

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（1998年9月）に準拠して作成

献 血

血漿分画製剤(血液凝固剤)

特定生物由来製品
処方せん医薬品

フィブリノゲンHT 静注用1g「ベネシス」

Fibrinogen HT i.v.1g-BENESIS

剤形	注射剤
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・ 薬価基準収載年月日・ 発売年月日	承認年月日：2008年10月14日（販売名変更に伴う再承認） 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・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	販売：田辺三菱製薬株式会社 製造販売元：株式会社ベネシス
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL FAX

本IFは2010年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下, MR と略す)等にインタビューし, 当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを, 昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し, その記載様式を策定した。そして, 平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし, 薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報, 製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判, 横書きとし, 原則として 9 ポイント以上の字体で記載し, 印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し, 原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが, 本 IF 記載要領は, 平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり, 既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また, 再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ, 記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ, MR へのインタビュー, 自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ, IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として, 開発の経緯, 製剤的特徴, 薬理作用, 臨床成績, 非臨床試験等の項目が挙げられる。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, 当該医薬品の製薬企業の協力のもと, 医療用医薬品添付文書, お知らせ文書, 緊急安全性情報, Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆, 整備する。そのための参考として, 表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量, 効能・効果が記載されている場合があり, その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	5
2. 物理化学的性質	5
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
8. 電解質の濃度	9
9. 混入する可能性のある夾雑物	9
10. 生物学的試験法	9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
12. 製剤中の有効成分の定量法	9
13. 力価	9
14. 容器の材質	9
15. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	15
6. 排泄	15
7. 透析等による除去率	16
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	17
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	20
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21

13. 過量投与	21
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	22
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	23
2. 毒性	23

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	26
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	26
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

XI. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	28
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	29
----------	----

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、当社では、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、加熱安定剤(添加物)の検討及び各種モニターウイルスを用いた加熱処理条件について検討した。その結果、加熱処理でたん白変性や失活を来さない製剤を開発し、1987 年 4 月に承認を取得し発売した。しかしながら、この処理法は、HIV や HTLV-I といった比較的熱に弱いウイルスに対しては効果を示したものの、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申請を行い、1994 年 8 月に SD 処理加熱製剤の承認を取得した。その後、2004 年 5 月ウイルス除去膜(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現在に至っている。

なお、本剤は、1990 年 11 月に臨時の再評価指定を受け、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現行の効能・効果、用法・用量に変更された。

2. 製品の特徴及び有用性

- 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-I 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングし、更に HIV-1, HBV, HCV, HAV 及びヒトパルボウイルス B19 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: 35nm)によるろ過処理, 凍結乾燥の後, 60℃, 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 HIV-1, HBV, HCV, HAV 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査を実施し陰性を確認している。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。
- 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。

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 「ベネシス」
- (2) 洋名：
Fibrinogen HT I.V.1g-BENESIS
- (3) 名称の由来：
一般名に由来

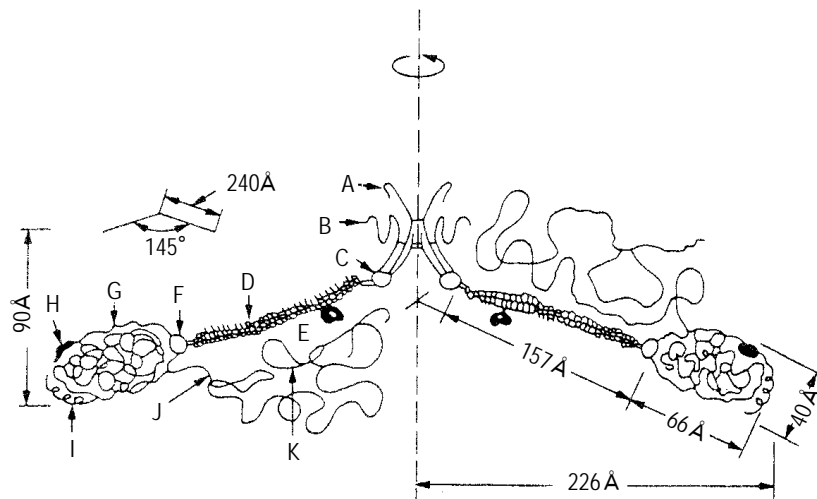
2. 一般名

- (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. 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 ~ 700 Å 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 鎖についている糖鎖, 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. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 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 ~ 7.90S
固有粘度(η)	0.25dL/g
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

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

5. 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 1 g 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) 酸価, ヨウ素価等：

該当しない

(4) 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	588mg
	L-アルギニン塩酸塩	800mg
	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) 添付溶解液の組成及び容量

日局 注射用水 50mL 添付

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-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 「ベネシス」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	冷室保存 (2～8℃)	39 ヶ月 (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 39 ヶ月)	すべての試験項目*1の規格に適合した。
加速試験	25℃±2℃ (湿度：60±5%)	6 ヶ月 (0, 2, 4, 6 ヶ月)	すべての試験項目*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, たん白質含量試験, 凝固性たん白質含量及び純度試験, 異常毒性否定試験, 力価試験, 不溶性異物検査, 瓶内減圧度。なお, たん白質含量試験, 凝固性たん白質含量及び純度試験は, 0, 6, 12, 24, 36 ヶ月に, 含湿度試験, 瓶内減圧度は 1 年毎に実施し, 異常毒性否定試験は, 試験開始時と 36 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, 異常毒性否定試験, 発熱試験, 力価試験, 不溶性異物検査。なお, 異常毒性否定, 発熱試験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

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。

(1 ロットの試験結果)

試験項目	規格	保存期間	
		0 hr	24 hr
性状	ほとんど無色でわずかに混濁した液	ほとんど無色でわずかに混濁した液	ほとんど無色でわずかに混濁した液
pH	6.0～7.3	7.03	7.02
力価	60 秒以内	45 秒	45 秒

(注意)一度溶解したものは 1 時間以内に使用すること。

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. 電解質の濃度

(単位 : mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
101.0	0.0	65.7

- ・ 2 ロットの实测データ (平均値)
- ・ 实测値はロット間で変動する。

9. 混入する可能性のある夾雑物

他の血漿たん白

10. 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, 異常毒性否定試験法, 発熱試験法を準用して試験する。

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

該当資料なし

12. 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。

13. 力価

該当しない

14. 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

15. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向

2. 用法及び用量

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

<解説>

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。

3. 臨床成績

(1) 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⁵⁾。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 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⁵⁾ :

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	1) 止血効果 本剤投与を行ったすべての出血に対し, 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。 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。 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。 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。
試験結果	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すべて著効であった。 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すべて著明改善であった。 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, 安全度はすべ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すべ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。 4) 有用度 全般改善度と安全度より判定した有用度はすべて極めて有用であった。

5) 真木正博 他 : 基礎と臨床 1993;27(9):3803-3814

(5) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 :

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：出血部位

作用機序：静脈内投与により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。その作用機序は、フィブリノゲンが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^{3,6)}。

(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。

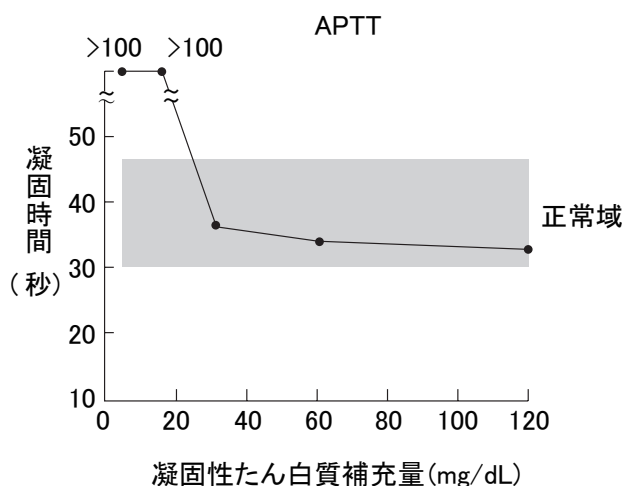


図1 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)における本剤の補正効果

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。

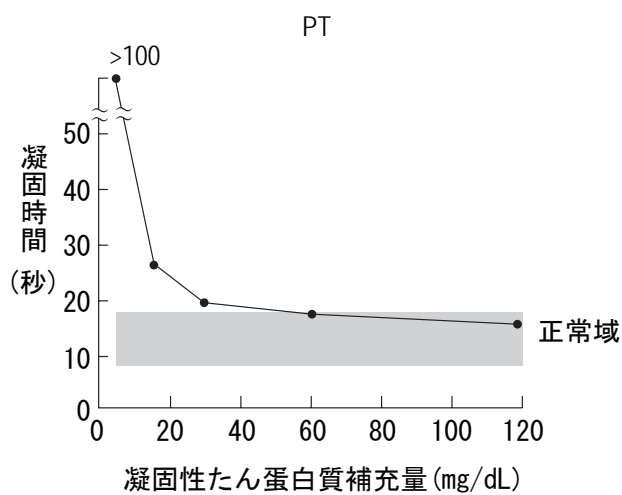


図2 プロトロンビン時間 (PT) における本剤の補正効果

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：

止血に必要なフィブリノゲン濃度：50～100mg/dL

(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) 通常用量での血中濃度：

該当資料なし

<参考>

本剤 6g (6 瓶)^(注)投与終了時の血中濃度及び血中半減期

血中濃度：159～325mg/dL⁵⁾

血中半減期：3.3～4.2 日(平均 3.6 日)

(注)本剤の承認用量は、通常 1 回 3g (3 瓶)である。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数：

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ：

該当しない

(3) 消失速度定数：

$t_{1/2} = 3.3 \sim 4.2$ 日(平均 3.6 日)⁵⁾

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) 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) 胎児への移行性：
該当資料なし
- (3) 乳汁中への移行性：
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：
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. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：
該当資料なし

(2) 血液透析：
該当資料なし

(3) 直接血液灌流：
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)

該当しない

3. 効能・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・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

- | |
|---|
| <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> |
|---|

<解説>

(1)(2)血液凝固因子製剤, アンチトロンビンⅢ等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^{a~c)}。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^{d)}。

ヒトパルボウイルス B19 は, エンベロープ(脂質膜)が無いため有機溶媒/界面活性剤処理での不活化が難しいこと, 熱に強く加熱による不活化は容易ではないこと, ウイルス粒子が直径 18 ~ 26nm と小さく, 膜(フィルター)による除去が困難であることなど, 現在の製造工程での不活化・除去が困難である。

一般に, 人が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 日付厚生省薬務局安全課事務連絡により, 血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載された^{e)}。

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-I 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、プールした試験血漿については、HIV-1, HBV 及び HCV 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, 60℃, 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)本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症で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 20 日付厚生労働省医薬局安全対策課長通知)。

- (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、すべ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除去・不活化能を評価するために、GLP 適合施設である英国の第三者研究機関において、ウイルスプロセスバリデーション試験を実施している。また、献血由来の血漿分画製剤のウイルスマーカー試験の実施状況は次のとおり。

献血由来・血漿分画製剤のウイルスマーカー試験実施状況(2010年7月現在)

試験項目		原料血漿 採取段階	ミニプール血漿	プール血漿	最終製品
肝機能関連	ALT	○			
HTLV-I 関連	抗 HTLV-I 抗体	○		○	
梅毒関連	梅毒関連抗体	○			
HIV 関連	抗 HIV-1/2 抗体	○		○	
	HIV-1・RNA ^{注1)}		○	○	○
HBV 関連	HB _s 抗原	○		○	○
	抗 HB _c 抗体	○			
	HBV・DNA ^{注1)}		○	○	○
HCV 関連	抗 HCV 抗体	○		○	
	HCV・RNA ^{注1)}		○	○	○
HAV 関連	HAV・RNA ^{注1)}		○ ^{注2)}		○
ヒトパルボウイルス B19 関連	B19 抗原	○			
	B19・DNA ^{注1)}		○ ^{注2)}		○

備考)

・ 上記試験項目は、(株)ベネシス又は原料供給元である日本赤十字社で実施。

注1) NAT (核酸増幅検査)により実施。

注2) コンコエイト-HT 及びフィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」用原料血漿について実施。

- 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、すべ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) 本剤の承認された効能・効果は「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」であり、先天性低フィブリノゲン血漿患者でフィブリノゲン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。

1) 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、血中フィブリンゲン濃度、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。

2) その他の副作用：

種類	頻度	頻度不明
過敏症		悪寒, 発熱

(2) 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

(3) 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

(4) 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、人が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. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(1) 調製時：

ろ過網の目の細小な輸血セット(生物学的製剤基準通則 45 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

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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。

2. 毒性

(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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 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)

2. 貯法・保存条件

凍結を避け10℃以下に保存

3. 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。

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

フィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」：1 瓶

溶剤(日局注射用水 50mL)添付
溶解移注針・通気針 付

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

なし

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008年10月14日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22000AMX02345000

9. 薬価基準収載年月日

1987年4月30日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

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。

11. 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。

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6343411X1015

15. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Doolittle, R. F. : Structure and function of fibrinogen. *Horizons Biochem. Biophys.* 1977;3:164-191
- 2) 福武勝博 他編 : 血液凝固－止血と血栓・上, 宇宙堂八木書店 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, C.R.. : *Nature* 1952;169:970
- 5) 真木正博 他 : 基礎と臨床 1993;27(9):3803-3814
- 6) 新版日本血液学全書 11 (出血性素因・基礎), 丸善 1979;.261-296

2. その他の参考文献

- a) Santagostino, E. et al. : *Lancet* 1994;343:798
- b) Yee, T. T. et. al. : *Br. J. Haematol.* 1996;93:457-459
- c) Mosquet, B. et al. : *Therapie* 1994;49:471-472
- d) Saldanha, J. et al. : *Br. J. Haematol.* 1996;93:714-719
- e) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 No.141 1997;7

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

血漿分画製剤であるため輸出は行っていない。

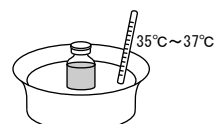
XIII. 備考

その他の関連資料

フィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」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面に瞬間的に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。

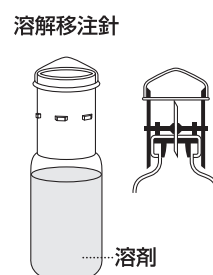
- ① フィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」(以下、フィブリノゲン HT と略す)に添付の溶剤瓶を 35℃～37℃の温湯に 5～10 分間浸して暖める。
決して 37℃を超えて加温してはいけません。



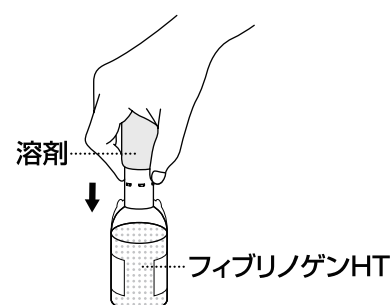
- ② 溶剤瓶を温湯から取り出しフィブリノゲン HT と溶剤の両方の瓶のキャップを除去しゴム栓の表面を消毒する。



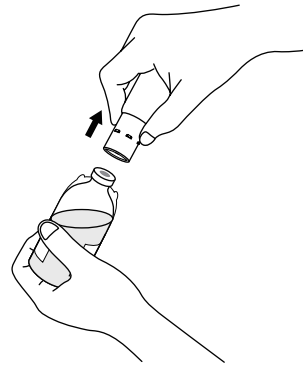
- ③ 溶解移注針の保護キャップのついている側を上にし、針を溶剤瓶のゴム栓に真っすぐ根元までさし込む。



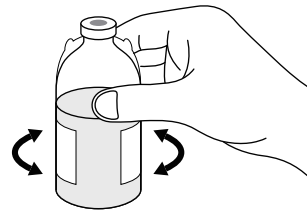
- ④ 保護キャップをはずし、溶剤瓶と溶解移注針を逆さにし、フィブリノゲン HT 瓶のゴム栓中央○印の中心部に真っすぐ根元までさし込む。このときフィブリノゲン HT の瓶内は陰圧であるため、溶剤は引き込まれる。なお、中央○印の中心部に針が差し込まれていないと溶剤全量がフィブリノゲン HT 瓶に引き込まれないことがあるので注意すること。



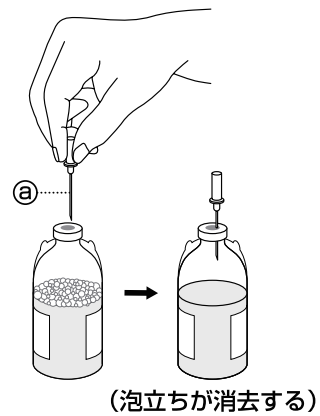
- ⑤ 溶剤がフィブリノゲン HT 瓶内に移り, 溶剤瓶が空になればフィブリノゲン HT 瓶から溶解移注針と溶剤瓶とを一緒に抜き取る。



- ⑥ 直ちにフィブリノゲン HT 瓶を約 30 秒間ゆるく振ってフィブリノゲン HT の乾燥部分を液面下に沈めてから, フィブリノゲン HT 瓶を泡立てないように注意してゆるく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。

