

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

特定生物由来製品
処方箋医薬品

血漿分画製剤(血液凝固剤)

献血

フィブリノゲンHT 静注用1g「JB」**Fibrinogen HT i.v.1g “JB”**

剤形	注射剤
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	1 瓶中 凝固性たん白質 1g
一般名	和名：乾燥人フィブリノゲン 洋名：Freeze-dried human fibrinogen
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：2015年3月11日（販売名変更に係る代替新規承認） 薬価基準収載年月日：1987年4月30日 発売年月日：1987年6月 1993年12月27日（献血由来品）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室 TEL：0120-853-560 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、弊機構休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di/

本IFは2022年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://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、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>）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 PMDA 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、PMDA 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 PMDA 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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	6	1. 効能又は効果	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	7	2. 用法及び用量	14
		3. 臨床成績	15
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	8	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 一般名	8	2. 薬理作用	18
3. 構造式又は示性式	8		
4. 分子式及び分子量	9	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	9	1. 血中濃度の推移・測定法	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	2. 薬物速度論的パラメータ	20
7. CAS 登録番号	9	3. 吸収	21
		4. 分布	21
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	21
1. 物理化学的性質	10	6. 排泄	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	7. トランスポーターに関する情報	22
3. 有効成分の確認試験法	10	8. 透析等による除去率	22
4. 有効成分の定量法	10		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	23
1. 剤形	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
2. 製剤の組成	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
3. 注射剤の調製法	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	12	5. 慎重投与内容とその理由	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
6. 溶解後の安定性	12	7. 相互作用	25
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	8. 副作用	26
8. 生物学的試験法	13	9. 高齢者への投与	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	11. 小児等への投与	27
11. 力価	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	13. 過量投与	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	14. 適用上の注意	27
14. その他	13		

15. その他の注意	28
16. その他	28

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	29
2. 毒性試験	29

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	31
2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	32
8. 同一成分・同効薬	32
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
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	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	33
17. 保険給付上の注意	33

X I. 文献

1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35

X III. 備考

その他の関連資料	36
----------	----

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

フィブリノゲンは正常人血漿中に 200~400mg/dL 存在し、組織が損傷した場合に血小板の傷口への粘着に引き続いて血液のゲル化を起こし生体の防御・止血機能を果たす重要な血漿成分である。従って、フィブリノゲンの低下は出血傾向を来し生命の危険をも引き起こす。このフィブリノゲンの低下に対しては、従来、非加熱製剤が使用されていたが、当機構では、1985 年からフィブリノゲンに対するウイルス不活化のための加熱処理の検討を開始し、1987 年 4 月に 60℃、96 時間の乾燥加熱処理の導入の承認を取得し発売した。しかしながら、この処理法は、肝炎ウイルス（B 型及び C 型）に対しては十分な処理法ではなかった。1985 年、ニューヨーク血液センターにおいてリン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート 80 処理（SD 処理）によるウイルス不活化法が開発され、この SD 処理が B 型及び C 型肝炎ウイルス不活化処理法として優れていることが明らかとなった。そこで、本剤についても従来の加熱処理に加えて SD 処理を製造工程に導入し、1993 年 7 月に製造方法一部変更承認申請を行い、1994 年 8 月に SD 処理加熱製剤（凍結乾燥後の加熱処理時間の 72 時間への変更を併せて実施）の承認を取得した。その後、2004 年 5 月にウイルス除去膜（平均孔径：35nm）によるろ過処理工程導入に係る承認を取得した。さらに、2012 年 10 月には製造方法の一部変更〔ウイルス除去膜の平均孔径を 35nm から 19nm へ変更及び凍結乾燥後の加熱処理温度を 60℃から 80℃へ変更〕に係る承認を取得した。

なお、本剤は 1990 年 11 月に臨時的再評価指定を受け、先天性低フィブリノゲン血症の患者を対象とした臨床試験を実施した。臨床試験結果をふまえて本剤の有用性について審議され、1998 年 3 月に再評価結果が通知され効能・効果（先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向）、用法・用量が変更された。

また、本剤は、医療事故防止を図るため販売名変更に係る代替新規承認を 2008 年 10 月に取得し、販売名を「フィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」」に変更した。さらに、販売名の屋号を日本血液製剤機構（Japan Blood Products Organization）の略称である「JB」に変更するため、販売名変更に係る代替新規承認を 2015 年 3 月に取得し、販売名を「フィブリノゲン HT 静注用 1g 「JB」」に変更している。

その後、日本産科婦人科学会より、フィブリノゲン製剤における「産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善」の効能・効果の要望が、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集に対して提出された。2020 年 2 月開催の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）にて、その要望は医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、当機構に対して開発要請が出された。2021 年 8 月開催の検討会議にて、要望された効能・効果は「産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」とすることが適切であり、本要望内容は医学薬学上公知であるとの判断が了承された。また、同年 9 月開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、事前評価が行われ、公知申請を行っても差し支えないとされた。検討会議及び薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会では、心臓血管外科手術への適応に関する今後の取扱いについても併せて検討され、学会が行う調査によって医療現場で適正使用することができるとの判断が得られた後に、供給量の観点も踏まえた上で、使用を可能とするよう手続きを進めることとされた。以上より、

当面、効能・効果を「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」として取り扱うこととされ、この効能・効果及び用法・用量を追加するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（公知申請）を行い、2022年3月に承認を取得した。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 低フィブリノゲン血症に対する補充療法剤で、血漿中のフィブリノゲン濃度を高めることにより重篤な出血を阻止する。
- (2) 本剤は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し、更にHBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査を行った献血者の血漿を原料としている。また、各種病原ウイルスの不活化・除去を目的とし、リン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜（平均孔径：19nm）によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、72時間の加熱処理を施している。更に最終製剤についてもHBV、HCV、HIV、ヒトパルボウイルスB19、HAV及びHEVについて核酸増幅検査を実施し、ウイルスの核酸が検出されないことを確認している。ただし、以上のような安全対策を講じても、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照）
- (3) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用としてアナフィラキシーショック、血栓塞栓症を起こすことがある。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「8. (2) 重大な副作用と初期症状」を参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

フィブリノゲン HT 静注用 1g 「JB」

(2) 洋名：

Fibrinogen HT I.V.1g “JB”

(3) 名称の由来：

加熱処理したフィブリノゲン製剤の意味。

Fibrinogen : fibrinogen (フィブリノゲン)

HT : heat treated (加熱処理)

2.一般名

(1) 和名 (命名法)：

乾燥人フィブリノゲン (生物学的製剤基準)

(2) 洋名 (命名法)：

Freeze-dried human fibrinogen

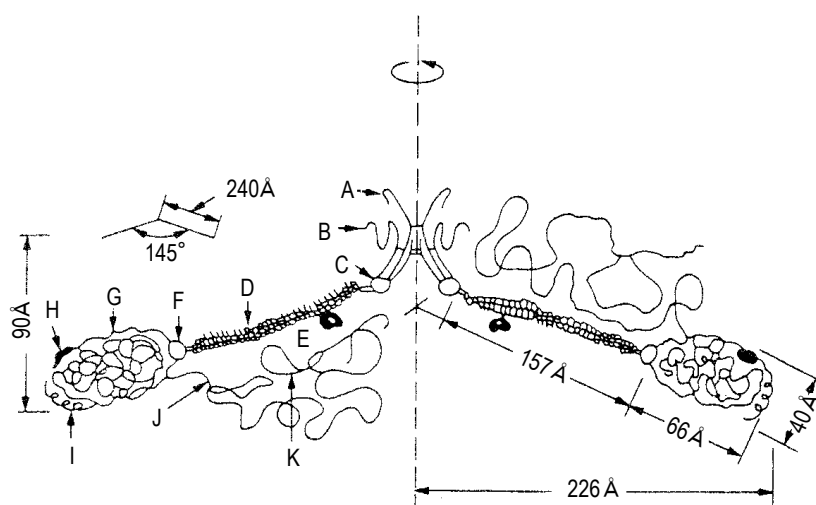
(3) ステム：

該当しない

3.構造式又は示性式

<参考>フィブリノゲンの構造 (Doolittle) ¹⁾

細長い結節状の分子で 600~700Å の長さを持ち、3 対の異なるポリペプチド鎖から成る。



A、B：フィブリノペプチドA及びB、C：最初のCys～Cys、D：ヘリックス部位、E： γ 鎖についている糖鎖、F：2番目のCys～Cys、G：フラグメントDに相当する、H： β 鎖についた糖鎖、I： γ 鎖のCOOH末端（XⅢ因子の作用部位を含む）、J：プラスミンで非常に分解されやすい部位（ α 鎖中のXⅢ因子作用部位を含む）、K： α 鎖のCOOH末端部位。

4.分子式及び分子量²⁾

分子量：330,000～400,000（約340,000）

5.化学名（命名法）

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

GB-0999（治験成分記号）

Factor I

coagulation factor I

線維素原

7.CAS登録番号

9001-32-5（Fibrinogen）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

該当資料なし

(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：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値^{2,3)}：

沈降定数 (S_{20}^{ω}) 7.63～7.90

固有粘度 (η) 0.25

摩擦係数 (f/f_0) 2.34

等電点 (pI) 5.5

吸光係数 E 15～16

糖含量 (%) 3～4

易動度 (β_2) 2.1

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

該当資料なし

4.有効成分の定量法

◎ 凝固性たん白質含量

生物学的製剤基準一般試験法のたん白窒素定量法を準用して凝固性たん白質量を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

区別：注射剤（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

規格：1 瓶中凝固性たん白質 1g を含有（ガラス瓶入り）

性状：白色の凍結乾燥粉末。本剤を添付溶剤で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

pH*	6.0～7.3
浸透圧比*	約 0.7（生理食塩液に対する比）

※本剤 1 瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

無（真空）

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された乾燥人フィブリノゲン製剤で、下記の成分を含有する。

有効成分 〔1 瓶中〕	凝固性たん白質	1g
添加物 〔1 瓶中〕	クエン酸ナトリウム水和物	536mg
	L-アルギニン塩酸塩	711mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
備考	凝固性たん白質は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)	

(2) 添加物：

上記（1）項参照

(3) 電解質の濃度：

<参考>

(単位：mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
114.1	0.0	72.6

- ・ 1 ロットの实測データ
- ・ 実測値はロット間で変動する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

日局 注射用水 50mL 添付

(5) その他：

該当しない

3.注射剤の調製法

添付溶剤で溶解する。一度溶解したものは1時間以内に使用すること。(他に注意事項あり。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照)「XⅢ. 備考」欄の「フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」の溶解法及び溶解移注針の使い方」を参照すること。

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

試験名	試験条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	11℃±1℃	39 ヶ月 (0、3、6、9、12、18、 24、30、36、39 ヶ月)	全ての試験項目*1の規格に適合した。
加速試験	25℃±1℃	6 ヶ月 (0、2、4、6 ヶ月)	全ての試験項目*2の規格に適合した。

*1 試験項目：性状、含湿度試験、溶解性試験、pH 試験、凝固性たん白質含量及び純度試験、無菌試験、発熱試験、力価試験、浸透圧比、不溶性異物検査。

なお無菌試験、発熱試験、浸透圧比は、試験開始時と39 ヶ月に実施した。

*2 試験項目：性状、含湿度試験、溶解性試験、pH 試験、凝固性たん白質含量及び純度試験、無菌試験、発熱試験、力価試験、浸透圧比、不溶性異物検査。

なお、無菌試験、発熱試験、浸透圧比は試験開始時と最終月(6 ヶ月)のみ実施。

6.溶解後の安定性

<参考>

本剤を添付の日局 注射用水 50mL で溶解し、25℃、24 時間保存した結果は下表のとおりであった。

試験項目	規格	保存期間	
		溶解直後	24 時間
性状	ほとんど無色でわずかに混濁した液剤	ほとんど無色でわずかに混濁した液剤	ほとんど無色でわずかに混濁した液剤
pH	6.0~7.3	7.07	7.06
力価	60 秒以内	45 秒	45 秒

(注意) 一度溶解したものは1時間以内に使用し、残液は使用しないこと。

- ・1 ロットの試験結果
- ・実測値はロット間で変動する。

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

他の製剤と混注しないこと。本剤をデキストラン製剤と混合すると複合物の沈殿を生じるので⁴⁾、各種デキストラン製剤の輸注に用いる輸液セットの共用は避けること。

8.生物学的試験法

生物学的製剤基準一般試験法の無菌試験法、発熱試験法を準用して試験する。

9.製剤中の有効成分の確認試験法

該当資料なし

10.製剤中の有効成分の定量法

◎凝固性たん白質含量

生物学的製剤基準一般試験法のたん白窒素定量法を準用して凝固性たん白質量を測定する。

◎力価試験

生物学的製剤基準「乾燥人フィブリノゲン」の力価試験法により試験する。

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

他の血漿たん白

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

※「XⅢ. 備考」その他の関連資料「フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」の溶解法及び溶解移注針の使い方」の項を参照

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向
- (2) 産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

<効能・効果に関連する使用上の注意>

<後天性低フィブリノゲン血症>

- ・ 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が 150mg/dL を下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。
- ・ 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。
- ・ 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

<解説>

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）及び薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、公表論文等から確認された本剤の有効性が期待される患者集団は、血中フィブリノゲン値が 150mg/dL 未満の症例であることから、効能・効果に関連する使用上の注意に、以下を注意喚起することが適切とされた。

- ・ 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定すること。
 - ・ 本剤は、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。
- また、本剤の使用にあたっての留意事項として、後天性低フィブリノゲン血症患者に対する投与の適否や投与開始時期については、添付文書の記載に加え、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考としつつ、適切に判断することとされた⁵⁾。
- これらを踏まえ、事前評価通知⁶⁾に基づき、効能・効果に関連する使用上の注意に追記した。

2. 用法及び用量

<先天性低フィブリノゲン血症>

注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常 1 回 3g を用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

<後天性低フィブリノゲン血症>

注射用水に溶解し、1 回 3g を静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

<効能共通>

- ・ 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進又は血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。

〈後天性低フィブリノゲン血症〉

- ・ 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。

なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

〈解説〉

〈効能共通〉

米国医師会編纂の「Drug Evaluation (1971年版)」の記載を参考として1983年に設定された。

〈後天性低フィブリノゲン血症〉

検討会議及び薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、本剤を後天性低フィブリノゲン血症に用いる場合であって、投与後に低フィブリノゲン血症が改善しない場合には追加の投与を検討することができることとされた。ただし、追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与することがないよう注意することとされた⁵⁾。

これらを踏まえ、事前評価通知⁶⁾に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意に追記した。

〈参考〉

フィブリノゲン製剤の推奨用量は次の式で求められる。

$$\text{用量 (g)} = \text{目標レベルと現状レベルとの差 (g/L)} \times \text{血漿体積} [\text{血漿体積} = 0.07 \times (1 - \text{ヘマトクリット値}) \times \text{体重 (kg)}] \text{ } ^7)$$

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：

先天性低フィブリノゲン血症患者5症例において認められた出血のエピソード44回に対する止血効果は著効43回、有効1回であった⁸⁾。

(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

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⁸⁾：

目的	先天性低フィブリノゲン血症患者に対する加熱フィブリノゲン製剤（SD 処理＋加熱）の止血効果ならびに安全性を検討
対象	血漿フィブリノゲン量が 100mg/dL 以下の先天性低フィブリノゲン血症で出血時及び手術時の患者 5 例を対象とした（年齢 16～29 歳、体重 46～66kg、性別は男 1 例、女 4 例）。
試験方法	一般臨床試験
試験期間	1991 年 12 月～1993 年 4 月
投与方法	被験薬 1 バイアルを添付の注射用水 50mL に溶解し、1 回 3 バイアルを緩徐に点滴静注した。なお、年齢、症状により適宜増減した。 投与回数は 1～12 回、投与 1 回当たりの平均投与量は、1.6g～6.0g であった。
評価基準	<p>1) 止血効果 本剤投与を行った全ての出血に対し、その都度の止血効果を「著効、有効、やや有効、無効、悪化」の 5 段階で判定した。</p> <p>2) 全般改善度 初回投与後約 12 ヶ月間の止血効果の推移を総合的に考慮し、「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の 5 段階で評価した。</p> <p>3) 安全度 初回投与後約 12 ヶ月間の副作用発現の有無、内容、及びその程度を考慮し「安全性に問題なし」、「安全性に問題あり」、「安全性に極めて問題あり」の 3 段階で評価した。</p> <p>4) 有用度 全般改善度と安全度を総合的に考慮し「極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、無用、禁使用」の 6 段階で評価した。</p>
試験結果	<p>1) 止血効果 出血エピソード毎の止血効果は著効 43 回、有効 1 回であった。筋肉内出血で有効であった以外は全て著効であった。</p> <p>2) 全般改善度 全観察期間中における止血効果の推移を総合的に判定した全般改善度は全て著明改善であった。</p> <p>3) 安全度 全観察期間を通じて全 5 例に副作用は認められず、安全度は全て極めて安全であった。 一般血液検査及び血液生化学検査の全ての項目で異常変動は認められなかった。ウイルス検査（HBs 抗原、抗 HBs 抗体、抗 HBc 抗体及び抗 HIV 抗体の推移）のいずれの項目においても陽転化した症例は認められなかった。</p> <p>4) 有用度 全般改善度と安全度より判定した有用度は全て極めて有用であった。</p>

(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）：

該当資料なし

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

新鮮凍結血漿

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：組織損傷部位

作用機序：フィブリノゲンはたん白分解酵素トロンビンに対する基質として働き、トロンビンの作用を受けてフィブリノペプチドを遊離し、フィブリン（フィブリン・モノマー）に変わる。このフィブリン・モノマーが更にポリマーとなり、XIII因子、 Ca^{2+} の存在下でフィブリン塊を作り血液凝固を促進させる^{3,9)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

① 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）による検討

本剤を補充したフィブリノゲン欠乏血漿のAPTT測定結果を図1に示す。フィブリノゲン欠乏血漿のみのAPTTは100秒以上であるのに対し、本剤ではフィブリノゲン（凝固性たん白質）の補充量が増加するにつれてAPTTの短縮が観察され、30mg/dL以上の補充によって、正常域に移行することが認められた。

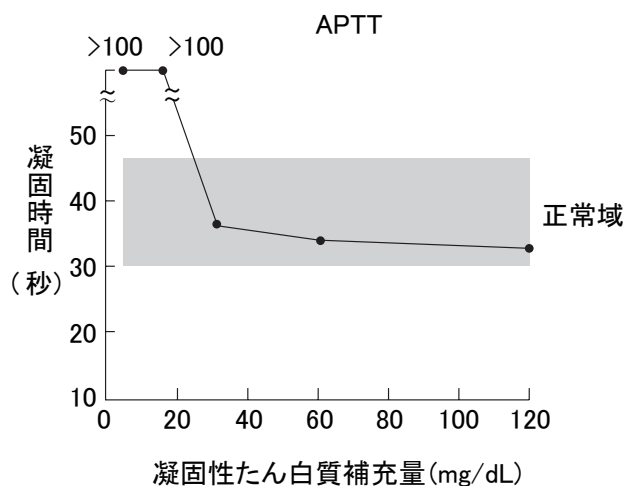


図1 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) における本剤の補正効果

② プロトロンビン時間 (PT)

本剤を補充したフィブリノゲン欠乏血漿の PT 測定結果を図 2 に示す。フィブリノゲン欠乏血漿のみの PT は 100 秒以上であるのに対し、本剤では凝固性たん白質補充量の増加につれて PT の短縮が観察され、60mg/dL 以上の補充によって、正常域に移行することが認められた。

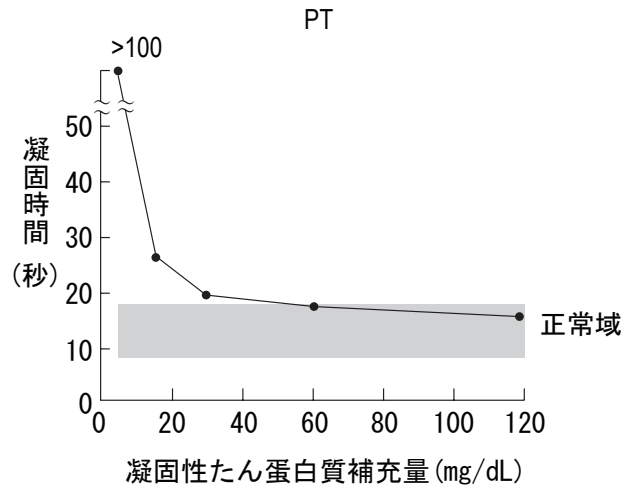


図2 プロトロンビン時間(PT)における本剤の補正効果

(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：

〈先天性低フィブリノゲン血症〉

止血に必要なフィブリノゲン濃度：60～100mg/dL¹⁰⁾

(2) 最高血中濃度到達時間：

直接静脈内に投与するため、投与直後に最高血中濃度に達する。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

先天性低フィブリノゲン血症患者（5例のうち帝王切開時に投与した1例を除く4例）における本剤3g投与終了時の血中濃度：159～325mg/dL⁸⁾

(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

〈参考〉

先天性低フィブリノゲン血症患者3例における本剤6g^(注)投与後の血中半減期

$t_{1/2} = 3.3 \sim 4.2$ 日⁸⁾

(注) 先天性低フィブリノゲン血症における本剤の承認用量は、通常1回3gである。

(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 :

該当しない

3.吸収

該当しない (本剤は静注用製剤である)

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

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7.トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8.透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤は、貴重な人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・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

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. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 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。〕
- (2) 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)(2)血液凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢの投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある^{11~13)}。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある¹⁴⁾。

本剤の製造工程には、ウイルスの不活化・除去に効果のある複数の工程を導入しているが、本剤からの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。

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、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、免疫不全患者、免疫抑制状態の患者、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を起こす可能性が否定できない。このことから平成

8年11月11日付旧厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき全ての血漿分画製剤の使用上の注意にヒトパルボウイルス B19 の記載を追加した¹⁵⁾。

6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

(1) 本剤の原材料となる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、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。更に、HBV、HCV 及び HIV 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。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分から人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル (TNBP) /ポリソルベート 80 処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、72 時間の加熱処理を施しているが、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) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2) 先天性低フィブリノゲン血症における本剤の使用は、フィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。

<解説>

患者への説明：特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族等に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている (平成 15 年 5 月 15 日付厚生労働省医薬局長通知)。

- (1) 1) 本剤は、原料血漿のスクリーニング、製造工程でのウイルス不活化・除去処理等を行っているが、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り、感染の可能性を否定できないことから、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。

<参考>

製造工程のウイルス不活化・除去能を評価するために、GLP 適合施設である第三者研究機関において、ウイルスクリアランス試験を実施している。また、本剤についての感染症関連検査の実施状況は次のとおり。

本剤の感染症関連検査の実施状況（2022年3月現在）

検査項目		日本赤十字社にて実施	当機構にて実施	
		原料血漿 (献血血液)	原料プール血漿	最終製品
肝機能	ALT	○		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○		
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○	○	
HBV	HBs 抗原	○	○	
	抗 HBc 抗体	○ ^{注2)}		
	HBV-DNA ^{注1)}	○	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○	○	
	HCV-RNA ^{注1)}	○	○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○	○	
	HIV-RNA ^{注1)}	○	○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19 抗原	○		
	B19-DNA ^{注1)}			○
HAV	HAV-RNA ^{注1)}			○
HEV	HEV-RNA ^{注1)}			○

注1) 核酸増幅検査 (NAT) により実施

注2) 抗 HBc 抗体 1.0 未満または抗 HBs 抗体 200mIU/mL 以上のとき「適合」

2) 製造工程においてウイルス不活化・除去処理を施しているものの、肝炎ウイルス感染のリスクを完全に否定できないことから他の SD 処理（リン酸トリ-n-ブチル (TNBP)/ポリソルベート 80 処理）製剤の血液凝固第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤と同様の記載をしている。

3) 血漿分画製剤の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 等の伝播リスクを完全には排除できないことから、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。

(2) 先天性低フィブリノゲン血症患者でフィブリノゲン値が著しく低下している場合にその是正を目的として投与される薬剤であることから設定している。

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：

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **アナフィラキシーショック**（頻度不明）：本剤の投与によりアナフィラキシーショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **血栓塞栓症**（頻度不明）：血栓塞栓症（深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等）があらわれることがあるので、血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能（プロトロンビン時間等）等の血液検査を行うなど、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。

(3) その他の副作用：

種類	頻度	頻度不明
過敏症		悪寒、発熱

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- ・アナフィラキシーショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ・過敏症として、悪寒、発熱を起こすことがある。

9.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

高齢者に対する一般的注意として設定した。

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。〕

<解説>

一般に、ヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には次のような重篤な症状を招く可能性があることから、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載している。（「慎重投与」(1) (2) の解説を参照）

・妊婦	流産、胎児水腫、胎児死亡を起こすことがある。
・溶血性、失血性貧血の患者	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。
・免疫不全患者、免疫抑制状態の患者	持続性の貧血を起こすことがある。

11.小児等への投与

該当しない

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：

ろ過網の目の小さな輸血セット（生物学的製剤基準通則 44 に規定する輸血用器具：人全血液等の血液製剤の輸血に相当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1 回限りの使用で使い捨てるもの）を用いて投与すること。

(2) 投与時：

- 1) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。
- 2) 一度溶解したものは 1 時間以内に使用すること。
- 3) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため）。
- 4) 他の製剤と混注しないこと。本剤をデキストラン製剤と混合すると複合物の沈殿を生じるので、各種デキストラン製剤の輸注に用いる輸液セットの共用は避けること。
- 5) 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後に点滴静注することが望ましい。

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：

イヌを用いて一般薬理試験を行った。

(1) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

one shot 静注により、血圧降下、呼吸数及び大腿動脈血流量の一過性増加が観察された。一方、点滴静注した場合には大腿動脈血流量がわずかに増加したが、血圧及び呼吸数に変化は認められなかった。

(2) 血液凝固線溶系に及ぼす影響

血漿中のフィブリノゲン量の増加に伴う血餅最大弾性度の増加及びユーグロブリン溶解時間の延長が認められた。

以上の結果は、従来品について得られている結果とほぼ同様であり、SD 処理に伴う新たな薬理作用の発現はないものと考えられた。

(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：

急性毒性

1) マウス、ラットにおける急性毒性試験

本剤のマウス、ラットにおける急性毒性試験を、最高 1,000mg/kg の用量で静脈内投与にて検討した。その結果、LD₅₀ 値はマウス雌で 900mg/kg でありマウス雄及びラットでは 1,000mg/kg 以上であった。死亡率は Vehicle 群で最も高く、死亡は投与中又は投与直後にみられた。生存例の毒性症状は Vehicle 群及び 1,000mg/kg を中心にみられ、投与後短時間で回復する一過性のものであった。病理学検査では、本剤投与に起因すると思われる病変はみられなかった。

以上の結果より、マウス、ラットともに、本剤投与による特異的と思われる変化は認められず、毒性の多くは製剤中の安定剤クエン酸ナトリウムに起因するものと判断された。

2) カニクイザルにおける急性毒性試験

本剤のカニクイザルにおける急性毒性試験を、最高 1,000mg/kg の用量で静脈内投与にて検討した。その結果、死亡例はなく LD₅₀ 値は 1,000mg/kg 以上と推定され

た。凝固線溶系検査では、主剤のフィブリノゲンの大量負荷に起因すると思われるフィブリノゲン量及び FDP 量の増加が認められた。

以上の結果より、本剤はカニクイザルに対して低毒性であり、SD 処理に伴う新たな毒性の発現はないものと判断された。

動物種	投 与 経 路 (投与速度)	LD ₅₀ (mg/kg)	
		♂	♀
マウス	静脈内 (約 0.25mL/min)	> 1,000mg/kg	900mg/kg
ラット	静脈内 (約 1mL/min)	> 1,000mg/kg	> 1,000mg/kg
カニクイザル	静脈内 (約 2mL/min)	> 1,000mg/kg	

(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：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：特定生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：凝固性たん白質 生物由来成分

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定合格の日から3年間（生物学的製剤基準及び安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

凍結を避け10℃以下に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

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、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

未使用の血漿分画製剤は通常、非感染性廃棄物として扱うが、使用済みの製剤については形状、排出場所、感染性の種類によって感染性廃棄物扱いになるので、環境省作成の「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」に従い取り扱うこと。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り

(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

フィブリノゲン HT 静注用 1g 「JB」：1 瓶

溶剤（日局注射用水 50mL）添付

溶解移注針・通気針 付

7.容器の材質

バイアル：無色透明の軟質ガラス（日局一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合）

ゴム栓：塩素化ブチル系ラバー（日局一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合）

アルミキャップ部：アルミ

キャップ：ポリプロピレン

ラベル：ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：

該当しない

同効薬：

該当しない

9.国際誕生年月日

該当しない

10.製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2015年3月11日（販売名変更に係る代替新規承認）

承認番号：22700AMX00621000

注)旧販売名：フィブリノゲンHT 静注用 1g「ベネシス」 承認年月日：2008年10月14日

11.薬価基準収載年月日

1987年4月30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

(1) 効能・効果、用法・用量の変更：1998年3月12日（再評価結果をふまえた変更）

効能・効果：先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向

用法・用量：注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(2) 効能・効果、用法・用量の追加：2022年3月28日（後天性低フィブリノゲン血症）

効能・効果：産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

用法・用量：注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(再評価)

再評価結果通知年月日：1998年3月12日（医薬発第215号）

製造承認事項の一部を変更すれば薬事法第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結果を得た。

14.再審査期間

該当しない

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	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード （統一名レセプトコード）
フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」	1115758040102	6343411X1015	621157504 (646340028)

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Doolittle RF. : Horiz Biochem Biophys. 1977 ; 3 : 164-191
- 2) 福武勝博 他編 : 血液凝固－止血と血栓・上 1982 ; 124
- 3) 河合 忠 : 血漿蛋白－その基礎と臨床, 医学書院 1977 ; 240-243
- 4) Ricketts CR. : Nature. 1952 ; 169 : 970
- 5) 令和3年9月6日付け薬生薬審発 0906 第6号・薬生安発 0906 第20号・薬生血発 0906 第1号「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に当たっての留意事項について」
- 6) 令和3年9月6日付け薬生薬審発 0906 第2号・薬生安発 0906 第16号「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」
- 7) Bolton-Maggs P.H.B. : Haemophilia. 2004 ; 10(5) : 593-628
- 8) 真木正博 他 : 基礎と臨床 1993 ; 27(9) : 3803-3814
- 9) 小西和彦、高木尚 : 新版日本血液学全書 1979 ; 11 : 261-296
- 10) 長江千愛、瀧正志 : 血栓止血誌 2010 ; 21(3) : 297-300
- 11) Santagostino E et al. : Lancet. 1994 ; 343 : 798
- 12) Yee TT et al. : Br J Haematol. 1996 ; 93 : 457-459
- 13) Mosquet B et al. : Therapie. 1994 ; 49 : 471-472
- 14) Saldanha J et al. : Br J Haematol. 1996 ; 93 : 714-719
- 15) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No.141 1997 ; 7-9

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

輸出は行っていない。

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) 小児等への投与に関する情報

該当しない

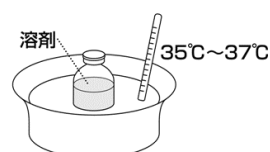
XIII. 備考

その他の関連資料

フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」の溶解法及び溶解移注針の使い方

1. 本剤のバイアル内は陰圧となっています。それは溶解に際し、凍結乾燥たん白塊の全体にすばやく水が行きわたって溶解を速くするためです。
2. 本剤の溶解は添付の溶剤を用い、陰圧の取扱いに十分注意しないと溶解が困難となります。

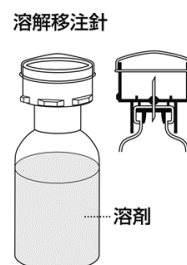
- ① フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」(以下フィブリノゲン HT と略す) に添付の溶剤瓶を 35℃～37℃ の温湯に 5～10 分間浸して温める。決して 37℃ を超えて加温してはいけません。



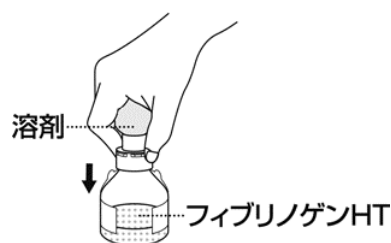
- ② 溶剤瓶を温湯から取り出しフィブリノゲン HT と溶剤の両方の瓶のキャップを除去しゴム栓の表面を消毒する。



- ③ 溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、針を溶剤瓶のゴム栓に真っすぐ根元までさし込む。



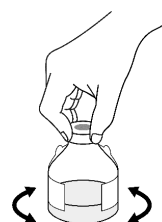
- ④ 保護キャップをはずし、溶剤瓶と溶解移注針を逆さにし、フィブリノゲン HT 瓶のゴム栓中央○印の中心部に真っすぐ根元までさし込む。このときフィブリノゲン HT の瓶内は陰圧であるため、溶剤は引き込まれる。なお、中央○印の中心部に針が差し込まれていないと溶剤全量がフィブリノゲン HT 瓶に引き込まれないことがあるので注意すること。



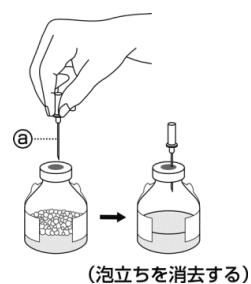
- ⑤ 溶剤がフィブリノゲン HT 瓶内に移り、溶剤瓶が空になればフィブリノゲン HT 瓶から溶解移注針と溶剤瓶とを一緒に抜き取る。



- ⑥ 直ちにフィブリノゲン HT 瓶をゆるやかに振って凍結乾燥たん白塊全体に溶剤を十分なじませた後、フィブリノゲン HT 瓶を泡立てないように注意してゆるやかに振り完全に溶解させる。



- ⑦ 添付の通気針[Ⓐ]を使ってフィブリノゲン HT 瓶を平圧に戻す。



- ⑧ 完全に溶解が終わってからフィブリノゲン HT 瓶に輸血セットの瓶針[Ⓐ]をさし込む。フィブリノゲン HT 瓶を適当な高さに吊りさげ、静注針[Ⓒ]を患者の静脈へ刺入する。

