

貯 法：10℃以下に凍結を避けて保存

有効期間：2年

血漿分画製剤(生体組織接着剤)

特定生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}ボルヒール[®]組織接着用

献血

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

BOLHEAL Tissue Sealant

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22100AMX01038 |
| 販売開始 | 1991年11月 |

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。有効成分及び添加剤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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又は牛肺を原料とする薬剤（アプロチニン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 以下の薬剤による治療を受けている患者 [10.1 参照]
 - ・凝固促進剤（蛇毒製剤）
 - ・抗線溶剤

3. 組成・性状

3.1 組成

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。

| 販売名・規格 | | ボルヒール組織接着用 | | | | |
|--------------------------|-------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 0.5mL 製剤 | 1mL 製剤 | 2mL 製剤 | 3mL 製剤 | 5mL 製剤 |
| フィブリノゲン凍結乾燥粉末 (バイアル1) | 有効成分 人フィブリノゲン | 40mg | 80mg | 160mg | 240mg | 400mg |
| | 人血液凝固第Ⅲ因子 | 37.5 単位 ^{注1)} | 75 単位 | 150 単位 | 225 単位 | 375 単位 |
| | 添加剤 | 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 | | | | |
| フィブリノゲン溶解液 (バイアル2) | 有効成分 局外規アプロチニン液 | 500 KIE ^{注2)} | 1,000 KIE | 2,000 KIE | 3,000 KIE | 5,000 KIE |
| | 添加剤 | クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム | | | | |
| トロンビン凍結乾燥粉末 (バイアル3) | 有効成分 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 |
| | 添加剤 | クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム | | | | |
| トロンビン溶解液 (バイアル4) | 有効成分 日本薬局方塩化カルシウム水和物 | 2.95 mg | 5.9 mg | 11.8 mg | 17.7 mg | 29.5 mg |

本剤の有効成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第Ⅲ因子、日本薬局方トロンビン及び添加剤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。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Ⅲ因子、日本薬局方トロンビン及び添加剤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Ⅲ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。

3.2 製剤の性状

| | 色、形状 | 溶解時の色、形状 |
|--------------------------|---------------|---------------------|
| フィブリノゲン凍結乾燥粉末 (バイアル1) | 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 |
| フィブリノゲン溶解液 (バイアル2) | 無色澄明の液 | — |
| トロンビン凍結乾燥粉末 (バイアル3) | 白色の凍結乾燥粉末 | 無色澄明の液 |
| トロンビン溶解液 (バイアル4) | 無色澄明の液 | — |

4. 効能・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り。）

6. 用法・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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤の構成成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第Ⅲ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Ⅲ因子を含む）には65℃、144時間、トロンビンには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。

8.2.1 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。[9.1.2、9.1.3、9.5参照]

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

8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・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。

- 8.3 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。
- 8.4 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 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、DIC状態を悪化させるおそれがある。
- 9.1.2 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。[8.2.1参照]
- 9.1.3 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。[8.2.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重篤な肝障害が考えられる病態を有する患者
血管内への流入により、血栓を形成するおそれがある。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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。[8.2.1参照]
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等
低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 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 ヘモコアグラージェ (レプテチャーゼ) 抗線溶剤 トランキサミン酸 (トランサミン)等 [2.2参照] | 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。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック (0.1%未満)
- 11.2 その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------|--------|
| 消化器 | 嘔吐 |
| 精神神経系 | 頭痛 |
| その他 | 過敏症、発熱 |

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製時の注意
- 14.1.1 本剤の調製は「使用方法説明書」に従って行うこと。
- 14.1.2 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。
- 14.1.3 一度溶解したものは時間において再使用しないこと。

14.2 薬剤適用時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 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。
- 14.2.3 本剤の過量使用は避けること。

16. 薬物動態

16.2 吸収

本剤で作製したフィブリンゲルをラット皮下及び腹腔内に挿入した場合、7日目までに50~60%のフィブリンが吸収された¹⁾。

16.5 排泄

¹²⁵I標識フィブリノゲンを含む本剤をラット胃あるいは筋肉に塗布したところ、塗布部の放射能は主に尿を介して排泄され、3日目に1/2となり、7日目までにはほとんど消失した¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験

手術症例389例を対象に、縫合部位に本剤を適用し有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験において、有効性解析対象382例の成績の概要は下記の通りであった。

| 診療科名 | 有効率 ^{注)} (%) |
|----------|-----------------------|
| 消化器・一般外科 | |
| 消化管吻合部補強 | 90.8 (138/152) |
| 組織閉鎖 | 79.5 (62/78) |
| 組織接合 | 100.0 (2/2) |
| 心臓・血管外科 | 93.8 (75/80) |
| 肺外科 | 69.2 (27/39) |
| 脳神経外科 | 100.0 (25/25) |
| 微小血管外科 | 100.0 (12/12) |
| 産婦人科 | 100.0 (16/16) |

注)有効以上の割合。消化器・一般外科(部位数/部位数)を除き、例数/例数。

副作用は389例中2例(0.5%)に発熱が認められた^{2),3)}。

18. 薬効薬理

18.1 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Ⅲ因子はトロンビンにより活性化され、フィブリンを尿素不溶性の安定化フィブリン塊とし、組織の接着・閉鎖が行われる。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⁴⁾。

20. 取扱い上の注意

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。

22. 包装

- 0.5mL製剤：4バイアル1組、
調製器セット(移注針・抜き取りセット)添付
- 1mL製剤：4バイアル1組、
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：4バイアル1組、
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：4バイアル1組、
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：4バイアル1組、
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

23. 主要文献

- 1) 松井 元 ほか：基礎と臨床 1989；23(10)3775-3780
- 2) 社内資料：試験成績(承認年月日1991年3月4日
申請資料概要 ト 4.)
- 3) 片倉隆一 ほか：基礎と臨床 1989；23(12)4679-4683
- 4) 中村紀夫 ほか：臨床外科 1985；40(1)161-166

24. 文献請求先及び問い合わせ先

一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1
電話0120-853-560

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号

26.2 販売元

一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区芝浦3-1-1

この製品は献血血液から製造されています。