2025年6月改訂（第15版）　　日本標準商品分類番号：876343

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

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
クロスエイトMC静注用2000単位
クロスエイトMC静注用3000単位

CROSS EIGHT MC for I.V. 250units, 500units, 1000units, 2000units, 3000units

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 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	1バイアル中　人血液凝固第Ⅷ因子250国際単位 1バイアル中　人血液凝固第Ⅷ因子500国際単位 1バイアル中　人血液凝固第Ⅷ因子1000国際単位 1バイアル中　人血液凝固第Ⅷ因子2000国際単位 1バイアル中　人血液凝固第Ⅷ因子3000国際単位			
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 薬価基準収載・ 販売開始年月日	規格	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日 （統一名収載）	販売開始年月日
	250国際単位製剤	2013年3月12日	2013年5月13日	2013年8月6日
	500国際単位製剤			2013年8月2日
	1000国際単位製剤			2013年8月8日
	2000国際単位製剤	2015年7月28日	2015年12月11日	2016年1月27日
	3000国際単位製剤	2020年12月16日	2021年6月18日	2021年6月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般社団法人日本血液製剤機構			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	一般社団法人日本血液製剤機構　くすり相談室 TEL：0120-853-560 医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di/			

本IFは2021年1月改訂のクロスエイトMC静注用250単位･500単位･1000単位の電子添文及び2021年6月改訂のクロスエイトMC静注用2000単位･3000単位の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目…… 7
1．開発の経緯…… 7
2．製品の治療学的特性……7
3．製品の製剤学的特性……7
4．適正使用に関して周知すべき特性……8
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……8
6．ＲＭＰの概要…… 8

Ⅱ．名称に関する項目…… 9
1．販売名…… 9
2．一般名…… 9
3．構造式又は示性式…… 9
4．分子式及び分子量…… 10
5．化学名（命名法）又は本質……10
6．慣用名、別名、略号、記号番号……10

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 11
1．物理化学的性質…… 11
2．有効成分の各種条件下における安定性…… 11
3．有効成分の確認試験法、定量法……11

Ⅳ．製剤に関する項目…… 12
1．剤形……12
2．製剤の組成…… 12
3．添付溶解液の組成及び容量……13
4．力価……13
5．混入する可能性のある夾雑物…… 13
6．製剤の各種条件下における安定性…… 13
7．調製法及び溶解後の安定性……14
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……14
9．溶出性…… 14
10．容器・包装…… 14
11．別途提供される資材類…… 15
12．その他…… 15

Ⅴ．治療に関する項目…… 16
1．効能又は効果…… 16
2．効能又は効果に関連する注意…… 16
3．用法及び用量…… 16
4．用法及び用量に関連する注意…… 19
5．臨床成績……19

Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 22
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 22
2．薬理作用……22

Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 23
1．血中濃度の推移……23
2．薬物速度論的パラメータ…… 23
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 24
4．吸収……24
5．分布……24
6．代謝……24
7．排泄……25
8．トランスポーターに関する情報……25
9．透析等による除去率……25
10．特定の背景を有する患者…… 25
11．その他…… 25

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目…… 26
1．警告内容とその理由……26
2．禁忌内容とその理由……26
3．効能又は効果に関連する注意とその理由… 26
4．用法及び用量に関連する注意とその理由… 26
5．重要な基本的注意とその理由…… 26
6．特定の背景を有する患者に関する注意……29
7．相互作用……30
8．副作用…… 30
9．臨床検査結果に及ぼす影響……31
10．過量投与……31
11．適用上の注意…… 31
12．その他の注意…… 32

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 33
1．薬理試験……33
2．毒性試験……33

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 34
1．規制区分……34
2．有効期間……34
3．包装状態での貯法…… 34
4．取扱い上の注意……34
5．患者向け資材…… 34
6．同一成分・同効薬…… 35
7．国際誕生年月日……35
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 35
9．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……35
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……35
11．再審査期間…… 36
12．投薬期間制限に関する情報……36
13．各種コード…… 36
14．保険給付上の注意…… 36

ⅩⅠ．文献…… 37
1．引用文献……37
2．その他の参考文献…… 37

ⅩⅡ．参考資料…… 38
1．主な外国での発売状況…… 38
2．海外における臨床支援情報……38

ⅩⅢ．備考…… 39
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 39
2．その他の関連資料…… 39

略語表

略語	英名	和名
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEV	Hepatitis E virus	E 型肝炎ウイルス
HIV-1	Human immunodeficiency virus - 1	ヒト免疫不全ウイルス-1
HIV-2	Human immunodeficiency virus - 2	ヒト免疫不全ウイルス-2
HTLV-1	Human T-lymphotropic virus type 1	ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
NAT	Nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
PTT	Partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
S/D 処理	Solvent/Detergent treatment	有機溶媒/界面活性剤処理
vCJD	Variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病
vWF	von Willebrand factor	フォンビルブランド因子

Ⅰ．概要に関する項目

1.開発の経緯

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子は血液凝固第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目的で使用されている。

「クロスエイト M250、同 500、同 1000」は、米国バクスター社から「Hemofil M」の製造技術を導入し、国内の献血者の血漿を原料とした高純度血液凝固第Ⅷ因子製剤として日本赤十字社で開発され、1991 年 8 月に製造承認を取得した。その後、1999 年 4 月に平均孔径 35nm のウイルス除去膜処理（ナノフィルトレーション）を導入し製造方法の一部変更を行い、更に 2005 年 3 月には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 に変更した。

2009 年 6 月には医療事故防止のために、販売名を「クロスエイト M250、同 500、同 1000」から「クロスエイト M 静注用 250 単位、同 500 単位、同 1000 単位」に変更し、同年 7 月、貯法について凍結を避けて 30℃以下での保存が可能となる一部変更承認を取得した。また、製造工程で使用するモノクローナル抗体をウシ由来成分を全く用いずに産生させる培養法によるものに変更し、2009 年 8 月に一部変更承認を取得した。

更に、患者及び医療機関のニーズに応えて小容量化を図ることを目的とし、溶解液の容量を 10mL から 5mL へ変更した製剤を開発し、「クロスエイト M 静注用 250 単位、同 500 単位、同 1000 単位」の剤形追加にかかる医薬品として、「クロスエイト MC 静注用 250 単位、同 500 単位、同 1000 単位」の製造販売承認を 2013 年 3 月に取得した。その後、高単位製剤供給の要望に応えるため 2000 単位製剤、3000 単位製剤の開発に着手した。溶解液の容量が 10mL の「クロスエイト MC 静注用 2000 単位」の製造販売承認を 2015 年 7 月に取得し、2020 年 12 月に溶解液の容量を 10mL から 5mL に変更する一部変更承認を取得した。また、「クロスエイト MC 静注用 3000 単位」の製造販売承認を 2020 年 12 月に取得した。なお、3000 単位製剤も溶解液の容量は 5mL である。

2.製品の治療学的特性

(1) 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。

(2) 重大な副作用として、アナフィラキシーがあらわれることがある。（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8.（1）重大な副作用と初期症状」を参照）

3.製品の製剤学的特性 [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）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。ただし、以上のような安全対策を講じても、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「5．重要な基本的注意とその理由」を参照）

(2) 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。

4.適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
ＲＭＰ	無	―
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	―
最適使用推進ガイドライン	無	―
保険適用上の留意事項通知	無	「Ｘ．管理的事項に関する項目」の「14.保険給付上の注意」の項参照

（2025 年 6 月時点）

5.承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6.ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

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
クロスエイト MC 静注用 2000 単位
クロスエイト MC 静注用 3000 単位

(2) 洋名：

CROSS EIGHT MC for I.V. 250 units
CROSS EIGHT MC for I.V. 500 units
CROSS EIGHT MC for I.V. 1000 units
CROSS EIGHT MC for I.V. 2000 units
CROSS EIGHT MC for I.V. 3000 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
C　：濃縮した（Concentrated）コンパクト（Compact）な製剤
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（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）：

Freeze-dried Human Blood Coagulation Factor Ⅷ Concentrate

(3) ステム（ｓｔｅｍ）：

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る糖たん白質である。

4.分子式及び分子量 [8)]

分子式：該当しない

分子量：330,000～360,000

5.化学名（命名法）又は本質

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

第Ⅷ因子

Factor Ⅷ（FⅧ）

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

該当資料なし

3.有効成分の確認試験法、定量法

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子の力価試験を準用して試験する。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1.剤形

(1) 剤形の区別：

注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状：

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。

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

販売名	クロスエイトMC静注用				
	250単位	500単位	1000単位	2000単位	3000単位
pH※	6.5～8.0				
浸透圧比※	約1.2（生理食塩液に対する比）				

※本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

(5) その他：

バイアル内は陰圧

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名		クロスエイトMC静注用				
		250単位	500単位	1000単位	2000単位	3000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	2000国際単位	3000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				
	水酸化ナトリウム	適量				
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。

(2) 電解質等の濃度：

＜参考＞

添付溶解液で溶解した時

Na^+：3.4mg/mL　（148mEq/L）

Ca^{2+}：0.2mg/mL　（8mEq/L）

Cl^-　：5.6mg/mL　（159mEq/L）

（11 ロットの平均値）

(3) 熱量：

該当資料なし

3.添付溶解液の組成及び容量

「日局」注射用水　5mL

4.力価

血液凝固第Ⅷ因子活性で表示され、単位は、IU（国際単位）である。

5.混入する可能性のある夾雑物

マウス IgG、リン酸トリ-n-ブチル、オクトキシノール 9、エチレングリコール、他のヒト血漿たん白

6.製剤の各種条件下における安定性

各種試験は、ブラケッティング法*によりクロスエイト MC 静注用 250 単位及び同 3000 単位で行った。

＊ブラケッティング法：全数試験と同様に全測定時点において、例えば、含量、容器サイズないし容れ目等の試験要因について両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法（「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケッティング法及びマトリキシング法の適用について」平成 14 年 7 月 31 日　医薬審発第 0731004 号）

クロスエイト MC 静注用 250 単位、3000 単位

試験名	試験条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	31±1℃	36 ヵ月 （0、3、6、9、12、18、24、27、33、36 ヵ月）	いずれの項目*1 についても規格の範囲内であった。
加速試験	45±1℃	6 ヵ月 （0、1、3、6 ヵ月）	いずれの項目*2 についても規格の範囲内であった。
苛酷試験	60±1℃	6 ヵ月 （0、1、3、6 ヵ月）	力価試験を除いた試験項目*2 については規格の範囲内であった。力価試験は 3 ヵ月まで規格に適合したが、6 ヵ月において力価の低下により規格を外れた。

試験名	試験条件	保存期間	試験結果
光安定性試験	総照度 120 万 Lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上	—	いずれの項目*2 についても規格の範囲内であった。

＊1 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、発熱試験、力価試験、質量偏差試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、浸透圧比、エチレングリコール含量。
なお、無菌試験、発熱試験、質量偏差試験、不溶性微粒子試験、浸透圧比、エチレングリコール含量は、0、27、33、36ヵ月目に実施した。

＊2 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、力価試験、不溶性異物検査。

7.調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ．11．適用上の注意」及び「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

8.他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の製剤と混注しないこと。

9.溶出性

該当しない

10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に刺すこと。

(2) 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 5mL）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 5mL）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 5mL）付］

〈クロスエイト MC 静注用 2000 単位〉
1バイアル［溶解液（「日局」注射用水 5mL）付］

〈クロスエイト MC 静注用 3000 単位〉
1バイアル［溶解液（「日局」注射用水 5mL）付］

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

バイアル：無色透明の硬質ガラス（日局 一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合）
ゴム栓：ブチル系ラバー（日局 一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合）
なお、ラテックスは含有していない。
アルミキャップ部：アルミ
キャップ：ポリプロピレン
ラベル：合成紙

11.別途提供される資材類

「Ⅹ．5．患者向け資材」及び「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項を参照すること。

12.その他

該当しない

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.効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3.用法及び用量

（1）用法及び用量の解説：

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。

＜参考＞インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン[9, 10)]
本ガイドラインにおいては止血に必要な目標因子レベルを示すこととし、必要輸注量は下記のもっともよく用いられる式を基にその都度計算することを推奨することとした。

第Ⅷ因子：必要輸注量（単位）＝体重（kg）×目標ピーク因子レベル（%）×0.5

表 1　急性出血の補充療法

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）関節内出血 軽度 重度	 20～40% 40～80%	 原則初回のみ。 ピーク因子レベルを 40%以上にするよう 12～24 時間毎に出血症状消失まで。	急性期は局所の安静保持を心掛ける。外傷性の関節内出血もこの投与法に準じて行う。なお、急性期に関節穿刺を行う場合には「各種処置・小手術」の項に従って補充療法を行う。
2）筋肉内出血 （腸腰筋以外）	関節内出血に準ずる。		急性期は局所の安静保持を心掛ける。
3）腸腰筋出血	80%以上	以後トラフ因子レベルを 30%以上に保つように出血症状消失まで。	原則入院治療として安静を保つ。関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい。
4）口腔内出血 舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷	20～40% 40～60%	原則 1 回のみ。止血困難であれば、ピーク因子レベルを 20%以上にするよう 12～24 時間おきに出血症状消失まで。 ピーク因子レベルを 40%以上にするよう 12～24 時間おきに 3～7 日間。	トラネキサム酸 1 回 15～25mg/kg を 1 日 3～4 回内服か 1 回 10mg/kg を 1 日 3～4 回の静注を併用してもよい。なお、舌や舌小体、口唇小体、口蓋裂傷では流動食などの柔らかい食事を心掛け、入院加療を考慮する。
5）消化管出血*	80%以上	トラフ因子レベルを 40%以上に保つように 12～24 時間おきに。止血しても 3～7 日間継続。	消化管壁内出血に対してもこの方法に準じる。関節手術に準じて持続静注を選択してもよい。入院にて行い、原因の検索を行う。

出血部位	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
6）閉塞のおそれのある気道出血*	消化管出血に準じて行う。		入院にて行う。
7）皮下出血 ※大きな血腫や頸部、顔面	原則不要 20～40%	症状に応じて 12～24 時間おきに 1～3 日間。	気道圧迫の恐れがある場合は気道出血の補充療法に準じ、入院加療を考慮する。
8）鼻出血 ※止血困難時	原則不要 20～40%	症状に応じて 12～24 時間おきに 1～3 日間。	局所処置とトラネキサム酸 1 回 15～25mg/kg を 1 日 3～4 回内服か 1 回 10mg/kg を 1 日 3～4 回の静注を優先する。
9）肉眼的血尿 ※止血困難時	原則不要 40～60%	症状に応じて 12～24 時間おきに 1～3 日間。	安静臥床と多めの水分摂取（あるいは補液）を行い、原因検索を行う。トラネキサム酸の使用は禁忌。
10）頭蓋内出血*	100%以上	トラフ因子レベルを 50%以上保つように少なくとも 7 日間続ける。	入院治療とする。持続輸注が望ましい。
11）乳幼児の頭部打撲	50～100%	速やかに 1 回輸注し、必要に応じて CT スキャンを行う。	CT スキャン検査で頭蓋内出血が否定された場合でも 2 日間は注意深く観察を行う。乳幼児の頭蓋内出血の初期は典型的な症状を呈することが少ないので注意を要する。
12）骨折*	100%以上	トラフ因子レベルを 50%以上保つように少なくとも 7 日間続ける。	関節手術に準じて持続輸注を選択してもよい。上下肢の骨折では血腫によるコンパートメント症候群の発症に留意する。
13）外傷：ごく軽微な切創 ※それ以外*	口腔内出血、皮下出血、鼻出血の補充療法に準じる。 骨折の補充療法に準じる。		軽微な外傷以外は入院治療とする。
14）コンパートメント症候群*	関節内出血（重度）に準じて行う。		整形外科紹介が必要。

＊専門医のいる施設、または専門医に相談の上で対応できる施設への入院が望ましい

表 2　手術・処置における補充療法

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
1）歯科治療 抜歯や切開を伴わない場合 抜歯、または切開を伴う場合	原則不要。止血困難であれば 20～40% 50～80%	止血困難であれば、12～24 時間おきに出血症状消失まで。 処置直前に 1 回のみ。経過に応じてピーク因子レベルを 20～30%以上になるよう 1～3 日間。	トラネキサム酸 1 回 15～25mg/kg を 1 日 3～4 回内服か 1 回 20mg/kg を 1 日 3～4 回の静注のみ 5～10 日間、または補充療法に併用する。局所または全身的な抗線溶療法は推奨される。
2）理学療法前	20～40%	実施前に 1 回のみ。定期補充療法を行っている場合には、輸注日を理学療法の日になるべく合わせる。	関節手術後の場合は、原則的に連日となる。
3）各種処置・小手術	表 3 に従う。		内視鏡的硬化療法の場合は、手術に準ずる。
4）関節手術	100%以上	トラフ因子レベルを 80%以上に保つように 5～10 日間。その後は 2）理学療法前に準ずる。	持続輸注を原則とする。

手術・処置	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
5）開腹・開胸（心血管以外）・開頭などの全身麻酔下手術	100%以上	トラフ因子レベルを 80%以上に保つように 5〜10 日間。以後はトラフ因子レベルを 30%以上に保つよう 3〜5 日間または全抜糸まで。	持続輸注を原則とする。
6）開心・大動脈などの手術	100%以上	トラフ因子レベルを 50%以上に保つように 5〜10 日間。以後はトラフ因子レベルを 30%以上に保つよう 3〜5 日間または全抜糸まで。	人工心肺使用時は必ず術中にモニタリングを行い、必要に応じてボーラスで追加輸注を行う*。

＊文献によるとボーラス静注でのエビデンスレベルが高いが、最近持続静注でのエビデンスも蓄積されており、どちらを選択してもよい。トラネキサム酸の使用は不溶性の血腫を形成する可能性があるため胸部外科手術のときには禁忌としている論文もあれば、有害事象なく使用できた例もある。

表 3　各種処置・小手術における補充療法

手術・処置	施行前の目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方
1）関節穿刺	20〜40%	必要に応じて 1 回。
2）腰椎穿刺	50〜80%	12〜24 時間おきに 1〜4 日間。
3）上部・下部消化管内視鏡検査と生検	50〜80%	生検など、観血的処置を行った場合は必要に応じて 12〜24 時間おきに 1〜4 日間。
4）肝生検	60〜80%	必要に応じてトラフ因子レベルを 30〜40%以上に保つよう 1〜4 日間。持続輸注を行ってもよい。
5）動脈血ガス測定目的の動脈穿刺、中心静脈カテーテル挿入	20〜40%	必要に応じて 1 回。
6）ポート設置	80%以上	必要に応じてトラフ因子レベルを 80%以上に保つよう 3〜5 日間。
7）心臓カテーテル、TACE、血管造影など	60〜80%	必要に応じて 12〜24 時間おきに 3〜7 日間。処置後持続輸注を行ってもよい。
8）扁桃腺切除術	80%以上	トラフ因子レベルを 40〜50%に保つよう 5〜7 日間。また、トラネキサム酸 1 回 15〜25mg/kg を 1 日 3〜4 回内服か 1 回 10mg/kg を 1 日 3〜4 回の静注を補充療法に併用してもよい。
9）結石超音波破砕術	60〜80%	症状に応じて 12〜24 時間おきに 1〜2 日間。
10）血液透析	20〜40%	終了時（抜針前）に 1 回のみ。定期補充療法を行っている場合には、透析日と輸注日をなるべく合わせる*。

＊備考：重症患者の場合は、ヘパリン化は不要。軽症〜中等症の場合は、少量のヘパリン又はメシル酸ナファモスタットを使用する。腹膜透析におけるバッグ交換時には、輸注は不要。

＜参考＞インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン[11)]

表 4　高用量第Ⅷ（Ⅸ）因子製剤によるインヒビター中和療法

理論上の中和量*	$40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$ （BW：体重（kg）、BU：インヒビター値（BU/mL）、Ht：ヘマトクリット（%））

1　止血には上記中和量に追加の第Ⅷ因子（目標とする活性×体重×1/2）もしくは第Ⅸ因子（目標とする活性×体重）を加えた量の製剤を輸注する。
その後、出血の程度に応じて引き続きボーラス投与もしくは持続輸注を行う。
2　上記で得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重篤な出血や手術時には必ず輸注後の第Ⅷ（Ⅸ）因子活性を測定し、補正する必要がある。
3　ハイレスポンダーでは第Ⅷ（Ⅸ）因子製剤投与 4～7 日後にインヒビターが上昇する可能性が高い。そのため、重度の出血や手術時には、第Ⅷ（Ⅸ）因子活性などのモニタリングを適宜行い、タイミングを逸せずバイパス止血製剤に変更する必要がある。
4　アナフィラキシーなどのアレルギー反応の既往をもつ血友病 B インヒビターでは、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要である。

*中和量の算定法：循環血漿量 $= BW \times 1000 \times 0.08 \times \frac{100 - Ht}{100}$ とすると
中和量 $=$ 循環血漿量$\times BU \times \frac{1}{2} = 40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$ となる。
$Ht = 50\%$と仮定すると　中和量 $= 20 \times BW \times BU$ と簡略化される。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

米国バクスター社から「Hemofil M」の製造技術を導入し、国内の献血者の血漿を原料とした製剤であり、Hemofil M と同様に設定した。

4.用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

該当資料なし

2) 安全性試験：

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

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調査・試験の概要：

該当資料なし

(7) その他：

クロスエイトMの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ヵ月間の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。

〔クロスエイトMの試験成績より〕

＜止血効果＞[12)]

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ヵ月間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。投与毎の出血部位別止血効果は表5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6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。

観察期間中、全15例に副作用は認められなかった。

表5　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 6　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						

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1.薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
エミシズマブ（遺伝子組換え）
エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2.薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [13]：

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）、Ca^{2+}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：

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。

(3) 作用発現時間・持続時間：

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の「1.血中濃度の推移」を参照すること。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

〔クロスエイトMの試験成績より〕

1.血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

「Ⅴ．治療に関する項目」の「3.用法及び用量」表1～4を参照すること。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度[12]**：**

第Ⅷ因子を1国際単位/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Mを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Mを50国際単位/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。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

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) その他：
該当資料なし

3.母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：
該当資料なし

4.吸収
該当しない（本剤は静注用製剤である）

5.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

(6) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

6.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（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率：
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活性比、存在比率：

該当資料なし

7.排泄

該当資料なし

8.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9.透析等による除去率

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

1.警告内容とその理由

設定されていない

2.禁忌内容とその理由

設定されていない

3.効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4.用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5.重要な基本的注意とその理由

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、理解を得るよう努めること。

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）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。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は否定できないので観察を十分に行うこと。［9.1.3 参照］

＜解説＞

8.1 特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族等に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている（平成 15 年 5 月 15 日付、厚生労働省医薬局長通知）。

8.2.1, 8.2.2　本剤は、原料血漿のスクリーニング、製造工程でのウイルス不活化・除去処理等を行っているが、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り、感染の可能性を否定できない。このことから、平成 8 年 11 月 11 日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき、全ての血漿分画製剤において注意喚起している[14]。

＜参考＞

製造工程のウイルス不活化・除去能を評価するために、GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）適合施設である第三者研究機関において、ウイルスクリアランス試験を実施している。また、本剤についての感染症関連検査の実施状況は次のとおり。

本剤の感染症関連検査の実施状況（2025 年 6 月現在）

検査項目		日本赤十字社にて実施	当機構にて実施	
		原料血漿（献血血液）	原料プール血漿	最終製品
肝機能	ALT	○		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○		
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○	○	
HBV	HBs 抗原	○	○	
	抗 HBc 抗体	○注 2)		
	HBV-DNA 注 1)	○	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○	○	
	HCV-RNA 注 1)	○	○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○	○	
	HIV-RNA 注 1)	○	○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19 抗原	○		
	B19-DNA 注 1)			○
HAV	HAV-RNA 注 1)			○
HEV	HEV-RNA 注 1)			○

注 1）核酸増幅検査（NAT）により実施
注 2）抗 HBc 抗体 1.0 未満又は抗 HBs 抗体 200mIU/mL 以上のとき「適合」

8.2.3 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 等の伝播リスクを完全には排除できないことから、全ての血漿分画製剤において注意喚起している。

8.3 血友病患者におけるインヒビターの発生は、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充実したインヒビターの注意喚起を行うために設定している（平成 20 年 11 月 28 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）。また、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、以下のような報告がある（クロスエイト M による成績）[19]。

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 ヵ月後に 0.9BU/mL のインヒビターが検出された。研究期間中及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。

8.4 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。

6.特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

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］

＜解説＞

9.1.1 , 9.1.2　血液凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢの投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある[15~17]。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある[18]。

本剤の製造工程には、ウイルスの除去・不活化に効果のある複数の工程を導入しているが、本剤からのヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を起こす可能性が否定できない。このことから平成 8 年 11 月 11 日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき、全ての血漿分画製剤において注意喚起している[14]。

9.1.3　1) 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。

2) 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は否定できないので観察を十分に行うこと。

3) アナフィラキシー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) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

> 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B 19 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］

＜解説＞

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には重篤な症状を招く可能性があることから、全ての血漿分画製剤において注意喚起している。（9.1.1, 9.1.2 の解説を参照）

(6) 授乳婦：

設定されていない

(7) 小児等：

設定されていない

(8) 高齢者：

> 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。

＜解説＞

高齢者に対する一般的注意として設定した。

7.相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

設定されていない

8.副作用

> 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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

＜解説＞

アナフィラキシーは一般に初期症状として蕁麻疹や紅潮、口唇の腫脹などの皮膚・粘膜症状、喘鳴や呼吸困難などの呼吸器症状、腹痛や嘔吐などの消化器症状、血圧低下といった循環器症状など複数の症状が同時にかつ急激に発現する。重篤な場合にはアナフィラキシーショックを呈する。アナフィラキシーが疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと[20]。

(2) その他の副作用：

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

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

＜参考＞

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。

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

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。

12.その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

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。

＜解説＞

15.1 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 国際単位あたり vWF を 13U（8 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験：

該当資料なし

(4) がん原性試験：

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) 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：特定生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋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

販売名	有効期間
クロスエイト MC 静注用 250 単位	2 年 6 ヵ月
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	
クロスエイト MC 静注用 2000 単位	2 年
クロスエイト MC 静注用 3000 単位	

3.包装状態での貯法

30℃以下に凍結を避けて保存

4.取扱い上の注意

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。

薬局での取り扱い上の注意点について

未使用の血漿分画製剤は通常、非感染性廃棄物として扱うが、使用済みの製剤については形状、排出場所、感染症の種類によって感染性廃棄物扱いになるので、環境省作成の「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」に従い取り扱うこと。

5.患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

クロスエイト MC 静注用輸注セット使用方法説明書（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

6.同一成分・同効薬

同一成分薬：

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

同効薬：

ルリオクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ツロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）
ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
ツロクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）
エミシズマブ（遺伝子組換え）
エフアネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）
シモクトコグ アルファ（遺伝子組換え）

7.国際誕生年月日

不明

8.製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日 （統一名収載）	販売開始年月日	特記事項
クロスエイト MC 静注用 250 単位	2013 年 3 月 12 日	22500AMX00859000	2013 年 5 月 13 日	2013 年 8 月 6 日	旧製剤クロスエイト M の小容量化製剤
クロスエイト MC 静注用 500 単位		22500AMX00860000		2013 年 8 月 2 日	
クロスエイト MC 静注用 1000 単位		22500AMX00861000		2013 年 8 月 8 日	
クロスエイト MC 静注用 2000 単位	2015 年 7 月 28 日	22700AMX00721000	2015 年 12 月 11 日	2016 年 1 月 27 日	剤形追加に係る新規承認
クロスエイト MC 静注用 3000 単位	2020 年 12 月 16 日	30200AMX00958000	2021 年 6 月 18 日	2021 年 6 月 28 日	

9.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

クロスエイト MC 静注用 2000 単位：

用法及び用量変更　溶解液量を「全量」から「5mL」へ変更　2020 年 12 月 23 日

10.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

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJ コード)	HOT（13 桁）番号	レセプト電算コード
クロスエイト MC 静注用 250 単位	6343406X5010	6343406X5133	1115383090101	621153808
クロスエイト MC 静注用 500 単位	6343406X6016	6343406X6130	1115390100101	621153909
クロスエイト MC 静注用 1000 単位	6343406X8019	6343406X8108	1115406070101	621154006
クロスエイト MC 静注用 2000 単位	6343406X9015	6343406X9023	1245493010101	622454901
クロスエイト MC 静注用 3000 単位	6343406Y1010	6343406Y1028	1286519010101	622865101

14.保険給付上の注意

設定されていない

＜参考＞

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、「小児慢性特定疾病医療費助成制度（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. : Thromb Haemost. 1987 ; 58 : 307
2) Horowitz B et al. : Transfusion. 1985 ; 25(6) : 516-522（PMID:3934801）
3) Prince AM et al. : Cancer Res. 1985 ; 45(suppl.) : 4592S-4594S（PMID:2410108）
4) Prince AM et al. : Lancet. 1986 ; 1(8483) : 706-710（PMID:2870224）
5) Horowitz MS et al. : Lancet. 1988 ; 2(8604) : 186-189（PMID:2899662）
6) Vehar GA et al. : Nature. 1984 ; 312(5992) : 337-342（PMID:6438527）
7) Andersson LO et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1986 ; 83(9) : 2979-2983（PMID:3085106）
8) 福井弘編：血友病 1993：36-37
9) 藤井輝久他：日本血栓止血学会誌 2013；24(6)：619-639
10) 藤井輝久他：日本血栓止血学会誌 2016；27(1)：107-114
11) 酒井道生他：日本血栓止血学会誌 2013；24(6)：640-658
12) 藤巻道男他：基礎と臨床 1992；26(3)：1109-1129
13) 青木延雄，岩永貞昭編：凝固・線溶・キニン 1979：133
14) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 1997；No.141：7-9
15) Santagostino E et al. : Lancet. 1994 ; 343(8900) : 798（PMID:7907759）
16) Yee TT et al. : Br J Haematol. 1996 ; 93(2) : 457-459（PMID:8639448）
17) Mosquet B et al. : Therapie. 1994 ; 49(5) : 471-472（PMID:7855776）
18) Saldanha J et al. : Br J Haematol. 1996 ; 93(3) : 714-719（PMID:8652400）
19) 吉岡章他：日本血栓止血学会誌 2006；17(6)：682-694
20) 一般社団法人 日本アレルギー学会, アナフィラキシーガイドライン, 2022

2.その他の参考文献

a) Piszkiewicz D et al. : Thromb Res. 1989 ; 55(5) : 627-634（PMID:2510362）
b) Murozuka T et al. : Vox Sang. 1999 ; 76(3) : 181-186（PMID:10341335）
c) 古田求他：日本輸血学会雑誌 1992；38(1)：51-57
d) 高松純樹他：日本血栓止血学会誌 1992；3(1)：57-62
e) 藤巻道男他編：血友病の診療 1993；389p.
f) 福井弘編：血友病 第Ⅷ, 第Ⅸ因子および von Willebrand 因子の構造とその異常 1993；330p.
g) 金田敏郎：Biomedical Perspectives. 1995；4(2)：198-204

ⅩⅡ. 参考資料

1.主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2025 年 6 月時点）

2.海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

該当しない

（2）小児等への投与に関する情報

該当しない

ⅩⅢ. 備考

1.調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2.その他の関連資料

クロスエイトMC静注用
クロスエイトMC輸注セット 使用方法説明書

・本説明書では例として1000国際単位規格を用いた使用方法を掲載しています。
・全ての規格における、輸注セットの基本的な使用方法は同じです。

溶解前の準備

机の上を清潔にして、注射に必要なものが揃っているか確認してください。

製剤ピンと注射用水ピン

製剤ピンと注射用水ピンを冷所に保存していた場合は、使用する前に室温に戻しておいてください。

「クロスエイトMC輸注セット」に入っているもの

その他のもの

溶解手順

1 プラスチックキャップを外します。

製剤ピンと注射用水ピンのプラスチックキャップを外します。

2 ゴム栓を消毒します。

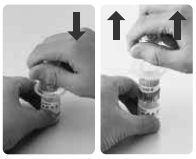
製剤ピンと注射用水ピンのゴム栓をアルコール綿(スワバー)で消毒します。

3 溶解移注針のケースを開封します。

溶解移注針のケースから、ピール紙を完全に剥がします。溶解移注針はケースに入れたままにしてください。

4 溶解移注針を注射用水ピンに刺します。

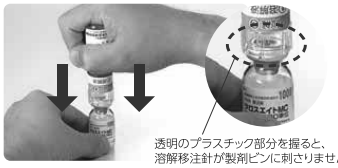
溶解移注針をケースに入れたまま、針先を注射用水ピンのゴム栓中央部分にあて、奥まで刺します。つぎに溶解移注針のケースをまっすぐ上に持ち上げて取り外します。



●注射用水に対して溶解移注針が傾いた状態や、奥まで刺さっていない状態では注射用水が移注しないことがありますのでご注意ください。

5 注射用水を製剤ビンに移します。

注射用水ビンを逆さまにして、溶解移注針を製剤ビンのゴム栓部分に軽く当てます。つづいて、注射用水ビンを握った状態で溶解移注針を押し込みます。このとき倒れないように製剤ビンをしっかり持ってください。注射用水が製剤ビンに移ります。



6 薬を溶かします。

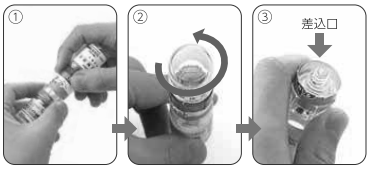
注射用水が完全に製剤ビンに移ったら、**液を泡立てないよう**注意しながら、ゆっくりと円を描くように製剤ビンを回して薬を溶かします。

●注射用水ビンは抜き取らないでください。
●薬が全部溶けているか、沈殿物や濁りがないかを確認してください。

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、溶解移注針を切り離し、製剤ビンが常圧になると、この気泡は消失します。

7 溶解移注針を切り離します。

製剤ビンを下にしたまま、溶解移注針の上下を持って注射用水ビン側を反時計回りにねじり、溶解移注針の中央部分から切り離すと差込口が現れます。



●注射用水ビン側の溶解移注針を時計回りにねじった場合、溶解移注針の破損につながることがありますのでご注意ください。

8 空気を入れた注射筒を溶解移注針に取り付けます。

注射筒内に溶解液と同容量(5mL)の空気を入れます。
製剤ビンの差込口に注射筒をしっかり取り付け、注射筒の中の空気をすべて製剤ビンに入れます。

9 薬を注射筒に入れます。

製剤ビンを上にすると、薬が注射筒に入ってきます。ゆっくり引いて注射筒に薬をすべて抜き取ります。

●注射筒に空気が入らないように注意してください。

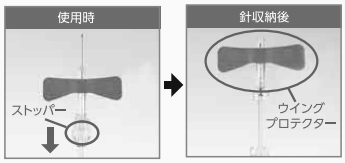
10 注射筒を溶解移注針から外します。

薬が全部注射筒に入ったら、注射筒を溶解移注針から外してください。

11 翼付静注針(よくつきじょうちゅうしん)を注射筒につけます。

清潔を保つために、注射筒の先端に触れないように注意しながら、翼付静注針をつけます。

翼付静注針の誤刺防止機構について



使用後はストッパーの両側をつまんでロックを外し、「カチッ」と音がするまで後方に引いてください。注射針がウイングプロテクター内に収納、固定されます。

使用済みの針等の廃棄方法

使い終わった翼付静注針は専用の廃棄箱またはビン・缶などに入れてください。製剤ビン、注射用水ビンやアルコール綿などは付属のポリエチレン袋に入れてください。
詳しい廃棄方法は、薬の処方を受けた医療機関に相談してください。

弊機構のホームページでは、溶解方法のパンフレット、並びに動画を公開しています。URL:https://www.jbpo.or.jp/general/hemophilia/
又は[JBPO]でご検索後、[患者・ご家族の皆様]から閲覧ください。

JB 一般社団法人 日本血液製剤機構

〈2022年9月版〉