

＊ ＊ 2012年10月改訂（第12版）

＊ 2011年11月改訂（第11版）

貯 法：凍結を避けて30℃以下で保存すること。

有効期間：国家検定合格の日から2年間

（最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱
に表示してある。）

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

血漿分画製剤

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

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」

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

本剤は、献血による貴重な血液を原料としている。採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査、製造工程におけるウイルス除去・不活化等の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できない。疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること（「使用上の注意」の項参照）。

＊【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含む。

成 分		250単位 製剤	500単位 製剤	1000単位 製剤	備 考
有効成分	人血液凝固第Ⅷ因子	250単位	500単位	1000単位	採血国：日本 採血方法：献血
添加物	塩化ナトリウム	88mg	88mg	88mg	—
	塩化カルシウム	6mg	6mg	6mg	—
	マクロゴール4000	10mg	10mg	10mg	—
	人血清アルブミン	100mg	100mg	100mg	採血国：日本 採血方法：献血
	L-ヒスチジン	78mg	78mg	78mg	—
	塩酸	適量	適量	適量	—
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	—
添付溶解液	「日局」注射用水	10mL	10mL	10mL	—

本剤は製造工程の一部であるイムノアフィニティークロマトグラフィー工程でマウスモノクローナル抗体を固定化した樹脂を用いている。

2. 製剤の性状

外観は白色～微黄色の乾燥製剤であり、添付の溶解液で溶解した場合、無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

pH：6.5～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1.2

【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。

【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5 mL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5 mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 溶血性・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。〕

2. 重要な基本的注意

＜患者への説明＞

本剤の使用にあたっては疾病の治療における必要性和ともに、本剤は採血から製品化にいたるまで、感染症の伝播を防止するための種々の安全対策を講じているが、ヒトの血液を原料とすることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないことを患者に説明し、患者の理解を得よう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる血液は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）、ヒトTリンパ球指向性ウイルス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カ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¹⁾。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。

3. 副作用

申請時の臨床試験において血友病A患者16例のうち止血効果判定の得られなかった1例を除いた15例に対し、6カ月間212回の出血エピソードに本剤が306回投与されたが、観察期間中副作用は認められなかった²⁾。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状（頻度不明）：

アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用の種類	頻度不明
過敏症 ^{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. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕

6. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 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。

7. その他

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。

【薬物動態】

血友病A患者6例に本剤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平均64.5%、血中半減期は平均15.1時間であった。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%、血中半減期は平均15.3時間であった²⁾。

【臨床成績】

<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カ月間212回の出血エピソードに本剤が306回投与された。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有効率は有効以上で92.9%、やや有効以上で100%であった²⁾。

1 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						

【薬効薬理】

1. 作用機序

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³⁾。

2. 薬理作用

本剤をin vitroで第Ⅷ因子欠乏血漿に添加すると、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が短縮し、凝固能補正効果が認められた。

【取扱い上の注意】

<記録の保存>

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合はその名称（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。

【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

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 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。2006, 17, 682-694.
- 2) 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。1992, 26, 1109-1129.
- 3) 青木延雄, 岩永貞昭編：凝固・線溶・キニン。中外医学社。1979.

** 2. 文献請求先

一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室
〒105-6107 東京都港区浜松町2-4-1
電話 0120-853-560

** 製造販売元

一般社団法人
日本血液製剤機構 東京都港区浜松町2-4-1

** 販売

日本赤十字社 Japanese Red Cross Society 東京都港区芝大門1-1-3