

**2021年1月改訂（第2版）

*2020年12月改訂

貯 法：30℃以下に凍結を避けて保存

有効期間：2年6カ月

	250単位	500単位	1000単位
承認番号	22500.AMX00859	22500.AMX00860	22500.AMX00861
販売開始	2013年8月	2013年8月	2013年8月

血漿分画製剤 献血

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

特定生物由来製品、処方箋医薬品[※]

クロスエイトMC 静注用 250単位

クロスエイトMC 静注用 500単位

クロスエイトMC 静注用 1000単位

CROSS EIGHT MC for I.V. 250units, 500units, 1000units

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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。

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	クロスエイトMC静注用			
	250単位	500単位	1000単位	
有効成分 〔1バイアル中〕	人血液凝固第Ⅷ因子	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位
添加剤 〔1バイアル中〕	塩化ナトリウム	44mg		
	塩化カルシウム水和物	3mg		
	マクロゴール4000	5mg		
	人血清アルブミン	50mg		
	L-ヒスチジン	39mg		
	塩酸	適量		
添付 溶解液	「日局」注射用水	5mL		
備考	人血液凝固第Ⅷ因子は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区分：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、採血の区分：献血)			

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。

3.2 製剤の性状

販売名	クロスエイトMC静注用		
	250単位	500単位	1000単位
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	約1.2（生理食塩液に対する比）		

4. 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。

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液5mL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国際単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

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、理解を得よう努めること。

*8.2 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）検査に適合したものである。さらに、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。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、添加剤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不活化・除去したうえ、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不活化・除去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。

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ーイツフェルト・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。

8.3 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。

8.4 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否定できないので観察を十分に行うこと。[9.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[8.4 参照]

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]

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発熱、蕁麻疹、顔面潮紅等
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

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又は混濁してい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、1分間に5mLを超えない速度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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

* 16. 薬物動態

16.1 血中濃度

血友病A患者6例にクロスエイトM[®] 50国際単位/kgを目標として静脈内に投与した時、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⁾。
注) クロスエイトMは本剤と有効成分が同一で、各添加剤の含量及び溶解液量が倍量の製剤である。クロスエイトMCはクロスエイトMの剤形追加として申請し、承認された製剤である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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クロスエイトMが306回静脈内に投与された。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。観察期間中、全15例に副作用は認められなかった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						

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、出血傾向を抑制する。

18.2 血液凝固反応

クロスエイトM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。

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。

22. 包装

〈クロスエイトMC静注用250単位〉

1バイアル [溶解液 (「日局」注射用水 5 mL) 付]

〈クロスエイトMC静注用500単位〉

1バイアル [溶解液 (「日局」注射用水 5 mL) 付]

〈クロスエイトMC静注用1000単位〉

1バイアル [溶解液 (「日局」注射用水 5 mL) 付]

23. 主要文献

- 1) 吉岡 章 他：日本血栓止血学会誌 2006；17 (6)：682-694.
- 2) 藤巻道男 他：基礎と臨床 1992；26 (3)：1109-1129.

** 24. 文献請求先及び問い合わせ先

一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1
電話 0120-853-560

26. 製造販売業者等

** 26.1 製造販売元

一般社団法人 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

この製品は献血血液から製造されています。

**

製造販売元

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

R008