



血漿分画製剤
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

薬価基準収載

コンファクト®F 静注用 **250単位**
500単位
1000単位

献血

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）

Confact®F I.V. Injection 250 units, 500 units, 1000 units

目次

1	開発の経緯	3
2	特徴	4
	コンファクト [®] F静注用250単位、500単位、1000単位の特徴	4
	製造方法	5
	ウイルス安全対策	6
	溶解方法	10
3	製品情報(ドラッグインフォメーション)	11
	3. 組成・性状	11
	4. 効能・効果	12
	6. 用法・用量	12
	8. 重要な基本的注意	13
	9. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
	11. 副作用	14
	14. 適用上の注意	15
4	臨床成績	16
	① 国内第Ⅱ相試験(血友病A患者に対する長期多回投与試験)	16
	② 国内第Ⅱ相試験(von Willebrand病患者に対する多回投与試験)	18
5	薬物動態	20
	生体内回収率及び血中半減期	20
	分布	21
	代謝	22
	排泄	23
6	薬効薬理	24
	作用部位・作用機序	24
	非臨床試験	24

7	安全性薬理試験及び毒性試験	25
	安全性薬理試験	25
	毒性試験	25
8	製剤学的事項	26
	製剤の各種条件下における安定性	26
	溶解後の安定性	26
	他剤との配合変化(物理化学的变化)	26
9	取扱い上の注意	27
	取扱い上の注意	27
	有効期間	27
	貯法・保存条件	27
10	包装	27
11	関連情報	28
	承認番号等	28
	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	28
12	主要文献	29
13	製造販売業者及び販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	30
	製造販売元	30
	プロモーション提携	30
	文献請求先及び問い合わせ先	30
14	作成又は改訂年月	30

1 開発の経緯

血友病A患者の止血管理は、1979年に第Ⅷ因子濃縮製剤（乾燥濃縮抗血友病人グロブリン）が開発されたことにより大量投与が可能となり、改善がなされた¹⁾²⁾³⁾。また、1983年2月には血友病患者の家庭療法が認められ、出血の早期治療ができるようになった。

コンファクト[®]F（開発名：CP-8）は、従来の乾燥濃縮抗血友病人グロブリンに加熱処理を施すことにより、製剤中に混入している可能性のあるウイルスに対する不活化効果を期待した製剤として開発され⁴⁾、1985年7月に承認を取得した。

その後、ウイルス感染に対するさらなる安全性の確保、及び製剤中に含まれる夾雑たん白質等が患者の免疫系に影響を及ぼす可能性が指摘され、さらに高純度化した製剤が望まれるようになった⁵⁾。このため、コンファクト[®]Fは、従来の加熱処理に加え、イオン交換精製工程、ウイルス除去膜濾過工程を導入し、製剤の高純度化と安全性のさらなる向上を図った製剤（開発名：EP-8）⁶⁾⁷⁾として、1990年9月に製造方法一部変更の承認を取得した。

また、コンファクト[®]Fはvon Willebrand因子マルチマーを正常人血漿と同等に保持しており、von Willebrand病に対して出血症状の改善作用を示すことが確認され、1993年8月に効能・効果一部変更の承認を取得した。

その後、平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更承認を2009年6月に取得し、新販売名を「コンファクト[®]F注射用250」「コンファクト[®]F注射用500」「コンファクト[®]F注射用1000」とした。

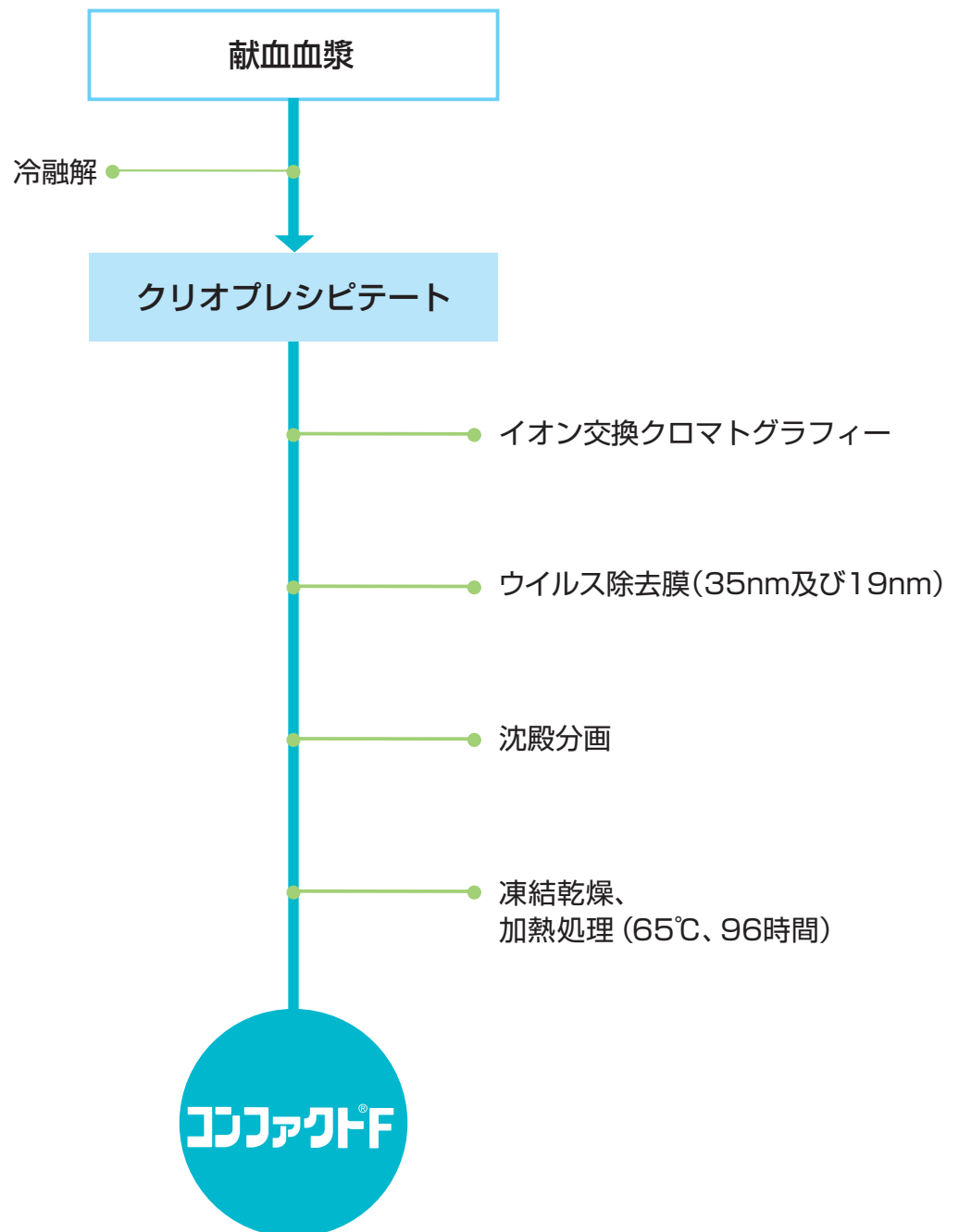
2022年1月には、有効成分の濃度を2倍に高濃度化した剤形を開発し、剤形追加に係る医薬品製造販売承認を取得した（販売名：「コンファクト[®]F静注用250単位」「コンファクト[®]F静注用500単位」「コンファクト[®]F静注用1000単位」）。

2 特徴

コファクト[®]F 静注用 250単位 500単位 1000単位 の特徴

- ① 国内献血由来血漿を原料として製造している。
- ② イオン交換クロマトグラフィー処理により夾雑たん白質を除去している⁶⁾。
- ③ 65℃96時間の乾燥加熱処理、ウイルス除去膜処理(35nm及び19nm)によりウイルスを除去・不活化している。
- ④ von Willebrand因子マルチマーを正常人血漿と同様に保持している⁸⁾。
(24頁参照)
- ⑤ 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抗体及び抗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。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(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。
- ⑥ 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)が起こることがある。
主な副作用として、発熱、蕁麻疹、顔面潮紅、悪心、嘔吐、腹痛、倦怠感、違和感、頭痛、血管痛、溶血性貧血、血圧上昇、悪寒、腰痛、結膜の充血、インヒビター発生(いずれも頻度不明)が起こることがある。
(電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照)

製造方法



ウイルス安全対策

概要

本剤の製品化にあたっては、ウイルス等感染因子の混入を防ぐため、次のステップで安全対策を実施している。

日本赤十字血液センター

問診・採血・検査

① 問診

原材料となる献血の採取前に問診を行い、感染症罹患／既往歴、海外渡航歴、輸血／移植歴等を確認し、HIV、肝炎ウイルス、異常プリオン等感染因子の混入を制限する。

② 各種検査

ALTや抗原・抗体検査（HBs抗原、抗HBc抗体、抗HCV抗体、抗HIV-1/2抗体、抗HTLV-1抗体、梅毒トレポネーマ抗体、ヒトパルボウイルスB19抗原）を行い、各種病原体の混入リスクを低減する。

③ 核酸増幅検査（個別NAT）

個別の試験血漿でNAT（HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA）を実施し、ウイルスの混入リスクをさらに低減する。

貯留保管

④ 貯留保管

検査に合格した血漿はすぐに使用せず、一定期間保管する。この間に、供血者自身の感染疑いが生じた場合、又は血液製剤の投与によりウイルス感染の疑いが出た場合は、その供血者から採取された血漿は原料から排除される。

KMバイオロジクス

プールした
試験血漿検査

① プールした試験血漿※¹の核酸増幅検査（NAT）

プールした試験血漿でNAT（HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA）を実施し、各ウイルスの混入リスクを低減する。

製造開始時

② プールした原料血漿※²の核酸増幅検査（NAT）

原料血漿投入直後にNAT（HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA）を実施する。

ウイルス除去膜
（35nm及び19nm）

③ ウイルス除去膜（35nm及び19nm）によるウイルス除去

乾燥加熱（65℃ 96時間）

④ 乾燥加熱（65℃ 96時間）処理によるウイルス不活化

最終製品

⑤ 核酸増幅検査（NAT）

再度、NAT（HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNA）を実施し、最終製品において検出されないことを確認する。

※¹ 日本赤十字社から血漿を受入後、KMバイオロジクス株式会社で一定人数分の血漿を集めたもので実施

※² KMバイオロジクス株式会社の製造工程において、規定量の血漿を製造タンクにプールしたもので実施

核酸増幅検査(NAT)

- NATは、ウイルスを構成する核酸(DNA又はRNA)の一部を多量に増幅し、ウイルスの有無を検出する検査である。ウイルスに対する抗体が体内に産出される前に、微量のウイルスを検出しウィンドウ期^{※1}を短縮できる高感度の検査である。
- 本剤については、原料血漿、製造開始時(プールした原料血漿)、最終製品の3段階で5種のウイルス(HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA、HAV-RNA及びヒトパルボウイルスB19-DNA)のNATを実施している。
- 原料血漿のNATによるスクリーニングで、製造へ投入する前の段階で感染性のある血漿の混入リスクを低減する。

※1 感染してから抗原や抗体が検出できる量になる前の期間

NATの実施状況

	原料血漿		プールした原料血漿 ^{※4}	最終製品
	個別 ^{※2}	プールした試験血漿 ^{※3}		
HBV-DNA	○		○	○
HCV-RNA	○		○	○
HIV-RNA	○		○	○
HAV-RNA		○	○	○
ヒトパルボウイルスB19-DNA		○	○	○

※2 日本赤十字社で献血者1人分の血液ごとに実施

※3 日本赤十字社から血漿を受入後、KMバイオロジクス株式会社で一定人数分の血漿を集めたもので実施

※4 KMバイオロジクス株式会社の製造工程において、規定量の血漿を製造タンクにプールしたもので実施

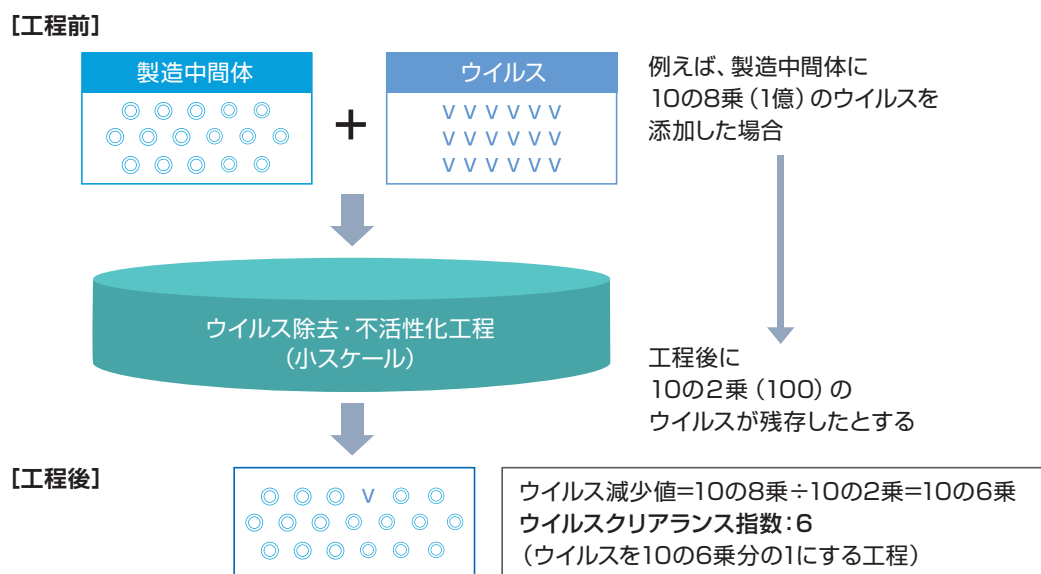
ウイルスクリアランス試験

血漿分画製剤のウイルス等安全対策の1つに製造工程におけるウイルスの除去及び不活化があるが、この除去及び不活化の効果を評価する試験をウイルスクリアランス試験という。

実験室において、対象となる工程を縮小した模擬工程に実際にウイルスを添加し、どの程度のウイルスが除去や不活化されるのかを評価する。算出されたウイルスの減少値を対数で表したものをウイルスクリアランス指数という。

個々の製造工程で得られたウイルスクリアランス指数を合計したものを総ウイルスクリアランス指数という。

■ 試験実施例



特徴

本邦では、血漿分画製剤のウイルス安全対策に関して以下の通知が出されている。

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」(平成15年11月07日)(薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号)(厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知)

■ 以下本文より一部抜粋

1. 血漿分画製剤(以下「製剤」という。)の製造前には、生物由来原料基準(平成15年厚生労働省令第210号)第2の2の(6)の規定に則り、その原血漿について、ウイルス(HBV、HCV及びHIVをいう。以下同じ。)のNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。

2. 副作用等の報告(薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の4の2第1項及び第2項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。)等からの遡及調査に伴い、製剤(ロット)の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量(理論的な上限値を含む。)が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。

なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している50プールのNAT^{*}により陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数(ウイルス力価の減少度を対数(log₁₀値)で表したものをいう。以下同じ。)が9以上である製剤(ロット)については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成15年度第3回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないものとする。

3. 2の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

(1)ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。

さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(昭和31年法律第160号)の第7条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が9未満である製剤については、早期にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

(2)原料のプールを製造した際の検査

原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mLの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

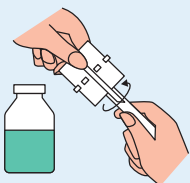
KMバイオロジクス株式会社の血漿分画製剤は上記の通知に対応し、核酸増幅検査(NAT)、ウイルスクリアランス試験を実施している。本剤は、HBV、HCVのモデルウイルスとHIVに対して、総ウイルスクリアランス指数9以上を満たしているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

※現在、日本赤十字社ではプールを実施せずドナー1人ごとに調べる個別NATを実施している。

溶解方法

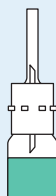
1

溶解液注入針のキャップを外す。



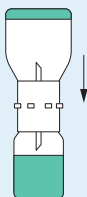
2

まず、溶解液バイアルのゴム栓を消毒した後その中央部分に注入針を真直ぐ刺入する。



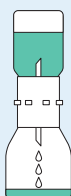
3

次にコンファクトFバイアルのゴム栓を消毒した後、必ずゴム栓中央部分に真直ぐ刺入する。



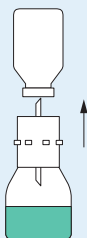
4

上下を反対にする。



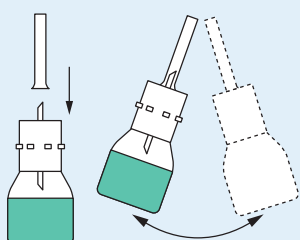
5

溶解液注入後、溶解液注入針をコンファクトFバイアル側に残したまま、空の溶解液瓶を抜取る。



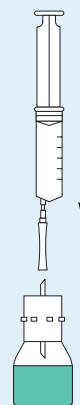
6

キャップをはめ、振り子を振るよう左右にゆっくりと振盪し、できるだけ泡立てないようにして完全に溶解する。



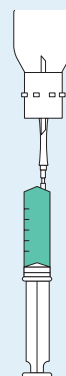
7

キャップを外したのち、フィルトランをシリンジに付け、コンファクトF容量分、シリンジを引きそのまま溶解液注入針針部に深く差し込み、押子を押し込む。



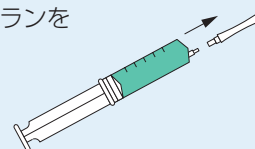
8

コンファクトFバイアルを倒立させ、シリンジにコンファクトFを取り出す。



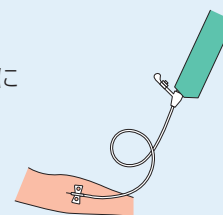
9

シリンジからフィルトランを抜取る。



10

P.S.V セット又は注射針に接続し注射する。



3 製品情報(ドラッグインフォメーション)

注意事項等情報の改訂に十分にご留意ください。

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト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、ヒト血液を原材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

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、1バイアル中の組成は下記のとおりである。

販 売 名	コンファクトF静注用250単位	コンファクトF静注用500単位	コンファクトF静注用1000単位
有効成分	血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ:Cとして)250国際単位 von Willebrand因子 (RCofとして)600国際単位	血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ:Cとして)500国際単位 von Willebrand因子 (RCofとして)1200国際単位	血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ:Cとして)1000国際単位 von Willebrand因子 (RCofとして)2400国際単位
添 加 剤	人血清アルブミン 100mg グリシン 75mg 塩化ナトリウム 17.5mg クエン酸ナトリウム水和物 14.7mg L-ヒスチジン 19.5mg マクロゴール4000 2.5mg ポリソルベート80 1.5mg pH調節剤 適量	人血清アルブミン 200mg グリシン 150mg 塩化ナトリウム 35mg クエン酸ナトリウム水和物 29.4mg L-ヒスチジン 39mg マクロゴール4000 5mg ポリソルベート80 3mg pH調節剤 適量	人血清アルブミン 400mg グリシン 300mg 塩化ナトリウム 70mg クエン酸ナトリウム水和物 58.8mg L-ヒスチジン 78mg マクロゴール4000 10mg ポリソルベート80 6mg pH調節剤 適量
添付溶剤	日本薬局方注射用水 5mL	日本薬局方注射用水 10mL	日本薬局方注射用水 20mL

本剤の有効成分である血液凝固第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子並びに添加剤の人血清アルブミンは、ヒトの血液(採血国:日本、採血方法:献血)を原材料としている。また、添加剤の人血清アルブミンの製造工程でブタ由来成分(ヘパリン)を使用している。

3.2 製剤の性状

販 売 名	コンファクトF静注用250単位	コンファクトF静注用500単位	コンファクトF静注用1000単位
性 状	本剤は白色ないし淡黄色の乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき、1 mL中に血液凝固第Ⅷ因子50国際単位を含有する無色ないし淡黄色のほとんど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 液対比)	約1～2		

4. 効能・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。
- von Willebrand病患者に対し、血漿中のvon Willebrand因子を補い、その出血傾向を抑制する。

6. 用法・用量

〈効能共通〉

本剤250国際単位あたり添付の溶剤(日局注射用水)5mLで溶解し、緩徐に静脈内に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。

〈血友病A〉

通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ：C)で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。

〈von Willebrand病〉

通常1回にリストセチンコファクター活性(RCof)で750～6,000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、本剤の製造に際しては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ものの、ヒトの血液を原材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又はその家族等に対して説明し、その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抗体及び抗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。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(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ウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、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。[9.1.2、9.1.3、9.5参照]
- 8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を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行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.3 大量投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。
- 8.4 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子及びvon Willebrand因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。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血液凝固第Ⅷ因子の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。
- 8.5 本剤は、抗A抗B血液型抗体を有する。したがって血液型がO型でない患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。
- 8.6 本剤にはフィブリノゲンが含まれているので、投与により血中のフィブリノゲン濃度が過度に上昇するおそれがある。

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 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。

9.1.2 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。[8.2.1 参照]

9.1.3 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。[8.2.1 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 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類\頻度	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、違和感、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、インヒビター発生

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 【溶解方法】に従い、溶解すること。

14.1.2 製剤を溶解する際は、振り子を振るように左右にゆっくりと振とうし、できるだけ泡立てないように注意すること。

14.1.3 他の製剤と混注しないこと。

14.1.4 溶解時に浮遊物が認められることがあるので、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。

14.1.5 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.1.6 使用後の残液は再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 ろ過後に沈殿、浮遊物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、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 患者が家庭で保管する場合、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6か月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.3.2 子供の手の届かない所へ保管すること。

14.3.3 使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。

4 臨床成績

① 国内第Ⅱ相試験（血友病A患者に対する長期多回投与試験）⁹⁾

9) 安部英 他：臨床と研究, 62 (11), 3640-59, 1985(承認時評価資料)より改変
本研究は一般財団法人化学及血清療法研究所(現KMバイオロジクス株式会社)の資金により行われた。

1. 試験概要

多施設共同非盲検非対照試験

- 目的：コンファクト[®]F(開発名:CP-8)の血友病A患者に対する止血効果及び肝炎、免疫異常、インヒビター発生等の副作用をコンファクト[®]Fの長期多回投与により検討した。
- 対象：全国17施設における血友病A患者65症例（967出血）
- 投与方法：コンファクト[®]F(開発名:CP-8)を注射用蒸留水で第Ⅷ因子活性として25単位/mL^{注)}の割合に溶解し、500単位当たり10分の速さで静注により長期多回投与した。
注) 一部本剤(コンファクト[®]F静注用)の承認された用法・用量と異なる投与方法を含むが、承認時評価資料の記載に基づき掲載している。
本臨床試験に使用された製剤(開発名:CP-8)と、本剤(コンファクト[®]F静注用:高濃度品)では有効成分濃度が異なる。
- 評価項目：出血症状、止血効果、副作用、各種臨床検査値 等

● 止血効果

各主治医が臨床的総合判断により、下記の止血効果判定基準を用いて、著効、有効、やや有効、無効、悪化と判定した。

著効	完全に止血
有効	ほとんど止血
やや有効	出血は明らかに減少した
無効	不変
悪化	悪化した

● 安全性

コンファクト[®]F(開発名:CP-8)投与ごとに観察し、副作用と考えられるものが見られた場合は、その所見と臨床経過、治療及び効果を記録した。

6.用法・用量

〈効能共通〉

本剤250国際単位あたり添付の溶剤(日局注射用水)5mLで溶解し、緩徐に静脈内に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。

〈血友病A〉

通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)で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。

〈von Willebrand病〉

通常1回にリストセチンコファクター活性(RCof)で750～6,000国際単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

臨床成績

2. 患者背景

症例数	65症例
平均年齢(範囲)	21.4歳(1~68歳)
平均体重(範囲)	47.0kg(10~81kg)

●出血症状

出血回数	967回
出血部位別出血回数	
関節出血	778回(80.5%)
筋肉出血	101回(10.4%)
皮下血腫	38回(3.9%)
抜歯、歯肉出血	16回(1.7%)
血尿	8回(0.8%)
外傷性出血	13回(1.3%)
手術	—
その他	13回(1.3%)
投与総回数	1,377回
単回投与	738回(76.3%)
複数回投与	229回(23.7%)

血友病A患者65症例につき出血時にコンファクト[®]F(開発名:CP-8)を投与し、その止血効果を判定した。約6ヵ月間の成績では出血総回数967回、投与総回数1,377回であった。患者1人当たりの月平均投与量は約2,600単位であった。

全出血エピソードのうち738/967(76.3%)に対しては単回投与が行われ、229/967(23.7%)には一回の出血に対し複数回の投与が必要であったが、10回以上の投与が必要なものも全投与例で3症例あった。

3. 止血効果

著効64.2%(621/967)、有効29.3%(283/967)で、著効と有効をあわせた有効率は93.5%(904/967)であった。

著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	有効率
621	283	62	1	—	967	93.5%

4. 安全性

副作用は65症例(のべ1,377回投与)中3症例に8件認められた。その内訳は発疹、蕁麻疹、悪心、四肢脱力感、気分不快、しびれ、血色不良、冷感が各0.07%(1/1,377回投与)であった。本試験において、重篤な副作用は認められなかった。

② 国内第Ⅱ相試験 (von Willebrand病患者に対する多回投与試験)¹⁰⁾

10) 斎藤英彦他：基礎と臨床, 27 (2), 579-600, 1993 (承認時評価資料) より改変
本研究は一般財団法人化学及血清療法研究所 (現KMバイオロジクス株式会社) の資金により行われた。

1. 試験概要

多施設共同非盲検非対照試験

- 目的：von Willebrand病患者に対する補充療法剤として、コンファクト[®]F (開発名：EP-8) の有効性、安全性及び有用性を評価するために、止血効果と副作用の検討を行った。
- 対象：全国11施設におけるvon Willebrand病患者14症例 (63出血)
- 投与方法：コンファクト[®]F (開発名：EP-8) を注射用水にて溶解し、出血症状に応じてRCofを目標レベルまで上げるために必要な投与量を緩徐に静注した。
- 評価項目：出血症状、止血効果、副作用、各種臨床検査値 等

● 止血効果

下記の止血判定基準を用いて、著効、有効、やや有効、無効、悪化と判定した。

著効	完全に止血
有効	ほとんど止血
やや有効	出血は明らかに減少した
無効	不変
悪化	悪化した

● 安全性

コンファクト[®]F (開発名：EP-8) 投与ごとに副作用発生の有無を調べ、副作用と考えられるものがみられた場合は、その経過と治療を記録した。

臨床成績

2. 患者背景

症例数	14症例
性別	男性5症例、女性9症例
病型	
I	4症例(14回)
IIA	7症例(40回)
IIB	2症例(3回)
III	1症例(6回)
平均年齢(範囲)	20.4歳(3~58歳)
平均体重(範囲)	47.0kg(13.9~80.9kg)

●出血症状

出血回数	63回
出血部位別出血回数	
病型I	
鼻出血	12回
筋肉内出血	1回
分娩	1回
病型IIA	
関節内出血	20回
口腔内出血	10回
筋肉出血	4回
鼻出血	2回
抜歯	2回
性器出血	2回
病型IIB	
抜歯	2回
鼻出血	1回
病型III	
鼻出血	6回
投与総回数	83回
単回投与	50回(79.4%)
2回投与	9回(14.3%)
3回投与	1回(1.6%)
4回投与	3回(4.8%)

3. 止血効果

著効(48/63)と有効(14/63)をあわせた有効率は98.4%(62/63)であった。

4. 安全性

本試験において、副作用は認められなかった。

5 薬物動態

生体内回収率及び血中半減期^{9) 10)}

血友病A患者36症例及びvon Willebrand病患者16症例を対象とした臨床試験において、コンファクト[®]Fの生体内回収率、血中半減期は次のとおりであった。

病 型	症例数	パラメーター	生体内回収率(%)	血中半減期(時間)
血友病A	36	FⅧ:C	77.4	11.6
von Willebrand 病	16	RCof	121.3	17.0
	I 型		114.5	25.6
	II A型		132.1	16.1
	II B型		101.5	16.4
	III 型		106.6	14.8

血友病A⁹⁾

対象：重症又は中等症男性血友病A患者36症例

方法：コンファクト[®]F(開発名:CP-8)を注射用蒸留水で第Ⅷ因子活性として25単位/mL^{注)}の割合に溶解し、500単位当たり10分の速さで静注し、投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び24時間後の血中血液凝固因子活性を測定し、活性上昇期待値と比較し、生体内回収率を算出した。

注) 一部本剤(コンファクト[®]F静注用)の承認された用法・用量と異なる投与方法を含むが、承認時評価資料の記載に基づき掲載している。
本臨床試験に使用された製剤(開発名:CP-8)と、本剤(コンファクト[®]F静注用:高濃度品)では有効成分濃度が異なる。

von Willebrand病¹⁰⁾

対象：von Willebrand病患者16症例(病型I:2症例、病型IIA:9症例(うち女性4症例)、病型IIB:2症例(うち女性2症例)、病型III:3症例(うち女性2症例))

方法：コンファクト[®]F(開発名:EP-8)を注射用水にて溶解し、RCofとして50U/kgを目安として(実投与量29.8～89.0U/kg)を非出血時に10分以上かけて1回静脈内投与し、投与後1、2、4、8及び24時間後のRCofを測定し、生体内回収率及び血中半減期を算出した。

6.用法・用量

〈効能共通〉

本剤250国際単位あたり添付の溶剤(日局注射用水)5mLで溶解し、緩徐に静脈内に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。

〈血友病A〉

通常1回に血液凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ:C)で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。

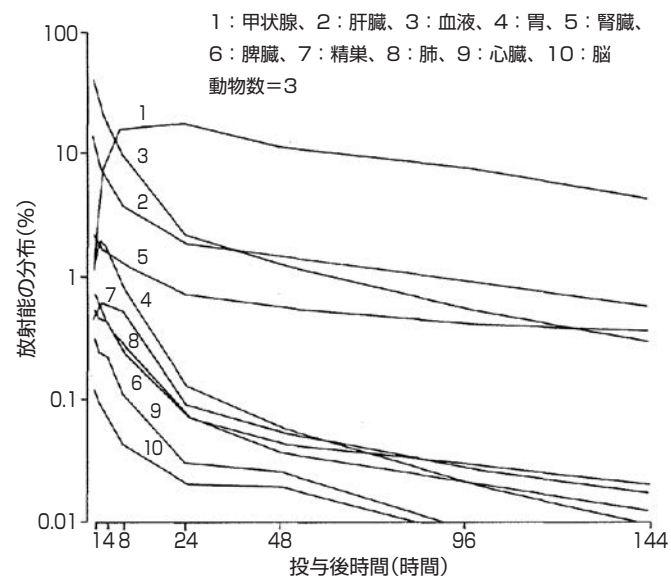
〈von Willebrand病〉

通常1回にリストセチンコファクター活性(RCof)で750～6,000国際単位を投与するが、年齢、症状に応じて適宜増減する。

分布(ラット)¹¹⁾

^{125}I で標識したコンファクト[®]F(開発名:EP-8)をラットに投与し、1-144時間後までの血液ならびに臓器の放射能を測定した。放射能は肝臓、腎臓及び甲状腺を中心とした各臓器に分布したが、甲状腺以外の臓器では経時的に減少し、特定の臓器への蓄積傾向は認められなかった。甲状腺における放射能の高値は遊離ヨウ素の生理的な取り込みによるものと考えられた。

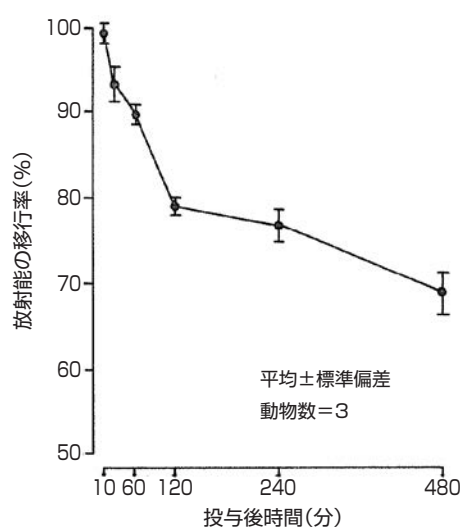
■ 血液及び臓器中への放射能分布



代謝(ラット)¹¹⁾

¹²⁵Iで標識したコンファクト®F(開発名:EP-8)をラットに投与し、8時間後まで経時的に、血漿中の放射能のTCA沈殿画分への移行率を求めた。10分後には99.5%移行したが、経時的に減少し、8時間後には69.1%となり、コンファクト®Fが体内で代謝作用を受け、低分子に分解されることが示唆された。

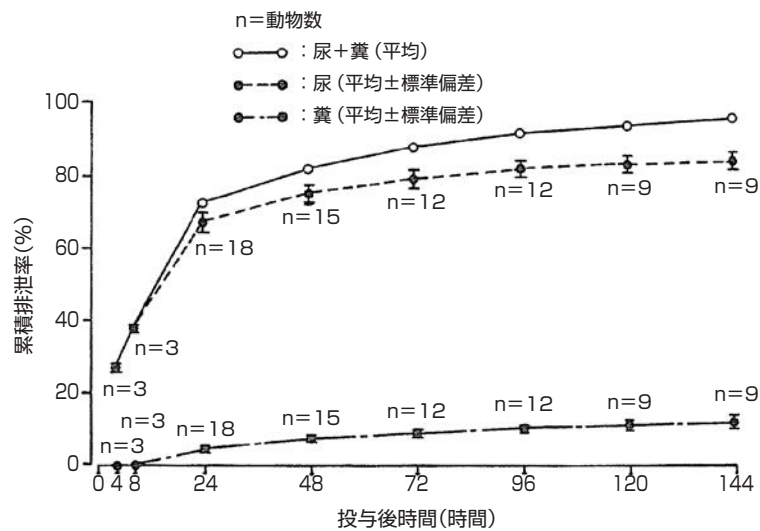
■ 血漿中放射能の10%TCA沈殿画分移行率



排泄(ラット)¹¹⁾

¹²⁵Iで標識したコンファクト®F(開発名：EP-8)をラットに投与し、144時間後まで経時的に採取した尿、糞中の放射能を測定した。放射能は主に尿中に排泄され、24時間までの排泄量は尿及び糞中にそれぞれ67.3%、4.9%であり、144時間後までの合計排泄量は95.6%に達した。

■ 尿及び糞中への累積排泄率



6 薬効薬理

作用部位・作用機序

血漿中の血液凝固第VIII因子及びvon Willebrand因子を補い、出血傾向を抑制する。

非臨床試験

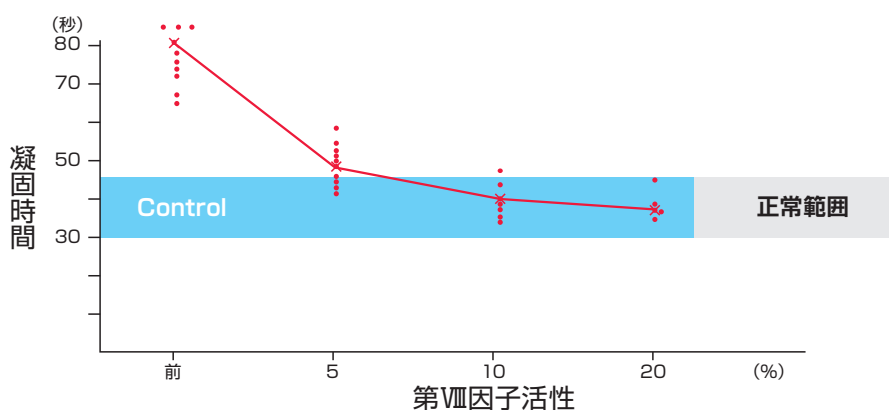
① 血友病Aに対する凝固補正(*in vitro*)¹²⁾

重症血友病A患者血漿(FⅧ：Cが1%以下)にコンファクト[®]F(開発名：CP-8)を種々の濃度で添加し、患者血漿の凝固能に及ぼす補正効果について、APTT(Activated Partial Thromboplastin Time；活性化部分トロンボプラスチン時間)

法により検討した。

APTTは、クロテックⅡ(ハイランド社)を用いて測定した。

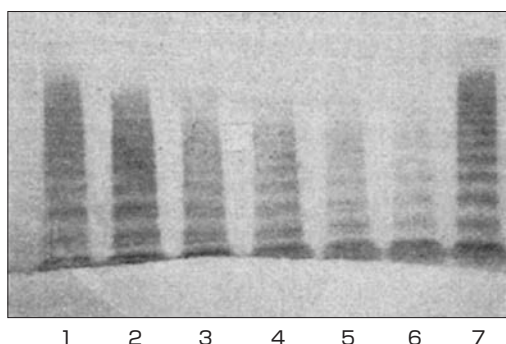
結果は図に示したとおり、FⅧ：Cを5%上昇させると10例中4例が正常域である45秒以下に補正され、10%に上昇させると10例中9例、20%まで上昇させると10例全例が補正された。



② von Willebrand病に対する凝固補正(*in vitro*)⁸⁾

8) 領田 博之 他：基礎と臨床, 26 (6), 2461-7, 1992(承認時評価資料)
本論文の著者は、財団法人化学及血清療法研究所(現KMバイオロジクス株式会社)の社員である。

市販von Willebrand因子欠乏血漿やvon Willebrand病患者血漿にコンファクト[®]F(開発名：EP-8)を種々の濃度に添加し、リストセチンコファクター活性(RCof)を測定し、VWFマルチマー分析を実施した。その結果、コンファクト[®]Fは*in vitro*で添加量に応じてRCof、VWFマルチマーが補正されることが確認された。



- 1, 7：正常血漿
- 2：100%RCof補正後
- 3：75%RCof補正後
- 4：50%RCof補正後
- 5：25%RCof補正後
- 6：補正前市販von Willebrand因子欠乏血漿

7 安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験(イヌ)¹²⁾

ビーグル犬を用いて、コンファクト[®]F(開発名:CP-8)の呼吸・循環器系に及ぼす作用について検討した結果、呼吸数、血圧及び心拍数に特記すべき作用は認められなかった。

毒性試験(マウス、ラット)

単回投与毒性試験¹³⁾

コンファクト[®]F(開発名:CP-8)をマウス、ラットに投与可能な最大量まで投与し、14日間観察した。経口、静脈内、皮下いずれの投与経路においても、死亡例は認められなかった。コンファクト[®]FのLD₅₀値は算出できず、経口、静脈内投与で、50mL/kg超、皮下投与で25mL/kg超であった。

投与経路	投与量 (mL/kg)	マウス死亡数/試験数		ラット死亡数/試験数		LD ₅₀ (mL/kg)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	50	0/10	0/10	0/10	0/10	>50	>50
静脈内	50	0/10	0/10	0/10	0/10	>50	>50
皮下	25	0/10	0/10	0/10	0/10	>25	>25

8 製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性¹⁴⁾

試験項目：性状、含湿度試験、pH試験、たん白質含量試験、凝固性たん白質含量試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、力価試験、リストセチンコファクター活性試験、浸透圧比試験、質量偏差試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、溶解時間、濁度試験、PEG・P80定量試験、VWF抗原定量試験、サイズ排除クロマトグラフィー試験、抗A・抗B・抗D抗体試験、VWFマルチマー解析試験、フィブロンекチン含量試験、SDS-PAGE試験

結果：以下の2条件で保存したとき、いずれも保存期間中は各種試験の規格に適合することを確認した。

- ① 10℃、36ヵ月保存
- ② 10℃、30ヵ月保存後、30℃、6ヵ月保存

なお、本剤の貯法は10℃以下に凍結を避けて保存、有効期間は製造日から3年である。

溶解後の安定性¹⁵⁾

本剤の溶解後の安定性(力価)は下記のとおりである。

保存条件	保存期間	試験結果
室温	24時間	3剤形について1ロットずつ評価し、24時間後までFVIII力価、RCofともに規格に適合していた。またFVIII力価は少なくとも18時間後まで、Rcofは少なくとも6時間後まで初期値の95%以上の活性を維持していることを確認した。

ただし、適用上の注意に記載されているように、一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

なお、使用後の残液は再使用しないこと。

他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤は、他の製剤と混注しないこと。

9 取扱い上の注意

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、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

有効期間

有効期間：製造日から3年

貯法・保存条件

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存

10 包装

包装

〈コンファクトF静注用250単位〉

1バイアル

溶剤：日本薬局方注射用水5mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付

〈コンファクトF静注用500単位〉

1バイアル

溶剤：日本薬局方注射用水10mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付

〈コンファクトF静注用1000単位〉

1バイアル

溶剤：日本薬局方注射用水20mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付

11 関連情報

承認番号等

	250単位製剤	500単位製剤	1000単位製剤
承認番号	30400AMX00017	30400AMX00018	30400AMX00019
承認年月	2022年1月		
薬価収載	2022年6月		
販売開始	2022年6月		

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

1993年8月12日 「効能・効果」、「用法・用量」に von Willebrand病に関する事項を追加
2020年3月25日 「用法・用量」の von Willebrand病に関する事項の変更
2022年1月21日 「用法・用量」の溶解する液量に関する事項の変更

12 主要文献

- 1)一瀬 白帝 他：臨牀と研究, 57(5), 1518-25, 1980
- 2)三上 定昭：日本臨牀, 39(12), 3680-7, 1981
- 3)小島 勢二 他：臨床血液, 25(1), 31-6, 1984
- 4)宮本 誠二 他：基礎と臨床, 19(13), 6467-74, 1985(承認時評価資料)
- 5)池松 正次郎 他：臨床血液, 29(5), 628-34, 1988
- 6)友清 和彦 他：基礎と臨床, 25(1), 265-70, 1991(承認時評価資料)
- 7)友清 和彦 他：基礎と臨床, 25(1), 271-5, 1991(承認時評価資料)
- 8)領田 博之 他：基礎と臨床, 26(6), 2461-7, 1992(承認時評価資料)
- 9)安部 英 他：臨牀と研究, 62(11), 3640-59, 1985(承認時評価資料)
- 10)齋藤 英彦 他：基礎と臨床, 27(2), 579-600, 1993(承認時評価資料)
- 11)松田 純一 他：基礎と臨床, 26(6), 2469-74, 1992(承認時評価資料)
- 12)社内資料：薬理作用に関する資料(承認時評価資料)
- 13)天野 英敏 他：基礎と臨床, 19(2), 1049-54, 1985(承認時評価資料)
- 14)社内資料：長期保存試験(承認時評価資料)
- 15)社内資料：溶解後安定性試験

製造販売元

名称 KMバイオロジクス株式会社

住所 熊本県熊本市北区大窪一丁目6番1号

プロモーション提携

名称 一般社団法人 日本血液製剤機構

住所 東京都港区芝浦3-1-1

文献請求先及び問い合わせ先

名称 KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口

住所 熊本市北区大窪一丁目6番1号

電話 0120-345-724

名称 一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室

住所 東京都港区芝浦3-1-1

電話 0120-853-560

2025年9月改訂

製造販売元
KMバイオロジクス株式会社
熊本市北區大窪一丁目6番1号
[資料請求先]くすり相談窓口☎0120-345-724

プロモーション提携
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1
〈文献請求先及び問い合わせ先〉くすり相談室

MR-COF-002DD
2025年9月改訂
C00104-250905