

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 2008 に準拠して作成

血漿分画製剤

特定生物由来製品 処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）

クロスエイトM[®] 静注用 250単位
クロスエイトM[®] 静注用 500単位
クロスエイトM[®] 静注用 1000単位

CROSS EIGHT M[®] for I.V. 250units, 500units, 1000units

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 処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	人血液凝固第Ⅷ因子：250単位、500単位、1000単位
一般名	和名：乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 洋名：Freeze-dried Human Blood Coagulation Factor Ⅷ Concentrate
製造販売承認年月日	製造販売承認事項一部変更承認年月日：2009年8月7日 （ウシ由来原材料を使用しない製造方法への変更による）
薬価基準収載年月日	2009年9月1日（販売名変更による）
発売年月日	1992年3月1日
製造販売会社名	日本赤十字社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課 TEL：03-5733-8226 FAX：03-5733-8235 受付時間：9時～17時（土、日、祝日、その他の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ URL http://www.jrc.or.jp/mr/top.html

本IFは2009年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF 記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

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・製剤学的特性..... 2

II. 名称に関する項目

- 1 販売名..... 4
- 2 一般名..... 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)..... 4
- 6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号..... 5
- 7 CAS登録番号..... 5

III. 有効成分に関する項目

- 1 物理化学的性質..... 6
- 2 有効成分の各種条件下における安定性..... 6
- 3 有効成分の確認試験法..... 6
- 4 有効成分の定量法..... 6

IV. 製剤に関する項目

- 1 剤形..... 7
- 2 製剤の組成..... 7
- 3 注射剤の調製法..... 8
- 4 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意..... 8
- 5 製剤の各種条件下における安定性..... 8
- 6 溶解後の安定性..... 9
- 7 他剤との配合変化(物理化学的変化)..... 9
- 8 生物学的試験法..... 9
- 9 製剤中の有効成分の確認試験法..... 9
- 10 製剤中の有効成分の定量法..... 9
- 11 力価..... 9
- 12 混入する可能性のある夾雑物..... 10
- 13 治療上注意が必要な容器に関する情報..... 10
- 14 その他..... 10

V. 治療に関する項目

1 効能又は効果	12
2 用法及び用量	12
3 臨床成績	14

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	17
2 薬理作用	17

VII. 薬物動態に関する項目

1 血中濃度の推移・測定法	18
2 薬物速度論的パラメータ	19
3 吸収	19
4 分布	19
5 代謝	19
6 排泄	20
7 透析等による除去率	20

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	21
1 警告内容とその理由	21
2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5 慎重投与内容とその理由	21
6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7 相互作用	24
8 副作用	24
9 高齢者への投与	25
10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	25
11 小児等への投与	25
12 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13 過量投与	25
14 適用上の注意	25
15 その他の注意	26
16 その他	26

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1 薬理試験.....27
- 2 毒性試験.....27

X. 管理的事項に関する項目

- 1 規制区分.....28
- 2 有効期間又は使用期限.....28
- 3 貯法・保存条件.....28
- 4 薬剤取扱い上の注意点.....28
- 5 承認条件等.....28
- 6 包装.....28
- 7 容器の材質.....28
- 8 同一成分・同効薬.....29
- 9 国際誕生年月日.....29
- 10 製造販売承認年月日及び承認番号.....29
- 11 薬価基準収載年月日.....29
- 12 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.....29
- 13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....29
- 14 再審査期間.....29
- 15 投薬期間制限医薬品に関する情報.....29
- 16 各種コード.....30
- 17 保険給付上の注意.....30

XI. 文献

- 1 引用文献.....31
- 2 その他の参考文献.....31

XII. 参考資料

- 1 主な外国での発売状況.....33
- 2 海外における臨床支援情報.....33

XIII. 備考

- その他の関連資料.....34

I. 概要に関する項目

1 開発の経緯

血友病 A は血漿中の血液凝固第Ⅷ因子の先天的欠損又は活性の低下による出血性疾患である。その治療には、古くは新鮮血漿が用いられていたが、1970 年代になるとクリオプレシピテート製剤が使用されるようになった。

1970 年代後半には濃縮製剤が開発され、家庭療法(自己注射)も可能となった。

1980 年代に入り HIV 感染の問題が起こり、ウイルス不活化処理として種々の条件により加熱処理した製剤が開発された。しかし、加熱処理濃縮製剤においても大量のプール血漿を原料として製造することによる非 A 非 B 型肝炎等のウイルス感染の危険性、夾雑たん白質によると考えられるアレルギー、免疫低下等の問題が残されてきた。

これらの問題を解決するため、米国バクスター社は、抗 FⅧマウスモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーにより高純度に第Ⅷ因子を精製し、S/D (有機溶媒/界面活性剤) 処理により脂質エンベロープを有するウイルスを不活化した製剤を開発した。

日本赤十字社では国内の献血者の血漿から得られる血液凝固因子を医療に役立てるため、バクスター社から上記の技術を導入し、高純度血液凝固第Ⅷ因子製剤クロスエイト M250、クロスエイト M500、クロスエイト M1000 を開発し、1991 年 8 月に製造承認を取得した。

その後、平均孔径 35nm のウイルス除去膜処理 (ナノフィルトレーション) を導入した製造方法を開発し、1999 年 4 月に製造方法を一部変更した。さらに 2005 年 3 月、ウイルス安全対策を強化するため、ウイルス除去膜の平均孔径を 19nm へ変更する製造販売承認を取得した。

なお、医療事故防止のため、2009 年 6 月に販売名をクロスエイト M250、クロスエイト M500、クロスエイト M1000 からクロスエイト M 静注用 250 単位、クロスエイト M 静注用 500 単位、クロスエイト M 静注用 1000 単位に変更した。

また、2009 年 7 月、貯法について製造販売承認事項の一部変更が承認され、凍結を避けて 30℃以下での保存が可能となり、2009 年 8 月には製造工程で使用するモノクローナル抗体についてウシ由来成分を全く用いずに産生させる培養法による製造方法の一部変更についても承認された。

2 製品の治療学的・製剤学的特性¹⁻⁵⁾

- (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 についてのプールした試験血漿を用いた核酸増幅検査に適合している。なお、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。
- (2) 本剤は、S/D(有機溶媒/界面活性剤)^{*}処理により脂質エンベロープを有するウイルスを不活化している。また、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(平均孔径19nm)によりウイルスを除去している。
なお、「製造工程におけるウイルス除去・不活化効果」については次ページに示した。

※有機溶媒：リン酸トリ-n-ブチル

界面活性剤：オクトキシノール9

- (3) 添加物として用いた人血清アルブミンは上記の献血血液を原料としており、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、60℃、10時間の液状加熱によりウイルスを不活化している。
- (4) 本剤は、抗FVIIIマウスモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィーにより精製しているため、種々の副作用の原因となる可能性がある夾雑たん白質が極めて少ない高純度な製剤である。
- (5) 最終製品については、①HBV-DNA ②HCV-RNA ③HIV-RNA ④HAV-RNA ⑤ヒトパルボウイルス B19-DNA の NAT を行い陰性であることを確認している。
- (6) 本剤は、フォンビルブランド因子をほとんど含んでいないことから、フォンビルブランド病への適応はない。
- (7) 凍結を避けて30℃以下での保存が可能である。
- (8) 本剤は、重大な副作用としてアナフィラキシー様症状を起こすことがある。

製造工程におけるウイルス除去・不活化効果(LRV*¹)

ーモデルウイルス等を用いた実験(ウイルス・プロセスバリデーション)結果ー

製造工程	対象ウイルス	HBV	HCV	HIV		HAV		HEV	B19
	バリデーション使用ウイルス	PRV	BVDV	HIV	BVDV	HAV	EMC	EMC	PPV
科	ヘルペス	トガ	レトロ	トガ	ピコルナ	ピコルナ	ピコルナ	パルボ	
エンベロープ	有	有	有	有	無	無	無	無	
核酸	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA	
大きさ (nm)	120~200	50~70	80~100	50~70	25~30	25~30	25~30	18~24	
原料血漿									
上清 (脱クリオ血漿)									
沈殿 (クリオプレシピテート)									
S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理	≥6.3	≥7.3	≥5.1	≥7.3	NT	NT	NT	NT
イムノアフィニティークロマトグラフィー	4.4	4.0	4.0	4.0	≥5.6	5.9	5.9	2.8
ウイルス除去膜処理 (ナノフィルトレーション)	≥4.0	≥4.6	≥4.0	≥4.6	≥3.4	≥5.8	≥5.8	≥5.1
イオン交換クロマトグラフィー	≥6.0	2.2	≤1.0	2.2	≤1.0	2.4	2.4	≤1.0
総LRV* ²		≥20.7	≥18.1	≥13.1	≥18.1	≥9.0	≥14.1	≥14.1	≥7.9

PRV : 仮性狂犬病ウイルス BVDV : ウシウイルス性下痢ウイルス
 EMC : 脳心筋炎ウイルス PPV : ブタパルボウイルス
 NT : Not Tested

*1 : LRVとはウイルスクリアランス指数を示す。スケールダウンした各製造工程にウイルスを添加し、工程前のウイルス力価と工程後のウイルス力価を測定し、その減少度を対数(log₁₀値)で表したものの。例えば、LRV 5.0ということは10^{7.0}あったウイルスが10^{2.0}になった、すなわち10万分の1に減少したことを示す。また、「≥」は工程後に検出限界以下までウイルス量が減少したため、その値以上にウイルスが除去又は不活化される可能性があることを示す。

*2 : 総LRVとは各工程におけるLRVの和を示す。

Ⅱ. 名称に関する項目

1 販売名

(1) 和名

クロスエイト M 静注用 250 単位
クロスエイト M 静注用 500 単位
クロスエイト M 静注用 1000 単位

(2) 洋名

CROSS EIGHT M for I.V.250 units
CROSS EIGHT M for I.V.500 units
CROSS EIGHT M for I.V.1000 units

(3) 名称の由来

クロス：日本赤十字社 (Japanese Red Cross Society)
エイト：血液凝固第Ⅷ因子 (Eight)
M：モノクローナル (Monoclonal) 抗体を用いて精製
静注用：静脈内注射用
数 字：1 バイアル中の血液凝固第Ⅷ因子の力価(単位数)

2 一般名

(1) 和名(命名法)

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

(2) 洋名(命名法)

Freeze-dried Human Blood Coagulation Factor Ⅷ Concentrate

(3) ステム

該当しない

3 構造式又は示性式

該当資料なし

<参考^{6) 7)}>

2,332 個のアミノ酸からなり、25 ヲ所に糖鎖が結合している糖たん白質である (次ページ「人血液凝固第Ⅷ因子の構造」参照)。

4 分子式及び分子量

アミノ酸部分の分子量は 264,763 である。

5 化学名(命名法)

該当しない

6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名: 第Ⅷ因子

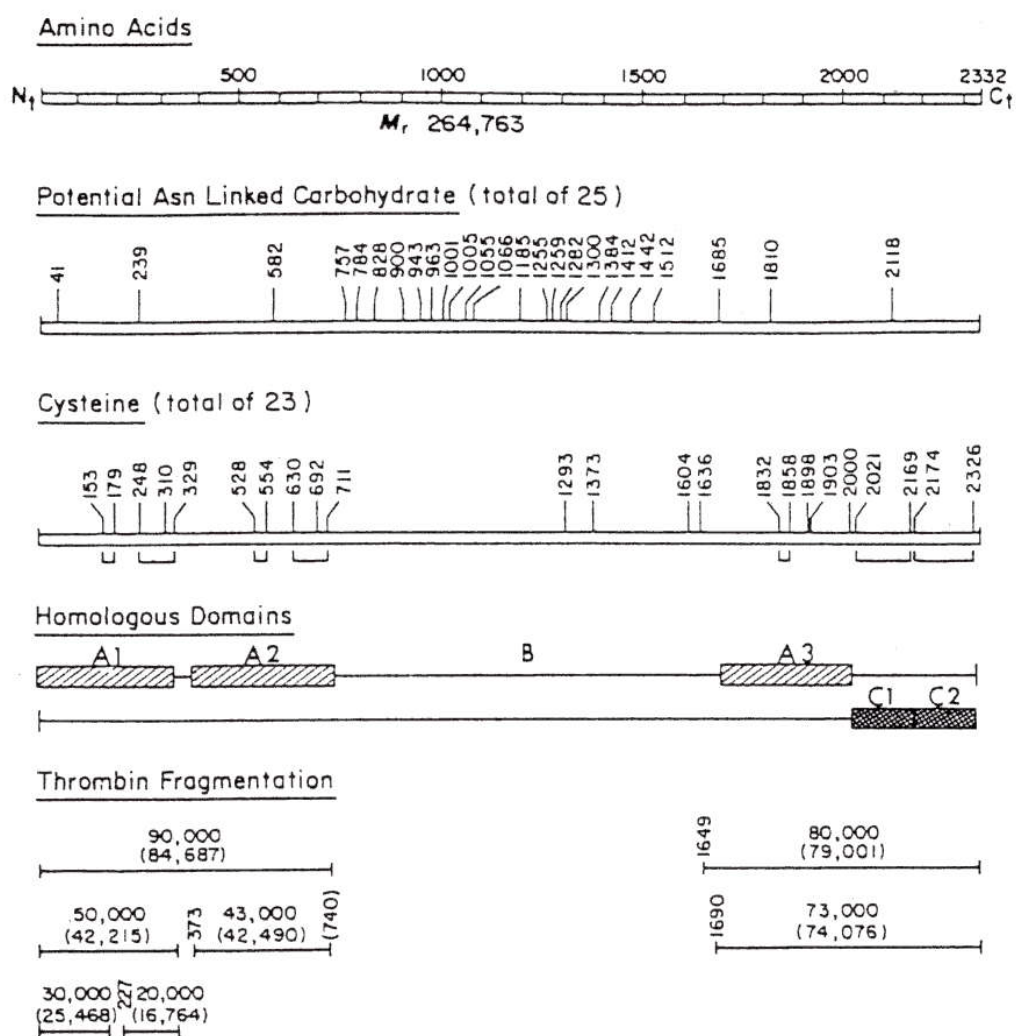
略号: FⅧ

開発コード: RCG-11

7 CAS登録番号

Factor Ⅷ: 9001-27-8

人血液凝固第Ⅷ因子の構造⁶⁾



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

「Ⅳ- 5 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照すること。

3 有効成分の確認試験法

「Ⅳ-9 製剤中の有効成分の確認試験法」の項を参照すること。

4 有効成分の定量法

「Ⅳ-10 製剤中の有効成分の定量法」の項を参照すること。

IV. 製剤に関する項目

1 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

区別：注射剤（凍結乾燥製剤）

規格：クロスエイト M 静注用 250 単位

1 バイアル中人血液凝固第Ⅷ因子を 250 単位含む。

クロスエイト M 静注用 500 単位

1 バイアル中人血液凝固第Ⅷ因子を 500 単位含む。

クロスエイト M 静注用 1000 単位

1 バイアル中人血液凝固第Ⅷ因子を 1000 単位含む。

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。

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：6.5～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1.2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル中に下記の人血液凝固第Ⅷ因子を含む。

有効成分	250 単位 製剤	500 単位 製剤	1000 単位 製剤	備考
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

(2) 添加物

1 バイアル中に下記の添加物を含む。

添加物	含有量			備考	
	250 単位 製剤	500 単位 製剤	1000 単位 製剤		
等張化剤	塩化ナトリウム	88 mg	88 mg	88 mg	—
安定剤	塩化カルシウム	6 mg	6 mg	6 mg	—
	マクロゴール 4000	10 mg	10 mg	10 mg	—
	人血清アルブミン	100 mg	100 mg	100 mg	採血国：日本 採血方法：献血
	ヒスチジン	78 mg	78 mg	78 mg	—

(3) 電解質の濃度

Na⁺ : 3.5mg/mL (150mEq/L)

Ca⁺ : 0.16mg/mL (8.0mEq/L)

Cl⁻ : 5.6mg/mL (160mEq/L)

(30 ロットの平均値)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

「日局」注射用水 10mL

(5) その他

該当しない

3 注射剤の調製法

本剤を添付の「日局」注射用水 10mL で溶解する。

一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

残液は使用しないこと。

(溶解手順等は章末に記載した「クロスエイト M 用 輸注セット使用方法説明書」を参照)

4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5 製剤の各種条件下における安定性

本剤 (250 単位製剤 3 ロット、500 単位製剤 3 ロット、1000 単位製剤 3 ロット) を 31±1℃で 30 ヶ月保存し、生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」に準じ、性状、含湿度、pH、たん白質含量、凝固性たん白質含量、無菌、異常毒性否定、発熱、力価の各試験を、また、不溶性異物、不溶性微粒子、浸透圧比、エチレングリコール含量の各試験を経時的に実施した結果を下表に示した。

安定性試験(長期保存試験)

保存条件	保存期間	試験結果
31±1℃	30 ヶ月	30 ヶ月の試験期間を通じ、含湿度において保存開始後わずかに上昇を認めたが、規格内(3.0%以下)であった。 その他の項目については変化を認めなかった。

また、本剤（250 単位製剤 2 ロット、500 単位製剤 2 ロット、1000 単位製剤 2 ロット）を所定の条件で保存し、性状、含湿度、pH、たん白質含量、凝固性たん白質含量、力価の各試験を経時的に実施した結果を下表に示した。

安定性試験(加速試験、苛酷試験)

保存条件	保存期間	試験結果
加速試験 45±1 °C 75±5 %RH	6 ヶ月	6 ヶ月間の試験期間を通じ、第Ⅷ因子の力価において僅かな低下傾向を示したが、規格内(検体 1mL 中の第Ⅷ因子活性が 10 単位以上であり、かつ、表示量の 80%以上)であった。また、含湿度において保存開始後わずかに上昇を認めしたが、規格内(3.0%以下)であった。 その他の項目については変化を認めなかった。
苛酷試験 60±1 °C	6 ヶ月	6 ヶ月間の試験期間を通じ、第Ⅷ因子の力価の低下を認め、6 ヶ月後の力価は製造直後の力価の 77~80%であった。また、含湿度において保存開始後わずかに上昇を認めしたが、規格内(3.0%以下)であった。 その他の項目については変化を認めなかった。

6 溶解後の安定性

本剤を「日局」注射用水 10mL で溶解後、25°Cで 24 時間保存し、生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」に準じ力価試験を行った。その結果、溶解時の力価を 100%とすると、24 時間後の力価は 91.4±4.1%（測定した 50 ロットの平均値±SD）であった。

7 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との混合注射をしないこと。

8 生物学的試験法

生物学的製剤基準一般試験法の「無菌試験法」、「異常毒性否定試験法」、「発熱試験法」を準用して試験する。

9 製剤中の有効成分の確認試験法

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」の力価試験による。

10 製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」の力価試験による。

11 力価

人血液凝固第Ⅷ因子の凝固活性部分による。

12 混入する可能性のある夾雑物

(1) リン酸トリ・n・ブチル及びオクトキシノール 9

ウイルス不活性化工程で用いているリン酸トリ・n・ブチル及びオクトキシノール 9 は、イムノアフィニティー及びイオン交換クロマトグラフィー工程でそのほとんどが除去される。

(2) マウスモノクローナル抗体

イムノアフィニティークロマトグラフィー工程で用いている抗 FVIII マウスモノクローナル抗体は、イオン交換クロマトグラフィー工程でそのほとんどが除去される。

(3) エチレングリコール

イムノアフィニティークロマトグラフィー工程において、血液凝固第VIII因子を溶出する際にエチレングリコールを用いているが、イオン交換クロマトグラフィー工程で除去される。

混入する可能性のある夾雑物の測定結果(30ロット測定)

夾雑物		測定法	測定結果
原料由来	フィブリノゲン	ELISA 法	検出限界(8.5 μg/dL) 以下
	フィブロネクチン	ELISA 法	検出限界(31ng/mL) 以下
製造工程由来	リン酸トリ・n・ブチル	ガスクロマトグラフ法	検出限界(0.04ppm) 以下(16/30 ロット) もしくは 0.07ppm(14/30 ロットの平均値)
	オクトキシノール9	HPLC 法	検出限界(0.25ppm) 以下
	マウス IgG	ELISA 法	8.4ng/1000 単位 FVIII
	エチレングリコール	HPLC 法	検出限界(5ppm) 以下

13 治療上注意が必要な容器に関する情報

バイアル：「日局」一般試験法の注射剤用ガラス容器試験に適合する無色透明のガラスを使用している。

ゴム栓：「日局」一般試験法の容器・包装材料試験法の輸液用ゴム栓試験に適合するゴム栓を使用している。なお、ラテックスは含有していない。

14 その他

該当しない

クロスエイトM用 輸注セット使用方法説明書

使用方法説明書をお読みになる前にウラ面をご覧ください。
また、輸注セット箱と箱内の各製品に記された注意事項をご参照下さい。

- 注意**
- 1 【注射用水ビン】と【製剤ビン】を冷所に保存していた場合は、室温に戻してから使用して下さい。
 - 2 【溶解移注針】は、必ず最初に【注射用水ビン】に取り付けて下さい。
【溶解移注針】を最初に【製剤ビン】に刺すと製剤ビンの陰圧が失われるため、注射用水が移りません。
 - 3 溶解後の薬液を【シリンジ】に抜き取る時は必ず【フィルトラン】を使用して下さい。

1 ゴム栓の消毒

【注射用水ビン】と【製剤ビン】のプラスチックキャップを外し、【アルコール綿】（製品名：スワバーM-NW70）でゴム栓を消毒する。

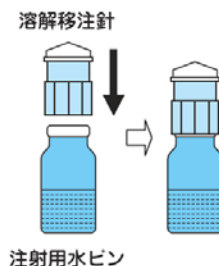


アルコール綿

《注意》
アルミキャップとゴム栓の間に、アルコール綿の繊維が残ると、溶解移注針を刺した時に繊維が溶液中に入ることがあります。

2 溶解移注針の装着

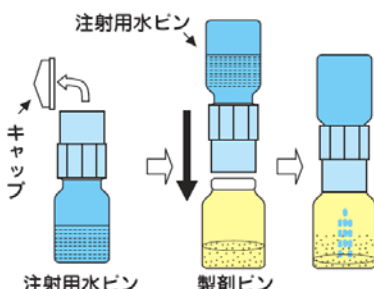
【溶解移注針】のキャップの付いていない方を【注射用水ビン】の口部に取り付ける。この時、深く刺さず、軽く抵抗感があるところで止めて下さい。



注射用水ビン

《注意》
この段階では、溶解移注針の針先がゴム栓を貫通する必要はありません。注射用水ビンに溶解移注針を深く刺し、針先が貫通した場合、倒れたり、逆さまにした時、注射用水が多少漏れることがありますが支障はありません。

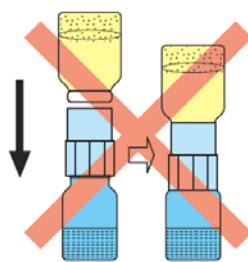
3 注射用水の移注



【溶解移注針】のキャップを外し、【注射用水ビン】を逆さまにして【製剤ビン】の上から強く押し込む。

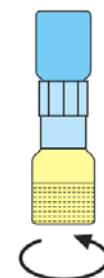
《注意》
この段階で、溶解移注針が両方のゴム栓を貫通します。

《注意》



製剤ビンを上から溶解移注針に刺した後、上下逆さまにしても注射用水は移りません。
製剤ビンのみを引き抜き、手順[3]から再度作業をやり直して下さい。

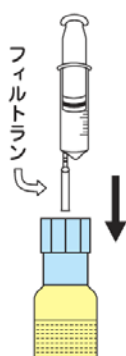
4 溶解



注射用水が完全に【製剤ビン】に移ったら、静かに、ゆっくり円を描くように【製剤ビン】を回して溶解する。

《注意》
この段階では、細かい気泡により白濁しているように見える場合がありますが、【注射用水ビン】を抜き取り、【製剤ビン】内が常圧になると、この気泡は消失します。

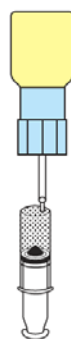
5 フィルトランの装着と空気の注入



【フィルトラン】の細い方を【シリンジ】（製品名：テルモシリンジ 20mL）の先にしっかりと取り付け、シリンジ内に10mLの空気を入れる。

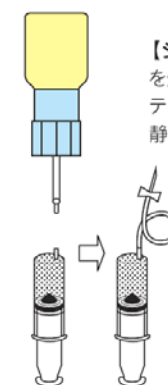
空の【注射用水ビン】を抜き取り、沈殿物や濁りが無いことを確認する。上からシリンジに取り付けた【フィルトラン】を【溶解移注針】にしっかりと装着し、シリンジ内の空気を【製剤ビン】に入れる。

6 薬液の吸引



【製剤ビン】を上にして、【シリンジ】に空気が入らないように薬液を吸引する。

7 翼付静注針の装着と注射



【シリンジ】から【フィルトラン】を外し、【翼付静注針】（製品名：テルモ翼付静注針）を装着して静脈内にゆっくりと注入する。

- 1 使用後の溶解移注針・翼付静注針は、そのまま専用廃棄箱またはビン・缶などに入れて下さい。
- 2 製剤ビンやアルコール綿等は、付属のポリエチレン袋に入れて下さい。

詳しい廃棄方法につきましては、本剤を処方した医療機関にご相談下さい。

V. 治療に関する項目

1 効能又は効果

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。

2 用法及び用量

本剤を添付の溶解液 10mL で溶解し、緩徐に静脈内注射又は点滴注入する。なお、1分間に 5mL を超える注射速度は避けること。

用量は通常、1 回 250～2,000 単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

<用法及び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。

<参考> 血友病 A に対する標準投与量⁸⁾

補充療法で投与される凝固因子量は、出血の状態に応じて血中の凝固因子を必要なレベルにまで上げて維持することを目標とする。1 回の投与量は体重を基準に決定し、かつ 1 日の投与回数は生体内半減期を考慮して決定する。また、投与期間は出血の状況に応じて決定する。

(1) 投与量：投与凝固因子量と血中凝固因子レベルの上昇期待値は、正常値を 100% とすると一般に次の式で示される。

$$\text{血中第Ⅷ因子上昇期待値(\%)} = \frac{\text{輸注凝固因子量(単位)}}{\text{体重(kg)}} \times 2^*$$

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

*Ht35%で 2、Ht25%で 1.7、Ht45%で 2.4 になる。一般には 2 を用いている。

初期の投与量は以上であるが、2、3 回目の投与量は凝固因子の生体内半減期を考えて決定する。追加する際には初期投与量の約 2/3 を投与する。

また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増量して投与しなければならない。ただし高単位インヒビターの症例（high responder）については、血液凝固第Ⅷ因子製剤による止血管理が不可能な場合がある。この場合には他の治療法（例えば活性型プロトロンビン複合体製剤などによる

バイパス療法) を適切に行う必要がある。第Ⅷ因子 1 単位を中和するインヒビターは約 2 単位と言われている。

インヒビター活性の中和に要する第Ⅷ因子力価(単位)＝

$$\text{血漿インヒビターの活性値(単位/mL)**} \times \text{体重(kg)} \times 25$$

** 正常人新鮮プール血漿と被検患者血漿を等量混合し、37℃、2 時間反応させた後、混合液の第Ⅷ因子活性を測定し、正常血漿中の第Ⅷ因子活性を 50%破壊する力価を 1Bethesda 単位/mL と定義している⁹⁾。

(2) 投与回数及び投与期間：

生体内半減期から考慮して、血友病 A で大手術、頭蓋内出血のような場合には 1 日 3 回、関節出血の場合には 1 日 1～2 回投与する。出血し始めてから 4 時間以内に治療を開始すれば 1/2～1/3 の投与量ですむ場合が多い。従って速やかに治療を開始することが重要である。補充療法の基準を表 1 及び表 2 に示した。

表 1 血友病A患者出血時の補充療法基準¹⁰⁾

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 咯血 尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	40	2	40	20	1	4
	軽症	40	20	1～2	20	10	2
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¹⁰⁾

		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 手術殊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、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。

3 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果¹¹⁾

<止血効果>

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 ヶ月間 212 回の出血エピソードにクロスエイト M500 が 306 回投与された。投与毎の出血部位別止血効果は表 3 に示すとおりであり、投与毎の有効率は有効以上で 86.6%、やや有効以上で 95.4%であった。

また、1 出血エピソード毎の出血部位別止血効果は表 4 に示すとおりであり、1 出血エピソード毎の有効率は有効以上で 92.9%、やや有効以上で 100%であった。

表 3 投与毎の止血効果(出血部位別)

出血部位	止血効果						計(%)	有効率(%) (有効以上)
	著効	有効	やや有効	不変	悪化	不明		
関節	128	91	23	4	2	2	250 (81.7)	87.6
筋肉	12	15	2	5	0	0	34 (11.1)	79.4
歯肉	3	0	0	0	0	0	3 (1.0)	86.4
皮下	6	3	2	1	0	0	12 (3.9)	
鼻出血	3	0	0	0	0	0	3 (1.0)	
関節・鼻出血 (同時出血)	1	2	0	0	0	0	3 (1.0)	
筋肉・鼻出血 (同時出血)	1	0	0	0	0	0	1 (0.3)	
計	154	111	27	10	2	2	306	
有効率(%)	86.6							
	95.4							

表 4 出血エピソード毎の止血効果(出血部位別)

出血部位	止血効果					計(%)	有効率(%) (有効以上)
	著効	有効	やや有効	無効	悪化		
関節	113	50	8	0	0	171 (80.7)	95.3
筋肉	10	8	4	0	0	22 (10.4)	81.8
歯肉	3	0	0	0	0	3 (1.4)	84.2
皮下	5	2	2	0	0	9 (4.2)	
鼻出血	3	0	0	0	0	3 (1.4)	
関節・鼻出血 (同時出血)	0	2	1	0	0	3 (1.4)	
筋肉・鼻出血 (同時出血)	0	1	0	0	0	1 (0.5)	
計	134	63	15	0	0	212	
有効率(%)	92.9						
	100.0						

(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

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当資料なし

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

オクトコグアルファ（遺伝子組換え）、ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）

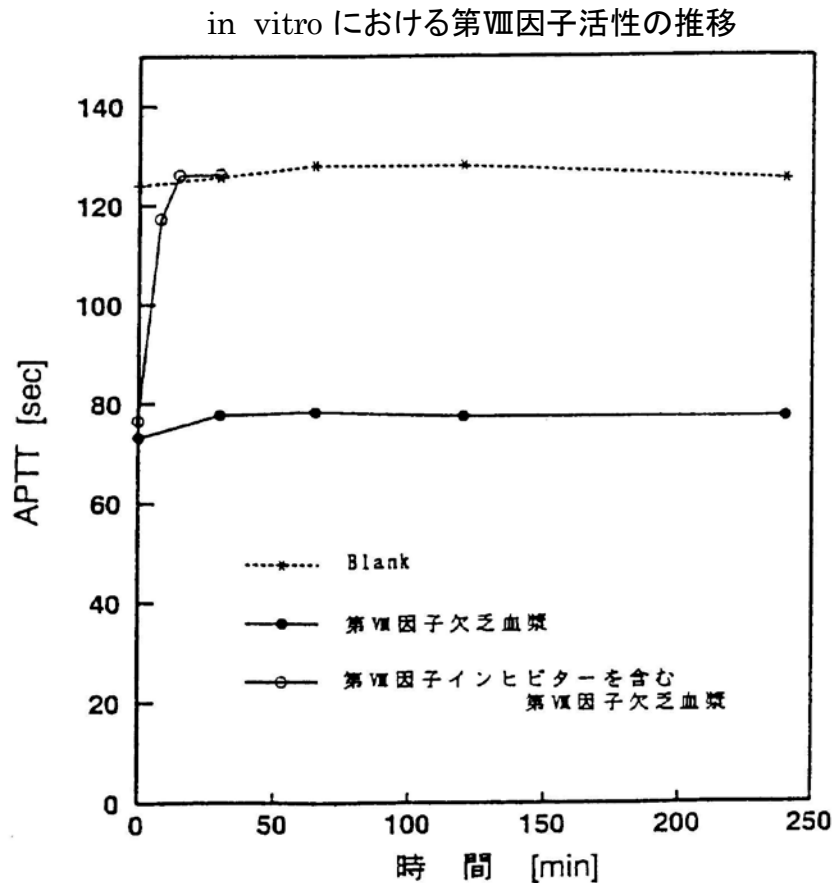
2 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹²⁾

血液凝固第Ⅷ因子は活性化血液凝固第Ⅸ因子、リン脂質（血小板第3因子）、Ca²⁺と複合体を形成して血液凝固第Ⅹ因子を活性化し、血液の凝固を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤を *in vitro* で第Ⅷ因子欠乏血漿に添加し、37℃でインキュベートすると、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が短縮し、4 時間後まで安定した凝固能補正効果が認められた。



(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ-1 血中濃度の推移・測定法」の項を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

1 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

「V-2 表1、2」を参照すること。

(2) 最高血中濃度到達時間¹¹⁾

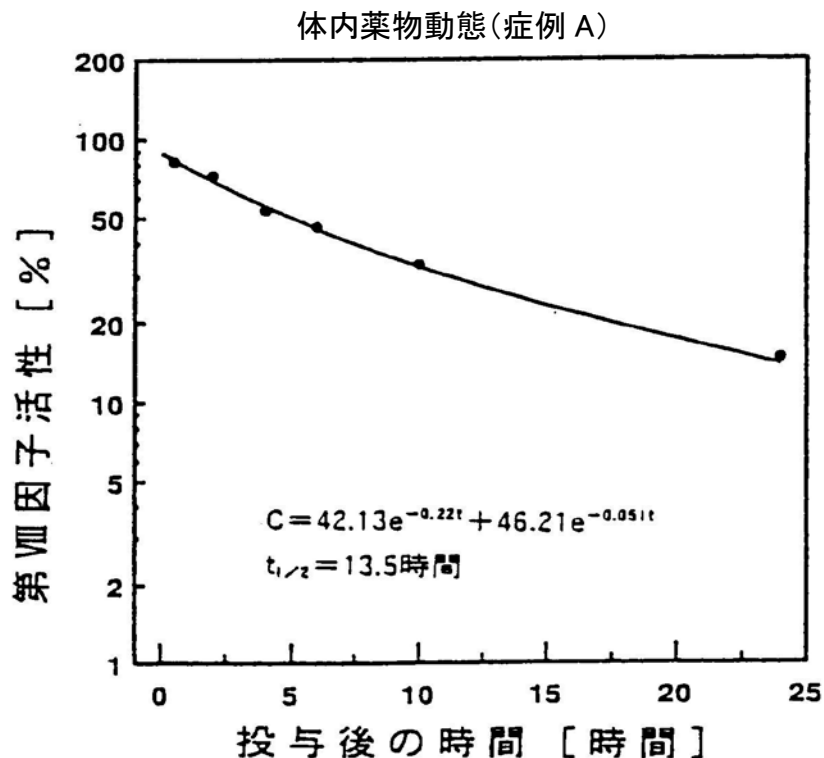
投与後、速やかに血中濃度は上昇し、30分あるいは2時間後に最高値に達する。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹¹⁾

第Ⅷ因子を1単位/kg投与すると、血中第Ⅷ因子活性は約2%上昇する。

血友病A患者6例にクロスエイトM500を50単位/kgを目標として投与した時、血液凝固第Ⅷ因子の生体内回収率は55.8～72.4%（平均64.5%）であった。また、1.0BU/mLのインヒビターを有している1例を除外した回収率は平均66.2%であった。

また、血友病A患者6例にクロスエイトM500を50単位/kgを目標として投与した時、血液凝固第Ⅷ因子の血中半減期は13.5～18.0時間で、平均15.1時間であった。1.0BU/mLのインヒビターを有している1例を除外した血中半減期は平均15.3時間であった。



(4) 中毒域

該当しない

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿たん白結合率
該当資料なし

3 吸収

静脈内投与なので該当しない。

4 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

5 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(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

6 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7 透析等による除去率

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、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)。

1 警告内容とその理由

該当しない

2 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

該当しない

3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V-2 用法及び用量」の項を参照すること。

5 慎重投与内容とその理由

- (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。]
- (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。]

<解説>

- (1) 溶血性・失血性貧血の患者では、ヒトパボウイルス B19 により赤血球前駆細胞が破壊され、急激で重症な貧血を生じることがある。ただし、生命維持に留意すれば一過性で回復することが多い。
- (2) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者がヒトパボウイルス B19 に感染した場合、ウイルスの排除が速やかに行われなため慢性赤芽球癆、骨髓系低形成が生じ、持続性の貧血がみられることがある。

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>

本剤の使用にあたっては疾病の治療における必要性とともに、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、患者の理解を得るよう努めること。

(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についてのプールした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、リン酸トリ-n-ブチル/オクトキシノール9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、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。

- 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。
- 2) 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。
- 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に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) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対する**インヒビター**が発生するおそれがある¹³⁾。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。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) 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。

<解説>

<患者への説明>薬事法第68条の7「特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。」とされていることから記載した。

- (1) ヒトパルボウイルスB19 (B19) は小児に好発する伝染性紅斑 (リンゴ病) の原因ウイルスであり、また、一般的に健常人での感染は一過性で予後良好とされている。しかし、溶血性・失血性貧血患者が感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者が感染した場合には、持続性の貧血を、また、妊婦が感染した場合には、胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) を起こすことが知られている。

現在の血漿分画製剤の製造工程では、B19等の物理化学的処理に耐性であるウイルスを完全に除去・不活化することが困難であることから1)の項を記載した。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等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、我が国で市販されているすべての血漿分画製剤の添付文書に3)の項を記載してある。

<参考>

日本赤十字社が製造している血漿分画製剤の感染症関連検査の実施状況 (2010年1月現在)

検査項目		原料血液 (献血血液)		原料プール血漿	最終製品
		個別検体	プール検体		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○			
HBV	HBs抗原	○		○	○
	HBc抗体	○			
	HBV-DNA		○	○	○
HCV	HCV抗体	○		○	○
	HCV-RNA		○	○	○
HIV	HIV-1/2抗体	○		○	○
	HIV-RNA		○	○	○
HTLV-1	HTLV-1抗体	○		○	○
ヒトパルボウイルスB19	B19抗原	○			
	B19-DNA				○
肝機能	ALT	○			
HAV	HAV-RNA				○

- (2) 本剤の投与により過敏症を起こすことがあるので、観察を十分に行い、アナフィラキシー様症状の兆候があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがあることについては、以下のような吉岡らの報告がある。

第Ⅷ因子製剤による治療を受けたことのない血友病A患者(PUPs) 24症例 (重症10例、中等症6例、軽症8例) を対象とし、クロスエイトMの有効性と安全性を前方視的に評価した。

その結果、第Ⅷ因子インヒビターの発生率は 1/24 (4.2%)、重症例に限ると 1/10 (10.0%) であった。このインヒビターが検出された 1 例では、本剤初回投与から 24 ヶ月後に 0.9BU/mL のインヒビターが検出された。研究期間中およびその後の補充療法でも止血効果は良好であったことから low responder、かつ、一過性インヒビターであったものと推定される。

- (4) 本剤は製造工程の一部に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。このマウスモノクローナル抗体は、イオン交換クロマトグラフィー工程でそのほとんど除去されるが、マウスたん白質に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症の重篤な症状が現れることがある。したがって、観察を十分に行い、過敏症の兆候が現れた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8 副作用

(1) 副作用の概要¹¹⁾

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 ヶ月間の 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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(3) その他の副作用

副作用の種類	頻 度 不 明
過敏症 ^{注)}	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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「Ⅷ-8 (1) 副作用の概要」の項を参照すること。

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

アナフィラキシー様症状、過敏症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。

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。

10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊娠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。〕

11 小児等への投与

該当資料なし

12 臨床検査結果に及ぼす影響

血中第Ⅷ因子活性の上昇及び凝固時間（APTT、PTT 等）の短縮が認められる。

13 過量投与

該当資料なし

14 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、ろ過網のあるセットを用いること。
- 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。

15 その他の注意

本剤は、フォンビルブランド因子をほとんど含んでいない。

<解説>

フォンビルブランド因子（vWF）は、人の正常血漿中では血液凝固第Ⅷ因子と複合体を形成しているが、本剤の製造工程でその大部分が除去される。このため、本剤はフォンビルブランド因子をほとんど含まず、フォンビルブランド病への適応はない。

なお、本剤 1000 単位あたり vWF を 12U（30 ロットの平均値）含有する。これは正常血漿中の血液凝固第Ⅷ因子に対する vWF 量のおよそ 100 分の 1 に相当する。

16 その他

該当しない

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」を参照すること。

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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：クロスエイトM静注用 250 単位

クロスエイトM静注用 500 単位

クロスエイトM静注用 1000 単位

特定生物由来製品、処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：人血液凝固第Ⅷ因子 生物由来成分

2 有効期間又は使用期限

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。）

3 貯法・保存条件

凍結を避けて30℃以下で保存すること。

4 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その名称(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。

(1) 薬局での取り扱いについて

使用済及び未使用のバイアルを廃棄する場合は、非感染性廃棄物として取り扱うこと。

なお、本剤の容器から直接点滴注入を行った場合は、感染性廃棄物として取り扱うこと。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ 安全性(使用上の注意等)」に関する項目」を参照すること。

5 承認条件等

本剤の承認時において、承認条件等は付加されていない。

6 包装

クロスエイトM 静注用 250 単位 1 バイアル 「日局」注射用水 10mL 付

クロスエイトM 静注用 500 単位 1 バイアル 「日局」注射用水 10mL 付

クロスエイトM 静注用 1000 単位 1 バイアル 「日局」注射用水 10mL 付

7 容器の材質

リサイクル用の容器に該当しない。

8 同一成分・同効薬

同一成分薬：

コンファクト F、コンコエイト-HT

同効薬：

オクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

ルリオクトコグ アルファ (遺伝子組換え)

9 国際誕生年月日

該当しない

10 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
クロスエイトM静注用 250 単位	2009 年 8 月 7 日 *	22100AMX00879000
クロスエイトM静注用 500 単位		22100AMX00880000
クロスエイトM静注用 1000 単位		22100AMX00878000

*ウシ由来原材料を使用しない製造方法への変更による

(旧販売名)

	製造承認年月日	承認番号
クロスエイトM250	1991 年 8 月 27 日	(03AM) 第 665 号
クロスエイトM500		(03AM) 第 666 号
クロスエイトM1000		(03AM) 第 667 号

11 薬価基準収載年月日

2009 年 9 月 1 日

(旧販売名) クロスエイトM250、クロスエイトM500、クロスエイトM1000
1991 年 8 月 27 日

12 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

13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14 再審査期間

該当しない

15 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	薬価基準収載医薬品コード /個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算コード (統一名レセプトコード)
クロスエイトM 静注用 250 単位	111538305	6343406X5010/ 6343406X5117	621153805 (646340492)
クロスエイトM 静注用 500 単位	111539005	6343406X6016/ 6343406X6113	621153905 (646340493)
クロスエイトM 静注用 1000 単位	111540602	6343406X8019/ 6343406X8086	621154002 (646340495)

17 保険給付上の注意

血友病治療に伴う医療費については通常の公的医療保険が適用されるが、長期高額疾病に指定されており、「特定疾病療養受療証」を受けて使用することで自己負担額が軽減される。

また、「小児慢性特定疾患治療研究事業（18歳未満：引き続き治療が必要な場合は20歳未満）」、「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（20歳以上）」の医療給付制度を利用することで、上記の自己負担額が助成され自己負担なく治療を受けることができる。

XI. 文献

1 引用文献

- 1) Griffith, M., et al.: Preparation of high specific activity plasma AHF by anti-FVIII C immunoaffinity chromatography. *Thromb. Haemost.*, 58, 307, 1987.
- 2) Horowitz B., et al.: Inactivation of viruses in labile blood derivatives. I. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri(n-butyl) phosphate detergent combinations. *Transfusion*, 25, 516-522, 1985.
- 3) Prince, A. M., et al.: Quantitative assays for evaluation of HTLV-III inactivation procedure : Tri(N-butyl) phosphate : sodium cholate and β -propiolactone. *Cancer Research*, 45(suppl.) 4592S - 4594S, 1985.
- 4) Prince A. M., et al: Sterilisation of Hepatitis and HTLV -III viruses by exposure to tri(n-butyl) phosphate and sodium cholate. *Lancet*, i, 706 - 710, 1986.
- 5) Horowitz M.S.: Virus safety of solvent/detergent - treated antihemophilic factor concentrate. *Lancet*, ii, 186 - 189, 1988.
- 6) Vehar GA, et al.: Structure of human factor VIII. *Nature*, 312, 337- 342, 1984.
- 7) Anderson, L. O., et al.: Isolation and characterization of human factor VIII: Molecular forms in commercial factor VIII concentrate, cryoprecipitate, and plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 2979 - 2983, 1986.
- 8) 垣下榮三：補充療法. 月刊薬事, 26, 2531 - 2536, 1984.
- 9) Kasper, C.K., et al.: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 34, 869 - 872, 1975.
- 10) 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.
- 11) 藤巻道男, 他：モノクローナル抗体精製第VIII因子濃縮製剤 (RCG-11) の臨床試験成績. 基礎と臨床, 26, 1109 - 1129, 1992.
- 12) 青木延雄、岩永貞昭編：凝固・線溶・キニン, 中外医学社, 127-139, 1979.
- 13) 吉岡章, 他：過去に治療歴のない血友病 A 患者に対する血漿由来血液凝固第VIII因子製剤 (クロスエイトM) の安全性と有効性の臨床評価. *日本血栓止血学会誌*, 17,682-694,2006

2 その他の参考文献

- a) Piszkiwicz, D., et al.: Inactivation and removal of human immunodeficiency viruses in monoclonal purified antihemophilic factor (human)(Hemofil M). *Thromb. Research*. 55, 627 - 634, 1989.
- b) T. Murozuka., et al.: Removal and Inactivation of Hepatitis B Virus from Contaminated Pooled Plasma in a Large-Scale Manufacturing Process for Factor VIII and Human Serum Albumin. *Vox Sang.* 76, 181 - 186, 1999.

- c) 古田求, 他: モノクローナル抗体カラム法で製造された高純度第Ⅷ因子製剤 (クロスエイト M) 中の第Ⅷ因子の生化学的性質. 日本輸血学会雑誌, **38**, 51 - 57, 1992.
- d) 高松純樹, 他: 献血血漿由来モノクローナル抗体精製凝固第Ⅷ因子製剤(RCG-11)により小脳腫瘍摘出術を施行した重症血友病 A. 日本血栓止血学会誌, **3**, 57 - 62, 1992.
- e) 藤巻道男, 他編集: 血友病の診療. 血液製剤調査機構発行, 克誠堂出版, 1993.
- f) 福井弘編集: 血友病 第Ⅷ, 第Ⅸ因子および von willebrand 因子の構造とその異常. 西村書店, 1993.
- g) 特集: 血友病. Biomedical Perspectives, **4**(2), 1995.

XII. 参考資料

1 主な外国での発売状況

該当しない

2 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料