

生物由来製品、劇薬、
処方せん医薬品[※]

抗血栓性末梢循環改善剤

デフィブラーゼ[®] 点滴静注液10単位

Defibrase[®]

バトロキシピン製剤

貯法：遮光、凍結を避けて冷所（5℃以下）保存

使用期限：外装に表示

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21900AMX01529
薬価収載	2007年12月
販売開始	1993年4月
再審査結果	2001年12月

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

(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)手術直後の患者

[止血が困難になるおそれがある。]

(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。]

(4)重篤な肝障害・腎障害のある患者

[本剤の代謝等に影響を与えるおそれがある。]

(5)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 振動病における末梢循環障害の改善

3. 突発性難聴における聴力の回復並びに自覚症状の改善

●用法及び用量

通常、成人1日1回バトロキシピンとして10バトロキシピン単位（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。

1)治療前の血中フィブリノゲン濃度が400mg/dL以上の場合

2)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。

●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)抗凝固剤あるいは血小板機能を抑制する薬剤（アスピリン等）を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

(2)抗線溶剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

(3)薬剤過敏症又はその既往歴のある患者

(4)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。]

(5)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。]

(6)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

(7)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⁾

2. 重要な基本的注意

(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学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学的検査等を行い、臨床症状の観察を適宜行うこと。

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。

(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。

●組成・性状

1. 組成

デフィブラーゼ点滴静注液10単位は、1アンプル（1mL）中に下記の成分・分量を含有する。

	成分名	含量	備考
有効成分	バトロキシピン	10バトロキシピン単位*	ヘビの毒液に由来する。
※※ 添加物	クロロブタノール	3.0mg	
	ゼラチン加水分解物	1.0μL	ブタの骨及び皮膚に由来する。
	塩化ナトリウム	適量	
	pH調整剤	適量	

*バトロキシピン単位（Batroxobin Unit、以下BUと略）とは、バトロキシピ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、バトロキシピン溶液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。

2. 製剤の性状

デフィブラーゼ点滴静注液10単位は、無色澄明な液である。

pH：本剤のpHは、4.8～6.0である。

浸透圧比：本剤の浸透圧比（生理食塩液に対する比）は、約1である。

●効能又は効果

1. 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

(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。

- 1)手術や抜歯をする場合は、事前に主治医に相談すること。
- 2)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。
- 3)創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。

(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。

- 1)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。
- 2)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。

(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⁾（「1. 慎重投与」の項参照）

3. 相互作用

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	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。

4. 副作用

承認時及び承認後の調査症例2,368例中、159例（6.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の出血、創部出血等の出血症状54件（2.3%）、ALT（GPT）上昇43件（1.8%）、AST（GOT）上昇35件（1.5%）であった。また、2,368例中、1例にショックが報告された。（再審査終了時の集計）

(1)重大な副作用

- 1)出血傾向（0.1%～5%未満）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し、輸血等適切な処置を行うこと。
- 2)ショック（0.1%未満）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

	副作用発現頻度	
	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

	副作用発現頻度	
	0.1%～5%未満	0.1%未満
肝臓	血清AST（GOT）上昇、血清ALT（GPT）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
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 ^{注2)}	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

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。

注2)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 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投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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。]

(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対し、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。]

(3)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1)調製時：輸液で希釈後は速やかに投与を開始すること。

(2)投与速度：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）。

(3)アンフルカット時：アンフルカット時には、ガラス微小片の混入を避けるためエタノール綿等で清拭することが望ましい。

9. その他の注意

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。

●薬物動態

1. 血中濃度²⁾

健康成人に本剤10BUを点滴静脈内投与した場合、半減期は5.9時間であった。また、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. 排泄²⁾

健康成人に本剤20BU及び10BUを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%、0.09%であった。

●臨床成績^{3)~16)}

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。

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。

二重盲検試験により本剤の有用性が認められた。

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。

二重盲検試験により本剤の有用性が認められた。

3. 突発性難聴

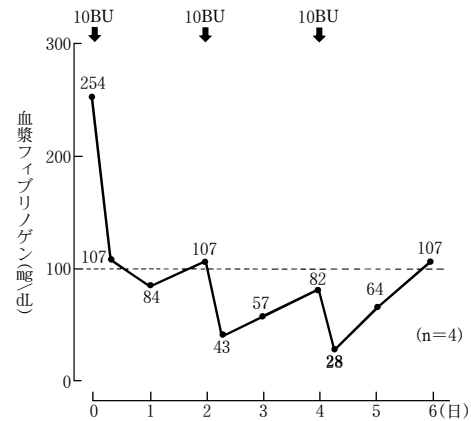
内耳の末梢循環不全が疑われる突発性難聴に対して、主に初回20BU、以後1日1回10BUを隔日に2週間点滴静脈内投与した結果、聴力改善度は著明回復以上で43.2%（80/185例）、回復以上で67.0%（124/185例）であったが、発症14日以内の聴力改善度は著明回復以上で58.5%（76/130例）、回復以上で79.2%（103/130例）、発症15日以降の聴力改善度は著明回復以上で7.3%（4/55例）、回復以上で38.2%（21/55例）であった。また、自覚症状（めまい感・耳鳴・耳閉塞感）においても改善を認めた。二重盲検試験により本剤の有用性が認められた。

●薬効薬理

健康成人、バージャー病・閉塞性動脈硬化症・振動障害・内耳の末梢循環不全が疑われる突発性難聴の患者に0.02~1.6BU/kgを投与して、下記の臨床薬理効果が認められた。

1. フィブリノゲン^{2),17)}

血漿フィブリノゲン濃度は、投与量と相関して減少する。健康成人において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）を示した。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. その他の血液凝固線溶系^{17)~19)}

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、ユー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。

3. 血液レオロジカルファクター^{4),10),18)~20)}

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. 末梢循環^{3),4)}

指趾の皮膚温の上昇、血流速度の増加が認められた。

各種動物実験により、下記薬理効果が認められた。

1. 血漿フィブリノゲン低下作用（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、サル、イヌ）²¹⁾

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。

2. 血液レオロジカルファクターに対する作用（イヌ）²²⁾

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。

3. 末梢循環・微小循環に対する作用（ウサギ、イヌ）^{23)~25)}

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。

4. 抗血栓作用（イヌ）²⁶⁾

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。

●有効成分に関する理化学的知見²⁷⁾

一般名：バトロキシピン（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。

●包装

デフィブラーゼ点滴静注液10単位：10アンプル

●主要文献


- 1) Kelso, J. M. et al. : Journal of Allergy And Clinical Immunology., 91(4), 867, 1993
- 2) 菅井 憲一ほか：薬学雑誌, 106(4), 335, 1986
- 3) 安部 益文ほか：医学と薬学, 15(2), 669, 1986
- 4) 阿岸 祐幸ほか：臨床医薬, 1(8), 1145, 1985
- 5) 大原 到ほか：医学と薬学, 9(5), 1643, 1983

- 6) 仲田 幸文ほか：新薬と臨床, 33(3), 413, 1984
 7) 古川 欽一ほか：医学と薬学, 10(6), 2046, 1983
 8) 沼野 藤江ほか：臨床医薬, 1(10), 1429, 1985
 9) 古川 欽一ほか：臨床医薬, 1(10), 1413, 1985
 10) 那須 吉郎ほか：日本災害医学会会誌, 33(9), 591, 1985
 11) 土生 久作ほか：医学と薬学, 8(3), 1019, 1982
 12) 那須 吉郎ほか：臨床医薬, 2(1), 81, 1986
 13) 阿岸 祐幸ほか：臨床医薬, 4(7), 1165, 1988
 14) 松永 亨ほか：医学のあゆみ, 137(6), 499, 1986
 15) 浅井 英世ほか：臨床医薬, 1(8), 1189, 1985
 16) 久保 武ほか：耳鼻と臨床, 31(6), 1231, 1985
 17) 福武 勝博ほか：日本血液学会雑誌, 44(6), 1178, 1981
 18) 安永幸二郎ほか：内科宝函, 26(12), 465, 1979
 19) 阿岸 祐幸ほか：臨床医薬, 1(8), 1169, 1985
 20) 内田 景博ほか：日本バイオレオロジー学会論文集, 7, 219, 1984
 21) 大羽 光興ほか：医学と薬学, 14(4), 1061, 1985
 22) 青山 操ほか：日本バイオレオロジー学会論文集, 8, 323, 1985
 23) 梶谷 文彦ほか：新医療, 8(12), 11, 1981
 24) 榎原 典光ほか：心臓, 16(5), 433, 1984
 25) 菅原 基晃ほか：日本バイオレオロジー学会論文集, 5, 159, 1982
 26) 上野 達雄ほか：日本血液学会雑誌, 44(3), 726, 1981
 27) 田中 宣博ほか：京都産業大学国土利用開発研究所 紀要, 131, 1990

●文献請求先

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 03-3863-1225 FAX 03-3861-9567

※  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

 製造販売元
東菱薬品工業株式会社
 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号