

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 2013 に準拠して作成

血漿分画製剤(生理的組織接着剤)

ベリプラスト[®] P コンビセット 組織接着用

Beriplast[®] P Combi-Set Tissue adhesion

剤形	外用剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	本剤1mL 中 フィブリノゲン 80mg ヒト血液凝固第Ⅷ因子 60国際単位 アプロチニン液 1,000KIE 日局トロンビン 300単位 日局塩化カルシウム水和物 5.88mg
一般名	和名：ヒトフィブリノゲン、人血液凝固第Ⅷ因子、アプロチニン液、トロンビン、塩化カルシウム水和物 洋名：Human fibrinogen、Human antihemophilic factor Ⅷ fraction、Aprotinin solution、Thrombin、Calcium Chloride Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2009(平成21)年7月1日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009(平成21)年9月25日(販売名変更による) 発売年月日：2003(平成15)年12月16日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売(輸入)：CSLベーリング株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00(祝日・会社休日を除く) 時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00(祝日・会社休日を除く) 土曜日 9:00～17:00(祝日・会社休日を除く) URL：https://www.cslobehring.co.jp/

本 IF は 2019 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.pmda.go.jp>）^{注1)} から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法^{注2)}・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式〕

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するのと IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ^{注1)}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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法^{注2)}や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法^{注2)}上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

注 1) 現：(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<https://www.pmda.go.jp>)

注 2) 現：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

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における
安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
8. 溶出性 8
9. 生物学的試験法 8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
11. 製剤中の有効成分の定量法 8
12. 力価 8
13. 混入する可能性のある夾雑物 8
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 8
15. 刺激性 8
16. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 9

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 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 19
2. 薬物速度論的パラメータ 19
3. 吸収 20
4. 分布 20
5. 代謝 23
6. 排泄 23
7. トランスポーターに関する情報 23
8. 透析等による除去率 23

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- ◇冒頭部の注意事項 24
- 1. 警告内容とその理由 24
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) 24
- 3. 効能又は効果に関連する使用上の
注意とその理由 24
- 4. 用法及び用量に関連する使用上の
注意とその理由 24
- 5. 慎重投与内容とその理由 24
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 25
- 7. 相互作用 26
- 8. 副作用 26
- 9. 高齢者への投与 28
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 28
- 11. 小児等への投与 28
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 29
- 13. 過量投与 29
- 14. 適用上の注意 29
- 15. その他の注意 29
- 16. その他 29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 30
2. 毒性試験 31

X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35
XI. 文 献	
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
XIII. 備 考	
1. その他の関連資料	38
2. 文献請求先	38

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ベーリングベルケ社(現 CSL Behring)が開発した生理的組織接着剤である。

生理的な血液凝固機序の原理を利用し、組織の接着・閉鎖とそれに続く創傷治癒を目的として、人フィブリノゲン、人血液凝固第Ⅷ因子、人トロンビン、 Ca^{2+} 及び生成したフィブリン塊を線溶系酵素から防御するアプロチニンを配合した製剤であり、2つの粉末剤、2つの液剤の計4バイアルで構成されている。各々溶解するバイアルごとに溶解液注入器でつなぎ、プリスター包装してガス滅菌したものである。

1988年にヒト胎盤由来のヒト血液凝固第Ⅷ因子を用いた製剤が、ヘキストジャパン株式会社(現サノフィ株式会社)からベリプラストPの名称で発売された。その後、ヒト血漿由来の人血液凝固第Ⅷ因子を用いた製剤を開発し、1995年に輸入承認を受け、ベリプラストの製剤名で販売されており、より容易で無菌的な調製を目的として本剤が開発された。2004年10月にCSLベーリング株式会社(旧ZLBベーリング株式会社)に承継された。

ベリプラストPにおいて14,007例の使用成績調査を実施し、1994年4月に再審査申請を行った結果、1996年3月に薬事法第14条第2号各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 生理的機序に基づいた創傷組織の接着・閉鎖が迅速に行われる。
2. 創傷組織の修復に重要な血液凝固第Ⅷ因子を高濃度に含有している。
3. 可塑性・弾力性があり、創傷組織によく密着する。
4. 湿潤状態での適用も可能である。
5. 溶解性に優れている。
6. 溶解液注入器でセット化されているため調製が簡便である。
7. 滅菌済みのキット製品であり、無菌状態で調製できる。
8. 本剤は、肝炎ウイルス、HIV、CJD(クロイツフェルト・ヤコブ病)などのハイリスクグループを問診で除外し、各種ウイルス検査(HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体)が陰性である健康人血漿を原料としている。さらに原料血漿の段階で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)を行っている。また、ウインドウ期の血漿を排除するためインベントリー・ホールドの期間を設け、遡及調査ができる体制で製造されている。

さらに、製造工程でHIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されている60℃、20時間液状化加熱処理(フィブリノゲン)及び60度、10時間液状加熱処理(血液凝固第Ⅷ因子、トロンビン)を行っている。

9. ベリプラストPでは、承認時までの調査および使用成績調査の総計15,232例中18例に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。ベリプラストでは、総計100例中2例3件の副作用が報告された。その内訳は黄疸1例(1%)、他の1例は肝機能異常・発熱であった。臨床検査値異常は5例19件で、その主なものはAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、フィブリノゲン上昇等であった。(承認時)
重大な副作用として、ショックがあらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ベリプラスト® P コンビセット 組織接着用
(2) 洋名	Beriplast® P Combi-Set Tissue adhesion
(3) 名称の由来	Beri …………… <u>B</u> ehringwerke 社(開発社名) ————— Beriplast plast …………… <u>P</u> lasticity(粘性) ————— P …………… <u>P</u> asteurization(液状加熱) Combi-Set …… <u>C</u> ombination <u>S</u> et(組み合わせ セット)
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	ヒトフィブリノゲン、人血液凝固第Ⅷ因子、アプロチニン液、トロンビン(JAN)、塩化カルシウム水和物(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Human fibrinogen、Human antihemophilic factor Ⅷ fraction、Aprotinin solution、Thrombin(JAN)、Calcium Chloride Hydrate(JAN)
(3) ステム(stem)	該当しない
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	該当しない
5. 化学名(命名法)	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	該当しない
7. CAS登録番号	該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	1. フィブリノゲン：液剤である。 2. ヒト血液凝固第Ⅷ因子：液剤である。 3. アプロチニン液：無色澄明の液である。 4. トロンビン：白色～淡黄色の無晶形の物質である。本品を表示量に従って日局生理食塩液を加えて溶かすとき、澄明又はわずかに混濁して溶ける。 5. 塩化カルシウム水和物：白色かそれに近い結晶性粉末、又は白色かそれに近い粒状の結晶である。
(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	「Ⅳ.-5. 製剤の各種条件下における安定性」6頁参照
3. 有効成分の確認 試験法	1. アプロチニン液：アプロチニン標準液を用いた吸光度測定を用いる。 2. 塩化カルシウム水和物：日局一般試験法のカルシウム塩の定性反応及び塩化物の定性反応を用いる。
4. 有効成分の定量法	1. フィブリノゲン：生物学的製剤基準の乾燥人フィブリノゲンの力価試験の項を準用する。 2. ヒト血液凝固第Ⅷ因子：合成基質法を用いる。 3. アプロチニン液：トリプシン液を用いた吸光度測定を用いる。 4. トロンビン：日局「トロンビンの定量法」を準用する。 5. 塩化カルシウム水和物：日局「塩化カルシウム水和物の定量法」を準用する。

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、 外観及び性状	区別：外用剤 性状： 1. フィブリノゲン末：白色塊の凍結乾燥製剤であり、アプロチニン液で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。 2. アプロチニン液：無色澄明の液剤である。 3. トロンビン末：白色～淡黄色の無晶形の物質であり、日局生理食塩液で溶解するとき、澄明またはわずかに混濁した液剤になる。 4. 塩化カルシウム液：無色澄明の液剤である。
(3) 製剤の物性	該当資料なし
(4) 識別コード	該当しない
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	フィブリノゲン末：pH6.7～8.2(表示量に従い0.9%生理食塩液で溶解したとき) アプロチニン液：pH5.5～7.5
(6) 無菌の有無	無菌製剤

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量
 (2) 添加物

組み合わせA

成分		1 バイアル中の分量				備考		
		0.5mL 製剤	1mL 製剤	3mL 製剤	5mL 製剤			
(ファイブリノゲン末) バイアル1	有効成分	ファイブリノゲン	40mg	80mg	240mg	400mg	ヒト血液由来成分	
		ヒト血液凝固第Ⅷ因子	30 国際単位	60 国際単位	180 国際単位	300 国際単位	採血国：米国、ドイツ、オーストリア	
	添加物		人血清アルブミン	7.5mg	15.0mg	45.0mg	75.0mg	採血の区分 ³⁾ ：非献血
			L-アルギニン塩酸塩	6mg	12mg	36mg	60mg	
			L-イソロイシン	6.5mg	13mg	39mg	65mg	
			L-グルタミン酸ナトリウム水和物	5mg	10mg	30mg	50mg	
			クエン酸ナトリウム水和物	2.5mg	5mg	15mg	25mg	
			塩化ナトリウム	7.5mg	15mg	45mg	75mg	
(アプロチニン液) バイアル2	有効成分	アプロチニン液	500 KIE	1,000 KIE	3,000 KIE	5,000 KIE	ウシの肺抽出物	
	添加物	塩化ナトリウム	4.25mg	8.5mg	25.5mg	42.5mg		
		総量	0.5mL	1mL	3mL	5mL		

本剤は製造工程でヒトの血液抽出成分(アンチトロンビン)を使用している(採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血の区分：非献血)。

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

組み合わせB

成分		1 バイアル中の分量				備考	
		0.5mL 製剤	1mL 製剤	3mL 製剤	5mL 製剤		
(トロンビン末) バイアル3	有効成分	日局トロンビン	150 単位	300 単位	900 単位	1,500 単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分 ³⁾ ：非献血
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物	1.1mg	2.2mg	6.6mg	11mg	
		塩化ナトリウム	2mg	4mg	12mg	20mg	
(塩化カルシウム液) バイアル4	有効成分	日局塩化カルシウム水和物	2.94mg	5.88mg	17.64mg	29.40mg	
		総量	0.5mL	1mL	3mL	5mL	

注)「Ⅷ. 備考 献血又は非献血の区別の考え方」38頁を参照。

- (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

1. 使用する前に製剤の箱を冷蔵庫より取り出し室温に戻す。
2. 製剤の箱をミシン目に沿って開封する。
3. 製剤を溶解スタンドに入れたまま箱から取り出す。(ブリストア包装は開封しない)
4. 平らな場所で溶解注入器(薬液用両刃針：緑色のプラスチック部分)を片手で支えながら、上方のバイアルを反対の手のひらで垂直に押す。(このとき上方のバイアルから下方のバイアルへ溶解液が移行する。)
5. 下のバイアルに溶解液が移行したことを確認する。
6. 凍結乾燥物が溶解するまで振とうする。
7. ブリストア包装を開封し、溶解した製剤を取り出す。
8. 空になった上方のバイアル(アプロチニン液および塩化カルシウム液)と溶解注入器(薬液用両刃針：緑色のプラスチック部分)を一緒に取り外す。
9. 吸引セットのツートック(青色：A液(フィブリノゲン溶液)用、赤色：B液(トロンビン溶液)用)をそれぞれ対応する薬剤バイアルに垂直に刺す。(この際、薬剤バイアル内が常圧に戻る)
A液：フィブリノゲン溶液(青色バイアル)
ほとんど無色でわずかに混濁した溶液となる
B液：トロンビン溶液(赤色バイアル)
澄明またはわずかに混濁した溶液となる。
10. ツートックに吸引セットのシリンジ(青色：A液(フィブリノゲン溶液)用、赤色：B液(トロンビン溶液)用)をそれぞれ嵌合し、薬剤バイアル内に空気を充填する。
11. 薬剤バイアルを逆さまにし、ゆっくりと薬剤を吸引し抜き取る。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

既承認のベリプラスト及びベリプラストPコンビセット、0.5mL、1mL、3mL及び5mLの4表示容量の各製剤それぞれ3ロットを用い、25°C/60%RHの条件で0、1、2及び3カ月間保存して相対比較試験を行った。ベリプラスト及びベリプラストPコンビセットにつき、25°C/60%RH、3カ月間の保存期間を通じて、すべての試験項目において著明な変化は認められず、ベリプラストPコンビセットはベリプラストと同等の安定性を示すことが確認された。(社内資料)

IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性

0.5、1、3mL 製剤のフィブリノゲン末+アプロチニン液、トロンビン末+塩化カルシウム液を保存温度 20℃から 25℃で 50 時間保存した。本試験で使用したすべてのロットは性状の規格を満たした。フィブリノゲン構成体のたん白質同定試験の判定では不純物がないことを確認した。ブタ皮膚接着力試験において、溶解 50 時間後まで接着効果が残存することが示された。製品の無菌性はブリスター包装内で 50 時間保たれた。(社内資料)

<適用上の注意>

溶解後、未開封のブリスター包装内で保存されている場合は常温で 24 時間安定であるが、ブリスター包装を開封した場合はただちに使用すること。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

製剤名	安定性試験	保存条件	保存期間	安定性	
ベリプラスト ベリプラスト P コンビセット	相対比較試験	25℃ 60%RH	0、1、2、 3 カ月	ベリプラスト ベリプラスト P コンビセット	保存期間中ベリプラスト P コンビセットの 12 セットはベリプラストの 12 セットと比較し溶解試験、力価試験において、いずれも著明な変化を認めず両者の安定性は同等と考えられた。
				フィブリノゲン末	保存期間中ベリプラスト P コンビセットの 12 セットはベリプラストの 12 セットと比較し性状、含湿度試験、pH、凝固性たん白質含量及び純度試験、免疫化学試験、無菌試験、力価試験、HPLC において同等の安定性を有すると考えられた。保存期間の経過に従いやや血液凝固第Ⅷ因子活性が低下する傾向が見られたが規格の範囲内であった。
				アプロチニン液	保存期間中ベリプラスト P コンビセットの 12 セット、ベリプラストの 12 セットは外観に変化は認められなく、pH に著明な変化は認められず、また確認試験、無菌試験、定量法において同等の安定性を有すると考えられた。
				トロンビン末	保存期間中ベリプラスト P コンビセットの 12 セット、ベリプラストの 12 セットは外観、無菌試験において、同等の安定性を有する、また定量法において保存期間の経過に従いやや力価が低下する傾向は認められたが、保存期間を通じて規格の範囲内であった。
				塩化カルシウム液	保存期間中ベリプラスト P コンビセットの 12 セット、ベリプラストの 12 セットは性状、確認試験、無菌試験、定量法の結果同等の安定性を有すると考えられた。

*無菌試験はイニシャル
(0 カ月)のみ実施。

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、他に適切な処置法のない場合に限る。)

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

大腸領域において、著しい浮腫、過度の張力、極端な口径の差など吻合部局所の状況が極度に悪いときには、効果が得られないことがあるので使用しないこと。

2. 用法及び用量

フィブリノゲン末 (バイアル1) をアプロチニン液 (バイアル2) 全量で溶解し、A液とする。トロンビン末 (バイアル3) を、アプロチニン液量と同量の塩化カルシウム液 (バイアル4) で溶解し、B液とする。接着・閉鎖部位にA液、B液を重層また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、大きさに応じ適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1. 脳神経外科領域における臨床成績¹⁾

対 象：開頭手術において硬膜縫合を施行された患者46例から不適格例5例を除外した適格例41例について評価検討を行った。

方 法：適用方法は重層法37例、混合法4例であった。

髄液漏れの有無・程度については、原則として投与7日後あるいは治験中止時に皮下髄液貯留の所見にもとづいて、4段階で判定を行った。

有効性評価については、患者の病態や手術時の所見等を加味して総合的に判断し、3段階で評価した。

●髄液漏れの程度の判定

なし	(皮下髄液貯留) なし
軽 度	(皮下髄液貯留) 軽度に認められる
中等度	(皮下髄液貯留) 著明に認められ圧迫等の処置を要する
高 度	(皮下髄液貯留のため) Spinal Drainage や修復術が必要である

V. 治療に関する項目

結果：髄液漏れなし率は、95.1% (39/41) であった。

●治験担当医師による髄液漏れに対する評価

なし	軽度	中等度	高度	評価不能	漏れなし率 (95%信頼区間)
39	1	0	1	0	95.1% (83.5~99.4%)

●治験担当医師による有効性評価

有効	やや有効	無効	評価不能	有効率 (95%信頼区間)
39	1	0	1	95.1% (83.5~99.4%)

●治験担当医師による安全性評価

全く問題なし	やや問題あり	問題あり	評価不能	安全率 (95%信頼区間)
40	0	0	1	97.6% (87.1%~99.9%)

●治験担当医師による有用性評価

有用	やや有用	有用性なし	評価不能	有用率 (95%信頼区間)
39	1	0	1	95.1% (83.5~99.4%)

髄液漏れ高度と判定された1例は本来の手術創からの髄液漏れではなく、髄液鼻漏が発現し Spinal Drainage を行った症例であった。また、この症例の有効性は「評価不能」であったが、硬膜縫合部からの髄液の漏れも疑われたが、硬膜以外の部分も含めての手術時の処置に起因することも考えられた症例であった。

安全性に関し、評価不能と判定された症例は、髄液鼻漏を呈し、逆行性に髄膜炎が発現した症例であった。

なお、評価不能と判定された症例は同一症例であった。

V. 治療に関する項目

2. 消化器外科領域における臨床成績²⁾

対 象：食道領域、肝・胆・膵領域または大腸領域の吻合手術を受けた患者 54 例から不適格例 17 例（対象部位違反 12 例、使用目的違反 2 例、リスクファクターなし 3 例）を除外した適格例 37 例を解析対象とした。

方 法：適用方法は混合法 35 例、重層法 2 例であった。

各症例について、治験担当医師が投与 14 日後、あるいは治験中止時に有効性・安全性・有用性の評価を行った。

1) 有効性の評価

“リークの程度”の評価および“有効性評価”を行った。

リークの程度：造影所見などの適用部位所見および全身所見などにもとづいて、リークなし・マイナーリーク・メジャーリークの 3 段階で評価した。

有効性評価：患者の病態や手術時の所見を加味して、有効・やや有効・無効の 3 段階で評価した。

2) 安全性の評価

随伴症状の有無、臨床検査値の異常変動の有無等を考慮して、まったく問題なし・やや問題あり・問題ありの 3 段階で評価した。

3) 有用性の評価

有効性および安全性を総合的に判断して有用・やや有用・有用性なしの 3 段階で評価した。

結 果：

●治験担当医師の評価

リークの程度	リークなし	マイナーリーク	メジャーリーク	評価不能	合 計	リークなし率 (信頼係数 95%の信頼区間)
症例数	30	5	2	0	37	81.1% (64.8~92.0%)

有効性評価	有 効	やや有効	無 効	評価不能	合 計	有効率 (信頼係数 95%の信頼区間)
症例数	31	1	4	1	37	83.8% (68.0~93.8%)

安全性評価	まったく問題なし	やや問題あり	問題あり	評価不能	合 計	安全率 (信頼係数 95%の信頼区間)
症例数	34	1	0	2	37	91.9% (78.1~98.3%)

V. 治療に関する項目

有用性 評価	有 用	やや有用	有用性 なし	評価不能	合 計	有用率 (信頼係数 95%の信頼区間)
症例数	31	1	4	1	37	83.8% (68.0~93.8%)

1) 有効性の評価

リークの程度：リークなし率は81.1% (30/37) であった。

有効性評価：有効率は83.8% (31/37) であった。

有効性評価での評価不能の1例は、手術合併症（肝膿瘍）に対するドレナージ目的で再手術を行い、10日後に治験を中止した症例であった。

2) 安全性の評価

安全率は91.9% (34/37) であった。

やや問題ありとされた症例は、7日後にマイナーリークを起こし骨盤膿瘍が形成された症例であった。

評価不能とされた2症例のうち1例は手術合併症（肝膿瘍）の悪化による10日後での再手術施行・治験中止例であった。（有効性・安全性・有用性共に評価不能とした症例。）

他の1例は、メジャーリークを起こし、それが腹膜炎に発展した症例であり、6日後に再手術をしたため治験を中止した症例であった。

3) 有用性の評価

有用率は83.8% (31/37) であった。

<参考>ベリプラスト P によるデータ

1. 肺外科領域における臨床成績³⁾

対 象：肺切除術に伴う肺実質の縫合部および胸膜剥離面縫合部からの air leakage 症例 49 例から不適格例 3 例を除き、46 例を解析対象とした。

方 法：ベリプラスト P を重層法または混合法にて適用し、主治医判定に加えて、以下の基準によるスコア判定を行い本剤の有効性を確認した。

V. 治療に関する項目

●スコアー判定表

項 目	スコアー	小 計
I 本剤適用後の air leakage 1. 消失 2. 減少 3. 不変	+10 +8 0	() 点
II Air leakage の明らかな継続 1. 無 2. 有 i 術後 2 日目まで ii 術後 3～7 日目まで iii 術後 8～14 日目まで iv 術後 15 日目以降	0 -1 -2 -4 -6	() 点
III 持続吸引器で調べた術後の air leakage の程度 1. 無 2. 少量 3. 中等量 4. 多量	0 -2 -3 -4	() 点
IV 術後合併症 1. 有 2. 無 i 皮下気腫 ii 膿胸	0 -2 -3	() 点
合 計		() 点
著 効：10～8 点 有 効：7～5 点 やや有効：4～2 点 無 効：1 点以下		

結 果：

●効果判定

主治医判定	著 効		有 効			やや有効			無 効		計	有効率	
	25		24			6			4	59 件			83.1% (49/59)
スコアー判定	著効		有効			やや有効			無効		計	有効率	
	+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1			0～
	19	0	7	0	1	16	4	1	2	6			3

2. 心臓血管外科領域における臨床成績⁴⁾

対 象：開心手術を行いベリプラスト P を使用した先天性複雑心奇形 26 例を対象とした。

方 法：対象患者でベリプラスト P を適用した 54 部位での止血効果を確認した。またベリプラスト P を使用した群 (BI 群) と同様の手術手技を必要とし出血の予想される心外導管を用いた手術症例 16 例を選び (対照群) として、両群の術中および術後の出血量、輸血量について比較検討した。

結 果：

●有用性判定

極めて有用	有 用	やや有用	有用性なし	計	有用率
32	18	3	1	54	92.6%

V. 治療に関する項目

●適用部位別止血効果

適用部位	止血効果あり／適用件数 (%)
大動脈吻合部	11／12 (91.7)
肺動脈吻合部	12／12 (100.0)
大動脈肺動脈吻合部	2／3 (66.7)
大動脈冠動脈吻合部	11／12 (91.7)
肺動脈人工血管吻合部	2／2 (100.0)
大動脈人工血管吻合部	2／3 (66.7)
右心房肺動脈吻合部	3／3 (100.0)
肺動脈パッチ縫合部	3／3 (100.0)
大動脈縫合部	1／1 (100.0)
左心房総肺静脈吻合部	3／3 (100.0)
計	50／54 (92.6)

評価項目	BI 群	対照群	検定 (t-test)
人工心肺終了後出血量 (mL)	220±206	485±417	p<0.05
術中輸血量 (mL)	314±319	647±529	p<0.05
術後輸血量 (mL)	194±162	236±289	N.S.
術後12時間のドレーン排液量 (mL)	74±53	179±116	p<0.05
ドレーン挿入時間 (時間)	25.7±9.0	36.8±14.9	p<0.05

平均±S.D.

BI 群：本剤適用群

V. 治療に関する項目

3. 消化器外科⁵⁾

対 象： 食道関連吻合術または結腸関連吻合術を行った 200 例を対象とした。

方 法： 封筒割付け法による Well-Controlled 群間比較試験にて、ベリプラスト P 使用群(BI 群)と非使用群(C 群)との縫合不全の有無を比較検討した。

結 果：

●縫合不全の発生頻度とその程度 (判定委員会判定)

吻合部位	薬剤	縫合不全発生症例数					検 定			
		なし	minor leakage	major leakage	計	縫合不全発生率	Fisher の直接確率	U 検定		
食道関連吻合	食道-胃	BI 群	23	1	1	25	8.0%	p=0.6454	p=0.4474	
		C 群	20	1	1	22	9.1%			
	食道-大腸	BI 群	4	0	0	4	0.0%	—	—	
		C 群	1	0	0	1	0.0%			
	食道-空腸	BI 群	39	1	1	41	4.9%	p=0.4243	p=0.2642	
		C 群	32	2	1	35	8.6%			
	食道-食道	BI 群	2	0	0	2	0.0%	—	—	
		C 群	6	0	0	6	0.0%			
	小 計	BI 群	68	2	2	72	5.6%	p=0.4257	p=0.2959	
		C 群	59	2	3	64	7.8%			
	結腸関連吻合	小腸-結腸	BI 群	12	0	0	12	0.0%	p=0.4545	
			C 群	9	1	0	10	10.0%		
結腸-結腸		BI 群	12	0	1	13	7.7%	p=0.5556	p=0.3339	
		C 群	13	1	1	15	13.3%			
結腸-直腸		BI 群	13	0	0	13	0.0%	p=0.1675	—	
		C 群	14	0	3	17	17.6%			
小 計		BI 群	37	0	1	38	2.6%	p=0.0712*	p=0.0352**	
		C 群	36	2	4	42	14.3%			
計	BI 群	105	2	3	110	4.5%	p=0.0838*	p=0.0509*		
	C 群	95	4	7	106	10.4%				

* : p<0.10 ** : p<0.05

BI 群 : 本剤適用群 C 群 : 本剤非適用群

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

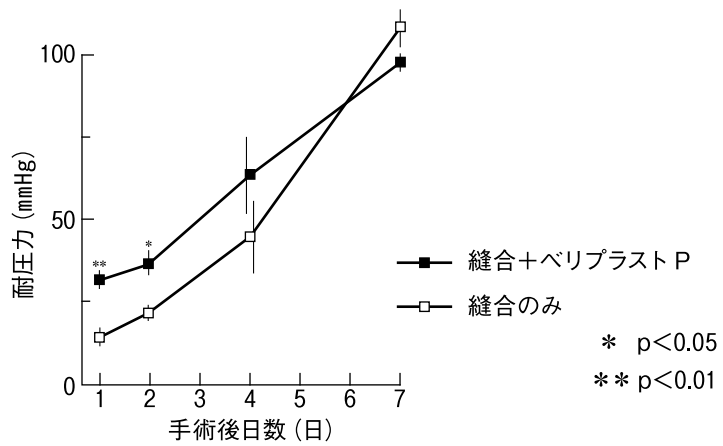
(4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 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	
(6) 治療的使用	該当資料なし
1) 使用成績調査・特 定使用成績調査 (特別調査)・製造 販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	
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	

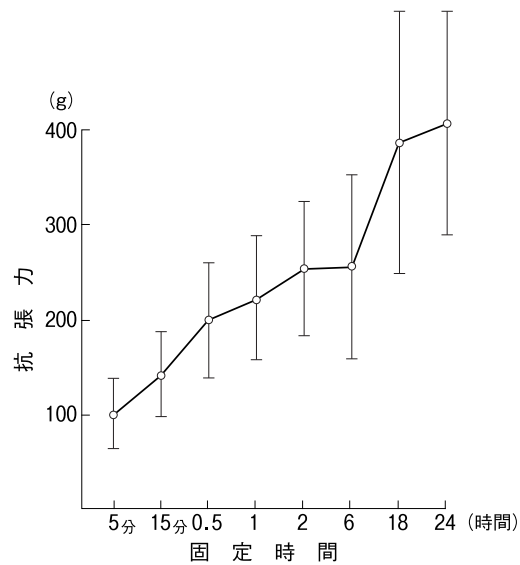
VI. 薬効薬理に関する項目



ラット胃切開部における縫合部の耐圧力

2. ラット皮膚片接着における抗張力⁸⁾

ラット背部に直径 2cm のパンチ創を作製し、母床にベリプラスト P を塗布し、パンチアウトした皮膚片を母床に戻した。経時的に抗張力を測定した結果、24 時間後には約 400g の抗張力を示した。



ラット皮膚片を用いた抗張力と固定時間の関係

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	該当資料なし
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	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) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

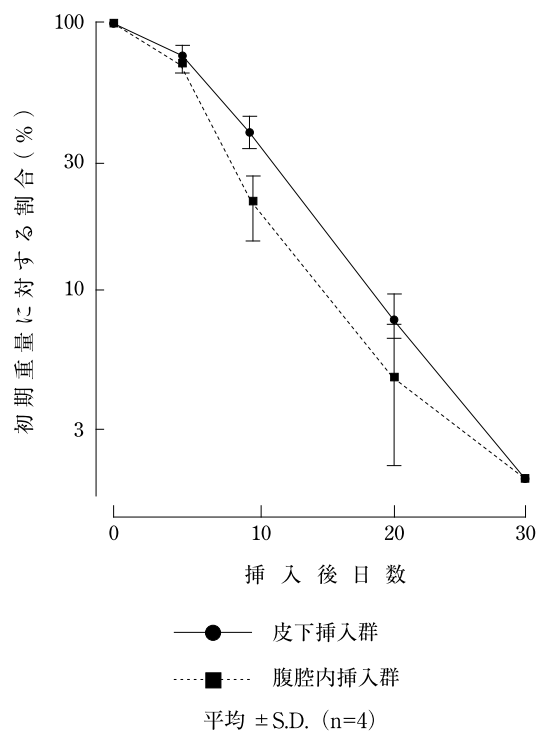
VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

<参考>ベリプラスト P における吸収試験¹⁰⁾

ベリプラスト P で作製した円盤状のフィブリン塊を、ラットの背部皮下あるいは腹腔内に挿入し、その重量の減少より消失過程をみた試験では、挿入後、その重量は指数関数的に減少し、30 日後には消失した。挿入されたフィブリン塊の消失半減期は、皮下挿入時 4.6 日、腹腔内挿入時 4.0 日で、両群間に有意差は認められなかった。



フィブリン塊の消失経過

4. 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

VII. 薬物動態に関する項目

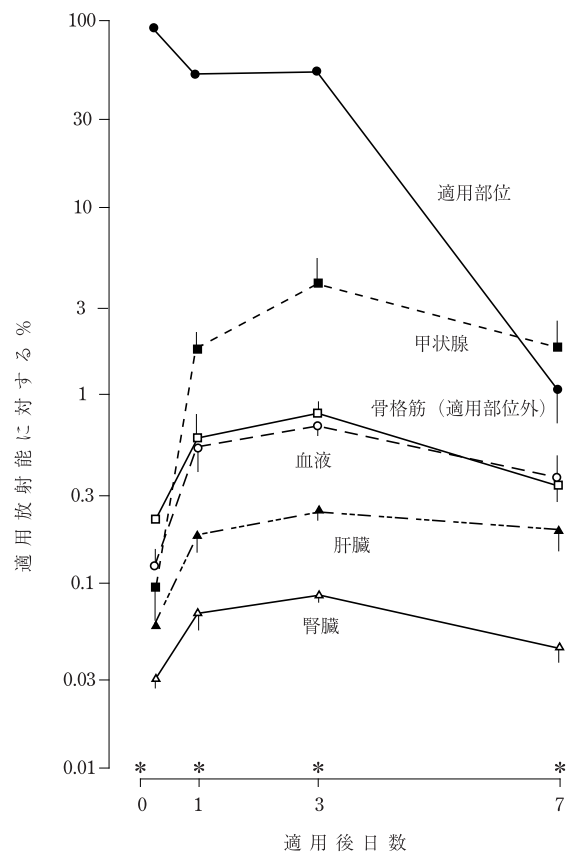
(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考-1>ベリプラストP適用後におけるラット大腿骨格筋からの消失¹⁾
ラットの大腿骨格筋に長さ1cmの切開創を作り、¹²⁵I標識フィブリノゲンを含むベリプラストPで接着し、経時的に各臓器の放射能レベルを測定した。

適用部位の放射能は経時的に減少し、7日後では1.2%となった。適用部位以外の臓器中放射能量は適用後増大し、3日目に最高値となり、その後漸減した。

甲状腺で最も多く放射能が検出されたのは、脱離した¹²⁵Iが甲状腺のヨード・プールに特異的に取り込まれたためであると推測される。



* 脾臓 (<0.01%)

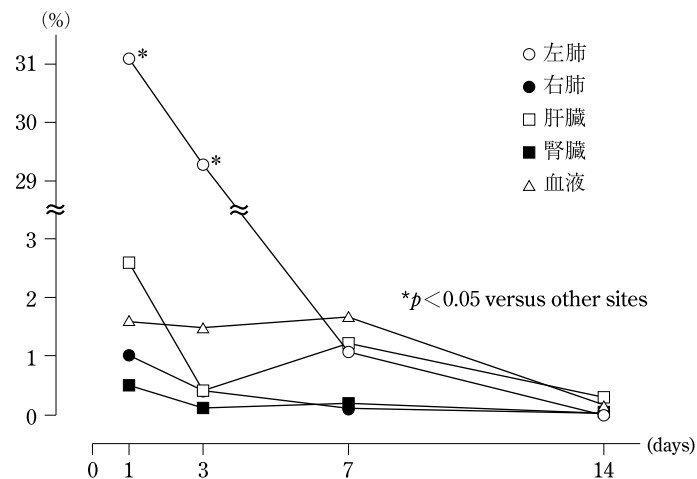
平均±S.E. (n=4~5)

大腿骨格筋適用後の放射能レベル

VII. 薬物動態に関する項目

<参考-2>ベリプラスト P の肺手術創適用後の体内動態¹²⁾

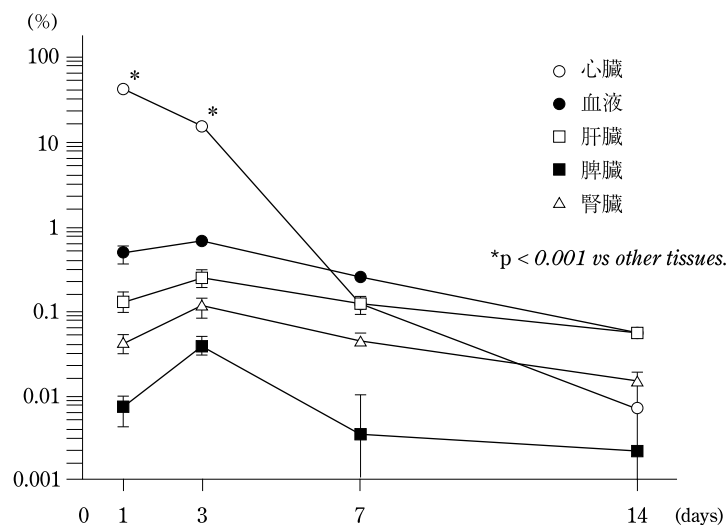
ラットの左肺表面に長さ約 1cm、深さ約 1mm の切開創を作り 9-0 ナイロン糸で縫合閉鎖した上で同部に ¹²⁵I 標識フィブリノゲン含有ベリプラスト P を塗布、経時的に左肺、右肺、肝臓、腎臓、血液の放射能レベルを測定した。適用部位である左肺における放射能分布量は他の部位と比較し術後 1 及び 3 日目において有意に高値を示した。一方、左肺における放射能濃度は術後 7 日目に至るまで他のいずれの部位よりも有意に高値を示した。更に左肺における放射能分布量、放射能濃度はともに術後 14 日目に他の部位と同様極めて低値となっていた。



左肺適応後の放射能レベル

<参考-3>ベリプラストの心膜腔適応後の体内動態¹³⁾

ラットの左心室噴門上部に長さ 0.5cm、深さ 1mm の切開創を作り 9-0 ナイロン糸で縫合した。¹²⁵I 標識フィブリノゲン含有ベリプラストを縫合ラインの周囲領域に塗布、経時的に心臓、血液、肝臓、脾臓、腎臓の放射能レベルを測定した。¹²⁵I 標識フィブリノゲンのほとんどが術後 3 日目までは心臓に分布していたが、その後放射能レベルは急激に減少した。他の組織中の ¹²⁵I フィブリノゲンは極めて低値であった。



心膜腔適応後の放射能レベル

VII. 薬物動態に関する項目

5. 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(CYP450等)の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◇冒頭部の注意事項

本剤は、貴重なヒト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）

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（原則禁忌を含む）

【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〔血栓形成傾向があらわれるおそれがある。〕
凝固促進剤（蛇毒製剤）、抗線溶剤〔「相互作用」の項参照〕

1. 本剤の構成成分であるアプロチニンは牛肺を原料としている。そのため、これらに過敏症の既往歴のある患者に対しては適用しないことが望ましいため。
2. 「VIII.-7. 相互作用」26 頁参照。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.-1. 効能又は効果」9 頁参照。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.-2. 用法及び用量」9 頁参照。

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。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）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

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。

- (1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV 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、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程である 60℃、20 時間液状加熱処理（フィブリノゲン）及び 60℃、10 時間液状加熱処理（血液凝固第Ⅷ因子、トロンビン）は、HIV をはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されており、またアプロチニンの製造工程である 70℃、1 時間加熱処理およびメンブレンフィルター処理はウシ由来各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

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) 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。
- (3) アナフィラキシー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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 トラネキサム酸 (トランサミン)	併用により血栓形成傾向があらわれることがあるので併用は避けること。	本剤は生理的な血液凝固作用を模倣して作られており、これらの製剤と併用することにより、血液凝固作用が増強されるおそれがある。

(解説)

本剤は局所適用のみを目的としたものであり、他剤との相互作用はないと考えられるが、上記製剤の全身投与による併用により、血栓形成傾向があらわれることが否定しきれないため記載した。

(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

ベリプラスト P(胎盤組織由来の血液凝固第Ⅲ因子を成分とする製剤)での調査では、承認時までの調査(1,225 例)、市販後使用成績調査(14,007 例)で副作用集計の対象となった 15,232 例中 18 例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、ベリプラスト(血漿由来の血液凝固第Ⅲ因子を成分とする製剤)では承認時までの調査で総計 100 例中 2 例 3 件の副作用が報告された。その内訳は、黄疸が 1 例(1%)、他の 1 例は肝機能異常・発熱であった。臨床検査値異常変動は 5 例 19 件で、その主なものは、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、フィブリノゲン上昇が各 2 件(2%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック(頻度不明)... ショック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。

(3) その他の副作用

頻度不明	
精神神経系	頭痛
消化器	嘔吐
肝臓	黄疸、肝機能異常
一般的全身障害	過敏症、発熱、胸痛

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧

<参考>ベリプラストP 副作用発現状況一覧表

時 期	承認時迄の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
調査施設数	53	1,365	1,418
調査症例数	1,225	14,007	15,232
副作用の発現症例数	0	18	18
副作用の発現件数	0	23	23
副作用の発現症例率	0%	0.13%	0.12%
出荷数量 (mL)	—	2,033,531	—
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	0	1	1(0.01)
蕁麻疹	0	1	1(0.01)
呼吸器系障害	0	2	2(0.01)
気管支攣縮	0	1	1(0.01)
呼吸困難	0	1	1(0.01)
白血球網内系障害	0	2	2(0.01)
顆粒球減少(症)	0	1	1(0.01)
白血球增多(症)	0	1	1(0.01)
一般的全身障害	0	15	15(0.11)
胸 痛	0	4	4(0.03)
疼 痛	0	1	1(0.01)
発 熱	0	13	13(0.09)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 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

<参考>ベリプラストP 患者背景別副作用発現状況一覧表

要 因		症例数	副作用の発現症例数	副作用の発現件数	副作用の発現症例率(%)
性 別	男	8,526	14	19	0.16
	女	5,436	4	4	0.07
	不明・未記載	45	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
年 齢 別	～15 歳	1,148	1	1	0.09
	16～49 歳	4,044	10	14	0.25
	50～59 歳	2,831	3	3	0.11
	60～69 歳	3,563	3	4	0.08
	70 歳～	2,374	1	1	0.04
	不明・未記載	47	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
1 回 投 与 量 別	<1mL	483	1	1	0.21
	1mL≦<3mL	4,513	2	2	0.04
	3mL≦<6mL	6,854	6	7	0.09
	6mL≦	2,153	9	13	0.42
	不明・未記載	4	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
併 用 薬 別	無	6,668	9	11	0.13
	有	7,042	9	12	0.13
	不明・未記載	297	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
合 併 症	無	12,115	14	17	0.12
	有	1,627	1	1	0.06
	不明・未記載	265	3	5	1.13
	合 計	14,007	18	23	0.13

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 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。]

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>適用上の注意</p><p>(1) 調製方法：</p><ol style="list-style-type: none">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。2) 溶解後、未開封のプリスター包装内で保存されている場合は常温で24時間安定であるが、プリスター包装を開封した場合はただちに使用すること。3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。<p>(2) 適用時：</p><ol style="list-style-type: none">1) 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。2) 本剤の過量使用は避けること。</div> <p>(1) 1) フィブリノゲンとトロンビンを同一のシリンジあるいは針で調製することにより、シリンジあるいは針内でフィブリン塊を形成することが考えられるため。</p> <p>2) 血漿分画製剤一般に記載されている事項である。</p> <p>3) 細菌による製剤の汚染を防ぐため</p> <p>(2) 1) 適用部位の出血の程度が激しい場合は、本剤の接着閉鎖効果に影響を及ぼす恐れがあると考えられるため。</p> <p>2) 過量に適応することにより、組織の接着閉鎖効果の低下を来す恐れがあると考えられるため。</p>
15. その他の注意	該当なし
16. その他	該当なし

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) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験

ベリプラスト P コンビセットとベリプラスト P はフィブリノゲン末中の血液凝固第Ⅷ因子 (FⅧ) 以外、同一成分から構成されているため、両薬剤の一般薬理作用は同等であると考えられる。

<参考>ベリプラスト P の一般薬理試験¹⁾

ベリプラスト P は経時的に硬化してゆくため、全身への影響を検討するにあたっては本剤が直接組織に接触する皮下に適用した。

一般薬理試験の結果は次の通りであるが、ここで認められた変化は軽度か、あるいは非常に高濃度の適用によってのみ見られたものであり、通常使用では特に留意するような影響はないものと推定する。

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mL/kg)	結果
<u>中枢神経系</u>				
自発運動量	マウス	皮下	2, 6, 20	投与後 30 分間隔で 120 分まで行動量を測定したが、マウスの行動量への影響は認められなかった。
体温	ウサギ	皮下	0.2, 2	投与後 1, 2, 4, 6, 24 時間目の直腸温を測定した。0.2mL/kg では対照群と差はなかったが、2mL/kg 投与 6 時間後軽度な体温上昇が観察された。この変動は 24 時間後には回復した。
<u>自律神経系</u>				
消化管輸送能	マウス	皮下	2, 6, 20	最高容量である 20mL/kg を投与してもマウスの消化管輸送能に影響は認められなかった。
<u>呼吸・循環器系</u>				
呼吸	ネコ	皮下	2	2mL/kg を投与してもネコの呼吸に影響はみられなかった。
頸動脈血圧	ネコ	皮下	2	2mL/kg 投与後平均血圧が 0～36 mmHg 上昇したが 10 分後には回復した。
頸動脈血流量	ネコ	皮下	2	頸動脈血流量は血圧と同調した一過性の増加が観察された。
心拍数	ネコ	皮下	2	心拍数についても血圧の変動と同調した一過性の減少が認められた。
心電図	ネコ	皮下	2	心拍数の減少に伴う R-R 間隔の延長が観察された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mL/kg)	結 果
<u>摘出臓器</u>				
非妊娠子宮	ラット		10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ mL/mL	非妊娠子宮、妊娠子宮共、10 ⁻³ mL/mL で収縮頻度の増加が認められた。この変化はキット構成成分であるトロンビン及び市販のトロンビンの適用でもみられており、トロンビンによるものである。
妊娠子宮 (妊娠9~10日)	ラット			
<u>血液凝固線溶系</u>				
ヘマトクリット値	ウサギ	皮下	0.2、2	投与前値と投与後1、6、24、48時間値を比較したが影響は認められなかった。
プロトロンビン時間	ウサギ	皮下	0.2、2	投与後6時間まで投与前値と比較し差はみられなかったが、2mL/kg 投与群で24及び48時間後において軽度な短縮が観察された。
部分トロンボプラスチン時間	ウサギ	皮下	0.2、2	投与前値と投与後48時間までの各値に差は認められなかった。
フィブリノゲン量	ウサギ	皮下	0.2、2	投与6時間までは変動はみられなかったが、2mL/kg 投与で投与後24及び48時間値で増加が観察された。
エタノールゲル試験	ウサギ	皮下	0.2、2	投与後6時間までは投与前値と差は認められなかったが、2mL/kg 投与後24及び48時間でゲル化陽性例がそれぞれ5/6及び3/6観察された。
<u>そ の 他</u>				
尿・電解質排泄	ラット	皮下	0.2、0.6、2	投与後6時間までの尿排泄及び電解質排泄に影響はみられなかった。
血 糖 値	ラット	皮下	0.2、0.6	投与後6時間までの血中グルコース量に影響は観察されなかった。

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラットを用いた単回投与毒性試験での各投与経路における LD₅₀ 値 (LD₅₀ 値 mL/kg)

動 物	投与経路	雄	雌
マウス (NMRI)	腹腔内	>30	>30
	皮下	>30	>30
ラット (ウイスター)	腹腔内	>30	>30
	皮下	>30	>30

(社内資料)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験	<p>＜参考＞ベリプラスト P における反復投与毒性試験 反復投与(1 週間連続投与)による毒性¹⁴⁾ 1 群雌雄各 10 匹の SD 系ラットに本剤を 10、5、2.5mL/kg 1 週間連続腹腔内投与し、いずれの投与群においても死亡例は認められず、また一般状態の変化も観察されなかった。</p>
(3) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性	<p>局所刺激性試験 ウサギを用いて、本剤の皮下投与時の局所刺激性試験を行なった結果、皮下に残存した本剤に対して炎症性細胞浸潤、肉芽組織の形成等の異物に対する生理的な反応がみられたのみで、局所刺激性は認められなかった。 (社内資料)</p>

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：ベリプラスト P コンビセット組織接着用
	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：
	フィブリノゲン末 生物由来成分
	ヒト血液凝固第Ⅷ因子 生物由来成分
	アプロチニン液 生物由来成分
	トロンビン末 生物由来成分
2. 有効期間又は 使用期限	使用期限：2年間、使用期限は外箱に表示
3. 貯法・保存条件	凍結を避けて2～8℃で保存
4. 薬剤取扱い上の 注意点	使用済みの製剤（残液、バイアル等）、注入器セット等については、血液等が付着している可能性があるので感染性廃棄物として取扱うこと。ただし、未使用の製剤は、非感染性廃棄物として取扱うこと。
(1) 薬局での取扱い上 の留意点について	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、使用日から少なくとも20年間保存すること。
(2) 薬剤交付時の取扱い について（患者等に留意すべき 必須事項等）	該当しない
(3) 調剤時の留意点について	
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	0.5mL 製剤 1 mL 製剤 3 mL 製剤 5 mL 製剤

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

[本体]

バイアル キャップ：アルミニウム
 ゴム栓：ブロモブチルゴム（フィブリノゲン末、トロンビン末）
 クロロブチルゴム（アプロチニン液、塩化カルシウム液）
 本体：ガラス（無色）

溶解液注入器 両頭針：ステンレス鋼
 針支持部：アクリルニトリルブタジエンスチレン
 バイアル収納部：ポリプロピレン
ブリスター 透明シート：ポリアミド/ポリエチレン
 バックシート：ポリエチレン不織布ホイル

[調製器セット]

吸引セット

 シリンジ ポリプロピレン
 熱可塑性エラストマー
 ツートック アクリロニトリルブタジエンスチレン共重合体

2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 エチレンテトラフルオロエチレン
 ステンレス鋼
 ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同効薬：ボルヒール組織接着用
 タコシール組織接着用シート

9. 国際誕生年月日

1993年6月25日
<参考>
ベリプラストP
1983年6月28日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ベリプラストP コンビセット組織接着用
製造販売承認年月日：2009(平成21)年7月1日
承認番号：22100AMX01695000

[注] ベリプラストP コンビセット（旧販売名）
輸入承認年月日：2003(平成15)年4月10日
承認番号：21500AMY00073000

X. 管理的事項に関する項目

- | 11. 薬価基準収載
年月日 | ベリプラスト P コンビセット組織接着用
2009(平成 21)年 9 月 25 日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--------------|--------------|--------------|--------|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 12. 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 | 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13. 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
<参考>
ベリプラスト P
再審査結果：薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいず
れにも該当しない。
再審査結果通知年月日：1996(平成 8)年 3 月 7 日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14. 再審査期間 | 該当しない
<参考>
ベリプラスト P の再審査期間
6 年間：1988(昭和 63)年 1 月 20 日～1994(平成 6)年 1 月 19 日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15. 投薬期間制限医薬
品に関する情報 | 本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める
掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年
厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設け
られている医薬品」には該当しない。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16. 各種コード | ベリプラスト P コンビセット組織接着用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5mL 製剤</th> <th>1mL 製剤</th> <th>3mL 製剤</th> <th>5mL 製剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HOT番号(9桁)</td> <td>115198502</td> <td>115199202</td> <td>115200502</td> <td>115183102</td> </tr> <tr> <td>厚生労働省薬
価基準収載医
薬品コード</td> <td>6349800X1021</td> <td>6349800X2028</td> <td>6349800X3024</td> <td>6349800X4020</td> </tr> <tr> <td>レセプト電算
コード</td> <td>621519801</td> <td>621519901</td> <td>621520001</td> <td>621518301</td> </tr> </tbody> </table> | | 0.5mL 製剤 | 1mL 製剤 | 3mL 製剤 | 5mL 製剤 | HOT番号(9桁) | 115198502 | 115199202 | 115200502 | 115183102 | 厚生労働省薬
価基準収載医
薬品コード | 6349800X1021 | 6349800X2028 | 6349800X3024 | 6349800X4020 | レセプト電算
コード | 621519801 | 621519901 | 621520001 | 621518301 |
| | 0.5mL 製剤 | 1mL 製剤 | 3mL 製剤 | 5mL 製剤 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HOT番号(9桁) | 115198502 | 115199202 | 115200502 | 115183102 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 厚生労働省薬
価基準収載医
薬品コード | 6349800X1021 | 6349800X2028 | 6349800X3024 | 6349800X4020 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| レセプト電算
コード | 621519801 | 621519901 | 621520001 | 621518301 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17. 保険給付上の注意 | 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 高倉公朋 他：診療と新薬 **31**(10)：1808-1817, 1994
- 2) 武藤輝一 他：新薬と臨牀 **43**(11)：2274-2283, 1994
- 3) 小池輝明 他：新薬と臨牀 **35**(6)：1219-1223, 1986
- 4) 中野英一 他：診療と新薬 **23**(5)：1051-1056, 1986
- 5) 長尾房大 他：外科診療 **29**(7)：978-988, 1987
- 6) 宮田龍一 他：中部日本整形外科災害外科学会雑誌 **29**(3)：1207-1214, 1986
- 7) 長田尚夫 他：外科治療 **55**(2)：233-238, 1986
- 8) 中村紀夫：臨床外科 **40**(1)：161-166, 1985
- 9) 井上 勉 他：応用薬理 **31**(3)：641-648, 1986
- 10) 田端 滋 他：応用薬理 **31**(6)：1123-1127, 1986
- 11) 重栖幹夫 他：応用薬理 **31**(4)：721-730, 1986
- 12) 大宮英泰 他：日胸外会誌 **46**(12)：1275-1278, 1998
- 13) Hattori R., et al. : Ann Thorac Surg **70** : 2132-2136, 2000
- 14) 森岡 浩 他：応用薬理 **32**(5)：961-989, 1986

2. その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|----------------------|
| 1. 主な外国での
発売状況 | ドイツなど 15 カ国で発売されている。 |
| 2. 海外における
臨床支援情報 | 該当しない |

XIII 備 考

1. その他の関連資料

特定生物由来製品を使用する際の患者さんへの情報提供のお願い (インフォームド・コンセント)

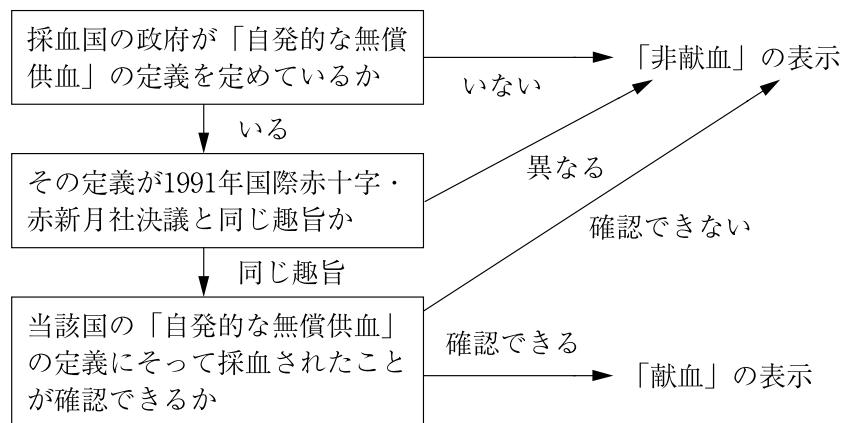
本剤の有効成分には「ヒト血液由来のフィブリノゲン、血液凝固第Ⅷ因子及びトロンビン」が含まれており、特定生物由来製品に指定されています。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第68条の21により、特定生物由来製品の使用に際しては、製品のリスクとベネフィットについて患者さんに説明を行い、理解を得るように努めることが医師又は薬剤師に求められています。

「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」第68条の21 (特定生物由来製品取扱医療関係者による特定生物由来製品に係る説明)

特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定生物由来製品取扱医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得よう努めなければならない。

献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。
この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



2. 文献請求先

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号

☎ 0120-534-587

通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）

時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00（祝日・会社休日を除く）

土曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）

止血剤注入キット 高度管理医療機器
ベリプラスト[®] 調製器セット
(ベリプラストP コンビセット[®]用)

禁注射 使用方法説明書

溶解操作方法

1 使用する前に冷蔵庫より取り出し室温に戻す。製剤の箱を図のようにミシン目の部分から開封する。

2 製剤を溶解スタンドに入れたまま箱から取り出す（プリスター包装は開封しない）。平らな場所で溶解液注入器（薬液用両刃針：緑色）を片手で支えながら、上方のバイアルを反対の手のひらで垂直に押す。

3 下のバイアルに溶解液が移行したことを確認する。

4 凍結乾燥物が溶解するまで図のように横に振る。

5 プリスター包装を開封し、溶解した製剤を取り出す。

6 空になった上方のバイアル（アプロチニン液および塩化カルシウム液）と溶解液注入器（薬液用両刃針：緑色）を一箱に取り外す。

7 ツートック（採液針）を垂直に薬剤バイアル（フィブリノゲン溶液及びトロンピン溶液）に刺す。この際、バイアル内が常圧に戻る。※薬剤バイアル毎に、1つのツートックを用いる。

8 ツートック（採液針）にシリンジを嵌合し、薬剤バイアル内に空気を充填する。

9 図のように薬剤バイアルを逆さまにし、ゆっくりと薬剤を吸引する。※薬剤の泡立ちを防ぐと共に、十分な吸引量確保につながる。

2液混合セット使用方法

このセットは以下の器具より構成されており、これを使用することによりA液、B液の混合適用を片手で簡単に行うことができる。

- 内容：フォークコネクター 2個
 パレルホルダー 1個
 プランジャーホルダー 1個
 アプライノズル 4本

1 ① 調製方法に従って溶解されたA液、B液の入ったシリンジをパレルホルダーに固定する。
 ② プランジャーをプランジャーホルダーで固定する。

2 ③ フォークコネクターを取り付ける。
 ④ フォークコネクターのつまみ部をパレルホルダーの突起部にしっかりと固定する。

3-1 以上で2液混合用器具の装着は完了となる。このままでも使用することができる。

3-2 アプライノズルを使用する際は、フォークコネクターの先端部に装着する。ただし、アプライノズルは連続的に使用しないとノズルがつかまることもある。その際は取り替えて使用すること。

2017.5. 二

NIPRO
 製造販売 ニプロ株式会社
 大阪市北区本庄西3丁目9番3号
 医療機器承認番号 163008ZZ02410000

