

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

適用局所に塗布

(2) 剤形の区別, 規格及び性状

剤形の区別: フィブリノゲン凍結乾燥粉末及びトロンビン凍結乾燥粉末を添付のフィブリノゲン溶解液及びトロンビン溶解液で用時溶解、混合して使用する生体組織接着剤、バイアル

規格: 0.5mL製剤、1mL製剤、2mL製剤、3mL製剤、5mL製剤

性状:

	有効成分	色、形状	溶解時の色、形状
バイアル1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末 (人血漿由来のフィブリノゲン及び血液凝固第XIII因子を含む)	白色～淡黄色の凍結乾燥粉末	淡黄色の澄明あるいはわずかに混濁した液
バイアル2	フィブリノゲン溶解液 (牛肺由来のアプロチニンを含む)	無色澄明の液	—
バイアル3	トロンビン凍結乾燥粉末 (人血漿由来のトロンビンを含む)	白色の凍結乾燥粉末	無色澄明の液
バイアル4	トロンビン溶解液 (塩化カルシウム水和物を含む)	無色澄明の液	—

(3) 製剤の物性

1) フィブリノゲン凍結乾燥粉末

含湿度: 3%以下

溶解時のpH: 6.0~7.3

2) トロンビン凍結乾燥粉末

乾燥減量: 3%以下

溶解時のpH: 6.5~7.5

(4) 無菌の有無

無菌

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

		規格 有効成分	0.5mL	1mL	2mL	3mL	5mL
			バイアル1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末	人フィブリノゲン 40mg	80mg	160mg
		人血液凝固第XIII因子	37.5 単位 ^{注1)}	75単位	150単位	225単位	375単位
バイアル2	フィブリノゲン溶解液	局外規アプロチニン液	500KIE ^{注2)} /0.5mL	1,000KIE /1.0mL	2,000KIE /2.0mL	3,000KIE /3.0mL	5,000KIE /5.0mL
バイアル3	トロンビン凍結乾燥粉末	日本薬局方トロンビン	125単位	250単位	500単位	750単位	1,250単位
バイアル4	トロンビン溶解液	日本薬局方塩化カルシウム水和物	2.95mg /0.5mL	5.9mg /1.0mL	11.8mg /2.0mL	17.7mg /3.0mL	29.5mg /5.0mL

IV. 製剤に関する項目

(1) 有効成分(活性成分)の含量(つづき)

本剤の有効成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第 XIII 因子、日本薬局方トロンビン及び添加物のヒト血清アルブミンは、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、局外規アプロチニン液はウシの肺を原材料としている。日本薬局方トロンビンは製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリンナトリウム)を使用している。

注1) 正常人血漿1mL中に含まれる血液凝固第 XIII 因子活性を1単位としたときの値

注2) pH8、室温2時間でカリジノゲナーゼ2単位の効力を半減させる量を1KIE(カリジノゲナーゼ不活性化物質単位)としたときの値

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成13年10月1日 日薬連発第712号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成14年3月13日 日薬連発第170号)及び生物学的製剤基準に準じ、全添加物について記載した。

		添加物
バイアル1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末	人血清アルブミン、グリシン、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム
バイアル2	フィブリノゲン溶解液	塩化ナトリウム
バイアル3	トロンビン凍結乾燥粉末	クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム

(3) 添付溶解液の組成及び容量

		規格	0.5mL	1mL	2mL	3mL	5mL
バイアル2	フィブリノゲン溶解液	有効成分					
		局外規アプロチニン液	500KIE ^{注)} /0.5mL	1,000KIE /1.0mL	2,000KIE /2.0mL	3,000KIE /3.0mL	5,000KIE /5.0mL
添加物として塩化ナトリウムを含有する。							
バイアル4	トロンビン溶解液	日本薬局方塩化カルシウム水和物	2.95mg /0.5mL	5.9mg /1.0mL	11.8mg /2.0mL	17.7mg /3.0mL	29.5mg /5.0mL

注) pH8、室温2時間でカリジノゲナーゼ2単位の効力を半減させる量を1KIE(カリジノゲナーゼ不活性化物質単位)としたときの値。

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

フィブリノゲン凍結乾燥粉末をフィブリノゲン溶解液で溶解する。トロンビン凍結乾燥粉末をトロンビン溶解液で溶解する。溶解した両液の等容量を接着・閉鎖部位に重層又は混合して適用する。

4. 製剤の各種条件下における安定性

フィブリノゲン凍結乾燥粉末製剤及びトロンビン凍結乾燥粉末製剤と各製剤の溶解液につき下記保存条件で試験した結果、品質管理上判断される項目*において変化は認められていない。

保存条件	保存期間	試験結果
10℃	30箇月	変化は認められない
15℃	30箇月	変化は認められない

* 性状及び溶解性試験、含湿度試験、水素イオン濃度試験、凝固性たん白質含量及び純度試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、力価試験、血液凝固第 XIII 因子含量試験、濁度試験、SDS-PAGE試験、アプロチニン定量試験、吸光度試験、発熱性物質試験、乾燥減量試験、活性定量試験、塩化カルシウム定量試験

IV. 製剤に関する項目

5. 溶解後の安定性

(1) フィブリノゲン凍結乾燥粉末をフィブリノゲン溶解液で溶解し、以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
25℃	24時間	すべての試験において品質上問題となる変化は認められない。 また分解物の生成は認められない。
40℃	24時間	すべての試験において品質上問題となる変化は認められない。 また分解物の生成は認められない。

* 性状、水素イオン濃度試験、凝固性たん白質含量及び純度試験、力価試験、血液凝固第 XIII 因子含量試験、濁度試験、SDS-PAGE 試験、Native-PAGE 試験

(2) トロンビン凍結乾燥粉末をトロンビン溶解液で溶解し、以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
25℃	24時間	すべての試験において品質上問題となる変化は認められない**。 また分解物の生成は認められない。

* 性状、活性定量試験、水素イオン濃度試験、たん白質含量試験、濁度試験、SDS-PAGE 試験、Native-PAGE 試験、HPLC 試験

** まれにクエン酸カルシウムが析出する場合がある。

6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

他の製剤と混合しない

7. 製剤中の有効成分の
確認試験法

有効成分に関する項目、有効成分の確認試験法(P.3)参照

8. 製剤中の有効成分の
定量法

有効成分に関する項目、有効成分の定量法(P.3)参照

9. 容器の材質

【本体】

バイアル キャップ：ポリプロピレン樹脂及びアルミニウム
 ゴム栓：ブチルゴム(製剤)、ブタジエンゴム(溶解液)
 本体：無色透明のガラス

【調製器セット】

シリンジ 外筒・押し子：ポリプロピレン
 ガスケット：熱可塑性エラストマー

ツートック 本体：A.B.S(アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体)
 カバー：H.D.P.E(高密度ポリエチレン)
 フィルター：P.V.D.F.(ポリビニリデンジフルオライド)

樹脂性移注針 本体：A.B.S(アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体)
 キャップ：ポリプロピレン

二液混合セット フォークコネクター：ポリプロピレン
 バレルホルダー：ポリプロピレン
 プランジャーホルダー：ポリプロピレン

アプライノズル カニューラ：テフロン
 針基：ポリプロピレン
 キャップ：ポリエチレン

IV. 製剤に関する項目

10. 刺激性

皮膚刺激性は弱い¹⁾

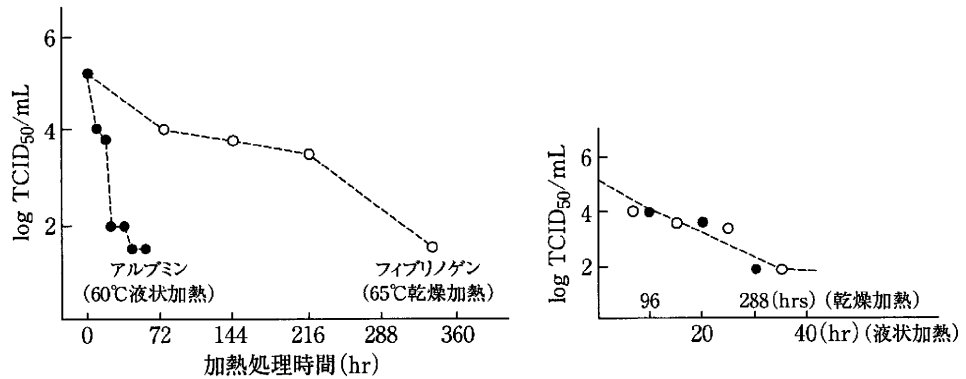
11. その他

ウイルス不活化

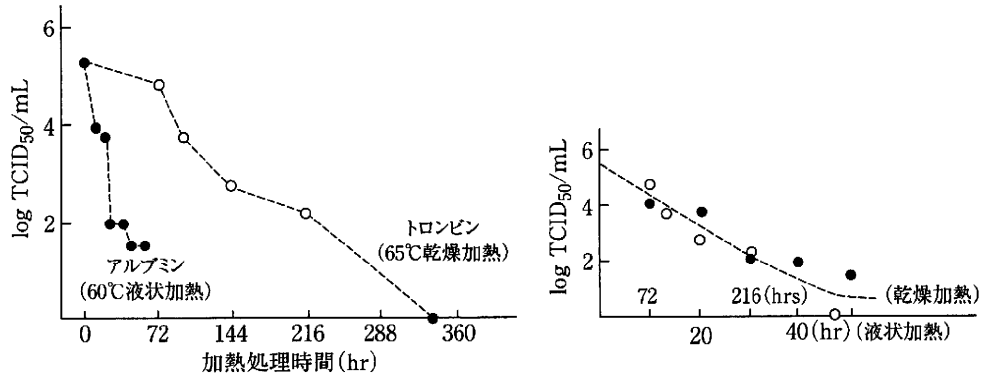
アルブミン製剤は60℃10時間の液状加熱を施すことにより、臨床経験上肝炎等のウイルス感染がないことが確認されている。ボルヒールにおいても、この条件と同等以上のウイルス不活化効果が期待でき、同時にフィブリノゲン活性及びトロンビン活性への影響の小さい条件を下記のごとく検討し、その結果、フィブリノゲン(血液凝固第XIII因子を含む)には65℃144時間、トロンビンには65℃96時間の乾燥加熱処理の条件を設定した。

① 熱抵抗性ウイルスの不活化効果(アルブミンとの比較)²⁾

熱抵抗性ウイルスである豚パルボウイルスを用いて、フィブリノゲン及びトロンビンの65℃乾燥加熱とアルブミンの60℃液状加熱によるウイルスの不活化の推移を比較検討した。アルブミン(液状)とフィブリノゲン(乾燥)でのウイルス不活化効果を比較するため、乾燥状態での加熱処理時間を9.6分の1にすると、両者のウイルス不活化曲線はほぼ一致した。すなわち、アルブミンの液状60℃10時間を上回るフィブリノゲンの乾燥加熱条件は、65℃144時間であることが判明した。同様にトロンビンでは65℃96時間の乾燥加熱により、アルブミンの液状60℃10時間のウイルス不活化効果を上回る効果が得られた。



フィブリノゲンにおけるParvoウイルスの不活化



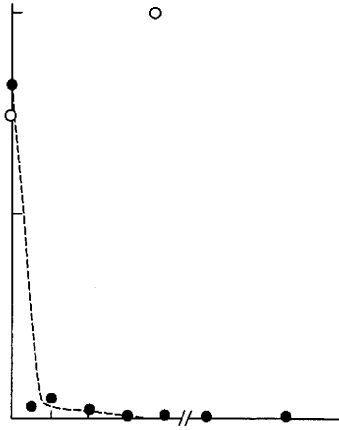
トロンビンによるParvoウイルスの不活化

IV. 製剤に関する項目

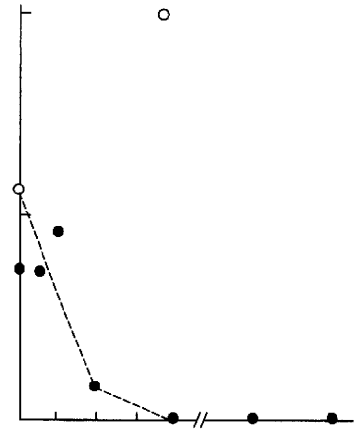
11. その他(つづき)

② 種々のウイルスの不活化²⁾

AIDSウイルス(HIV)に対する65℃乾燥加熱処理による不活化効果を検討した結果、フィブリノゲン中、トロンビン中どちらの場合も、65℃4時間の乾燥加熱処理により 10^6 TCID₅₀/mLのHIVが完全に不活化されてしまうことが判明した。

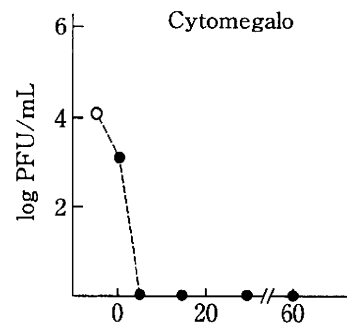
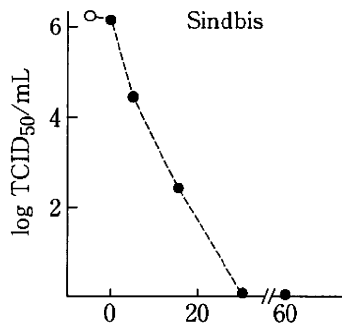
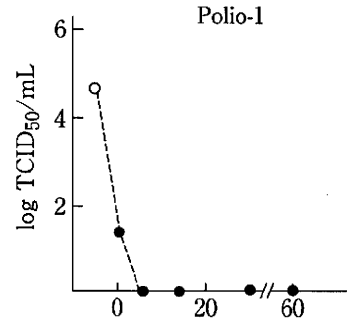
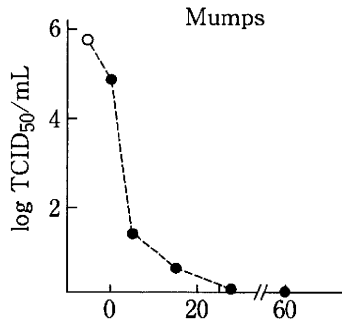


フィブリノゲンにおけるHIVの不活化



トロンビンにおけるHIVの不活化

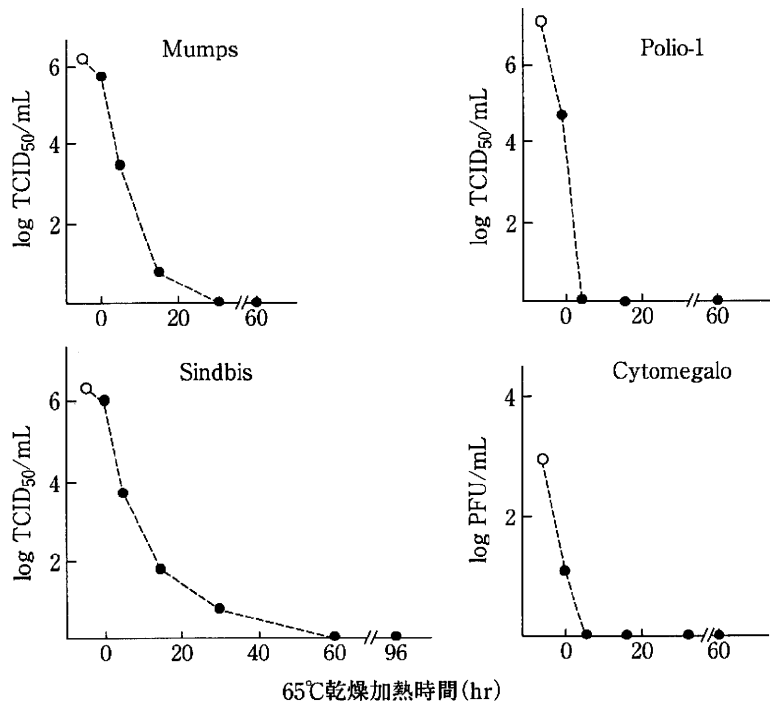
その他のウイルスとしてMumps、Polio-I、Sindbis、Cytomegaloウイルスを加えて乾燥加熱による不活化実験を行った。その結果、添加したいずれのウイルスも65℃60時間までの加熱により、感染価は消失した。



65℃乾燥加熱時間 (hr)

フィブリノゲンにおける種々のウイルスの不活化

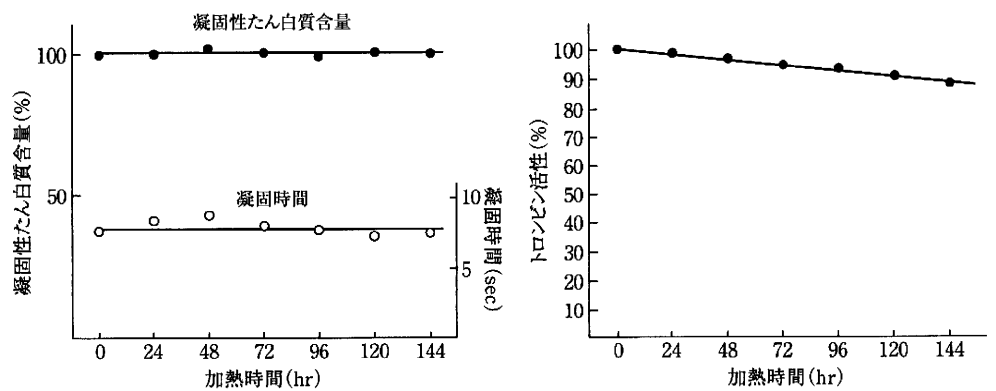
11. その他(つづき)



トロンビンにおける種々のウイルスの不活化

③ 乾燥加熱処理後のフィブリノゲン凝固能及びトロンビン活性の保持率²⁾

フィブリノゲンの凝固能及びトロンビン活性に対する加熱処理の影響を調べるため、フィブリノゲン及びトロンビンを65°Cで乾燥加熱し、凝固能及び活性の推移を見た。フィブリノゲン凝固能、即ち凝固性たん白質含量及び凝固時間は、65°Cにおいて144時間までの乾燥加熱によって全く変化を受けなかった。またトロンビンにおいては、65°C 96時間の乾燥加熱で約95%の活性を保持していた。



④ 乾燥加熱処理前後での性状比較³⁾

65°C 144時間乾燥加熱したフィブリノゲンと加熱前のフィブリノゲン及び65°C 96時間乾燥加熱したトロンビンと加熱前のトロンビンについて紫外吸収スペクトル、蛍光スペクトル、円偏光二色性スペクトル、SDS-PAGE、ポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動、セルロースアセテート膜電気泳動、ゲルろ過分析、高性能液体クロマトグラフィー、免疫電気泳動、抗原性試験、フィブリンゲル形成試験を行い、加熱前後での性状の変化を調べた。その結果、フィブリノゲン、トロンビンとも、加熱前後でなら変化は認められず、十分安定であることが示唆された。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

組織の接着・閉鎖

(ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置のない場合に限る。)

2. 用法及び用量

フィブリノゲン凍結乾燥粉末(バイアル1)をフィブリノゲン溶解液(バイアル2)全量で溶解し、A液とする。

トロンビン凍結乾燥粉末(バイアル3)をトロンビン溶解液(バイアル4)全量で溶解し、B液とする。溶解した両液の等容量を接着・閉鎖部位に重層又は混合して適用する。

通常、10cm²あたりA液B液各々1mLを適用する。

なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさなどに応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

国内42施設で低濃度トロンビン使用例を除いた総計389例(512箇所)について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。 [有効性評価対象例数382例(505箇所)]

1) 消化器・一般外科⁴⁾

① 消化管縫合部補強

使用部位	使用数	有効性			有効率(%)	
		有効	やや有効	無効	有効以上	やや有効以上
下咽頭-胃	2	1	1	0	50.0	100
食道関連	68	62	5	1	91.2	98.5
胃関連	23	22	1	0	95.7	100
腸関連	35	32	2	1	91.4	97.1
膵胆管関連	24	21	2	1	87.5	95.8
合計	152	138	11	3	90.8	98.0

② 組織閉鎖・止血

使用部位	使用数	有効性			有効率(%)	
		有効	やや有効	無効	有効以上	やや有効以上
肝臓	55	43	10	2	78.2	96.4
脾臓	1	1	0	0	100	100
膵臓	9	9	0	0	100	100
胆管切開部	1	0	1	0	0	100
計	66	53	11	2	80.3	97.0
瘻孔	6	4	2	0	66.7	100
その他	6	5	1	0	83.3	100
合計	78	62	14	2	79.5	97.4

③ 組織接合

使用部位	使用数	接合の状態			接合効果(%)
		完全な接合	一時的な接合	接合せず	
マーレックスメッシュ周囲	1	1	0	0	100.0
乳房切断部の皮膚欠損部	1	1	0	0	100.0
合計	2	2	0	0	100.0

V. 治療に関する項目

(1) 臨床効果(つづき)

2) 心臓・血管外科⁵⁾

疾患群	計	有効性					有効率(%)	
		著効	有効	やや有効	無効	増悪	有効以上	やや有効以上
先天性心疾患群	8	2	5	1	0	0	87.5	100
弁膜症群	21	4	13	3	1	0	81.0	95.2
冠動脈疾患群	30	11	19	0	0	0	100	100
心室瘤	3	1	2	0	0	0	100	100
動脈瘤群	18	2	16	0	0	0	100	100
合計	80	20	55	4	1	0	93.8	98.8

主な使用部位は、ACバイパス縫合部、心臓切開部又は心臓表面、大動脈切開縫合閉鎖部、人工血管縫合部等であった。

3) 肺外科⁶⁾

有効性				計	有効率(%)	
著効	有効	やや有効	無効		有効以上	やや有効以上
17	10	7	5	39	27/39 (69.2)	34/39 (87.2)

4) 脳神経外科⁷⁾

術式	使用部位	症例数	髄液漏の有無		止血効果					有効性				有効率(%)	
			有	無	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効	やや有効	無効	判定不能	有効以上	やや有効以上
経蝶形骨洞的手術	トルコ鞍底部脂肪片閉鎖部	7	0	7	3	1	3	0	0	7	0	0	0	100.0	100.0
開頭手術	後頭蓋窩硬膜表面	7	0	7	0	4	0	0	3	7	0	0	0	100.0	100.0
	前頭蓋窩硬膜表面	5	0	5	1	2	0	0	2	5	0	0	0	100.0	100.0
	側頭蓋窩硬膜表面	3	0	3	1	2	0	0	0	3	0	0	0	100.0	100.0
	頭頂蓋窩硬膜表面	2	0	2	1	1	0	0	0	2	0	0	0	100.0	100.0
	後頭下硬膜表面	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	100.0	100.0
	小計	18	0	18	3	10	0	0	5	18	0	0	0	100.0	100.0
合計		25	0	25	6	11	3	0	5	25	0	0	0	100.0	100.0

5) 微小血管外科⁸⁾

術式	症例数	臨床効果			有効率(%)	
		有効	やや有効	無効	有効以上	やや有効以上
切断指再接着術	8	8	0	0	100.0	100.0
遊離組織移植術	4	4	0	0	100.0	100.0
合計	12	12	0	0	100.0	100.0

V. 治療に関する項目

(1) 臨床効果(つづき)

6) 産婦人科⁹⁾

診断名	症例数	有効性						有効率(%)	
		著効	有効	やや有効	無効	増悪	判定不能	有効以上	やや有効以上
子宮頸癌	9	7	2	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮体癌	2	0	2	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮筋腫	2	0	2	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮外妊娠・子宮内膜症	1	1	0	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮頸部高度異形上皮	1	1	0	0	0	0	0	100.0	100.0
卵巣腫瘍	1	1	0	0	0	0	0	100.0	100.0
合計	16	10	6	0	0	0	0	100.0	100.0

主な使用部位は、膀胱剥離部、骨盤底部等であった。

(2) 臨床薬理試験：
忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：
用量反応探索試験

消化器外科関連の手術症例28例の縫合部補強、組織接着・止血に本剤を10cm²あたり1mL以上使用し、有効率が100%であったので、「用量は、10cm²あたり1mL以上使用し、2mLを目安とする。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減する。」が適当と判断された。

注) 本剤の承認されている用量は、「通常、10cm²あたりA液B液各々1mLを適用する。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさなどに応じて適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

該当資料なし

- 1) 無作為化並行用量反応試験
- 2) 比較試験
- 3) 安全性試験
- 4) 患者・病態別試験

(5) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

① 使用成績調査

平成3年3月4日から平成6年1月19日までの約3年間で254施設から1,063例を収集した。

有効性の評価は消化器外科、脳神経外科、微小血管外科については「有効、やや有効、無効、判定不能」の4段階評価、心臓・血管外科、肺外科、産婦人科、一般外科については「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の5段階評価とし、担当医の判定によった。有効率は判定不能6例を除いた1,057例について、有効以上の累積比率で算出した。有効率は表のとおりであり、承認時と比較してほぼ同様な結果が得られた。

V. 治療に関する項目

1) 使用成績調査・特別
調査・市販後臨床試験
(つづき)

診療科別有効率の比較

診療科	承認時	再審査時
消化器外科	87.6% (191/218)	89.0% (308/ 346)
心臓・血管外科	93.8% (75/ 80)	93.2% (247/ 265)
脳神経外科	100.0% (25/ 25)	93.3% (168/ 180)
肺外科	69.2% (27/ 39)	76.4% (110/ 144)
産婦人科	100.0% (16/ 16)	100.0% (29/ 29)
微小血管外科	100.0% (12/ 12)	87.5% (14/ 16)
一般外科	78.6% (11/ 14)	97.4% (75/ 77)
計	88.4% (357/404)	90.0% (951/1,057)

※ 消化器外科と一般外科は適用部位毎に、その他の診療科は症例毎に評価している。

収集した1,063例のうち副作用が発現した症例は5例(0.47%)、5件であった。この内訳は肝機能障害3例(0.28%)、GPT上昇1例(0.09%)、発熱1例(0.09%)であった。

② 特別調査
実施していない

③ 市販直後調査
実施していない

2) 承認条件として
実施予定の内容又は
実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

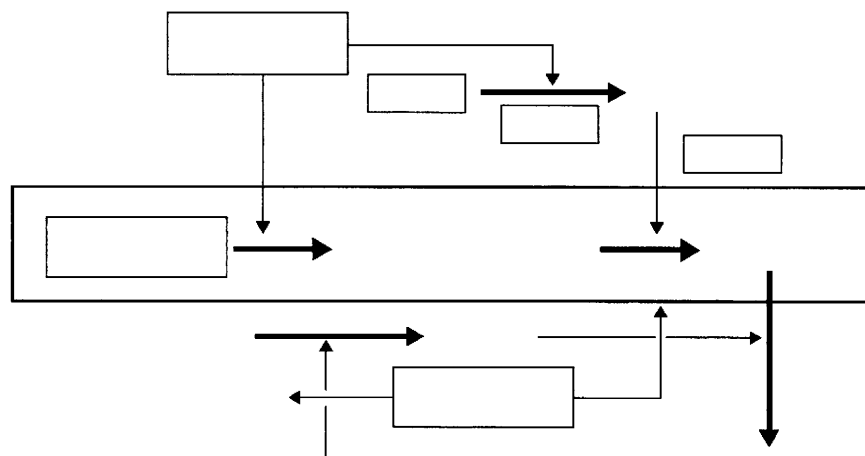
1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フィブリノゲンはトロンビンの作用により可溶性フィブリンとなる。さらに、カルシウムイオンの存在下で、血液凝固第XIII因子はトロンビンにより活性化され、フィブリンを尿素不溶性の安定化フィブリン塊とし、組織の接着・閉鎖が行われる。アプロチニンはプラスミンによって不溶性フィブリンが分解されることを阻止し、長時間にわたる安定化を確保する。この安定化フィブリン塊内で、線維芽細胞が増殖し、膠原線維や肉芽基質成分が産生され、組織修復を経て、治癒に至る¹⁰⁾。



FXIII (Factor XIII): 血液凝固第XIII因子

FXIIIa: 活性化血液凝固第XIII因子

FDP (Fibrin Degradation Product): フィブリン分解産物

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) フィブリンゲル形成に関する検討³⁾

ボルヒールで形成されるフィブリンゲルの性状に関して解析した結果、ゲル強度、接着力及び創傷治癒促進に大きく寄与するフィブリンの γ 鎖間及び α 鎖間の架橋が十分に形成されていることが確認された。

2) 至適用量に関する検討

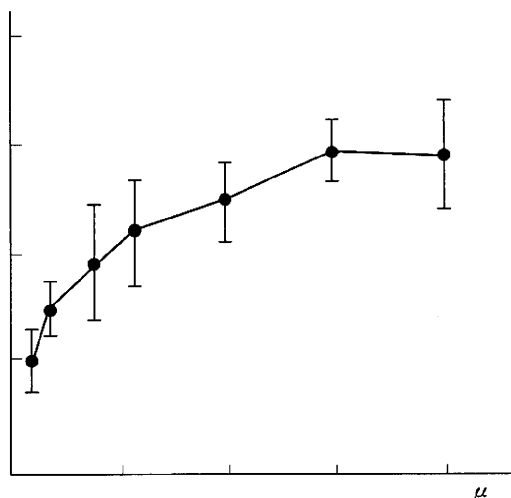
ボルヒールの至適用量に関して、組織の接着及び実質臓器の止血の目的ごとに検討を行った。

① ラット皮膚接着試験¹¹⁾(適用量はA液とB液の合計を示す)

ラット背部皮膚から摘出した皮膚片と母床との接着試験において、ボルヒールは0.85mL/10cm²以上の適用量で最大の接着力を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)



② 止血試験¹¹⁾(適用量はA液とB液の合計を示す)

イヌ肝、脾及びウサギ腎の部分切除創において、ボルヒールを用いて止血を行った結果、いずれの実質臓器においても、1.0mL/10cm²以上の適用で十分な止血効果が認められた。

イヌの肝の部分切除創におけるボルヒールの止血効果

群	試験例数	創面からの出血量* (mg/cm ² /10秒)	ボルヒール使用量 (mL/cm ²)	止血例/試験例**
1	5	92±16	0.10	5/5
2	5	88±34	0.05	4/5
3	5	102±46	0.025	3/5
対照群	5	94±39	—	0/5

* 止血処置前の出血量

** 1回の処置で止血された例数

イヌの脾の部分切除創におけるボルヒールの止血効果

群	試験例数	創面からの出血量* (mg/cm ² /10秒)	ボルヒール使用量 (mL/cm ²)	止血例/試験例**
1	5	690±250	0.10	4/5
2	5	750±310	0.05	0/5
対照群	5	670±250	—	0/5

* 止血処置前の出血量

** 1回の処置で止血された例数

ウサギの腎の部分切除創におけるボルヒールの止血効果

群	試験例数	創面からの出血量* (mg/cm ² /10秒)	ボルヒール使用量 (mL/cm ²)	止血例/試験例**
1	5	430±110	0.10	5/5
2	5	450±50	0.05	1/5
対照群	5	400±80	—	0/5

* 止血処置前の出血量

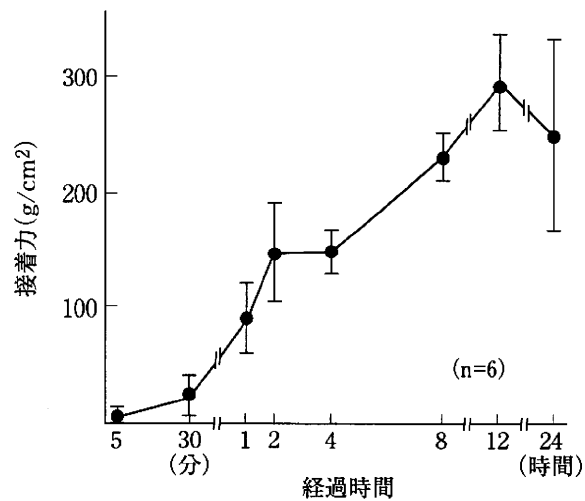
** 1回の処置で止血された例数

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

3) 接着効果に関する検討¹¹⁾

ボルヒールの接着効果について、ラットの皮膚及び豚の各種組織(骨、腱及び血管)において検討を行った結果、これらの各種組織に対して接着効果を有することが確認された。

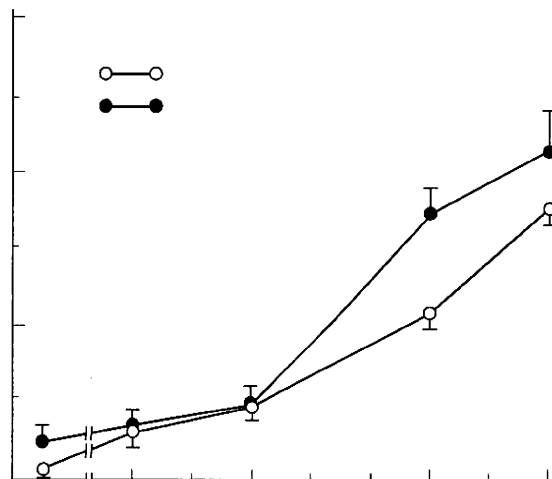


ラット皮膚における接着力

4) 皮膚及び胃切開創での効果に関する検討

① ラット皮膚抗張力試験¹¹⁾

ラット皮膚切開創の縫合部にボルヒールを適用した際の効果について、縫合単独の群と比較検討を行った。ボルヒールの適用により、術直後にボルヒールの接着力で創部は補強され、その後の治癒も促進された。

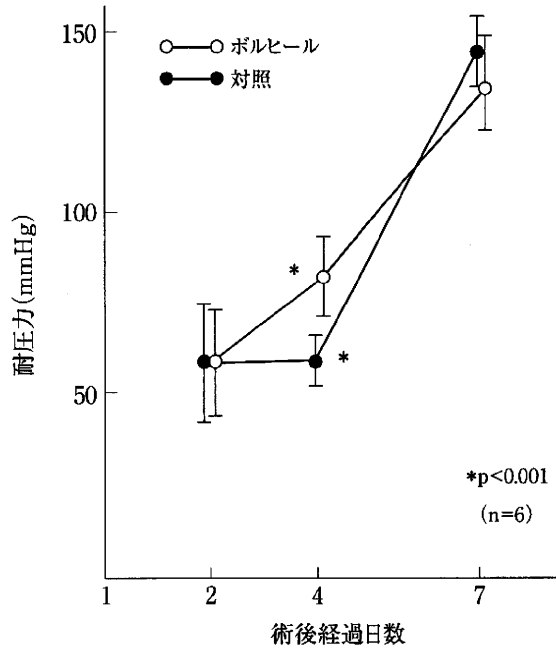


VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

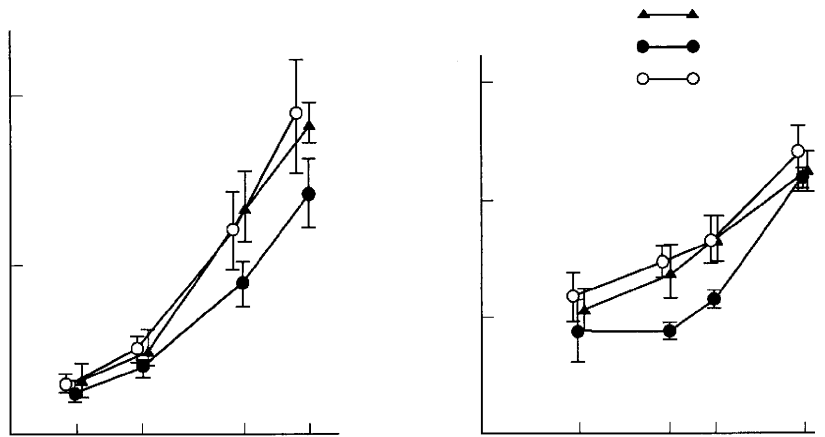
② ラット胃耐圧力試験¹²⁾

ラット胃切開創の縫合部にボルヒールを適用した際の効果について、縫合単独の群と比較検討を行った結果、ボルヒールの適用により創部の治療は促進された。



5) 病態モデルでの評価¹³⁾

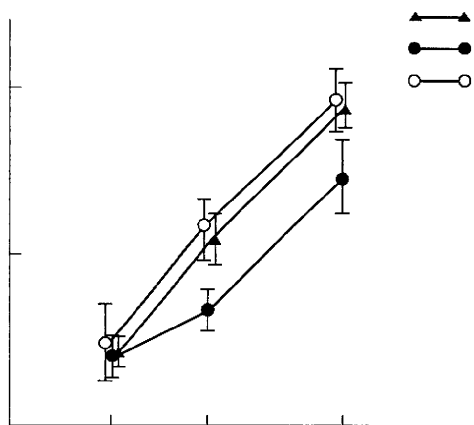
創傷治癒が遅延することが知られている病態モデル(肝硬変ラット、腎不全ラット)において、ボルヒールの創傷治癒促進効果について検討を行った。肝硬変ラットでは皮膚抗張力試験及び胃耐圧力試験を行い、腎不全ラットでは皮膚抗張力試験を行った結果、いずれの病態モデルにおいても創部の治癒は健常ラットと比較し遅延していたが、ボルヒールを適用することによって創部の治癒は健常ラットと同等にまで改善された。



肝硬変ラット皮膚切開創の抗張力

肝硬変ラット胃切開創の耐圧力

(2) 薬効を裏付ける
試験成績(つづき)

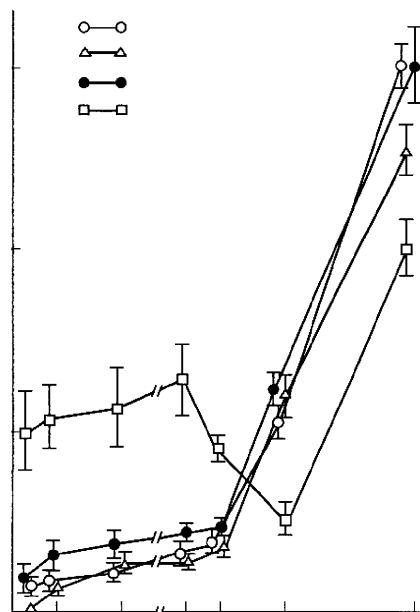


腎不全ラット皮膚切開創の抗張力

6) 縫合及び合成接着剤との比較¹²⁾

外科手術において組織の接着・接合の方法として従来より用いられている縫合及び合成接着剤とボルヒールの効果を、ラット皮膚切開創での抗張力試験において比較した。また同時に、縫合とボルヒールを併用した場合の効果についても検討を行った。抗張力測定結果及び病理組織学的検査結果から、以下のことが認められた。

- ① ボルヒールは縫合に比較し適用直後に高い接着力を示し、治癒過程において組織への障害もなく、治癒をより促進する。
- ② ボルヒールは合成接着剤に比較し、適用直後の接着力は低いが組織に対する障害は少なく、より良好な治癒が得られる。
- ③ ボルヒールを縫合と併用することにより、縫合単独の場合よりも術直後の高い接着力が得られ、その後の治癒が促進される。



ラット皮膚切開創における抗張力の比較

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

該当資料なし

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度

2. 薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

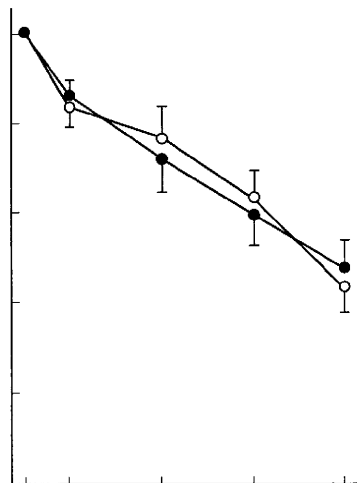
- (1) 吸収速度定数
- (2) バイオアベイラビリティ
- (3) 消失速度定数
- (4) クリアランス
- (5) 分布容積
- (6) 血漿蛋白結合率

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

本剤で作製したフィブリンゲルをラットの皮下及び腹腔内に挿入し、経時的にフィブリンゲルの残存を調べた結果、挿入後7日までに50～60%のフィブリンが吸収されていた。また¹²⁵I 標識フィブリンノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布したところ、塗布部の放射線は処置後3日目で約2分の1に減少し、7日目にほとんど消失していた¹⁴⁾。



ラット生体内におけるフィブリンゲルの吸収

4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性
- (2) 胎児への移行性
- (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>¹²⁵I 標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布後の主要臓器及び血液への放射能分布は甲状腺で処置後7日目に5~6%に達し、14日目までには約2%に減少した以外、その他の臓器および血液ではいずれも低く、血液を除くと1%以下であった¹⁴⁾。</p>
5. 代謝	該当資料なし
(1) 代謝部位及び代謝経路	
(2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	
6. 排泄	
(1) 排泄部位	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>ラットにおいて、主に尿中に排泄される。</p>
(2) 排泄率	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>¹²⁵I 標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布したところ、放射能は主に尿を介して14日目までに92%が排泄された¹⁴⁾。</p>
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし
(1) 腹膜透析	
(2) 血液透析	
(3) 直接血液灌流	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分又は牛肺を原料とする製剤(アプロチニン等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 下記の薬剤による治療を受けている患者〔「相互作用」の項参照〕
凝固促進剤(蛇毒製剤)、抗線溶剤、アプロチニン製剤

(解説)

- (1) 既往に本剤やその構成成分のフィブリノゲン、トロンビン、アプロチニンに対し過敏症をおこしたことがある患者では、ショック等の重篤な反応をおこす可能性が高いため。
- (2) より一層血栓を形成させるおそれがあるため。

3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群(DIC)が考えられる病態を有する患者〔血管内への流入により、血栓の形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。〕
- (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。〕
- (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。〕

(解説)

- (1) 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群などの網内系活性の低下が考えられる病態を有する患者では、血栓を形成させる本剤が血管内に流入することにより、血栓の形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。
- (2) 一般に、ヒトパルボウイルスB19に人が感染すると、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・失血性貧血の患者で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。
- (3) 一般に、ヒトパルボウイルスB19に人が感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では、持続性の貧血を起こすことがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

[患者への説明]

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に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

Ⅷ. 安全性に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

- (1) 本剤の構成成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第XIII因子及びトロンビン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-I抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19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、混入の可能性のあるウイルスの不活化を目的として、最終製造段階でフィブリノゲン(血液凝固第XIII因子を含む)には65℃、144時間、トロンピンには65℃、96時間の加熱処理を施し、また、各成分には製造工程においてウイルス除去膜処理を導入しているが、投与に際しては次の点に十分注意すること。
- 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。
 - 2) 肝炎ウイルス等のウイルス感染の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) 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。
- (2) 本剤を血管内に投与しないこと〔血管内への流入により、血栓を形成するおそれがある。〕
- (3) アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (4) 現在の知見では、本剤の使用によりヒトに伝達性海綿状脳症(TSE)を伝播するとの疫学的データはなく、また、本剤に含まれる牛由来アプロチニンは、製造工程においてTSE原因物質の除去処理を行っている。しかしながら、TSE伝播についての理論的な危険性を完全に否定することはできず、また、TSE原因物質がマウス脳内に直接投与されたとき感染が認められたとの報告もあるので、頭蓋腔内、脊椎腔内及び眼球内への使用においては、治療上の有益性を勘案した上で本剤を使用すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

【併用禁忌】(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 ヘモコアグラゼ (レプチラーゼ) 抗線溶剤 イブシロンアミノカプロン酸 (イブシロン) トラネキサム酸等 (トランサミン)	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	凝固促進剤、抗線溶剤は血栓形成を促進する薬剤であり、併用により血栓形成傾向が相加的に増大する。
アプロチニン製剤 (トラジロール)		アプロチニンは抗線溶作用を有するため、併用により血栓形成傾向が増大する。

Ⅷ. 安全性に関する項目

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例1,452例中、副作用は5例(0.34%)に5件みられ、その内訳は肝機能障害3件(0.21%)、ALT(GPT)上昇1件(0.07%)、発熱1件(0.07%)であった。 [再審査終了時]

1) 重大な副作用と
初期症状

ショック：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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

その他の副作用(頻度不明)
配合成分の一つであるトロンピン製剤で過敏症、発熱、嘔吐、頭痛等が報告されている。

(2) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧

対象 \ 時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (平成3年3月4日～平成6年1月19日)
調査施設数	42	254
調査症例数	389	1,063
副作用発現症例数	0	5
副作用発現件数	0	5
副作用発現症例率(%)	0	0.47

副作用の種類	副作用発現件数(%)	
肝臓・胆管系障害		
ALT(GPT)上昇	0	1(0.09)
肝機能障害	0	3(0.28)
一般的全身障害		
発熱	0	1(0.09)