

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(1998年9月)に準拠して作成

| | |
|--|--|
| <p>特定生物由来製品 指定医薬品 処方せん医薬品^{注)}</p> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">献血由来</p> | <p>血漿分画製剤(血液凝固因子製剤) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体</p> <p>PPSB[®]-HT「ニチヤク」</p> <p>PPSB[®]-HT「NICHIIYAKU」</p> <p><small>注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること</small></p> |
|--|--|

| | |
|-------------------------------|--|
| 剤 形 | 注 射 剤 |
| 規 格 ・ 含 量 | 200単位 1瓶 (溶解液10mL添付) 500単位 1瓶 (溶解液25mL添付) |
| 一 般 名 | 和名：乾燥人血液凝固第IX因子複合体 洋名：Freeze-dried Human Blood Coagulation Factor IX Complex |
| 輸入・製造承認年月日 薬価基準収載 発売年月日 | 製造承認年月日：1986年(昭和61年)11月19日 薬価基準収載年月日：1986年(昭和61年)11月19日 発売年月日：1987年(昭和62年)2月2日 |
| 製造・販売会社名 | 製造販売元：日本製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社 |
| 担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号 | 電 話： — — F A X： — — |

本IFは2009年4月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

I F利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA 4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

| | | | |
|------------------------------|----|---|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 13 |
| I-1 開発の経緯 | 1 | VIII-1 警告内容とその理由 | 13 |
| I-2 製品の特徴及び有用性 | 1 | VIII-2 禁忌内容とその理由 | 13 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 13 |
| II-1 販売名 | 2 | VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 13 |
| II-2 一般名 | 2 | VIII-5 慎重投与内容とその理由 | 13 |
| II-3 構造式又は示性式 | 2 | VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 13 |
| II-4 分子式及び分子量 | 2 | VIII-7 相互作用 | 16 |
| II-5 化学名(命名法) | 3 | VIII-8 副作用 | 16 |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号、治験番号 .. | 3 | VIII-9 高齢者への投与 | 16 |
| II-7 CAS登録番号 | 3 | VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 17 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | VIII-11 小児等への投与 | 17 |
| III-1 有効成分の規制区分 | 4 | VIII-12 臨床検査値結果に及ぼす影響 | 17 |
| III-2 物理化学的性質 | 4 | VIII-13 過量投与 | 17 |
| III-3 有効成分の各種条件下における安定性 .. | 4 | VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) | 17 |
| III-4 有効成分の確認試験法 | 4 | VIII-15 その他の注意 | 17 |
| III-5 有効成分の定量法 | 4 | VIII-16 その他 | 17 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 18 |
| IV-1 剤形 | 5 | IX-1 一般薬理 | 18 |
| IV-2 製剤の組成 | 5 | IX-2 毒性 | 18 |
| IV-3 注射剤の調製法 | 5 | X. 取扱い上の注意等に関する項目 | 19 |
| IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .. | 5 | X-1 有効期間又は使用期限 | 19 |
| IV-5 製剤の各種条件下における安定性 | 6 | X-2 貯法・保存条件 | 19 |
| IV-6 溶解後の安定性 | 6 | X-3 薬剤取扱い上の注意点 | 19 |
| IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化) .. | 6 | X-4 承認条件 | 19 |
| IV-8 電解質の濃度 | 6 | X-5 包装 | 19 |
| IV-9 混入する可能性のある夾雑物 | 6 | X-6 同一成分、同効薬 | 19 |
| IV-10 生物学的試験法 | 6 | X-7 国際誕生年月日 | 19 |
| IV-11 製剤中の有効成分の確認試験 | 7 | X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号 | 19 |
| IV-12 製剤中の有効成分の定量法 | 7 | X-9 薬価基準収載年月日 | 20 |
| IV-13 力価試験 | 7 | X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 20 |
| IV-14 容器の材質 | 7 | X-11 再審査結果、再評価結果公示年月日及びその内容 | 20 |
| IV-15 その他 | 7 | X-12 再審査期間 | 20 |
| V. 治療に関する項目 | 8 | X-13 長期投与の可否 | 20 |
| V-1 効能又は効果 | 8 | X-14 薬価基準収載の医薬品コード | 20 |
| V-2 用法及び用量 | 8 | X-15 保健給付上の注意 | 20 |
| V-3 臨床成績 | 8 | XI. 文献 | 21 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 9 | XI-1 引用文献 | 21 |
| VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 9 | XI-2 その他の参考文献 | 21 |
| VI-2 薬理作用 | 9 | XII. 参考資料 | 21 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 10 | XII-1 主な外国での発売状況 | 21 |
| VII-1 血中濃度の推移、測定法 | 10 | XIII. 備考 | 21 |
| VII-2 薬物速度論的パラメータ | 10 | | |
| VII-3 吸収 | 11 | | |
| VII-4 分布 | 11 | | |
| VII-5 代謝 | 11 | | |
| VII-6 排泄 | 11 | | |
| VII-7 透析等による除去率 | 12 | | |

I. 概要に関する項目

I-1 開発の経緯

血友病に関する歴史は古いが、1950年頃から血友病Aと血友病Bに分類されるようになり、血友病Aは先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症であり、血友病Bは先天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症であると定義されるようになった。

血友病Bに対する治療法は、止血管理が主体であり、欠乏している血液凝固第Ⅸ因子の補充療法が基本となる。当初の補充療法には全血ないし凍結血漿が用いられてきたが循環血液量過多等をきたすため、患者の血中レベルを高くすることには限界があった。そこで、血液凝固第Ⅸ因子を高濃度(高力価)に含有する製剤が開発され、血友病Bの患者に対して血液凝固第Ⅸ因子の大量投与や長期にわたる反復投与が可能になった。その後、家庭療法(自己注射)が認められ、止血管理を患者が行えるようになった。

本剤は各種ウイルスの不活化と除去を目的として乾燥加熱処理(65℃, 96時間)とウイルス除去膜によるろ過処理を施している。

I-2 製品の特徴及び有用性

- ・本剤は高力価の血液凝固第Ⅸ因子を含有する製剤である(20単位/mL以上)。
- ・本剤は血液凝固第Ⅸ因子以外に、他のビタミンK依存性の血液凝固因子である第Ⅱ、第Ⅶ、及び第Ⅹ因子を含有する「プロトロンビン複合体濃縮製剤(PCC)」である。
- ・本剤は血友病B患者の出血傾向を抑制する。
- ・本剤は血液凝固第Ⅸ、第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子以外のたん白質をできるだけ除去してある。(生物学的製剤基準のたん白質含量は50mg/mL以下)
- ・本剤は国内の献血血漿を原料とし、イオン交換体による吸着・溶出と、低温エタノール分画法とを組み合わせ、プロトロンビン複合体を精製している。
- ・本剤はウイルス不活化を目的として乾燥加熱処理(65℃, 96時間)、ウイルス除去を目的としてウイルス除去膜処理の2つの工程をとり入れた厚生省(現厚生労働省)のガイドライン*に則った製剤である。[*血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて(平成11年8月30日付、医薬発第1047号)]
- ・本剤は国内で日本赤十字社が採血し、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、かつヒトパルボウイルスB19(RHA法)、ALT(GPT)値でスクリーニングし、さらにHIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT、PCR)を行い、適合した献血者の血漿のみを使用している。

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、製造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)

II. 名称に関する項目

II-1 販売名

- ①和 名：PPSB[®]-HT「ニチャク」
②洋 名：PPSB[®]-HT「NICHIIYAKU」
③名称の由来：ビタミンK依存性プロトロンビン複合体の構成因子である血液凝固第II因子（Prothrombin）、第VII因子（Proconvertin）、第X因子（Stuart factor）及び第IX因子（Antihemophilic factor B：血友病B）の各英文字の下線部分をとったPPSBに、加熱処理(Heat Treated)の略であるHT及び「ニチャク」を末尾に付した。

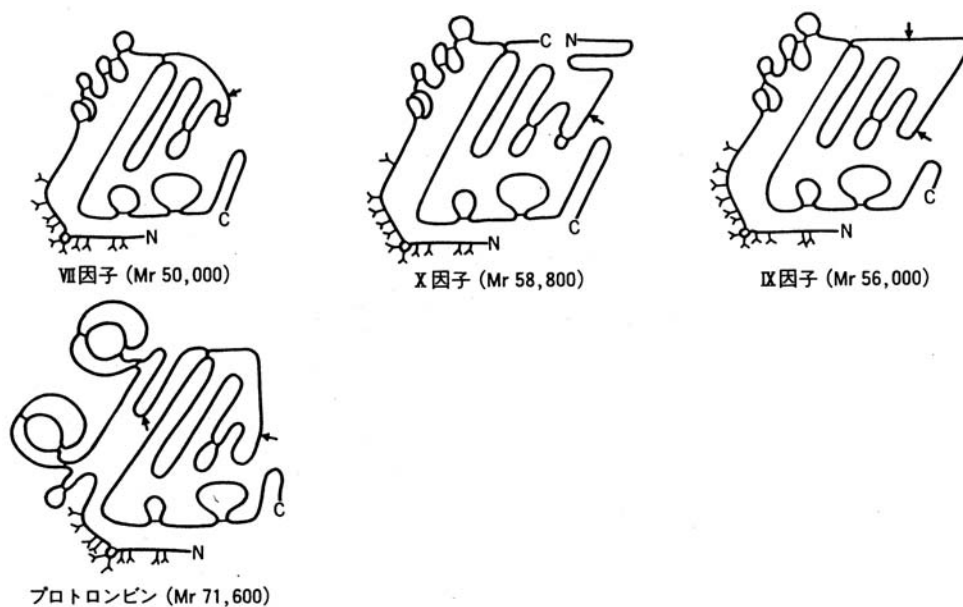
II-2 一般名

和名：乾燥人血液凝固第IX因子複合体

洋名：Freeze-dried Human Blood Coagulation Factor IX Complex

II-3 構造式又は示性式

図：ビタミンK依存性凝固因子群の大まかな構造¹⁾



↓：活性化時の切断部位 Y：γ-カルボキシルグルタミン酸残基 (参考文献1より抜粋)

II-4 分子式及び分子量^{1, 2)}

| 凝固因子 | 分子量 |
|--------|---------|
| 第IX因子 | 約56,000 |
| 第II因子 | 約71,600 |
| 第VII因子 | 約50,000 |
| 第X因子 | 約58,800 |

Ⅱ－５化学名（命名法）

該当しない

Ⅱ－６慣用名、別名、略号、記号番号、治験番号

慣用名：プロトロンビン複合体

略号：PCC(Prothrombin Complex Concentrate),PPSB

治験番号：PH－８３１

Ⅱ－７CAS登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ－１ 有効成分の規制区分

指定医薬品

Ⅲ－２ 物理化学的性質

① 外観・性状

白色粉末、無臭

② 溶解性

水に溶解する(添付溶解液にほとんどが2分以内で溶解)。

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^{3~6)}

| | 第Ⅱ因子 | 第Ⅶ因子 | 第Ⅸ因子 | 第Ⅹ因子 |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| 等電点(pI) ³⁾ | 4.7-4.9 | 4.8-5.1* | 4.0-4.5 | 4.9-5.2 |
| 吸光係数(E _{280nm}) | 13.8 ⁴⁾ | 13.9 ⁵⁾ | 13.2 ⁴⁾ | 11.6 ⁴⁾ |
| 易動度 ⁶⁾ | α_2 | α, β | $\alpha_1 \sim \alpha_2$ | α^* |

*ウシ由来

Ⅲ－３ 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

血液凝固第Ⅸ因子複合体は、ヒト血漿たん白質であるので、熱、酸、アルカリにより変性しやすい。

Ⅲ－４ 有効成分の確認試験法

Ⅲ－５ 有効成分の定量法

① たん白質含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1mL中に50mg以下でなければならない。
(生物学的製剤基準)

② 力価試験

検体並びに濃縮人血液凝固第Ⅸ因子国際標準品又は参照品にヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に2倍段階希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ0.1mLを正確に採り、第Ⅸ因子欠乏ヒト血漿0.1mL、活性化部分トロンボプラスチン液0.1mLを順次正確に加えて軽く振り混ぜる。この液を直ちに36.5~37.5℃で一定時間正確に加温して活性化した後、0.025mol/L塩化カルシウム試液0.1mLを正確に加え、凝固時間を測定する。試験の成績から検体1mL中の第Ⅸ因子活性を求めるとき、10単位以上であり、かつ、表示量の80%以上でなければならない。
(生物学的製剤基準)

IV. 製剤に関する項目

IV-1 剤形

① 剤形の区別、規格及び性状

剤形：凍結乾燥粉末注射剤(静注)

規格： 200単位 1瓶 (溶解液10mL添付)

500単位 1瓶 (溶解液25mL添付)

性状：白色の凍結乾燥注射剤。添付の日本薬局方注射用水で溶解した時、無色ないし淡黄色の澄明な液剤となる。

② 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

溶解時のpH：6.4～7.4

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：0.8～1.2

③ 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし(容器内は減圧)

IV-2 製剤の組成

本剤は、ヒト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、1瓶中に各々下記の成分を含有する。

① 有効成分(活性成分)の含量

| 成分 | 200単位製剤 | 500単位製剤 |
|-----------|---------|---------|
| 血液凝固第IX因子 | 200単位 | 500単位 |

② 添加物

| 添加物 | 200単位製剤 | 500単位製剤 |
|--------------|----------|-----------|
| ヘパリンナトリウム | 50ヘパリン単位 | 125ヘパリン単位 |
| クエン酸ナトリウム水和物 | 120mg | 300mg |
| 塩化ナトリウム | 48mg | 120mg |

③ 添付溶解液の組成及び容量

| 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。

IV-3 注射剤の調製法

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)で溶解する。

IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV－5 製剤の各種条件下における安定性

本剤3ロットの検体を冷所(10±2℃、湿度なりゆき、被包なし)で27ヵ月間保存した場合の長期保存試験〔外観、溶状、不溶性異物、力価〕を行った。その結果、いずれの項目においても規格範囲内であり、安定性が保たれていた。

表 長期保存試験結果 (3ロットの平均)

| 月数 | 測定結果 | | | |
|----|------|------|------------|------------------------|
| | 外観 | 溶状 | 不溶性異物 | 力価(第IX因子) 単位/mL (%) |
| 0 | 白色粉末 | 無色澄明 | 可視的異物を認めない | 25(125) |
| 6 | 白色粉末 | 無色澄明 | 可視的異物を認めない | 24(120) |
| 12 | 白色粉末 | 無色澄明 | 可視的異物を認めない | 23(115) |
| 24 | 白色粉末 | 無色澄明 | 可視的異物を認めない | 22(110) |
| 27 | 白色粉末 | 無色澄明 | 可視的異物を認めない | 21(105) |

() : 対表示量% [表示量: 20単位/mL]

[規格] 外観: 白色ないし淡黄色の粉末

溶状: 無色ないし淡黄色の澄明な液剤

不溶性異物: 可視的異物を認めない

力価: 検体1mL中の第IX因子活性を求めるとき、10単位以上であり、かつ、表示量の80%以上でなければならない。(生物学的製剤基準)

IV－6 溶解後の安定性

該当資料なし

本剤はヒト血漿たん白質を原料とし保存剤を含有していないので、一度溶解したものは1時間以内に使用し、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。

IV－7 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

他の製剤と混注しないこと。

IV－8 電解質の濃度

該当資料なし

IV－9 混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿たん白質

〈活性化凝固因子否定試験〉

検体0.4mLを12×105mmの試験管に採り、1%フィブリノゲン溶液0.4mLを加えてかき混ぜた後37℃の恒温槽中に立ててこれを測定の開始時間とし、以後15分ごとに凝固の有無を観察し、凝固の始まった時間を終末点としてこれをフィブリノゲン凝固時間とするとき、フィブリノゲン凝固時間は2時間以上である。(生物学的製剤基準)

IV－10 生物学的試験法

該当しない

IV-11 製剤中の有効成分の確認試験

IV-12 製剤中の有効成分の定量法

①たん白質含量試験

一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1mL 中に 50mg 以下でなければならない。
(生物学的製剤基準)

②力価試験

検体並びに濃縮人血液凝固第IX因子国際標準品又は参照品にヒト血清アルブミンを含む適当な緩衝液を加え、それぞれ正確に2倍段階希釈し、検体希釈液及び標準希釈液とする。検体希釈液及び標準希釈液のそれぞれ0.1mLを正確に採り、第IX因子欠乏ヒト血漿0.1mL、活性化部分トロンボプラスチン液0.1mLを順次正確に加えて軽く振り混ぜる。この液を直ちに36.5～37.5℃で一定時間正確に加温して活性化した後、0.025mol/L塩化カルシウム試液0.1mLを正確に加え、凝固時間を測定する。試験の成績から検体1mL中の第IX因子活性を求めるとき、10単位以上であり、かつ、表示量の80%以上でなければならない。
(生物学的製剤基準)

IV-13 力価試験

IV-11の②力価試験を参照

IV-14 容器の材質

無色透明のガラス

IV-15 その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-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。

V-2 用法及び用量

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。

<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。

V-3 臨床成績

①臨床効果

血友病B23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。⁷⁾

②従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

該当資料なし

③臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

④探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

⑤検証的試験

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

血液凝固因子(第Ⅰ(フィブリノゲン)～第ⅩⅢ因子)、その他プロテインC、プロテインS等

VI-2 薬理作用

①作用部位

血液中

②作用機序

血液凝固第Ⅸ因子は活性化されると、血液凝固第Ⅷ因子、 Ca^{2+} 、及びリン脂質と複合体を形成して、血液凝固第Ⅹ因子を活性化し止血に関与する。⁸⁾

③効力を裏付ける試験成績

- 1) 血友病B患者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。⁹⁾
- 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。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1 血中濃度の推移、測定法

①治療上有効な血中濃度

必要投与量(単位) = 体重(kg) × 目標レベル(%)

血友病Bにおける補充療法の基準¹⁰⁾

| | 目的 | 目標レベル (%) | 1回量 | 回数/日×日数(時) |
|----------|-------|--------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 止血 | 中等度出血 | 20~30 | 25単位/kg | 1~2×1(初日) |
| | 重篤な出血 | 30~50 | 40単位/kg | 2×1(初日) 1×3(止血まで) |
| | 頭蓋内出血 | 80 20 | 80単位/kg 20単位/kg | 2×1(初日) 1×7(2日以降、7日以上) |
| 手術 | 抜 歯 | 30 | 30単位/kg | 1×1(当日) |
| | 小手術 | 60 | 60単位/kg | 2(手術前と術後12時間) |
| | | 30 | 30単位/kg | 1×6(術後：2~7日) |
| | 大手術 | 75 | 75単位/kg | 2(手術前と術後12時間) |
| 50 40 | | 50単位/kg 40単位/kg | 2×6(術後：2~7日) 1×7(術後：14日まで) | |

②最高血中濃度到達時間

血友病B患者21名における最高血中濃度到達時間は、投与0.5時間後が17名、1時間後が2名、2時間後が1名、4時間後が1名であった。⁹⁾

③通常用量での血中濃度及び作用持続時間

該当資料なし

④中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

生体内由来の成分であり、通常中毒は生じないと考えられる。

⑤血中半減期

血友病B患者19名に本剤を平均投与量約1.5mL/kg投与したときの第I相及び第II相の血中半減期(血液凝固第IX因子)は、平均8.2時間及び20.3時間であった。⁹⁾

⑥生体内回収率

血友病B患者21名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。⁹⁾

VII-2 薬物速度論的パラメータ

①吸収速度

該当しない

②バイオアベイラビリティ

該当資料なし

③消失速度

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血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII-3 吸収

該当資料なし

VII-4 分布

①血液-脳関門通過性

該当資料なし

②胎児への移行性

該当資料なし

③乳汁中への移行性

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

VII-5 代謝

①代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

通常の人血漿たん白質と同様に肝臓等により代謝・異化されると考えられる。¹¹⁾

②代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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比率

該当資料なし

⑤活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6 排泄

①排泄部位

該当資料なし

通常の人血漿たん白質と同様に異化された形(アミノ酸)で腎臓より尿中へ排泄されると考えられる。

②排泄率

該当資料なし

③排泄速度

該当資料なし

Ⅶ－ 7 透析等による除去率

①腹膜透析

該当資料なし

②血液透析

該当資料なし

③直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

VIII-1 警告内容とその理由

添付文書に該当する記載なし

VIII-2 禁忌内容とその理由

添付文書に該当する記載なし

VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照。

VIII-5 慎重投与内容とその理由

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。]

IgA欠損症の患者にとって、製剤中に存在する微量のIgAは抗原となるため、抗IgA抗体を産生する可能性があります。

(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。]

ヒトパルボウイルスB19が溶血性貧血、失血性貧血の患者に感染すると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報告されています。

なお、本剤投与によるヒトパルボウイルスB19感染の報告はありません。

(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。]

ヒトパルボウイルスB19が免疫不全症、免疫抑制状態の患者に感染すると持続性の貧血を起こすことが報告されています。

なお、本剤投与によるヒトパルボウイルスB19感染の報告はありません。

VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

[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。

「薬事法第 68 条の 7」において、「特定生物由来製品」を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者さん又はその家族に説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められています。本製剤の具体的なスクリーニング項目、不活化又は除去工程等については、次項をご参照ください。

(1) 本剤の原材料となる血液については、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。その後の製造工程である 65℃、96時間の加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には否定出来ないので、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。

製造に用いる原料血漿については、プールした試験血漿を用いてHIV-1、HBV及びHCVについての核酸増幅検査 (NAT) を実施しているが、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のでその旨を記載しています。

なお、ミニプール血漿NAT陰性で個別NAT陽性の血漿を用いて製造された血漿分画製剤の取り扱いについて、平成15年10月24日に開催された平成15年度第3回血液事業部会における検討結果を踏まえ、平成15年11月7日付厚生労働省医薬食品局の審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長及び血液対策課長連名で発出された通知 (薬食審査発・薬食安発・薬食監発・薬食血発第1107001号) により、次の見解が示されていますが、本剤の製造工程におけるHIV、BVDV*のウイルスクリアランス指標は9以上です。

*BVDV (ウシ下痢症ウイルス) : C型肝炎ウイルス (HCV)、B型肝炎ウイルス (HBV) のモデルウイルス

- ①50人ミニプールNAT陰性で、個別NATで陽性の血漿が用いられて製造された血漿分画製剤のうち、製造工程で当該ウイルス (HBV、HCV、HIV) が十分 (10^9 以上 : ウイルスクリアランス指数9以上) に不活化・除去されている製剤については、回収する必要なし。
- ②本件の血漿が既にプール血漿あるいは製造工程の段階にあった場合、廃棄の必要性はなし。

ヒトパルボウイルスB19は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理、ウイルス除去膜処理等で完全には不活化・除去することが困難であるため、注意を喚起しています。但し、現時点で調査した範囲で、本剤ではヒトパルボウイルスB19感染の報告はありません。しかしながら、感染の可能性が否定できないため、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載し、注意を喚起しています。

また、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) については、これまでの疫学データ及びその他の研究では、血漿分画製剤の投与によりCJD (孤発性、家族性、医原性) 及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) が伝播するという証拠はありません。しかし、vCJDについては

比較的新しい疾患であり症例数も少なく、vCJD患者及び感染者の血液から異常プリオンは検出されていませんが、伝播の可能性を確かめるための動物感染実験やプリオンの高感度検出系の開発が引き続き行われている状況です。

一方、現段階では異常プリオンのスクリーニング法が存在せず、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオンを除去し得るとの研究報告^{1 2)}が公表されているものの、最終製剤が異常プリオンを全く含まないと結論できるまでには至っていません。

平成12年9月にHoustonら^{1 3)}が公表した報告“ヒツジの輸血によるBSE伝播”の続報として、平成14年7月にHunterら^{1 4)}の“輸血によるプリオン病の伝播”と題するヒツジの実験結果が報告されました。この報告の中で、著者らは、血液を介してのvCJD感染の可能性が考えられる旨の見解を示しています。

以上の報告等を参考に、記載しました。

<参考>ウイルス等に関する検査項目

| 検査項目 | | 採血血漿 ^{注1)} | プール血漿 (原血漿) | 製品 |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------|----|
| 抗原・ 抗体 検査 | HBs 抗原 | ○ | ○ | ○ |
| | 抗 HBc 抗体 ^{注2)} | ○ | | |
| | 抗 HBs 抗体 | ○ | | |
| | 抗 HCV 抗体 | ○ | ○ | ○ |
| | 抗 HIV-1 抗体 | ○ | ○ | ○ |
| | 抗 HIV-2 抗体 | ○ | ○ | ○ |
| | 抗 HTLV-I 抗体 | ○ | ○ | ○ |
| ヒトパルボウイルスB19[RHA法 ^{注3)}] | | ○ | | |
| ALT (GPT) | | ○ | | |
| 梅毒 | | ○ | | |
| N ^{注4)} A T 検 査 | HBV DNA | ○ | ○ | ○ |
| | HCV RNA | ○ | ○ | ○ |
| | HIV-1 RNA | ○ | ○ | ○ |
| | HAV RNA | | | ○ |
| | ヒトパルボウイルスB19 DNA | | | ○ |

注1) 日本赤十字社にて実施

注2) 抗HBc抗体が陽性(2⁵以上の力価)の場合、抗HBs抗体が陽性(2⁴以上の力価)なら適、陰性なら不適

注3) RHA法: Receptor-mediated Hemagglutination

注4) 採血血漿についてのNAT検査(核酸増幅検査)は、ミニプール(試験血漿)で実施。

(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) 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。

(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。

本剤の投与により発現する可能性がある重大な有害事象であるアナフィラキシー様症状、DICについて注意を喚起すると共に、インヒビターの発生は、血友病患者さんの補充療法において重要性の高い問題であり、治療を行う医師や患者の関心も非常に高いことから、記載しました。

Ⅷ－7 相互作用

①併用禁忌とその理由

添付文書に該当する記載なし

②併用注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ－8 副作用

① 副作用の概要

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。^{7, 9)} 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 ^{注)} | 発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等 |
| その他 | 悪寒、腰痛 |

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。

②項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

③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の出現率

| | |
|-------------|-------------|
| 症例数(全て血友病B) | 44例(406回投与) |
| 副作用発現症例数 | 2例(4.5%) |
| 血管痛 | 1件 |
| 発汗 | 1件 |

④薬物アレルギーに対する注意

特になし

Ⅷ－9 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。

Ⅷ-10 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。]

Ⅷ-11 小児等への投与

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ-12 臨床検査値結果に及ぼす影響

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ-13 過量投与

添付文書に該当する記載なし

Ⅷ-14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(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) 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

Ⅷ-15 その他の注意

特になし

Ⅷ-16 その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1 一般薬理

①中枢神経系に及ぼす影響

該当資料なし

②呼吸・循環器に及ぼす影響

麻酔した3頭のイヌ(平均体重約10kg)に2mL/分又は5mL/分の投与速度で10mL静脈内投与したが、呼吸器及び循環器系機能に対して重大な作用は認められなかった。¹⁵⁾

③平滑筋・消化器系に及ぼす影響

該当資料なし

Ⅸ-2 毒性

①急性毒性試験(LD₅₀)(mL/kg)

| 動物種 投与経路 | マウス | | ラット | |
|-------------|-----|---|-----|---|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 静注 | 約40 | | 約15 | |

②亜急性毒性試験

該当資料なし

③生殖発生毒性試験

該当資料なし

④溶血性、組織傷害性試験

該当資料なし

⑤その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1 有効期間又は使用期限

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)

X-2 貯法・保存条件

10℃以下に凍結をさけて保存すること。

X-3 薬剤取扱い上の注意点

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。

X-4 承認条件

なし

X-5 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「ニヤク」用輸注器セットがあります。

| | |
|--|-----|
| 溶解移注針、ディスポーザブル注射筒、 ディスポーザブル採液針、静脈針、翼状針 新カットバン・A 2枚 | 各1本 |
|--|-----|

X-6 同一成分、同効薬

[同一成分薬]

なし

[同効薬]

ノバクトM(化血研=アステラス)

クリスマシン-M (ベネシス=三菱ウエルファーマ)

X-7 国際誕生年月日

1986年(昭和61年)11月19日

X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1986年(昭和61年)11月19日

承認番号：(61E)1372

一部変更承認許可(有効期間)：1987年(昭和62年)8月6日

X-9 薬価基準収載年月日

1986年(昭和61年)11月19日

X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X-11 再審査結果、再評価結果公示年月日及びその内容

該当しない

X-12 再審査期間

該当しない

X-13 長期投与の可否

該当しない

X-14 薬価基準収載の医薬品コード

① 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 200単位 10mL 1瓶：6343409X5013

② 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 500単位 25mL 1瓶：6343409X7016

X-15 保健給付上の注意

特になし

XI. 文献

XI-1 引用文献

- 1) 岩永貞昭：松田道生，他，編集，止血・血栓・線溶，東京，中外医学社，1994，p.103.
- 2) Davie, E. W. : Haemost. Thromb. (Ed. By Colman, R. W., et al.), Philadelphia, J.B.Lippincott, 1987, p.242,
- 3) DiScipio, R. G., et al., Biochemistry, **18**(5), 899, 1979.
- 4) DiScipio, R. G., et al., Biochemistry, **16**(4), 698, 1977.
- 5) Bajaj, S. P., et al., J. Biol. Chem., **256**(1),253, 1981.
- 6) 河合忠：血漿蛋白－その基礎と臨床－，東京，医学書院，1977，p.243.
- 7) 安部英，他：臨牀と研究，**66**，287，1989.
- 8) 桜川信男：前川正，編集，出血傾向のすべて，東京，南江堂，1977，p.45,
- 9) 安部英，他：臨牀と研究，**64**，1327，1987.
- 10) 品田章二：外科診療，**33**(3),358, 1991.
- 11)河合忠：血漿蛋白－その基礎と臨床－，東京，医学書院，1977，p.315,
- 12)Lee D.C., et al. : Transfusion, **41**, 449, 2001.
- 13)Houston F., et al. : Lancet, **356**, 999, 2000.
- 14)Hunter N., et al. : J.Gen.Virol., **83**, 2897, 2002.
- 15) 秦野研究所報告書：(財)食品薬品安全センター，神奈川，秦野研究所，1985.

XI-2 その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

XII-1 主な外国での発売状況

本剤は、血液由来の製剤なので国外に輸出することは法令で禁止されているため、外国では販売されていない。

XIII. 備考

JANコード：200単位 4987123128483
500単位 4987123128032