

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3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

## 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<sup>※1)</sup>

注射用**Anact<sup>®</sup>C** 2,500単位 **献血**

※1)注意—医師等の処方せんにより  
 使用すること

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人活性化プロテインC

**Anact<sup>®</sup>C**

承認番号	21200AMZ00565000
薬価収載	2000年11月
販売開始	2001年1月
効能追加	2006年10月 （電撃性紫斑病）
国際誕生	2000年9月

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、1 mL中の組成は下記のとおりである。

成 分	溶解後の1 mL中の含量
有効成分	活性化プロテインC 500単位
添 加 物	人血清アルブミン 25mg
	クエン酸ナトリウム水和物 5.9mg
	グリシン 5 mg
	塩化ナトリウム 7 mg

本剤の有効成分である活性化プロテインC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。

本剤は製造工程において、ヒトの血液由来成分（トロンビン、採血国：日本、採血方法：献血）及びマウスハイブリドマ細胞株由来成分（抗プロテインCモノクローナル抗体）を使用している。

#### ② 製剤の性状

本剤は白色から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透明な液剤となる。

pH 6.7～7.0

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

#### ③【効能・効果】

先天性プロテインC不足症は起因する次の疾患

①深部静脈血栓症 ②急性肺血栓塞栓症

③電撃性紫斑病

#### ④【用法・用量】

①深部静脈血栓症 ②急性肺血栓塞栓症：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、通常1日に活性化プロテインC 200～300単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。高齢及び症状に依りて適宜減量する。

③電撃性紫斑病：本剤を添付の日局注射用水で溶解し、以下のとおり投与する。

〈投与1日目〉

活性化プロテインC 100単位/kg体重を緩徐に静脈内投与し、その後、600～800単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

〈投与2日目以降〉

1日に活性化プロテインC 600～900単位/kg体重を輸液（5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等）に加え、24時間かけて点滴静脈内投与する。

なお、原則として6日間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止すること。

#### ⑤【用法・用量に関連する使用上の注意】

①本剤は、アミノ酸類の輸液と混合すると、添加されている抗酸化剤により活性化プロテインC活性の顕著な低下が認められるので、抗酸化剤（亜硫酸水素ナトリウム、ヒドロ亜硫酸ナトリウム等）が添加されている製剤と混合しないこと。

②本剤を静脈内投与する場合には2～3 mL/分の速度で緩徐に投与すること。

③症状の改善が認められた後、再発・再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を考慮すること。

④本剤の臨床試験において、6日間を超えた投与経験はない。

#### 【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、コホウシトリスレール感染症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、コホウシトリスレール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、持続性免疫不全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に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

(1)本剤は先天性プロテインC（PC）欠乏症の患者に使用すること。

先天性PC欠乏症とは以下の項目のいずれかに該当するものである。

なお、健康な低出生体重児、新生児、乳児でもPC活性および血液凝固第Ⅶ因子活性が低いことが知られているので、先天性PC欠乏症の診断には留意すること。

- 1) PC活性が60%以下であり、かつ、血液凝固第Ⅶ因子との活性比又は抗原比が0.7未満である場合。
- 2) PC活性が60%以下であり、かつ、血栓症の既往歴がある場合。
- 3) PC活性が60%以下であり、かつ、同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合。
- 4) PC活性が60%を越え80%以下の場合、血液凝固第Ⅶ因子との活性比又は抗原比が0.7未満で、かつ、血栓症の既往歴があるか、同一家系内に先天性PC欠乏症患者がいる場合。
- 5) 遺伝子解析により、PC欠乏症の診断がなされている場合。

(2)先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病の患者とは(1)の先天性PC欠乏症に該当し、かつ皮膚壊死を伴う紫斑等の皮膚所見を呈している患者である。

なお、電撃性紫斑病の徴候を呈している患者で、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）様の臨床検査異常が認められ、先天性PC欠乏症が起因すると疑われる場合には、原則として初回発症時においては、(1)の先天性PC欠乏症の診断結果を待たずに本剤の投与を開始することを考慮する。この場合においても可能な限り、本剤投与前にPC活性を測定すること。

(3)先天性活性化プロテインC不応症であるホモ接合体 factor V Leiden mutationの患者に対する本剤の効果は期待できない。

(4)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、ふるした試験血漿については、HIV、HBV及びHCVについて核増幅検査（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。本剤はイムノアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理によって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ーンフェル

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。

(5)アナフィラキシー様症状を起こす可能性があるため、観察を十分に行うこと。

(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否定できないので、観察を十分に行うこと。[本剤は、抗プロテインCマウスモノクローナル抗体をリガンドとしたイムノアフィニティークロマトグラフィーにより精製されており、マウス抗体が残存する可能性を完全に否定できない。]

(7)汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）に対する第Ⅲ相臨床試験において電解質（ナトリウム、カリウム、クロル）の低下傾向が認められたので、観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではない。他剤による抗凝固療法施行中に本剤を使用する場合や、本剤の使用中に新たに他剤を併用したり、休業したりする場合には、凝固能の変動に注意すること。

※※【併用注意】（併用に注意すること）

製剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	本剤の作用を増強することがある。 ワルファリンカリウムとの併用時に、凝固能が変動した場合にはワルファリンカリウムの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。	ワルファリンカリウム服用中の患者においては、凝固因子の産生が抑制されている。
ヘパリン、低分子ヘパリン ダルテパリンナトリウム ヘパリンカルシウム ヘパリンナトリウム 等	本剤の作用を増強することがある。	ヘパリンはアンチトロンビン等を介して凝固系プロテアーゼを阻害する。
血栓溶解剤 モンテプラーゼ（遺伝子組換え）製剤	出血傾向が増強することがある。	活性化プロテインCが有するPAI-1活性阻害作用によりt-PA活性を増強させる。
たん白分解酵素阻害剤 メシル酸ナフタモスタット メシル酸サキサート アプロチニン	本剤の作用を減弱するおそれがある。	活性化プロテインCはたん白分解酵素であり、その阻害剤により活性を低下させる。

☆☆4. 副作用

総症例290例（DIC治験時239例を含む）における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は55件（19.0%）であり、主なものはAST（GOT）上昇7件（2.4%）、ALT（GPT）上昇6件（2.1%）、頭痛5件（1.7%）であった。（効能追加時）

次のような症状があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇	LAP上昇、ALP上昇
血液		好酸球増多、白血球減少、ヘモグロビン量低下、ハマトクリット値減少、出血、赤血球減少
腎臓	BUN上昇	腎機能障害、尿酸低下、クレアチニン上昇
泌尿器		血尿・尿潜血
消化器		嘔気・嘔吐
心臓		動悸、心室性期外収縮
体液電解質		カリウム上昇、クロロ上昇
脂質代謝		総コレステロール低下、総たん白質減少、トリグリセライド上昇
その他	頭痛	倦怠感、熱感、注射部違和感、胸内苦悶

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ため、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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスE19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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への投与は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

9. 適用上の注意

調製時

①通常5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等と混合して点滴静脈内投与する。

②本剤を溶解剤・輸液に加える際、丁寧に注意すること。投与時

①溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものは速やかに使用すること。なお、使用後の残液は再使用しないこと。

②5%ブドウ糖液、生理食塩液、電解質液等の輸液以外の、他の製剤と混注しないこと。

9. その他の注意

経口避妊薬服用者は活性化プロテインC（予感症により発症）ことが報告されており、経口避妊薬服用者への本剤の投与には注意を要する。

【薬物動態】

健康成人男子を対象に薬物動態試験を実施した結果、静脈内投与（60単位/kg体重）の3例では、血漿中活性化プロテインC濃度の半減期はα相：8.8分、β相：71.5分であった。

また、点滴静脈内投与（37.5単位/kg体重、3時間）の3例では、投与開始後1時間ではほぼ定常状態に達し、定常状態濃度は投与前に対して14.0（±1.1）ng/mL上昇した。

☆☆【臨床成績】

①深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症

先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症患者に本剤200～300単位/kg体重を24時間点滴静脈内投与（3～6日）した結果、本剤の有効率は次のとおりであった。

1日投与量（単位/kg）	深部静脈血栓症	肺血栓塞栓症 <sup>注2）</sup>
200	著明改善2例（計2例）	—
300	著明改善1例 中等度改善1例 軽度改善1例（計3例）	中等度改善1例 軽度改善1例（計2例）
計	中等度改善以上4～5例（80.0%）	中等度改善以上1～2例（50.0%）

注2）全て深部静脈血栓症との合併症である。

②電撃性紫斑病

先天性プロテインC欠乏症の電撃性紫斑病患者に1日目は100単位/kg体重を静脈内投与後、600～800単位/kg体重/日を点滴静脈内投与、2～6日目は600～900単位/kg体重/日を24時間点滴静脈内投与した結果、有効性解析対象症例2例ともに著明改善であった。

【薬効薬理】

1. 抗凝固作用

本剤は、トロンビンにより活性化されたヒト血液凝固第V因子（FVa）及び第VIII因子（FVIII）を選択的に不活化することにより、抗凝固作用を示した。両因子の不活化は、リン脂質の存在下でのみ認められ、コファクターであるプロテインCで促進された（in vitro）。

本剤は活性化体であるため、トロンボモジウリンに依存せず、作用を直接発現する。本剤のFVa、FVIII不活化による抗凝固作用は、酸性リン脂質が存在する血栓形成局所において特異的に発現することが示唆された。

2. 血小板凝集抑制作用

本剤は、血小板におけるトロンビン生成を抑制することにより、ヒト血小板凝集抑制作用を示した（in vitro）。

3. 持続充進作用

本剤は、PAI-1活性の阻害能を有し、PA活性を保持することにより持続充進作用を示した（in vitro）。

4. 深部静脈血栓症に対する作用

本剤は、マウスの下大静脈結紮による深部静脈血栓モデルにおいて、用量依存的に抗凝固作用を示し血栓形成を抑制した（in vitro）。

【取扱い上の注意】

【記録の保存】

本剤は特准生物由来製剤に該当することから、本剤を製剤

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。

※※【承認条件】

(1)深部静脈血栓症、急性肺血栓症

今回提出された臨床試験成績は、収集された症例数、評価に用いられた判定基準等の点から、必ずしも十分なものとはいえない。今後、本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施し、その結果を再審査の申請資料として提出すること。

(2)電撃性紫斑病

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

2,500単位 1バイアル  
 溶剤（日局注射用水）5 mL添付  
 溶解液注入針（溶解移注針）添付

※※【主要文献】

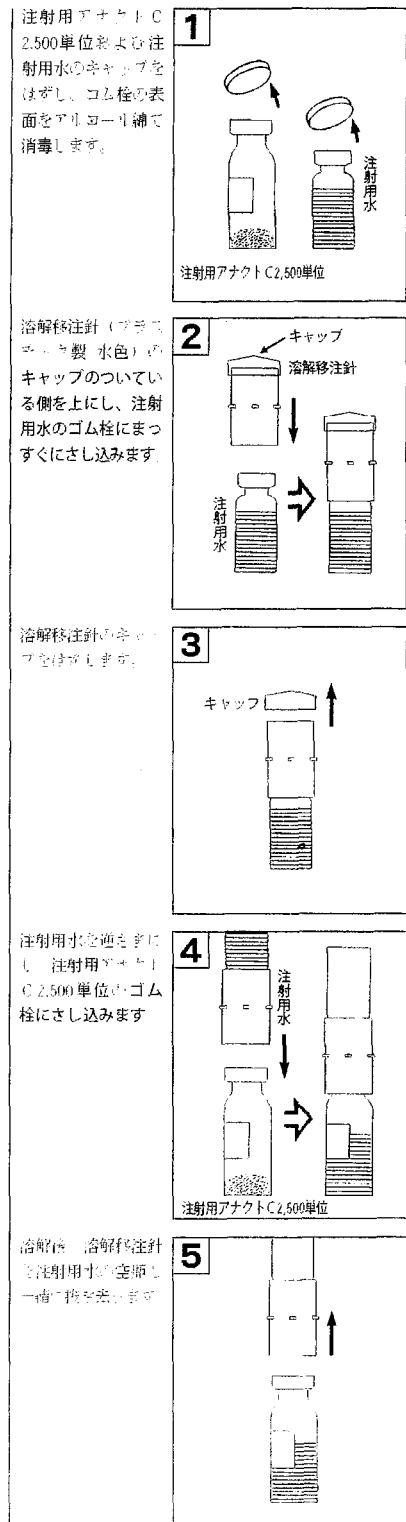
- 1) 天本敏昭ほか：新薬と臨牀,47(4),391(1998)
- 2) 齋藤英彦ほか：新薬と臨牀,47(5),718(1998)
- 3) 化血研 帝人株式会社 社内資料 (2001)
- 4) 小林英哲ほか：医薬品研究,25(2),1081(1994)
- 5) Komoriya, K., et al.: Thromb. Res., 67(6),705(1992)
- 6) 青木保典ほか：帝人株式会社生物医学総合研究所報告 (1996)

【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社 学術情報部  
 〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号  
 ☎03-3506-4053

【溶解方法】

製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。



この製品は献血血液から製造されています。

製造販売  
**化血研** 医学化学及血清療法研究所  
 熊本市大窪一丁目6番1号

販売  
**帝人ファーマ株式会社**  
 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

\*\*2006年11月改訂（第8版）  
 \*\*2006年7月改訂（第7版）



日本標準商品分類番号  
 876343

貯 法：凍結を避けて10℃以下で保存すること。  
 有効期間：国家検定合格の日から2年間  
 （最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱  
 に表示してある。）

	250単位	500単位	1000単位
承認番号	20300AMZ00665000	20300AMZ00666000	20300AMZ00667000
薬価収載	1991年8月	1991年8月	1991年8月
販売開始	1992年3月	1992年3月	1992年3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<sup>注)</sup>

クロスエイトM 250  
 クロスエイトM 500  
 クロスエイトM 1000

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」

CROSS EIGHT M

本剤は、献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査、製造工程におけるウイルス除去・不活化等の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料としてい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。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、1バイアル中に下記の成分を含む。

成 分	クロスエイトM 250	クロスエイトM 500	クロスエイトM 1000	備 考	
有効成分	人血液凝固第Ⅷ因子	250単位	500単位	1000単位	採血国：日本 採血方法：献血
添 加 物	塩化ナトリウム	88mg	88mg	88mg	—
	塩化カルシウム	6mg	6mg	6mg	—
	マニトール(400)	10mg	10mg	10mg	—
	人血清アルブミン	100mg	100mg	100mg	採血国：日本 採血方法：献血
	ヒスチジン	78mg	78mg	78mg	—
添付溶解液	「日周」注射用水	10mL	10mL	10mL	—

本剤は製造工程の一部であるイムノアフィニティ・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。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、ヒトの血液由来成分（ヒトトランスフェリン）、採血国：米国、採血方法：非献血）、ウシの血液、脾臓及び肝臓由来成分を使用している。

2. 製剤の性状

外観は白色～微黄色の乾燥製剤であり、添付の溶解液で溶解した場合、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 6.5～6.9

浸透圧は生理食塩液に対する凡そ約1.2

【効能・効果】

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者に付し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補充し、その出血傾向を抑制する。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液10mLで溶解し、緩徐に静脈注射又は点滴液とする。成人（1分間に5mLを超過する注射速度は避けること）  
 明量（通常：1回250）2500単位を1回投与する。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アレルギー反応を起すことがあり、1分間に5mLを超過しない程度でゆっくりと注入すること。

【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・赤血性尿面の患者（ヒト・ウシ血液由来成分の感染を起す可能性を否定できない）。感染した場合には、発熱と総蛋白量減少を伴った重篤な全身症状を起すことがある。
- 2) 免疫不全患者、免疫抑制状態の患者（ヒト・ウシ血液由来成分の感染を起す可能性を否定できない）。感染した場合には、播種性皮膚炎を起すことがある。

※※ 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必要性和ともに、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についてのフルシタ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、TNBP（オクトキシノール）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ろ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・不活化したうえで、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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 現在までに本剤の投与により、変異型クローンフェルト・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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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	頻度不明
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

- ① 溶解した液を注射器に移す場合は、過剰の空気を用いること。
- 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。

7. その他

本剤は「ファンヒルブランド」因子をほとんど含まない。



表1 血友病A患者出血時の補充療法基準<sup>1)</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 (%)	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患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>1)</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.





日本標準商品分類番号  
876343

※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1)</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：検定台格の日から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

本剤は貴重なる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 11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 11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	6.5～8.0
浸透圧比	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、ワカ小腸粘膜由来成分(ワカ)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)を置換し、溶解し、静脈内に注射又は点滴注入する。点滴(1分間に5mL)による注射速度は避けること。

用量：

- 血友病A  
通常1回(血液凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)として)500～2,000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(ワカ小腸)を基にコファクター活性(RCof)として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に対する治療(要説) 読者研報(第12巻) 105頁

【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を超えない速度でゆっくり注入すること。

【使用上の注意】

- 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。)
- 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、ワ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、人血清凝固第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、β-プロピオン酸(THP) / 希釈剤(グルコース) 80製剤(凍結乾燥)の各60℃、2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、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ン病(アトピーク病)(CID)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。

- (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*		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、ろ過網のあるピペットを用いること。

##### (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に保管すること。
- 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.Ⅷ：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Ⅷ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、活性型第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、針創膏、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；26：7-13341-33355
- 2) 福井 弘 他：基礎と臨床 1993；27：1-1277-290
- 3) 上森 尊 他：社内資料

### \*\* 2. 文献請求先

株式会社：ネオファ 医薬部 営業推進室 製品情報グループ  
〒541-0046 大阪府中央区平野町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。

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

また、投与に必要な第Ⅷ因子力価は

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

(注：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。

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

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(%)	1回投与量(U/kg)	1日投与回数(回/日)	血中因子濃度目標(%)	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
筋内内出血	重症	40	2	40	20	1	4
吐血、下血、痔血、血尿、挫創、怪傷、穿刺							
関節内出血	重症	40	2	40	20	1	4
歯肉出血、口腔内咬傷、鼻出血、表在性創傷、打撲、運動療法							
関節内出血	重症	40	2	40	20	1	4
関節内出血	軽症	20	1-2	40	20	1	2

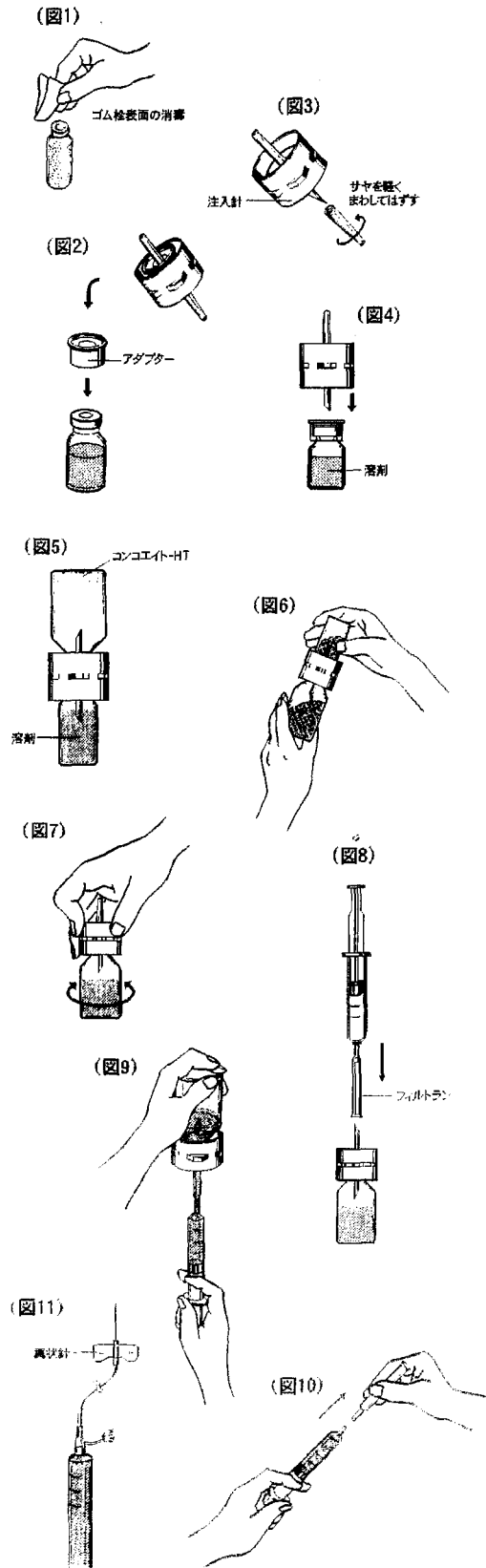
1. 本基準は、インヒビター保有患者に付適用されない。

2. 高度の肝障害や他の血栓形成傾向のある患者に大量頻回投与する場合は、血栓症及び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 著：血漿凝固因子及び血液阻害物質に関する研究、厚生省前研究事業：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、フィルトレーンを注射筒にセットします。フィルトレー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レー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2-2-10

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