

## 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

シート状生物学的組織接着・閉鎖剤

# タコシール<sup>®</sup> 組織接着用シート

## TachoSil<sup>®</sup> Tissue Sealing sheet

剤形	シート状外用剤			
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 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1cm <sup>2</sup> 中 ヒトフィブリノゲン5.5 mg/ヒト血液由来成分(採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血)、トロンビン画分2.0 IU/ヒト血液由来成分(採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血)			
		レギュラーサイズ	ハーフサイズ	スモールサイズ
	フラットタイプ	9.5cm×4.8cm	4.8cm×4.8cm	3.0cm×2.5cm
	ロールタイプ	—	4.8cm×4.8cm	—
一般名	和名：ヒトフィブリノゲン、トロンビン 洋名：Human fibrinogen、Human thrombin			
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：2011年9月26日 薬価基準収載年月日：2011年11月25日 発売年月日：2012年1月17日（フラットタイプ） 2018年4月9日（ロールタイプ）			
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 (受付時間：9時～17時、土・日・祝日、その他当社の休業日を除く) URL： <a href="http://www.cslbehring.co.jp/">http://www.cslbehring.co.jp/</a>			

本 IF は 2019 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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（<http://www.info.pmda.go.jp/>）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・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 利用の作成の手引きの概要」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もあり、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)

# 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 ..... 2

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 6
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 ..... 7
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) ..... 7
8. 溶出性 ..... 7
9. 生物学的試験法 ..... 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7
11. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
12. 力価 ..... 7
13. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
14. 治療上注意が必要な容器・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 ..... 10

## 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 ..... 16
2. 薬理作用 ..... 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 20
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 20
3. 吸収 ..... 21
4. 分布 ..... 21
5. 代謝 ..... 22
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 ..... 25
- 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 ..... 27
- 8. 副作用 ..... 28
- 9. 高齢者への投与 ..... 31
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 31
- 11. 小児等への投与 ..... 32
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 32
- 13. 過量投与 ..... 32
- 14. 適用上の注意 ..... 32
- 15. その他の注意 ..... 33
- 16. その他 ..... 33

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 34
2. 毒性試験 ..... 35

<b>X. 管理的事項に関する項目</b>		
1. 規制区分	39	14. 再審査期間
2. 有効期間又は使用期限	39	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
3. 貯法・保存条件	39	16. 各種コード
4. 薬剤取扱い上の注意点	39	17. 保険給付上の注意
5. 承認条件等	40	<b>XI. 文 献</b>
6. 包装	40	1. 引用文献
7. 容器の材質	40	2. その他の参考文献
8. 同一成分・同効薬	40	<b>XII. 参考資料</b>
9. 国際誕生年月日	40	1. 主な外国での発売状況
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40	2. 海外における臨床支援情報
11. 薬価基準収載年月日	40	<b>XIII. 備 考</b>
12. 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	40	1. その他の関連資料
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	40	2. 文献請求先



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

タコシール組織接着用シート（以下、本剤）は、有効成分であるヒトフィブリノゲン及びヒト由来のトロンビンを、支持体であるウマコラーゲンシートに固着させたシート状生物学的組織接着・閉鎖剤である。

本剤を開発したニコメッド・オーストリア社（Nycomed Austria GmbH）は、1980年代にヒトフィブリノゲン、ウシ由来のトロンビン及びウシ由来のアプロチニンを有効成分とし、ウマコラーゲンを支持体とする本剤の先行品であるタココンブ組織接着用シート（以下、タココンブ）を開発し、オーストリアを始め各国で承認を取得した（1998年本邦承認）。さらに、ウシ由来のトロンビンによるアレルギー様反応発症のリスクを軽減するため、トロンビンをウシ由来からヒト由来に変更した TachoComb H を開発し、欧州等で承認を取得した（本邦では未承認）。加えて、非臨床試験等の結果に基づき、ウシ由来のアプロチニンは製剤の組織接着・閉鎖効果に必須ではないと判断し、ウシ由来成分によるアレルギー様反応発症のリスク及びウシ海綿状脳症（以下、「BSE」）等の感染症の理論上のリスクを回避するために、ウシ由来のアプロチニンを使用しない本剤を開発し、2004年に欧州で、2010年に米国で承認を取得した。

本邦では、CSL ベーリング株式会社が2004年10月に鳥居薬品株式会社からタココンブを承継したが、ウシ由来成分を含まない製剤への切り換えが必要であると考え、タココンブに代わる本剤の開発に着手した。海外における非臨床及び臨床試験成績に加え、国内臨床試験として実施した肝臓領域における第Ⅲ相試験成績等により、本剤はタココンブに劣らない有効性及びタココンブと同様の安全性を有すると判断し、2010年5月に新医療用配合剤としての承認申請を行い、2011年9月26日に承認を取得した。その後、2017年7月12日に新剤型であるロールタイプの承認を取得した。

# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的、 製剤学的特性

1. 本剤は、先行品であるタココンブからウシ由来成分を除いた製剤（ウシトロンビンのヒトトロンビンへの変更及びウシアプロチニン削除）であり、タココンブで懸念されるウシ由来成分によるアレルギー様反応発症のリスクや BSE 等の感染症の理論上のリスクを回避することが可能となった。
2. タココンブと同様、コラーゲンシートを支持体とした組織接着剤であり、用時調製を必要とせず、即時かつ簡便に使用できる。
3. 本剤の非臨床試験においてタココンブとの差は認められず、配合成分の変更による影響はみられなかった（「VI. 薬効薬理」の項参照）。
4. 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。また、プールした試験血漿については、HIV-1、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。加えて、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。さらに、製造工程でウイルス不活化のためにパスツリゼーション（液状加熱）処理を行っている。ただし、以上の安全対策を講じているが、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除外することはできない（「VIII. 安全性に関する項目」参照）。
5. 本剤は、手術時の局所出血及び体液・体内ガスの漏出に対する処置法として、国内外臨床試験によりその有効性及び安全性が示された（「V. 3. 臨床成績」の項参照）。
6. 国内外臨床試験において、総症例数 576 例中 46 例（7.99%）に副作用が認められ、主な副作用は発熱、処置後局所反応、発疹、気胸、胸水であった（「VIII. 安全性に関する項目」参照）。



## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	タコシール® 組織接着用シート
(2) 洋名	TachoSil® Tissue Sealing sheet
(3) 名称の由来	タコシールの名称は、効果が“速やか”であることから「速さ」を意味する接頭語「Tacho (タコ)」と、接着、閉鎖を意味する「Seal (シール)」の発音を組み合わせたものである。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ヒトフィブリノゲン、トロンビン (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Human fibrinogen (INN)、Human thrombin (JAN、INN)
(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	治験番号 : TCSJ-1
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

- ・ヒトフィブリノゲン：注射用水に溶かすとき、無色澄明～わずかに乳白色を呈する。
- ・トロンビン画分：注射用水に溶かすとき、無色澄明の液となる。

##### (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

ヒトフィブリノゲンの安定性試験の結果

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	安定性
長期保存試験	5±3℃	無色透明の ガラス容器 及びゴム栓	36 カ月*	すべての試験項目で 経時的な変化は認め られなかった。
	25±2℃ 60±5%RH		36 カ月*	
加速試験	40±2℃ 75±5%RH		6 カ月	

試験項目：性状、pH、水分、微生物限度試験、定量 等

\*60 カ月まで実施予定

トロンビン画分の安定性試験の結果

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	安定性
長期保存試験	5±3℃	無色透明の ガラス容器 及びゴム栓	60 カ月	すべての試験項目で 経時的な変化は認め られなかった。
加速試験	25±2℃		12 カ月	
	40±2℃ 75±5%RH		6 カ月	

試験項目：性状、pH、水分、無菌試験（加速試験では実施せず）、定量 等

#### 3. 有効成分の確認 試験法

#### 4. 有効成分の定量法

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 投与経路	適用局所に貼付圧迫
(2) 剤形の区別、外観及び性状	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 区別：シート状外用剤</li><li>・ 規格：本剤 1cm<sup>2</sup> 中 ヒトフィブリノゲン 5.5 mg / ヒト血液由来成分 (採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血) トロンビン画分 2.0 IU / ヒト血液由来成分 (採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血)</li><li>・ 性状：本剤は、乳白色のスポンジ状のシートで、活性成分固着面(片面)は、黄色に着色されている。</li><li>・ サイズ： フラットタイプ 9.5cm×4.8cm (レギュラーサイズ) 4.8cm×4.8cm (ハーフサイズ) 3.0cm×2.5cm (スモールサイズ) ロールタイプ 4.8cm×4.8cm (ハーフサイズ) ハーフサイズシートのコーティング面(活性成分固着面)を外側としてロール状に形成されている。</li></ul>
(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	該当しない
(6) 無菌の有無	無菌製剤 最終製剤には滅菌処理として <sup>60</sup> Co による γ 線照射を施している。なお、滅菌処理による性状の変化は認められていない。

## 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

	成分	含量(1cm <sup>2</sup> 中)	備考
有効成分	ヒトフィブリノゲン	5.5 mg	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、 オーストリア 採血方法 <sup>注)</sup> ：非献血
	トロンビン画分	2.0 IU	
支持体	ウマコラーゲン	2.1 mg	ウマ深部指状屈筋腱由来成分
添加物	リボフラビン、人血清アルブミン(ヒト血液由来成分、採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血)、L-アルギニン塩酸塩、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物		

原料の製造工程において、人アンチトロンビンⅢ（ヒト血液由来成分、採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血方法：非献血）、ヘパリンナトリウム（ブタ小腸粘膜由来成分）を使用している。

注)「献血又は非献血の区別の考え方」の項 45 頁を参照。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

項目 区分	保存条件			保存期間	安定性
	温度	湿度	保存形態		
長期保存試験	25°C ±2°C	60±5% RH	一次包装： ブリスター パック	24 カ月*	すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。
中間的試験	30°C ±2°C	65±5% RH	二次包装： アルミニウム 密封容器 (乾燥剤)	24 カ月*	すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。
加速試験	40°C ±2°C	75±5% RH		6 カ月	すべての試験項目で経時的な変化は認められなかった。

試験項目：性状、水分、無菌試験、定量 等

\*36 カ月まで実施予定

(製剤の有効期間について)

開発過程でヒトフィブリノゲンの製造スケール及びゴム栓と製剤の一次包装の材質が変更され、長期保存試験成績は 24 カ月しか得られていないが、変更前の製剤について、長期保存試験 (25±2°C/60±5%RH、36 カ月)、中間的試験 (30±2°C/65±5%RH、36 カ月) から室温で 3 年の安定性が確認されており、本剤の 24 カ月までの長期保存試験及び中間的試験の成績が、同様の傾向を示していることから、本剤の貯法及び有効期間においても室温で 3 年と設定された。

なお、長期保存試験及び中間的試験は 36 カ月まで実施される予定である。

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

### 8. 溶出性

該当しない

### 9. 生物学的試験法

該当しない

### 10. 製剤中の有効成分の 確認試験法

### 11. 製剤中の有効成分の 定量法

### 12. 力価

該当しない

### 13. 混入する可能性のある 夾雑物

本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。

## IV. 製剤に関する項目

---

14. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	特になし
15. 刺激性	「IX.-2.-(4) その他の特殊毒性」 38 頁参照
16. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 承認を受けた 効能又は効果

肝臓外科、肺外科、心臓血管外科、産婦人科及び泌尿器外科領域における手術時の組織の接着・閉鎖  
(ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又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。)

#### (2) 効能又は効果に 関連する使用上の 注意

該当しない

### 2. 用法及び用量

#### (1) 承認を受けた 用法及び用量

接着・閉鎖部位の血液、体液をできるだけ取り除き、本剤を適切な大きさにし、乾燥状態のままあるいは生理食塩液でわずかに濡らし、その活性成分固着面を接着・閉鎖部位に貼付し、通常3～5分間圧迫する。

#### (2) 用法及び用量に 関連する使用上の 注意

局所適用に限る。  
本剤が誤って血管内に入ると生命を脅かす血栓塞栓性合併症が発現するおそれがあるため、本剤が血管内に入らないよう注意すること。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データ パッケージ

海外での臨床試験成績において、肝臓外科、肺外科、心臓血管外科、泌尿器外科における有効性及び安全性は示されている。国内では、肝臓外科領域の患者を対象としたタココンブとの二重盲検比較試験を実施した。その結果、有効性においてタココンブに対する本剤の非劣性が確認され、安全性は海外と同様であった。

治験の種類	デザイン	対象	位置付
第Ⅲ相 (国内)	タココンブ対照 無作為化、二重盲検	肝臓外科	評価 <sup>1)</sup>
第Ⅲ相 (国外)	アルゴンビーマー対照 無作為化、非盲検	肝臓外科	評価 <sup>2)</sup>
第Ⅲ相 (国外)	アルゴンビーマー対照 無作為化、非盲検	肝臓外科	評価 <sup>3)</sup>
第Ⅲ相 (国外)	標準外科処置 無作為化、非盲検	心臓血管外科	評価 <sup>4)</sup>
第Ⅲ相 (国外)	標準外科処置 無作為化、非盲検	泌尿器科	評価 <sup>5)</sup>
第Ⅲ相 (国外)	標準外科処置 無作為化、非盲検	肺外科	評価 <sup>6)</sup>
第Ⅲ相 (国外)	標準外科処置 無作為化、非盲検	肺外科	評価 <sup>7)</sup>
第Ⅲ相 (国内)	非盲検 (タココンブ)	産婦人科	参考 <sup>8)</sup>
第Ⅲ相 (国外)	非対照、非盲検	肝臓外科 (小児)	参考 <sup>9)</sup>

#### (2) 臨床効果

##### 1. 国内臨床試験

国内の肝切除例を対象とした二重盲検比較試験において、治験薬貼付 5 分後に止血を達成した被験者の割合は本剤群 100% (54/54 例)、タココンブ群 100% (54/54 例) であり、本剤のタココンブに対する非劣性が示された<sup>1)</sup>。

##### 2. 海外臨床試験

海外において以下の試験が実施された。

##### 肝臓外科領域

肝切除例を対象とした非盲検比較試験が 2 試験実施された。

- 1) 本剤群 (59 例) の術中止血時間はアルゴンビーマーを適用した対照群 (62 例) に比べ有意に短かった ( $p = 0.0007$ 、Log-rank 検定)<sup>2)</sup>。
- 2) 本剤群 (60 例) の術中止血時間はアルゴンビーマーを適用した対照群 (59 例) に比べ有意に短かった ( $p = 0.0018$ 、Log-rank 検定)<sup>3)</sup>。



## V. 治療に関する項目

(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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行  
用量反応試験

該当資料なし

### 心臓血管外科領域

心血管手術例を対象とした非盲検比較試験において、3 分後の止血を達成した被験者の割合は、本剤群 74.6% (44/59 例)、凝固因子を含まない止血シートを適用した対照群 33.3% (20/60 例) であり、有意差が認められた ( $p < 0.0001$ 、施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定) <sup>4)</sup>。

### 泌尿器外科領域

表在性腎腫瘍摘除例を対象とした非盲検比較試験において、本剤群 (92 例) の術中止血時間は縫合を適用した対照群 (93 例) に比べ有意に短かった ( $p < 0.0001$ 、Log-rank 検定) <sup>5)</sup>。

### 肺外科領域

肺葉切除例を対象とした非盲検比較試験において、本剤群 (148 例) の術後気漏の持続時間は縫合等を適用した対照群 (151 例) に比べ有意に短かった ( $p = 0.030$ 、施設を層別因子とした層別 Log-rank 検定) <sup>7)</sup>。

なお、臨床試験で使用された本剤の平均枚数 (レギュラーサイズ換算、以下同じ) は、国内臨床試験で 1.5 枚、海外各臨床試験で 1.2~2.6 枚であり、すべての臨床試験における最大枚数は、国内臨床試験で 2 枚、海外臨床試験で 7 枚であった。

## V. 治療に関する項目

### 2) 比較試験

#### 1. 国内臨床試験<sup>1)</sup>

目的	肝切除患者を対象とした本剤の有効性及び安全性の検証																																														
試験デザイン	タココンブ対照、二重盲検、無作為化、多施設共同、非劣性試験																																														
対象疾患及び 主な選択基準 / 除外基準	スクリーニング検査時に、下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しないことが確認された者 【選択基準】 ・ 待機的な肝切除術が予定される患者又は肝移植の提供者 ・ 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者 【除外基準】 ・ Child-Pugh 分類が C である者 ・ 治験薬の成分又はウシ血液を原料とする製剤（トロンビン、フィブリノリジン、幼牛血液抽出物など）、ウシ肺を原料とする製剤（アプロチニンなど）、ウマ血液を原料とする製剤（抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン、乾燥まむしウマ抗毒素など）に対し過敏症の既往歴のある者 ・ タココンブの使用歴がある者																																														
用法及び用量	【投与時期】 肝切除術中（一次止血後に、滲出性出血などの出血が持続する場合で、治験責任医師又は治験分担医師によって、治験薬の使用が必要と判断された場合） 【用量及び投与方法】 接着・閉鎖部位の血液、体液をできるだけ取り除き、治験薬を適切な大きさにし、乾燥状態のまま、あるいは生理食塩液でわずかにぬらし、その活性成分固着面を接着・閉鎖部位に貼付し、5 分間圧迫する。																																														
主要評価項目	【有効性】 治験薬貼付 5 分後における止血の達成の有無 【安全性】 有害事象の発現内容、発現件数及び例数																																														
試験結果	<p>【有効性】</p> <p>主要評価項目の有効率は両群とも 100%で、有効率の差は 0 であった。Wilson score 法により行った解析では、有効率の差の 95%信頼区間は-6.64~6.64 であった (PPS*)。</p> <p>治験薬貼付 5 分後における止血達成の有無</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>治療群 (N)</th> <th>有効例</th> <th>無効例</th> <th>有効率<sup>1)</sup></th> <th>有効率の差の 95%信頼区間<sup>2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 (54)</td> <td>54</td> <td>0</td> <td>100%</td> <td rowspan="2">[-6.64, 6.64]</td> </tr> <tr> <td>対照群 (54)</td> <td>54</td> <td>0</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>1: 有効率=(有効例/例数)×100 2: 計画された方法では 95%信頼区間は[0,0]となったため、Wilson score 法により解析が行われた。 * PPS (Per Protocol Set): 治験実施計画書に適合した対象集団</p> <p>【安全性】</p> <p>重篤な有害事象及び重篤な副作用発現率に両群間で有意差はみられなかった (P = 0.7980 及び P = 0.6182)。 本剤の副作用で最もよくみられたのは、発熱 6 件、発疹 3 件、処置後胆汁漏出 2 件であった。(FAS*) 「VIII-8-(4) 項目別副作用発現頻度」29 頁参照</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与 28 日後までの事象</th> <th colspan="2">本剤 (N=55)</th> <th colspan="2">対照群 (N=56)</th> </tr> <tr> <th>例数 (%)</th> <th>件数</th> <th>例数 (%)</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象</td> <td>55 (100%)</td> <td>329</td> <td>56 (100%)</td> <td>303</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>10 (18.2%)</td> <td>19</td> <td>1 (1.8%)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>7 (12.7%)</td> <td>8</td> <td>9 (16.1%)</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>2 (3.6%)</td> <td>2</td> <td>1 (1.8%)</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>* FAS (Full analysis set): 最大の解析対象集団</p>				治療群 (N)	有効例	無効例	有効率 <sup>1)</sup>	有効率の差の 95%信頼区間 <sup>2)</sup>	本剤 (54)	54	0	100%	[-6.64, 6.64]	対照群 (54)	54	0	100%	投与 28 日後までの事象	本剤 (N=55)		対照群 (N=56)		例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	有害事象	55 (100%)	329	56 (100%)	303	副作用	10 (18.2%)	19	1 (1.8%)	1	重篤な有害事象	7 (12.7%)	8	9 (16.1%)	10	重篤な副作用	2 (3.6%)	2	1 (1.8%)	1
治療群 (N)	有効例	無効例	有効率 <sup>1)</sup>	有効率の差の 95%信頼区間 <sup>2)</sup>																																											
本剤 (54)	54	0	100%	[-6.64, 6.64]																																											
対照群 (54)	54	0	100%																																												
投与 28 日後までの事象	本剤 (N=55)		対照群 (N=56)																																												
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数																																											
有害事象	55 (100%)	329	56 (100%)	303																																											
副作用	10 (18.2%)	19	1 (1.8%)	1																																											
重篤な有害事象	7 (12.7%)	8	9 (16.1%)	10																																											
重篤な副作用	2 (3.6%)	2	1 (1.8%)	1																																											

## V. 治療に関する項目

### 2. 海外臨床試験

欧州における、既存標準療法を対照とした、オープン、無作為化、多施設共同比較試験の一覧を示した。

疾患領域	試験デザイン： 対照 / 評価項目	被験者数	試験結果
肝臓外科 <sup>2),3)</sup>	アルゴンビームによる電気凝固 / 平均止血時間	121	本剤群：3.6分（中央値3.0分、範囲3～10分）、対照群：5.3分（中央値4.0分、範囲3～10分） / $p=0.0007$
	同上	119	本剤群：3.6分（中央値3.0分、範囲3～8分）、対照群：4.6分（中央値3.0分、範囲3～10分） / $p=0.0018$
心臓血管外科 <sup>4)</sup>	標準外科治療（フィブリノゲン、トロンビン又は他の凝固活性化物質を含有しないシート状止血剤） / 3分後の止血達成患者の割合	119	本剤群：44/59例（74.6%） 対照群：20/60例（33.3%） 統計学的に有意な差（ $p<0.0001$ ）であった。
泌尿器外科 <sup>5)</sup>	標準外科治療（縫合） / 平均止血時間	185	本剤群：5.0分（中央値3.0分）、対照群：7.8分（中央値8.0分） / $p<0.0001$
肺外科 <sup>6),7)</sup>	標準外科治療（縫合） / 1) 主要評価項目：術後48±6時間の気漏の発現頻度 2) 追加解析：副次的評価項目のみ	189	1) 本剤群：34.4%、標準治療群：36.6%（ $p=0.76$ ） 2) 気漏グレード1～2の術後気漏の程度のAUCは、本剤群が標準治療群よりも統計学的に有意に低かった（ $p=0.047$ ）。気漏グレード1～2の術後気漏の期間は、本剤群が1.9日で、標準治療群の2.7日より有意に短かった（ $p=0.015$ ）。
	標準外科治療（縫合、ステープリング）、追加治療なし / 術後気漏の持続時間	301	本剤群では術後気漏の持続時間は有意に短いことが示された（ $p=0.030$ ）。

主要評価項目はITT集団（Intention to treat：治療しようとした全例を解析対象とする集団）について解析した。

#### 【安全性】

治療群 例数 (%)	本剤群 N=521	対照群 N=511
有害事象	247例 (47.4%)	238例 (46.6%)
副作用	36例 (6.9%)	37例 (7.2%)
重篤な有害事象	67例 (12.9%)	61例 (11.9%)
重篤な副作用	9例 (1.7%)	4例 (0.8%)

海外6試験において、本剤群と対照群でみられた有害事象のパターンは類似しており、頻度の高いものは心房細動及び発熱であった。副作用の発現率に差は認められず、1%を超える主な副作用は発熱（本剤群13例、対照群10例）、気胸（本剤群3例、対照群9例）であった。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 4) 患者・病態別 試験

該当資料なし

### (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)

<参考：タココンブの再審査申請時の情報>

タココンブの再審査期間中（1998年12月25日～2004年12月24日）、下記のとおり使用成績調査及び特別調査を実施した。

調査の種類	収集症例数	調査方法等の概要
使用成績調査	3,331 例	目的：安全性、有効性の調査 予定症例数：3,000 例 調査施設数：310 施設 調査方法：連続調査方式 調査期間：1999年11月～2002年10月
特別調査	26 例	タココンブ再使用症例に対する調査 目的：再使用した症例におけるアレルギーに起因する副作用の発現状況を把握する 予定症例数：使用成績調査実施施設における期間限定の全再使用症例 調査施設数：23 施設 調査方法：期間限定の全例調査方式 調査期間：2001年9月～2003年3月

#### 1. 安全性

使用成績調査の安全性集計対象症例は3,249例であり、副作用は71例、166件に認められ、副作用発現率は2.19%であった。承認時までの調査での副作用発現率は0.20%であったため、合わせた副作用発現率は1.93%（72例／3,737例）であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行った結果、使用領域、既往歴、合併症、併用療法において、有意な差が認められたが、臨床的には特に問題ないと考えられた。

タココンブを再使用した症例におけるアレルギーに起因する副作用の発現状況を把握するために特別調査を実施した。その結果、26例収集したが、副作用が発現した症例はなかった。特別調査以外にタココンブの再使用が確認できた症例も合わせると、再使用症例は合計48例あり、副作用は4例、9件に認められた。そのうちアレルギーに起因すると考えられる副作用は3例であった。

## V. 治療に関する項目

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

### 2. 有効性

使用成績調査の有効性集計対象症例は 3,233 例であり、有効例は 2,953 例で、有効率は 91.34%であった。承認時までの調査では、有効性集計対象症例は 470 例であり、有効例 429 例で、有効率は 91.28%であった。

使用成績調査と承認時までの調査では実施方法、有効性の判定基準等が異なるため、一概に比較することはできないが、ほぼ同じ有効率であった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討を行った結果、性別、年齢、使用領域、既往歴、肝機能障害、併用薬剤、併用療法、使用方法（圧迫時間）において、有意な差が認められたが、臨床的には特に問題ないと考えられた。

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

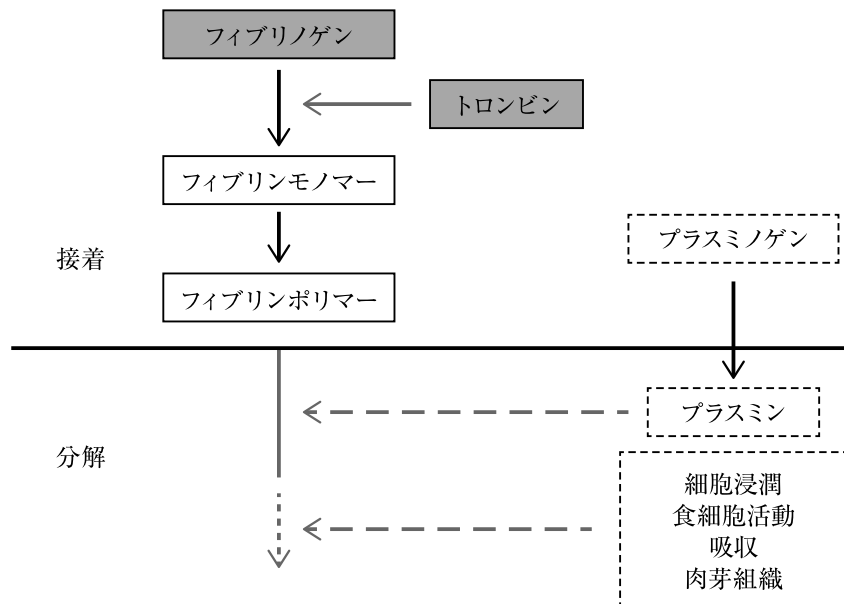
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用  
機序

本剤は血液、リンパ液などの体液や生理食塩液などに接するとコーティングの成分が溶解して一部が創面に拡散し、フィブリノゲンとトロンビンが反応して、生理的血液凝固過程の最終段階が開始される。フィブリノゲンはフィブリン・モノマーに変換され、重合して安定なフィブリン塊となり、組織を接着・閉鎖する。

本剤においてウマコラーゲン支持体として用いられており、本剤のトロンビン及びフィブリノゲンが血液などの体液や生理食塩液によって創傷部位から流出することを防いでいる。



: 本剤の含有成分

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績

#### 1) 心臓外科手術モデルにおける止血効果 (ブタ) <sup>10)</sup>

##### ① 試験方法

ヒトの心臓手術を模倣した条件下で、切開部分を本剤又はタココンブで被覆した。2つのセッションに分けて順番に実施し、止血までの時間を確認した。

- ・セッション1：ヘパリン非投与、胸部大動脈 (切開部位：1a、1b)
- ・セッション2：ヘパリン投与、胸部大動脈 (切開部位：2)

##### ② 試験結果

各セッションにおける止血時間 (中央値) は、本剤群でセッション 1a：5分、セッション 1b：5.5分、セッション 2：7分、タココンブ群で、セッション 1a：4.5分、セッション 1b：5.25分、セッション 2：8分であった。すべての創傷部位は本剤又はタココンブの貼付により止血され、ヘパリン投与/非投与のいずれの条件下においても本剤とタココンブの止血時間に差は認められなかった。

#### 2) 脳損傷に対する止血効果 (ウサギ) <sup>11)</sup>

##### ① 試験方法

脳半球上の皮質に左右各 3カ所の創傷を作製し、プラスミノゲン活性化因子 (r-tPA) を局所投与した線溶亢進条件下で、片側の脳半球の 3カ所の創傷を本剤で被覆 (0.25cm<sup>2</sup>/創傷；1.2mg/kg) し、反対側の脳半球の 3カ所の創傷をアプロチニンを含む TachoComb H (本邦未承認) で被覆 (0.25cm<sup>2</sup>/創傷；1.2mg/kg) し、出血時間を測定した。

##### ② 試験結果

出血時間の中央値 (範囲) は、本剤群で右半球大脳：33.0秒 (29-47秒)、左半球大脳：37.0秒 (24-132秒)、TachoComb H 群で右半球大脳：43.5秒 (22-78秒)、左半球大脳：31.0秒 (19-57秒) であり、差は認められなかった。病理学的検査において、3日間及び7日間貼付することによる脳組織の明らかな形態学的変化は誘発されなかった。線溶亢進状態においても、アプロチニンが止血特性と接着力に影響を及ぼさないことが示唆された。

#### 3) 脾臓/肝臓複合損傷に対する止血効果 (イヌ) <sup>12)</sup>

##### ① 試験方法

脾臓壁側に創傷 (切開) と穿刺を相互に作製し、本剤又はアプロチニンを含む TachoComb H で両方の創傷を合わせて被覆するように貼付した。また、肝臓に創傷 (切開) を作製し、本剤又は TachoComb H で創傷を覆った。軽く圧迫し、再出血の徴候を観察した。

##### ② 試験結果

肉眼的所見において再出血の徴候はなく、本剤と TachoComb H との間に止血に関する大きな差異は認められなかった。本剤は TachoComb H の有効性とほぼ同等であることが示唆され、ウシアプロチニンによる有効性に対する影響はみられなかった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) ex vivo 人工肺モデルにおける接着力 (ブタ胸膜)<sup>13)</sup>

#### ① 試験方法

臓側胸膜の機能を模倣した人工肺モデルを用いて接着力を検討した。ブタ胸膜の創傷部位を本剤、TachoComb H 又はタココンブで覆い、圧迫し、薬剤がブタ胸膜から剥離するまで圧力を徐々に上昇させ、剥離が生じた時点の圧力を測定した。

#### ② 試験結果

剥離が生じた圧力 (平均値±標準偏差) は、本剤で  $65.8 \pm 9.9$ hPa、タココンブで  $67.2 \pm 6.1$ hPa、TachoComb H で  $64.9 \pm 9.1$ hPa で、すべての薬剤において同程度の接着力を示した。

<参考：タココンブでの薬効薬理試験>

### 1) 肝臓創部に対する接着効果 (ラット)<sup>14)</sup>

#### ① 試験方法

肝臓外側左葉表面に作製した  $1\text{cm} \times 1\text{cm}$  の浅い切除面に被験薬を適用し、5 分間加圧、10 分間放置後、牽引により被験薬が肝臓より剥離するまでの張力の最大値を接着力とした。

#### ② 試験結果

接着力は、タココンブが  $36.9\text{g}$  ( $n=6$  の平均) であったのに対し、非コーティングウマコラーゲンシートが  $16.8\text{g}$  ( $n=7$  の平均) であった。肝切除部に対する接着力はコラーゲンシートより強かった ( $p < 0.01$ )。

### 2) 肺縫合不全部における閉鎖効果 (イヌ)<sup>14)</sup>

#### ① 試験方法

開胸し、各肺葉を支配する細気管支にカテーテルを挿入し、閉鎖系標本を作製した。この肺葉に  $0.5\text{cm} \times 2.0\text{cm} \times 0.1\text{cm}$  の切除を加え、切除部を3カ所縫合し被験薬を適用した後、カテーテルより空気を送り込んで、縫合部から空気が漏出した時の圧力を測定した。

- ・タココンブ使用群： $3.0\text{cm} \times 4.8\text{cm}$  の表面に生理食塩液  $500\mu\text{L}$  を滴下した後、縫合部に貼付し、5分間圧迫した。
- ・液状フィブリン接着剤使用群：縫合部に  $600\mu\text{L}$  を滴下した後、5分間放置した。

#### ② 試験結果

タココンブ群における、貼付直後の最大耐圧は  $34\text{ cm H}_2\text{O}$  であり、空気注入前に測定した圧力 ( $24\text{ cm H}_2\text{O}$ ) と比較して有意に高かった ( $p < 0.01$ )。液状フィブリン接着剤群においては有意差は認められなかった。適用部位に60分間作用させた場合においても同様の傾向が観察された。

貼付直後及び60分間貼付後のタココンブ閉鎖時の最大圧力は、液状フィブリン接着剤群の値よりも統計学的有意に高かった ( $p < 0.05$ )。



## VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・  
持続時間

### 3) 頸動脈出血に対する止血効果 (ウサギ)<sup>15)</sup>

#### ① 試験方法

血液を遮断した頸動脈に穿孔を作製し、各群にて処置し、5分後に血流を再開し、その後10分間の出血量を測定した。

- ・対照群：ガーゼ(1.5cm×1.5cm)
- ・タココンブ使用群：1.5cm×1.5cm
- ・液状フィブリン接着剤使用群：液状フィブリン接着剤(200 $\mu$ L)

#### ② 試験結果

タココンブは穿孔頸動脈からの失血をほぼ完全に抑制し、失血量(平均値)はわずか0.6mLであった。両対照群における失血量はタココンブ群と比較して著しく多く、ガーゼ及び液状フィブリン接着剤の失血量(平均値)はそれぞれ、17.5mL及び32.3mLであった。

タココンブはガーゼ及び液状フィブリン接着剤に比べて強い止血効果を示し、特に液状フィブリン接着剤と比較して有意に出血量が少なかった( $p<0.05$ )。

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) 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

ヒトにおける該当資料なし

<参考1：ミニブタ肝臓/脾臓損傷モデルにおける生分解の検討<sup>16)</sup>>

ミニブタを用いた試験で、肝臓/脾臓複合損傷モデルを用いて本剤の生分解試験を行った。

外科手術処置によって肝臓の損傷（外側右葉先端の切除）と脾臓の損傷（背側端の切除）を作製し、各損傷を本剤で覆った（累積投与量：48.5 mg/kg）。ミニブタの剖検を順次実施した。

8日目（1週目）に、肝臓及び脾臓の創傷表面の被覆が認められた。29日目（4週目）に、すべてのミニブタで創傷部位に白色の小結節がみられたが、これは肉芽組織に取り囲まれたシートの残留物であった。93日目（13週目）には、肉芽組織及び少量の残留物が創傷部位に認められた。

<参考2：タココンブの臨床試験成績<sup>17)</sup>>

産婦人科領域の臨床試験において子宮筋腫摘出術が施行され、その3又は7カ月後に内視鏡検査が行われた4症例のうち全症例で、タココンブの消失が確認された。

<参考3：タココンブの動物における適用部位からの経日的消失<sup>18)</sup>>

雄性ラットの肝臓創面にタココンブの0.5cm×0.5cm/匹、1cm×1cm/匹及び1.5cm×1.5cm/匹を貼付し、経日的に肉眼的な観察を行った。

貼付後8週では0.5cm×0.5cm/匹の用量で5例中1例、1cm×1cm/匹の用量で5例中2例のタココンブが適用部位から消失した。貼付後12週では0.5cm×0.5cm/匹の用量で5例中2例、1cm×1cm/匹の用量で5例中3例、1.5cm×1.5cm/匹の用量で5例中4例のタココンブが適用部位から消失した。また、貼付後16週では1cm×1cm/匹及び1.5cm×1.5cm/匹の用量で全例で消失し、貼付後20週では0.5cm×0.5cm/匹の用量でも全例でタココンブが消失した。

ヒトの臨床用量と考えられる1cm×1cm/kgに近い用量である0.5cm×0.5cm/匹において貼付後20週で全5例のタココンブが消失したことから、ヒトに適用したタココンブは4～5カ月で消失するものと推察された。

### 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

## VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

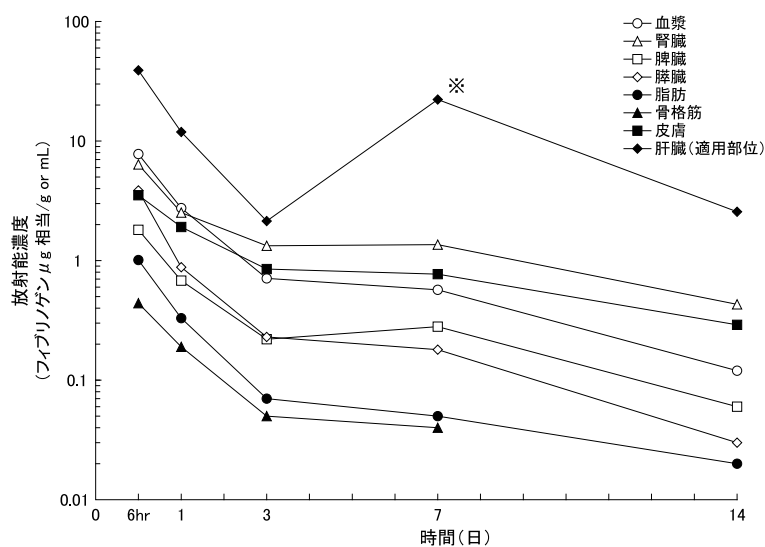
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：タココンブの動物における分布<sup>19)</sup>>

雄性ラットの肝臓創面に <sup>125</sup>I 標識ヒトフィブリノゲンを含むタココンブの 1cm×1cm (ヒトフィブリノゲンとして 4.3mg/匹に相当) を貼付した際、甲状腺は貼付後 168 時間 (7 日後) に、他の組織は最初の測定時間である貼付後 6 時間に最高濃度を示した。肝臓の適用部位の濃度は貼付後 6 時間後に 39.08 フィブリノゲン μg 相当/g を示した後、24 時間から 336 時間 (14 日後) まで 2.14~22.24 フィブリノゲン μg 相当/g の濃度範囲内で推移した。



n=4 (ただし※は n=3) 平均値

ラットの肝臓創面に <sup>125</sup>I 標識ヒトフィブリノゲンを含むタココンブ貼付後の組織中放射能濃度推移

### 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

## VII. 薬物動態に関する項目

(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

<参考：タココンブの動物実験における尿及び糞中排泄<sup>19)</sup>>

雄性ラットの肝臓創面に <sup>125</sup>I 標識ヒトフィブリノゲンを含むタココンブの 1cm×1cm (ヒトフィブリノゲンとして 4.3mg/匹に相当) を貼付した際、尿中には貼付後 24 時間までに投与量の 22.6%、168 時間 (7 日後) までに 68.4%、336 時間 (14 日後) までに 84.3%、504 時間 (21 日後) までに 89.3%が排泄された。糞中には貼付後 168 時間 (7 日後) までに投与量の 2.2%、504 時間 (21 日後) までに 3.9%が排泄された。貼付後 504 時間 (21 日後) までの尿、糞中総排泄率は投与量の 93.3%であった。また、この時点の甲状腺には投与量の 0.4%、体内には 6.4%が認められた。

ラットの <sup>125</sup>I 標識ヒトフィブリノゲンを含むタココンブを  
貼付後の尿及び糞中への累積総放射能排泄率

n = 4 平均値±標準偏差

時間 (日)	累積総放射能排泄率 (算出された投与量に対する%)		
	尿	糞	計
1	22.6±1.7	0.5±0.3	23.1±1.8
2	34.9±2.2	0.9±0.3	35.8±2.4
3	42.8±2.6	1.2±0.4	43.9±2.8
4	49.4±3.8	1.4±0.5	50.8±4.0
5	57.6±5.9	1.7±0.5	59.3±6.3
6	63.8±7.2	2.0±0.6	65.7±7.6
7	68.4±7.5	2.2±0.6	70.6±7.9
14	84.3±5.9	3.3±0.8	87.6±6.5
21	89.3±3.9	3.9±0.7	93.3±4.3
甲状腺 (21 日)			0.4±0.2
屍体 (21 日)			6.4±4.4

7. トランスポーターに関する情報

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。

#### 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（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分又はウマ血液を原料とする製剤（乾燥まむしウマ抗毒素等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 下記の製剤による治療を受けている患者  
凝固促進剤（臓器抽出製剤、蛇毒製剤）、抗線溶剤〔「相互作用」の項参照〕

（解説）

1. 本剤は、成分としてヒト血液由来のフィブリノゲン、トロンビン及びウマ深部指状屈筋腱由来のコラーゲンを含有する。このため、これらの成分及びウマ血液を原料とする製剤に対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤使用時にアレルギー反応（過敏症）を起こす可能性があり、禁忌とした。
2. 「VIII.-7. 相互作用」27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

該当しない

#### 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

（解説）

本剤はフィブリノゲンとトロンビンを含有する製剤であることから、誤って血管内に入ると、生命を脅かす血栓塞栓性合併症が発現するおそれがあり、本剤が血管内に入らないよう注意喚起するために、この項目を設定した。同様の内容の記載が、同種同効薬である生理的組織接着剤の添付文書に記載されている。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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使用すること）

- (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〔本剤の成分が、血管内に流入した場合、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) 免疫不全症患者・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) 本剤は血液凝固を促進する成分を含有する。

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では血液凝固系が亢進しているため、本剤成分が血管内に流入した場合、血栓形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。

- (2)(3) 他の血漿分画製剤と同様、ヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。

ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、ヒトパルボウイルス B19 は赤芽球及びその前駆細胞に進入・増殖してこれを破壊するため、赤血球の産生が停止してしまう。赤血球の血管内寿命が 120 日と長いため、通常は問題とはならないが、免疫不全症患者・免疫抑制状態の患者では、ヒトパルボウイルス B19 の感染が持続するため、高度な貧血となり致命的となるおそれがある。また、溶血性・失血性貧血の患者が、ヒトパルボウイルス B19 に感染した場合、赤血球の寿命が短縮していたり、失血により体内の赤血球が減少しているところに赤芽球とその前駆細胞に対する障害が加わるため、赤血球が造られず貧血の急速な進行が見られ、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

#### 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感染症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）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

及び60℃、10時間液状加熱処理（トロンビン）は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、使用に際しては、次の点に十分に注意すること。

- 1) ウイルス不活化処理を行っているが、肝炎ウイルス等の感染の可能性を完全に否定することはできないので、観察を十分に行うこと。
  - 2) 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、本剤の使用によりその感染の可能性を否定できないので、使用後の経過を十分に観察すること。
- (2) 現在までに本剤の使用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、使用の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上使用すること。
- (3) 本剤はヒト以外のウマ由来の蛋白質（ウマコラーゲン）を含有するため、本剤使用後にショック、アナフィラキシー等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。特に、以下の場合には十分に注意すること。
- 1) 本剤を使用したことのある患者に、本剤を再使用する場合
  - 2) 本剤に含まれるヒト以外のウマ由来の蛋白質と同じ成分（ウマコラーゲン）を含む他の製剤（タココンプ等）を使用したことのある患者に、本剤を使用する場合
- (4) 感染の可能性が高い部位に使用する際、本剤使用部位で膿瘍形成が助長される場合があるので、膿瘍が形成された場合には適切な処置を行うこと。〔VIII.-8. 副作用〕28 頁参照〕
- (5) 使用された本剤に対し周辺臓器の癒着が起こる場合があるので、症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- なお、腸管との癒着が起こった場合、イレウスを引き起こすことがある。

### (解説)

- (1) 1) 本剤の有効成分であるヒトフィブリノゲン、トロンビン画分及び添加物である人血清アルブミンについて、ウイルス不活化・除去処理としてパスツリゼーション（液状加熱）処理等を施している。しかし、肝炎ウイルス等の感染の可能性を完全に否定することはできないので、本剤使用後は経過を十分に観察する必要がある。
  - 2) 本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・除去することは困難であり、感染の可能性を完全に否定することはできないため、本剤使用後は経過を十分に観察する必要がある。  
「VIII.-5. 慎重投与」25 頁参照。
- (2) 本剤はウシ由来成分を含まず、本剤の使用により vCJD 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤がヒト血液由来成分を含んでおり、vCJD の伝搬のリスクを完全に否定できない。
- (3) 本剤は、成分にヒト以外の異種蛋白としてウマの深部指状屈筋腱由来のコラーゲンを含有している。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

したがって、感作されている患者に本剤を使用した場合、ショック、アナフィラキシー等を起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行う。特に以下の場合には十分に注意が必要である。

- 1) 本剤を再使用する場合、本剤により感作されている可能性があり、再使用によりショック、アナフィラキシー等を起こすおそれがある。
- 2) 本剤に含まれるウマ由来の蛋白質と同じ成分を使用したことのある患者では、異種蛋白に感作されている可能性があり、本剤の使用により、本剤が含有する本成分によるショック、アナフィラキシー等を起こすおそれがある。

(4) 本剤使用後に「膿瘍」を認めた症例が報告されており、またタココンブやコラーゲンを含有する医療機器(微線維性コラーゲン製剤)においても膿瘍形成が報告されていることから、注意喚起するために、本項目に記載した。

(5) タココンブ使用後に「癒着」を認めた症例が報告されており、またコラーゲンを含有する医療機器(微線維性コラーゲン製剤)においても癒着形成が報告されていることから、本剤貼付部位と腸管の癒着の可能性を否定できない。

なお、本剤貼付部位と腸管の癒着が起こった場合、イレウスを引き起こす可能性があるため、注意が必要である。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 トロンビン フィブリノゲン (フィブリノゲンHT) ヘモコアグラゼ (レプチラーゼ) 等	血栓形成傾向があらわれるおそれがあるので、併用は避けること。	フィブリノゲンからフィブリンを生成することにより血栓形成傾向があらわれることが考えられる。
抗線溶剤 トラネキサム酸 (トランサミン) 等		フィブリノゲンから生成したフィブリンの溶解を妨げることにより血栓形成傾向があらわれることが考えられる。

(解説)

既存のフィブリン接着剤において、相互作用（併用しないこと）とされている事項であり、本剤も同様の成分を含有するため記載した。

本剤は血液凝固系を亢進させる成分を含有するため、本剤と同様に血液凝固を促進する薬剤との併用は血栓形成等の可能性がある。

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

総症例数 576 例中（国内臨床試験 55 例、海外臨床試験 521 例）において、46 例（7.99%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 19 例（3.30%）、処置後局所反応 4 例（0.69%）、発疹 3 例（0.52%）、気胸 3 例（0.52%）、胸水 3 例（0.52%）であった。（承認時）

#### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック…ショックを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 2) 膿瘍…膿瘍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適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) 既存のフィブリン接着剤の添付文書に本項目が記載されていることから、同様に本項目を設定した。
- 2) 膿瘍が海外臨床試験で副作用として認められていることから、注意喚起することを目的として、本項目に記載した。

#### (3) その他の副作用

	1%以上又は 頻度不明	0.5～1%未満	0.5%未満
消化器			処置後胆汁漏出
呼吸器		気胸、胸水	肺障害
過敏症		発疹	
その他	発熱、術後出血		疼痛、CRP 上昇

(解説)

国内臨床試験、海外臨床試験及び海外市販後データ(自発報告)において認められた主な副作用に基づき記載している。

## 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

<国内臨床試験>

#### 副作用の発現状況

治験薬貼付から投与28日後までに発現した件数	本剤群 (N=55)		タココンブ群 (N=56)		検定 a)
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	
有害事象	55 (100%)	329	56 (100%)	303	—
副作用	10 (18.2%)	19	1 (1.8%)	1	P=0.0040
重篤な有害事象	7 (12.7%)	8	9 (16.1%)	10	P=0.7980
重篤な副作用	2 (3.6%)	2	1 (1.8%)	1	P=0.6182

a) Fisherの直接確率検定

#### 副作用の種類別発現件数

事象名	副作用				有害事象(副作用と同事象)			
	本剤群 (N=55)		タココンブ群 (N=56)		本剤群 (N=55)		タココンブ群 (N=56)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
合計	10 (18.2%)	19	1 (1.8%)	1	—	—	—	—
発熱	6 (10.9%)	6	0	0	44 (80.0%)	47	41 (73.2%)	46
発疹	3 (5.5%)	3	0	0	3 (5.5%)	3	2 (3.6%)	2
処置後胆汁漏出	2 (3.6%)	2	0	0	3 (5.5%)	3	8 (14.3%)	8
下痢	1 (1.8%)	1	0	0	5 (9.1%)	5	8 (14.3%)	8
急性膵炎	1 (1.8%)	1	0	0	1 (1.8%)	1	0	0
腹膜炎	1 (1.8%)	1	0	0	1 (1.8%)	1	0	0
悪寒	1 (1.8%)	1	0	0	1 (1.8%)	1	0	0
滲出液	1 (1.8%)	1	0	0	1 (1.8%)	1	0	0
肝障害	1 (1.8%)	1	0	0	1 (1.8%)	1	0	0
しびれ及び心拍数増加	1 (1.8%)	1	0	0	1 (1.8%)	1	2 (3.6%)	3
低血圧	1 (1.8%)	1	0	0	2 (3.6%)	2	0	0
心室細動	0	0	1 (1.8%)	1	0	0	1 (1.8%)	1

副作用の発現率が本剤群 10/55 例 (18.2%) 19 件と、タココンブ群 1/56 例 (1.8%) 1 件に比して高かったが、有害事象の発現率 (本剤群 : 100% (55/55 例)、タココンブ群 : 100% (56/56 例))、発現件数 (本剤群 : 329 件、タココンブ群 : 303 件) 及びそれぞれの内訳については、本剤群とタココンブ群で特段の差異は認めず、本剤の安全性はタココンブと同様であったと考えられた。 (「審査報告書」より)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<海外臨床試験>

副作用の発現状況及び種類別件数（海外6試験）

因果関係ありの 有害事象	本剤群 (N=521) 例数 (%)	対照群 (N=511) 例数 (%)
合計	36 (6.9%)	37 (7.2%)
発熱	13 (2.5%)	10 (2.0%)
処置後局所反応	4 (0.8%)	1 (0.2%)
気胸	3 (0.6%)	9 (1.8%)
胸水	3 (0.6%)	4 (0.8%)
疼痛	2 (0.4%)	4 (0.8%)
肺障害	2 (0.4%)	1 (0.2%)
高血圧	1 (0.2%)	2 (0.4%)
術後性の貧血	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気管支胸膜瘻	1 (0.2%)	1 (0.2%)
咳	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腹痛	1 (0.2%)	0
C-反応性蛋白上昇	1 (0.2%)	0
薬効欠如	1 (0.2%)	0
鼓腸	1 (0.2%)	0
不眠症	1 (0.2%)	0
肝膿瘍	1 (0.2%)	0
神経過敏	1 (0.2%)	0
術後性膿瘍	1 (0.2%)	0
手技後の出血	1 (0.2%)	0
そう痒症	1 (0.2%)	0
腎障害	1 (0.2%)	0
頻脈性不整脈	1 (0.2%)	0
尿閉	1 (0.2%)	0
蕁麻疹	1 (0.2%)	0
創部膿瘍	1 (0.2%)	0
腹部膿瘍	0	1 (0.2%)
気管支吸引	0	1 (0.2%)
心房細動	0	1 (0.2%)
体温上昇	0	1 (0.2%)
悪寒	0	1 (0.2%)
瘻孔	0	1 (0.2%)
体液貯留	0	1 (0.2%)
頭痛	0	1 (0.2%)
血腫	0	1 (0.2%)
血尿	0	1 (0.2%)
イレウス	0	1 (0.2%)
悪心	0	1 (0.2%)
肺炎	0	1 (0.2%)
腎血腫	0	1 (0.2%)
亜イレウス	0	1 (0.2%)
失神	0	1 (0.2%)
声帯麻痺	0	1 (0.2%)

## 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

該当資料なし

<参考>

タココンブ使用成績調査における患者背景別副作用発現状況一覧表

タココンブの使用成績調査の安全性集計対象症例 3,249 例による使用領域別、既往歴有無別、合併症有無別、併用療法有無別の副作用発現頻度は以下に示す結果であった。

患者背景要因		症例数	副作用発現	
			症例数	発現率 (%)
使用領域	肝臓外科	857	21	2.45
	肺外科	976	33	3.38
	心臓血管外科	702	10	1.42
	産婦人科	699	7	1.00
	その他	15	0	0.00
既往歴	無	1,655	23	1.39
	有	1,567	47	3.00
	不明・未記載	27	1	3.70
合併症	無	2,206	36	1.63
	有	1,035	35	3.38
	不明・未記載	8	0	0.00
併用療法	無	3,106	64	2.06
	有	142	7	4.93
	不明・未記載	1	0	0.00

- (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

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。本剤の使用により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。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性を否定できないので、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使用すること。

(解説)

他の血漿分画製剤と同様に、ヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を完全に否定することはできない。妊婦に感染した場合、胎児へも感染する危険性があり、赤芽球系細胞の活動が盛んな胎児が感染すると、胎児は貧血に陥り、心筋細胞への感染も伴って心不全状態から胎児水腫を起こし、その結果流産や胎児死亡の原因となることがある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11. 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）。

（解説）

本邦において、本剤の小児等に対する使用経験がないことから、安全性が確立されていない。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

投与時：

- (1) 本剤は、無菌、乾燥状態であるのでアルミ包装が破損している場合は使用しないこと。
- (2) 使用直前に、開封して使用すること。
- (3) 本剤の裁断に際しては、はさみを使用すること。
- (4) 本剤は血液のついた手術器具や手袋に付着する場合がありますので、手術器具や手袋の血液を取り除くこと。
- (5) 活性成分固着面（黄色面）を創面に貼付すること。
- (6) フラットタイプを生理食塩液で濡らしてから使用する場合は、濡らし過ぎると効果が低下するので、活性成分固着面（黄色面）をわずかに濡らし、直ちに使用すること。
- (7) ロールタイプは開封後、生理食塩液で濡らさずに、内径10mm以上のポート又はトロカールを通して使用すること。
- (8) 本剤をタンポン（ガーゼ）等で圧迫後は、慎重にタンポン（ガーゼ）等を取り除くこと。
- (9) 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使用すること。
- (10) 創傷部位に対して適正面積を使用すること。
- (11) 創傷部位においてタンポンや栓の代わりとして使用しないこと。

（解説）

- (1) (2) 本剤は無菌製剤で、かつ乾燥状態の製剤であるが、アルミ包装が破損した場合、その後の無菌性が保証できない。また破損により本剤が湿気を帯びた場合、有効成分が反応して接着力が低下する可能性がある。したがって、使用直前に開封すべきである。
- (3) 本剤はコラーゲンシートに有効成分が乾燥状態で固着しているため、手などでちぎると有効成分が剥離する。したがって裁断の際には必ずはさみを使用する必要がある。
- (4) 本剤の有効成分及び支持体（コラーゲンシート）は血液との親和性が高いため、血液に触れると速やかに反応し、血液のついた手術器具や手袋に付着する場合があります。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 活性成分が固着している面（黄色く着色している面）を創面に適用しないと、十分な薬効が期待できない。
- (6) 濡らし過ぎると活性成分の溶出や浸漬中のフィブリン生成により、適用部位における接着力が低下する。
- (7) ロールタイプは開封後、生理食塩液で濡らさずに、内径 10mm 以上のポート又はトロカールを通して使用すること。
- (8) 本剤の支持体であるコラーゲンシートは血液との親和性が高いため、タンポン（ガーゼ）等に血液が付着していると反応し、タンポン等に本剤が付着する可能性がある。このため、タンポン等を剥がす際、慎重に取り除く必要がある。
- (9) 本剤は、激しい出血の場合には単独での止血は困難である。したがって、他の適切な手段で止血を行い、他に適切な処置法のない場合に限りて使用する。
- (10) 十分な効果を得るため、創傷部位を十分に覆える面積を使用する。ただし、コラーゲンは感染病巣となり易く、また、本剤にはウマ由来の異種蛋白が含有されているため、感作される可能性があるため、適正な面積を使用する。
- (11) 本剤は、タンポンや栓の代わりとしては使用できない。（効果はあまり期待できない。また感染病巣となる可能性がある。）

### 15. その他の注意

本剤はウマコラーゲンを含有するため、本剤を使用した患者に、これらを含む他の製剤を使用した場合、過敏症を発現する可能性があるため、本剤を使用した旨、患者に情報提供することが望ましい。

(解説)

本剤は、ウマ由来の異種蛋白を有効成分として含有する。このため、本剤の使用によりこれら成分に感作される可能性がある。

本剤を使用した患者が本剤の成分に感作された場合、本剤を再度使用した際や、本剤成分と同様の成分を含有する他剤を投与した際、アレルギー反応（過敏症）を起こす可能性がある。このため、本剤を使用した旨、患者に情報提供（医師又は薬剤師より）をすることが望ましい。

「X.-4.-（2）薬剤交付時の注意」39 頁参照

### 16. その他

特になし

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験  
 (「薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考：タココンブの安全性薬理試験<sup>20)</sup>>

タココンブは、自律神経系を除いて、一般薬理試験のいずれの項目においても、影響を及ぼさなかった。

自律神経系においては、活性成分であるフィブリノゲンが、ヒスタミンによる回腸収縮を抑制し、トロンビンは子宮のトーンスを上昇させたが、これらの作用は可逆的であり、胃腸管輸送能に対しては影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物種 (匹数)	適用経路	投与量(添加量)	試験成績				
中枢神経系	一般症状	ラット雄 (6)	腹腔埋込	0.7、2、7cm <sup>2</sup> /匹	作用なし			
	自発運動量	ラット雄 (5)	腹腔埋込	0.7、2、7cm <sup>2</sup> /匹	作用なし			
	睡眠時間 (ペントバルビタール)	ラット雄 (5)	腹腔埋込	0.7、2、7cm <sup>2</sup> /匹	作用なし			
	痙攣 (ストリキニーネ) (ベンチレンテトラゾール) (電 撃)	ラット雄 (5-6) (7) (8-10)	腹腔埋込	0.7、2、7cm <sup>2</sup> /匹	作用なし			
	痛 覚	ラット雄 (6)	腹腔埋込	0.7、2、7cm <sup>2</sup> /匹	作用なし			
	体 温	ラット雄 (8-9)	腹腔埋込	1、3、10 cm <sup>2</sup> /匹	作用なし			
呼吸・循環器系及び自律神経系	呼吸、血圧、心拍数、 血流量、心電図	イヌ雌雄 (4)	腹腔埋込	50cm <sup>2</sup> /kg	血流量のみ経時的に低下傾向			
	摘出回腸	モルモット 雄 (3-4)	in vitro	フィブリノゲン	0.055mg/mL	—	—	作用なし
					0.55 mg/mL	—	—	作用なし
					5.5 mg/mL	作用なし	作用なし	抑 制
				トロンビン <sup>注1)</sup>	20NIH.U/mL	作用なし	作用なし	作用なし
				アプロチニン <sup>注2)</sup>	0.71Ph.Eur.U/mL	作用なし	作用なし	作用なし
	摘出子宮	ラット雌 非妊娠 (4)	in vitro	フィブリノゲン	5.5mg/mL	作用なし		
				トロンビン <sup>注1)</sup>	0.2NIH.U/mL	作用なし		
					2.0 NIH.U/mL	軽度トーンス上昇		
					20 NIH.U/mL	トーンス上昇		
			アプロチニン <sup>注2)</sup>	0.71Ph.Eur.U/mL	作用なし			
胃腸管輸送能	ラット雄 (6)	腹腔埋込	10cm <sup>2</sup> /匹	作用なし				
その他	尿量及び尿中電解質排泄 (Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> )	ラット雄 (6-7)	腹腔埋込		0-5 時間	5-24 時間	24-48 時間	
				1、3、10cm <sup>2</sup> /匹	作用なし	作用なし	作用なし	
凝固・線溶系	ラット雄 (5)	腹腔埋込	8cm <sup>2</sup> /匹	作用なし				

注 1) : 1NIH.U は 0.69 日局単位に相当

注 2) : 1Ph.Eur.U は 1800KIE に相当



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(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

本剤の毒性は、主に非げっ歯類（ミニブタ）を用いた単回及び反復投与毒性試験で評価した。その結果、一般状態の変化及び死亡例はみられず、血液学的、血液化学的パラメータ、剖検のいずれの観察項目にも毒性学的影響はみられなかった。

その他、げっ歯類（ラット）及び非げっ歯類（イヌ）における毒性についてはタココンブの資料を示す。

1) ミニブタにおける本剤の単回投与毒性試験<sup>16)</sup>

ミニブタの肝臓及び脾臓創傷に本剤を 48.5mg/kg の用量で貼付した後の毒性を検討した。同試験では、アプロチニンを含む TachoComb H（本邦未承認）を 47.2 mg/kg の用量で用いた。

本試験において死亡はみられなかった。体重、摂餌量、血液学的パラメータ（凝固を含む）等に対する毒性学的影響は認められなかった。剖検（貼付後 8 日、29 日及び 93 日目）で本剤の残留物が観察され、残留物は細胞浸潤を伴う様々な量の肉芽組織に包囲されていた。残留物の量は経時的に減少した。マクロファージが細胞浸潤の大半を占めていたが、異物肉芽腫の形成は認められなかった。肉眼的及び病理組織学的所見は、線溶及び食作用が関与する通常の生分解過程を示した。また、測定したいずれのパラメータに関しても本剤と TachoComb H との間に差は認められなかった。

ミニブタ単回投与毒性試験

動物種 系 統 月 齢	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性	例 数	試験結果
ミニブタ Göttingen 7.3~9.3	局所 (肝臓/脾臓 創傷部)	<u>本剤</u> 48.5  <u>Tacho Comb H</u> 47.2	雌	9 匹/群	無毒性量： 48.5mg/kg (本剤) 47.2mg/kg (TachoComb H)  一般状態の変化、死亡なし  血液学的検査、血液化学的検査値、 器官重量に毒性学的影響はみられ なかった。  剖検： 本剤の残存（経日的に軽減）

注) 70kg の患者にレギュラーサイズ 2 枚使用の場合：21mg/kg

(国内臨床試験における平均使用枚数 1.5 枚、最大使用枚数 2 枚)

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 2) げっ歯類及び非げっ歯類を用いたタココンブの単回投与毒性試験<sup>21)</sup>

ラット及びビヌを用いて、タココンブの腹腔内投与(開腹)による単回投与毒性試験を実施した。その結果、一般状態の悪化及び死亡の発現はみられなかった。なお、本剤の接触による刺激(物理的的刺激)によると思われる腹腔内臓器等の癒着が用量相関的に認められた。

#### ラット単回投与毒性試験

動物種 系統 週 齢	投与 経路	投与量		性	例 数	試験結果
		(mg/kg)	(cm <sup>2</sup> /kg)			
ラット  Wistar- Imamichi  6 週 齢	腹腔内 (開腹)	10	1	雄	14 日目解剖 各 5 匹 7,21,28 日目 解剖各 3 匹	一般状態の変化、死亡なし  剖検： タココンブの残存及び腹腔 内臓器等との癒着(経日的に 軽減)  病理組織学的検査： 投与部位の炎症性変化
		100	10			
		1,000	100	雌	14 日目解剖 各 5 匹	

#### イヌ単回投与毒性試験

動物種 系統 週 齢	投与 経路	投与量		性	例 数	試験結果
		(mg/kg)	(cm <sup>2</sup> /kg)			
イヌ  ビーグル  7 カ月 齢	腹腔内 (開腹)	5	0.5	雄	14 日目解剖 各 2 匹	一般状態の変化、死亡なし  剖検： タココンブの残存及び腹腔 内臓器等との癒着(経日的に 軽減)  病理組織学的検査： 投与部位の炎症性変化
		50	5			
		500	50			

### (2) 反復投与毒性試験

1) ミニブタ肝臓/脾臓損傷モデルにおける本剤の4週間反復投与毒性試験<sup>22)</sup>  
本剤は通常患者一人あたり1回のみ貼付と予想されるが、繰り返し外科的処置が行われる可能性を鑑み、ミニブタの肝臓/脾臓損傷モデルにおいて、本剤を用いた4週間反復投与毒性試験を実施した。

- ① 肝臓損傷を作製し、本剤を貼付。
- ② 同一創傷部位での反復手術再現のため、最初に貼付した本剤に隣接して同じ肝臓創傷部に2枚目を貼付。
- ③ 異なる創傷部位での手術再現のため、脾臓損傷を作製し、創傷部に本剤を貼付。

剖検時の病理組織学的検査で、本剤は多くのマクロファージと多少の好酸球、リンパ球、そしてときには巨細胞を含む肉芽組織に覆われるようになることが示された。しかし、免疫性肉芽腫は認められなかった。コラーゲンシートの残留物は肉芽組織中に残ったが、急速に小さくなり、最終的には完全に消失した。本剤で形成されたフィブリン塊は線溶によって分解され、一方、コラーゲンシート自体はマクロファージによる食作用によって分解されることが示唆された。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

ミニブタ 4 週間反復投与毒性試験

動物種 系 統 月 齢	投与 経路	性	例 数	試験結果
ミニブタ  Göttingen  17.7～20.4	局所 (肝臓/脾臓 創傷部) 3 回  最終投与後 7 及び 28 日 目に剖検	雌	6 匹	累積最終用量： 79.1mg/kg  一般状態の変化、死亡なし  血液学的検査、血液化学的 検査値、器官重量に毒性学 的影響はみられなかった。

注) 70kg の患者にレギュラーサイズ 2 枚使用の場合 : 21mg/kg

(国内臨床試験における平均使用枚数 1.5 枚、最大使用枚数 2 枚)

### 2) げっ歯類を用いたタココンブの反復投与毒性試験<sup>23)</sup>

ラットを用いた 4 週反復投与毒性試験において、8cm<sup>2</sup>/匹投与群で体重及び摂餌・摂水量の低下が認められたが、最終投与後 4 週間目の観察では回復していた。8cm<sup>2</sup>/匹あるいは 1cm<sup>2</sup>/匹投与群で白血球、血小板及び白血球百分比の好中球及び総蛋白濃度の増加、蛋白分画の変動等が認められたが休薬により回復した。剖検及び病理組織学的検査では、タココンブの残存が認められ、タココンブの物理的刺激に起因したと思われる腹腔内諸臓器の癒着及びそれに伴う炎症性変化が用量に相関して認められた。

ラット 4 週間反復投与毒性試験

動物種 系 統 週 齢	投与 経路	投与量	性	例 数	試験結果
ラット	腹腔内 (開腹) 1 回/週 4 週投与	0.1cm <sup>2</sup> /匹 (0.5cm×0.2cm×1 枚)	雄	投与群： 1 群 10 匹	無毒性量 1cm <sup>2</sup> /匹 (0.5cm×2cm×1 枚)
		1cm <sup>2</sup> /匹 (0.5cm×2cm×1 枚)	雌		
Wistar- Imamichi  6 週齢	腹腔内 (開腹) 1 回/週 4 週投与 + 最終投与 4 週間後 観察	8cm <sup>2</sup> /匹 (1cm×2cm×4 枚)	雄	投与群： 1 群 15 匹	
			雌	(うち 5 匹は 最終投与 4 週間後観察)	

### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性

#### 1. 抗原性

ミニブタ肝臓/脾臓損傷モデルを用いた反復投与毒性試験において、本剤の抗原性を検討した。肝臓/脾臓損傷面に本剤を貼付後の動物より得られた血清を用い、ELISA法で抗体産生を確認した結果、ヒトフィブリノゲン及びヒトトロンビンに対する抗体産生が確認されたが、本剤の有効性を減弱することはなく、免疫複合体形成に関連した病理組織学的変化を引き起こすような何らかの新たな副作用はなかった（(2)-1 反復投与毒性試験）<sup>22)</sup>。

#### 2. 局所刺激性

ミニブタ肝臓/脾臓創傷モデルを用いて本剤の局所忍容性を検討した結果、本剤の局所忍容性は、先行品タココンブと同様、良好であることが確認された<sup>16, 22)</sup>

タココンブの局所刺激性については、ラット及びイヌの単回投与毒性試験を実施し、その結果から以下の様に考察した。

単回投与毒性試験は開腹による腹腔内投与という、より臨床に近い投与形態で実施した。結果については、タココンブの物理的刺激によるものと思われる、タココンブと周囲組織との癒着及びこれに伴う炎症性変化がみられたのみであり、実質臓器への障害は認められなかった。更に、本変化は、経日的には軽減されて癒着化していくこと及び周囲組織の実質臓器に器質的異常は見られなかったことから、タココンブでみられた刺激性は障害作用を示唆するものではないと思われた<sup>21)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：タコシール組織接着用シート 特定生物由来製品、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分： ヒトフィブリノゲン：生物由来成分 トロンビン画分：生物由来成分
2. 有効期間又は 使用期限	使用期限：外箱に表示（3年）
3. 貯法・保存条件	遮光、密封容器、室温保存（1℃～30℃）
4. 薬剤取扱い上の 注意点	
(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）、投与又は処方した年月日、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)	本剤の有効成分に「ウマ由来のコラーゲン」を含有するため、本剤を使用することにより患者さんがこれら異種蛋白に感作されるおそれがあります。本剤を投与された患者さんが、将来、本剤あるいはウマ由来の成分を含有する製剤を投与された際に、過敏症状を起こす可能性がありますので、以降、診療される医師又は薬剤師がそのことについて注意を払えるよう患者さんに以下のことを伝え、ご指導をお願いします。 <div data-bbox="561 1406 1359 1568" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><ol style="list-style-type: none"><li>1. タコシールを使用したこと。</li><li>2. 以降、診療を受ける際、その医師又は薬剤師に、「私はタコシールを使用して治療を受けたことがあります」と伝えること。</li></ol></div>
(3) 調剤時の留意点について	「使用上の注意」（抜粋） その他の注意 本剤はウマコラーゲンを含有するため、本剤を使用した患者に、これらを含む他の製剤を使用した場合、過敏症を発現する可能性があるため、本剤を使用した旨、患者に情報提供することが望ましい。 禁忌又は使用上の注意に記載したウマ由来の主な成分 ●乾燥まむしウマ抗毒素 等

## X. 管理的事項に関する項目

5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	フラットタイプ 9.5cm×4.8cm 1枚 (レギュラーサイズ) 4.8cm×4.8cm 1枚 (ハーフサイズ) 3.0cm×2.5cm 1枚 (スモールサイズ) ロールタイプ 4.8cm×4.8cm 1枚 (ハーフサイズ)
7. 容器の材質	一次包装：プリスターパック (トレイ材質：ポリエチレンテレフタレート、 カバー紙材質：高密度ポリエチレン) 二次包装：アルミパック (材質：アルミニウム)
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ベリプラスト P コンビセット 組織接着用 ボルヒール組織接着用
9. 国際誕生年月日	2004年6月8日 (欧州)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	タコシール組織接着用シート 2011 (平成 23) 年 9 月 26 日 承認番号：22300AMX01210000
11. 薬価基準収載年月日	タコシール組織接着用シート 2011 (平成 23) 年 11 月 25 日
12. 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
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
14. 再審査期間	6年 (2011年9月26日～2017年9月25日)

## X. 管理的事項に関する項目

### 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

	フラットタイプ			ロールタイプ
	レギュラーサイズ 9.5cm×4.8cm	ハーフサイズ 4.8cm×4.8cm	スモールサイズ 3.0cm×2.5cm	ハーフサイズ 4.8cm×4.8cm
HOT 番号	1213362010101	1213355010101	1213348010101	1213355010201
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	6349802X3023	6349802X2027	6349802X1020	6349802X2027
レセプト電算コード	622133601	622133501	622133401	622133501

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅲ相試験
- 2) Frilling, A., et al. : *Langenbecks Arch. Surg.*: 390 (2), 114 -120, 2005
- 3) Broelsch, C., et al. : *HPB*, 6<sup>th</sup> Congress of the EHPBA (Abstract), 7 (1), 28, 2005
- 4) Maisano, F., et al. : *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*:36 (4), 708 - 714, 2009
- 5) Siemer, S., et al. : *Eur. Urol.*: 52 (4), 1156 - 1163, 2007
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（肺外科）
- 7) Marta, G. M., et al. : *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*: 38(6), 683 - 690, 2010
- 8) 落合和徳 他：産婦人科の実際 44(2) : 253-262, 1995
- 9) Mirza, D., et al. : *Eur. J. Pediatr. Surg.*: 21(2), 111-115, 2011
- 10) Agger, P., et al. : *J. Trauma* :68(4), 838- 842, 2010
- 11) 社内資料：ウサギ脳損傷モデルにおける止血作用
- 12) 社内資料：イヌ脾臓／肝臓損傷モデルにおける止血作用
- 13) 社内資料：ex vivo 人工肺モデル（ブタ胸膜）における接着力
- 14) 菅野 聡 他：日本薬理学雑誌 113(4) : 269-276, 1999
- 15) 前川祐理子 他：応用薬理 56(5/6) : 191-196, 1998
- 16) 社内資料：ミニブタにおける単回投与毒性試験
- 17) Osada H. et al. : *SURGICAL TECHNOLOGY INTERNATIONAL* VII : 31, 1998
- 18) 及川寿浩 他：薬理と治療 26(11) : 1817-1825, 1998
- 19) 江角凱夫 他：基礎と臨床 29(1) : 89-94, 1995
- 20) 大谷尚也 他：応用薬理 49(3) : 345-354, 1995
- 21) 島村和位 他：基礎と臨床 28(9) : 2494-2507, 1994
- 22) 社内資料：ミニブタにおける反復投与毒性試験
- 23) 吉田 緑 他：基礎と臨床 28(9) : 2509-2560, 1994

## 2. その他の参考文献

特になし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での 発売状況

本剤は 2011 年 7 月現在、米国、オーストリア及び欧州を中心に世界 49 カ国で承認され 40 カ国で発売されている。

	欧州	米国
販売名	TachoSil	TachoSil
販売会社	Takeda Austria GmbH	Baxter Healthcare Corporation
発売年	2004 年	2010 年
剤型・規格	フラットタイプ 9.5cm×4.8cm 4.8cm×4.8cm 3.0cm×2.5cm ロールタイプ 4.8cm×4.8cm	9.5cm×4.8cm 4.8cm×4.8cm 3.0cm×2.5cm
効能・効果	成人における手術において組織閉鎖を促進し止血を改善する補助的治療、及び標準的治療では不十分な場合における縫合の補助	他の外科的治療法（縫合、結紮、焼灼など）が止血コントロールに無効な場合の心臓血管外科領域における止血補助
用法・用量	<p>用法</p> <p>経験を積んだ外科医に限り TachoSil の使用が認められる。</p> <p>適用する TachoSil スポンジの数量は、常に患者における臨床的必要性に基づいて判断する必要がある。適用する TachoSil スポンジの数量は、創面の大きさに応じて決まる。</p> <p>TachoSil スポンジの適用は、担当外科医が個々の症例に応じて決定しなければならない。臨床試験では、個々の症例における使用量は一般に 1～3 枚（9.5cm×4.8cm）であり、報告されている使用量は最高 10 枚である。創面が小さい場合、たとえば低侵襲性手術では、小さいサイズのスポンジ（4.8cm×4.8cm 又は 3.0cm×2.5cm）またはロールタイプ（4.8cm×4.8cm）の使用が推奨される。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織表面のみに貼付すること。本剤が血管内に入らないように注意する。</li> <li>・適用する TachoSil パッチの枚数は、処置する出血創面の大きさに応じて調節しなくてはならない。</li> <li>・黄色い活性成分固着面を出血創面に貼付する。</li> <li>・9.5×4.8cm パッチは 10 枚、4.8×4.8cm パッチは 14 枚、3.0×2.5cm パッチは 42 枚以上使用しないこと。</li> </ul>

#### (参考)

臨床試験で使用された本剤の平均枚数（レギュラーサイズ換算、以下同じ）は、国内臨床試験で 1.5 枚、海外各臨床試験で 1.2～2.6 枚であり、すべての臨床試験における最大枚数は、国内臨床試験で 2 枚、海外臨床試験で 10 枚であった。

## XII. 参考資料

### 2. 海外における 臨床支援情報

#### (1) 妊婦に対する 海外情報

FDA : Pregnancy Category C

(Animal reproduction studies have not been conducted with TachoSil.)

なお、本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

**【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。本剤の使用により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。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性を否定できないので、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使用すること。

#### (2) 小児に対する 海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2010年4月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of TachoSil in pediatric patients undergoing cardiovascular surgery have not been established.
欧州 SPC (2009年6月)	Paediatric patients TachoSil is not recommended for use in children below age 18 years due to insufficient data on safety and efficacy.

なお、本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りである。

**【使用上の注意】「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）。

# 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。薬事法第 68 条の 7 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。

#### 薬事法第 68 条の 7 (特定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。

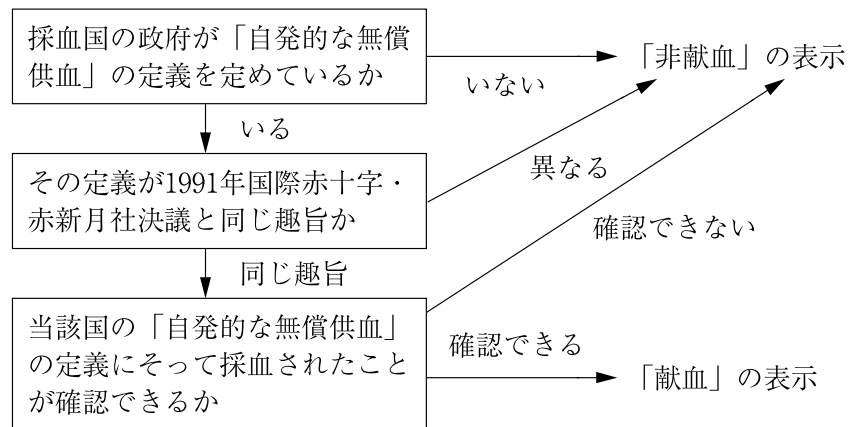
### 「使用上の注意」(抜粋)

#### 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感染症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、理解を得よう努めること。

#### 献血又は非献血の区別の考え方

献血又は非献血の区分は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区分は、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  
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目7番12号  
☎ 0120-534-587

