

※ 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、TNEP・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。<sup>1)</sup>

(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 <sup>注)</sup>	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<sup>2)</sup>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まない。

【薬物動態】<sup>1)</sup>

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】<sup>1)</sup>

<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。

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)		
歯肉	3	0	0	0	0	3 (1.4)		
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							

【薬効・薬理】<sup>2)</sup>

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)、Ca<sup>2+</sup>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。

【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<sup>1)</sup>>

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。

$$\text{インヒビター活性の中和に要する第Ⅷ因子力価 (単位)} = \text{血漿インヒビターの活性値 (単位 mL}^{-1}\text{)} \times \text{体重 (kg)} \times 25$$

※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。<sup>1)</sup>

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<sup>†3</sup>

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 (%) <sup>†1</sup>	1回投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	血中因子濃度目標レベル (%)	1回投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	投与期間 (日)
頭蓋内出血	80以上	40以上	2	40	20	1	7
筋肉出血 吐血・下血 喀血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1~2	20	10	1
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<sup>†3</sup>

		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. 垣下榮三：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

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

特定生物由来製品  
指定医薬品  
\* 処方せん医薬品<sup>注</sup>

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

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

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。〔使用上の注意〕の項参照

【組成・性状】

有効成分 (1瓶中)	血液凝固第Ⅷ因子 血液凝固第Ⅷ因子(FⅧ:C)として 500単位 von Willebrand因子(RCof)として 1,000単位
添加物 (1瓶中)	D-マンニトール 400mg 人血清アルブミン 100mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量
性状・剤形	白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤で、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 <sup>o</sup>	6.5~8.0
浸透圧比 <sup>o</sup>	約1(生理食塩液に対する比)
添付溶剤	日局注射用水 10mL
備考	血液凝固第Ⅷ因子は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区分：献血) 人血清アルブミンは、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区分：献血)

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

【効能・効果】

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

【用法・用量】

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

用量：

- 血友病A  
通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)で250~2,000単位を投与するが、年齢・症状に応じて適宜増減する。
- von Willebrand病  
通常1回にリストセチンコファクター活性(RCof)で500~4,000単位を投与するが、年齢・症状に応じて適宜増減する。

〔参考〕血友病Aに対する投与量の基準の詳細は後記3頁をご参照ください。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

【使用上の注意】

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、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- $\alpha$ -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。
  - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
  - 2) 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
  - 3) 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。

しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- (2) アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- (3) 大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。
- (4) 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 <sup>※</sup>		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. 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<sup>1, 2)</sup>。

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

## 【臨床成績】

### 1. 血友病A

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

その結果、99回の出血に対して、有効率99.0%であった<sup>1)</sup>。

### 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<sup>2)</sup>。

## 【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、活性化第Ⅹ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<sup>3)</sup>。

## 【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

## 【包装】

コンコエイト-HT 500単位 1瓶  
日局 注射用水 10mL添付

〔注〕下記付属品を組み入れてあります。

溶解液注入針、翼状針、注射筒、フィルトラン、絆創膏、ポリ袋、アルコール綿

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 福井 弘 他：基礎と臨床 1992；26：7：3341-3355
- 2) 福井 弘 他：基礎と臨床 1993；27：1：277-290
- 3) 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 0120-133-189

〔参考：血友病Aに対する投与量の基準〕

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

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

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

また、投与に必要な第Ⅷ因子力価は

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

(※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。

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

血友病A患者出血時の補充療法基準

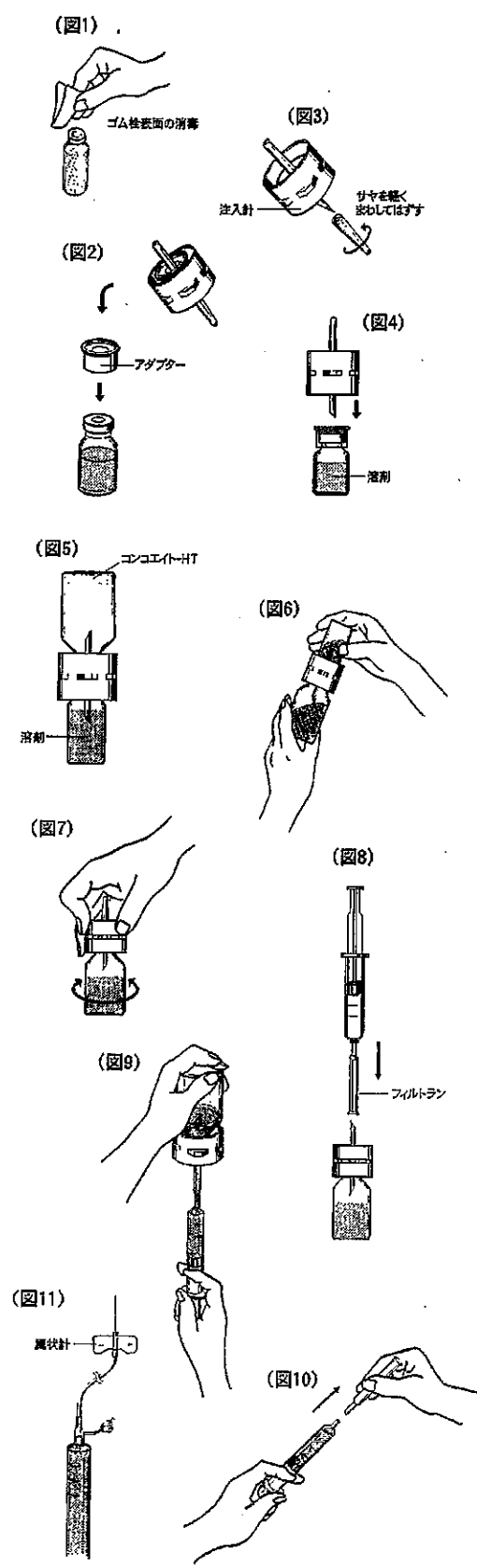
出血部位及び重症度		初回投与より止血まで			止血後の維持			
		血中因子濃度目標値(%)	1回投与量(U/kg)	1日投与回数(回/日)	血中因子濃度目標値(%)	1回投与量(U/kg)	1日投与回数(回/日)	投与期間(日)
頭蓋内出血		80以上	40以上	2	40	20	1	7
筋肉内出血 吐血・下血 咯血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	80	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1~2	20	10	1	2
関節内出血 筋肉出血 口腔内咬傷 鼻出血 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	40	20	1~2				
	軽症	20	10	1~2				

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拴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しずします(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しずし、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  
※※主治・医師等の処方せんに  
より使用する

# コンファクト<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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、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Ⅷ因子	25単位
	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	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5mL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5mL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℃90時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 2) 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

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

### 3. 副作用

血友病A患者及びフォンビルブランド病患者を対象とした臨床試験において報告された副作用は次の通りである<sup>1)2)</sup>。

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<sup>1)2)</sup>(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 <sup>3)</sup>	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. 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<sup>1)2)</sup>。

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		2	114.5	25.6
	IIA型		9	132.1	16.1
	IIB型		2	101.5	16.4
	3		106.6	14.8	