
薬価収載	1970年5月28日
販売開始	1981年2月 1日

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿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、「血液製剤の使用指針」等を参考に、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

【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. 人工心肺使用時の患者 (血圧降下を起こすおそれがある。)

【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

【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250～500mL (人血清アルブミンとして11～22g) を緩徐に静脈内注射または点滴静脈内注射する。

投与速度は毎分5～8mL以下とする。

なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

【組成・性状】**

本剤1バイアル (250mL) 中下記成分を含む。

有効成分	人血清アルブミン	11g	採血国:米國 採血の区別:非献血 ^(注2)
添 加 物	N-アセチルトリプトファン	225.2mg	
	カプリル酸ナトリウム	166.3mg	
	塩化ナトリウム	適量	
	酢酸ナトリウム	適量	
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	
	炭酸水素ナトリウム	適量	
	注射用水	適量	

注2)「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

性 状	本剤は、黄色ないし黄褐色の澄明な液剤である。 ナトリウム含量は3.7mg/mL (160mEq/L) 以下。 なお、ナトリウム含量と塩素含量の実測値は、直接の容器及び組箱に表示。 おおよその主な電解質含量 ナトリウム: 3.4mg/mL (150mEq/L) カリウム: 0.014mg/mL (0.35mEq/L) 塩 素: 3.4mg/mL (100mEq/L) 本剤は、60±0.5℃10時間の液状加熱処理を施しているが、この際の加熱処理でたん白変性は認められない。
pH	6.4～7.4
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 急速輸注 (10mL/分以上) により、血圧の急激な低下を招くことがあるので注意すること。
2. 本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。
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。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者 (過敏反応を起こすおそれがある。)
- (3) 重篤な心障害、重篤な腎障害又は高度の貧血のある患者 (これらの患者に対して急速に注射すると、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) 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。)
- (5) 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。)

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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、ヒト血漿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漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1 RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNA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。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、10IU/mL以下であることを確認した健康人血漿を用いている。本剤の製造工程である、Cohn低温エタノール分画法及び60±0.5℃10時間の液状加熱処理¹⁾、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、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) 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。

(3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの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。

(4) 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は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。

(5) 「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

本剤は使用成績調査等の副作用発現率が明確となる調査を実施していない。（再審査対象外）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状（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) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ²⁾	顔面紅潮、じん麻疹等
循環器	血圧低下
その他	嘔気、頭痛

注3) 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）が起こる可能性を否定できないので、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。

6. 小児等への投与

未熟児、新生児に対する安全性は確立していない。

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：

- 1) 混濁しているものは投与しないこと。
- 2) コアリングの可能性があるので、投与に際してはフィルター（ろ過網）付きの点滴セットあるいはフィルター針を使用すること。

【薬効薬理】

アルブミンは正常人血漿たん白のうち55～60%を占める量的に最も多いたん白で、膠質浸透圧の維持に寄与している²⁾。

本剤は正常の人血漿と同じ膠質浸透圧効果を持っている。本剤の投与により循環血漿量は増加し維持されるため、体全体の体液循環が改善される。

【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、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、製造番号、投与した日、投与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】

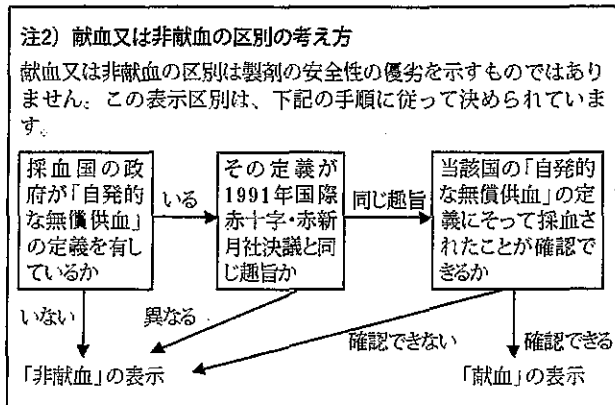
250mL 1バイアル

【主要文献】

- 1) Gellis, S.S. et al.: J. Clin. Invest., 27: 239-244, 1948
- 2) Tullis, J.L.: JAMA, 237(4): 355-360, 1977

【文献請求先】

パクスター株式会社 バイオサイエンス事業部
〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目8番10号
TEL: 03 (6204) 3800



BAXTER 及び PPF はバクスター・インターナショナル・インクの登録商標です

製造販売元

バクスター株式会社

東京都中央区晴海一丁目8番10号

JLBMPP-PID006

※2007年6月改訂(第17版)
※2005年4月改訂

貯法: 10℃以下に凍結を避けて保存すること
有効期間: 検定合格日から2年
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

日本標準商品分類番号			
876343			
	500mg	2,500mg	5,000mg
承認番号	(03AM)0538		
薬価収載	1991年7月		2001年7月
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月
効能追加	1999年6月		
再評価結果	2001年8月		
再審査結果	2003年6月		

特定生物由来製品
指定医薬品
*処方せん医薬品(注1)
献血グロベニン[®]-I-NICHYAKU
生物学的製剤基準

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
kenketu glovenin[®]-I-NICHYAKU

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト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、製造工程において一定の不活化・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

【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】

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、500mg製剤、2,500mg製剤及び5,000mg製剤の3種類があり、1瓶中に各々下記の成分を含有する。

成 分		500mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤
有効成分	ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリンG	500mg	2,500mg	5,000mg
添 加 物	ブドウ糖	250mg	1,250mg	2,500mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg
添付溶解液：日本薬局方注射用水		10mL	50mL	100mL

添付溶解液: 日本薬局方注射用水 10mL 50mL 100mL
本剤の主成分であるポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてブドウ糖由来のナトリウムを使用している。

性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に人免疫グロブリンG500mg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り、肉眼的にはほとんど沈澱を認めない。
pH	6.4~7.2
浸透圧比	1.3~1.7 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症
- ◇重症感染症における抗生物質との併用
- ◇特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)
- ◇川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)
- ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
2. 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。

【用法・用量】

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL)で溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。〔溶解方法は末尾を参照してください。〕

◇無又は低ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用:

通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100~150mg (2~3mL) /kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。

◇特発性血小板減少性紫斑病:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200~400mg (4~8mL) /kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

◇川崎病の急性期:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして200mg (4mL) /kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg (40mL) /kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善:

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg (8mL) /kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(無又は低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)
- (2) 投与速度¹⁾:
ショック等の副作用は初日の投与開始1時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
1) 初日の投与開始から1時間は0.01mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。〔末尾の「体重別投与速度表」参照〕
2) 川崎病の患者に対し2,000mg (40mL) /kgを1回で投与する場合は、基本的には1.の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。
3) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) における筋力低下の改善は、本剤投与終了1ヵ月後に認められることがあるため、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1ヵ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

【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) 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) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者 [虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は大量投与による血

液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。]

- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リボたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 心機能の低下している患者〔大量投与により、心不全を発症または悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

〔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、ヒト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。

- (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抗体及び抗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。さらに、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。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜による過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、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。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。用法・用量に関連する使用上の注意を参照)
- (3) 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型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分・発熱の持続等て症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと。本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない。
- (7) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎・多巣性運動ニューロパチーを含むの治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

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	経路・危険因子
非経口用生ワクチン	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カ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カ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。なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、多巣性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対する大量療法 (200mg/kg以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上) 延期すること。	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。
麻疹ワクチン はしか・おたふく病ワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等		

4. 副作用

本剤及びグロベニン-1の承認時までの調査症例852例中66例 (7.7%) に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症³⁾：
39例中7例 (17.9%) に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は8.9% (18回/203回) であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。
- ◇重症感染症における抗生物質との併用^{3), 4)}：
398例中5例 (1.3%) に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は0.5% (5回/958回) であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹等であった。
- ◇特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)⁴⁾：
156例中21例 (13.5%) に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。
- ◇川崎病^{5), 6)}：
160例中9例 (5.6%) に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は1.2% (9回/758回) であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレショック、意識もろろ、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。
- ◇慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む)⁷⁾：
延べ99例中24例 (24.2%) に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水痘、GOT・GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小脳塞が認められた。
- なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は6.62% (48例/725例) で、そのうちショック0.14% (1例/1件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 2.07% (15例/21件) であり、重篤な副作用の発現率は1.93% (14例/30件) であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は92例/1,000kg (129例/202件) で、そのうちショック51例/1,000kg (72例/72件)、ショック又はショックが疑われる症状 (チアノーゼ、血圧低下等) 59例/1,000kg (83例/85件) 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 (0.1~5%未満)：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、頻脈、喘鳴、喘息様症状、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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)：AST・GOT、ALT・GPT、ALP、γ-GTP、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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、適切な処置を行うこと。



- 3) 無菌性髄膜炎(頻度不明):大量投与により無菌性髄膜炎(頭部硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、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) 急性腎不全(頻度不明):急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少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。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。
- 5) 血小板減少(頻度不明):血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) 肺水腫(頻度不明):肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症(頻度不明):大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状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。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔慎重投与〕(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照)
- 8) 心不全(頻度不明):主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少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。なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔慎重投与〕(7)の項参照)

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ³²⁾	発疹、麻疹疹、掻痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精神神経系 ³³⁾	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循環器 ³⁴⁾	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球増多、好中球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛	倦怠感	関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK上昇、ほてり、不眠、結膜充血、体温低下

注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

1. 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。
2. 一般に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるため、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、新生児に対する安全性は確立していない

8. 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的に検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 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さけること。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、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、しかも保存剤を含有していないため)。

(2) 投与時:

不溶物の認められるものは使用しないこと。

【薬物動態】

1. 健康成人に本剤を投与した場合の血中半減期は平均7.7日であった。³⁾
2. 無ガンマグロブリン血症の患者(1歳6ヵ月~18歳)に本剤を投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった。³⁾

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症³⁾:

無又は低ガンマグロブリン血症患者に対する成績の概要は下記の通りであった。投与期間は2~11ヵ月であった。

- (1) 本剤によって維持療法を実施し、効果を判定した28症例に対し、全例有効であった。そのうち13例には、維持療法実施期間中に感染症の罹患を認めず、15例は、維持療法実施期間中に感染症に罹患したが本剤投与開始以前よりも感染症に罹患する回数が減少し、感染症の重症化が防止されたと判断された。
- (2) 本剤投与開始時に感染症を併発していた12症例に対する有効率は91.7%(11例/12例)であった。
- (3) 本剤による維持療法実施期間中に感染症に罹患した15症例における感染罹患回数当たりの有効率は96.8%(30回/31回)であった。

2. 重症感染症における抗生物質との併用³⁾:

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682症例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群(IVIG群)又は抗生物質単独投与群(対照群)に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見(炎症マーカーであるCRP値の推移)を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比し有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%(163例/265例)、対照群47.3%(113例/239例)であった。

3. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)⁴⁾:

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び換脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であった、本剤を単独投与した症例は109例(急性ITP:42例、慢性ITP:67例)であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として400mg/kg/日、5日間連日投与された。

- (1) 本剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0%(34例/42例)、慢性ITPに対する有効率は61.2%(41例/67例)であった。
- (2) 本剤単独投与による血小板数増加効果(投与前と投与後最高血小板数との差)が5万/mm³以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例(85.7%)、慢性ITPでは67例中43例(64.2%)であった。
- (3) 本剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が30万/mm³以上を示した症例は、急性ITPでは31例中27例(87.1%)、慢性ITPでは54例中30例(55.6%)であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例(64.5%)、慢性ITPでは54例中5例(9.3%)であった。
- (4) 血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

4. 川崎病:

(1) 本剤が200mg/kg/日、5日間連日投与された91症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後7日以内に投与開始された。⁵⁾

- 1) 本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった86例における冠動脈病変発生頻度の推移は急性期14.0%(拡大:11例、縮:1例)、1ヵ月後7.0%(拡大:5例、縮:1例)、2~3ヵ月後3.5%(拡大:2例、縮:1例)であり、1年後まで観察のできた66例における冠動脈病変の発生頻度は3.0%(拡大:1例、縮:1例)であった。
- 2) 本剤投与開始前に冠動脈病変(拡大)が認められた5例の冠動脈病変推移は、1例が急性期に瘤を形成したが、1年後には拡大へと退縮した。残る4例中3例は急性期から2ヵ月後にかけて正常化し、1例のみ1年後まで拡大が持続した。

正 常: 2歳未満では冠動脈内径が2mm未満 2歳以上では冠動脈内径が2.5mm未満
拡 大: 冠動脈内径が3.9mm以下
冠動脈瘤: 冠動脈内径が4mm以上

上記の成績に対する効果はアザチオプリン投与時に満たれていない。

- 2) 信頼性出来り学術雑誌に掲載された科学的情報として得る論文・試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上、急性期・慢性期ともに冠動脈病変が認められなかった症例69例(95.8%)であった。⁶⁾
5. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む):
本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0%(13例/20例)であった。

【薬効薬理】

1. 本剤は、各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた。¹¹⁾
また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。
2. 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。¹²⁾
3. 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した。¹²⁾
4. 本剤は、マウス好中球に対して食食能促進作用を示した。¹³⁾
5. 本剤は、健康人から得た好中球に対して食食能促進作用を示した。¹⁴⁾
6. 本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した。¹⁵⁾

【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、本剤を投与した場合は、医薬品の名称（販売名）、製造番号、投与日、投与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。

【承認条件】

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

【包装】

500mg製剤			
ポリエチレンアリコリ処理人免疫グロブリンG	500mg含有	1瓶	
溶解液（日本薬局方注射用水）	10mL	1瓶添付	
2,500mg製剤			
ポリエチレンアリコリ処理人免疫グロブリンG	2,500mg含有	1瓶	
溶解液（日本薬局方注射用水）	50mL	1瓶添付	
溶解液注入針		1本添付	
5,000mg製剤			
ポリエチレンアリコリ処理人免疫グロブリンG	5,000mg含有	1瓶	
溶解液（日本薬局方注射用水）	100mL	1瓶添付	
溶解液注入針		1本添付	

【主要文献】

- 1) USP DI(United States Pharmacopoeia Dispensing Information) p1624, 1998.
- 2) 堀 誠：診療と新薬，20：2653, 1983.
- 3) 真下啓明：感染症学雑誌，57：724, 1983.
- 4) 安永幸二郎，他：内科宝鑑，31：415, 1984.
- 5) 岡崎富男，他：小児科診療，51：1094, 1988.
- 6) 岡崎富男，他：小児科診療，54：1412, 1991.
- 7) 久堀 保，他：脳と神経，51：127, 1999.
- 8) 柴田泰生，他：診療と新薬，19：464, 1982.
- 9) 正岡 徹，他：日本化学療法学会雑誌，48：199, 2000.
- 10) Sato N., et al. : Pediatr. Int., 41：1, 1999.
- 11) 岡 右之：基礎と臨床，17：2849, 1983.
- 12) 西 武，他：医薬品研究，14：904, 1983.
- 13) 西 武，他：医薬品研究，14：913, 1983.
- 14) 西 武，他：医薬品研究，14：922, 1983.
- 15) 川崎 一，他：応用薬理，31：1175, 1986.

【文献請求先】

武田薬品工業株式会社
医薬開発本部 日本開発センター 医薬情報部
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＜参考＞体重別投与速度表

初日：投与開始から1時間は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることが出来ます。ただし、0.03 mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)							
			10	20	30	40	50	70	90	
投与開始から1時間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54	
		滴数/分	1	3	4	6	7	10	13	
その後の継続投与速度	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162	
		滴数/分	4	9	13	18	22	31	40	

※最高投与速度までは徐々に上げていく
上段：mL/時又は滴数/分〔小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合〕
下段：滴数/分〔普通点滴セット(15滴/mL)を用いた場合〕

献血グロベニン-I-333の溶解方法

500mg製剤

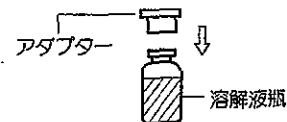
1. 冷蔵庫から取り出した溶解液瓶を室温までとどす（溶解不良の原因となりますので、37℃以上に加温しないで下さい）。
2. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
3. 溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
4. 製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
5. 製品瓶をなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解する。

2,500mg製剤、5,000mg製剤

1. 冷蔵庫から取り出した溶解液瓶を室温までとどす（溶解不良の原因となりますので、37℃以上に加温しないで下さい）。
2. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
3. 溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
4. 溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

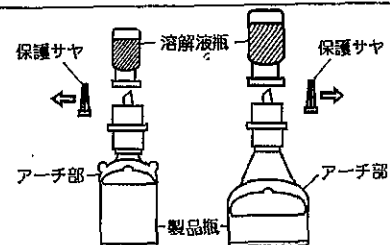


5. 溶解液瓶にアダプターを取り付ける。

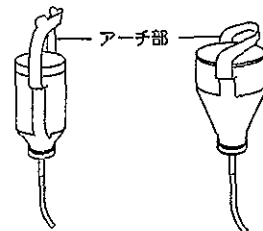


6. 溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



7. 溶解液注入針を溶解液瓶（空瓶）と共に抜き、製品瓶をなるべく泡立てないようにゆるやかに揺り動かして溶解する。
8. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



注 意

1. 溶解液注入針を刺入したまま長時間放置しないこと。
2. 溶解液注入針は、スガーサマでついで、再使用しないこと。
3. 輸液ポンプを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針（瓶針）及び通気針を溶解液注入針を抜きしたときと穴に刺入すると液漏れがおこることを必ず確認して別の場所へ刺すこと。

この製品は献血血液から製造されています。

※ 製造販売元 **日本製薬株式会社**
東京都千代田区東神田一丁目9番8号
販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

R39

1) (2)

F

※2006年11月改訂（第9版）

※2006年7月改訂（第8版）

貯 法：凍結を避けて室温で保存すること。

有効期間：国家検定合格の日から2年間

（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱
に表示してある。）



日本標準商品分類番号

876343

承認番号	21000AMZ00556000
薬価収載	2001年7月
販売開始	2001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[※]

赤十字アルブミン25

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

生物学的製剤基準「人血清アルブミン」

Sekijuji Albumin 25

本剤は、献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査、製造工程におけるウイルス除去・不活化等の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、「血液製剤の使用指針（改定版）」等を参考に、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）

【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】

1. 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含む。

成分	1バイアル中(50mL)	備考
有効成分	人血清アルブミン 12.5g	採血国：日本 採血方法：献血
添加物	アセチルトリプトファンナトリウム 269.27mg カプリル酸ナトリウム 166.20mg	—

ナトリウム含量及び塩素含量の実測値は、瓶ラベル及び個装箱に表示してある。

2. 製剤の性状

本剤は、緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液剤である。

pH：6.4～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.5～0.7

【効能・効果】

1. 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

2. 出血性ショック

【用法・用量】

通常成人1回20～50mL（人血清アルブミンとして5～12.5g）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) 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節するとともに、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。
- 2) 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。

【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) ハプトグロビン欠損症の患者〔過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (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) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトバロウイルス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。〕
- (5) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトバロウイルス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必要性とともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネマ、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）、ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型（HTLV-1）及びヒトバロウイルスB19についての血清学的検査及び肝機能（ALT（GPT））検査に適合したものである。さらに、HBV-DNA、HCV-RNA及びHIV-RNAについてのプールした試験血漿を用いた核酸増幅検査に適合しているが、当該血液に核酸増幅検査等の検出限界以下のウイルス等が混入している可能性が常に存在する。そのため、原料血漿を6ヵ月間以上貯留保管して安全性が疑われる血液を極力排除している。

また、製造工程では、コーンの低温エタノール分画法によりウイルスを除去・不活化し、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。本剤には上記のような各種検査やウイルスの除去・不活化などの安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分に注意すること。

1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトバロウイルスB19等のウイルスを完全に除去・不活化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に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。

(2) 血清アルブミン濃度が2.5～3 g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なるアルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。

(3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの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4 g/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。

(4) 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は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。

(5) 「血液製剤の使用指針(改定版)」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

本剤は使用成績調査等の副作用発現率が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(様)症状(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) その他の副作用

副作用の種類	頻度不明
過敏症 [※]	発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等
その他	悪寒、腰痛

注) このような症状が発現した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バロウイルス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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時:

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) 投与時:

1) 混濁しているものは投与しないこと。

2) 凍結した溶液は使用しないこと。

3) 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。〕

【薬物動態】^{1), 2)}

半減期 — 約19日

【薬効・薬理】^{3), 4), 5)}

アルブミンは正常人血漿たん白のうち55～60%を占める量的に最も多いたん白で、血漿膠質浸透圧の維持に寄与している。本剤は人血漿のアルブミン濃度を40mg/mLとすると、同容量の血漿の6倍に濃縮されていることになり、いわゆるプレショック又はショックに際し、速やかに循環血漿量を正常に回復させ、これを保持する。すなわち、血中の膠質浸透圧を高め、組織中の体液を血管中に移行させ、その結果、循環血漿量を正常化する。

【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、本剤を投与した場合はその名称(販売名)、製造番号、投与した日、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】

赤十字アルブミン25(25% 50mL 112.5g) 1バイアル

【主要文献】

- 1) Takeda, Y., et al.: Studies of the metabolism and distribution of albumin with autologous 131 I-albumin in healthy men. J. Lab. Clin. Med., 61, 183-202, 1963.
- 2) Bennhold, H., et al.: Comparative studies on the half-life of 131 I-labeled albumins and nonradioactive human serum albumin in a case of analbuminemia. J. Clin. Invest., 38, 863-872, 1959.
- 3) 河合 忠: 血漿蛋白 — その基礎と臨床. 医学書院, 1977.
- 4) Tullis, J. L.: Albumin — 2. Guidelines for clinical use. JAMA, 237, 460-463, 1977.
- 5) Schwartzkopf, W., et al.: Physiological aspects of the role of human albumin in the treatment of chronic and acute blood loss. Develop. Biol. Standard., 48, 7-30, 1981.

***【文献請求先】

日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課
〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号
TEL 03-5733-8226
FAX 03-5733-8235

***製造販売元



日本赤十字社

東京都江東区辰巳二丁目1番67号 日本赤十字社辰巳ビル



※2007年4月改訂（第6版）
※2005年4月改訂

血漿分画製剤（生理的組織接着剤）

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品[※]

ベリプラストP コンビセット®

Beriplast P Combi-Set®

日本標準商品分類番号
87799

承認番号 21500AMY00073
薬価収載 2003年6月
販売開始 2003年12月

0107 J330104

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存

使用期限：2年間、使用期限は外箱に表示

*注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト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）

【禁忌（次の患者には適用しないこと）】

- (1) 本剤の成分又は牛肺を原料とする製剤（アプロチニン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 下記の薬剤による治療を受けている患者〔血栓形成傾向があらわれるおそれがある。〕
凝固促進剤（蛇毒製剤）、抗線溶剤、アプロチニン製剤

【組成・性状】

1. 組成

組み合わせ A

成 分			1 バイアル中の分量				備 考
			0.5mL 製剤	1 mL 製剤	3 mL 製剤	5 mL 製剤	
(フィブリノゲン末)	有効成分	フィブリノゲン	40mg	80mg	240mg	400mg	ヒト血液由来成分 採血国：米国、 ドイツ、 オーストリア 採血の区分：非献血
		ヒト血液凝固第Ⅲ因子	30倍	60倍	180倍	300倍	
	添加物	人血清アルブミン	7.5mg	15.0mg	45.0mg	75.0mg	
		L-塩酸アルギニン	6mg	12mg	36mg	60mg	
		L-イノシシン	6.5mg	13mg	39mg	65mg	
		L-カルギンナトリウム	5mg	10mg	30mg	50mg	
		クエン酸ナトリウム	2.5mg	5mg	15mg	25mg	
	塩化ナトリウム	7.5mg	15mg	45mg	75mg		
(アプロチニン液)	有効成分	アプロチニン液	500 KIE	1,000 KIE	3,000 KIE	5,000 KIE	ウシの肺抽出物
		塩化ナトリウム	4.25mg	8.5mg	25.5mg	42.5mg	
	総 量	0.5mL	1 mL	3 mL	5 mL		

1 倍とは正常人血漿 1 mL に相当する第Ⅲ因子活性
本剤は製造工程でヒトの血液抽出成分（アンチトロンビン）を使用している（採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血の区分：非献血）
本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している

組み合わせ B

成 分			1 バイアル中の分量				備 考	
			0.5mL 製剤	1 mL 製剤	3 mL 製剤	5 mL 製剤		
(トロンビン末)	バイアル3	有効成分	日局トロンビン	150 単位	300 単位	900 単位	1,500 単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、 ドイツ、 オーストリア 採血の区分：非献血
血栓溶解剤	バイアル4	有効成分	日局塩化カルシウム	2.94mg	5.88mg	17.64mg	29.40mg	
	総 量			0.5mL	1 mL	3 mL	5 mL	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

- (1) フィブリノゲン末：本品は、白色塊の凍結乾燥製剤であり、日局生理食塩液で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる
- (2) アプロチニン液：本品は無色澄明の液剤である。
- (3) トロンビン末：本品は白色～淡黄色の無晶形の物質であり、日局生理食塩液で溶解するとき、澄明またはわずかに混濁した液剤となる。
- (4) 塩化カルシウム液：本品は無色澄明の液剤である。

【効能又は効果】

組織の接着・閉鎖

ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

大腸領域において、著しい浮腫、過度の張力、極端な口径の差など吻合部局所の状況が極度に悪いときには、効果が得られないことがあるので使用しないこと。

【用法及び用量】

1. 用法

フィブリノゲン末（バイアル1）をアプロチニン液（バイアル2）全量で溶解し、A液とする。トロンビン末（バイアル3）を、アプロチニン液量と同量の塩化カルシウム液（バイアル4）で溶解し、B液とする。接着・

閉鎖部位に A 液、B 液を重層または混合して適用する。

2. 用量

通常、10cm²あたり A 液 B 液各々 1 mL を適用する。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤を血管内に投与しないこと。〔血管内への流入により、血栓を形成するおそれがある。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群（DIC）が考えられる病態を有する患者〔血管内への流入により、血栓の形成あるいは DIC 状態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトバルボウイルス 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〔ヒトバルボウイルス 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、理解を得よう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。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。その後の製造工程である 60℃、10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されており、またアプロチニンの製造工程である 70℃、1 時間加熱処理およびメンブレンフィルター処理はウシ由来各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、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、ヒトバルボウイルス 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。

(3) アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

(4) 現在の知見では、本剤の使用によりヒトに伝達性海

綿状脳症（TSE）を伝播するとの疫学的データはなく、また、本剤に含まれる牛由来アプロチニンは、製造工程において TSE 原因物質の除去処理を行っている。しかしながら、TSE 伝播についての理論的な危険性を完全に否定することはできず、また、TSE 原因物質がマウス脳内に直接投与されたとき感染が認められたとの報告もあるので、頭蓋腔内、脊椎腔内及び眼球内への使用においては、治療上の有益性を勘案した上で本剤を使用すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 蛇毒製剤 抗線溶剤 抗プラスミン剤 アプロチニン製剤	併用により血栓形成傾向があらわれることがあるので併用は避けること。	本剤は生理的な血液凝固作用を模倣して作られており、これらの製剤と併用することにより、血液凝固作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

ベリプラスト P（胎盤組織由来の血液凝固第Ⅲ因子を成分とする製剤）での調査では、承認時までの調査（1,225 例）、市販後使用成績調査（14,007 例）で副作用集計の対象となった 15,232 例中 18 例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、ベリプラスト（血漿由来の血液凝固第Ⅲ因子を成分とする製剤）では承認時までの調査で総計 100 例中 2 例 3 件の副作用が報告された。その内訳は、黄疸が 1 例（1%）、他の 1 例は肝機能異常・発熱であった。臨床検査値異常変動は 5 例 19 件で、その主なものは、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、フィブリノゲン上昇が各 2 件（2%）であった。

(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、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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛
消化器	嘔吐
肝臓	黄疸、肝機能異常
一般的全身障害	過敏症、発熱、胸痛

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バルボウイルス 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. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製方法：

- 1) 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。
- 2) 溶解後、未開封のプリスター包装内で保存されている場合は常温で 24 時間安定であるが、プリスター包装を開封した場合はただちに使用すること。

3)一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)適用時：

- 1)本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合は、適切な方法で血流を遮断した上で適用すること。
- 2)本剤の過量使用は避けること。

【臨床成績】

一般臨床試験

脳神経外科領域及び消化器外科領域で実施された一般臨床試験でベリプラスの有効性が認められた。

1.脳神経外科¹⁾

開頭手術における硬膜縫合部に適用し、髄液漏れなし率は95.1% (39/41)であった。

2.消化器外科²⁾

食道領域、肝・胆・膵領域または大腸領域の吻合部において適用し、リークなし率は81.1% (30/37)であった。

【薬効薬理】

本剤は血液凝固の最終段階を模倣する。

フィブリノゲンはトロンビンの作用により可溶性フィブリン塊となり、さらに Ca^{2+} 存在下でトロンビンにより活性化された血液凝固第Ⅹ因子により物理的強度をもった尿素不溶性の安定なフィブリン塊となり、組織を接着・閉鎖する。この安定化されたフィブリン塊内で、線維芽細胞が増殖し、膠原繊維や肉芽基質成分が産生され、組織修復を経て治癒に至る³⁾。

【取扱い上の注意】

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、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

承認後可及的速やかに、ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全確保に係る輸入承認事項一部変更承認申請を行うこと。

【包装】

0.5mL 製剤 1 mL 製剤 3 mL 製剤 5 mL 製剤

【主要文献】

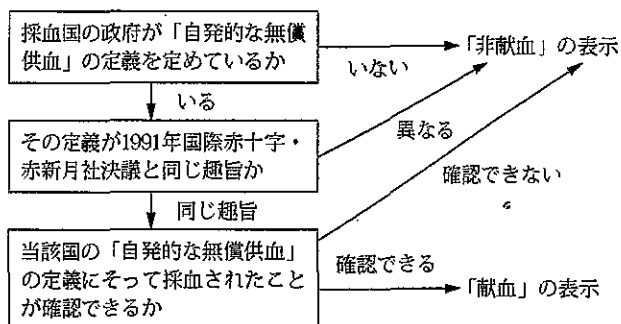
- 1) 高倉公朋他：診療と新薬 31(10), 1808, 1994
- 2) 武藤輝一他：新薬と臨床 43(11), 2274, 1994
- 3) 中村紀夫：臨床外科 40(1), 161, 1985

***【文献請求先】

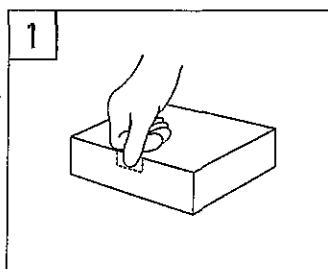
CSL パーリング株式会社
ファーマコビザランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎ 0120-534-587 FAX (03) 3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

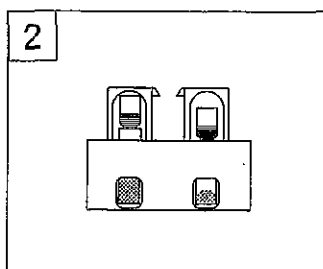
献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



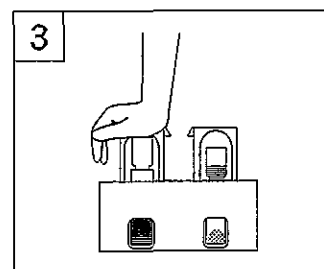
ベリプラスPコンビセット調製方法



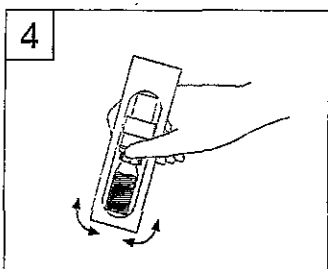
製剤の箱を図のようにミシン目に沿って開封する。



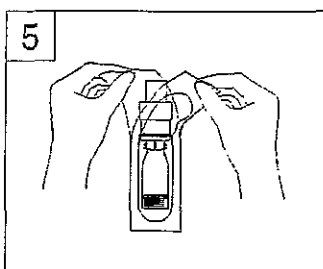
ブリストア包装製剤を取り出し、室温に戻す。
30～37℃に加熱するとより早く溶解します。



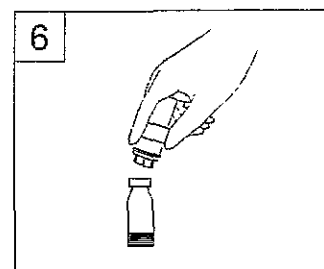
ブリストア包装から製剤を出さずにそれぞれの上方のバイアルを下に強く押す。このとき上方のバイアルから下方のバイアルへ溶解液が移行します。



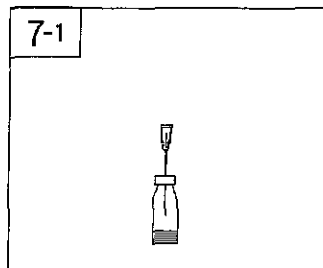
凍結乾燥物が溶解するまで図のように30秒～1分間振とうする。この後、溶解中の泡が上昇するまで30秒程度静置する。



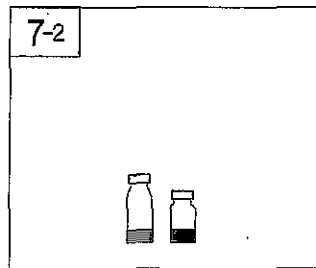
ブリストア包装から溶解した製剤を取り出す。



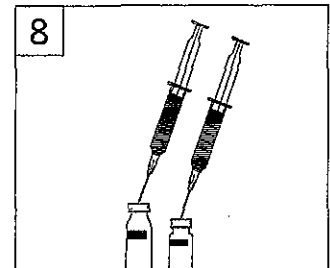
空のバイアルと溶解移注針・緑色のプラスチック部分を一緒に取り外す。



製品に同梱されている調製器セット中の各溶液アプライセットの通気針（黄色の針もと）をゴム栓の中央に垂直に刺してバイアル内を常圧に戻す。（この時、瞬時にバイアル内の泡が消滅します。）



A液：フィブリノゲン溶液（青色バイアル）
ほとんど無色でわずかに混濁した溶液となります。
B液：トロンビン溶液（赤色バイアル）
透明またはわずかに混濁した溶液となります。

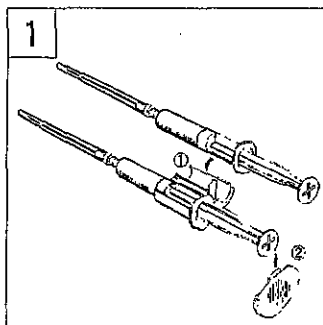


A液：製品に同梱されている調製器セット中のフィブリノゲン溶液アプライセットのシリンジ（青色）と注射針を用いて溶液を抜き取る。
B液：製品に同梱されている調製器セット中のトロンビン溶液アプライセットのシリンジ（赤色）と注射針を用いて溶液を抜き取る。

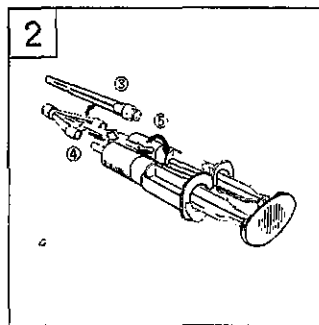
2液混合セット使用方法

このセットは以下の器具より構成されており、これを使用することによりA液・B液の混合適用を片手で簡単に行うことができます。

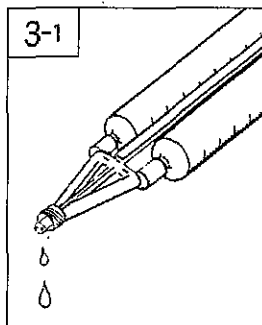
内容：フォークコネクター	2個	アプライノズル	2本
パレルホルダー	1個	スプレーチップ	4個
プランジャーホルダー	1個		



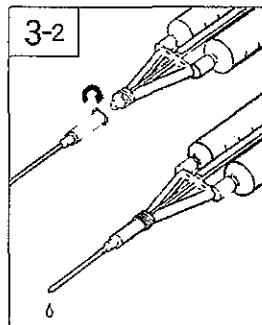
①調製方法に従って溶解されたA液、B液の入ったシリンジをパレルホルダーに固定する。
②プランジャーをプランジャーホルダーで固定する。



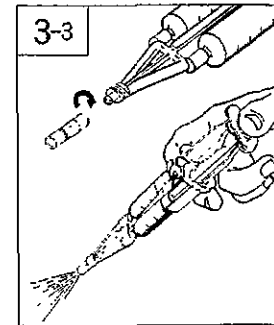
③両シリンジの注射針を外す。
④フォークコネクターを取り付ける。
⑤フォークコネクターの止め具をパレルホルダーにしっかりと固定する。



以上で2液混合用器具の装着は完了で、このまま使用することもできます。



これにアプライノズルをフォークコネクターの先端部にねじ込み使用することも可能です。但し、このアプライノズルを使用する場合、連続的に使用しないとノズルがつまりますので、取替えて使用して下さい。



①スプレーチップを右に回して、フォークコネクター先端にねじ込み、固定する。
②プランジャーを強く押すことにより、スプレーチップ先端からベリプラストが噴霧されます。
③一度プランジャーを止めると、スプレーチップが詰まり使用できなくなります。噴霧を中断する際は、すぐにスプレーチップをはずし、再度使用時に新しいチップを装着して下さい。なお、スプレーチップを交換しても噴霧できない場合はフォークコネクターを交換して下さい。

** 製造販売：

CSLベーリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存
 使用期限：外箱に表示（製造後2年）

日本標準商品分類番号
 87799, 876349

特定生物由来製品
 指定医薬品
 ※※処方せん医薬品
 ※※注意-医師等の処方せんにより使用すること

血漿分画製剤
ボルヒール®
 生体組織接着剤
 BOLHEAL®

献血

承認番号	20300AMZ00136
薬価収載	1991年5月
販売開始	1991年11月
再審査結果	1996年3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」の項参照）

【禁忌（次の患者には適用しないこと）】

- (1)本剤の成分又は牛肺を原料とする製剤（アプロチニン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)下記の薬剤による治療を受けている患者（「相互作用」の項参照）
 凝固促進剤（蛇毒製剤）、抗線溶剤、アプロチニン製剤

【組成・性状】

1. 組成

本剤には0.5mL製剤、1mL製剤、2mL製剤、3mL製剤、5mL製剤のセットがあり、フィブリノゲン凍結乾燥粉末、フィブリノゲン溶解液、トロンビン凍結乾燥粉末、トロンビン溶解液から構成される。それぞれの製剤中に下記の成分、分量を含有する。

規格		0.5mL	1mL	2mL	3mL	5mL
バイアル1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末	40mg	80mg	160mg	240mg	400mg
	人血液凝固第Ⅻ因子	37.5単位 ^(注1)	75単位	150単位	225単位	375単位
添加物として人血清アルブミン、アミノ酢酸、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含有する。						
バイアル2	フィブリノゲン溶解液	局外規 アプロチニン液	1,000 KIE	2,000 KIE	3,000 KIE	5,000 KIE
		0.5mL	1.0mL	2.0mL	3.0mL	5.0mL
添加物として塩化ナトリウムを含有する。						
バイアル3	トロンビン凍結乾燥粉末	125単位	250単位	500単位	750単位	1,250単位
	日局トロンビン					
添加物としてクエン酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含有する。						
バイアル4	トロンビン溶解液	2.95mg /0.5mL	5.9mg /1.0mL	11.8mg /2.0mL	17.7mg /3.0mL	29.5mg /5.0mL
	日局塩化カルシウム					

本剤の有効成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第Ⅻ因子、日局トロンビン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。また、局外規アプロチニン液はウシの肺を原材料としている。

注1）正常人血漿1mL中に含まれる血液凝固第Ⅻ因子活性を1単位とした時の値。

注2）pH8、室温2時間でカリジノゲナーゼ2単位の効力を半減させる量を1KIE（カリジノゲナーゼ不活性化物質単位）とした時の値。

2. 製剤の性状

	色、形状	溶解時の色、形状
フィブリノゲン凍結乾燥粉末（人血漿由来のフィブリノゲン及び血液凝固第Ⅻ因子を含む）	白色～淡黄色の凍結乾燥粉末	淡黄色の澄明あるいはわずかに混濁した液
フィブリノゲン溶解液（牛肺由来のアプロチニンを含む）	無色澄明の液	—
トロンビン凍結乾燥粉末（人血漿由来のトロンビンを含む）	白色の凍結乾燥粉末	無色澄明の液
トロンビン溶解液（塩化カルシウムを含む）	無色澄明の液	—

【効能・効果】

組織の接着・閉鎖

（ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。）

【用法・用量】

フィブリノゲン凍結乾燥粉末（バイアル1）をフィブリノゲン溶解液（バイアル2）全量で溶解し、A液とする。トロンビン凍結乾燥粉末（バイアル3）をトロンビン溶解液（バイアル4）全量で溶解し、B液とする。溶解した両液の等容量を接着・閉鎖部位に重層又は混合して適用する。通常、10cmあたりA液B液各々1mLを適用する。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさなどに応じて適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に適用すること）

- (1)重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群（DIC）が考えられる病態を有する患者（血管内への流入により、血栓の形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。）
- (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重要性とともに、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ができないことを患者に対して説明し、その理解を得よう努めること。

- (1)本剤の構成成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第Ⅻ因子及びトロンビン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-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。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。また、混入の可能性のあるウイルスの不活化を目的として、最終製造段階でフィブリノゲン（血液凝固第Ⅻ因子を含む）

には65℃、144時間、トロンピンには65℃、96時間の加熱処理を施し、また、各成分には製造工程においてウイルス除去膜処理を導入しているが、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。
- 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行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 2) 本剤を血管内に投与しないこと (血管内への流入により、血栓を形成するおそれがある。)
- 3) アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- 4) 現在の知見では、本剤の使用によりヒトに伝達性海綿状脳症 (TSE) を伝播するとの疫学的データはなく、また、本剤に含まれる牛由来アプロチニンは、製造工程においてTSE原因物質の除去処理を行っている。しかしながら、TSE伝播についての理論的な危険性を完全に否定することはできず、また、TSE原因物質がマウス脳内に直接投与されたとき感染が認められたとの報告もあるので、頭蓋腔内、脊椎腔内及び眼球内への使用においては、治療上の有益性を勘案した上で本剤を使用すること。

3. 相互作用

【併用禁忌】 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 ヘモコアグラゼ (レプチラーゼ) 抗線溶剤 イブシロンアミノ カブロン酸 (イブシロン) トラネキサム酸等 (トランサミン)	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	凝固促進剤、抗線溶剤は血栓形成を促進する薬剤であり、併用により血栓形成傾向が相加的に増大する。
アプロチニン製剤 (トラジロール)		アプロチニンは抗線溶作用を有するため、併用により血栓形成傾向が増大する。

4. 副作用

総症例1,452例中、副作用は5例 (0.34%) に5件みられ、その内訳は肝機能障害3件 (0.21%)、ALT (GPT) 上昇1件 (0.07%)、発熱1件 (0.07%) であった。【再審査終了時】

(1) 重大な副作用

ショック：ショック (0.1%未満) 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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用 (頻度不明)

配合成分の一つであるトロンピン製剤で過敏症、発熱、嘔吐、頭痛等が報告されている。

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. 小児等への投与

低出生体重児・新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時：本剤の調製は「使用方法説明書」に従って行うこと。

(2) 適用時：1) 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。また、一度溶解したものは時間をおいて再使用しないこと。

2) 本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合は、適切な方法で血流を遮断した上で適用すること。

3) 本剤の過量使用は避けること。

【薬物動態】 (参考)

本剤で作製したフィブリンゲルをラット腹腔内に挿入した場合、7日目までに50~60%のフィブリンが吸収された。

¹²⁵I 標識フィブリノゲンを含む本剤をラット胃あるいは筋肉に塗布したところ、塗布部の放射活性は尿を介して排泄され、3日目に1/2となり、7日目までにはほとんど消失した。¹⁾

【臨床成績】

承認時までに国内延べ42施設で実施された一般臨床試験、有効性評価対象例数382例における成績の概要は下記の通りであった。

科 名	有効率 (%) 【有効以上】
消化器・一般外科 ²⁾	
消化管縫合部補強	90.8 (138/152)
組織閉鎖	79.5 (62/78)
組織接合	100.0 (2/2)
心臓・血管外科 ³⁾	93.8 (75/80)
肺外科 ⁴⁾	69.2 (27/39)
脳神経外科 ⁵⁾	100.0 (25/25)
微小血管外科 ⁶⁾	100.0 (12/12)
産婦人科 ⁷⁾	100.0 (16/16)

【薬効薬理】

フィブリノゲンはトロンピンの作用により可溶性フィブリンとなる。さらに、カルシウムイオンの存在下で、血液凝固第Ⅲ因子はトロンピンにより活性化され、フィブリンを尿素不溶性の安定化フィブリン塊とし、組織の接着・閉鎖が行われる。この安定化フィブリン塊内で、線維芽細胞が増殖し、膠原線維や肉芽基質成分が産生され、組織修復を経て、治癒に至る。⁸⁾

【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】

0.5mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用) 添付
1 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付
2 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付
3 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付
5 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付

【主要文献】

- 1) 松井 元 ほか：基礎と臨床 23(10)3775, 1989
- 2) 長尾房大 ほか：基礎と臨床 23(12)4645, 1989
- 3) 新井達太 ほか：基礎と臨床 23(12)4669, 1989
- 4) 新妻雅行 ほか：基礎と臨床 23(14)5553, 1989
- 5) 片倉隆一 ほか：基礎と臨床 23(12)4679, 1989
- 6) 上石 弘 ほか：基礎と臨床 23(13)5186, 1989
- 7) 寺脇信二 ほか：基礎と臨床 23(12)4685, 1989
- 8) 中村紀夫 ほか：臨床外科 40(1)161, 1985

【文献請求先】

財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部 学術第1課
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
☎(096)345-6500

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 化学及血清療法研究所
熊本市大窪一丁目6番1号

シート状生物学的組織接着・閉鎖剤

特定生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

タココンブ®

TachoComb®

貯 法: 遮光、密封容器、10℃以下に
凍結を避けて保存

使用期限: 外箱に表示(3年)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	9.5cm×4.8cm (レギュラーサイズ)	4.8cm×4.8cm (ハーフサイズ)	3.0cm×2.5cm (スモールサイズ)
承認番号	21000AMY00288000		
薬価基準	1999年2月	2000年5月	2000年5月
販売開始	1999年4月	2000年7月	2000年7月
国際誕生	1991年9月		

本剤は、貴重なヒト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)

【禁忌(次の患者又は部位には使用しないこと)】

1. 本剤の成分又はウシ血液を原料とする製剤(トロンビン、フィブリンリジン、幼牛血液抽出物等)、ウシ肺を原料とする製剤(アプロチニン等)、ウマ血液を原料とする製剤(抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン、乾燥まむしウマ抗毒素等)に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 下記の製剤による治療を受けている患者。
凝固促進剤(臓器抽出製剤、蛇毒製剤)、抗線溶剤、アプロチニン製剤(「相互作用」の項参照)
3. 皮膚切開部(皮膚縁の癒合を妨げるおそれがある。)
4. メタクリル系接着剤(例: 骨セメント等)によって補綴剤と接着する骨表面「微線維性コラーゲン製剤で、骨の海綿構造を塞ぐため、メタクリル系接着剤の結合力を弱める可能性があるとの報告がある。)

【効能又は効果】

肝臓外科、肺外科、心臓血管外科及び産婦人科領域における手術時の組織の接着・閉鎖
(ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又は体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。)

【用法及び用量】

接着・閉鎖部位の血液、体液をできるだけ取り除き、本剤を適切な大きさにし、乾燥状態のままあるいは生理食塩液でわずかに濡らし、その活性成分固着面を接着・閉鎖部位に貼付し、通常3～5分間圧迫する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者又は部位には慎重に使用すること)

- (1) 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群(DIC)が考えられる病態を有する患者(本剤の成分が、血管内に流入した場合、血栓の形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。)
- (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) 免疫不全症患者・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。)
- (4) 視神経及び視束交叉の周囲(圧迫により視力障害を起こす可能性がある。)

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、本剤の製造に際して感染症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、理解を得よう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施してい

【組成・性状】

	成 分	含量(1cm ² 中)	備 考
有効成分	ヒトフィブリンゲン	5.5mg	ヒト血液由来成分 採血国: 米国、 オーストリア、 ドイツ 採血方法 [※] : 非献血
	トロンビン画分	138単位 (トロンビンとして)	ウシ血液由来成分
	アプロチニン	128単位(KIE)	ウシ肺抽出物
支持体	ウマコラーゲン	1.65mg	ウマ臍由来成分
添加物	ヒトアルブミン(ヒト血液由来成分、採血国: 米国、オーストリア、ドイツ、採血方法: 非献血)、L-塩酸アルギニン、リボフラビン、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム		
性 状	9.5cm×4.8cm(レギュラーサイズ) 4.8cm×4.8cm(ハーフサイズ) 3.0cm×2.5cm(スモールサイズ)		
	本剤は、乾燥、白色のスポンジ状のシートで、活性成分固着面(片面)をリボフラビンで黄色に着色している。本剤は、無菌製剤である。		

原料の製造工程においてアンチトロンビンⅢ(ヒト血液由来成分、採血国: 米国、オーストリア、ドイツ、採血方法: 非献血)、ヘパリン(ブタ腸粘膜由来成分)、トロンボプラスチン(ウサギ脳由来成分)を使用している。

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

る。さらに、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。その後の製造工程であるパスツリゼーション処理 (液状加熱処理) は、HIV をはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、使用に際しては、次の点に十分注意すること。〔「有効成分に関する理化学的知見」の項参照〕

- 1) ウイルス不活化処理を行っているが、肝炎ウイルス等の感染の可能性を完全に否定することはできないので、観察を十分に行うこと。
 - 2) 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、本剤の使用によりその感染の可能性を否定できないので、使用後の経過を十分に観察すること。
 - (2) 現在までに本剤の使用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、使用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使用すること。
 - (3) 牛海綿状脳症原因物質の除去処理を行っているが、本剤の使用によりその感染の可能性を完全に否定することはできない。また、マウスの実験成績から、牛海綿状脳症原因物質がマウス脳内に直接投与された時感染性が高いとする報告があるので、脳神経外科領域では使用しないこと。
 - (4) 本剤はヒト以外のウシ及びウマ由来の蛋白質 (ウシトロンビン画分、ウシアプロチニン及びウマコラーゲン) を含有するため、本剤使用後にショック、アナフィラキシー様症状等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。特に、以下の場合には十分に注意すること。
 - 1) 本剤を使用したことのある患者に、本剤を再使用する場合
 - 2) 本剤に含まれるヒト以外のウシ及びウマ由来の蛋白質と同じ成分 (ウシトロンビン画分、ウシアプロチニン及びウマコラーゲン) を含む他の製剤 (ウシトロンビン製剤、ウシアプロチニン製剤、幼牛血液抽出物等) を使用したことのある患者に、本剤を使用する場合
 - (5) 感染の可能性が高い部位に使用する際、本剤使用部位で膿瘍形成が助長される場合があるので、膿瘍が形成された場合には適切な処置を行うこと。
 - (6) 使用された本剤に対し周辺臓器の癒着が起こる場合があるので、症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- なお、腸管との癒着が起こった場合、イレウスを引き起こすことがある。

3. 相互作用

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 (臓器抽出製剤、 蛇毒製剤) トロンビン フィブリノゲン フィブリノゲン HT ヘモコアグラゼ レプチラーゼ S 注 等	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	フィブリノゲンからフィブリンを生成することにより血栓形成傾向があらわれることが考えられる。
抗線溶剤 トナネキサム酸 トランサミン注 ヘキサトロン注 リカパリン注 等 イブシロン・アミノ カブロン酸 イブシロン S 注 イブシロン G		フィブリノゲンから生成したフィブリンの溶解を妨げることにより血栓形成傾向があらわれることが考えられる。
アプロチニン製剤 トラジロール		

*4. 副作用

承認時及び使用成績調査での安全性評価対象例3,737例中72例 (1.93%) に副作用が認められた。主な副作用は AST (GOT) 上昇0.56%、ALT (GPT) 上昇0.54%等の肝機能障害2.06%、CRP 上昇0.43%、発熱0.35%等であった。〔再審査申請時〕

(1) 重大な副作用

ショック…ショックを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 微線維性コラーゲン製剤で、血腫、創哆開、癒着形成、異物反応、感染、発熱、膿瘍形成、一過性の咽頭痙攣及び異物性肉芽腫等が報告されている。
- 2) ウシトロンビン含有製剤の使用により抗ウシトロンビン抗体が産生される場合があり、ウシトロンビン含有製剤の再使用により凝固異常が認められたとの報告があるので、このような場合は投与を中止すること。

* (3) その他の副作用

	0.1～5 %未満	0.1%未満
過敏症		皮疹
肝 臓	黄疸、肝機能障害 (AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、γ-GTP、ALP の上昇等)	
血 液	好酸球増多、白血球増多	
その他	発熱、CRP 上昇	

* (4) その他の副作用 (類薬)

- 1) フィブリン接着剤で胸痛が報告されている。
- 2) 配合成分の一つであるトロンビン製剤で嘔吐、頭痛等が報告されている。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。本剤の使用により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。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性を否

定できないので、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使用すること。

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

- (1)本剤は、無菌、乾燥状態であるのでアルミ包装が破損している場合は使用しないこと。
- (2)使用直前に、開封して使用すること。
- (3)本剤の裁断に際しては、はさみを使用すること。
- (4)本剤は血液のついた手術器具や手袋に付着する場合があるので、手術器具や手袋の血液を取り除くこと。
- (5)活性成分固着面（黄色面）を創面に貼付すること。
- (6)本剤を生理食塩液で濡らしてから使用する場合は、濡らし過ぎると効果が低下するので、活性成分固着面（黄色面）をわずかに濡らし、直ちに使用すること。
- (7)本剤をタンポン（ガーゼ）等で圧迫後は、慎重にタンポン（ガーゼ）等を取り除くこと。
- (8)本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合、適切な方法で血流を遮断した上で使用すること。
- (9)創傷部位に対して適正面積を使用すること。
- (10)創傷部位においてタンポンや栓の代わりとして使用しないこと。

8. その他の注意

本剤はウシトロンビン画分、ウシアプロチニン及びウマコラーゲンを含有するため、本剤を使用した患者に、これらを含む他の製剤を使用した場合、過敏症を発現する可能性があるため、本剤を使用した旨、患者に情報提供することが望ましい。

【薬物動態】

1. ヒトにおける薬物動態¹⁾

産婦人科領域の臨床試験において子宮筋腫核出術が施行され、その3又は7ヵ月後に内視鏡検査が行われた4症例のうち全症例で、本剤の消失が確認された。

2. (参考) 動物における薬物動態^{2,3)}

¹²⁵I 標識ヒトフィブリノゲンを含む本剤（1cm・1cm）をラット肝臓創面に貼付し、その消長について検討した結果、貼付後4日目までに投与した放射活性の50.8%、貼付後21日目までに投与した放射活性の93.3%が排泄され、その大部分は尿中に排泄された。また、本剤（0.5cm・0.5cm）をラット肝臓創面に貼付後、経日的にその消長を肉眼的に観察した結果、貼付後20週には完全に消失した。

【臨床成績】^{4)~11)}

本剤の臨床試験（470例）における組織の接着・閉鎖効果に対する有効率は91.3%（有効以上例数/症例数）であり、領域別の有効率は下表のとおりであった。

領域	有効率%（有効以上例数/症例数）
肝臓外科領域	94.1（177/188）
肺外科領域	85.4（140/164）
心臓血管外科領域	93.2（68/73）
産婦人科領域	97.8（44/45）

【薬効薬理】

本剤は血液凝固系の最終段階を模倣する。本剤が出血面もしくは体液に接すると、フィブリノゲンとトロンビンが反応してフィブリンが生成する。生成したフィブリンは、直ちに重合を起こし、安定なフィブリン塊となり、組織を接着・閉鎖する。アプロチニンは、形成されたフィブリン塊がプラスミンにより溶解されるのを阻害する。

1. 正常ラット肝臓出血モデル及び凝固能低下ラットを用いた肝臓出血モデルにおいて、本剤は止血効果を示した¹²⁾。
2. ラット肝臓創部モデルにおいて、本剤は接着効果を示した¹³⁾。
3. イヌ肺 air leakage モデルにおいて、本剤は air leakage の閉鎖効果を示した¹³⁾。
4. ウサギ頸動脈穿孔モデルにおいて、本剤は止血効果を示した¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ヒトフィブリノゲン

(1)成分の由来：

ヒトの血液を原料としている。〔ウイルス安全対策については「使用上の注意2. 重要な基本的注意」の項参照〕

(2)ウイルス不活化処理方法とその対象ウイルス名並びに不活化確認方法：

製造工程においてウイルスの不活化を目的としてパスツリゼーション処理（60℃、20時間液状加熱処理）を施している。本処理を含む製造工程で、HIV（RNAウイルス）、単純ヘルペスウイルス（外被を持つDNAウイルス）、ポリオウイルス（外被を持たないRNAウイルス）、ウシウイルス性下痢ウイルス（HCVのモデル）が不活化されることを、培養細胞を用いた試験において確認している。しかし、ウイルス等の感染性を完全に否定できない。

2. トロンビン画分

成分の由来：ウシの血液を原料としている。

3. アプロチニン

成分の由来：ウシの肺を原料としている。

4. ウマコラーゲン

成分の由来：ウマの腱を原料としている。

5. 製剤

最終製剤には滅菌処理として⁶⁰Coによるγ線照射を施している。なお、滅菌処理による性状の変化は認められていない。

【取扱い上の注意】

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（タココンプ）、製造番号（ロット番号）、使用年月日、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】

国内及び海外を問わず、伝達性海綿状脳症の発生動向等に細心の注意を払うとともに、当該ウシに由来する成分（蛋白質）の製造者、当該製造に使用されるウシの原産国、使用臓器等の検索が可能となるようそれぞれを記録し、かつ保管すること。

【 包 装 】

9.5cm×4.8cm 1枚(レギュラーサイズ)

4.8cm×4.8cm 1枚(ハーフサイズ)

3.0cm×2.5cm 1枚(スモールサイズ)

【 主要文献 】

- 1) Osada H. et al.: SURGICAL TECHNOLOGY INTERNATIONAL VII, 31, 1998
- 2) 江角凱夫ほか: 基礎と臨床, 29(1), 89, 1995
- 3) 及川寿浩ほか: 薬理と治療, 26(11), 1817, 1998
- 4) 内野純一ほか: 外科診療, 37(1), 113, 1995
- 5) 内野純一ほか: 外科診療, 37(2), 235, 1995
- 6) 大和 靖ほか: 外科診療, 37(1), 105, 1995
- 7) 大和 靖ほか: 外科診療, 37(2), 245, 1995
- 8) 大和 靖ほか: 新薬と臨床, 48(4), 478, 1999
- 9) 西田 博ほか: 外科診療, 36(11), 1449, 1994
- 10) 西田 博ほか: 外科治療, 78(4), 518, 1998
- 11) 落合和徳ほか: 産婦人科の実際, 44(2), 253, 1995
- 12) 上田順久ほか: 日本薬理学雑誌, 113(3), 177, 1999
- 13) 菅野 聡ほか: 日本薬理学雑誌, 113(4), 269, 1999
- 14) 前川祐理子ほか: 応用薬理, 56(5/6), 191, 1998

※※【 文献請求先 】

CSL ベーリング株式会社

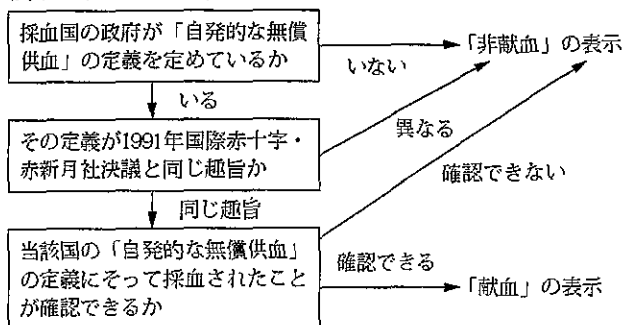
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口

〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号

☎ 0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【 献血又は非献血の区別の考え方 】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



※※製造販売:

CSL ベーリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

提携:

