

(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、 $10^6$  IU/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) 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<sup>1)</sup>。
- (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
抗線溶剤 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<sup>1)</sup>

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 <sup>2)</sup>	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<sup>1)</sup>

- (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<sup>2-6)</sup>。

### 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  
本剤及び添付溶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<sup>7)</sup>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<sup>2,8)</sup>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<sup>9)</sup>(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<sup>10~12)</sup>。

	施設数	症例数	投与回数(平均)	1回投与量(平均)単位/kg	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因子活性化を増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<sup>13)</sup>。

**【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	13B1X0020800010
フィルター針	一般医療機器 薬液調整用針	13B1X0020800011

**【主要文献】\***

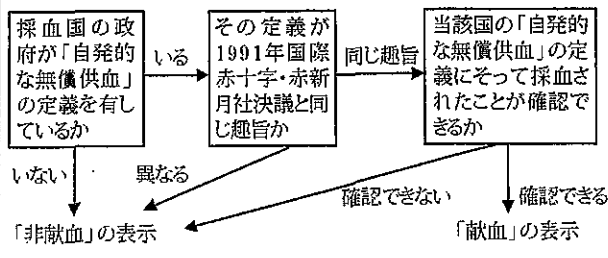
- 1) Ehrlich, H.J., et al.: Haemophilia 2002;8:83
- 2) 福武 勝博他: 日本輸血学会雑誌 1981;27:546
- 3) 飯塚 敦夫: ファイバ臨床研究学会誌 1980;p40
- 4) Negrier, C., et al.: Thromb. Haemost 1997;77:1113
- 5) Yoshioka, A., et al.: Blood Coagul. Fibrinolysis 1991;2(Suppl)2:51
- 6) Hilgartner, M., et al.: Transfusion 1990;30:626
- 7) 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。

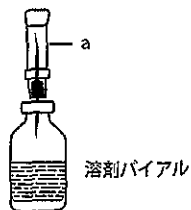
記

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、インヒビター方面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方面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。

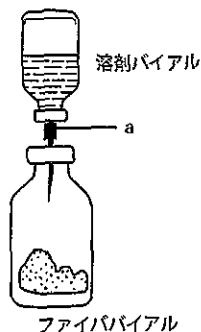
図1



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

JLBMFE-SID004  
0707685

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)

	200単位	500単位
承認番号	(61E)1372	
薬価収載	1986年11月	
販売開始	1987年2月	

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<sup>®</sup>-HT<sup>ニチャク</sup>**

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<sup>®</sup>-HT<sup>ニチャク</sup>

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、製剤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
	クエン酸ナトリウム	120mg
	塩化ナトリウム	48mg

添加溶解液：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。その後の製剤工程である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剤工程では、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、製剤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) 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。<sup>1)</sup>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 <sup>2)</sup>	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B 19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II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B 21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B 23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プラスチン時間（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、ディスプレイフル注射筒、  
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: 臨床と研究, 64:1327, 1987.
- 2) 安部 英. 他: 臨床と研究, 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

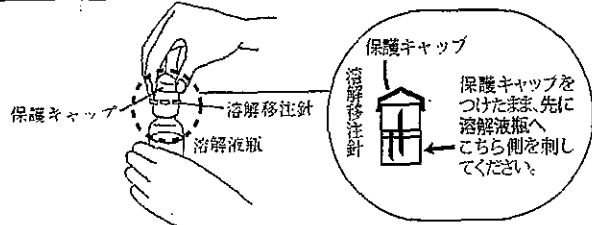
販売 **武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

\* PPSB-HT「ニチヤク」の溶解・ろ過の方法

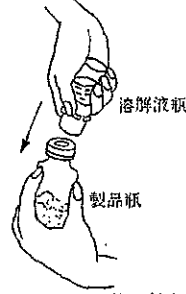
製品瓶内は陰圧になっていますので、取り扱いに十分注意し、下記の手順に従って溶解してください。

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。

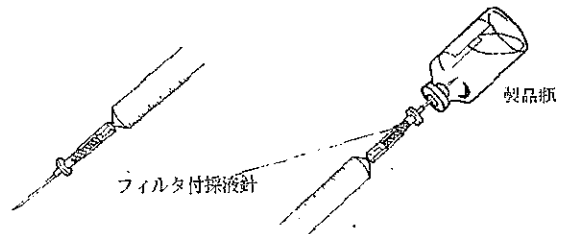


5. 溶解液の移行が終了したら、移注針を持って溶解液瓶と一緒に引き抜きます。

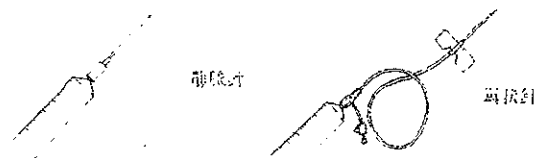


6. 製品瓶を泡立たせないようにゆるく振り、完全に溶解させてください。通常1~2分で完全に溶解します。

7. 溶解後、フィルタ付採液針をディスプレイ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ー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しっか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、注射筒はディスプレイフルですので再使用はしないでください。