

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 に準拠し作成



剤 形	外用液剤（噴霧剤）
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	<p>フィブラストスプレー250：</p> <p>凍結乾燥品：1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）250 μg （30万国際標準単位）を含有</p> <p>添付溶解液：注射用水（2.5mL） 添加物としてベンザルコニウム塩化物を含有</p> <p>フィブラストスプレー500：</p> <p>凍結乾燥品：1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）500 μg （60万国際標準単位）を含有</p> <p>添付溶解液：注射用水（5mL） 添加物としてベンザルコニウム塩化物を含有</p>
一 般 名	<p>和名：トラフェルミン（遺伝子組換え）</p> <p>洋名：Trafermin（genetical recombination）</p>
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	<p>製造販売承認年月日：2001年4月4日</p> <p>薬価基準収載年月日：2001年6月1日</p> <p>発 売 年 月 日：2001年6月1日</p>
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：科研製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 合 せ 窓 口	<p>科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室</p> <p>T E L：0120-519-874</p> <p>受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）</p> <p>ホームページアドレス：http://www.kaken.co.jp/</p>

本 IF は 2016 年 9 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://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 年が経過した現在、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、医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.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 を掲載する医薬品医療機器総合機構のホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載に合わせて 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が評価・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。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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との 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総合機構の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	8. 溶出性	8
1. 開発の経緯	1	9. 生物学的試験法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
II. 名称に関する項目	2	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 販売名	2	12. 力価	8
(1) 和名	2	13. 混入する可能性のある夾雑物	8
(2) 洋名	2	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
(3) 名称の由来	2	15. 刺激性	8
2. 一般名	2	16. その他	8
(1) 和名(命名法)	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋名(命名法)	2	1. 効能又は効果	9
(3) ステム	2	2. 用法及び用量	9
3. 構造式又は示性式	2	3. 臨床成績	9
4. 分子式及び分子量	2	(1) 臨床データパッケージ	9
5. 化学名(命名法)	2	(2) 臨床効果	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 臨床薬理試験	9
7. CAS登録番号	3	(4) 探索的試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	(5) 検証的試験	10
1. 物理化学的性質	4	(6) 治療的使用	13
(1) 外観・性状	4	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(2) 溶解性	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
(3) 吸湿性	4	2. 薬理作用	15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1) 作用部位・作用機序	15
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(6) 分配係数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	18
(7) その他の主な示性値	4	VII. 薬物動態に関する項目	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	19
3. 有効成分の確認試験法	4	(1) 治療上有効な血中濃度	19
4. 有効成分の定量法	5	(2) 最高血中濃度到達時間	19
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
1. 剤形	6	(4) 中毒域	19
(1) 投与経路	6	(5) 食事・併用薬の影響	19
(3) 製剤の物性	6	(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	19
(4) 識別コード	6	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	(1) 解析方法	19
(6) 無菌の有無	6	(2) 吸収速度定数	19
2. 製剤の組成	6	(3) バイオアベイラビリティ	19
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(4) 消失速度定数	20
(2) 添加物	6	(5) クリアランス	20
(3) 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) 分布容積	20
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(7) 血漿蛋白結合率	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	3. 吸収	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 分布	20
6. 溶解後の安定性	8	(1) 血液-脳関門通過性	20
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		

(2) 血液-胎盤関門通過性	20	(2) 副次的薬理試験	31
(3) 乳汁への移行性	20	(3) 安全性薬理試験	31
(4) 髄液への移行性	20	(4) その他の薬理試験	31
(5) その他の組織への移行性	20	2. 毒性試験	31
5. 代謝	21	(1) 単回投与毒性試験	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(2) 反復投与毒性試験	32
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	21	(3) 生殖発生毒性試験	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	(4) その他の特殊毒性	32
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21	X. 管理的事項に関する項目	34
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21	1. 規制区分	34
6. 排泄	21	2. 有効期間又は使用期限	34
(1) 排泄部位及び経路	21	3. 貯法・保存条件	34
(2) 排泄率	21	4. 薬剤取扱い上の注意点	34
(3) 排泄速度	21	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	34
7. トランスポーターに関する情報	21	(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)	34
8. 透析等による除去率	22	(3) 調剤時の留意点について	35
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	23	5. 承認条件等	35
1. 警告内容とその理由	23	6. 包装	35
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	23	7. 容器の材質	35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23	8. 同一成分・同効薬	35
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23	9. 国際誕生年月日	35
5. 慎重投与内容とその理由	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24	11. 薬価基準収載年月日	35
7. 相互作用	25	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
(1) 併用禁忌とその理由	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
(2) 併用注意とその理由	25	14. 再審査期間	36
8. 副作用	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
(1) 副作用の概要	25	16. 各種コード	36
(2) 重大な副作用と初期症状	25	17. 保険給付上の注意	36
(3) その他の副作用	25	XI. 文献	37
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	26	1. 引用文献	37
(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	28	2. その他の参考文献	37
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	28	XII. 参考資料	38
9. 高齢者への投与	29	1. 主な外国での発売状況	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29	2. 海外における臨床支援情報	38
11. 小児等への投与	29	XIII. 備考	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29	1. その他の関連資料	39
13. 過量投与	29	(1) GS1 コード	39
14. 適用上の注意	29		
15. その他の注意	30		
16. その他	30		
IX. 非臨床試験に関する項目	31		
1. 薬理試験	31		
(1) 薬効薬理試験	31		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィブラストスプレーは、遺伝子組換え技術によりサイオス社（アメリカ）が大腸菌を用いて製造したヒト塩基性線維芽細胞増殖因子（basic fibroblast growth factor : bFGF）を主成分とする褥瘡・皮膚潰瘍治療剤である。

bFGF は 1974 年 Gospodarowicz がウシ脳下垂体から線維芽細胞の増殖を著しく促進する蛋白質として発見し、FGF と命名したことからその研究が始まった。その後 1985 年に Esch らがウシ bFGF の全アミノ酸配列を解明し、続いて 1986 年にサイオス社の Abraham らがヒト bFGF 遺伝子の全 DNA 配列を明らかにし遺伝子組換え型の bFGF が得られたことから、bFGF の基礎及び臨床応用研究が飛躍的に進展した。その結果、bFGF が線維芽細胞の増殖を促進するのみならず、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞や表皮細胞など創傷治癒に関わる種々の細胞に対し遊走や増殖を促進することが明らかになった。

科研製薬株式会社は、1988 年にサイオス社とライセンス契約を締結し、1989 年より研究開発を進めた。その結果、非臨床試験において血管新生及び肉芽形成促進作用などにより創傷治癒を促進することが明らかにされ、さらに臨床試験において本剤の褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）に対する有効性及び安全性が確認され、2001 年 4 月に製造承認を取得、同年 6 月より販売を開始した。

また、2009 年 6 月に再審査申請を行った結果、2010 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（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) 世界初のヒト bFGF（塩基性線維芽細胞増殖因子）製剤である。
- 2) 血管新生作用及び線維芽細胞増殖促進作用により新生血管に富んだ良性肉芽を形成させる。（*in vitro*、ウサギ、ラット、ヒト）（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- 3) 1 日 1 回、5 噴霧で褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）の創傷治癒を促進させる。（「V. 治療に関する項目」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- 4) 使用が簡便なスプレータイプの外用液剤である。（「IV. 製剤に関する項目」参照）
- 5) 総症例 729 例中、副作用が認められたのは 11 例（1.51%）17 件で、その主なものは投与部位での刺激感・疼痛 7 件（0.96%）、発赤 3 件（0.41%）、そう痒感 3 件（0.41%）等であった。（承認時）

本剤投与による臨床検査値の異常変動は 729 例中 41 例（5.62%）58 件に認められ、その主なものは ALT (GPT) 上昇 612 例中 15 件（2.45%）、AST (GOT) 上昇 611 例中 7 件（1.15%）等であった。（承認時）

使用成績調査 3,411 例中 125 例（3.66%）に副作用が認められた。主な副作用は、過剰肉芽組織 35 件（1.03%）、投与部位の疼痛 8 件（0.23%）等であった。（再審査終了時）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

フィブラスト[®]スプレー250 フィブラスト[®]スプレー500

(2) 洋 名

Fiblast[®]Spray250 Fiblast[®]Spray500

(3) 名称の由来

主成分である bFGF (basic fibroblast growth factor : 塩基性線維芽細胞増殖因子) の Fibroblast より命名。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

トラフェルミン (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Trafermin (genetical recombination) (JAN, INN)

(3) ステム

-fermin : fibroblast 成長因子

3. 構造式又は示性式

R-Gly-Ser-Ile-Thr-Thr-Leu-Pro-Ala-Leu-Pro-Glu-Asp-Gly-Gly-Ser-Gly-Ala-Phe-Pro-Pro-Gly-His-Phe-Lys-Asp-Pro-Lys-Arg-Leu-Tyr-Cys-Lys-Asn-Gly-Gly-Phe-Phe-Leu-Arg-Ile-His-Pro-Asp-Gly-Arg-Val-Asp-Gly-Val-Arg-Glu-Lys-Ser-Asp-Pro-His-Ile-Lys-Leu-Gln-Leu-Gln-Ala-Glu-Glu-Arg-Gly-Val-Val-Ser-Ile-Lys-Gly-Val-Cys-Ala-Asn-Arg-Tyr-Leu-Ala-Met-Lys-Glu-Asp-Gly-Arg-Leu-Leu-Ala-Ser-Lys-Cys-Val-Thr-Asp-Glu-Cys-Phe-Phe-Phe-Glu-Arg-Leu-Glu-Ser-Asn-Asn-Tyr-Asn-Thr-Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Thr-Ser-Trp-Tyr-Val-Ala-Leu-Lys-Arg-Thr-Gly-Gln-Tyr-Lys-Leu-Gly-Ser-Lys-Thr-Gly-Pro-Gly-Gln-Lys-Ala-Ile-Leu-Phe-Leu-Pro-Met-Ser-Ala-Lys-Ser

R=Ala-Ala (65%以上)

R=Ala (35%以下)

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₇₆₄H₁₂₀₁N₂₁₇O₂₁₉S₆ (65%以上) 及び C₇₆₁H₁₁₉₆N₂₁₆O₂₁₈S₆ (35%以下)

分子量 : 17,122.42 及び 17,051.35

5. 化学名 (命名法)

本質: ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される 154 個 (C₇₆₄H₁₂₀₁N₂₁₇O₂₁₉S₆; 分子量: 17,122.42) 及び 153 個 (C₇₆₁H₁₁₉₆N₂₁₆O₂₁₈S₆; 分子量: 17,051.35) のアミノ酸残基からなるたん白質 (N 末端; Ala-Ala: 65%以上、Ala: 35%以下)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名 : bFGF、FGF-2

治験成分記号 : KCB-1

7. CAS 登録番号

131094-16-1 (154 個のアミノ酸残基からなるたん白質)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

等電点：約 10

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛 酷 試 験	5℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4 週	わずかに沈殿物、重合体、スクシンイミド体及び低分子化分解物の生成が認められた。
	10℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	4 週	わずかに沈殿物、重合体、スクシンイミド体及び低分子化分解物の生成が認められた。
	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)	無色ガラス アンプル	21 日 (50 万 Lux・hr)	沈殿物、重合体、スクシンイミド体、低分子化分解物及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
	25℃ ケミカルランプ	無色ガラス アンプル	13 日	沈殿物、重合体、スクシンイミド体、低分子化分解物及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
長期保存 試験	-70℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	36 カ月	変化なし
加速試験	-20℃、暗所	ポリプロピレン製 気密容器	12 カ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

2) ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（ウエスタンブロット法）

4. 有効成分の定量法

- 1) 総蛋白質量（ローリー法）
- 2) 比活性（BHK-21 細胞を用いたバイオアッセイ法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

表皮局所

(2) 剤形の区別、外観及び性状

		フィブラストスプレー-250	フィブラストスプレー-500
剤形の区別		外用液剤（噴霧剤）	
規格	凍結乾燥品	トラフェルミン（遺伝子組換え）250 μ g（30万国際標準単位）／1バイアル	トラフェルミン（遺伝子組換え）500 μ g（60万国際標準単位）／1バイアル
	添付溶解液	添加物としてベンザルコニウム塩化物を含有する注射用水（2.5mL）	添加物としてベンザルコニウム塩化物を含有する注射用水（5mL）
性状		凍結乾燥品：白色の塊又は粉末である。 添付溶解液：無色澄明の液で、振ると泡立つ。 凍結乾燥品を添付溶解液で溶解したとき、液は無色澄明である。	

(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

- 1) 浸透圧比：0.9～1.3（100 μ g/mL 溶解液）
- 2) pH：4.8～5.4（100 μ g/mL 溶解液）

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

「1－（2）剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(2) 添加物

[フィブラストスプレー-250・フィブラストスプレー-500]
凍結乾燥品：エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH調整剤
添付溶解液：ベンザルコニウム塩化物

(3) 添付溶解液の組成及び容量

「1－（2）剤形の区別、外観及び性状」の項参照

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法



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¹⁾

・凍結乾燥品の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	40℃、暗所	無色ガラスバイアル	16週	わずかに重合体及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
	50℃、暗所		8週	わずかに重合体及び酸化体又は脱アミド体の生成が認められた。
	室温、白色蛍光灯(1000Lux)		53日(120万Lux・hr)	わずかに重合体及び酸化体の生成が認められた。
	25℃ケミカルランプ		8週	わずかに重合体及び酸化体の生成が認められた。
長期保存試験	15℃、暗所			36カ月
加速試験	30℃、75%RH暗所		12カ月	変化なし

6. 溶解後の安定性¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	結果
5℃、暗所	噴霧器装着ポリプロピレン製 気密容器	17日	変化なし
10℃、暗所		17日	わずかに重合体の生成が認められたが、 力価の低下は認められなかった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（ウエスタンブロット法）

11. 製剤中の有効成分の定量法

- 1) 液体クロマトグラフィー
- 2) 力価（「Ⅲ-4. 有効成分の定量法 2）」に準じ行う）

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

トラフェルミン由来の類縁物質で、主に重合体、低分子化分解物、スクシンイミド体、脱アミド体及び酸化体など。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

- 1) ヒト²⁻⁴⁾
健常成人を対象とした皮膚安全性試験（パッチテスト）では、生理食塩水とほぼ同程度の低刺激性であることが認められた。（「Ⅴ-3.（2）臨床薬理試験」の項参照）
- 2) ウサギ⁵⁾
ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験でトラフェルミン自体に刺激性は認められなかった。

16. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）

2. 用法及び用量

添付溶解液 1mL 当たりトラフェルミン（遺伝子組換え）として 100 μ g を用時溶解し、潰瘍面を清拭後、本剤専用の噴霧器を用い、1日1回、潰瘍の最大径が 6cm 以内の場合は、潰瘍面から約 5cm 離して 5 噴霧（トラフェルミン（遺伝子組換え）として 30 μ g）する。潰瘍の最大径が 6cm を超える場合は、薬剤が同一潰瘍面に 5 噴霧されるよう、潰瘍面から約 5cm 離して同様の操作を繰り返す。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床効果⁶⁻¹⁰⁾

褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍*、下腿潰瘍）に対する比較試験により本剤の有用性が認められた。比較試験を含む計 275 例の臨床試験において、潰瘍の大きさ、深さ、性状（肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等）等を指標とした有効率（改善以上）は下表のとおりである。

疾患名		有効率	改善以上
		褥瘡	
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍*		98.8% (81 / 82)
	下腿潰瘍		88.8% (79 / 89)
計			87.3% (240 / 275)

*受傷後約 3 週以降のもの

（3）臨床薬理試験²⁻⁴⁾

健常成人男子 24 名の正常皮膚及び 12 名の角層剥離皮膚を対象に皮膚安全性試験（パッチテスト）を実施した結果、0.01%、0.02%、0.05%、0.1%、0.2%トラフェルミン製剤の刺激性は、生理食塩水とほぼ同程度の低刺激性であることが認められた。

また健常成人男子 6 名の背部正常皮膚（200cm²）に対する 0.1%トラフェルミン製剤の単回及び 1 日 1 回、7 日間反復投与試験では、副作用、血中移行及び抗体産生はいずれも認められなかった。

伊藤正俊 他：皮膚,34(1),74～85(1992)

露木重明 他：皮膚,38(4),457～463(1996)

伊藤正俊 他：皮膚,34(1),86～96(1992)

注) 本剤の承認された用法・用量とは一部異なる。

(4) 探索的試験¹¹⁻¹³⁾

各種皮膚潰瘍患者を対象に 0.05%トラフェルミン製剤の 1 日 1 回または週 2 回、4 週間投与試験及び 0.1%トラフェルミン製剤の週 2 回 4 週間投与試験を実施した結果、いずれの試験も本剤の有効性、安全性及び有用性が認められ、1 日 1 回が適した用法であると判断された。

添田周吾 他：臨床と研究,70(8),2660～2674(1993)

石橋康正 他：臨床医薬,9(11),2553～2570(1993)

溝口昌子 他：西日本皮膚科,55(6),1112～1120(1993)

注) 本剤の承認された用法・用量とは一部異なる。

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験⁷⁾

各種皮膚潰瘍患者を対象に 0.001%、0.01%、0.05%、0.1%トラフェルミン製剤を 1 日 1 回、4 週間投与で二重盲検比較試験を実施した結果、0.01%群を頂点とするベル型用量反応曲線が認められ、至適用量は 0.01%であると判断された。

石橋康正 他：臨床医薬,12(9),1809～1834(1996)

注) 本剤の承認された用法・用量とは一部異なる。

2) 比較試験⁸⁾

目的	各種難治性皮膚潰瘍に対する本剤の有効性、安全性及び有用性を白糖・ポビドンヨード配合製剤を対照薬として比較検討する。
試験薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ bFGF 製剤 (K 群) 0.01%bFGF 製剤 (1 バイアル中に bFGF を 0.5mg 含有) bFGF は凍結乾燥品を添付溶解液 5mL に溶解後、局所スプレーとして使用 ・ 対照薬 (白糖・ポビドンヨード配合製剤) (S 群) 100g 中に精製白糖 70.0g 及びポビドンヨード 3.0g 含有する軟膏剤 (パスタ)
症例数	K 群：109 例、S 群：109 例
投与期間	4 週間
評価判定基準	<p>(1) 全般改善度、最終全般改善度 全般改善度は 1 週毎に潰瘍の大きさ、深さ、潰瘍の性状所見を投与前と比較して一般的に判断し、下記の 5 段階で総括的に判定。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 著明改善：治癒又は潰瘍の著明な縮小を認める 2. 改善：潰瘍の縮小、又は潰瘍の性状所見 (肉芽形成、表皮形成等) に明らかな改善を認める 3. やや改善：潰瘍の性状所見 (肉芽形成、表皮形成等) に一部改善を認める 4. 不変：潰瘍の大きさ、性状所見に改善を全く認めない 5. 悪化：潰瘍の大きさ、性状所見が悪化 <p>(2) 概括安全度 副作用症状の有無、その程度及び臨床検査値を総合して、試験終了時に下記の 4 段階で評価。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全く安全である 2. 安全性にやや問題あり 3. 安全性に問題あり 4. 安全性にかなり問題あり <p>(3) 有用度 最終全般改善度ならびに概括安全度を総合し、試験終了時に下記の 5 段階で評価。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. 好ましくない

次ページへ続く

総合評価	<p>1) 最終全般改善度 (全体) 改善率 (「改善」以上の割合) は K 群 89.4% (93/104)、S 群 70.1% (68/97) であった。</p> <p>2) 概括安全度 S 群において、副作用の発現した 4 例が「安全性にやや問題あり」と判定された以外はいずれも「全く安全である」と判定された。本試験における安全率 (「全く安全である」の割合) は K 群 100.0% (104/104)、S 群 96.0% (97/101) であった。</p> <p>3) 有用度 有用率 (「有用」以上の割合) は、K 群 89.4% (93/104)、S 群 68.0% (68/100) であった。</p> <p>4) 疾患別最終全般改善度 褥瘡に対する改善率は、K 群 80.6% (25/31)、S 群 71.0% (22/31)、熱傷潰瘍に対する改善率は K 群 100.0% (41/41)、S 群 80.6% (29/36)、下腿潰瘍に対する改善率は K 群 84.4% (27/32)、S 群 56.7% (17/30) であった。 いずれの疾患においても、K 群と S 群の同等性が確認された。</p> <p>5) 潰瘍の縮小率 ①潰瘍面積の縮小率 全症例における 50%以上縮小の割合は、K 群 76.9%、S 群 67.7%であり、K 群と S 群の同等性が確認された。 ②潰瘍深さの縮小率 全症例における 50%以上縮小の割合は、K 群 74.3%、S 群 52.6%であり、K 群は S 群と同等又はそれ以上の効果を示すことが確認された。</p> <p>副作用 副作用は S 群に 4 例 (4.0%) 5 件認められた。そのうち、周囲の皮膚炎、疼痛の増強及び局所刺激感がみられた 3 例は投与を中止し、他剤変更により症状は消失した。他の 1 例は、末梢血中抗酸球増多及び接触性皮膚炎を認めたが、いずれも軽度の症状であり試験終了まで投与が継続された。K 群には副作用は認められなかった。</p> <p>なお、有意性の検定 (Wilcoxon の順位和検定) では、最終全般改善度、有用度、肉芽形成、肉芽の色調及び壊死性物質の付着の改善度において、K 群は S 群に比して有意に優れていた。 以上より、0.01%bFGF 製剤は各種難治性皮膚潰瘍に対し、白糖・ポビドンヨード配合製剤と同等又はそれ以上の優れた有効性、安全性及び有用性を有する薬剤であると評価された。</p>
------	---

石橋康正 他：臨床医薬,12(10),2159~2187(1996)

3) 安全性試験

①12週間投与試験⁹⁾

目的	難治性皮膚潰瘍に対する 0.01%bFGF 製剤の 12 週間投与における有効性、安全性及び有用性について検討し、併せて抗 bFGF 抗体発現の有無についても調査する。
試験薬剤	・ bFGF 製剤 0.01%bFGF 製剤 (1 バイアル中に bFGF を 0.5mg 含有)
症例数	59 例
対象疾患	① 褥瘡 ② 熱傷潰瘍 (受傷後約 3 週以降のもの) ③ 下腿潰瘍 ④ 糖尿病性潰瘍
投与期間	12 週間
評価判定基準	(1) 全般改善度、最終全般改善度 全般改善度は 2 週毎に潰瘍の大きさ、深さ、潰瘍の性状所見を投与前と比較して全般的に判断し、下記の 5 段階で総括的に判定。 1. 著明改善：治癒又は潰瘍の著明な縮小を認める 2. 改善：潰瘍の縮小、又は潰瘍の性状所見 (肉芽形成、表皮形成等) に明らかな改善を認める 3. やや改善：潰瘍の性状所見 (肉芽形成、表皮形成等) に一部改善を認める 4. 不変：潰瘍の大きさ、性状所見に改善を全く認めない 5. 悪化：潰瘍の大きさ、性状所見が悪化 (2) 概括安全度 副作用症状の有無、その程度及び臨床検査値を総合して、試験終了時に下記の 4 段階で評価。 1. 全く安全である 2. 安全性にやや問題あり 3. 安全性に問題あり 4. 安全性にかなり問題あり (3) 有用度 最終全般改善度ならびに概括安全度を総合し、試験終了時に下記の 5 段階で評価。 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 有用でない 5. 好ましくない
総合評価	1) 最終全般改善度 改善率 (「改善」以上の割合) は、94.4% (51/54) であった。 2) 概括安全度 「安全性に問題なし」と判定された症例の割合は、96.6% (57/59) と高い値を示した。 3) 有用度 有用率 (「有用」以上の割合) は、92.6% (50/54) であった。 4) 疾患別最終全般改善度 疾患別有用度は、褥瘡 93.8% (15/16)、熱傷潰瘍 100.0% (11/11)、下腿潰瘍 94.1% (16/17)、糖尿病性潰瘍 80.0% (8/10) であり、いずれの疾患においても高い値を示した。 5) 潰瘍面積及び深さの縮小率 縮小率 50%以上の症例の割合は面積で 81.5%、深さで 83.3%であった。 6) 抗 bFGF 抗体 安全性判定症例 59 例のうち、1 例が全時点において、また 1 例が投与後の血清未提出のため、評価不能となり、57 例について評価を行った結果、全ての症例において抗 bFGF 抗体の産生は認められなかった。 副作用は 59 例中 2 例に認められた。発現した症状はいずれも投与部位の局所症状であり、重篤なものではなかった。

石橋康正 他：臨床医薬,12(10),2117~2129(1996)

注) 本剤の承認された用法・用量とは一部異なる。

②血中濃度測定試験¹⁰⁾

皮膚潰瘍患者に本剤を1日1回15日間投与(潰瘍の直径6cmに対して1回30 μ g)し、血清中濃度を測定したところ血中移行は認められなかった(定量限界:10pg/mL)。

石橋康正 他:臨床医薬,12(10),2143~2158(1996)

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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)

①使用成績調査

8年間の再審査期間中(2001年4月4日~2009年4月3日)、425施設より収集した3,452例について、有効性および安全性について分析、評価した。

i) 有効性:

本剤の有効性評価は、投与4週後及び投与終了時に、有効性評価対象とした潰瘍の大きさ、深さ及び性状等について投与前と比較した全般的な判断により行った。評価は「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階で行い、「著明改善」、「改善」を有効例とした。

その結果、投与4週後(全般改善度、解析対象:2,528例)における有効率は全体で72.98%(1,845/2,528例)であった。使用理由別の改善率は、褥瘡では66.41%(852/1,283例)、熱傷潰瘍は88.26%(511/579例)、下腿潰瘍においては72.37%(482/666例)であった。

一方、投与終了時(最終全般改善度、解析対象:2,761例)における有効率は全体で77.98%(2,153/2,761例)であった。使用理由別の改善率は、褥瘡では72.75%(1,036/1,424例)、熱傷潰瘍は90.52%(554/612例)、下腿潰瘍においては77.66%(563/725例)であった。

ii) 安全性:

安全性解析対象3,411例において、副作用発現症例率は3.66%(125/3,411例)であった。主な副作用は、過剰肉芽組織35件(1.03%)、投与部位の疼痛8件(0.23%)等であった(「Ⅷ-8-(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)。

②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)

特別調査:該当しない

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」参照

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

1. 使用実態下における本薬の安全性・有効性並びに投与終了後の悪性腫瘍等、異常所見の発現について可能な限り本薬投与終了後の患者を対象に、3年間の追跡調査を行うこと。

[結果]

8年間の再審査期間中(2001年4月4日~2009年4月3日)、安全性解析対象3,411例を収集し、本薬投与終了後の患者を対象とした3年間の追跡調査においては、本剤投与終了1年後2,735例、2年後1,428例、3年後610例で調査が実施された。このうち、予後の状態が確認可能であったのはそれぞれ2,191例、1,131例および502例であった。追跡調査で収集した副作用は36例42件であった。主な副作用は肥厚性癬痕11件等であった(「Ⅷ-8-(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照)。

・悪性腫瘍について

投与期間中の調査では、本剤との因果関係が否定されない悪性腫瘍の発現はなかった。

一方、追跡調査において収集され、本剤投与との因果関係が否定されなかった悪性腫瘍関連の副作用は8例8件であったが、本剤投与の影響が示唆されたものはなく、本剤投与局所及び皮膚に発現したものはなかった。

・異常所見について

追跡調査において15例18件の異常所見（副作用）が認められた。主な症状は肥厚性癬痕が11件であり、重篤な症例は認められなかった。

2. 本薬の臨床における腎機能（糸球体機能・尿管機能）への影響について検討し、速やかにその結果を報告すること。

[結果]

承認条件に基づき、褥瘡あるいは皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）患者を対象として、フィブラストスプレーの腎機能に対する影響の検討を目的に、市販後臨床試験を実施した（実施期間：2001年7月1日～2002年8月31日、実施施設：15施設、目標症例数：30例）。

本試験においては腎機能の指標となる血液生化学的検査の異常変動の有無、尿検査の異常変動の有無を主要評価項目とし、一般的な安全性を評価するために副作用発現の有無を副次的評価項目とした。

解析対象とした26例のうち、明らかに本剤投与が腎機能へ影響を及ぼすことを示唆する症例は認められず、腎機能の指標の一つであるクレアチニンクリアランスにおいても異常変動は認められなかった。

本試験で観察された有害事象は11例17件で、その主な症状は発熱（3件）であったが、有害事象とフィブラストスプレーとの因果関係はすべて否定された。

これらの結果より、フィブラストスプレー使用による腎機能への影響は認められなかった。

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

ブクラデシンナトリウム、トレチノイン トコフェリル、アルプロスタジル アルファデクスなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁴⁻¹⁷⁾

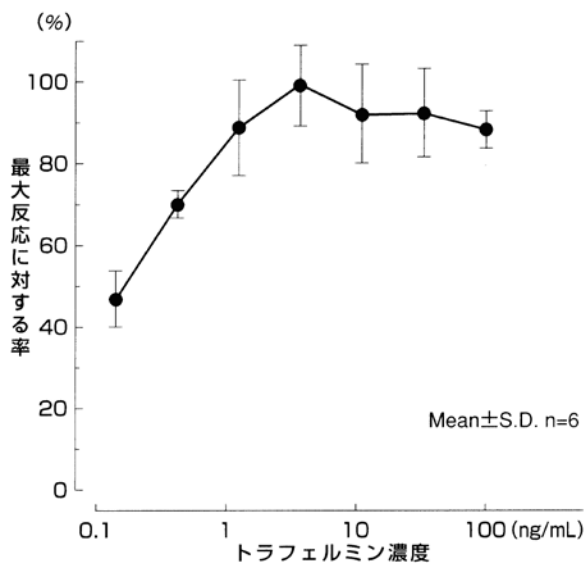
作用部位：皮膚局所病変部

作用機序：本剤は *in vitro* において線維芽細胞の増殖を促進するのみならず、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞や上皮細胞など創傷治癒に関わる種々の細胞に対し、FGF 受容体を介して遊走や増殖を促進する。さらに創傷治癒過程の初期にみられる炎症反応も増強し、*in vivo* においては血管新生作用及び肉芽形成促進作用が確認されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血管新生作用

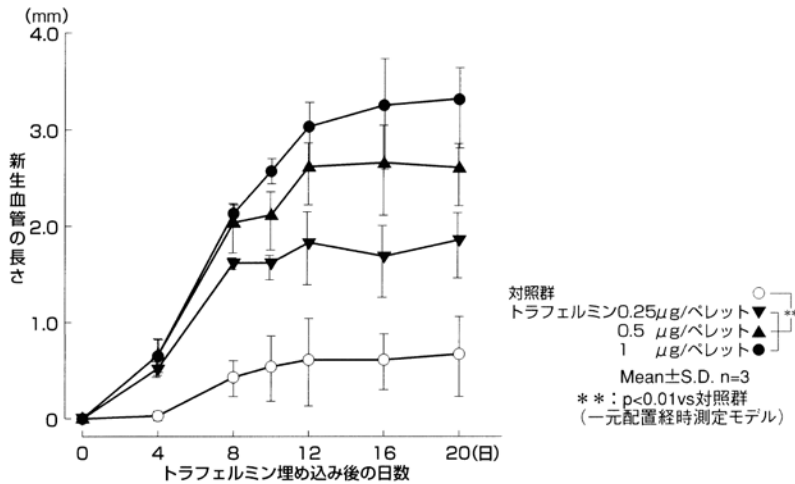
①血管内皮細胞 (ACE 細胞) に対する作用 (*in vitro*)¹⁴⁾



方法：牛副腎皮質毛細血管内皮細胞 (ACE 細胞) にトラフェルミンを添加して 37°C で 48 時間培養し、細胞増殖活性を MTT アッセイ法にて測定した。

結果：濃度依存的に血管内皮細胞を増殖させ、最大増殖促進濃度は 3.7ng/mL であった。

②血管新生作用 (ウサギ)¹⁶⁾

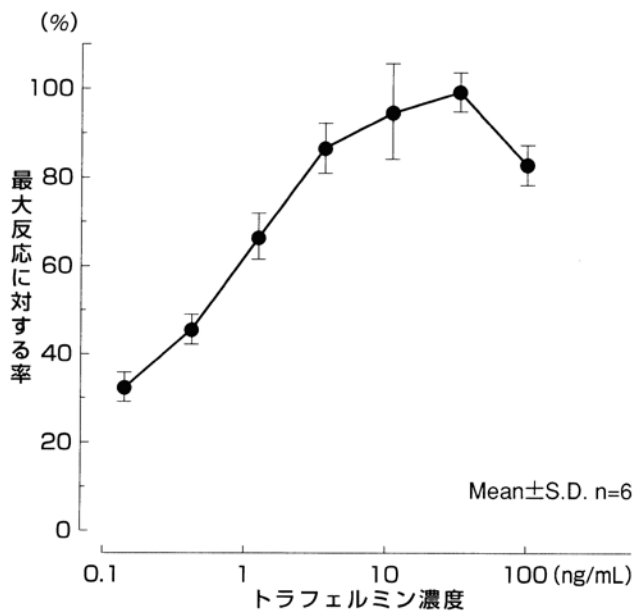


方法：トラフェルミンを染み込ませたペレット（樹脂）を白色ウサギ角膜実質内に埋め、輪部よりペレットに向かって伸びる新生血管の長さを測定した（マイクロポケット法、各群 n=3）。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ有意な新生血管の伸長が認められた。

2) 肉芽形成促進作用

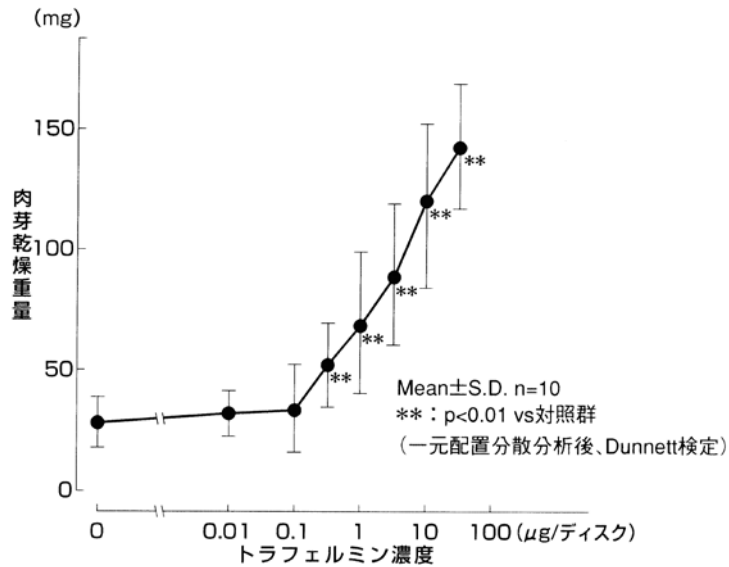
①線維芽細胞（BHK - 21 細胞）に対する作用 (*in vitro*)¹⁴⁾



方法：仔シリアンハムスター腎線維芽細胞（BHK - 21 細胞）にトラフェルミンを添加して 37°C で 72 時間培養し、細胞増殖活性を MTT アッセイ法にて測定した。

結果：濃度依存的に線維芽細胞を増殖させ、最大増殖促進濃度は 33.3ng/mL であった。

②肉芽形成に対する作用（ラット）¹⁶⁾

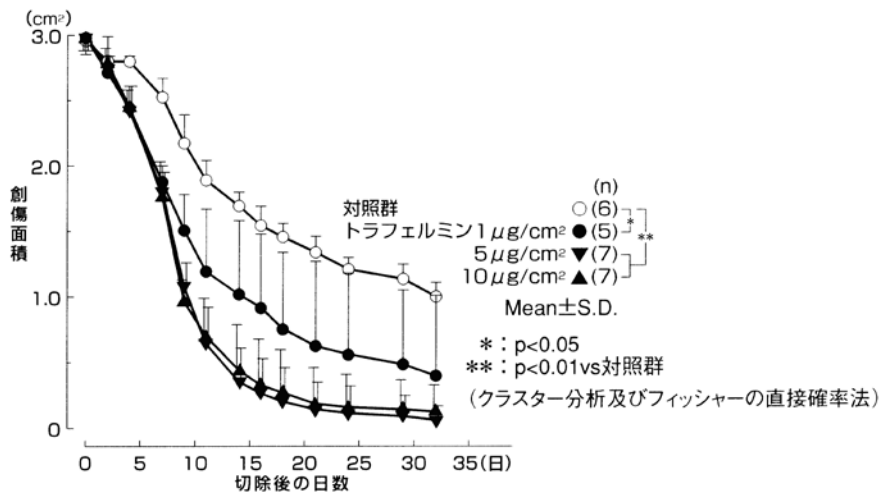


方法：トラフェルミンを染み込ませたペーパーディスクをラットの背部皮下に埋め、7日後にディスクを取り出し、その周囲に形成された肉芽組織の乾燥重量を測定した（ペーパーディスク法）。

結果：トラフェルミン投与により用量依存的な肉芽乾燥重量の増加が認められた。

3) 各種創傷治癒遅延モデルに対する効果（マウス）

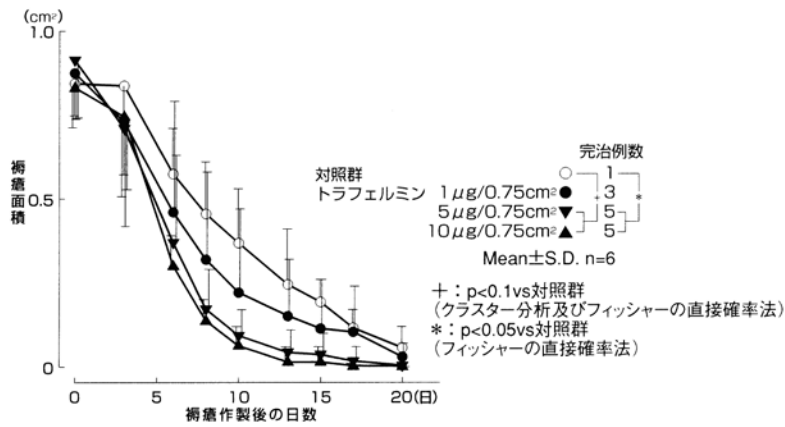
①皮膚全創欠損創モデル¹⁷⁾



方法：遺伝的糖尿病マウスの背部に皮膚全層欠損創を作製した。トラフェルミン単回滴下投与後、ポリウレタンフィルムドレッシングにて密封包帯し、創傷面積の経日変化を測定した。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ有意に創傷面積を縮小した。

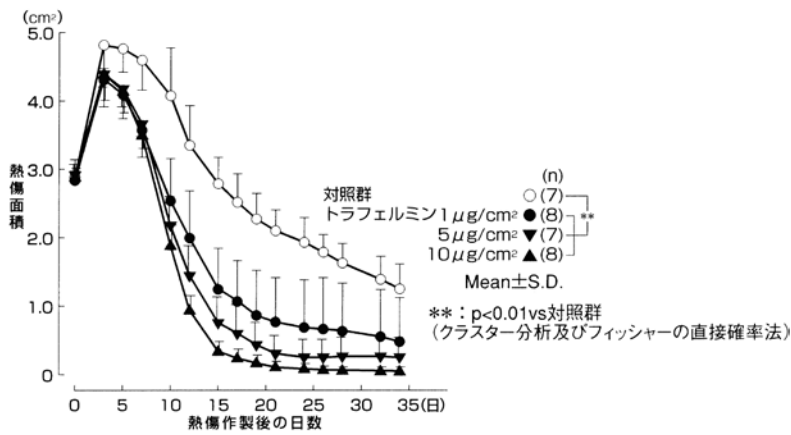
②褥瘡モデル 18)



方法：遺伝的糖尿病マウスの大腿第三転子部皮膚にグレードIVの褥瘡を作製した。圧迫部位の壊死組織を除去し、トラフェルミンを単回投与した（各群 n=6）。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ、褥瘡面積の縮小傾向が認められ、また完治例数が有意に増加した。

③熱傷モデル 18)



方法：遺伝的糖尿病マウスの背部皮膚に第Ⅲ度の熱傷を作製した。熱傷後3日目に壊死組織を除去しトラフェルミンを単回投与した。

結果：対照群（生理食塩液）に比べ、有意に熱傷面積を縮小した。

(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

<参考>

ラットに [¹²⁵I] トラフェルミン、50 μ g/2cm²を全層欠損創へ投与した際の結果は以下のとおりである¹⁹⁾。

[¹²⁵I] トラフェルミンをラット創面へ投与した場合の免疫活性体から求めた薬物動態パラメータ

投与量	性	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)
50 μ g/2cm ²	雄	0.6±0.22	1.84±1.27	5.25±1.02
50 μ g/2cm ²	雌	0.6±0.38	3.05±1.36	8.44±0.77

(n=4~5)

※血清中の免疫活性体は、酵素免疫測定法で定量して得られた測定値である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{9,10)}

皮膚潰瘍患者に本剤を1日1回、15日間投与（潰瘍の直径6cmに対して1回30 μ g）し、血清中濃度を測定したところ血中移行は認められなかった（定量限界：10pg/mL）。また、褥瘡、皮膚潰瘍患者に対して本剤を1日1回12週間投与した時、本剤に対する抗体産生は認められなかった。

(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¹⁹⁾

[¹²⁵I] トラフェルミンをヒト血清に添加し、3 時間までインキュベーションした結果、タンパク結合率は経時的に上昇し、3 時間の結合率は 37%であった (ゲル濾過分析)。

3. 吸 収

該当しない (「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

<参考>

ラットに [¹²⁵I] トラフェルミン、50 μ g/2cm² を全層欠損創へ投与した場合、24 時間までに投与放射能の 4.2%の免疫活性体 (抗 bFGF 抗体との反応体) が血中に移行した。また、その移行性に性差はなかった¹⁹⁾。

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

<参考>

器官形成期及び周産期ラットに [¹²⁵I] トラフェルミン、200 μ g/kg を静脈内投与した場合、胎児への移行は認められなかった¹⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中のラットに [¹²⁵I] トラフェルミン、200 μ g/kg を静脈内投与した場合、乳汁中への移行は認められなかった¹⁹⁾。

(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>

ラットに [¹²⁵I] トラフェルミン、50 μ g/cm² を皮膚全層欠損創の創面に単回投与した場合、組織内濃度は投与部位及び甲状腺では全測定点を通じ他の組織より著しく高く、168 時間後の投与部位に投与量の 17~20%の TCA 沈降性放射能が残存した。これら以外の組織では投

与後 6～24 時間に胃、腎臓、副腎、肝臓等において低濃度で観察されるのみであった。なお、組織分布に性差は認められなかった¹⁹⁾。

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

<参考>

ラットの皮膚全層欠損創の創面に投与した場合、創傷部位での主な代謝物は未変化体 (17.7kDa) とほぼ等しい分子量の B-1 (17.7kDa) の他に低分子化を受けた B-2 (15.0kDa)、B-3 (7.2kDa)、B-4 (4.2kDa) であった。生物活性は B-1 と B-2 のみに認められた。B-1 と B-2 の分布率は投与後 24 時間で 16%、7 日後では 3.5% であった¹⁹⁾。

(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

<参考>

ラットに [¹²⁵I] トラフェルミン、50 μ g/2cm² を全層欠損創へ投与した際の結果は以下のとおりである¹⁹⁾。

性	排泄部位および排泄率 (%)	
	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
雄	46.5 ± 19.2%	3.3 ± 2.0%
雌	42.6 ± 9.3%	2.7 ± 0.6%

排泄率：投与総放射能に対する 168 時間までに排泄された放射能の割合。

(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

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（次の患者には投与しないこと）】

1. 投与部位に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者
[本剤が細胞増殖促進作用を有するため（「重要な基本的注意」の項参照）。]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

1. 本剤は、細胞増殖促進作用を有するため、安全性を考慮し設定した。
本剤の有効成分トラフェルミンをヒト腫瘍細胞に添加した結果、一部の細胞で細胞増殖促進作用を示したとの報告がある（*in vitro*）^{20,21}。
さらに、高転移能を有するマウスメラノーマ細胞を移植したマウスの移植部分に投与した試験で転移促進作用を示したとの報告がある（*in vivo*）²²。
また、ラット腺癌細胞を移植したラットおよび卵巣癌細胞を移植したヌードマウスに塩基性線維芽細胞増殖因子を投与した試験で腫瘍細胞の増殖促進作用を示したとの報告がある（*in vivo*）^{23,24}。
投与部位に悪性腫瘍のある患者に投与した場合、悪性腫瘍細胞の増殖を促進させるおそれがある。また、投与部位に悪性腫瘍の既往歴のある患者では、悪性腫瘍が潜在化している場合等が考えられるため、このような患者には投与しないこと。
2. 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症状が発現する可能性がある。

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

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）

投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者
[本剤の血中移行性は低い、細胞増殖促進作用を有するため（「重要な基本的注意」の項参照）。]

（解説）

本剤を皮膚潰瘍患者 6 例に連続 15 日間投与し、投与期間中の血中濃度を測定したところ、トラフェルミンの血中移行は認められなかった（定量限界：10pg/mL）¹⁰。
しかし、本剤は、細胞増殖促進作用を有することから、投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者に対しては、慎重に投与するよう設定した。このような患者に対し使用する場合は、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患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

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

- (1) 本剤の使用開始に際しては必ず問診等を行い悪性腫瘍又はその既往について考慮すること
- (2) 投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者への適用に当たっては、*in vitro* 試験において一部のヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、また *in vivo* 試験において、一部げっ歯類およびヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、高転移能を有するマウスメラノーマ細胞の転移促進作用を示したとの報告があるので、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患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。またその際には、使用開始に当たり患者又はそれに代わり得る適切な者に本剤の有効性及び危険性について十分に説明した上で使用すること（「その他の注意」の項参照）。
- (3) 悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性のある患者については、事前に生検等により投与部位に悪性腫瘍のないことを確認すること。
- (4) 1日投与量はトラフェルミン（遺伝子組換え）として 1000 μ g を超えないこと。
- (5) 本剤を約 4 週間投与しても潰瘍の大きさ（面積、深さ）又は症状（肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等）の改善傾向が認められない場合は外科的療法等を考慮すること（「その他の注意」の項参照）。
- (6) 本剤は熱傷潰瘍を適用としているので、潰瘍がみられない熱傷に対しては、他の適切な療法等を考慮すること。
- (7) 潰瘍の改善に伴って形成される新生肉芽は、刺激により新生血管が損傷し、出血するおそれがあるので、ガーゼの交換等の処置は十分注意して行うこと。

(解説)

- (1) 本剤は細胞増殖促進作用があるため、特に悪性腫瘍の存在に注意が必要である。本剤の使用開始に当たっては、悪性腫瘍の有無、及び患者の既往歴、治療歴、手術の有無等の問診を行い、「投与部位に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者」は禁忌、「投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者」は慎重投与であることに留意すること。
- (2) トラフェルミンを 24 種のヒト腫瘍細胞に添加 (*in vitro*) したところ、6 種の細胞で増殖促進作用^{20,21)}が、また高転移能を有するマウスメラノーマ細胞を移植したマウスの移植部分に投与 (*in vivo*) したところ、転移促進作用を示した²²⁾。さらにラット腺癌細胞を移植したラットおよび卵巣癌細胞を移植したヌードマウスに塩基性線維芽細胞増殖因子を投与した試験 (*in vivo*) で腫瘍細胞の増殖促進作用を示した^{23,24)}ことから設定した。投与部位以外に悪性腫瘍のある患者あるいはその既往歴のある患者に投与する場合は、有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ慎重に投与すること。その際には、患者又は家族などの患者に代わり得る適切な者に、本剤の有効性と危険性について説明すること。
- (3) 投与部位に悪性腫瘍のある患者は投与禁忌となっている。悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性が示唆される患者では投与前に皮膚生検等を行い、悪性腫瘍ではないことを確認した上で投与すること。
- (4) 本剤の臨床試験での 1 日最大投与量はトラフェルミンとして 1000 μ g であったことから設定した。(用量設定試験における本剤の 10 倍濃度 (1000 μ g/mL) での使用実績から算出している。)

トラフェルミンとして 1000 μ g は、フィブラストスプレー-250 では 4 本、フィブラストスプレー-500 では 2 本分に相当する。最大投与量を必要とする患者はほとんどいないと考えられるが、本剤を広範囲の潰瘍に投与したり、多数の潰瘍に同時に投与する場合を考慮した。
- (5) 臨床試験において、潰瘍面積が 50%以上の縮小を示した患者の割合を週ごとに集計したところ、投与 1 週後 18.7% (43/230)、2 週後 44.6% (121/271)、3 週後 62.1% (136/219)、4 週後 71.3% (179/251) と推移した。また、4 週後の肉芽形成、表皮形成の症状改善率（“改善”以上）はそれぞれ 89.5%、88.7%だった。

比較臨床試験においては、投与期間を 4 週間に設定して実施しており、約 4 週間程度投与しても改善傾向が認められない場合には、漫然と投与することなく、必要に応じ外科的療法等を考慮すること。

- (6) 本剤の適用は熱傷潰瘍であるため、潰瘍のみられない熱傷に対しては本剤を使用せず、一般的な治療である患部の冷却など適切な療法を施すこと。
- (7) 潰瘍の治癒過程において形成される新生肉芽は、ガーゼ交換時等の軽度の刺激で損傷を受け擦過によって容易に損傷して出血するおそれがあることから、ガーゼ交換等の処置を行う際の一般的な注意として記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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

副作用

総症例 729 例中、副作用が認められたのは 11 例 (1.51%) 17 件で、その主なものは投与部位での刺激感・疼痛 7 件 (0.96%)、発赤 3 件 (0.41%)、そう痒感 3 件 (0.41%) 等であった。また、65 歳以上では、255 例中 2 例 (0.78%) と副作用の発現頻度に上昇は認められなかった。

本剤投与による臨床検査値の異常変動は 729 例中 41 例 (5.62%) 58 件に認められ、その主なものは ALT (GPT) 上昇 612 例中 15 件 (2.45%)、AST (GOT) 上昇 611 例中 7 件 (1.15%) 等であったが、因果関係ありとする異常変動はなく、いずれも本剤との因果関係は不明であった。(承認時)

使用成績調査 3,411 例中 125 例 (3.66%) に副作用が認められた。主な副作用は、過剰肉芽組織 35 件 (1.03%)、投与部位の疼痛 8 件 (0.23%) 等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

副作用

分類 \ 頻度	0.1～5%未満	頻度不明
投与部位*1	過剰肉芽組織、刺激感・疼痛	滲出液の増多
皮膚*2	発赤、発疹、接触皮膚炎	そう痒感、腫脹
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	

*1：発現した場合には経過を観察しながら使用するが、症状が強い場合には投与を中止すること。

*2：発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお頻度は、承認時の臨床試験、および製造販売後の使用成績調査における副作用をあわせて集計し算出した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 開発時の臨床試験において認められた副作用発現一覧及び臨床検査値の異常変動一覧

①副作用

		計 (発現率)
総症例数		729
副作用発現例数		11 (1.51%)
副作用発現件数		17 (2.33%)
副作用の種類		発現件数 (率)
投与部位	刺激感・疼痛	7 (0.96%)
	滲出液の増多	1 (0.14%)
皮膚	発赤	3 (0.41%)
	そう痒感	3 (0.41%)
	発疹	1 (0.14%)
	接触皮膚炎	1 (0.14%)
	腫脹	1 (0.14%)

②臨床検査値の異常変動

臨床検査値異常の種類		検査実施例数	異常件数 (率)
血液学的検査	白血球数増加	610	1 (0.16%)
	赤血球数減少	610	2 (0.33%)
	ヘモグロビン減少	609	2 (0.33%)
	ヘマトクリット値低下	609	2 (0.33%)
	血小板数増加	608	2 (0.33%)
	血小板数減少	608	1 (0.16%)
血液生化学的検査	AST (GOT) 上昇	611	7 (1.15%)
	ALT (GPT) 上昇	612	15 (2.45%)
	Al-P 上昇	581	3 (0.52%)
	LDH 上昇	606	3 (0.50%)
	総タンパク増加	607	1 (0.16%)
	総タンパク減少	607	1 (0.16%)
	アルブミン低下	573	1 (0.17%)
	Na 低下	593	1 (0.17%)
	K 上昇	592	2 (0.34%)
	Ca 低下	513	1 (0.19%)
P 低下	467	1 (0.21%)	
血液凝固・線溶系	トロンボプラスチン時間延長	271	2 (0.74%)
	フィブリノーゲン上昇	261	5 (1.92%)
	プロトロンビン時間延長	271	2 (0.74%)
尿検査	尿糖陽性	555	1 (0.18%)
	尿タンパク陽性	559	2 (0.36%)

2) 使用成績調査において認められた副作用発現一覧

	投与期間中の調査の累計	追跡調査の累計	使用成績調査の累計
調査症例数	3411	—	3411
副作用等の発現症例数	92	36	125
副作用等の発現件数	100	42	142
副作用等の発現症例率	2.70%	—	3.66%

	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	8 例(0.23)	1 例	9 例(0.26)
二次感染	3(0.09)	—	3(0.09)
創傷感染	2(0.06)	—	2(0.06)
化膿	1(0.03)	—	1(0.03)
急性肺炎	1(0.03)	—	1(0.03)
敗血症	—	1	1(0.03)
蜂巣炎	1(0.03)	—	1(0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 例(0.03)	8 例	9 例(0.26)
肺癌	—	2	2(0.06)
悪性リンパ腫	—	1	1(0.03)
化膿性肉芽腫	1(0.03)	—	1(0.03)
原発巣不明の癌	—	1	1(0.03)
喉頭癌	—	1	1(0.03)
食道癌	—	1	1(0.03)
多発性骨髄腫	—	1	1(0.03)
直腸癌	—	1	1(0.03)
血液およびリンパ系障害	1 例(0.03)	—	1 例(0.03)
出血傾向	1(0.03)	—	1(0.03)
心臓障害	1 例(0.03)	1 例	2 例(0.06)
心筋梗塞	—	1	1(0.03)
心不全	1(0.03)	—	1(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 例(0.06)	3 例	5 例(0.15)
嚢下性肺炎	1(0.03)	—	1(0.03)
急性呼吸不全	—	1	1(0.03)
胸水	—	1	1(0.03)
胸膜炎	—	1	1(0.03)
呼吸停止	1(0.03)	—	1(0.03)
胃腸障害	1 例(0.03)	1 例	2 例(0.06)
黒色便	1(0.03)	—	1(0.03)
腹水	—	1	1(0.03)
肝胆道系障害	1 例(0.03)	—	1 例(0.03)
肝機能障害	1(0.03)	—	1(0.03)

	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚および皮下組織障害	55 例(1.61)	15 例	69 例(2.02)
過剰肉芽組織	35(1.03)	—	35(1.03)
肥厚性瘢痕	6(0.18)	11	17(0.50)
ケロイド	4(0.12)	2	6(0.18)
接触性皮膚炎	5(0.15)	1	6(0.18)
色素沈着	1(0.03)	1	2(0.06)
下腿潰瘍	—	1	1(0.03)
褥瘡	1(0.03)	—	1(0.03)
褥瘡のポケット形成	1(0.03)	—	1(0.03)
全身性発疹	—	1	1(0.03)
糖尿病性水疱	—	1	1(0.03)
皮膚潰瘍	1(0.03)	—	1(0.03)
皮膚変性障害	1(0.03)	—	1(0.03)
全身障害および投与局所様態	26 例(0.76)	9 例	34 例(1.00)
原因不明の死亡	—	8	8(0.23)
適用部位疼痛(投与部位の疼痛*)	8(0.23)	—	8(0.23)
適用部位出血	5(0.15)	—	5(0.15)
肉芽腫病変	5(0.15)	—	5(0.15)
適用部位刺激感	3(0.09)	—	3(0.09)
適用部位発赤	2(0.06)	—	2(0.06)
下肢浮腫	—	1	1(0.03)
適用部位壊死	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位乾燥	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位丘疹	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位湿疹	1(0.03)	—	1(0.03)
適用部位皮膚炎	1(0.03)	—	1(0.03)
臨床検査	—	1 例	1 例(0.03)
腫瘍マーカー上昇	—	1	1(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	2 例(0.06)	—	2 例(0.06)
創部滲出液	2(0.06)	—	2(0.06)

MedDRA/J Version (11.1) を用いて集計
※：添付文書記載の副作用名

MedDRA/J : ICH 国際医薬用語集日本語版 (Medical Dictionary for Regulatory Activities/J)

(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

患者背景因子		症例数	副作用発現	
			症例数	症例率 (%)
合計		3411	125	3.66
年 齢 (歳)	小児 (15 歳未満)	92	5	5.43
	成人 (15~65 歳未満)	1247	53	4.25
	高齢者 (65 歳以上)	2064	67	3.25
	不明	8	0	0.00
性 別	男	1739	56	3.22
	女	1666	69	4.14
	不明	6	0	0.00
使用理由	褥瘡	1510	36	2.38
	熱傷潰瘍	643	33	5.13
	下腿潰瘍	750	31	4.13
	その他	508	25	4.92
	不明	0	0	—
基礎疾患	なし	1218	53	4.35
	あり	2182	71	3.25
	不明	11	1	9.09
合併症	なし	895	43	4.80
	あり	2507	82	3.27
	不明	9	0	0.00
腎機能障害	なし	3214	114	3.55
	あり	197	11	5.58
肝機能障害	なし	3294	121	3.67
	あり	117	4	3.42
悪性腫瘍	なし	3316	122	3.68
	あり	95	3	3.16
既往歴	なし	2133	81	3.80
	あり	993	37	3.73
	不明	285	7	2.46
医薬品副作用歴	なし	3035	105	3.46
	あり	72	5	6.94
	不明	304	15	4.93
アレルギー体質	なし	3008	102	3.39
	あり	66	3	4.55
	不明	337	20	5.93
併用薬剤	なし	1065	29	2.72
	あり	2333	96	4.11
	不明	13	0	0.00
併用薬剤の内訳 (重複有)	褥瘡・皮膚潰瘍治療	1290	64	4.96
	合併症の治療	1282	46	3.59
	その他	496	25	5.04
	不明	20	0	0.00

(再審査申請資料より抜粋)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

11. 小児等への投与

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（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 投与時の前処置

1) 本剤には抗菌作用はないので以下について注意すること。

①潰瘍面を清拭し、消毒又は洗浄した後、噴霧すること。

②感染があらわれた場合には、抗生物質を投与するなどの適切な処置を行い、経過を観察すること。

2) 必要に応じ壊死組織を除去すること。

(2) 投与时

1) 本噴霧器は、噴霧口の先端を潰瘍面より約 5cm の距離から噴霧するとき、直径約 6cm の円形状に薬剤が噴霧されるように設計されている。潰瘍面の大きさにより投与距離を加減しないこと。

2) 潰瘍が最大径 6cm を超える場合は、薬剤が潰瘍面に均一に 5 噴霧されるよう、前に 5 噴霧した潰瘍部位にできるだけ重ならないように、潰瘍面から約 5cm の距離を保ちながら、5 噴霧を繰り返す。なお、周辺の正常皮膚に付着した薬剤は脱脂綿等で拭き取ること。

(3) 投与部位

眼科用に使用しないこと。

(4) 保存時

溶解後は 10℃以下の冷暗所に保存し、2 週間以内に使用すること。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 本剤はヒト型の蛋白質であり、動物を用いた長期のがん原性試験は抗体産生により実施できなかったため、それに代わる動物試験として、ヌードマウスを用いた15カ月間の反復皮下投与試験、中期発がん性試験（マウスを用いた皮膚2段階発がん性試験、ラットを用いた肝2段階発がん性試験）等、各種試験を実施したが、本剤の発がん性を示唆する所見は認められなかった。しかし、動物を用いた長期のがん原性試験自体は実施されていないこと及び本剤は細胞増殖促進作用を有し、悪性腫瘍発生の危険要因の可能性のあることから、本剤を長期にわたって漫然と投与することがないように注意すること。
- (2) 本剤を大量に反復皮下投与した動物実験（ラット：200 μ g/kg 以上、イヌ：480 μ g/kg、サル：45 μ g/kg 以上）において、腎臓の炎症性病変並びに尿蛋白及び尿中 *N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）の上昇がみられたとの報告がある。

16. その他

特になし

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当しない

(3) 安全性薬理試験²⁵⁾

1) 一般症状及び行動と中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ウサギ）

- ・1mg/kg を皮下投与したところ、ライジング数の減少（痛覚の抑制）が認められた（マウス）。
- ・0.1mg/kg の静脈内投与で脳波レベルの割合に変化をきたし、1mg/kg で睡眠覚醒期脳波の安静期を増加させた（ウサギ）。

2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（ラット (*in vitro*))

- ・摘出非妊娠子宮の自動運動に対して、 10^{-5} g/mL で筋緊張を亢進した。
- ・摘出非妊娠及び妊娠子宮の収縮力に対して、 10^{-4} g/mL で収縮力の抑制あるいは抑制傾向が認められた。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響（麻酔イヌ、無麻酔ラット、モルモット (*in vitro*))

- ・0.01mg/kg を静脈内投与したところ、呼吸数、心拍数の増加傾向と血圧下降及び大腿血流量の減少が認められた（麻酔イヌ）。
- ・1mg/kg を皮下投与したところ、心拍数の増加傾向と軽度の血圧低下が認められた（無麻酔ラット）。
- ・摘出心房に対して、 10^{-4} g/mL で収縮力の抑制傾向が認められた（モルモット (*in vitro*))。

4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響（ラット）

- ・1mg/kg を皮下投与したところ、尿中 Na^+ 排泄量の減少と Na^+/K^+ 比の低下が認められた。

5) その他の作用（ラット）

- ・0.005mg を足蹠皮下投与したところ、カラゲニン浮腫を1日後から増強した。

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD ₅₀
ラット（雄雌）	皮下（6週齢）	> 73 mg/kg
	経口（6週齢）	> 73 mg/kg
	筋肉内（6週齢）	> 40 mg/kg
	皮内（6週齢）	> 7.3mg/kg
	静脈内（6週齢）	> 40mg/kg
イヌ（雄雌）	皮下（4カ月齢）	> 5mg/kg
	筋肉内（4カ月齢）	> 5mg/kg
	経皮（9カ月齢）	> 3.36mg/kg

ラット、イヌの急性毒性試験において、静脈内投与で雌が1例死亡した以外に死亡例は認められず、毒性試験に性差は認められなかった。従って、概略致死量はいずれの投与経路にお

いても最大投与量以上であると考えられた。また、トラフェルミンの熱及び光劣化品についても、劣化による新しい毒性兆候の発現は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラットに 20, 200 及び 2,000 μ g/kg/日を 1 カ月間経皮投与した亜急性毒性試験において、無毒性量は 2,000 μ g/kg/日以上であると推察された。

また、ラットに 40, 200 及び 1,000 μ g/kg/日を 1 カ月間、20, 80 及び 320 μ g/kg/日を 3 カ月間、イヌに 30, 120 及び 480 μ g/kg/日を 1 カ月間、及びサルに 15, 45 及び 135 μ g/kg/日を 3 カ月間それぞれ皮下投与した亜急性毒性試験において、無毒性量はそれぞれ 40, 20, 30 及び 15 μ g/kg/日と推察された。

2) 慢性毒性試験

サルに 5, 15 及び 45 μ g/kg/日を 6 カ月間皮下投与及びラットに 20, 200 及び 2,000 μ g/kg/日を 6 カ月間経皮投与した慢性毒性試験において、無毒性量はそれぞれ 15 及び 2,000 μ g/kg/日以上と推察された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 25, 100 及び 400 μ g/kg/日を皮下投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験において、親動物に反復投与毒性試験と同様の諸変化が観察されたのみで、胎児の発生に異常は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験

ラットに 30, 120 及び 480 μ g/kg/日及びウサギに 2.5, 25 及び 250 μ g/kg/日を皮下投与した器官形成期投与試験において、無毒性量はラットの母動物、胎児及び産児では 480 μ g/kg/日及びウサギの母動物及び胎児では 25 μ g/kg/日と推定された。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 30, 120 及び 480 μ g/kg/日を皮下投与した周産期及び授乳期投与試験において、無毒性量は母動物で 30 μ g/kg/日、産児で 120 μ g/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた抗原性試験において、トラフェルミンで感作した動物に対してトラフェルミンは免疫原性を示したが、その作用は陽性対照物質のヒト血清アルブミンを上回るものではなかった。

2) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異原性試験 (25, 50, 100, 200, 400, 800 μ g/plate)、ほ乳類の培養細胞 (チャイニーズハムスター肺線維芽細胞) を用いた復帰突然変異試験 (0.055, 0.11, 0.22, 0.44mg/mL) 及びげっ歯類 (マウス末梢血の網状赤血球) を用いた小核試験 (30, 60, 120mg/kg、腹腔内投与) のいずれにも本剤に起因した変化は認められなかった。

3) 皮膚感作性、光毒性及び光感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (242 μ g/head)、光毒性試験 (48.4 μ g/head) 及び光感作性試験 (48.4 μ g/head) のいずれにも本剤に起因した変化は認められなかった。

4) 局所刺激性試験

ウサギを用いた原液での皮膚一次刺激性 (0.5%)、皮膚累積刺激性 (0.05%、0.5%) 及び眼粘膜一次刺激性試験 (0.5%) 及び凍結乾燥品製剤と劣化品での皮膚一次刺激性 (0.1%)、皮膚累積刺激性 (0.1%) 及び眼粘膜一次刺激性試験 (0.1%) において、刺激性は認められなかった。

5) トランスフォーム試験 (*in vitro*)

BALB/c 3T3 細胞を用いたトランスフォーム試験 (0.1, 1, 10, 100, 1,000, 10,000ng/mL)

において、トランスフォーム作用は認められなかった。

6) 皮膚発がんイニシエーション試験

マウスを用いた皮膚発がんイニシエーション試験 (4, 40, 400 μ g/head、皮下投与) において、発がんイニシエーション作用は認められなかった。

7) 皮膚発がんプロモーション試験

マウスを用いた皮膚発がんプロモーション試験 (0.4, 4, 40 μ g/head) 及びヌードマウスを用いた皮膚発がんプロモーション試験 (4, 40 μ g/head) のいずれにおいても発がんプロモーション作用を示さなかった。

8) ヒト腫瘍細胞増殖に対する影響 (*in vitro*)

ヒト腫瘍細胞の増殖に対する影響を検討した試験 (1, 10, 100, 1,000ng/mL) において、24 種 (上皮系細胞株、間葉系細胞株、神経系株) のうち 6 種 (上皮系細胞株 : 4 種、間葉系細胞株 : 2 種) にわずかな増殖促進作用が認められた。

9) 反復皮下投与試験

ヌードマウスを用いた 15 カ月間反復皮下投与試験 (0.4, 4, 40 μ g/head) において、発がん性を示す所見は認められなかった。

10) 発熱性物質試験

ウサギを用いた発熱性物質試験 (10, 100, 1,000 μ g/kg、静脈内投与) において、発熱性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

冷所保存
溶解後は10℃以下の冷暗所に保存し、2週間以内に使用すること。

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

該当しない

（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）

使用の際の注意：「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項参照

取扱い上の注意：「3. 貯法・保存条件」の項参照

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

使用説明書：

【セット内容】

ポリ容器（溶解液） ガラス瓶（薬液入り） スプレーノズル

- ガラス瓶のアルミキャップを両手で折るようにして開けてください。
- ポリ容器（溶解液）の透明フィルムをはがし、キャップを取り、溶解液を全量ガラス瓶の中へ注いでお薬を溶かしてください。
- ポリ袋からスプレーノズルを取り出してガラス瓶にセットし、しっかり閉めてください。

溶かしたあとは凍結を避けて10℃以下の冷暗所（冷蔵庫など）に入れて保存してください。なお、薬剤の安定性の面から2週間以内にご使用ください。

【最初にお使いになる時】
最初にお使いになる時は、立てた状態で液が出るまで（5回程度）しっかり空押ししてから、ご使用ください。（2回目以降の使用時には、この操作は必要ありません。）

- 患部および周辺を洗浄し、水分をふきとって清潔にしておきます。
- 最大径6cm以内の患部には、1日1回約5cm離して5噴霧してください。
- スプレーしたあとは、30秒程度待ってから、患部を被覆材[※]でおおってください。

【薬液が少なくなった時】

- ノズルの吸い込み口が薬液につかるように、容器を傾けてください。
- 噴射口の上部は、容器とは別に回転します。噴射口をスプレーする方向に回転させ、ご使用ください。

※被覆材：新薬固（気密面や傷口）を保護するためのおうちものです。フィルム材、ドレッシング材、ガーゼなどがあります。

- 使用後は透明キャップをし、保存袋に入れて、凍結を避け10℃以下の冷暗所（冷蔵庫など）に入れて保存してください。なお、薬剤の安定性の面から2週間以内にご使用ください。
- 患部が6cm（最大径）を超える場合は、最初のスプレー面にできるだけ重ならないよう、スプレーしてください。
- 目、鼻、口にはスプレーしないでください。万一、スプレーした場合は、水で洗い流してください。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

- [フィブラストスプレー250]
(凍結乾燥品・添付溶解液) ×1、5
- [フィブラストスプレー500]
(凍結乾燥品・添付溶解液) ×1、5

7. 容器の材質

- [フィブラストスプレー250、フィブラストスプレー500]
- ・凍結乾燥品
 - 瓶…………… ガラス
 - ゴム栓…………… ゴム
 - キャップ…………… 金属(アルミキャップ)
 - ・溶解液
 - キャップ、瓶… ポリプロピレン
 - 中栓…………… ポリエチレン
 - ラベル…………… ポリ塩化ビニル
 - ・スプレーノズル
 - 袋…………… ポリプロピレン
 - キャップ…………… ポリスチレン
 - スプレー…………… ポリプロピレン、ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：リゾチーム塩酸塩、ブクラデシンナトリウム、トレチノイン トコフェリル、精製白糖・ポビドンヨード、アルプロスタジル アルファデクス 等

9. 国際誕生年月日

2001年4月4日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
フィブラストスプレー250	2001年4月4日	21300AMZ00387000
フィブラストスプレー500		21300AMZ00388000

11. 薬価基準収載年月日

2001年6月1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

再審査結果通知年月：2010年6月29日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

2001年4月4日～2009年4月3日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
フィブラストスプレー250	114162701	2699710R1028	660451000
フィブラストスプレー500	114163401	2699710R2024	660451001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 科研製薬株式会社 社内資料
- 2) 伊藤正俊 他：皮膚, 34 (1), 74~85 (1992)
- 3) 露木重明 他：皮膚, 38 (4), 457~463 (1996)
- 4) 伊藤正俊 他：皮膚, 34 (1), 86~96 (1992)
- 5) 科研製薬株式会社 社内資料
- 6) 石橋康正 他：臨床医薬, 12 (9), 1835~1854 (1996)
- 7) 石橋康正 他：臨床医薬, 12 (9), 1809~1834 (1996)
- 8) 石橋康正 他：臨床医薬, 12 (10), 2159~2187 (1996)
- 9) 石橋康正 他：臨床医薬, 12 (10), 2117~2129 (1996)
- 10) 石橋康正 他：臨床医薬, 12 (10), 2143~2158 (1996)
- 11) 添田周吾 他：臨床と研究, 70 (8), 2660~2674 (1993)
- 12) 石橋康正 他：臨床医薬, 9 (11), 2553~2570 (1993)
- 13) 溝口昌子 他：西日本皮膚科, 55 (6), 1112~1120 (1993)
- 14) 田中英子 他：Biol. Pharm. Bull., 19 (9), 1141~1148 (1996)
- 15) 奥村 誠 他：Biol. Pharm. Bull., 19 (4), 530~535 (1996)
- 16) 奥村 誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res., 46 (II), 10, 1021~1026 (1996)
- 17) 奥村 誠 他：基礎と臨床, 30 (9), 2161~2174 (1996)
- 18) 奥村 誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res., 46 (I), 5, 547~551 (1996)
- 19) 科研製薬株式会社 社内資料
- 20) 杉本 肇 他：Human Cell, 9 (2), 129~140 (1996)
- 21) 杉本 肇 他：Proceedings of the Japanese Cancer Association, 513 (1997)
- 22) 角田 聡 他：Cancer Sci., 98 (4), 541~548 (2007)
- 23) Davis, M.M., et al. : Br. J. Cancer, 86, 123~129 (2002)
- 24) Lin, W., et al. : Chin.J.Med.Genet., 20 (6), 532~535 (2003)
- 25) 奥村 誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res., 46 (II), 7, 727~739 (1996)

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

国名	韓国
販売名	Fiblast® Spray
会社名	Daewoong Pharmaceutical Co.,Ltd.
販売開始年月日	2008年12月1日
剤形	外用液剤（噴霧剤）
有効成分	〈凍結乾燥品〉 1 バイアル中にトラフェルミン（遺伝子組換え）500 μ g（60万国際標準単位）を含有する。
効能又は効果（※）	褥瘡、火傷が原因の潰瘍、下腿潰瘍
用法及び用量	添付溶解液1mLについてトラフェルミンとして100 μ gを使用時に溶解し潰瘍面を清潔にぬぐった後に専用の噴霧器で1日1回（5回噴霧、トラフェルミンとして30 μ gを用いる） 1) 潰瘍の最大径が6cmを超えない場合;潰瘍面から約5cmの距離から5回噴霧 2) 潰瘍の最大径が6cmを超える場合;薬剤が同一潰瘍面に5回噴霧されるように潰瘍面から約5cmの距離を置いて同じ方法にて操作を反復する。

2016年9月時点

※日本での「効能又は効果」は「褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）」である。

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

(1) GS1 コード

製品名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
フィブラスト スプレー250	1セット	(01)14987042 105012	(01)04987042 105732
	5セット	(01)14987042 105050	
フィブラスト スプレー500	1セット	(01)14987042 105210	(01)04987042 105749
	5セット	(01)14987042 105258	

