

日本標準商品分類番号

876349

2019年8月改訂(第13版)

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

ボルヒール[®] 組織接着用 献血

生体組織接着剤

BOLHEAL[®]

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 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	<p>0.5mL 製剤：人フィブリノゲン 40mg 人血液凝固第XIII因子 37.5 単位 局外規アプロチニン液 500KIE 日本薬局方トロンビン 125 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 2.95mg</p> <p>1mL 製剤：人フィブリノゲン 80mg 人血液凝固第XIII因子 75 単位 局外規アプロチニン液 1,000KIE 日本薬局方トロンビン 250 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 5.9mg</p> <p>2mL 製剤：人フィブリノゲン 160mg 人血液凝固第XIII因子 150 単位 局外規アプロチニン液 2,000KIE 日本薬局方トロンビン 500 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 11.8mg</p> <p>3mL 製剤：人フィブリノゲン 240mg 人血液凝固第XIII因子 225 単位 局外規アプロチニン液 3,000KIE 日本薬局方トロンビン 750 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 17.7mg</p> <p>5mL 製剤：人フィブリノゲン 400mg 人血液凝固第XIII因子 375 単位 局外規アプロチニン液 5,000KIE 日本薬局方トロンビン 1,250 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 29.5mg</p>
一般名	<p>和名：人フィブリノゲン、人血液凝固第XIII因子、アプロチニン液(JAN)、トロンビン(JAN)、塩化カルシウム水和物(JAN)</p> <p>洋名：Human fibrinogen、Human antihemophilic factor XIII fraction、Aprotinin Solution(JAN)、Thrombin(JAN)、Calcium Chloride Hydrate(JAN)</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：2009年 6月 23日(販売名変更による)</p> <p>薬価基準収載年月日：2009年 9月 25日(販売名変更による)</p> <p>発売年月日：1991年 11月 28日</p>
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	<p>製造販売：KMバイオロジクス株式会社</p> <p>販売：一般社団法人 日本血液製剤機構</p>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	<p>一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室</p> <p>TEL：0120-853-560</p> <p>受付時間：9時～17時30分(土、日、祝日、弊機構休業日を除く)</p> <p>医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di</p>

本IFは2019年8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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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（<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	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	2. 薬理作用	19
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 構造式又は示性式	3	3. 吸収	25
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	25
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 排泄	26
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	26
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	26
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	◆ 冒頭部の注意事項	27
3. 有効成分の確認試験法	4	1. 警告内容とその理由	27
4. 有効成分の定量法	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	27
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	27
1. 剤形	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	27
2. 製剤の組成	6	5. 慎重投与内容とその理由	27
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	7. 相互作用	29
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 副作用	29
6. 溶解後の安定性	8	9. 高齢者への投与	30
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
8. 溶性	8	11. 小児等への投与	31
9. 生物学的試験法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	13. 過量投与	31
11. 製剤中の有効成分の定量法	9	14. 適用上の注意	31
12. 力価	9	15. その他の注意	31
13. 混入する可能性のある夾雑物	9	16. その他	31
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9	IX. 非臨床試験に関する項目	32
15. 刺激性	9	1. 薬理試験	32
16. その他	9	2. 毒性試験	32
V. 治療に関する項目	13		
1. 効能又は効果	13		
2. 用法及び用量	13		
3. 臨床成績	13		

X. 管理的事項に関する項目	33
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	33
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	34
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	34
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
X I . 文献	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36
X II . 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III . 備考	37
その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボルヒール[®]は、財団法人化学及血清療法研究所(現 KMバイオロジクス株式会社)において開発された生体組織接着剤である。本剤は、血液凝固の最終段階で形成されるフィブリンの作用を利用して組織の接着・閉鎖を行うものであり、フィブリノゲン、血液凝固第XIII因子、トロンビン、塩化カルシウム水和物およびアプロチニンの5つの成分から構成されている。本剤の構成成分であるフィブリノゲン、血液凝固第XIII因子及びトロンビンは、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施し、さらにHBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した国内の健康な献血者の血漿から分離精製されている。さらに、独自の乾燥加熱処理により混入の可能性のあるHIV、サイトメガロウイルス等是不活化される事が確認されている。しかし、ウイルス等の感染性を完全には否定できない。

また本剤は、臨床試験により縫合あるいは接合の困難な場合や血液、体液または体内ガスの漏出をきたす場合に有用であることが確認され、1991年3月に承認を得て販売に至った。なお、本剤は使用成績調査を実施し、1996年3月再審査結果が通知され、「効能・効果」ともに現行どおりの内容で承認された。

その後、平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更承認を2009年6月に取得し、新販売名を「ボルヒール[®]組織接着剤」とした。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 国内献血由来の血漿を原材料としている。(IV. 2. 「製剤の組成」を参照。)
- (2) 調製器が添付されているため調製操作が簡便である。(X. 6. 「包装」を参照。)
- (3) HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつ ALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した国内の健康な献血者の血漿を原材料として製造しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入する可能性が常に存在する。(VIII. 6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照。)
- (4) 最終製品について、HBV、HCV、HIV、HAV 及びヒトパルボウイルスB19に対する核酸増幅検査陰性であることを確認している。(VIII. 6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照。)
- (5) ウイルス除去膜濾過によるウイルス除去に加え、独自の条件による乾燥加熱処理を施し、ウイルスの不活化を行っている。(VIII. 6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照。)
- (6) 総症例1,452例中、副作用は5例(0.34%)に5件みられ、その内訳は肝機能障害3件(0.21%)、ALT(GPT)上昇1件(0.07%)、発熱1件(0.07%)であった。[再審査終了時] 重大な副作用としてショックが報告されている。(VIII. 8. 「副作用」を参照。)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボルヒール[®]組織接着用

(2) 洋名

BOLHEAL

(3) 名称の由来

Bolster(支持する、補強する)、Heal(癒す)より「BOLHEAL」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

人フィブリノゲン、人血液凝固第XIII因子、アプロチニン液(JAN)、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 XIII fraction、Aprotinin Solution(JAN)、Thrombin(JAN)、Calcium Chloride Hydrate(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

分子式：人フィブリノゲン、人血液凝固第XIII因子、アプロチニン、トロンビン：該当資料なし

塩化カルシウム水和物：CaCl₂・2H₂O

分子量：人フィブリノゲン(340,000)

人血液凝固第XIII因子(320,000)

アプロチニン(6,512)

トロンビン(36,800)

塩化カルシウム水和物(147)

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：HG-4

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

フィブリノゲン（血液凝固第Ⅷ因子を含む）：白色～淡黄色の凍結乾燥粉末であり、溶解液（アプロチニン液を含む）を加えて溶解するとき、淡黄色の澄明あるいはわずかに混濁した液剤となる。

アプロチニン液：無色澄明の液

トロンビン：白色の凍結乾燥粉末であり、溶解液（塩化カルシウム水和物を含む）を加えて溶解するとき、無色澄明の液剤となる。

塩化カルシウム水和物：白色の粒又は塊であるが、溶液は無色澄明である。

(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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1)アプロチニン液：日本薬局方外医薬品規格「アプロチニン液」の確認試験(2)による。

(2)塩化カルシウム水和物：日本薬局方 一般試験法「定性反応のカルシウム塩(2)及び塩化物(2)」による。

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 一般試験法「たん白窒素定量法」により検体 1mL 中の総たん白質量及び凝固性たん白質量を測定する。ただし、凝固性たん白質量の測定においては、検体に pH6.6～7.4、20～30℃でトロンビンとカルシウム塩を混合して生じた凝塊を生理食塩液でよく洗ったものを試料とする。また、たん白質量の計算においては、6.25を6.0とする。

(2)血液凝固第ⅩⅢ因子：モノダンシルカダベリン取り込みゲルろ過法を用いる。

(3)アプロチニン液：日本薬局方外医薬品規格「アプロチニン液」の定量法による。

(4)トロンビン：日本薬局方「トロンビン」の定量法による。

(5)塩化カルシウム水和物：日本薬局方「塩化カルシウム水和物」の定量法による。

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

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

規格：0.5 mL 製剤、1 mL 製剤、2 mL 製剤、3 mL 製剤、5 mL 製剤

外観及び性状：

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

(3) 製剤の物性

1) フィブリノゲン凍結乾燥粉末

含湿度：3%以下

溶解時の pH：6.0～7.3

2) トロンビン凍結乾燥粉末

乾燥減量：3%以下

溶解時の pH：6.5～7.5

(4) 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) フィブリノゲン溶解液

pH：6.0～7.0

2) トロンビン溶解液

pH：4.5～7.0

(6) 無菌の有無

無菌

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

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

		規格 有効成分	0.5mL 製剤	1mL 製剤	2mL 製剤	3mL 製剤	5mL 製剤
バイアル1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末	人フィブリノゲン	40mg	80mg	160mg	240mg	400mg
		人血液凝固第XIII因子	37.5 単位 ^{注1)}	75 単位	150 単位	225 単位	375 単位
バイアル2	フィブリノゲン溶解液	局外規 アプロチニン液	500KIE ^{注2)} /0.5mL	1,000KIE /1.0mL	2,000KIE /2.0mL	3,000KIE /3.0mL	5,000KIE /5.0mL
バイアル3	トロンビン凍結乾燥粉末	日本薬局方 トロンビン	125 単位	250 単位	500 単位	750 単位	1,250 単位
バイアル4	トロンビン溶解液	日本薬局方 塩化カルシウム 水和物	2.95mg /0.5mL	5.9mg /1.0mL	11.8mg /2.0mL	17.7mg /3.0mL	29.5mg /5.0mL

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

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

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

(2) 添加物

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

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

本剤の添加物である人血清アルブミンは、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。

IV. 製剤に関する項目

(3) 添付溶解液の組成及び容量

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

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

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

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

4. 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) フィブリノゲン凍結乾燥粉末製剤及びトロンビン凍結乾燥粉末製剤につき以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
10℃	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない
15℃	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない
30℃	1 箇月	品質上問題となる変化は認められない

*フィブリノゲン凍結乾燥粉末製剤：

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

*トロンビン凍結乾燥粉末製剤：

性状・溶解性試験、乾燥減量試験、濁度試験、SDS-PAGE試験、活性定量試験、pH試験、たん白質含量試験

(2) フィブリノゲン溶解液、トロンビン溶解液につき以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
10℃	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない
15℃	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない
40℃	6 箇月	品質上問題となる変化は認められない

*フィブリノゲン溶解液

性状・確認試験、アプロチニン定量試験、pH試験、濁度試験、HPLC試験、吸光度試験

*トロンビン溶解液

性状・確認試験、pH試験、濁度試験、塩化カルシウム定量試験

IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性

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

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

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

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

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

*性状、活性定量試験、pH 試験、たん白質含量試験、濁度試験、SDS-PAGE 試験、Native-PAGE 試験、HPLC 試験

**まれにクエン酸カルシウムが析出する場合がある。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他の製剤と混合しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

小分け製品で、生物学的製剤基準の一般試験法に従って下記項目にて実施

- (1) バイアル1（フィブリノゲン凍結乾燥粉末）

無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験

（ただし、発熱試験は最終バルク相当の濃度になるように、0.5 mL製剤は2 mL、1 mL製剤は4 mL、2 mL製剤は8 mL、3 mL製剤は12 mL、5 mL製剤は20 mLの注射用水で溶解したものを検体とし、投与量は動物の体重1 kgにつき、2.5 mLとする）

- (2) バイアル2（フィブリノゲン溶解液）

無菌試験、異常毒性否定試験

- (3) バイアル3（トロンビン凍結乾燥粉末）

無菌試験

- (4) バイアル4（トロンビン溶解液）

無菌試験、異常毒性否定試験

加えて、バイアル2(フィブリノゲン溶解液)とバイアル4（トロンビン溶解液）では、日本薬局方 一般試験法「発熱性物質試験法」により試験を行っている

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法」の項参照

IV. 製剤に関する項目

11. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ. 4. 有効成分の定量法」の項参照

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

原料血漿由来の夾雑物が混入している可能性がある

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

皮膚刺激性は弱い¹⁾

16. その他

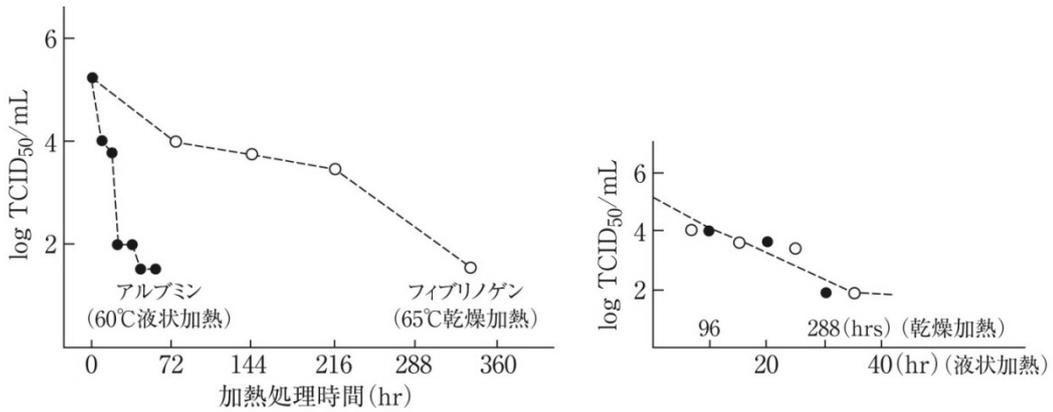
ウイルス不活化

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

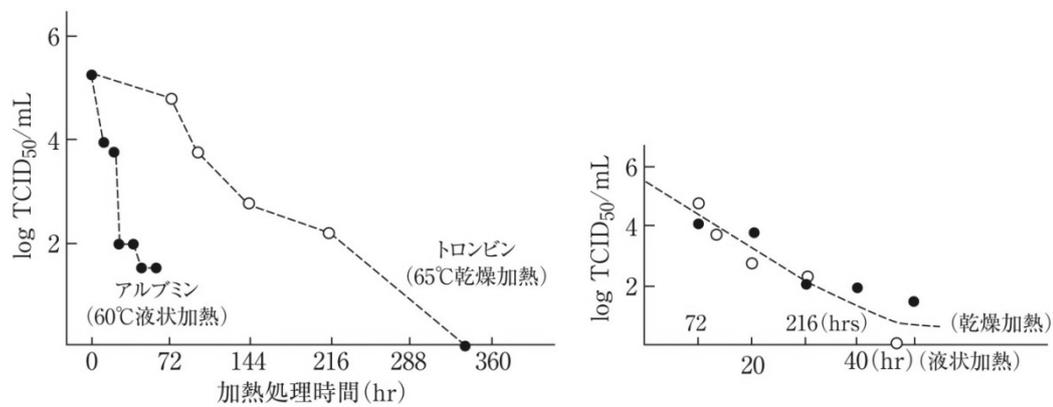
IV. 製剤に関する項目

(1) 熱抵抗性ウイルスの不活化効果（アルブミンとの比較）²⁾

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



フィブリノゲンにおける Parvo ウイルスの不活化

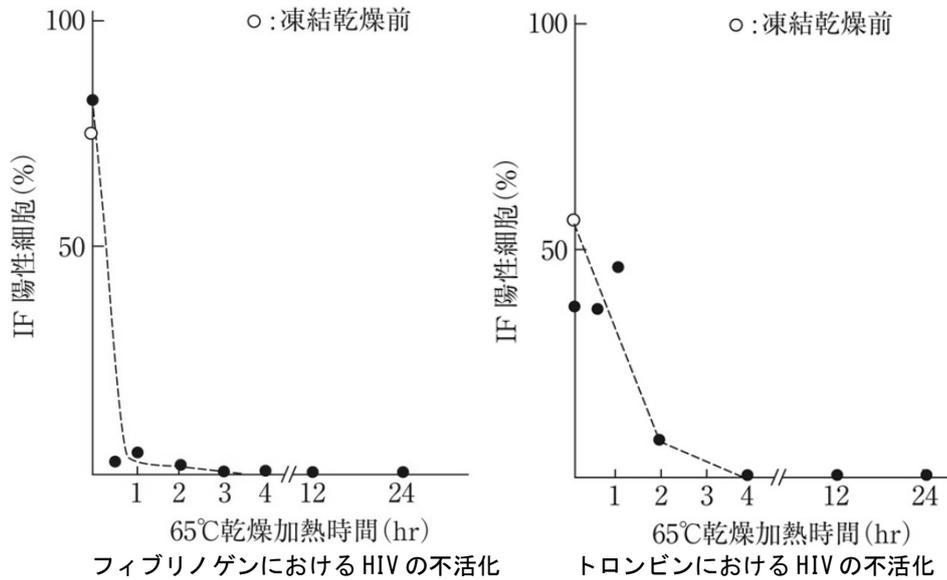


トロンビンによる Parvo ウイルスの不活化

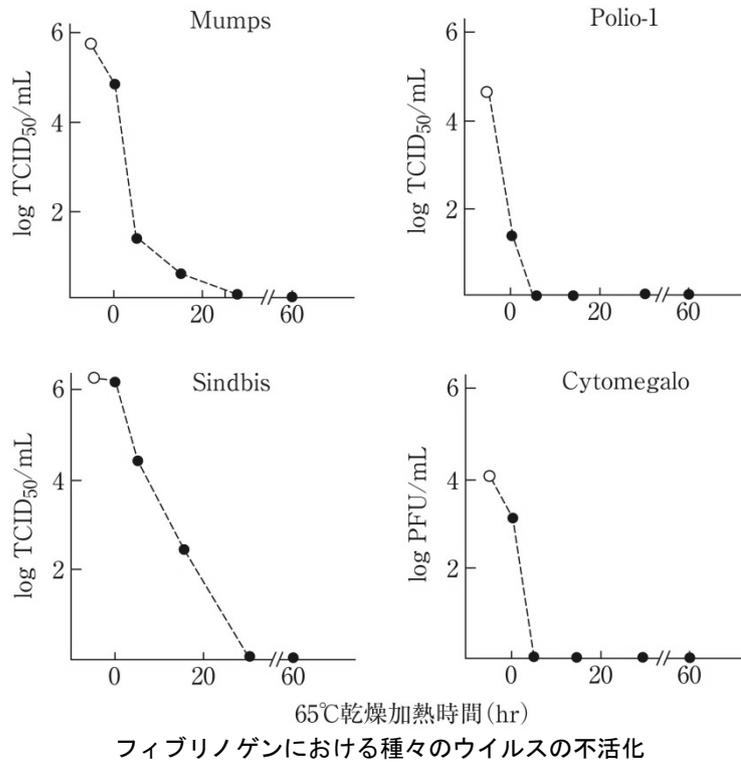
IV. 製剤に関する項目

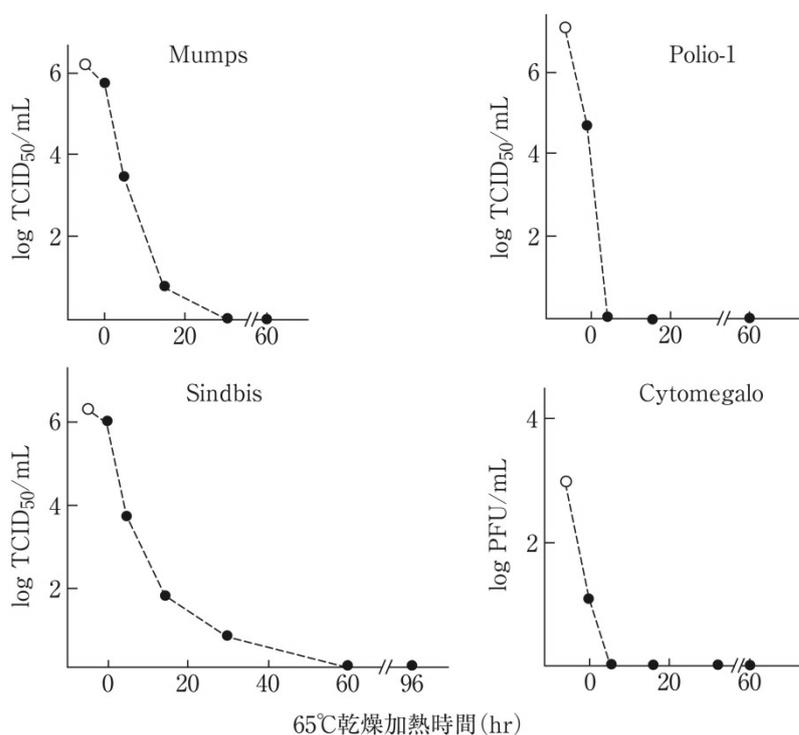
(2) 種々のウイルスの不活化²⁾

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



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

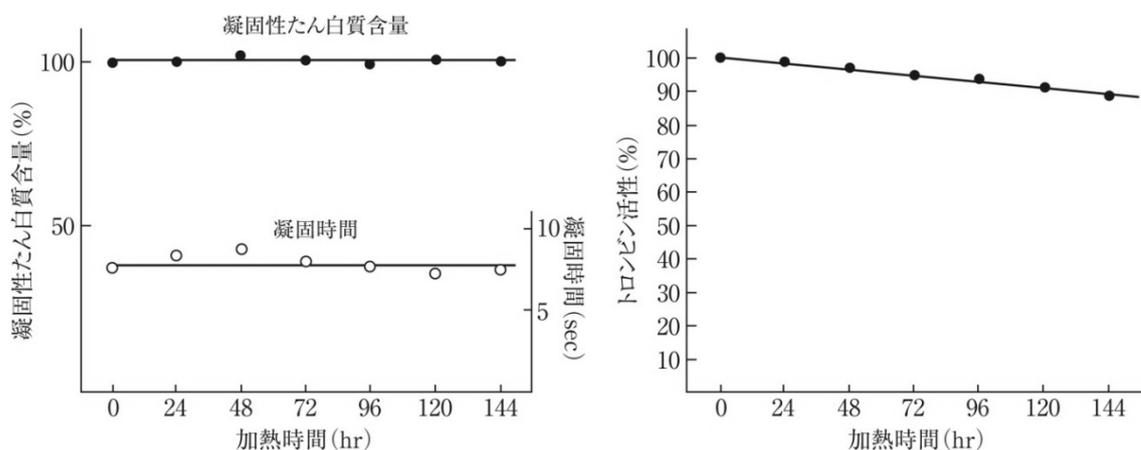




65°C乾燥加熱時間 (hr)
 トロンビンにおける種々のウイルスの不活化

(3) 乾燥加熱処理後のフィブリノゲン凝固能及びトロンビン活性の保持率²⁾

フィブリノゲンの凝固能及びトロンビン活性に対する加熱処理の影響を調べるため、フィブリノゲン及びトロンビンを 65°Cで乾燥加熱し、凝固能及び活性の推移を見た。フィブリノゲン凝固能、即ち凝固性たん白質含量及び凝固時間は、65°Cにおいて 144 時間までの乾燥加熱によって全く変化を受けなかった。またトロンビンにおいては、65°C96 時間の乾燥加熱で約 95%の活性を保持していた。



(4) 乾燥加熱処理前後での性状比較³⁾

65°C144 時間乾燥加熱したフィブリノゲンと加熱前のフィブリノゲン及び 65°C96 時間乾燥加熱したトロンビンと加熱前のトロンビンについて紫外吸収スペクトル、蛍光スペクトル、円偏光二色性スペクトル、SDS-PAGE、ポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動、セルロースアセテート膜電気泳動、ゲルろ過分析、高性能液体クロマトグラフィー、免疫電気泳動、抗原性試験、フィブリンゲル形成試験を行い、加熱前後での性状の変化を調べた。その結果、フィブリノゲン、トロンビンとも、加熱前後でなんら変化は認められず、十分安定であることが示唆された。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

組織の接着・閉鎖

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

2. 用法及び用量

フィブリノゲン凍結乾燥粉末(バイアル1)をフィブリノゲン溶解液(バイアル2)全量で溶解し、A液とする。
トロンビン凍結乾燥粉末(バイアル3)をトロンビン溶解液(バイアル4)全量で溶解し、B液とする。溶解した両液の等容量を接着・閉鎖部位に重層又は混合して適用する。

通常、10cm²あたり A液 B液各々1mLを適用する。

なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさなどに応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

承認時までに国内延べ42施設で実施された一般臨床試験、有効性評価対象例数382例における成績の概要は次のとおりである。

1) 消化器・一般外科⁴⁾

① 消化管縫合部補強

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

【評価基準】

有効：リークが起こらなかつたもの

やや有効：マイナーリーク程度のもの

無効：メジャーリークが起きたもの

② 組織閉鎖・止血

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

V. 治療に関する項目

【評価基準】

有効：術中術後を通じて完全に組織閉鎖効果が認められたもの

やや有効：術中閉鎖・止血効果が認められたが、その効果が一時的であったもの

無効：組織閉鎖効果が認められなかったもの

③ 組織接合

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

【評価基準】

有効：組織の接合効果が認められたもの

やや有効：組織の接合効果が一時的であったもの

無効：組織の接合効果が認められなかったもの

対象：全国29施設における消化器・一般外科関連手術210例(使用箇所232箇所)

方法：目的部位で両液を等量混合して使用するか、または両液を重層して使用した。専用器具を用いて、二成分を同時に塗布する方法も実施した。使用量は10cm²あたりA液B液各々1mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

2) 心臓・血管外科⁵⁾

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

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

【評価基準】

複数の使用部位における止血効果（完全止血、ほぼ止血、出血程度軽減、止血効果なしおよび増悪の5段階で評価）に基づき、主治医が総合的に、著効、有効、やや有効、無効及び増悪の5段階で評価した。

対象：全国6施設における心臓・血管外科関連手術80例

方法：目的部位で両液を等量混合して使用するか、または両液を重層して使用した。専用器具を用いて、二成分を同時に塗布する方法も実施した。使用量は10cm²あたりA液B液各々1mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

3) 肺外科⁶⁾

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

【評価基準】

評価判定スコア

項目	スコア (点)	
術中のエアリーク	消失	10
	減少	8
	不変	0
術後のエアリーク	エアリークを生じない	0
	3回の呼吸に0.5mL程度のエアリークを生ずる	-2
	呼気でエアリークを生ずる	-3
	呼気、吸気ともにエアリークを生ずる	-4
エアリークの継続期間	なし	0
	術後2日目まで	-1
	術後3～7日目まで	-2
	術後8～4日目まで	-4
	術後15日以降も継続	-6

判定	スコア
著効	8点以上
有効	5～7点
やや有効	2～4点
無効	1点未満

対象：全国5施設における肺外科関連手術39例

方法：目的部位で両液を等量混合して使用するか、または両液を重層して使用した。専用器具を用いて、二成分を同時に塗布する方法も実施した。使用量は10cm²あたりA液B液各々1mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

4) 脳神経外科⁷⁾

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

V. 治療に関する項目

【評価基準】

髄液漏の有無と止血効果にもとづいて、主治医が総合的に行った。

止血効果判定基準

著効	他の方法では止血困難な部位の止血ができた。
有効	完全に止血された。
やや有効	出血の程度は軽減されたが、出血は持続し、追加の止血効果が認められなかった。
無効	止血効果が認められなかった。
増悪	却って出血量が増加した。

対象：全国1施設における脳神経外科関連手術25例

方法：目的部位で両液を等量混合して使用するか、または両液を重層して使用した。専用器具を用いて、二成分を同時に塗布する方法も実施した。使用量は10cm²あたりA液B液各々1mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：発熱が認められた症例が2例あったが、本剤との因果関係は不明であった。この2例は、解熱剤もしくは抗生剤投与により順調な経過をたどった。

5) 微小血管外科⁸⁾

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

【評価基準】

使用直後の開存性と止血効果を基にして効果判定を主治医が総合的に有効、やや有効、無効の3段階で評価した。

開存性

GOOD：1回目の縫合で開存性あり

POOR：再縫合で開存性あり

BAD：再縫合で開存性なし

縫合部の止血効果

1：止血された

2：出血の程度は軽減されたが、追加の止血操作を必要とした

3：止血効果が認められなかった

対象：全国1施設における微小血管外科関連手術12例

方法：目的部位で両液を等量混合して使用するか、または両液を重層して使用した。専用器具を用いて、二成分を同時に塗布する方法も実施した。使用量は10cm²あたりA液B液各々1mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

6) 産婦人科⁹⁾

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

主な使用部位は、膀胱剝離部、骨盤底部等であった。

【評価基準】

効果判定は主治医が止血効果（完全に止血された、ほぼ止血された、程度は軽減されたが追加の止血の止血操作を必要とした、止血効果は全く認められなかった、却って増悪した）を総合的に勘案して、著効、有効、やや有効、無効、増悪、判定不能の6段階で評価した。

対象：全国1施設における産婦人科領域の開腹術16例

方法：目的部位で両液を等量混合して使用するか、または両液を重層して使用した。専用器具を用いて、二成分を同時に塗布する方法も実施した。使用量は10cm²あたりA液B液各々1mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

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

(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

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

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

平成3年3月4日から平成6年1月19日までの約3年間で254施設から1,063例を収集した。有効性の評価は消化器外科、脳神経外科、微小血管外科については「有効、やや有効、無効、判定不能」の4段階評価、心臓・血管外科、肺外科、産婦人科、一般外科については「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の5段階評価とし、担当医の判定によった。有効率は判定不能6例を除いた1,057例について、有効以上の累積比率で算出した。有効率は表のとおりであり、承認時と比較してほぼ同様な結果が得られた。¹¹⁾

[再審査時評価資料]

診療科別有効率の比較

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

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

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

② 特別調査

実施していない

③ 市販後臨床試験

実施していない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

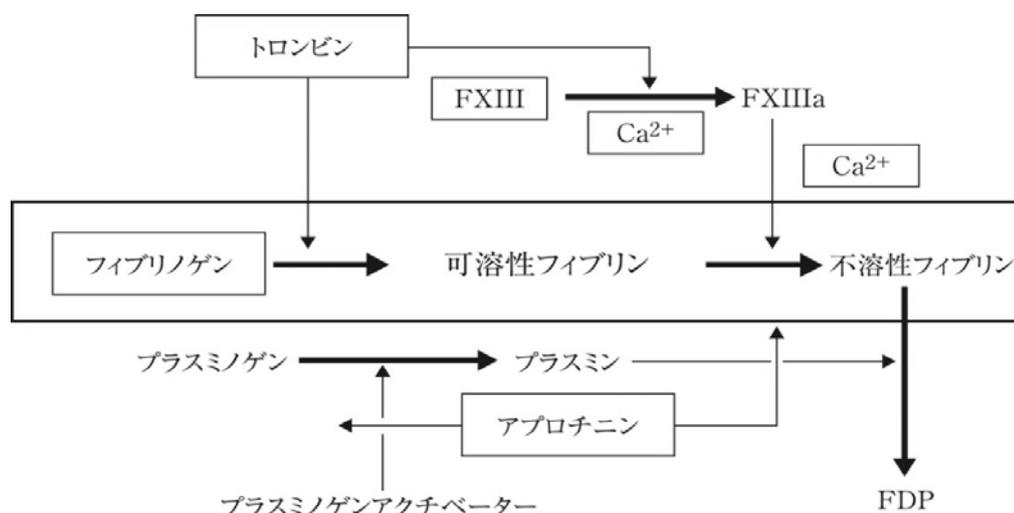
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

特になし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フィブリノゲンはトロンビンの作用により可溶性フィブリンとなる。さらに、カルシウムイオンの存在下で、血液凝固第XIII因子はトロンビンにより活性化され、可溶性フィブリンを尿素不溶性の不溶性フィブリン（安定化フィブリン塊）とし、組織の接着・閉鎖が行われる。アプロチニンはプラスミンによって不溶性フィブリンが分解されることを阻止し、長時間にわたる安定化を確保する。この安定化フィブリン塊内で、線維芽細胞が増殖し、膠原線維や肉芽基質成分が産生され、組織修復を経て、治癒に至る¹²⁾。



FX III (Factor X III) : 血液凝固第XIII因子

FX IIIa : 活性化血液凝固第XIII因子

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) フィブリンゲル形成に関する検討³⁾

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

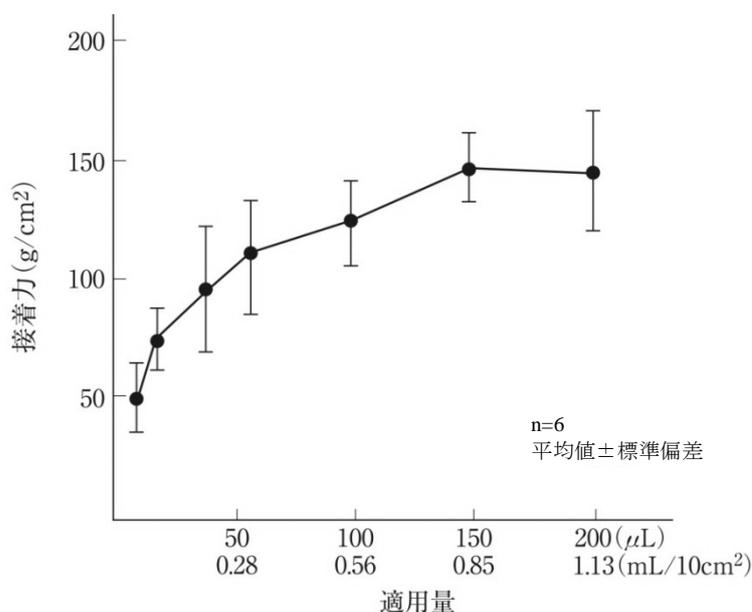
2) 至適用量に関する検討

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

① ラット皮膚接着試験¹³⁾(適用量はA液とB液の合計を示す)

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

VI. 薬効薬理に関する項目



② 止血試験¹³⁾ (適用量は A 液と B 液の合計を示す)

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

イヌの肝の部分切除創におけるボルヒール[®]の止血効果

平均値±標準偏差

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

* 止血処理前の出血量

** 1 回の処置で止血された例数

イヌの脾の部分切除創におけるボルヒール[®]の止血効果

平均値±標準偏差

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

* 止血処理前の出血量

** 1 回の処置で止血された例数

ウサギの腎の部分切除創におけるボルヒール[®]の止血効果

平均値±標準偏差

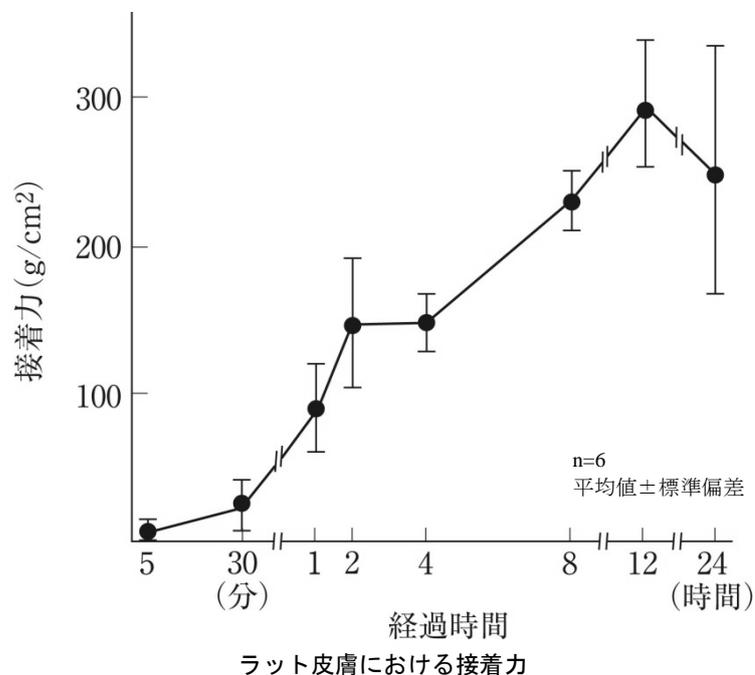
群	試験例数	創面からの出血量* (mg/cm ² /10 秒)	ボルヒール [®] 使用量 (mL/cm ²)	止血例/試験例**
1	5	430±110	0.10	5/5
2	5	450±50	0.05	1/5
対照群	5	400±80	—	0/5

* 止血処理前の出血量

** 1 回の処置で止血された例数

3) 接着効果に関する検討¹³⁾

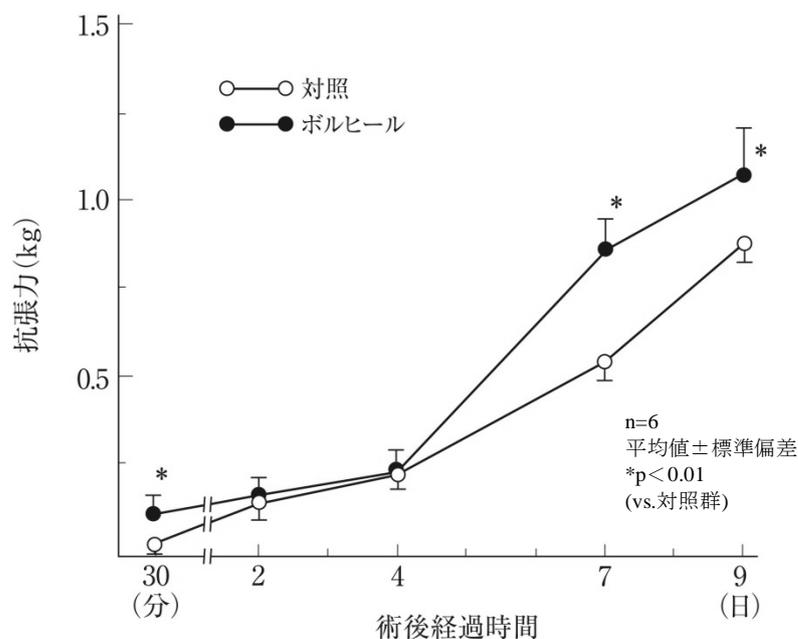
ボルヒール®の接着効果について、ラットの皮膚及び豚の各種組織(骨、腱及び血管)において検討を行った結果、これらの各種組織に対して接着効果を有することが確認された。



4) 皮膚及び胃切開創での効果に関する検討

① ラット皮膚抗張力試験¹³⁾

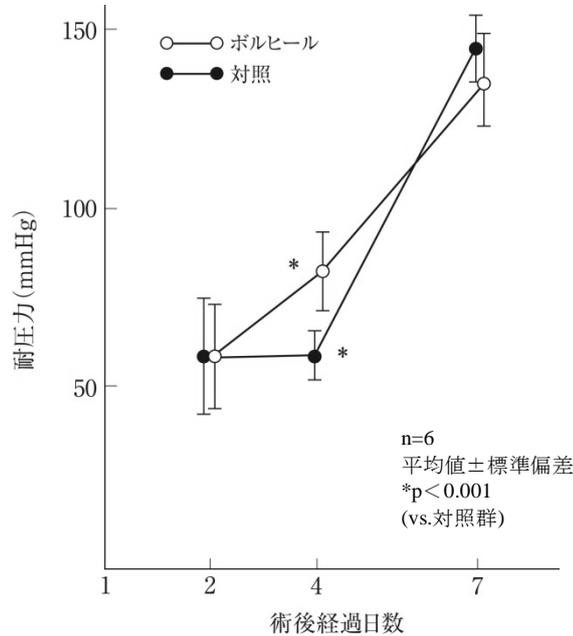
ラット皮膚切開創の縫合部にボルヒール®を適用した際の効果について、縫合単独の群と比較検討を行った。ボルヒール®の適用により、術直後にボルヒール®の接着力で創部は補強され、その後の治癒も促進された。



VI. 薬効薬理に関する項目

② ラット胃耐圧力試験¹⁴⁾

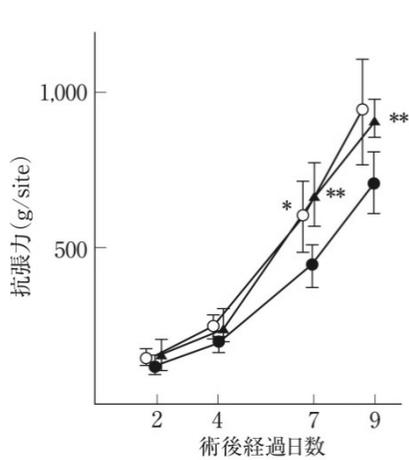
ラット胃切開創の縫合部にボルヒール®を適用した際の効果について、縫合単独の群と比較検討を行った結果、ボルヒール®の適用により創部の治癒は促進された。



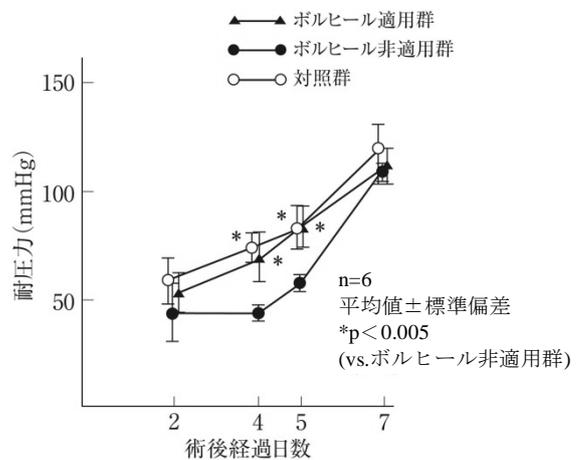
5) 病態モデルでの評価¹⁵⁾

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

n=6
 平均値±標準偏差
 *p<0.05
 (対照群vs.ボルヒール非適用群)
 **p<0.01
 (ボルヒール適用群vs.ボルヒール非適用群)

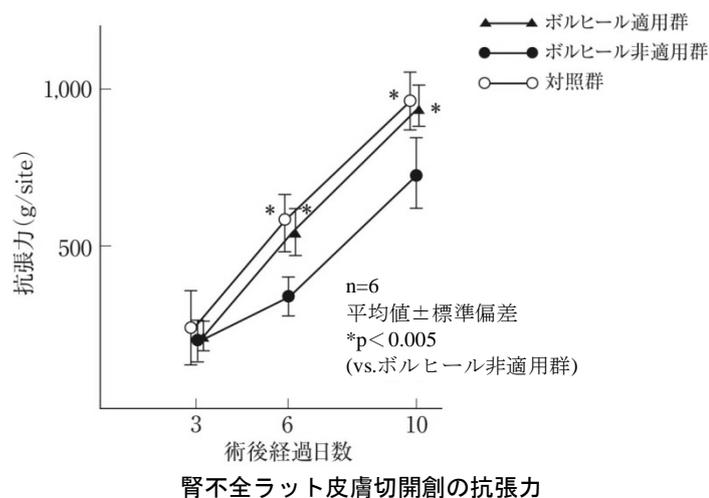


肝硬変ラット皮膚切開創の抗張力



肝硬変ラット胃切開創の耐圧力

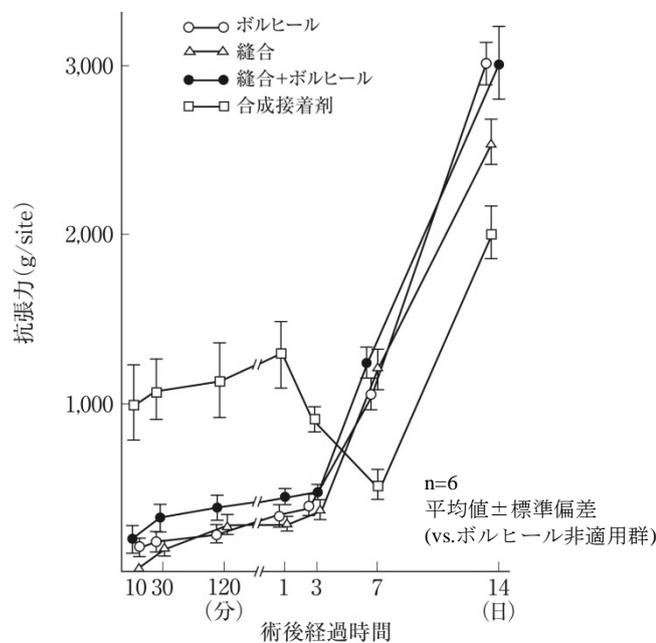
VI. 薬効薬理に関する項目



6) 縫合及び合成接着剤との比較¹⁴⁾

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

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



- (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

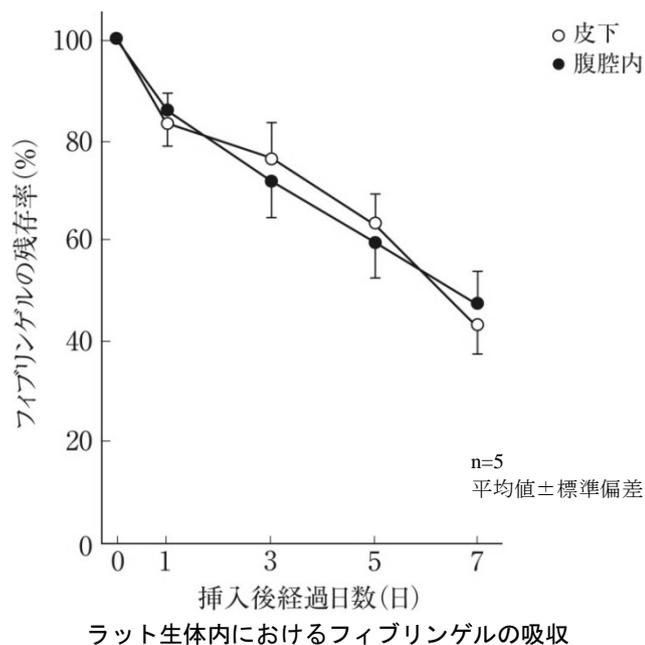
3. 吸収

該当資料なし

<参考>

本剤で作製したフィブリンゲルをラットの皮下及び腹腔内に挿入し、経時的にフィブリンゲルの残存を調べた結果、挿入後7日目までに50～60%のフィブリンが吸収されていた。

また¹²⁵I標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布したところ、塗布部の放射活性は処置後3日目で約2分の1に減少し、7日目にほとんど消失していた¹⁶⁾。



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

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

¹²⁵I標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布後の主要臓器及び血液への放射能分布は甲状腺で処置後7日目に5～6%に達し、14日目までには約2%に減少した以外、その他の臓器および血液ではいずれも低く、血液を除くと1%以下であった¹⁶⁾。

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
<参考>
¹²⁵I 標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布したところ、放射活性は主に尿を介して 14 日目までに 92% が排泄された¹⁶⁾。
- (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

VII. 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材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

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〔「相互作用」の項参照〕
凝固促進剤(蛇毒製剤)、抗線溶剤

(解説)

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

3. 効能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。〕

(解説)

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

[患者への説明]

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、その理解を得るよう努めること。

(1)本剤の構成成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第XIII因子及びトロンビンの原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、混入の可能性のあるウイルスの不活化を目的として、最終製造段階でフィブリノゲン(血液凝固第XIII因子を含む)には65℃、144時間、トロンピンには65℃、96時間の加熱処理を施し、また、各成分には製造工程においてウイルス除去膜処理を導入しているが、投与に際しては次の点に十分注意すること。

1)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

2)肝炎ウイルス等のウイルス感染の可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。

3)現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2)本剤を血管内に投与しないこと〔血管内への流入により、血栓を形成するおそれがある。〕

(3)アナフィラキシー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。

(解説)

(1)〈参考〉

最終製品について、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルスB19-DNAに対する核酸増幅検査陰性であることを確認している。

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)	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	凝固促進剤、抗線溶剤は血栓形成を促進する薬剤であり、併用により血栓形成傾向が相加的に増大する。
抗線溶剤 トラネキサム酸 (トランサミン)等		

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

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

VIII. 安全性（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（使用成績調査）

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には適用しないこと）】

本剤の成分又は牛肺を原料とする製剤(アプロチニン等)に対し過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

重大な副作用

ショック：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用(頻度不明)

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

9. 高齢者への投与

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

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

(1)調製時：

本剤の調製は「使用方法説明書」に従って行うこと。

(2)適用時：

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

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

3)本剤の過量使用は避けること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 呼吸・循環器系に対する影響¹⁷⁾

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

2) 血液凝固線溶系に対する影響¹⁷⁾

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本剤はマウス、ラットに投与可能な最大量を投与した場合でも死亡例は認められず、一般状態、体重、剖検において、本剤によると思われる異常は認められなかった¹⁸⁾。

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

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 皮膚一次刺激性¹⁾

ウサギを用いて検討したところ、ボルヒール®で弱い皮膚一次刺激性が認められた。

2) 組織障害性¹⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

〔製剤〕 ボルヒール[®]組織接着用：特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

〔有効成分〕 人フィブリノゲン：生物由来成分(ヒト血液)

人血液凝固第XIII因子：生物由来成分(ヒト血液)

アプロチニン液：生物由来成分(ウシ肺)

日本薬局方トロンビン：生物由来成分(ヒト血液)

日本薬局方塩化カルシウム水和物：該当しない

〔添加物〕 人血清アルブミン：生物由来成分(ヒト血液)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示(製造後2年)

3. 貯法・保存条件

10℃以下に凍結を避けて保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

〔記録の保存〕

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

(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)

〔患者への説明〕

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、その理解を得よう努めること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

0.5mL 製剤：調製器セット(移注針・抜き取りセット)添付

1mL 製剤：調製器セット(移注針・抜き取りセット・2液混合セット)添付

2mL 製剤：調製器セット(移注針・抜き取りセット・2液混合セット)添付

3mL 製剤：調製器セット(移注針・抜き取りセット・2液混合セット)添付

5mL 製剤：調製器セット(移注針・抜き取りセット・2液混合セット)添付

7. 容器の材質

【本体】

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓(バイアル1、3)：ブチルゴム

ゴム栓(バイアル2、4)：ブタジエンゴム

キャップ：ポリプロピレン+アルミニウム

X. 管理的事項に関する項目

【調製器セット】

シリンジ	外筒・押し子：ポリプロピレン ガスケット：熱可塑性エラストマー
ツートック	本体：A.B.S.(アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体) カバー：H.D.PE.(高密度ポリエチレン) フィルター：P.V.D.F.(ポリビニリデンジフルオライド)
樹脂性移注針	本体：A.B.S.(アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体) キャップ：ポリプロピレン
二液混合セット	フオークコネクター：ポリプロピレン バレルホルダー：ポリプロピレン プランジャーホルダー：ポリプロピレン
アプライノズル	カニューラ：テフロン 針基：ポリプロピレン キャップ：ポリエチレン

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(CSL ベーリング)

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ボルヒール®組織接着用	2009年6月23日 (販売名変更による)	22100AMX01038 (販売名変更による)	2009年9月25日 (販売名変更による)
(旧販売名)ボルヒール®	1991年3月4日*	20300AMZ00136	1991年5月31日

※製造承認年月日

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

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996年3月7日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1991年3月4日～1994年1月19日(3年、終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(13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
ボルヒール [®] 組織接着用 (0.5mL製剤)	1120363050101	6349801X1026	621203601
ボルヒール [®] 組織接着用 (1mL製剤)	1120370050101	6349801X2022	621203701
ボルヒール [®] 組織接着用 (2mL製剤)	1120387050101	6349801X3029	621203801
ボルヒール [®] 組織接着用 (3mL製剤)	1120394050101	6349801X4025	621203901
ボルヒール [®] 組織接着用 (5mL製剤)	1120400050101	6349801X5021	621204001

17. 保険給付上の注意

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

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

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 志垣 隆通 他：基礎と臨床 23(10)3760, 1989 (承認時評価資料)
- 2) 須藤 博之 他：基礎と臨床 23(13)4915, 1989 (承認時評価資料)
- 3) 嘉悦 洋 他：基礎と臨床 23(13)4921, 1989 (承認時評価資料)
- 4) 長尾 房大 他：基礎と臨床 23(12)4645, 1989 (承認時評価資料)
- 5) 新井 達太 他：基礎と臨床 23(12)4669, 1989 (承認時評価資料)
- 6) 新妻 雅行 他：基礎と臨床 23(14)5553, 1989 (承認時評価資料)
- 7) 片倉 隆一 他：基礎と臨床 23(12)4679, 1989 (承認時評価資料)
- 8) 上石 弘 他：基礎と臨床 23(13)5186, 1989 (承認時評価資料)
- 9) 寺脇 信二 他：基礎と臨床 23(12)4685, 1989 (承認時評価資料)
- 10) 長尾 房大 他：基礎と臨床 23(12)4639, 1989 (承認時評価資料)
- 11) 再審査時評価資料
- 12) 中村 紀夫 他：臨床外科 40(1)161, 1985
- 13) 嘉悦 洋 他：基礎と臨床 23(10)3781, 1989 (承認時評価資料)
- 14) 田川 力一 他：基礎と臨床 23(10)3790, 1989 (承認時評価資料)
- 15) 田川 力一 他：基礎と臨床 23(10)3799, 1989 (承認時評価資料)
- 16) 松井 元 他：基礎と臨床 23(10)3775, 1989 (承認時評価資料)
- 17) 志垣 隆通 他：基礎と臨床 23(10)3751, 1989 (承認時評価資料)
- 18) 山本 信子 他：基礎と臨床 23(10)3744, 1989 (承認時評価資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

本剤に添付されているボルヒール[®]調製器セットは、医療機器として、一般的名称：薬液注入用ノズル、JMDNコード：70388000に該当し、高度管理医療機器(クラスⅢ)に分類されている。

製造販売元

KMバイオロジクス株式会社
熊本市北区大逢一丁目6番1号

販売元

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構

東京都港区浜松町二丁目4番1号