

血漿分画製剤(生理的組織接着剤)

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

ベリプラスト® P コンビセット 組織接着用

Beriplast® P Combi-Set Tissue adhesion

承認番号	22100AMX01695
薬価収載	2009年9月
販売開始	2003年12月

貯 法：凍結を避けて2～8℃で保存
使用期限：2年間、使用期限は外箱に表示
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

0319

本剤は、貴重なヒト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)

****【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〔血栓形成傾向があらわれるおそれがある。〕
凝固促進剤(蛇毒製剤)、抗線溶剤〔相互作用〕の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

組み合わせA

成分	1バイアル中の分量				備考		
	0.5mL製剤	1mL製剤	3mL製剤	5mL製剤			
(ファイブリノゲン末) バイアル1	有効成分	ファイブリノゲン	40mg	80mg	240mg	400mg	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分 ^{注)} ：非献血
	添加物	ヒト血液凝固第Ⅲ因子	30国際単位	60国際単位	180国際単位	300国際単位	
		人血清アルブミン	7.5mg	15.0mg	45.0mg	75.0mg	
		L-アルギニン塩酸塩	6mg	12mg	36mg	60mg	
		L-イソロイシン	6.5mg	13mg	39mg	65mg	
		L-グルタミン酸ナトリウム水和物	5mg	10mg	30mg	50mg	
		クエン酸ナトリウム水和物	2.5mg	5mg	15mg	25mg	
	塩化ナトリウム	7.5mg	15mg	45mg	75mg		
(アプロチニン液) バイアル2	有効成分	アプロチニン液	500KIE	1,000KIE	3,000KIE	5,000KIE	ウシの肺抽出物
	添加物	塩化ナトリウム	4.25mg	8.5mg	25.5mg	42.5mg	
	総量		0.5mL	1mL	3mL	5mL	

本剤は製造工程でヒトの血液抽出成分(アンチトロンビン)を使用している(採血国：米国、ドイツ、オーストリア、採血の区分：非献血)。

本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

組み合わせB

成分	1バイアル中の分量				備考		
	0.5mL製剤	1mL製剤	3mL製剤	5mL製剤			
(トロンビン末) バイアル3	有効成分	日局トロンビン	150単位	300単位	900単位	1,500単位	ヒト血液由来成分 採血国：米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分 ^{注)} ：非献血
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物	1.1mg	2.2mg	6.6mg	11mg	
		塩化ナトリウム	2mg	4mg	12mg	20mg	
(塩化カルシウム液) バイアル4	有効成分	日局塩化カルシウム水和物	2.94mg	5.88mg	17.64mg	29.40mg	
	総量		0.5mL	1mL	3mL	5mL	

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

- (1)ファイブリノゲン末：本品は白色塊の凍結乾燥製剤であり、アプロチニン液で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。
- (2)アプロチニン液：本品は無色澄明の液剤である。
- (3)トロンビン末：本品は白色～淡黄色の無晶形の物質であり、日局生理食塩液で溶解するとき、澄明またはわずかに混濁した液剤となる。
- (4)塩化カルシウム液：本品は無色澄明の液剤である。

【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。)

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

大腸領域において、著しい浮腫、過度の張力、極端な口径の差など吻合部局所の状況が極度に悪いときには、効果が得られないことがあるので使用しないこと。

【用法及び用量】

1. 用法

フィブリノゲン末（バイアル1）をアプロチニン液（バイアル2）全量で溶解し、A液とする。トロンビン末（バイアル3）を、アプロチニン液量と同量の塩化カルシウム液（バイアル4）で溶解し、B液とする。接着・閉鎖部位にA液、B液を重層または混合して適用する。

2. 用量

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、大きさに応じ適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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。]

【使用上の注意】

1. 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。〕

2. 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血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV及びHAV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。また、ヒトパルボウイルスB19についてもNATによるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程である60℃、10時間液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されており、またアプロチニンの製造工程である70℃、1時間加熱処理およびメンブレンフィルター処理はウシ由来各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。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)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。

- (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。

3. 相互作用

**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) 抗線溶剤 トランエキサム酸 (トランサミン)	併用により血栓形成傾向があらわれることがあるので併用は避けること。	本剤は生理的な血液凝固作用を模倣して作られており、これらの製剤と併用することにより、血液凝固作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

ベリプラストP（胎盤組織由来の血液凝固第Ⅲ因子を成分とする製剤）での調査では、承認時までの調査（1,225例）、市販後使用成績調査（14,007例）で副作用集計の対象となった15,232例中18例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。また、ベリプラスト（血漿由来の血液凝固第Ⅲ因子を成分とする製剤）では承認時までの調査で総計100例中2例3件の副作用が報告された。その内訳は、黄疸が1例（1%）、他の1例は肝機能異常・発熱であった。臨床検査値異常変動は5例19件で、その主なものは、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、フィブリノゲン上昇が各2件（2%）であった。

(1)重大な副作用

ショック（頻度不明）…ショック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。

(2)その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛
消化器	嘔吐
肝臓	黄疸、肝機能異常
一般的全身障害	過敏症、発熱、胸痛

5. 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。〕

6. 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。

7. 適用上の注意

(1)調製方法：

- (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。

- 2) 溶解後、未開封のプリスター包装内で保存されている場合は常温で24時間安定であるが、プリスター包装を開封した場合はただちに使用すること。
- 3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)適用時：

- 1) 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。
- 2) 本剤の過量使用は避けること。

【臨床成績】

一般臨床試験

脳神経外科領域及び消化器外科領域で実施された一般臨床試験でベリプラストの有効性が認められた。

1. 脳神経外科¹⁾

開頭手術における硬膜縫合部に適用し、髄液漏れなし率は95.1% (39/41)であった。

2. 消化器外科²⁾

食道領域、肝・胆・膵領域または大腸領域の吻合部において適用し、リークなし率は81.1% (30/37)であった。

【薬効薬理】

本剤は血液凝固の最終段階を模倣する。

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塊となり、さらにCa²⁺存在下でトロンビンにより活性化された血液凝固第Ⅲ因子により物理的強度をもった尿素不溶性の安定なフィブリン塊となり、組織を接着・閉鎖する。この安定化されたフィブリン塊内で、線維芽細胞が増殖し、膠原繊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³⁾。

【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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも20年間保存すること。

【包装】

0.5mL製剤 1 mL製剤 3 mL製剤 5 mL製剤

【主要文献】

- 1) 高倉公朋他：診療と新薬 31(10), 1808, 1994
- 2) 武藤輝一他：新薬と臨床 43(11), 2274, 1994
- 3) 中村紀夫：臨床外科 40(1), 161, 1985

【文献請求先】

CSLベーリング株式会社

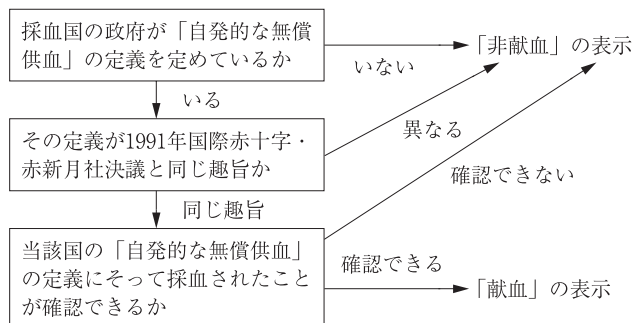
くすり相談窓口

〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目7番12号

☎0120-534-587

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



* ベリプラストPコンビセット組織接着用の調製方法は、ベリプラスト調製器セット内の「使用方法説明書」をご覧ください。

製造販売（輸入）：

CSLバーリング株式会社
東京都江東区東雲一丁目7番12号