

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

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

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

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

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-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 ^(*)	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)投与时：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、フィルトラン付シリンジ、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、フィルトラン付シリンジ、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、フィルトラン付シリンジ、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	術前投与より止血まで			止血後の維持			
	血中因子濃度目標 L-VI (%)	1回投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	血中因子濃度目標 L-VI (%)	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 腔血 泌尿・経腸 経創	重症	60	2	30	30	1	4
	軽症	30	1	15	15	1	2
関節内出血 口腔内咬傷 鼻出血 皮膚性創傷 打撲 運動療法	重症	30	1				
	軽症	15	1				

1. 本基準は第X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。

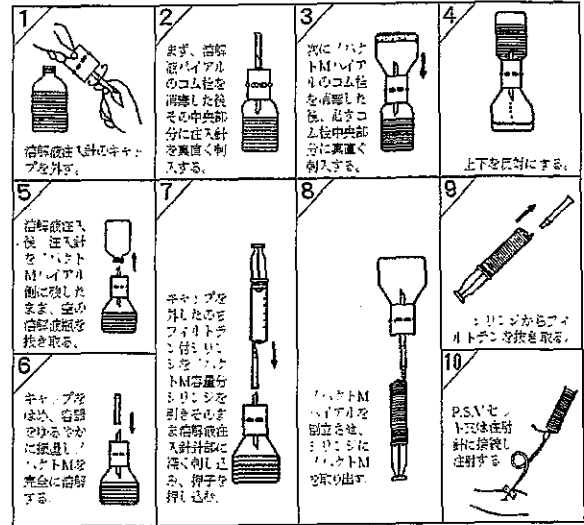
血友病B患者手術時の補充療法基準

	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L-VI (%)	75	40-75	40-75	40
	投与量 (U/kg)	75	50	50	40
	回数 (回/日)	1	1	2	1
小手術	目標L-VI (%)	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
共通	目標L-VI (%)	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。

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

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

特定生物由来製品
指定医薬品
※処方せん医薬品
医療・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

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

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IX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(日本薬局方注射用水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)
- 1000単位(日本薬局方注射用水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)

【主要文献】

- 齋藤英彦ほか：基礎と臨床 24(15)8044,1990(NCT00114)
- 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 尿血 血尿 注射・抜歯 等症	重症	60	60	2	30	30	1
	軽症	30	30	1	15	15	1
関節内出血 筋肉内出血 口腔内出血 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。

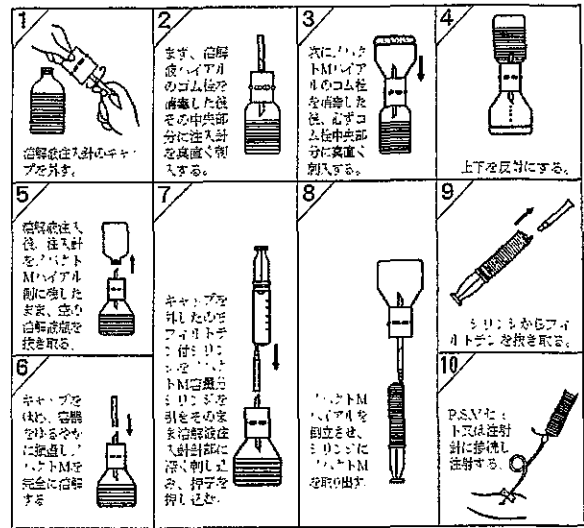
血友病B患者手術時の補充療法基準

	第1日		第2～3日	第4～7日	第8～14日
	術前	術後(2時間)			
大手術	目標レベル(%)	75	75	40～75	40～75
	投与量(U/kg)	75	75	50	50
	回数(回/日)	1	1	2	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
抜歯	目標レベル(%)	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。



**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^注

フィブログアミン[®]P

バスツリゼーション(液状加熱) — 60°C、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
876343

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°C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バツリ中の分量		備考
	4mL		
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 ^注 : 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・ヘノ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、急性感染の消褪した後で、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・ヘノ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

フィプロガミン（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、フィプロガミン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。