

【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 ^{注)} 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^{14,15)}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】

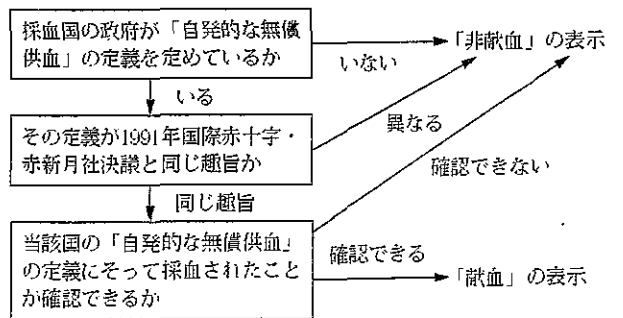
- 1) 杉村大作 他:新薬と臨床, 42(7), 1368, 1993
- 2) 武藤輝一 他:新薬と臨床, 44(1), 26, 1995
- 3) 大国真彦 他:新薬と臨床, 44(8), 1310, 1995
- 4) 大国真彦 他:新薬と臨床, 48(2), 165, 1999
- 5) 福井 弘 他:基礎と臨床, 8(10), 3203, 1974
- 6) 三上俊衛 他:薬理と治療, 4(8), 1963, 1976
- 7) 中村克己 他:臨床血液, 18(5), 636, 1977
- 8) 武 弘道 他:日本小児科学会雑誌, 81(5), 380, 1977
- 9) 塚田理康: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

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^{注)}

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	20200EZY00105
薬価収載	1990年8月
販売開始	1990年9月

0107 J410103

Beriner[®]P

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

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	1mL中の分量		備考
	有効成分	10mL	
人C1-インアクチベーター	500倍	5000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 ^{注)} ：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て投与する。

【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、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に行い、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) 窪田昌孝 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

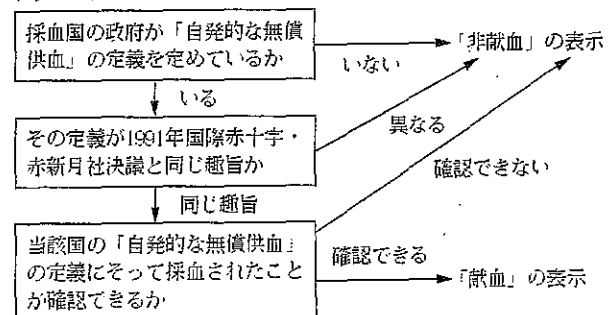
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口

〒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