

貯 法：凍結をさけ冷所保存
有効期間：2年

抗血栓性末梢循環改善剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]
バトロキシビン製剤

承認番号	21900AMX01529
販売開始	1989年9月

デフィブラーゼ[®] 点滴静注液 10単位

Defibrase[®] I.V. Infusion 10units

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊婦・産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）〔止血が困難になるおそれがある。〕
- 2.2 手術直後の患者〔止血が困難になるおそれがある。〕
- 2.3 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）〔出血するおそれがある。〕
- 2.4 重篤な肝障害・腎障害のある患者〔9.2.1、9.3.1 参照〕
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	デフィブラーゼ点滴静注液 10単位
有効成分	1 アンプル（1mL）中 10 バトロキシビン単位
添加剤	クロロブタノール 3.0mg、ゼラチン加水分解物 1.0 μL、塩化ナトリウム、pH 調整剤

バトロキシビンはヘビの毒液に由来する。
ゼラチン加水分解物はブタの骨及び皮膚に由来する。
バトロキシビン単位（Batroxobin Unit、以下 BU と略）とは、バトロキシビンの酵素活性量を表す単位で、37℃で、標準ヒトクエン酸加血漿 0.3mL に、バトロキシビン溶液 0.1mL を加えるとき、19.0±0.2 秒で凝固する活性量を 2BU とする。

3.2 製剤の性状

販売名	デフィブラーゼ点滴静注液 10単位
性状	無色澄明な液
pH	4.8～6.0
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

- 慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）に伴う虚血性諸症状の改善
- 振動病における末梢循環障害の改善
- 突発性難聴における聴力の回復並びに自覚症状の改善

6. 用法及び用量

通常、成人 1 日 1 回 バトロキシビンとして 10 バトロキシビン単位（BU）を輸液で用時希釈し、隔日に 1 時間以上かけて点滴静注する。
ただし、以下の場合は初回量を 20BU とする。
・治療前の血中フィブリノゲン濃度が 400mg/dL 以上の場合
・突発性難聴において急性効果を期待する場合
投与期間は 6 週間以内とする。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、血漿フィブリノゲン濃度を低下させるので、出血傾向及び止血遅延を起こす可能性がある。したがって、あらかじめ出血の有無を十分確認するとともに、治療前に血漿フィブリノゲン濃度及び血小板を含む凝血的検査等を行った上、慎重に投与すること。また、投与期間中は、少なくとも週 1 回血漿フィブリノゲン濃度及び血小板を含む凝血的検査等を行い、臨床症状の観察を適宜行うこと。〔11.1.1 参照〕
なお、出血が疑われた場合は投与を中止し、輸血等適切な処置を行うこと。
- 8.2 本剤による治療中、動脈や深部静脈を損傷した場合に重篤な血腫を形成することがあるので、星状神経節ブロック、穿刺等の動脈や深部静脈を損傷する可能性のある治療又は検査は避けること。また、表在静脈穿刺部位での止血遅延が起こることがあるので、十分に圧迫止血すること。
- 8.3 患者に対し、本剤による出血の可能性について理解させ、次の事項及びその他必要と考えられる注意を与えること。また、外来患者には、これらの注意を記載した患者手帳を携帯させること。
・手術や抜歯をする場合は、事前に主治医に相談すること。
・他院や他科を受診する場合は、本剤の投与を医師、歯科医師に知らせること。
・創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。
- 8.4 本剤に対し免疫学的耐性が生じることが知られているので、次の点に注意すること。
・血漿フィブリノゲン濃度の低下が得られなくなった場合には、投与を中止すること。
・再治療を行う場合にも、血漿フィブリノゲン濃度に留意すること。
- 8.5 本剤は安定剤としてゼラチン加水分解物を含有している。ゼラチン含有製剤の投与により、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、投与後は観察を十分に行うこと¹⁾。〔9.1.4 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 薬剤過敏症又はその既往歴のある患者
 - 9.1.2 消化管潰瘍の既往歴のある患者
出血した場合には止血が困難になるおそれがある。
 - 9.1.3 脳血管障害後遺症の患者
出血した場合には止血が困難になるおそれがある。
 - 9.1.4 ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）等の過敏症の既往歴のある患者¹⁾〔8.5 参照〕
- 9.2 腎機能障害患者
 - 9.2.1 重篤な腎障害のある患者
投与しないこと。本剤の代謝等に影響を与えるおそれがある。〔2.4 参照〕

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。本剤の代謝等に影響を与えるおそれがある。
[2.4 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 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。

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、本剤投与中は抗凝固剤あるいはサリチル酸製剤（アスピリン等）との併用は避けること。妊娠マウスの胎児器官形成期投与試験で、本剤とサリチル酸ナトリウムを併用した場合、凝固系への影響とともに胚致死作用を高めるとの報告がある。[10.2、15.2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ヤギ）で母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン アルガトロバン等 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン シロスタゾール等 [9.5.2、15.2.2 参照]	出血傾向あるいは止血遅延を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤の抗血栓作用が類似の作用をもつ薬剤を併用することにより増強される。
抗線溶剤 トラネキサム酸 ε-アミノカプロン酸等	血栓・塞栓症を起こすおそれがある。	本剤によって生成するdesA フィブリンポリマーの分解が阻害される。
サリチル酸製剤 アスピリン等 [9.5.2、15.2.2 参照]	妊娠マウスの胎児器官形成期投与試験で、凝固系への影響とともに胚致死作用を高めるとの報告がある。	機序は不明である。

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 出血傾向（0.1%～5%未満）

[8.1 参照]

11.1.2 ショック（0.1%未満）

11.2 その他の副作用

	0.1%～5%未満	0.1%未満
血液	好酸球増多、白血球増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、血小板増加	白血球減少、血小板減少
肝臓	血清 AST 上昇、血清 ALT 上昇、アルカリフォスファターゼ上昇	
腎臓	BUN 上昇、血清クレアチニン上昇、蛋白尿	
消化器	悪心・嘔吐	胃痛、食欲不振、胃部不快感等
精神神経系	めまい、頭痛、頭重	ふらつき、しびれ感

	0.1%～5%未満	0.1%未満
代謝異常	総コレステロールの上昇、中性脂肪の上昇	
感覚器 ^{注1)}	耳鳴	目のかすみ、眼振
過敏症	蕁麻疹	発疹等
注射部位	皮下出血、止血遅延	血管痛
その他	胸痛、発熱、不快感	冷感、脱力感、心外膜炎、鼻づまり

発現頻度は再審査結果を含む

注1) 突発性難聴の随伴症状として耳鳴・めまい等があるので、副作用と随伴症状を見あやまらないこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 輸液で希釈後は速やかに投与を開始すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 点滴静注時には点滴速度に注意すること。点滴速度が速すぎることにより、ときに胸痛、気分不快感等があらわれることがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 モルモット及びウサギによる感作実験で、抗体の産生を認めたとの報告がある。

15.2.2 妊娠マウスの胎児器官形成期投与試験で、本剤とサリチル酸ナトリウムを併用した場合、凝固系への影響とともに胚致死作用を高めるとの報告がある。[9.5.2、10.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健常成人男性5例に本剤 20BU を点滴静脈内投与した場合、半減期は6.4時間であった。また、日本人健常成人男性4例に10BU を隔日に3回点滴静脈内投与した半減期は、初回投与5.9時間、2回目投与3.0時間、3回目投与2.8時間であった²⁾。

16.5 排泄

日本人健常成人男性5例に本剤 20BU を点滴静脈投与及び日本人健常成人男性4例に10BU を隔日に3回点滴静脈内投与したところ未変化体の48時間尿中排泄率はそれぞれ、0.3%、3回平均0.07%であった²⁾。

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

デフィブラーゼ点滴静注液 10 単位の臨床試験は、二重盲検試験を含め国内延べ135施設で実施された。

その概要は次のとおりである^{3)-16),19)}。

(1) 慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）

慢性動脈閉塞症に対して、主に1日1回10BU を隔日に点滴静脈内投与した結果、潰瘍に対する改善度は改善以上で58.2%（92/158例）、やや改善以上で72.2%（114/158例）、また、自覚症状（疼痛・冷感）に対する改善度は改善以上で50.3%（73/145例）、やや改善以上で74.5%（108/145例）であった。

(2) 振動病

振動病に対して、主に1日1回10BU を隔日に4週間点滴静脈内投与した結果、機能試験（冷水浸漬・振動覚・痛覚・瞬発握力・タッピング等）に対する改善度は改善以上で31.4%（102/325例）、やや改善以上で64.9%（211/325例）、また、自覚症状（しびれ感・痛み・冷感）に対する改善度は改善以上で57.0%（233/409例）、やや改善以上で84.6%（346/409例）であった。

(3) 突発性難聴

内耳の末梢循環不全が疑われる突発性難聴に対して、主に初回20BU、以後1日1回10BU を隔日に2週間点滴静脈内投与した結果、聴力改善度は著明回復以上で43.2%（80/185例）、回復以

上で67.0% (124/185例)であったが、発症14日以内の聴力改善度は著明回復以上で58.5% (76/130例)、回復以上で79.2% (103/130例)、発症15日以降の聴力改善度は著明回復以上で7.3% (4/55例)、回復以上で38.2% (21/55例)であった。また、自覚症状(めまい感・耳鳴・耳閉塞感)においても改善を認めた。

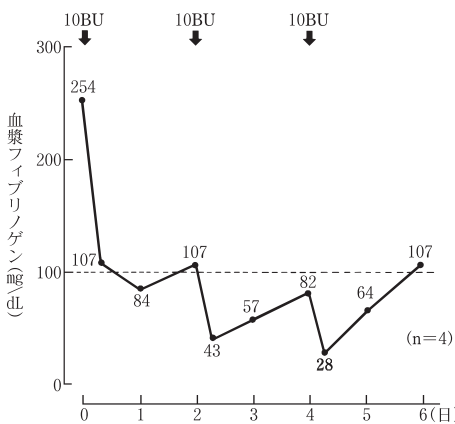
18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フィブリノゲンからフィブリノペプチドAのみを分離し、線溶系による分解を受けやすいdesAフィブリノゲンとすることにより、血漿フィブリノゲン濃度を低下させる。

18.2 血漿フィブリノゲン低下作用

18.2.1 血漿フィブリノゲン濃度は、投与量と相関して減少する。健常成人において10BU隔日3回投与でのフィブリノゲン濃度は、初回投与時では24時間後に最低値(平均84mg/dL)を示し、48時間後には若干上昇(平均107mg/dL)した。2回目以降は投与4~10時間後に最低値を示し、以後徐々に上昇し、48時間後ではほぼ100mg/dLを示した^{2),17)}(ヒト)。



18.2.2 静脈内投与により、フィブリノゲン濃度の低下が認められ、その作用は持続的であった²¹⁾(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、サル、イヌ)。

18.3 その他の血液凝固線溶系

フィブリノゲンを除く血液凝固因子にはほとんど影響を及ぼさないが、線溶系ではフィブリノゲン/フィブリン分解産物(FDP)の増加、ユグロブリン溶解時間(ELT)の短縮、プラスミノゲン量及び α 2-プラスミンインヒビター(α 2-PI)の減少、活性プラスミンの出現が認められた。また、血小板数、血小板機能、出血時間にはほとんど影響はなかった¹⁷⁾⁻¹⁹⁾(ヒト)。

18.4 血液レオロジカルファクター

18.4.1 全血粘度の低下、比粘度の低下を認め、また、赤血球沈降速度の抑制及び赤血球通過時間の若干の短縮が示された^{4),10),18)-20)}(ヒト)。

18.4.2 静脈内投与により、全血粘度・血漿粘度の低下、Filterability(血漿の通過時間/全血の通過時間)の亢進、赤血球沈降速度に対する抑制作用が認められた²²⁾(イヌ)。

18.5 末梢循環

18.5.1 指趾の皮膚温の上昇、血流速度の増加が認められた^{3),4)}(ヒト)。

18.5.2 静脈内投与により血管抵抗の低下、血流速度の増加が認められ、末梢及び微小循環の改善を示した²³⁾⁻²⁵⁾(ウサギ、イヌ)。

18.6 抗血栓作用

実験的動・静脈血栓の抑制効果を示すことから抗血栓作用が認められた²⁶⁾(イヌ)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

バトロキソピン (Batroxobin)

分子量

約36,000

構造

単鎖の糖蛋白で、炭水化物の含量は約13%である。N-末端アミノ酸はバリンで、その主要構成アミノ酸はアスパラギン酸である²⁷⁾。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1mL×10アンプル

23. 主要文献

- 1) Kelso J.M. et al. : Journal of Allergy And Clinical Immunology. 1993 ; 91 (4) : 867-872
- 2) 菅井 憲一ほか : 薬学雑誌 1986 ; 106 (4) : 335-342
- 3) 安部 益文ほか : 医学と薬学 1986 ; 15 (2) : 669-676
- 4) 阿岸 祐幸ほか : 臨床医薬 1985 ; 1 (8) : 1145-1168
- 5) 大原 到ほか : 医学と薬学 1983 ; 9 (5) : 1643-1655
- 6) 仲田 幸文ほか : 新薬と臨床 1984 ; 33 (3) : 413-417
- 7) 古川 欽一ほか : 医学と薬学 1983 ; 10 (6) : 2046-2057
- 8) 沼野 藤江ほか : 臨床医薬 1985 ; 1 (10) : 1429-1436
- 9) 古川 欽一ほか : 臨床医薬 1985 ; 1 (10) : 1413-1427
- 10) 那須 吉郎ほか : 日本災害医学会会誌 1985 ; 33 (9) : 591-604
- 11) 土生 久作ほか : 医学と薬学 1982 ; 8 (3) : 1019-1027
- 12) 那須 吉郎ほか : 臨床医薬 1986 ; 2 (1) : 81-98
- 13) 阿岸 祐幸ほか : 臨床医薬 1988 ; 4 (7) : 1165-1183
- 14) 松永 亨ほか : 医学のあゆみ 1986 ; 137 (6) : 499-508
- 15) 浅井 英世ほか : 臨床医薬 1985 ; 1 (8) : 1189-1199
- 16) 久保 武ほか : 耳鼻と臨床 1985 ; 31 (6) : 1231-1236
- 17) 福武 勝博ほか : 日本血液学会雑誌 1981 ; 44 (6) : 1178-1194
- 18) 安永 幸二郎ほか : 内科宝函 1979 ; 26 (12) : 465-474
- 19) 阿岸 祐幸ほか : 臨床医薬 1985 ; 1 (8) : 1169-1187
- 20) 内田 景博ほか : 日本バイオレオロジー学会論文集 1984 ; 7 : 219-222
- 21) 大羽 光興ほか : 医学と薬学 1985 ; 14 (4) : 1061-1071
- 22) 青山 操ほか : 日本バイオレオロジー学会論文集 1985 ; 8 : 323-326
- 23) 梶谷 文彦ほか : 新医療 1981 ; 8 (12) : 11-13
- 24) 榎原 典光ほか : 心臓 1984 ; 16 (5) : 433-440
- 25) 菅原 基晃ほか : 日本バイオレオロジー学会論文集 1982 ; 5 : 159-162
- 26) 上野 達雄ほか : 日本血液学会雑誌 1981 ; 44 (3) : 726-731
- 27) 田中 宣博ほか : 京都産業大学国土利用開発研究所紀要 1990 : 131-146

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ケミファ株式会社 安全管理部
〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
TEL 0120-47-9321 03-3863-1225
FAX 03-3861-9567

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **東菱薬品工業株式会社**
東京都新宿区西新宿6丁目3番1号

26.2 販売元

 **日本ケミファ株式会社**
東京都千代田区岩本町2丁目2-3