

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

献 血

血漿分画製剤

特定生物由来製品
処方箋医薬品**クリスマシン[®] M 静注用 400 単位****クリスマシン[®] M 静注用 1000 単位****Christmassin[®] M I.V. 400 units****Christmassin[®] M I.V. 1000 units**

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）			
製剤の規制区分	特定生物由来製品 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	1 瓶中 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子 400 国際単位 1 瓶中 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子 1,000 国際単位			
一般名	和名：乾燥濃縮人血液凝固第IX因子 洋名：Freeze-dried Concentrated Human Blood Coagulation Factor IX			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	規格	製造販売承認年月日 (販売名変更に伴う再承認)	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	400 国際単位製剤	2008 年 10 月 15 日	2008 年 12 月 19 日	1993 年 9 月 1 日
	1,000 国際単位製剤	2008 年 10 月 14 日	2008 年 12 月 19 日	1993 年 9 月 1 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室 TEL：0120-853-560 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、弊機構休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di/			

本 IF は 2021 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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 ー日本病院薬剤師会ー

(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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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で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I F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、I Fを利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	7	4. 用法及び用量に関連する注意	18
1. 開発の経緯	7	5. 臨床成績	19
2. 製品の治療学的特性	7	VI. 薬効薬理に関する項目	22
3. 製品の製剤学的特性	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	2. 薬理作用	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	VII. 薬物動態に関する項目	24
6. RMPの概要	8	1. 血中濃度の推移	24
II. 名称に関する項目	9	2. 薬物速度論的パラメータ	24
1. 販売名	9	3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
2. 一般名	9	4. 吸収	25
3. 構造式又は示性式	9	5. 分布	25
4. 分子式及び分子量	9	6. 代謝	25
5. 化学名（命名法）又は本質	9	7. 排泄	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	8. トランスポーターに関する情報	26
III. 有効成分に関する項目	11	9. 透析等による除去率	26
1. 物理化学的性質	11	10. 特定の背景を有する患者	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	11. その他	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
IV. 製剤に関する項目	12	1. 警告内容とその理由	27
1. 剤形	12	2. 禁忌内容とその理由	27
2. 製剤の組成	12	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
4. 力価	13	5. 重要な基本的注意とその理由	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	7. 相互作用	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	8. 副作用	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	13	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
9. 溶出性	13	10. 過量投与	34
10. 容器・包装	14	11. 適用上の注意	34
11. 別途提供される資材類	14	12. その他の注意	35
12. その他	14	IX. 非臨床試験に関する項目	36
V. 治療に関する項目	15	1. 薬理試験	36
1. 効能又は効果	15	2. 毒性試験	36
2. 効能又は効果に関連する注意	15		
3. 用法及び用量	15		

X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分.....	37
2. 有効期間.....	37
3. 包装状態での貯法.....	37
4. 取扱い上の注意.....	37
5. 患者向け資材.....	37
6. 同一成分・同効薬.....	37
7. 国際誕生年月日.....	38
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.....	38
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.....	38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	38
11. 再審査期間.....	38
12. 投薬期間制限に関する情報.....	38
13. 各種コード.....	39
14. 保険給付上の注意.....	39
X I. 文献	40
1. 引用文献.....	40
2. その他の参考文献.....	40
X II. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況.....	41
2. 海外における臨床支援情報.....	41
X III. 備考	42
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.....	42
2. その他の関連資料.....	43

略語表

略語	英名	和名
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	HBs 抗原
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEV	Hepatitis E virus	E 型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus - 1	ヒト免疫不全ウイルス-1
HIV-2	Human immunodeficiency virus - 2	ヒト免疫不全ウイルス-2
HTLV-1	Human T-cell lymphotropic virus type 1	ヒトリンパ球向性ウイルス 1 型
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LD ₅₀	Lethal dose, 50%	半数致死量
NAT	Nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
PCC	Prothrombin complex concentrate	血液凝固第IX因子複合体製剤
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
RH	Relative humidity	相対湿度
TNBP	Tri-n-butyl phosphate	リン酸トリ-n-ブチル
vCJD	Variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

血友病 B は、血漿中の血液凝固第IX因子の欠乏又は異常により、出血傾向を来す遺伝性の疾患であり、その治療法として血液凝固第IX因子製剤の補充療法が行われている。

従来この補充療法には、血液凝固第IX因子複合体製剤（Prothrombin complex concentrate；PCC 製剤）が用いられていたが、PCC 製剤には、第IX因子の他に第II因子、第VII因子、第X因子を含んでいた。第IX因子のみ必要とする血友病 B 患者にとって、他の因子は時としてDICや血栓傾向をもたらす副作用の原因と考えられ、また、凝固因子以外の夾雑たん白質による免疫系機能への影響も報告¹⁾されるなど問題点が指摘されていた。

本剤は、高度精製方法としてモノクローナル抗体ゲルによる精製法を導入し、第II因子、第VII因子、第X因子の含有量を極力低下させ、更にウイルスを不活化する目的で製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート80処理、凍結乾燥の後、60℃、72時間の加熱処理を施した製剤として1993年3月承認取得し1993年9月発売に至った。その後、1994年12月にウイルス除去膜によるろ過処理工程の導入を行い、現在に至っている。本剤は、1993年12月から1996年12月にかけて使用成績調査を行い、1997年12月に再審査申請した結果、2002年9月薬事法第14条の各号に該当しない旨再審査結果通知を得た。

2.製品の治療学的特性

総症例数87例中2例（2.30%）3件の副作用が認められた。その内訳は顔面潮紅2件（2.30%）、蕁麻疹1件（1.15%）であった。（再審査終了時）

重大な副作用としてアナフィラキシーを起こすことがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の「8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

3.製品の製剤学的特性

（1）第IX因子以外の第II因子、第VII因子、第X因子をほとんど含まない。

（2）本剤は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値でスクリーニングし、更にHBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査を行った献血者の血漿を原料としている。ヒトパルボウイルスB19、HAV及びHEVは、ミニプールを用いた核酸増幅検査を当機構で実施している。また、各種病原ウイルスの不活化・除去を目的とし、リン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜（平均孔径：15nm）によるろ過処理及び60℃、72時間の乾燥加熱処理を施している。更に最終製剤についてもHBV、HCV、HIV、ヒトパルボウイルスB19、HAV及びHEVについて核酸増幅検査を実施し、ウイルスの核酸が検出されないことを確認している。ただし、以上のような安全対策を講じても、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の「5.重要な基本的注意とその理由」を参照）

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1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 :

クリスマシン M 静注用 400 単位
クリスマシン M 静注用 1000 単位

(2) 洋名 :

Christmassin M I.V.400units
Christmassin M I.V.1000units

(3) 名称の由来 :

モノクローナル抗体を用いて精製した第IX因子製剤の意味。
Christmas : Christmas factor (第IX因子)
M : モノクローナル (Monoclonal) 抗体

2.一般名

(1) 和名 (命名法) :

乾燥濃縮人血液凝固第IX因子 (生物学的製剤基準)

(2) 洋名 (命名法) :

Freeze-dried Concentrated Human Blood Coagulation Factor IX

(3) ステム (s t e m) :

該当しない

3.構造式又は示性式

該当資料なし

4.分子式及び分子量

分子量 : 約 58,000

5.化学名 (命名法) 又は本質

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

GA-1013 (治験成分記号)
Factor IX (FIX)

Blood-coagulation factor IX
Christmas factor

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

該当資料なし

(2) 溶解性：

該当資料なし

(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

生物学的製剤基準「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」の力価試験法を準用して試験する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状：

白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤である。本剤を添付溶剤で溶解するとき、1mL中に血液凝固第IX因子 100 国際単位を含有する無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

pH*	6.4～7.4
浸透圧比*	約 1（生理食塩液に対する比）

※本剤 1 瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

(5) その他：

容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名		クリスマシン M 静注用	
		400 単位	1000 単位
有効成分 [1 瓶中]	血液凝固第IX因子	400 国際単位	1,000 国際単位
添加剤 [1 瓶中]	人血清アルブミン	40mg	100mg
	クエン酸ナトリウム水和物	19mg	48mg
	塩化ナトリウム	29mg	72mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
	塩酸	適量	適量
備考	血液凝固第IX因子は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：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、採血の区別：献血)		

本剤は、製造工程（精製工程）で、マウスモノクローナル抗体（マウス培養細胞由来成分）、ウサギ抗体（ウサギ血液由来成分）を使用している。

(2) 電解質等の濃度：

該当資料なし

(3) 熱量：

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

日局 注射用水 4mL (400 国際単位製剤) あるいは 10mL (1,000 国際単位製剤) 添付

4. 力価

血液凝固第IX因子活性で表示され、単位は IU (国際単位) である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

マウス IgG、ウサギ IgG、他のヒト血漿たん白

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	試験期間	結果
長期保存試験	11±1℃	27 ヲ月 (0、3、6、9、12、 18、24、27 ヲ月)	全ての試験項目*に適合し、経時的な変化は認められなかった。
加速試験	25±1℃ (75%RH±5%RH)	6 ヲ月 (0、2、4、6 ヲ月)	全ての試験項目*に適合し、経時的な変化は認められなかった。

*試験項目：性状、浸透圧比、pH 試験、含湿度試験、不溶性異物検査、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、力価 (第IX因子) 試験、不溶性微粒子試験。なお、浸透圧比、たん白質含量試験、異常毒性否定試験は保存 0、最終月 (27 ヲ月又は 6 ヲ月) のみ実施。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」及び「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

他の製剤と混注しないこと。

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：

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に刺すこと。

(2) 包装：

クリスマシン M 静注用 400 単位 1 瓶（日局 注射用水 4mL 添付）

クリスマシン M 静注用 1000 単位 1 瓶（日局 注射用水 10mL 添付）

〔注〕 各製剤に下記付属品を組み入れている。

溶解液注入針、翼状針、注射筒、フィルトラン、絆創膏、ポリ袋、アルコール綿

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

バイアル：無色透明の硬質ガラス（日局一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合）

ゴム栓：塩素化ブチル系ラバー（日局一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合）

アルミキャップ部：アルミ

キャップ：ポリプロピレン

ラベル：合成紙

11.別途提供される資材類

「X. 管理的事項に関する項目」の「5. 患者向け資材」及び「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項を参照すること。

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

血液凝固第IX因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」であり、「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」ではないので、バイパス効果は期待できない。そのため、血液凝固第VIII因子に対する阻止抗体（インヒビター）を有する患者の出血に対しては使用しないこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

本剤を日局注射用水 4mL（400 国際単位製剤）あるいは 10mL（1,000 国際単位製剤）で溶解し、通常 1 回血液凝固第IX因子 400～1,200 国際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。

<参考>インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン^{2,3)}

本ガイドラインにおいては止血に必要な目標因子レベルを示すこととし、必要輸注量は下記のもっともよく用いられる式を基にその都度計算することを推奨することとした。

第IX因子：必要輸注量（単位）＝体重（kg）×目標ピーク因子レベル（%）×X*

* 血漿由来製剤の場合は約 1、遺伝子組み換え第IX因子製剤の場合には 1～1.4 となるが、特に第IX因子の場合は上昇率の個人差が大きいので、個々に輸注試験をして回収率を確認することが望ましい。

表 1 急性出血の補充療法

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1) 関節内出血 軽度 重度	20～40% 40～80%	原則初回のみ。 ピーク因子レベルを 40%以上に するよう 12～24 時間毎に 出血症状消失まで。	急性期は局所の安静保持を心掛ける。 外傷性の関節内出血もこの投与 法に準じて行う。なお、急性期に関 節穿刺を行う場合には「各種処置・ 小手術」の項に従って補充療法を行 う。
2) 筋肉内出血 (腸腰筋以外)	関節内出血に準ずる。		急性期は局所の安静保持を心掛ける。
3) 腸腰筋出血	80%以上	以後トラフ因子レベルを 30% 以上に保つように出血症状消 失まで。	原則入院治療として安静を保つ。関 節手術に準じて持続輸注を選択して もよい。

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
4) 口腔内出血 舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷	20～40% 40～60%	原則1回のみ。止血困難であれば、ピーク因子レベルを20%以上にするよう12～24時間おきに出血症状消失まで。 ピーク因子レベルを40%以上にするよう12～24時間おきに3～7日間。	トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を併用してもよい。なお、舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷では流動食などの柔らかい食事を心掛け、入院加療を考慮する。
5) 消化管出血*	80%以上	トラフ因子レベルを40%以上に保つように12～24時間おきに。止血しても3～7日間継続。	消化管壁内出血に対してもこの方法に準じる。関節手術に準じて持続静注を選択してもよい。入院にて行い、原因の検索を行う。
6) 閉塞のおそれのある気道出血*	消化管出血に準じて行う。		入院にて行う。
7) 皮下出血 ※大きな血腫や頸部、顔面	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間。	気道圧迫の恐れがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
8) 鼻出血 ※止血困難時	原則不要 20～40%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間。	局所処置とトラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を優先する。
9) 肉眼的血尿 ※止血困難時	原則不要 40～60%	症状に応じて12～24時間おきに1～3日間。	安静臥床と多めの水分摂取（あるいは補液）を行い、原因検索を行う。トラネキサム酸の使用は禁忌。
10) 頭蓋内出血*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける。	入院治療とする。持続輸注が望ましい。
11) 乳幼児の頭部打撲	50～100%	速やかに1回輸注し、必要に応じてCTスキャンを行う。	CTスキャン検査で頭蓋内出血が否定された場合でも2日間は注意深く観察を行う。乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。
12) 骨折*	100%以上	トラフ因子レベルを50%以上保つように少なくとも7日間続ける。	関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい。上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
13) 外傷：ごく軽微な切創 ※それ以外*	口腔内出血、皮下出血、鼻出血の補充療法に準じる。 骨折の補充療法に準じる。		軽微な外傷以外は入院治療とする。
14) コンパートメント症候群*	関節内出血（重度）に準じて行う。		整形外科紹介が必要。

* 専門医のいる施設、または専門医に相談の上で対応できる施設への入院が望ましい

表 2 手術・処置における補充療法

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1) 歯科治療 抜歯や切開を伴わない場合 抜歯、または切開を伴う場合	原則不要。 止血困難であれば 20～40% 50～80%	止血困難であれば、12～24 時間おきに出血症状消失まで。 処置直前に 1 回のみ。経過に応じてピーク因子レベルを 20～30%以上になるよう 1～3 日間。	トラネキサム酸 1 回 15～25mg/kg を 1 日 3～4 回内服か 1 回 20mg/kg を 1 日 3～4 回の静注のみ 5～10 日間、または補充療法に併用する。局所または全身的な抗線溶療法は推奨される。
2) 理学療法前	20～40%	実施前に 1 回のみ。定期補充療法を行っている場合には、輸注日を理学療法の日になるべく合わせる。	関節手術後の場合は、原則的に連日となる。
3) 各種処置・小手術	表 3 に従う。		内視鏡的硬化療法の場合は、手術に準ずる。
4) 関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを 80%以上に保つように 5～10 日間。その後は 2) 理学療法前に準ずる。	持続輸注を原則とする。
5) 開腹・開胸（心血管以外）・開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを 80%以上に保つように 5～10 日間。以後はトラフ因子レベルを 30%以上に保つよう 3～5 日間または全抜糸まで。	持続輸注を原則とする。
6) 開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを 50%以上に保つように 5～10 日間。以後はトラフ因子レベルを 30%以上に保つよう 3～5 日間または全抜糸まで。	人工心肺使用時は必ず術中にモニタリングを行い、必要に応じてボラスで追加輸注を行う*。

* 文献によるとボラス静注でのエビデンスレベルが高いが、最近持続静注でのエビデンスも蓄積されており、どちらを選択してもよい。トラネキサム酸の使用は不溶性の血腫を形成する可能性があるため胸部外科手術のときには禁忌としている論文もあれば、有害事象なく使用できた例もある。

表 3 各種処置・小手術における補充療法

	施行前の目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
1) 関節穿刺	20～40%	必要に応じて 1 回。
2) 腰椎穿刺	50～80%	12～24 時間おきに 1～4 日間。
3) 上部・下部消化管内視鏡検査と生検	50～80%	生検など、観血的処置を行った場合は必要に応じて 12～24 時間おきに 1～4 日間。
4) 肝生検	60～80%	必要に応じてトラフ因子レベルを 30～40%以上に保つよう 1～4 日間。持続輸注を行ってもよい。
5) 動脈血ガス測定目的の動脈穿刺、中心静脈カテーテル挿入	20～40%	必要に応じて 1 回。
6) ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを 80%以上に保つよう 3～5 日間。

	施行前の目標 ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
7) 心臓カテーテル、TACE、 血管造影など	60～80%	必要に応じて12～24時間おきに3～7日間。処置後持続輸注を行ってもよい。
8) 扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを40～50%に保つよう5～7日間。また、トラネキサム酸1回15～25mg/kgを1日3～4回内服か1回10mg/kgを1日3～4回の静注を補充療法に併用してもよい。
9) 結石超音波破碎術	60～80%	症状に応じて12～24時間おきに1～2日間。
10) 血液透析	20～40%	終了時（抜針前）に1回のみ。定期補充療法を行っている場合には、透析日と輸注日をなるべく合わせる*。

*備考：重症患者の場合は、ヘパリン化は不要。軽症～中等症の場合は、少量のヘパリン又はメシル酸ナファモスタットを使用する。腹膜透析におけるバッグ交換時には、輸注は不要。

<参考>インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン⁴⁾

表4 高用量第Ⅷ（Ⅸ）因子製剤によるインヒビター中和療法

理論上の中和量*	$40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$ (BW：体重 (kg)、BU：インヒビター値 (BU/mL)、Ht：ヘマトクリット (%))
1	止血には上記中和量に追加の第Ⅷ因子（目標とする活性×体重×1/2）もしくは第Ⅸ因子（目標とする活性×体重）を加えた量の製剤を輸注する。 その後、出血の程度に応じて引き続きボラス投与もしくは持続輸注を行う。
2	上記で得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重篤な出血や手術時には必ず輸注後の第Ⅷ（Ⅸ）因子活性を測定し、補正する必要がある。
3	ハイレスポンダーでは第Ⅷ（Ⅸ）因子製剤投与4～7日後にインヒビターが上昇する可能性が高い。そのため、重度の出血や手術時には、第Ⅷ（Ⅸ）因子活性などのモニタリングを適宜行い、タイミングを逸せずバイパス止血製剤に変更する必要がある。
4	アナフィラキシーなどのアレルギー反応の既往をもつ血友病Bインヒビターでは、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要である。

*中和量の算定法：循環血漿量 = $BW \times 1000 \times 0.08 \times \frac{100 - Ht}{100}$ とすると
中和量 = 循環血漿量 × BU × $\frac{1}{2}$ = $40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$ となる。
Ht = 50%と仮定すると 中和量 = $20 \times BW \times BU$ と簡略化される。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

血友病Bの治療法である血液凝固第Ⅸ因子製剤の補充療法の用法及び用量として、従来使用されていた血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤と同様に設定した。

4.用法及び用量に関連する注意

設定されていない

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⁵⁾：

目的	血友病 B 患者に対して GA-1013 を多回投与し、止血効果と安全性を検討する。
対象	共同研究参加施設の血友病 B 患者 23 例 (年齢：9 ヶ月～54 歳、体重：8.5～71.0kg、重症型 16 例、中等型 7 例、全例で第IX因子インヒビター認めず)
試験方法	一般臨床試験（長期多回投与試験；多施設共同臨床研究）
試験期間	1990 年 6 月～1991 年 5 月
投与方法	初回投与より 6 ヶ月間の出血時に GA-1013 を投与。投与量は主治医の判断によった。
評価方法	<p>1) 止血効果</p> <p>① 1 出血毎の初回投与時の止血効果：「閉鎖性出血」については、「著効（1 回投与で目的の効果が十分得られた）」、「有効（目的に対し、部分的効果が得られ、さらに治療すれば目的の効果が得られると考えられた）」、「やや有効（前項ほどではないが、効果があると認められた）」、「不変」、「悪化」の 5 段階で評価。 「開放性出血」については、「著効（1 回投与で完全に止血した）」、「有効（ほとんど止血した）」、「やや有効（出血は明らかに減少した）」、「不変」、「悪化」の 5 段階で評価。</p> <p>② 1 出血毎の最終判定：「著効（完全に止血した）」、「有効（ほとんど止血した）」、「やや有効（出血は明らかに減少した）」、「無効」、「悪化」の 5 段階で評価。</p> <p>③ 特殊な出血（頭蓋内出血、骨折、口腔内出血等）：症状、投与量、止血効果等を主治医が別途詳細に記載し評価。</p> <p>2) 概括安全性 試験終了時に「安全、ほぼ安全、安全性にやや問題あり、安全性に問題あり」の 4 段階で評価。</p> <p>3) 有用性 試験終了時に「止血効果」と「概括安全性」より、「極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない」の 5 段階で評価。</p>

結果	<p>1) 止血効果</p> <p>① 投与毎の止血効果：176回の出血に対して著効104回（59.1%）、有効59回（33.5%）、やや有効11回（6.3%）、不変2回（1.1%）であり、有効以上では92.6%であった。</p> <p>② 出血毎の止血効果：176回の出血に対して「総投与回数別止血効果」は、1回投与での有効率（有効以上）は94.8%、2回投与以上での有効率は90%であった。</p> <p>「出血部位別止血効果」の有効率では、関節出血90.9%、皮下・筋肉出血96.8%であった（詳細は、「(2)臨床効果」の項を参照）。</p> <p>2) 副作用</p> <p>全観察期間を通じて23例に副作用は認められなかった。</p> <p>3) 概括安全性</p> <p>「安全」との評価が100%であった。</p> <p>4) 有用性</p> <p>止血効果と概括安全性より判定した有用性は、極めて有用63.6%、有用以上で100%であった。</p>
----	--

(6) 治療の使用：

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：

《使用成績調査》

① 調査方法

- 調査期間：1993年12月から1996年12月にかけて3回の調査を実施した。
- 調査対象：15施設から60症例（患者数39名）の調査票を収集した。安全性評価症例は60例全例を対象とし、有効性評価症例は調査方法違反症例及び使用理由が予防投与（家庭療法を含む）あるいは免疫寛容療法のみで止血効果が評価できない症例を除いた51例を対象とした。
- 止血効果判定基準：臨床試験時の判定基準に基づいた（前項「(5) 検証的試験 4) 患者・病態別試験」の項参照）。

② 調査結果

- 安全性：使用成績調査でみられた副作用は、急性蕁麻疹1例（1件）、顔面潮紅1例（2件）の計2例3件であった。
- 止血効果：有効性評価対象51症例のエピソード308回（出血エピソード292回、手術・抜歯等のエピソード16回）における止血効果を承認前の成績23例（エピソード176回）と比較した。承認前の症例にはインヒビターを有する症例はなく、また、判定不能のエピソードも無いため、使用成績調査のエピソード308回からインヒビターを有する症例における24回及び判定不能のエピソード2回を除外したエピソード282回で比較した。その結果を次表に示す。

表 止血効果・承認前後比較

	有効率（有効以上/総エピソード）
承認前	93.8%（165/176）
使用成績調査	95.0%（268/282）

○止血効果（無効率）：使用成績調査のエピソード 308 回から判定不能のエピソード 2 回を除外したエピソード 306 回において無効と判定された症例は 4 エピソード・3 症例で、無効率は 1.3%（4/306）であった。

無効のうち 2 症例は、Ⅸ因子インヒビター保有者に対する本剤による免疫寛容療法施行中の 3 出血エピソードで、それぞれ「無効」と判定されたものであった。

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：

該当しない

(7) その他：

承認時までに実施された血友病 B 患者 23 例を対象とした長期多回投与試験における出血部位別の止血効果は、次のとおりであった⁵⁾。

出血部位	出血回数	有効率
関節出血	77	90.9% (70/77)
皮下・筋肉内出血	63	96.8% (61/63)
鼻出血	2	100.0% (2/2)
歯肉・口腔内出血	8	100.0% (8/8)
血尿	4	50.0% (2/4)
外傷・その他	7	100.0% (7/7)
手術・抜歯	6	100.0% (6/6)
複数部位出血	9	100.0% (9/9)
計	176	93.7% (165/176)

また、全観察期間を通じて、全 23 例に副作用は認められなかった。

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

ノナコグ アルファ (遺伝子組換え)

エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)

ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え)

アルプトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)

ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

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。

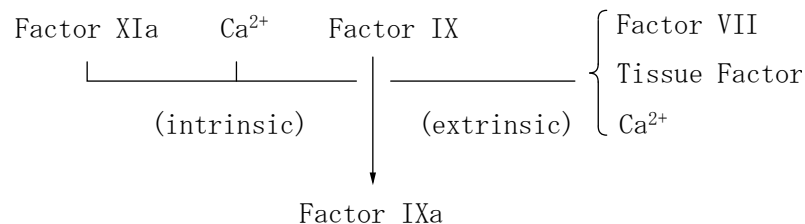
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：出血部位

作用機序：

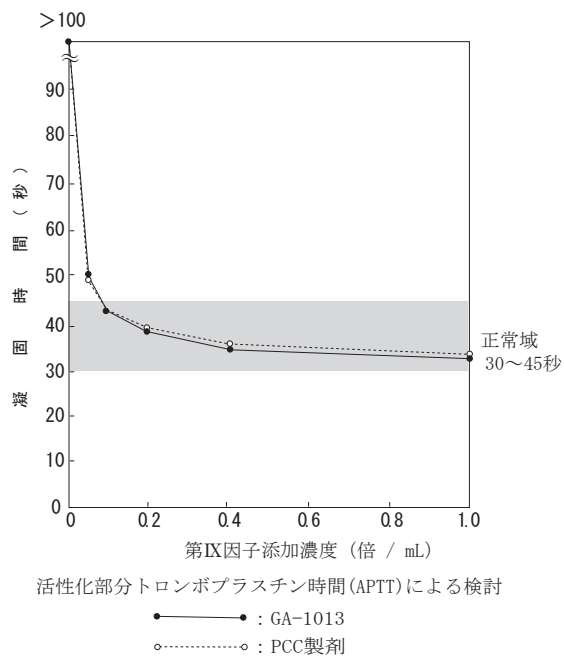
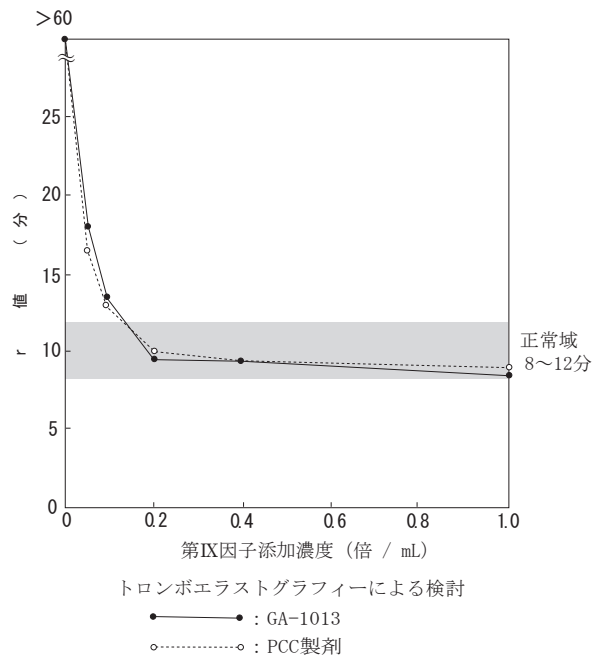
静脈内投与により、血中の血液凝固第IX因子濃度を上昇させ、外因系ではVIIa 因子、組織因子、 Ca^{2+} により、内因系では XIa、 Ca^{2+} によりIX因子が活性化される。活性化されたIXa 因子がX因子を活性化させ血液凝固を進行させる。



内因系、外因系の両経路による第IX因子の活性化

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

本剤と人血液凝固第IX因子複合体製剤（PCC 製剤）を用い、第IX因子欠乏血漿に添加したときの補正効果をトロンボエラストグラフィと活性化部分トロンボプラスチン時間で検討した。その結果、本剤は、血友病 B 患者に対して PCC 製剤とほぼ同等の補正効果を示した（次頁の図参照）。



(3) 作用発現時間・持続時間 :

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. 血中濃度の推移」を参照

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：

「V. 治療に関する項目」の「3. 用法及び用量」表 1～3 を参照すること。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

生体内回収率及び血中半減期⁵⁾：

全国 20 施設 25 症例の血友病 B 患者に本剤約 50 国際単位/kg を単回投与して、投与後の第IX因子活性の生体内回収率及び血中半減期を測定した。

その結果、生体内回収率は、上昇期待値に対する実上昇値の最高値比をとったとき、69.0±20.1%となり、血中半減期は、第II相 1 次回帰直線から、20.3 時間であった。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 400～1,200 国際単位で、年齢・症状に応じ適宜増減である。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(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⁵⁾：

$$t_{1/2}(\beta) = 20.3 \text{ 時間}$$

(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

該当しない

5.分布

(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

<参考>

¹²⁵I-標識第IX因子をウイスター系雄ラットの尾静脈に 39 国際単位/2.0mL/kg を投与し体内分布について検討した。組織中濃度は副腎で最も高く、次いで腎臓、脾臓、血液、骨髄の順で高かった。(社内資料)

(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：

該当しない

(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

<参考>

¹²⁵I-標識第Ⅸ因子をウイスター系雄ラットの尾静脈に 39 国際単位/2.0mL/kg を投与し排泄について検討した。投与された放射能は主として尿中に排泄された。投与後 168 時間までに尿と糞にそれぞれ投与量の 83.4%、2.7%（合計 86.1%）の放射能が排泄された。（社内資料）

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

本剤は、貴重な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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 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、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。
- 8.2 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-1 抗体陰性で、かつ ALT 値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV 及び HIV 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、マウスモノクローナル抗体ゲル処理等により人血液凝固第IX因子を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート 80 処理、ウイルス除去膜による過処理、凍結乾燥の後、60℃、72 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。

- 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。[9.1.1、9.1.2、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は否定できないので、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 患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 8.4 大量投与により DIC を起こす危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。
- 8.5 マウスたん白質に対する抗体を産出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。[9.1.3 参照]

<解説>

- 8.1 特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族等に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている（平成 15 年 5 月 15 日付、厚生労働省医薬局長通知）。
- 8.2.1 本剤は、原料血漿のスクリーニング、製造工程でのウイルス不活化・除去処理等を行っているが、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り、感染の可能性を否定できないことから、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。

<参考>

製造工程のウイルス不活化・除去能を評価するために、GLP 適合施設である第三者研究機関において、ウイルスクリアランス試験を実施している。また、本剤についての感染症関連検査の実施状況は次のとおり。

本剤の感染症関連検査の実施状況（2021年1月現在）

検査項目		日本赤十字社にて実施	当機構にて実施		
		原料血漿 (献血血液)	ミニプール 血漿	原料プール 血漿	最終製品
肝機能	ALT	○			
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○			
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○		○	
HBV	HBs 抗原	○		○	
	抗 HBc 抗体	○ ^{注2)}			
	HBV-DNA ^{注1)}	○		○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○		○	
	HCV-RNA ^{注1)}	○		○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○		○	
	HIV-RNA ^{注1)}	○		○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19 抗原	○			
	B19-DNA ^{注1)}		○		○
HAV	HAV-RNA ^{注1)}		○	○	○
HEV	HEV-RNA ^{注1)}		○	○	○

注1) NAT（核酸増幅検査）により実施

注2) 抗 HBc 抗体の C.O.I.または S/CO が 1.0 未満又は抗 HBs 抗体陽性のとき「適合」

- 8.2.2 本剤の製造工程ではウイルス不活化・除去処理を施しているものの、肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクを完全に否定するものではないことから設定している。
- 8.2.3 血漿分画製剤の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 等の伝播リスクを完全には排除できないことから、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。
- 8.3 血友病 B 患者に対する補充療法でのインヒビターの発生頻度は、我国の調査では 1.1～3.7%であったと報告されている⁶⁾。インヒビターの発生は補充療法の開始後、比較的早期にみられることが多いものと推察されており、本剤投与後の観察を十分行うことが必要なことから設定している。
- 8.4 血液凝固第IX因子複合体製剤の大量投与により DIC を来したとする報告がある⁷⁾。本剤についても大量投与により DIC を起こすことが完全に否定できないことから設定している。
- 8.5 本剤には製造工程（精製工程）でマウスモノクローナル抗体ゲルを用いて精製しているため、製剤中にマウスモノクローナル抗体混入の可能性を否定できない。マウスたん白によると考えられる過敏反応はこれまで報告されれないが、本剤による治療を受けた患者がマウスたん白に対して過敏反応を起こす可能性が否定できないことから設定している。

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 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]

9.1.2 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。[8.2.1 参照]

9.1.3 マウスたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者

観察を十分に行うこと。[8.5 参照]

<解説>

9.1.1, 9.1.2 血液凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢの投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある^{8~10)}。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある¹¹⁾。

本剤の製造工程には、ウイルスの除去・不活化に効果のある複数の工程を導入しているが、本剤からのヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を起こす可能性が否定できない。このことから平成 8 年 11 月 11 日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき全ての血漿分画製剤の使用上の注意にヒトパルボウイルス B19 の記載を追加した¹²⁾。

9.1.3

- 1) 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。
- 2) マウス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。
- 3) アナフィラキシー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) 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にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B 19 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]

<解説>

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には次のような重篤な症状を招く可能性があることから記載している。(9.1.1, 9.1.2 の解説を参照)

妊婦	流産、胎児水腫、胎児死亡を起こすことがある。
溶血性、失血性貧血の患者	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。
免疫不全患者、免疫抑制状態の患者	持続性の貧血を起こすことがある。

(6) 授乳婦：

設定されていない

(7) 小児等：

設定されていない

(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。

<解説>

高齢者に対する一般的注意として設定した。

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：

設定されていない

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 アナフィラキシー（頻度不明）

<解説>

アナフィラキシーは一般に初期症状として蕁麻疹や紅潮、口唇の腫脹などの皮膚・粘膜症状、喘鳴や呼吸困難などの呼吸器症状、腹痛や嘔吐などの消化器症状、血圧低下といった循環器症状など複数の症状が同時にかつ急激に発現する。重篤な場合にはアナフィラキシーショックを呈する。アナフィラキシーが疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと¹³⁾。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	顔面潮紅、蕁麻疹	発熱等
その他		悪寒、腰痛

<解説>

総症例数 87 例中 2 例（2.30%）3 件の副作用が認められた。その内訳は顔面潮紅 2 件（2.30%）、蕁麻疹 1 件（1.15%）であった。（再審査終了時）

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査施設数	26	15	33
調査症例数	27	60	87
副作用等の発現症例数	0	2	2
副作用等の発現件数	0	3	3
副作用等の発現症例率	0%	3.33%	2.30%
副作用等の種類	副作用発現症例数又は件数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	—	1（1.67）	1（1.15）
急性蕁麻疹	—	1（1.67）	1（1.15）
一般的全身障害	—	1（1.67）	1（1.15）
顔面潮紅	—	2（3.33）	2（2.30）

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1993年12月から1996年12月にかけて実施した使用成績調査での患者背景別副作用発現状況を下表に示す。

患者背景		症例数	副作用症例数	副作用発現症例率 (%)	
使用理由	出血治療	37	0		
	出血治療及び手術・抜歯等	8	0		
	出血治療、手術・抜歯等及び予防投与	1	0		
	出血治療及び予防投与	4	1	25.0	
	出血治療及び免疫寛容療法	2	1	50.0	
	手術・抜歯等	4	0		
	予防投与	3	0		
	免疫寛容療法	1	0		
年齢（初回投与時）	0～15歳	10	1	10.0	
	16～64歳	48	1	2.1	
	65歳～	2	0		
性別	男	60	2	3.3	
重症度	重症	33	2	6.1	
	中等症	22	0		
	軽症	5	0		
第IX因子インヒビター	無	52	0		
	有	5	2	40.0	
	不明	3	0		
アレルギー歴	薬剤アレルギー	無	55	2	3.6
		有	2	0	
		不明	3	0	
	その他のアレルギー・過敏症	無	53	2	3.8
		有	4	0	
		不明	3	0	
合併症	無		12	1	8.3
	有		48	1	2.1
	合併症内訳 (重複集計)	肝合併症	45	1	2.2
		HIV感染(症)	29	1	3.5
		その他合併症	23	1	4.4

患者背景		症例数	副作用症例数	副作用発現症例率 (%)	
併用薬剤	無	17	0		
	有	43	2	4.7	
	併用薬剤 内訳 (重複集計)	中枢神経系用薬	12	1	8.3
		消化器官用薬	10	0	
		その他の代謝性医薬品	10	1	10.0
		抗生物質・化学療法剤	25	1	4.0
その他の併用薬	20	2	10.0		
投与期間 (投与 日数)	1～10日	34	0		
	11～20日	12	0		
	21～30日	3	1	33.3	
	31～40日	3	0		
	41～50日	2	0		
	51日～	6	1	16.7	
総投与量 (国際 単位)	800～5,000	16	0		
	～10,000	12	0		
	～15,000	10	1	10.0	
	～20,000	6	0		
	20,000超	16	1	6.3	

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

<参考>

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の 8.4 を参照すること。

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 他の製剤と混注しないこと。

14.1.2 溶解した液を注射器に移す場合、フィルターの付いたセットを用いること。

14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.1.4 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。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。

14.2.2 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。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子供の手の届かない所へ保管すること。

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：

呼吸・循環系及び血液凝固系に対する本剤の作用を検討した。その結果、ビーグル犬では、400 国際単位/kg の投与でもほとんど影響を及ぼさなかった。ウサギでは、400 国際単位/kg で若干の血小板数低下作用及び APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) 短縮作用を示したものの、フィブリノゲン量、PT (プロトロンビン時間)、アンチトロンビンⅢ量、アンチプラスミン量に顕著な作用を示さなかった。(社内資料)

(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：

急性毒性 (社内資料)

LD₅₀ 値 (国際単位/kg)

投与経路 \ 動物種	マウス	ラット	サル
	静脈内	> 5,000	> 5,000

(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

有効成分：血液凝固第IX因子 生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

10℃以下に凍結を避けて保存

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）、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。

薬局での取り扱い上の注意点について

未使用の血漿分画製剤は通常、非感染性廃棄物として扱うが、使用済みの製剤については形状、排出場所、感染症の種類によって感染性廃棄物扱いになるので、環境省作成の「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」に従い取り扱うこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

クリスマシン M 静注用 400 単位、1000 単位の溶解法及び溶解液注入針の使い方（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ノバクト M 静注用 500 単位

ノバクト M 静注用 1000 単位

ノバクト M 静注用 2000 単位

同効薬：

乾燥人血液凝固第IX因子複合体
ノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
ノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）
アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

7.国際誕生年月日

不明

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日 (統一名収載)	販売開始年月日	特記事項
旧販売名 クリスマシン-M	1993年3月3日	20500AMZ00089000	1993年3月3日	1993年9月1日	400単位製剤の薬価基準収載年月日は、1993年6月4日
販売名変更に係る代替新規承認 クリスマシン M 静注用 400単位	2008年10月15日	22000AMX02392000	2008年12月19日	同上	医療事故防止に係る販売名の変更
クリスマシン M 静注用 1000単位	2008年10月14日	22000AMX02346000	2008年12月19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

該当しない

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2002年9月25日

内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11.再審査期間

1993年3月3日～1997年10月3日（終了）

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
クリスマシン M 静注用 400 単位	6343429D6010	6343429D6037	1116076040101	620009263
クリスマシン M 静注用 1000 単位	6343429D8013	6343429D8048	1116090070101	620009264

14.保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文献

1.引用文献

- 1)福武勝幸 他：血液と脈管 1989;20(5):398
- 2)藤井輝久 他：日本血栓止血学会誌 2013;24(6):619-639
- 3)藤井輝久 他：日本血栓止血学会誌 2016;27(1):107-114
- 4)酒井道生 他：日本血栓止血学会誌 2013;24(6):640-658
- 5)福井弘 他：日本血栓止血学会誌 1991;2(4):302-310
- 6)福井弘 編：血友病 第Ⅷ，第Ⅸおよび von Willebrand 因子の構造とその異常，西村書店 1993;188-192
- 7)Ohga, S. et al.: Br. J. Haematol. 1993;84:343-345 (PMID:8398841)
- 8)Santagostino, E. et al. : Lancet. 1994;343:798 (PMID:7907759)
- 9)Yee,T.T. et. al. : Br. J. Haematol. 1996;93:457-459 (PMID:8639448)
- 10)Mosquet,B. et al. : Therapie. 1994;49:471-472 (PMID:7855776)
- 11)Saldanha,J. et al. : Br. J. Haematol. 1996;93:714-719
- 12)厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.141 1997;7
- 13)一般社団法人日本アレルギー学会：アナフィラキシーガイドライン 2014:1

2.その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2021年1月時点）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等への投与に関する情報

該当しない

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

クリスマシン M 静注用 400 単位、1000 単位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°C を超えて加温しないでください。
- ② クリスマシン M 静注用 400 単位又はクリスマシン M 静注用 1000 単位（以下、クリスマシン M と略す）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、クリスマシン M 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 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
クリスマシン M 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。
その状態でクリスマシン M 瓶をゆるく振盪し、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、フィルトランを注射
筒にセットします。
フィルトラン付注射筒をクリスマシン M 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 クリスマシン M 瓶を倒立させ、注射筒にクリスマシン
M を取りだしてください（図 9）。
- ⑪ 注射筒からフィルトラ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）。

