

## 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

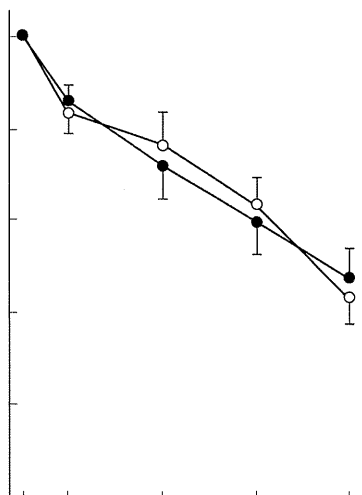
### 3. 吸収

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<sup>125</sup>I 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、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<sup>14)</sup>。



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>&lt;参考&gt;</p> <p><sup>125</sup>I 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<sup>14)</sup>。</p>
5. 代謝	該当資料なし
(1) 代謝部位及び代謝経路	
(2) 代謝に関与する酵素(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>&lt;参考&gt;</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>&lt;参考&gt;</p> <p><sup>125</sup>I 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<sup>14)</sup>。</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、トロンビンには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ビン製剤で過敏症、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)

Ⅷ. 安全性に関する項目

(3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

要因		症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
性	男	665	4	4	0.60
	女	389	1	1	0.25
年齢	～15歳	38	0	0	0
	16～49歳	262	1	1	0.38
	50～64歳	398	2	2	0.50
	65歳～	365	2	2	0.55
1回投与量	<1mL	18	0	0	0
	1mL≤ <3mL	284	2	2	0.70
	3mL≤ <5mL	492	3	3	0.61
	5mL≤	269	0	0	0
併用薬剤	有	799	5	5	0.63
	無	264	0	0	0
合併症	有	325	0	0	0
	無	738	5	5	0.68
アレルギー歴	有	26	0	0	0
	無	1030	5	5	0.49
	不明	7	0	0	0
診療科	消化器外科	349	2	2	0.57
	心臓・血管外科	266	2	2	0.75
	脳神経外科	180	1	1	0.56
	肺外科	146	0	0	0
	産婦人科	29	0	0	0
	微小血管外科	16	0	0	0
	一般外科	77	0	0	0

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には適用しないこと)】

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

重要な基本的注意

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。

重大な副作用

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。

その他の副作用(頻度不明)

配合成分の一つであるトロンビン製剤で過敏症、発熱、嘔吐、頭痛等が報告されている。

9. 高齢者への投与

該当しない

Ⅷ. 安全性に関する項目

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊娠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。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。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児・新生児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上及び  
薬剤交付時の注意  
(患者等に留意すべき  
必須事項等)

(1) 調製時：

本剤の調製は「使用方法説明書」に従って行うこと。

(2) 適用時：

1) 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。また、一度溶解したものは時間をおいて再使用しないこと。

2) 本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合は、適切な方法で血流を遮断した上で適用すること。

3) 本剤の過量使用は避けること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### (1) 呼吸・循環器系に対する影響<sup>15)</sup>

イヌ (or ビーグル犬) に皮下投与し、呼吸・循環器系への影響を検討したところ、2例中1例でごく軽度の血圧上昇が見られたのみで、呼吸・心拍数・心電図には異常な変化は認められなかった。

#### (2) 血液凝固線溶系に対する影響<sup>15)</sup>

ウサギに本剤を皮下または腹腔内投与し、血液凝固線溶系に対する影響を検討したところ、ヘマトクリット値、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン量、エタノールゲル化試験のいずれにも異常は認められなかった。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

本剤はマウス、ラットに投与可能な最大量を投与した場合でも死亡例は認められず、一般状態、体重、剖検において、本剤によると思われる異常は認められなかった<sup>16)</sup>。

	投与経路	雄		雌	
		死亡例	LD <sub>50</sub> (mL/kg)	死亡例	LD <sub>50</sub> (mL/kg)
マウス (ICR)	経口	0/10	20<	0/10	20<
	皮下	0/10	20<	0/10	20<
	腹腔内	0/10	20<	0/10	20<
	筋肉内	0/10	20<	0/10	20<
ラット (SD)	経口	0/10	20<	0/10	20<
	皮下	0/10	20<	0/10	20<
	腹腔内	0/10	20<	0/10	20<
	筋肉内	0/10	20<	0/10	20<

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 皮膚一次刺激性<sup>1)</sup>

ウサギを用いて検討したところ、ボルヒールで弱い皮膚一次刺激性が認められた。

##### 2) 組織障害性<sup>1)</sup>

ウサギ筋肉に対する障害性を検討したところ、ボルヒールはグレード2に分類された。



## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：外箱に表示（製造後2年）												
2. 貯法・保存条件	10℃以下に凍結を避けて保存												
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>[記録の保存]</p> <p>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。</p> <p>規制区分：特定生物由来製品、処方せん医薬品</p> <p>注意－医師等の処方せんにより使用すること</p>												
4. 承認条件	なし												
5. 包装	<p>0.5mL製剤：調製器セット（移注針・抜き取りセット）添付</p> <p>1mL製剤：調製器セット（移注針・抜き取りセット・2液混合セット）添付</p> <p>2mL製剤：調製器セット（移注針・抜き取りセット・2液混合セット）添付</p> <p>3mL製剤：調製器セット（移注針・抜き取りセット・2液混合セット）添付</p> <p>5mL製剤：調製器セット（移注針・抜き取りセット・2液混合セット）添付</p>												
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：なし</p> <p>同 効 薬：ベリプラスPコンビセット（CSLベ어링）</p>												
7. 国際誕生年月日	1991年3月4日												
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボルヒール組織接着用</td> <td>2009年6月23日</td> <td>22100AMX01038</td> <td>2009年9月25日</td> </tr> <tr> <td>(旧販売名)ボルヒール※</td> <td>1971年3月 4日</td> <td>20300AMZ00136</td> <td>1991年5月31日</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※ 製造承認年月日</p>		製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	ボルヒール組織接着用	2009年6月23日	22100AMX01038	2009年9月25日	(旧販売名)ボルヒール※	1971年3月 4日	20300AMZ00136	1991年5月31日
		製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日									
ボルヒール組織接着用	2009年6月23日	22100AMX01038	2009年9月25日										
(旧販売名)ボルヒール※	1971年3月 4日	20300AMZ00136	1991年5月31日										
9. 薬価基準収載年月日													
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない												
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	<p>再審査結果公表年月日：1996年3月7日</p> <p>内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。</p>												
12. 再審査期間	1991年3月4日～1994年3月3日（3年、終了）												
13. 長期投与の可否	該当しない												
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	<p>0.5mL：7990710X1039</p> <p>1mL：7990710X2035</p> <p>2mL：7990710X3031</p> <p>3mL：7990710X4038</p> <p>5mL：7990710X5034</p>												

X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

15. 保険給付上の注意

本剤は、トロンビン、フィブリノゲン等の凝固因子成分からなる血液製剤であることをかんがみ、その使用に際しては十分留意すること。

本剤の適応は、「V 治療に関する項目」に示した通り組織の接着・閉鎖を目的としたものであり、単なる止血を目的として使用するものではないこと。

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 志垣 隆通 他:基礎と臨床 23(10)3751, 1989 [BLH00003]
- 2) 須藤 博之 他:基礎と臨床 23(13)4915, 1989 [BLH00016]
- 3) 嘉悦 洋 他:基礎と臨床 23(13)4921, 1989 [BLH00017]
- 4) 長尾 房大 他:基礎と臨床 23(12)4645, 1989 [BLH00010]
- 5) 新井 達太 他:基礎と臨床 23(12)4669, 1989 [BLH00013]
- 6) 新妻 雅行 他:基礎と臨床 23(14)5553, 1989 [BLH00019]
- 7) 片倉 隆一 他:基礎と臨床 23(12)4679, 1989 [BLH00014]
- 8) 上石 弘 他:基礎と臨床 23(13)5186, 1989 [BLH00018]
- 9) 寺脇 信二 他:基礎と臨床 23(12)4685, 1989 [BLH00015]
- 10) 中村 紀夫 他:臨床外科 40(1)161, 1985 [BLH00027]
- 11) 嘉悦 洋 他:基礎と臨床 23(10)3781, 1989 [BLH00006]
- 12) 田川 力一 他:基礎と臨床 23(10)3791, 1989 [BLH00007]
- 13) 田川 力一 他:基礎と臨床 23(10)3799, 1989 [BLH00008]
- 14) 松井 元 他:基礎と臨床 23(10)3775, 1989 [BLH00005]
- 15) 志垣 隆通 他:基礎と臨床 23(10)3751, 1989 [BLH00003]
- 16) 山本 信子 他:基礎と臨床 23(10)3744, 1989 [BLH00002]

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

---

主な外国での発売状況

該当しない

## XIII. 備 考

---

その他の関連資料

本剤に添付されているボルヒール調製器セットは、医療機器として、一般的名称：止血剤注入キット、JMDNコード：70397000に該当し、高度管理医療機器(クラスⅢ)に分類されている。

一般財団法人  
製造販売 **化学及血清療法研究所**  
熊本市大窪一丁目6番1号

販売 **アステラス製薬株式会社**  
東京都板橋区蓮根3-17-1  
[資料請求先] 本社/東京都中央区日本橋本町2-3-11

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存  
 使用期限：外箱に表示 (製造後2年)

日本標準商品分類番号  
 87799, 876349

特 定 生 物 由 来 製 品  
 指 定 医 薬 品  
 ※※処方せん医薬品<sup>注</sup>  
 ※※注)注意-医師等の処方せんにより  
 使用すること

血漿分画製剤  
**ボルヒール**<sup>®</sup>  
 献血  
 生体組織接着剤  
 BOLHEAL<sup>®</sup>

承認番号	20300AMZ00136000
薬価収載	1991年5月
販売開始	1991年11月
再審査結果	1996年3月

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。有効成分及び添加物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。(「使用上の注意」の項参照)

**【禁忌 (次の患者には適用しないこと)】**

- 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

**【組成・性状】**

1. 組成

本剤には0.5mL製剤、1mL製剤、2mL製剤、3mL製剤、5mL製剤のセットがあり、フィブリノゲン凍結乾燥粉末、フィブリノゲン溶解液、トロンビン凍結乾燥粉末、トロンビン溶解液から構成される。それぞれの製剤中に下記の成分、分量を含有する。

成分		規格				
		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 37.5単位 <sup>(注1)</sup>	80mg	160mg	240mg	400mg
	人血液凝固第Ⅻ因子	75単位	150単位	225単位	375単位	
添加物として人血清アルブミン、アミノ酢酸、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含有する。						
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 <sup>(注2)</sup> 0.5mL	1,000 KIE/ 1.0mL	2,000 KIE/ 2.0mL	3,000 KIE/ 3.0mL	5,000 KIE/ 5.0mL
	添加物として塩化ナトリウムを含有する。					
バイアル3	トロンビン凍結乾燥粉末	日局トロンビン	125単位	250単位	500単位	750単位
	添加物としてクエン酸ナトリウム、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	日局塩化カルシウム	2.95mg /0.5mL	5.9mg /1.0mL	11.8mg /2.0mL	17.7mg /3.0mL
29.5mg /5.0mL						

本剤の有効成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第Ⅻ因子、日局トロンビン及び添加物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、局外規アプロチニン液はウシの肺を原材料としている。

- 注1) 正常人血漿 1mL中に含まれる血液凝固第Ⅻ因子活性を1単位とした時の値。  
 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) とした時の値。

2. 製剤の性状

	色、形状	溶解時の色、形状
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Ⅻ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
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	—
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
トロンビン溶解液 (塩化カルシウムを含む)	無色澄明の液	—

**【効能・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、他に適切な処置法のない場合に限る。)

**【用法・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、10cm<sup>2</sup>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。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に適用すること)
  - (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。]
- ※2. 重要な基本的注意

**【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よ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、その理解を得よう努めること。

- (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Ⅻ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-1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及びHCV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Ⅻ因子を含む)

には65°C、144時間、トロンピンには65°C、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ーンフェルト・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。

### 3. 相互作用

(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 カブロン酸 (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。

### 4. 副作用

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

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 (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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
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。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。〕

#### 6. 小児等への投与

低出生体重児・新生児に対する安全性は確立していない。

#### 7. 適用上の注意

- (1)調製時：本剤の調製は「使用方法説明書」に従って行うこと。
- (2)適用時：1) 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。また、一度溶解したものは時間をおいて再使用しないこと。

- 2) 本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合は、適切な方法で血流を遮断した上で適用すること。
- 3) 本剤の過量使用は避けること。

#### 【薬物動態】 (参考)

本剤で作製したフィブリンゲルをラット腹腔内に挿入した場合、7日目までに50~60%のフィブリンが吸収された。<sup>125</sup>I 標識フィブリンゲルを含む本剤をラット胃あるいは筋肉に塗布したところ、塗布部の放射活性は尿を介して排泄され、3日目に1/2となり、7日目までにはほとんど消失した。<sup>1)</sup>

#### 【臨床成績】

承認時までに国内延べ42施設で実施された一般臨床試験、有効性評価対象例数382例における成績の概要は下記の通りであった。

科 名	有効率 (%) 【有効以上】
消化器・一般外科 <sup>2)</sup>	
消化管縫合部補強	90.8 (138/152)
組織閉鎖	79.5 (62/78)
組織接合	100.0 (2/2)
心臓・血管外科 <sup>3)</sup>	93.8 (75/80)
肺外科 <sup>4)</sup>	69.2 (27/39)
脳神経外科 <sup>5)</sup>	100.0 (25/25)
微小血管外科 <sup>6)</sup>	100.0 (12/12)
産婦人科 <sup>7)</sup>	100.0 (16/16)

#### 【薬効薬理】

フィブリンゲルはトロンピ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Ⅹ因子はトロンピ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。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。<sup>8)</sup>

#### 【取扱い上の注意】

##### 【記録の保存】

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、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。

#### 【包装】

- 0.5mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用) 添付
- 1 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付
- 2 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付
- 3 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付
- 5 mL製剤：調製器セット (溶解用・塗布用・2液混合用) 添付

#### 【主要文献】

- 1) 松井 元 ほか：基礎と臨床 23 (10) 3775, 1989
- 2) 長尾房大 ほか：基礎と臨床 23 (12) 4645, 1989
- 3) 新井達太 ほか：基礎と臨床 23 (12) 4669, 1989
- 4) 新妻雅行 ほか：基礎と臨床 23 (14) 5553, 1989
- 5) 片倉隆一 ほか：基礎と臨床 23 (12) 4679, 1989
- 6) 上石 弘 ほか：基礎と臨床 23 (13) 5186, 1989
- 7) 寺脇信二 ほか：基礎と臨床 23 (12) 4685, 1989
- 8) 中村紀夫 ほか：臨床外科 40 (1) 161, 1985

#### 【文献請求先】

帝人ファーマ株式会社 学術情報部  
〒100-8585 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号  
☎03-3506-4053

この製品は献血血液から製造されています。

※※ 製造販売  
 **化血研** 製薬化学及血清療法研究所  
熊本市大塚一丁目6番1号

※※ 販売

**帝人ファーマ株式会社**

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号



## ボルヒール (HG-4) の吸収, 分布および排泄

財団法人化学及血清療法研究所

松井 元 志垣 隆通 嘉悦 洋  
宇都宮文子 岩永 憲昭 田川 力一  
力久 哲二 中垣 智弘 船津 昭信  
山田 進二

### 緒 言

ボルヒール(以下 HG-4)は、ヒト由来のフィブリノゲンおよびトロンビンを主成分としたフィブリン接着剤である。フィブリン接着剤は、フィブリンにトロンビンを作用させることにより生成するフィブリンの膠着性を利用した生体組織接着剤で、主に外科領域で使用され、組織の接着、閉鎖および創傷治癒促進効果等が期待されるものである<sup>1,2)</sup>。

HG-4の安全性に関しては、すでに急性毒性、一般薬理および局所刺激性試験が実施されている<sup>3-5)</sup>。今回著者らは、本剤の生体内動態に関して検討を行うため、ラットを用いて吸収、分布および排泄試験を行ったので報告する。

### 材料および方法

#### 1. HG-4

HG-4は血液凝固第 XIII 因子を含んだヒトのフィブリノゲン(凍結乾燥品)およびトロンビン(凍結乾燥品)、アプロチニン溶液(1,000 KIE/ml)ならびに塩化カルシウム溶液(40

mM)から構成されている。実験ではフィブリノゲンをアプロチニン溶液で溶解したフィブリノゲン溶液(フィブリノゲン 80 mg/ml 含有, 以下 A 液)と、トロンビンを塩化カルシウム溶液で溶解したトロンビン溶液(トロンビン 250 単位/ml 含有, 以下 B 液)を等量混合してフィブリンゲルを形成させた。

なお、<sup>125</sup>I 標識フィブリノゲンを用いる実験では、フィブリノゲンをアプロチニン溶液で溶解したフィブリノゲン溶液と、<sup>125</sup>I 標識フィブリノゲン(比放射能 4.0 mBq/mg, 放射化学的純度 95%以上, Hungarian Academy of Sciences)を混合し、これを A 液(フィブリノゲン 80 mg/ml)として用いた。

#### 2. 実験動物

試験には 7~10 週齢の Wistar 系雄性ラット(日本エスエルシー)を用いた。動物はポリカーボネートケージ(トキワ科学器械)もしくはステンレススチール製代謝ケージ(トキワ科学器械)に收容し、温度 21~26℃および照明時間 12 時間の環境下で、固型飼料(CE-2, 日本クレア)および水道水を自由に摂取させて飼育した。な

The Clinical Report<sup>®</sup>—Vol. 23 No. 10 Jul. '89

Studies on Absorption, Distribution, and Excretion of Bolheal (HG-4) : Hajime Matsui et al. (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute)

(3775)

お使用前に1～4週間の馴化を行った。

### 3. 試験方法

#### 1) フィブリンゲルの生体内挿入試験

A および B 液を等量混合して、平板状のフィブリンゲル (10×20×2 mm) を作製した。ゲル作製時にその一部をとり、ゲル単位重量あたりのフィブリン量を測定した。ゲル中のフィブリン量は、ゲルを 40%urea 液で十分に洗浄した後、40%urea 0.2 N 水酸化ナトリウムで溶解し、分光光度計 (UVIDEC-610 型, 日本分光) を用いて測定した 282 nm の吸光度より算出した<sup>6)</sup>。

体重 200～270 g のラット 20 匹をペントバルビタール・ナトリウム (ネンブタール, ダイナボット) で麻酔し、背部皮膚および腹壁を正中切開した。背部皮下および腹腔内に上記フィブリンゲルを挿入し、背部皮膚および腹壁を結紮縫合した。

フィブリンゲル挿入後 1, 3, 5 および 7 日目に 5 匹ずつペントバルビタール・ナトリウムで麻酔し、背部皮下および腹腔内より残存しているフィブリンゲルを回収した。回収したゲル中のフィブリン量を上記の方法で測定し、フィブリンの挿入量に対する残存率を求めた。

#### 2) 胃に適用後の吸収, 分布および排泄

##### (1) 処置

体重 200～270 g のラット 15 匹を 4 時間絶食の後、ペントバルビタール・ナトリウム麻酔下に腹壁を正中切開した。胃を露出させ、大彎に沿って 1 cm 切開した。縫合糸 (絹糸, No. 3, 瑞穂医科工業) を用いて、創の 5 カ所に Lembert 縫合を施し、縫合部に <sup>125</sup>I 標識フィブリンノゲンを含む A 液 (比放射能 2.0 mBq/ml) および B 液を各々 100 μl/kg ずつ重層法により塗布した。塗布後、胃を腹腔内にもどし、腹壁を結紮縫合した。

##### (2) 材料の採取

処置後 8 時間および 1, 3, 7 ならびに 14 日目に動物を 3 匹ずつペントバルビタール・ナトリウムで麻酔し、腹壁を正中切開したのち、後大動脈より脱血して屠殺した。処置部, 肝, 腎,

(3776)

脾, 心, 肺, 胸腺, 精巣, 甲状腺, 副腎, 唾液腺・涙腺, 腓腹筋, 脳および頸下リンパ節を摘出し、重量を測定した。また生存期間中, 毎日尿および糞を採取し, 採取量を測定した。

#### (3) 放射能の測定

摘出した臓器, 血液ならびに尿および糞の放射能をガンマカウンター (Auto Well Gamma System ARC-600, アロカ) で測定した。

血液は 1 ml 中の放射能を測定し, 以下の式より算出した全血液量を乗じて全血液中の放射能とした<sup>7)</sup>。

$$\text{全血液量 (ml)} = \frac{\text{体重 (g)}}{100 (g)} \times 5.5 (ml)$$

#### 3) 筋肉に適用後の吸収, 分布および排泄

体重 160～200 g のラット 15 匹を, ペントバルビタール・ナトリウムで麻酔し, 大腿部皮膚を切開して大腿部の筋肉を露出した。大腿部筋肉を大腿骨と平行方向に 1 cm 切開し, 創面に <sup>125</sup>I 標識フィブリンノゲンを含む A 液 (比放射能 2.1 mBq/ml) および B 液を各々 100 μl/kg ずつ重層法により塗布した後, 創を接着した。処置後の材料の採取および放射能の測定は前項と同様に行った。

## 成 績

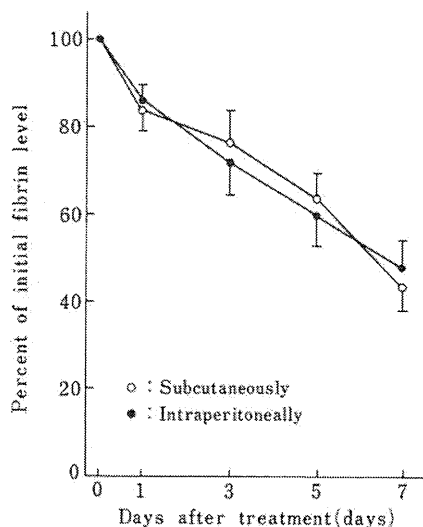
### 1. フィブリンゲルの生体内挿入試験

試験成績は Fig. 1 に示したとおりである。背部皮下挿入では, 挿入後 1 日目に挿入時のフィブリンの 83.7% が残存していたが, 以後徐々に消失し, 7 日目には 43.2% となった。腹腔内挿入では, 挿入後 1 日目のフィブリンの残存率は 86.1% であったが, 7 日目には 47.9% に低下した。背部皮下および腹腔内挿入の両者で, フィブリン残存率に顕著な差は認められなかった。

### 2. 胃に適用後の吸収, 分布および排泄

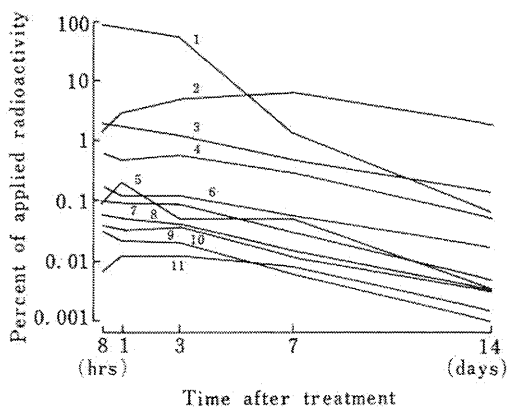
主要臓器および血液の放射能分布は Fig. 2 に示したとおりである。処置部の胃では, 処置後 8 時間目には使用した放射能の 85.2% が認められた。しかし, 以後経時的に低下し, 7 日目には 1.3%, 14 日目には 0.06% となった。甲状腺では処置後 7 日目に 6.3% に達したが, 14 日

目には1.9%に減少した。その他の臓器および血液への放射能分布はいずれも低く、血液を除くと1%以下であった。



Results shown are the mean  $\pm$  SD of five rats.

Fig. 1 Elimination of fibrin gel applied to the rat body



1 : Treatment site, 2 : Thyroid, 3 : Blood, 4 : Liver, 5 : Spleen, 6 : Kidney, 7 : Testis, 8 : Lung, 9 : Muscle (M. gastrocnemius), 10 : Heart, 11 : Brain

Results shown are the means of three rats

Fig. 2 Tissue distribution of radioactivity after treatment with HG-4 containing  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen to the rat stomach wound

Table 1 Tissue concentration of radioactivity ( $\mu\text{g}$  eq. of fibrinogen/g or ml) after treatment with HG-4 containing  $^{125}\text{I}$ -fibrinogen to the rat stomach wound

Tissue	Time after treatment				
	8 hrs	1 day	3 days	7 days	14 days
Brain	0.07 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01
Thyroid	2,447 $\pm$ 228	4,375 $\pm$ 989	7,331 $\pm$ 421	11,103 $\pm$ 745	2,414 $\pm$ 492
Lymph node (Ln. mandibulares)	0.80 $\pm$ 0.12	0.73 $\pm$ 0.27	0.78 $\pm$ 0.22	0.15 $\pm$ 0.14	0.00 $\pm$ 0.00
Salivary gland Lacrimal gland	0.66 $\pm$ 0.11	0.67 $\pm$ 0.18	0.58 $\pm$ 0.04	0.20 $\pm$ 0.05	0.03 $\pm$ 0.02
Heart	0.80 $\pm$ 0.15	0.62 $\pm$ 0.15	0.50 $\pm$ 0.06	0.16 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.01
Lung	1.43 $\pm$ 0.24	1.23 $\pm$ 0.39	0.90 $\pm$ 0.12	0.33 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.01
Thymus	1.21 $\pm$ 0.72	0.86 $\pm$ 0.35	0.53 $\pm$ 0.07	0.13 $\pm$ 0.04	0.01 $\pm$ 0.02
Liver	1.29 $\pm$ 0.26	1.01 $\pm$ 0.25	1.10 $\pm$ 0.27	0.50 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.02
Spleen	3.89 $\pm$ 3.43	7.33 $\pm$ 7.22	1.46 $\pm$ 0.35	1.45 $\pm$ 1.78	0.09 $\pm$ 0.04
Kidney	2.05 $\pm$ 0.24	1.48 $\pm$ 0.35	1.31 $\pm$ 0.18	0.65 $\pm$ 0.07	0.14 $\pm$ 0.03
Adrenal	1.31 $\pm$ 0.39	0.58 $\pm$ 0.32	0.57 $\pm$ 0.12	0.14 $\pm$ 0.14	0.00 $\pm$ 0.00
Testis	0.78 $\pm$ 0.13	0.70 $\pm$ 0.17	0.57 $\pm$ 0.09	0.19 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.004
Muscle (M. gastrocnemius)	0.27 $\pm$ 0.06	0.23 $\pm$ 0.09	0.24 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.002
Blood	3.09 $\pm$ 0.46	2.54 $\pm$ 0.66	1.71 $\pm$ 0.10	0.64 $\pm$ 0.05	0.14 $\pm$ 0.01

Each value is the mean  $\pm$  S. D. of three rats

(3777)

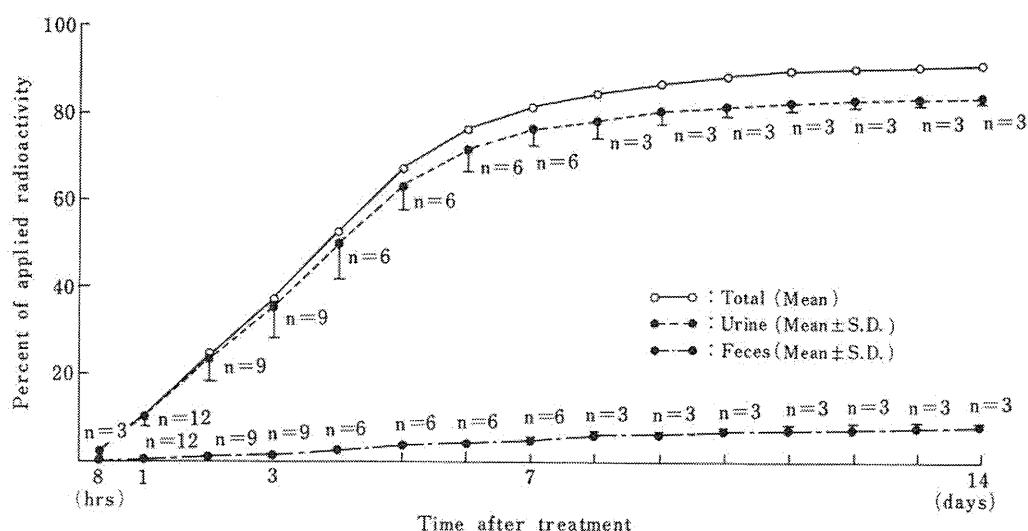


Fig. 3 Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces after treatment with HG-4 containing <sup>125</sup>I-fibrinogen to the rat stomach wound

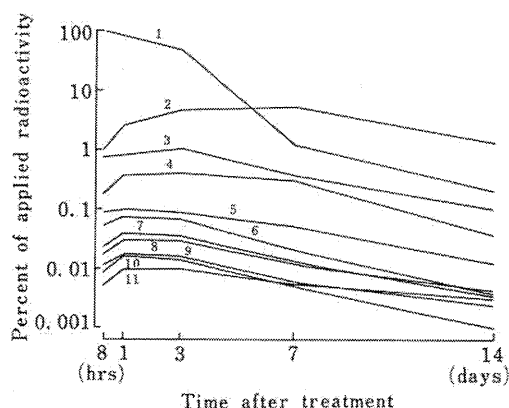
各臓器および血液の放射能濃度は Table 1 に示すとおりである。甲状腺では処置後 8 時間目より高い放射能濃度を示し、以後 7 日目まで増加した。その他の臓器および血液の放射能濃度はいずれも低かったが、その中では脾、血液、腎、肺および肝の放射能濃度が比較的高かった。

尿および糞への放射能の排泄は Fig. 3 に示すとおりである。処置後 7 日目までに尿、糞中にそれぞれ 76.8%、4.9% の放射能が排泄され、14 日目までにはそれぞれ 84.0% および 7.9%、合計 92% が排泄された。

### 3. 筋肉に適用後の吸収、分布および排泄

主要臓器および血液への放射能分布は Fig. 4 に示すとおりである。処置部の筋肉には処置後 8 時間目に、使用した放射能の 93.8% が検出されたが、1 および 3 日目には 77.2 および 48.7% に減少した。処置後 7 および 14 日目にはさらに減少し、それぞれ 1.1 および 0.2% であった。甲状腺への放射能分布は、7 日目には 5.3% に達したが、14 日目には 1.4% に減少した。その他の臓器および血液への放射能分布はいずれも低く、1% 以下であった。

各臓器および血液の放射能濃度は Table 2 に示すとおりである。甲状腺では処置後 8 時間目



1 : Treatment site, 2 : Thyroid, 3 : Blood, 4 : Liver, 5 : Kidney, 6 : Testis, 7 : Lung, 8 : Muscle (M. gastrocnemius), 9 : Spleen, 10 : Heart, 11 : Brain

Results shown are the means of three rats

Fig. 4 Tissue distribution of radioactivity after treatment with HG-4 containing <sup>125</sup>I-fibrinogen to the rat muscle wound

より高い放射能濃度を示し、7 日目まで増加した。その他の臓器および血液においては、いずれも放射能濃度は低かったが、その中で腎と血液に比較的高い放射能が認められた。

尿および糞への放射能の排泄は Fig. 5 に示す

(3778)