

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

特定生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注)}	血漿分画製剤
	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
ファイバ[®] 静注用1000	
FEIBA [®] NF Intravenous 1000	

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）
製剤の規制区分	特定生物由来製品 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 1000単位
一般名	和名：乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 洋名：Anti-inhibitor coagulant complex
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年12月8日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2015年6月19日（販売名変更による） 販売開始年月日：1984年6月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入元） 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.takedamed.com/

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMP の概要.....	3

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	4
(1) 和名.....	4
(2) 洋名.....	4
(3) 名称の由来.....	4
2. 一般名.....	4
(1) 和名（命名法）.....	4
(2) 洋名（命名法）.....	4
(3) ステム（stem）.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	5
(1) 外観・性状.....	5
(2) 溶解性.....	5
(3) 吸湿性.....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5
(5) 酸塩基解離定数.....	5
(6) 分配係数.....	5
(7) その他の主な示性値.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	6
(1) 剤形の区別.....	6
(2) 製剤の外観及び性状.....	6
(3) 識別コード.....	6
(4) 製剤の物性.....	6
(5) その他.....	6
2. 製剤の組成.....	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	7

3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床薬理試験	10
(3) 用量反応探索試験	10
(4) 検証的試験	10
(5) 患者・病態別試験	10
(6) 治療的使用	10
(7) その他	11
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 作用発現時間・持続時間	14
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	15
(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 中毒域	15
(4) 食事・併用薬の影響	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 解析方法	15
(2) 吸収速度定数	15
(3) 消失速度定数	15
(4) クリアランス	15

(5) 分布容積.....	15
(6) その他.....	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	16
(1) 解析方法.....	16
(2) パラメータ変動要因.....	16
4. 吸収.....	16
5. 分布.....	16
(1) 血液－脳関門通過性.....	16
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	16
(3) 乳汁への移行性.....	16
(4) 髄液への移行性.....	16
(5) その他の組織への移行性.....	16
(6) 血漿蛋白結合率.....	16
6. 代謝.....	16
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	16
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	16
7. 排泄.....	17
8. トランスポーターに関する情報.....	17
9. 透析等による除去率.....	17
10. 特定の背景を有する患者.....	17
11. その他.....	17

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 冒頭部の注意事項.....	18
1. 警告内容とその理由.....	18
2. 禁忌内容とその理由.....	18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	18
5. 重要な基本的注意とその理由.....	18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	21
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	21
(2) 腎機能障害患者.....	21
(3) 肝機能障害患者.....	21
(4) 生殖能を有する者.....	21
(5) 妊婦.....	21
(6) 授乳婦.....	21
(7) 小児等.....	22
(8) 高齢者.....	22
7. 相互作用.....	22
(1) 併用禁忌とその理由.....	22
(2) 併用注意とその理由.....	22
8. 副作用.....	23
(1) 重大な副作用と初期症状.....	23
(2) その他の副作用.....	23
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	23
10. 過量投与.....	24
11. 適用上の注意.....	24

12. その他の注意.....	24
(1) 臨床使用に基づく情報.....	24
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	24
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	25
(1) 薬効薬理試験.....	25
(2) 安全性薬理試験.....	25
(3) その他の薬理試験.....	25
2. 毒性試験.....	25
(1) 単回投与毒性試験.....	25
(2) 反復投与毒性試験.....	25
(3) 遺伝毒性試験.....	25
(4) がん原性試験.....	25
(5) 生殖発生毒性試験.....	25
(6) 局所刺激性試験.....	26
(7) その他の特殊毒性.....	26
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	27
2. 有効期間.....	27
3. 包装状態での貯法.....	27
4. 取扱い上の注意.....	27
5. 患者向け資材.....	27
6. 同一成分・同効薬.....	27
7. 国際誕生年月日.....	27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	28
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	28
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	29
11. 再審査期間.....	29
12. 投薬期間制限に関する情報.....	29
13. 各種コード.....	29
14. 保険給付上の注意.....	29
X I . 文献	
1. 引用文献.....	30
2. その他の参考文献.....	30
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	31
2. 海外における臨床支援情報.....	31
(1) 妊婦に関する海外情報.....	31
(2) 小児等に関する記載.....	32
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	33
(1) 粉碎.....	33
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	33
2. その他の関連資料.....	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

先天性の出血性疾患である血友病は、血液凝固因子の不足・欠乏による出血を生涯にわたって繰り返す。その治療法として、欠乏する血液凝固因子を補充することが確実に最良の方法とされている。この補充療法を繰り返す血友病患者の一部に、補充因子に対する阻止抗体（インヒビター）を発生することが知られており、その止血管理は困難であった。

従来、血友病 B 患者に使用されていたプロトロンビン複合体がインヒビター患者の止血管理に有効であることが示唆され¹⁾、1972年 Fekete²⁾、1974年 Kurczynski³⁾ が臨床試用を報告して以来、活性型プロトロンビン複合体による第Ⅷ因子インヒビター症例の止血管理（バイパス療法）が試みられた⁴⁾⁷⁾。

1976年 Elsinger⁸⁾（オーストリア）は、意図的に活性化し定量的にバイパス効果を期待できる FEIBA[®]（Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity）を開発し、より安全で効果的なインヒビター患者の止血管理を可能にした。

オーストリアのイムノ社（現 Shire Austria GmbH）は、上記の止血機序を有する製剤を開発し 1977年に FEIBA[®]として販売を開始した。国内では、日本臓器製薬株式会社が 1983年に承認を得て、1984年よりファイバ[®]「イムノ」として販売を開始し、1986年には蒸気加熱処理ファイバ[®]「イムノ」に変更し、1991年に再審査結果を取得した。

2000年9月30日、日本臓器製薬株式会社よりバクスター株式会社（シャイアー・ジャパン株式会社）へ輸入承認が承継され、販売名をファイバ[®]「イムノ」から「ファイバ[®]」へ変更した。

本剤は、2006年5月に効能・効果より「インヒビター力価が 10Bethesda 単位以上の患者」の記載が削除され、2008年3月には保険診療上「連続3日以内」の投与制限が撤廃され、第Ⅷ又は第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者の止血管理に使用しやすくなった。2008年6月、厚生省医薬安全局長通知第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日）に基づき、販売名を「ファイバ[®]注射用 500」*及び「ファイバ[®]注射用 1000」へ変更した。2010年1月、ウイルスクリアランスを向上することを目的として製造工程にナノフィルトレーション工程を追加した。

2014年6月、本剤の定期的な投与の用法・用量が国内で承認された。国際共同第Ⅲ相試験にて、インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者を対象に、本剤を定期的に投与した際の出血傾向の抑制に対する有効性を出血時投与と比較検討した。その結果、出血頻度の減少並びにそれに伴う関節障害の進行阻止や QOL の改善・維持が期待され、安全性も確認された。本剤の定期的な投与の適応は、欧米諸国を中心に 49 カ国以上で承認されている。

2014年12月、薬食審査発第0922001号「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成17年9月22日）に基づき、販売名を「ファイバ[®]注射用」から「ファイバ[®]静注用」に変更した。

2020年10月、シャイアー・ジャパン株式会社より武田薬品工業株式会社へ製造販売承認が承継された。

※「ファイバ[®]静注用 500」（2014年12月に「ファイバ[®]注射用 500」から販売名変更）は 2021年3月に販売終了した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、複数の凝固因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ及び各々の活性型）を含む活性型プロトロンビン複合体製剤である。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) インヒビター症例に対して、第Ⅷ及び第Ⅸ因子が関与する凝固経路を迂回（バイパス）して止血を促進する^{9)・11)}。（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）

- (3) 本剤による定期投与が承認され、効能・効果及び用法・用量が変更された。
(「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (4) 承認時までの国内臨床試験において、第Ⅷ因子インヒビター症例 5 例における出血時の止血効果は、やや有効以上が 6/6 件、有効以上が 3/6 件であった^{12)~14)}。
(「V. 5. (7) その他」の項参照)
- (5) 国際共同第Ⅲ相試験 (PROOF 試験) では、第Ⅷ因子及び第Ⅸ因子インヒビター症例 36 例の 12 ヶ月の試験期間中における年間出血回数 (Annualized Bleeding Rate : ABR) の中央値は出血時投与群 28.7 回に対し、定期投与群 7.9 回で、出血時投与群に対する定期投与群の ABR は 72.5%減少した (p=0.0003)¹⁵⁾。
(「V. 5. (7) その他」の項参照)
- (6) 医師主導の無作為化クロスオーバー試験 (Pro-FEIBA 試験) では、第Ⅷ因子インヒビター症例 26 例の定期投与中の平均出血 (±SD) 5.0 回 (±5.0) に対し、出血時投与中の平均出血 13.1 回 (±7.1) で、出血イベントの総数は 62%減少した。(p<0.001)¹⁶⁾。
- (7) 再審査終了時、総症例 65 例中、4 例 (6.2%) において、副作用 (発熱、顔面紅潮、蕁麻疹、下痢、AST・ALT・LDH の上昇、血管痛、心筋梗塞、悪寒、腰痛) が認められた。国際共同第Ⅲ相試験において、本剤の定期投与を受けた 17 例 (日本人 1 例を含む) 中 6 例 (35.3%) に 6 件、出血時投与を受けた 19 例 (日本人 1 例を含む) 中 3 例 (15.8%) に 22 件の副作用 (アレルギー反応、発疹、浮動性めまい、頭痛、低血圧) が認められた。
- (8) 重大な副作用として、ショック・アナフィラキシー、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血栓塞栓症が認められている。
(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、ヒト血漿を原料としている。原料血漿採取の際には、問診及び血液学的検査を実施し、ウイルススクリーニングに合格したドナーの血漿を用いている。提供されたすべての血漿は少なくとも 60 日間貯蔵され、ウイルス検出に優れている核酸増幅検査 (NAT) を用いて、HIV、HBV、HCV、HAV、及びヒトパルボウイルス B19 の検査を繰り返し行っている。また、ヒトパルボウイルス B19-DNA については、10⁵ 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。
(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- (2) 本剤は、製造工程において、ウイルス不活化を目的とした 2 段階蒸気加熱処理¹⁷⁾及び、ウイルス除去膜処理 (ナノフィルトレーション) を施している。
(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2021年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない

(2) **流通・使用上の制限事項**
該当しない

6. RMP の概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ファイバ®静注用 1000

(2) 洋名

FEIBA® NF Intravenous 1000

(3) 名称の由来

FEIBA® NF (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity Nanofiltration)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

(2) 洋名 (命名法)

Anti-inhibitor coagulant complex

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質：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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験略号：FEIBA®

略名：AICC (Anti-inhibitor coagulant complex)

APCC (Activated Prothrombin Complex Concentrate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

水に可溶、その他の溶媒については不明。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液付）

（用時溶解型静注・点滴用注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

ガラスバイアル入りの白色乾燥粉末製剤であって、添付の溶剤に溶かすとき、液はほとんど無色澄明な液剤となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶解時の pH：6.8～7.6

浸透圧比：約 1（0.9%生理食塩液に対する比）

(5) その他

薬剤バイアル容器内は陰圧である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 バイアル中の含量を示す。本剤の溶解液 1mL 中に人血液凝固因子抗体迂回活性複合体として 50 単位を含有する。

販売名	ファイバ [®] 静注用 1000
有効成分	1 バイアル中 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 1000 単位 ^{注1)}
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 80mg 塩化ナトリウム 160mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
溶剤	日局 注射用水 20mL
備考	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体：[採血国：米国] [採血の区別：非献血 ^{注2)}]

注1) 単位はファイバ単位を意味する。1 ファイバ単位とは、高力価の第Ⅷ因子インヒビター標準血漿の APTT を、空試験値の 50%短縮するファイバ活性をいう。

注2) 「XⅢ. 2. その他の関連資料」の「献血又は非献血の区別の考え方」参照。

(2) 電解質等の濃度

	ファイバ®静注用 1000
Na ⁺	194 mEq/L
Cl ⁻	136 mEq/L
K ⁺	0.1 mEq/L

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

	ファイバ® 静注用 1000
溶剤：日本薬局方 注射用水	20 mL

4. 力価

ファイバ単位 (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) は、製剤中に含有される血液凝固因子のどの部分かは特定できない。むしろ、各因子の活性型のものが全体としてファイバ単位 (力価) としてあらわれていると考えられる。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の密封容器 (無色のガラス製バイアルにゴム栓をし、内部陰圧下で、アルミキャップで巻き締めをしたもの) 保存での安定性は次の通りである。

保存条件	保存期間	試験結果
10℃、遮光	1000 単位 (30 ヶ月)	規格内で安定であった。
37℃、遮光	1000 単位 (12 ヶ月)	異常毒性試験*を除き規格内で安定であった。

*Not tested

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤の調製法については、「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

添付の溶剤 (注射用水) で用時溶解して用いる。本剤の溶解後には凝固因子活性の変動が十分考えられるので溶解後は速やかに使用しなければならない。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

	規格 pH 域	試料 pH	N/10 HCl(A)	変化所見 (30 分後)	浸透圧比	比重
			N/10 NaOH(B)			
ファイバ® 静注用 1000	6.8~7.6	7.0	(A) 1.9	添加直後白色の沈殿を生じるが速やかに溶解 (ごくわずかに白濁)	1.078	1.0178
			(B) 12.5	変化なし		

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

製剤瓶及び注射用水瓶は無色ガラスバイアル

コアリングを避けるため、バックスジェクトIIハイフローをガラスバイアルに刺すときはゴム栓の中央にまっすぐ刺すこと。

(2) 包装

1 バイアル

溶剤（日本薬局方 注射用水 20 mL）、薬液用両刃針 添付

専用溶解器	クラス分類	一般的名称	医療機器届出番号
バックスジェクトIIハイフロー	一般医療機器	薬液用両刃針	27B1X0015000002

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

<ファイバ®静注用 1000>

バイアル	ガラス
ゴム栓	ハロゲン化ブチルゴム
スナップオフキャップ	アルミニウム

<添付溶解液>

バイアル	ガラス
ゴム栓	テフロンコート塩化ブチルゴム
スナップオフキャップ	アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

本品1瓶を添付の溶剤で溶解し、緩徐に静注又は点滴静注する（1分間に体重1kg当たり、2単位をこえる注射速度はさけること）。

出血時に投与する場合、通常体重1kg当たり50～100単位を8～12時間間隔で投与する。

なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg当たり200単位をこえないこととする。

定期的な投与する場合、通常体重1kg当たり70～100単位を1日おきに投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<出血時に投与する場合>

投与量に関しては、これまで有効性及び副作用の発現を考慮して行われた臨床経験に基づき、体重1kg当たり50～100単位と設定した。また、投与の間隔は、臨床及びトロンボエストグラム（TEG）による追跡データなどより本剤の半減期が4～8時間と推定されることから、8～12時間間隔とし、患者の臨床症状が個々において大きく異なることから、年齢・症状に応じて適宜増減するとした。

<定期的な投与する場合>

国際共同第Ⅲ相試験（090701試験、PROOF試験）の定期投与群における本剤の1回当たりの投与量の中央値は体重1kg当たり81単位/kg/日（範囲：72～91単位/kg/日）、1週間当たりの投与回数の中央値は3.6回（範囲：3.3～5.0回）であったことから、本剤を定期的な投与する場合の用法及び用量は、090701試験の用法及び用量と同様に「体重1kg当たり70～100単位を1日おきに投与する」とし、注射速度については止血を目的とした出血時投与の用法及び用量と同様に「緩徐に静注又は点滴静注する（1分間に体重1kg当たり、2単位をこえる注射速度はさけること）」と設定した。また、本剤を高用量で投与した患者において、DICを含む血栓塞栓性事象が報告されていることから¹⁸⁾、1日最大投与量については定期的な投与及び出血時投与を合わせて「体重1kg当たり200単位をこえないこと」とした。「年齢・症状に応じて適宜増減」との記載については既承認の出血時投与による使用を想定した記載であり、定期的な投与については、患者の出血回数の変動に応じて「体重1kg当たり70～100単位」の範囲内で調節することが適切と考え、設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の使用にあたっては、患者の出血症状及び治療歴等を総合的に判断して使用すること。
なお、本剤の出血時投与による効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。

本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から 1 日以上の間隔をおくことを目安とする。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

1) 日本人における臨床試験及び使用経験

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¹²⁾⁻¹⁴⁾。

	施設数	出血件数	投与回数 (平均)	1回投与量 単位/kg (平均)	有効 以上 (%)	やや 有効以上 (%)
第Ⅷ因子インヒビター	3	6	1~14 (4.33)	50~80 (75.5)	3/6件 (50%)	6/6件 (100%)
第Ⅸ因子インヒビター	1	2	1~5 (3)	50	2/2件 (100%)	2/2件 (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。さらに、3ヵ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。

2) 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (090701 試験、PROOF 試験)¹⁵⁾

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36例(日本人患者2例)を対象に、定期投与(70~100単位/kgを隔日投与)及び出血時投与における治療効果が無作為化多施設非盲検並行群間比較試験により検討した。

	症例数	年間出血回数 (中央値)	新たな標的関節 ^{注)} での 年間出血回数 (中央値)
定期投与	17 (日本人:1)	7.9	0
出血時投与	19 (日本人:1)	28.7	5.9

注) 既存の標的関節以外で、新たに6ヵ月間に4回以上の出血が生じた関節

定期投与群では17例中6例(35.3%)の副作用が報告され、B型肝炎表面抗体陽性が3例(17.6%)、過敏症、発疹及び低血圧が各1例(5.9%)であった。

出血時投与群では19例中3例(15.8%)の副作用が報告され、浮動性めまい、頭痛及びB型肝炎表面抗体陽性が各1例(5.3%)であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤 PCC (Prothrombin Complex Concentrate) には、活性化製剤 (Activated PCC : APCC) と非活性化製剤 (Non-Activated PCC : NAPCC) とがあり、本剤は前者に相当する。

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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。

<止血作用>

- ・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。
- ・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。
- ・カルシウムの存在下でトロンビン産生能を有する¹⁹⁾。

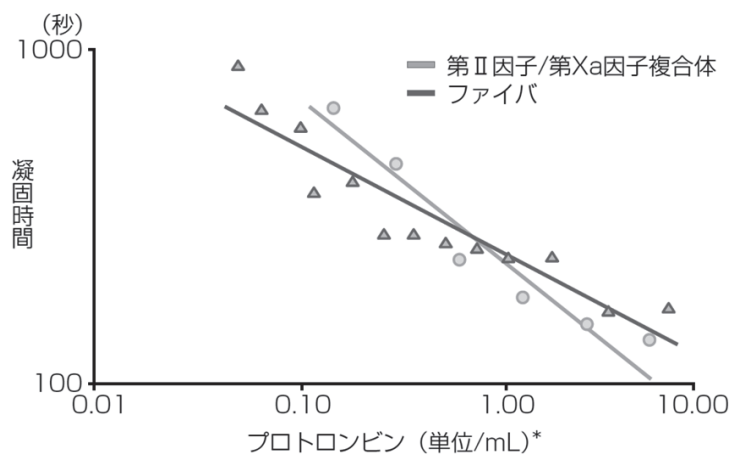
本剤は、複数の凝固因子 (第II、VII、IX、Xと各々の活性型) が含まれる活性型プロトロンビン複合体であるが、特に第II因子 (プロトロンビン) 及び第Xa因子が、本剤の止血作用において重要な役割を果たすと考えられている⁹⁾⁻¹¹⁾。

- 1) 第Va因子及び第Xa因子は、活性化された血小板上でプロトロンビナーゼ複合体を形成し、即時的にプロトロンビンからトロンビンを産生させて凝固を促進する。
本剤中の他の凝固因子は、内因性因子との相補的作用及び種々のフィードバック機構などにより第X因子を活性化させ、トロンビンを産生させる。これらの複数の凝固因子の作用が本剤の長時間にわたる止血作用に寄与すると考えられている。
- 2) 本剤中の他の凝固因子は、内因性因子との相補的作用及び種々のフィードバック機構などにより第X因子を活性化させ、トロンビンを産生させる。これらの複数の凝固因子の作用が本剤の長時間にわたる止血作用に寄与すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 凝固時間短縮作用 (*in vitro*)⁹⁾

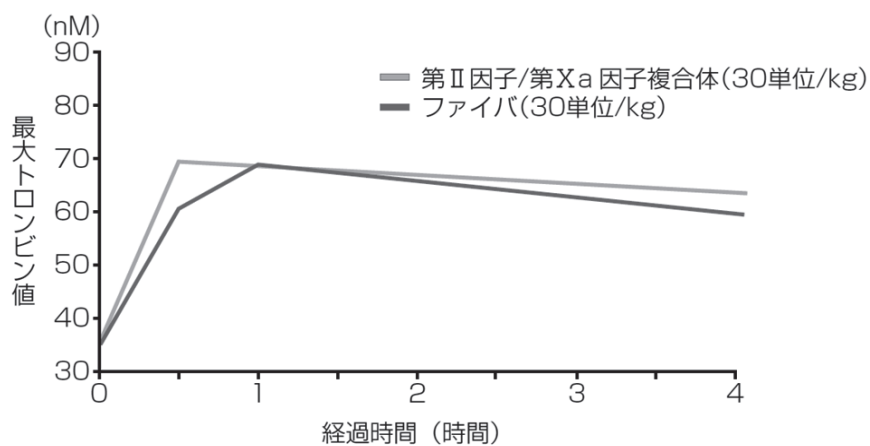
高力価の第Ⅷ因子インヒビター血漿 (>10 Bethesda 単位/mL) に、本剤及びプロトロンビン (第Ⅱ因子) /第Ⅹa 因子複合体を添加し、凝固時間を測定したところ、いずれも濃度依存的に凝固時間を短縮し、同様の濃度-反応直線を示した。



*検体量はプロトロンビン量を基準として示した。

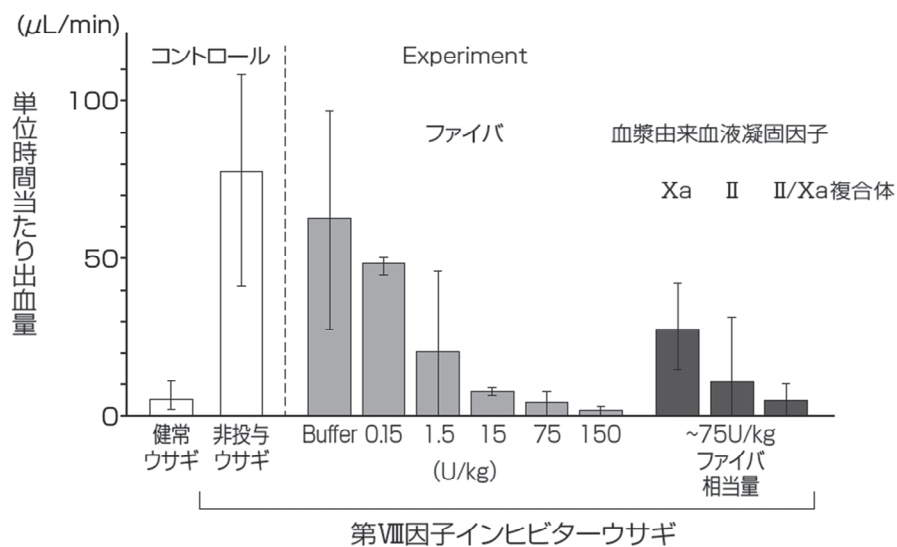
2) トロンビン産生促進作用 (ヒヒ)⁹⁾

正常な凝固活性を有するヒヒに、本剤及びプロトロンビン/第Ⅹa 因子複合体を各々30 単位/kg 投与し、トロンビン産生能を測定したところ、同様のトロンビン産生能を示した。



3) 止血作用（ウサギ）¹¹⁾

ヒト第Ⅷ因子に対する抗体を誘導したインヒビターモデルウサギの出血に対し、本剤、血漿由来の第Ⅹa因子、プロトロンビン及びプロトロンビン／第Ⅹa因子複合体を投与後、出血量を測定したところ、本剤 75 単位/kg 及びプロトロンビン／第Ⅹa因子複合体（本剤 75 単位/kg 相当量）は同等の止血作用を示し、第Ⅹa因子及びプロトロンビンの単独の場合より出血量を減少させた。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

本剤の TGt50 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²⁰⁾ 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た²¹⁾²²⁾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²³⁾ (外国人データ)。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

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 1 kg 当たり 100 単位をこえる投与や、1 日に体重 1 kg 当たり 200 単位をこえる場合には特に注意すること¹⁸⁾。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「出血時に投与する場合、通常体重 1 kg 当たり 50~100 単位を 8~12 時間間隔で投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。ただし、原則として 1 日最大投与量は体重 1 kg 当たり 200 単位をこえないこととする。」である。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

作用発現部位は出血部位であるが、投与後の吸収部位は不明。

5. 分布

静脈内に投与され、血中、出血部位で消費されると考えられるが詳細は不明。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 冒頭部の注意事項

本剤は、ヒト血漿を原料として製剤化したものである。原料となった血漿を採取する際には、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・除去処理等を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血漿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。

1. 警告内容とその理由

1. 警告

エミシズマブ（遺伝子組換え）の臨床試験で、本剤との併用において重篤な血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている。エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、治療上やむを得ない場合を除き、本剤の投与を避けること。血栓塞栓症及び血栓性微小血管症のリスクを増大させる可能性がある。[8.6、10.2参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 血液凝固因子インヒビターを保有していない患者 [凝固亢進のおそれがある。]

2.2 播種性血管内凝固症候群（DIC）を生じている患者 [血栓形成を加速するおそれがある。]

<解説>

2.2 DICは、血液凝固の亢進、消費性の出血を特徴とするので、本剤の投与は禁忌である。また、本剤の用法及び用量をこえる大量の投与でDIC様症状発生の報告もあるので、投与前後は血液凝固に関する諸検査を実施すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 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、ヒト血漿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。

8.2 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、 10^5 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。

また、製造工程では、ウイルス不活化を目的とした 2 段階蒸気加熱処理 (60℃、510~520 分、19 kPa 加圧及び 80℃、60~70 分、37.5 kPa 加圧) 及びウイルス除去膜によるろ過処理 (ナノフィルトレーション) を施している。

本剤は、上記のような安全対策を講じているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

8.2.1 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。[9.1.5、9.1.6、9.5 参照]

8.2.2 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。

8.2.3 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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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 1 kg 当たり 100 単位をこえる投与や、1 日に体重 1 kg 当たり 200 単位をこえる場合には特に注意すること¹⁸⁾。

8.6 エミシズマブ (遺伝子組換え) の臨床試験において、エミシズマブ (遺伝子組換え) 投与中の出血時に本剤を併用した症例において、血栓塞栓症及び血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている²⁴⁾ため、以下の事項に注意すること。[1、10.2 参照]

8.6.1 エミシズマブ (遺伝子組換え) 投与開始前日までに、本剤の定期輸注は中止すること。また、エミシズマブ (遺伝子組換え) 投与中止後 6 ヶ月間は、本剤の定期輸注は行わないこと。

8.6.2 エミシズマブ (遺伝子組換え) 投与中は本剤の投与を避けること。やむを得ず本剤を投与する場合は、必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。また、投与後は血液凝固系検査等により患者の凝固系の状態を注意深く確認すること。異常が認められた場合には本剤及びエミシズマブ (遺伝子組換え) の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.6.3 エミシズマブ (遺伝子組換え) 投与中止後 6 ヶ月間は、上記 8.6.2 と同じ対応を行うこと。

8.7 本剤と他の血液凝固因子製剤を併用する場合は、血栓形成等の相互作用が生じる可能性を否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。

8.8 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ショック・アナフィラキシー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。

[11.1.1 参照]

8.9 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

<血液凝固第Ⅸ因子インヒビターを保有する患者>

8.10 DIC、アレルギー及びショック・アナフィラキシー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。

<解説>

8.6.2 やむを得ず本剤を投与する場合は、本剤の初回投与量は 50 単位/kg を超えず、24 時間以内の総投与量は 100 単位/kg を超えないようにすること。(エミシズマブ(遺伝子組換え)の最新の添付文書は、製造販売業者又は医薬品医療機器総合機構のホームページを参照。)

<参考>

本剤の製造工程におけるウイルスの除去・不活化率 (Log₁₀) は下表の通りである。

エンベロープ	あり			なし	
ウイルス名	HIV-1 注1)	PRV 注2)	BVDV 注3)	HAV 注4)	B19 注5)
科	レトロ	ヘルペス	フラビ	ピコルナ	パルボ
陰イオン交換樹脂処理 ～目的蛋白質の溶出	3.2	2.5	1.8	1.5	1.7
ウイルス除去膜処理 (ナノ フィルトレーション)	>4.6	>5.8	2.1	2.6	≤1.0 ^{注)}
蒸気加熱処理 (60℃/80℃)	>5.9	>6.7	>5.6	>5.2	4.8
総ウイルスクリアランス 指数	>13.7	>15.0	>9.5	>9.3	6.5

上記の表にクリオプレシピテートの除去によるウイルスクリアランスは含まれていない。

注1) HIV-1：ヒト免疫不全ウイルス1型 (エンベロープのある RNA ウイルス)

注2) PRV：仮性狂犬病ウイルス (エンベロープのある DNA ウイルス)

注3) BVDV：ウシウイルス性下痢ウイルス (エンベロープのある RNA ウイルス)

注4) HAV：A型肝炎ウイルス (エンベロープのない RNA ウイルス)

注5) B19：ヒトパルボウイルス B19 (エンベロープのない DNA ウイルス)

注) 医薬審第329号(平成12年2月22日)に準じて、クリアランス指数が1.0Log₁₀以下の場合には総ウイルスクリアランス指数に合計しない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心筋梗塞、急性血栓症・塞栓症の患者

冠動脈疾患、急性血栓症・塞栓症又はこれらの疑いのある患者では、頭蓋内出血等、生命に危険のおよぶ出血の場合を除き、投与しないこと。血栓形成を助長するおそれがある。

9.1.2 血小板数が少ない患者

本剤の効力発現は正常な血小板数に依存することが知られており、十分な効果が得られないおそれがある。

9.1.3 大手術後、重症の肝胆疾患、溶血性貧血等の患者

DIC を起こすおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 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。[8.2.1 参照]

9.1.6 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。[8.2.1 参照]

9.1.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

生殖発生毒性試験は実施していない。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。[8.2.1 参照]

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 トラネキサム酸等	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		血小板凝集活性を亢進させるとの報告がある。
エミシズマブ（遺伝子組換え） [1、8.6 参照]	血栓塞栓症又は血栓性微小血管症があらわれるおそれがある。エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間は、本剤の投与は避けること。エミシズマブ（遺伝子組換え）投与中及び投与中止後6ヵ月間の出血に対してやむを得ず本剤を投与する場合は必ず血友病に対する十分な治療経験を有する医師のもと、必要な血液凝固系検査等が実施可能で血栓塞栓症及び血栓性微小血管症に対する適切な処置が可能な医療機関で投与すること。	本剤由来の活性型血液凝固第IX因子及び第X因子がエミシズマブ（遺伝子組換え）による凝固促進に影響を与える可能性が考えられ、凝固活性の増加につながるおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック・アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[8.8 参照]

11.1.2 DIC（頻度不明）

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症等を起こすことがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応、 発熱、発疹	顔面紅潮、じん麻 疹、そう痒症
精神神経系		浮動性めまい、 頭痛	
消化器		下痢	
肝臓	AST、ALT、LDH の 上昇		
循環器		低血圧	心筋梗塞
投与部位			血管痛
その他			悪寒、腰痛

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 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。

12.2 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。

12.3 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²²⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾。

12.4 本剤の投与後に、受動伝達によると考えられる感染症抗体検査の陽転例が報告されているので、臨床診断は核酸増幅検査等を用いたウイルス感染症検査や臨床所見等に基づき総合的に行うこと。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付の溶剤以外は使用しないこと。

14.1.2 他の製剤と混合しないこと。

14.1.3 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。

14.1.4 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、必ずゴム栓中央部に添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を刺し、溶解すること。

14.1.5 溶解した液を注射器に移す場合、添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を用いること。

14.1.6 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注入速度は1分間につき2単位/kgをこえないこと。

14.2.2 溶解時に沈殿の認められるものを使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子どもによる誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.3.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウスに 300 単位/kg (i.v.) で、一般行動及び自発行動に影響を与えない。ウサギに 100 単位/kg (i.v.) で、血圧、呼吸、心電図及び体温に影響を及ぼさなかった。ウサギの摘出耳介灌流標本に対して何ら作用を示さず、ウサギ赤血球に対しても溶血作用は認められなかった。しかし、モルモット摘出回腸に対し 0.01 U/mL 以上の濃度で一過性の蠕動の抑制がみられた²⁹⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (単位/kg)

動物種	性	動脈内投与
マウス (JCR/JCL 系)	雄	890
	雌	940
ラット (SD/JCL 系)	雄	275
	雌	290

死亡例の剖検ではマウス、ラット及びウサギでともに肺、肝に著しい出血、鬱血等がみられ、ウサギでは後大動脈、右心房、心室内に大量の血液凝固物がみられた。これらの症状は、本剤本来の作用である凝固亢進作用により血栓が形成され循環障害の結果、死に至ったものと考えられる。生存例ではマウス、ラット及びウサギでともに少数例において肺、肝、腎及び脾に灰黄色の変色部が認められた。

皮下投与例では、マウス、ラットで投与部位が肥厚し、軽度に自発運動が抑制された他異常は認められなかった。経口投与例ではマウス、ラットともに何ら異常は認められなかった²⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：特定生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

2年

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 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）、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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え）、乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子

7. 国際誕生年月日

1976年（オーストリア）（蒸気加熱処理製剤は1986年）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	承認年月日	承認番号	薬価収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ファイバ® 「イムノ」	1983年5月27日	58E 輸第 166 号		1984年6月11日
輸入承認 承継 販売名変更 ファイバ®	1983年5月27日	15800EZY00166000		2000年9月30日
販売名変更 ファイバ®注射用 1000	2008年2月28日	22000AMX00127		
販売名変更 ファイバ®静注用 1000	2014年12月8日 (代替新規承認)	22600AMX01332	2015年6月19日	
製造販売承認 承継	2014年12月8日 (代替新規承認)	22600AMX01332	2015年6月19日	2020年10月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

【効能・効果】

2006年5月22日（第9版）：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対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血を抑制する。

（「インヒビター力価 10 Bethesda 単位以上の患者に対し」を削除）

2014年6月20日（第16版）：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対し、血漿中の血液凝固活性を補いその出血傾向を抑制する。

（定期投与の一部変更承認に伴い、「傾向」を追加）

【用法・用量】

2006年5月22日（第9版）：ただし、原則として1日最大投与量は体重1kg 当たり 200 単位をこえないこととする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては、患者の出血症状及び治療歴等を総合的に判断して使用すること。

なお、効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。（1日最大投与量及び用法・用量に関する使用上の注意の追加）

2014年6月20日（第16版）：出血時に投与する場合、通常体重1kg 当たり 50～100 単位を 8～12 時間間隔で投与する。

定期的な投与する場合、通常体重1kg 当たり 70～100 単位を 1 日おきに投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

なお、本剤の出血時投与による効果が認められない場合は、他剤への切り替えを検討すること。

本剤の出血時投与後、定期的な投与を開始する場合は、直近の投与から 1 日以上の間隔をおくことを目安とする。

（定期投与の一部変更承認に伴い、用法・用量及び使用上の注意の追加）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1991年3月6日

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年間：1983年5月27日～1989年5月26日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

平成14年3月18日付厚生労働省告示第99号の投薬期間に上限が設けられている医薬品には該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	YJコード	レセプト 電算コード
ファイバ [®] 静注用 1000	113849803	6343414X2058	6343414X2058	621384901

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Breen F. A, et al. : JAMA. 1969; 208(10): 1848-1852 (PMID:5818828)
- 2) Fekete L, et al. : “Auto” Factor IX Concentrate:A new therapeutic approach to treatment of hemophilia A patients with inhibitors. 14th international Congress of Hematology, Sao Paulo, Brazil 1972; abstracts 295
- 3) Kurczynski E, et al. : N Engl J Med. 1974; 291(4): 164-167 (PMID:4834485)
- 4) Abildgaard C, et al. : J Pediatr. 1976; 88(2): 200-205 (PMID:1249680)
- 5) Allain J, et al. : Lancet. 1975; 2(7946): 1203 (PMID:53679)
- 6) 藤村 吉博 他 : 臨床血液. 1977; 18(4): 467-468
- 7) 銭谷 悦子 他 : 小児科臨床. 1978; 31(2): 248-252
- 8) Elsinger F : Thromb Haemost. 1977; 38: 346
- 9) Turecek P. L, et al. : Vox Sang. 1999; 77(Suppl 1): 72-79 (PMID:10529694)
- 10) Négrier C, et al. : Haemophilia. 2006; 12(Suppl 5): 4-13
- 11) Turecek P. L, et al. : Haemophilia. 2004; 10(Suppl 2): 3-9 (PMID:15385040)
- 12) 福井 弘 他 : 基礎と臨床. 1986; 20(6): 3117-3124
- 13) 上田 一博 他 : 基礎と臨床. 1986; 20(6): 3112-3116
- 14) 稲垣 稔 : 基礎と臨床. 1986; 20 (6): 3125-3128
- 15) Antunes S. V, et al : Haemophilia. 2014; 20(1): 65-72 (PMID:23910578)
- 16) Leissingner C, et al. : N Engl J Med. 2011; 365(18): 1684-1692 (PMID:22047559)
- 17) Luu H, et al. : Haemophilia. 2004; 10(Suppl 2): 10-16 (PMID:15385041)
- 18) Ehrlich H. J, et al. : Haemophilia. 2002; 8: 83-90 (PMID:11952842)
- 19) Vermynen J, et al. : Brit J Haemat. 1978; 38: 235-241 (PMID:638072)
- 20) 福井 弘 他 : 基礎と臨床. 1980; 14(11): 3603 -3612
- 21) 吉岡 章 他 : 基礎と臨床. 1980; 14(12): 3958-3968
- 22) 福武 勝博 他 : 日本輸血学会雑誌. 1981; 27(6): 546-558
- 23) Schimpf K, et al. : Thromb Haemost. 1977; 38: 369
- 24) Oldenburg J, et al. : N Engl J Med. 2017; 377(9): 809-818 (PMID:28691557)
- 25) Hilgartner M, et al. : Transfusion. 1990; 30(7): 626-630 (PMID:2402777)
- 26) 飯塚 敦夫 : ファイバ臨床研究会議事録. 1980: p40-48
- 27) Negrer C, et al. : Thromb Haemost. 1997; 77: 1113-1119 (PMID:9241742)
- 28) Yoshioka A, et al. : Blood Coagul Fibrinolysis. 1991; 2(Suppl 2): 51-58
- 29) 大原 啓敬 他 : 基礎と臨床. 1980; 14(11): 3455-3462

2. その他の参考文献

- Sallah S : Haemophilia 2004; 10(2): 169-173 (PMID:14962206)
- Tjønnfjord GE : Haemophilia 2004; 10 (Suppl 2): 41-45 (PMID:15385045)
- Dimichele D, et al. : Haemophilia 2006; 12(4): 352-362 (PMID:16834734)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、1977年に非加熱製剤としてオーストリアで承認された。現在では加熱処理に加えナノフィルトレーションによるウイルス除去工程を導入した製剤として世界 80 カ国で承認されている。

主な承認国（2020年2月現在）

国名	承認年月 (加熱製剤)	定期投与 の適応	販売名
ドイツ	1985年7月	○	FEIBA® NF 500E / 1000E
英国	1985年10月	○	FEIBA®
米国	1986年1月	○	FEIBA® NF Anti-Inhibitor Coagulant Complex, Vapor Heated and nanofiltered
フランス	2000年3月	○	FEIBA® 500 U/20 ml, FEIBA® 1000 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable
オーストラリア	2007年1月	○	FEIBA® NF

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

生殖発生毒性試験は実施していない。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。[8.2.1 参照]

米国の添付文書（2020年2月改訂版）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with FEIBA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with FEIBA. It is also not known whether FEIBA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity.

In the U.S. general population, the estimated background risk for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

There is no information available on the effect of FEIBA on labor and delivery.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of FEIBA in human milk, the effect on the breastfed child, or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FEIBA and any potential adverse effects on the breastfed child from FEIBA or from the underlying condition.

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2020年12月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category B2)

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

The effect of FEIBA-NF on reproduction and development has not been studied. FEIBA-NF should only be given in pregnancy if clearly needed.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年2月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and efficacy of FEIBA have been evaluated in nine pediatric subjects treated in the routine prophylaxis trial including 4 subjects ≥ 7 to < 12 years of age and 5 subjects ≥ 12 to < 16 years of age. The dosing for all pediatric subjects was based on body weight. A total of 576 infusions were given for the treatment of 223 bleeding episodes (504 infusions for joint bleeding episodes, 72 infusions for muscle and soft tissue bleeding episodes). In 223 (100%) of the episodes, hemostasis was achieved with one or more infusions.</p> <p>Hemostatic efficacy was rated as excellent or good in a majority (96.9%) of the bleeding episodes in both regimens at 24 hours post infusion. The median annualized bleeding episode rate (ABR) for children ≥ 7 to < 12 years of age was 7.7 bleeds per patient per year, as compared to 39 for subjects treated with on-demand therapy. [see <i>Clinical Studies (14)</i>]</p> <p>The safety and efficacy of FEIBA has not been evaluated in neonates.</p>
英国の SPC (2021年4月)	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Case reports and limited clinical trial data suggest that FEIBA can be used in children younger than 6 years of age.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

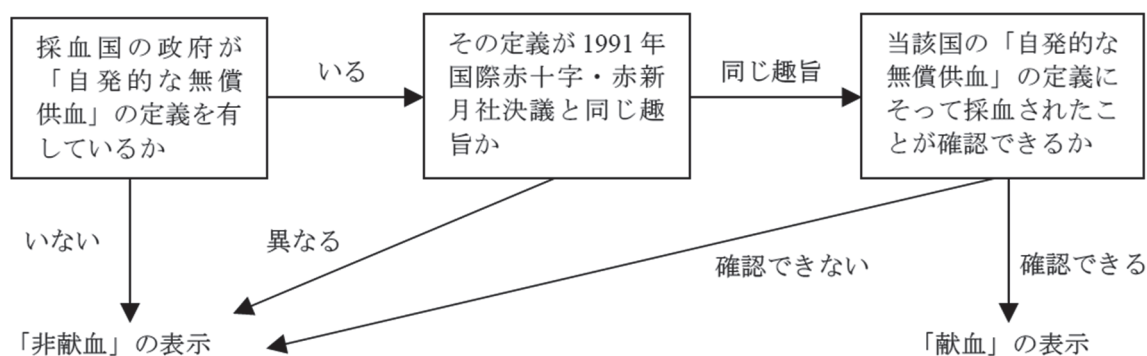
該当しない

2. その他の関連資料

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。



ファイバ静注用の調製法及び専用溶解器（薬液用両刃針）の取り扱い方法

STEP 1

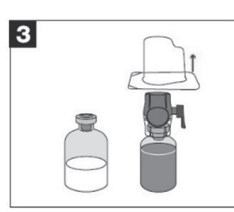


- ① 冷所より薬剤バイアル及び溶剤バイアルを取り出し、室温にもどす。
- ② 両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。



- 専用溶解器（薬液用両刃針）のシールをはがし、ケースに入れたまま溶剤バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。
- ・必ず先に溶剤バイアルに刺して下さい。
 - ・斜めに刺すとゴム栓の小片が溶剤中に落下することがありますので垂直に刺して下さい。

STEP 2



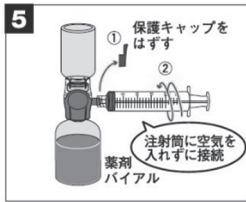
専用溶解器（薬液用両刃針）のケースを取りはずす。



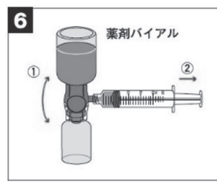
- ① 溶剤バイアルに専用溶解器（薬液用両刃針）を確実に固定した後、バイアルを逆さまにして、薬剤バイアルのゴム栓中央に垂直に刺す。
- ② バイアルを上下に連結したままの状態では泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させる。

STEP 3

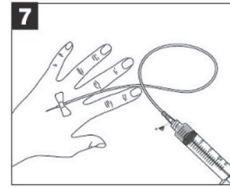
専用溶解器（薬液用両刃針）への接続



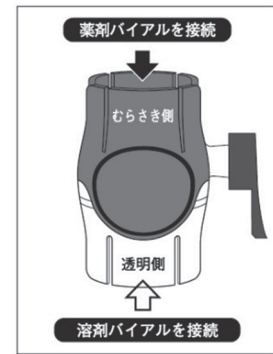
- ①保護キャップをはずす。
 - ②注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）に接続する。
- ・接続時に注射筒をきつくねじこむと注射筒の先端が破損することがありますのでご注意ください。
 - ・注射筒に空気を入れずに接続して下さい。



- ①バイアルを上下に反転させ、薬剤バイアルを上にした状態で注射筒を引き、薬液を注射筒に移行させる。
- ②薬液がすべて注射筒に移行したら、注射筒を専用溶解器（薬液用両刃針）からはずす。



注射筒に翼付静注針を接続して、ゆっくりと静脈内に注射する。



[点滴注入の場合]

輸液セットを用いて投与する場合には、ゴム栓の破片などの不溶物を取り除くためフィルター（ろ過網）付き輸液セットを使用する。輸液セットの瓶針は溶解した薬剤バイアルに直接挿入すること。

