

図表 4-58 販売当初のクリスマシンの添付文書

日本標準商品分類	816343 (血漿分画製剤)
----------	-----------------

乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (品番 226)  
血液凝固第IX因子含量 20倍/ml

血友病 B 治療剤

# クリスマシン® Christmassin®

血友病 B は Biggs 氏 (1952) の観察した最初の患者の名前をとって Christmas 病ともいわれ、また本症の欠乏凝固因子である第IX因子が Plasma Thromboplastin Component と称されることから PTC 欠乏症とも呼ばれる。

血友病 B の病因は血漿中の凝固因子である第IX因子 (Plasma Thromboplastin Component, Christmas Factor) の欠乏によるものである。

血友病 B の出血に対する治療は第IX因子の補給が第一義でありクリスマシンの使用によって、ある期間持続的な止血効果が得られる。またそれによって、循環障害を伴う大量血漿注入を避けることができる。

### 本 質

クリスマシンは、HBs 抗原陰性 (HAI法) の新鮮プール血漿から調製された乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤で、第IX因子 (Christmas Factor) のほか第II因子 (Prothrombin), 第VII因子 (Proconvertin) および第X因子 (Stuart Factor) を含み、生物学的製剤基準が規定する規格に適合したものである。

### 組 成・性 状

クリスマシンは、白色の乾燥製剤であって、1 瓶中には血液凝固第IX因子を正常人血漿 1ml 中含量の400倍含み、また下記添加剤を含有する。

等張化剤	日本薬局方	塩化ナトリウム	150mg
安定剤	日本薬局方	クエン酸ナトリウム	100mg

溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水20ml (バイアル入り) が添付してある。

本剤を添付溶解液で溶解したとき、pH6.4~7.4で無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。その0.9%生理食塩水に対する浸透圧比は約1である。

本剤は防腐剤を含有していない。

クリスマシンの蛋白含有量は極めて少量で、新鮮血漿の1/10相当分をわずかに50mlの液量で投与が可能であり、含有蛋白量はわずかに1g程度である。

- 1 -

本剤はトロンビンを含有せず、かつ、トロンボプラスチン様活性、抗補体作用ならびに降圧作用もなく、抗A凝集素および抗B凝集素の含有率は1:32またはそれ以下であるので臨床的に全く影響を与えない。

## 作 用

- (1) 欠乏因子を止血水準にまで高めるためには、血漿注入では非常に大量を要するので、その効果は制限される。一方過量注入による循環血液量の過多 (hypervolemia) 一脳浮腫、肺水腫、心臓障害などの危険が伴う。  
クリスマシンは血漿に比べ約1/6の蛋白量となっており、このような危険はなく、しかも第IX因子量の上昇は注輸後15~30分でピークに達し、24時間以上持続し止血効果が得られる。
- (2) 抜歯、口腔内手術に際しては異常出血を防止し、健康人と同様の経過で手術の成功をみる。
- (3) 口腔内出血には著明な止血効果を認め、関節・筋肉出血では血腫、腫脹、疼痛の速やかな消失、軽快を認め、血尿は速やかに正常化する。
- (4) 部分トロンボプラスチン時間、全血凝固時間、カルシウム再加時間などは急速に正常化または正常値近くに補正され、多くは24時間以上持続する。

## 適 応 症

血液凝固第IX因子欠乏症

## 用 法・用 量

1 容器を添付溶剤(20ml)に溶解し、静脈内に注射する。

用量は通常1回1~3瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。

溶解に際して

1. 添付の溶剤(20ml)を室温まで加温すると、すみやかに溶解するが、決して40°C以上に加温してはならない。
2. 過度のあわ立ちを防ぐために溶剤は静かに加え、粉末が溶解し終るまで、時々瓶をゆるく振り動かす。通常2分以内に溶解する。このとき瓶中の空気を流出させないようにする。

## 使用上の注意

### 1. 一般的注意

- (1) 血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。  
血友病患者で反復注射を受けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により

慢性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率にB型肝炎の罹患があると報告がある(Faria, R.<sup>(9)</sup> et al. 1972)。

- (2) 間隔をおいた輸注により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。

## 2. 副作用

- (1) 過敏症 ときに、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等の症状があらわれることがある。
- (2) その他 ときに、悪寒、腰痛があらわれることがある。

## 3. 適用上の注意

- (1) 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。
- (2) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。また一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
- (3) 他の製剤と混注しないこと。

## 4. その他

- (1) 本剤はチメロナールその他の防腐剤を含有していないので溶解後は速やかに使用し、残液を保存して再使用してはならない。
- (2) アメリカで次の1例が報告されている。  
9才の少年、真正赤血球増加症、肝機能不全による血液凝固障害を併発、第V因子19%、第VII因子+第X因子5.7%、第IX因子53%、第II因子48.3%、第VIII因子87%、凍結血漿、新鮮血漿の輸注はなんら症状を改善しなかった。人血液凝固第IX因子複合体2瓶(40ml)を5分以上かけて静注したところ、患者は両足の痠痺感を訴え全身に及び、ついで興奮状態となり、ジフェニルヒドラミン25mgを静注。突然意識不明、血圧測定不能。エピネフリンとヒドロコルチゾンを静注し、外部から数分間の心臓マッサージを試みた。その結果E.C.G.は洞性頻脈を示したが他に異常なく回復。他の19名の患者に計314瓶の人血液凝固第IX因子複合体を投与し、なんらの副作用を見なかった(Fdell, S., New Engl. J. Med., Sep 2, 1971)。この1例報告に徴し、Weinrebらは、つぎのように適用上の注意を与えている。
- (3) 予期しない副作用防止のため、人血液凝固第IX因子複合体投与前その試験的小量を静注し、異常がなければ全量を極めて緩徐に静注することが望ましい(Weinreb, et al.; New Engl. J. Med., 285 (20), 1151, 1971)。