

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

血漿分画製剤（生理的組織接着剤）

ベリプラスト[®] P コンビセット 組織接着用
Beriplast[®] P Combi-Set Tissue adhesion

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 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	本剤1mL中 フィブリノゲン 80mg ヒト血液凝固第XIII因子 60国際単位 アプロチニン液 1,000KIE 日局トロンビン 300単位 日局塩化カルシウム水和物 5.88mg
一般名	和名：ヒトフィブリノゲン、人血液凝固第XIII因子、アプロチニン液、トロンビン（JAN）、塩化カルシウム水和物（JAN） 洋名：Human fibrinogen、Human antihemophilic factor XIII fraction、Aprotinin solution、Thrombin（JAN）、Calcium Chloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：2003年12月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 URL： https://www.cslobehring.co.jp/

本 IF は 2023 年 8 月改訂（第 1 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987731141109

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		4. 吸収	20
1. 開発の経緯	1	5. 分布	20
2. 製品の治療学的特性	1	6. 代謝	22
3. 製品の製剤学的特性	1	7. 排泄	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	8. トランスポーターに関する情報	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	9. 透析等による除去率	23
6. RMPの概要	2	10. 特定の背景を有する患者	23
		11. その他	23
II. 名称に関する項目		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 販売名	3	◆冒頭部の注意事項	24
2. 一般名	3	1. 警告内容とその理由	24
3. 構造式又は示性式	3	2. 禁忌内容とその理由	24
4. 分子式及び分子量	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
5. 化学名(命名法)又は本質	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	5. 重要な基本的注意とその理由	25
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
III. 有効成分に関する項目		7. 相互作用	27
1. 物理化学的性質	4	8. 副作用	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	10. 過量投与	29
		11. 適用上の注意	30
IV. 製剤に関する項目		12. その他の注意	30
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 毒性試験	32
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	X. 管理的事項に関する項目	
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	2. 有効期間	34
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	3. 包装状態での貯法	34
9. 溶出性	7	4. 取扱い上の注意	34
10. 容器・包装	7	5. 患者向け資材	34
11. 別途提供される資材類	8	6. 同一成分・同効薬	34
12. その他	8	7. 国際誕生年月日	34
		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	34
V. 治療に関する項目		9. 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	35
1. 効能又は効果	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	35
2. 効能又は効果に関連する注意	9	11. 再審査期間	35
3. 用法及び用量	9	12. 投薬期間制限に関する情報	35
4. 用法及び用量に関連する注意	9	13. 各種コード	35
5. 臨床成績	9	14. 保険給付上の注意	35
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	16		
2. 薬理作用	16		
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移	19		
2. 薬物速度論的パラメータ	19		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20		

XI. 文 献	
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37
XIII. 備 考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断 を行うにあたっての参考情報	38
2. その他の関連資料	38
3. 文献請求先	39

略 語 表

略語・略号	英語	日本語
CJD	creutzfeldt-jakob disease	クロイツフェルト・ヤコブ病
DIC	disseminated intravascular coagulation	汎発性血管内凝固症候群
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HIV-1	human immunodeficiency virus type 1	ヒト免疫不全ウイルス 1 型
HIV-2	human immunodeficiency virus type 2	ヒト免疫不全ウイルス 2 型
LD ₅₀	lethal dose 50	半数致死量
NAT	nucleic acid amplification test	核酸増幅検査
S.D.	standard deviation	標準偏差
TSE	transmissible spongiform encephalopathy	伝達性海綿状脳症
vCJD	variant creutzfeldt-jakob disease	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ベーリングベルケ社（現 CSL Behring）が開発した生理的組織接着剤である。

生理的な血液凝固機序の原理を利用し、組織の接着・閉鎖とそれに続く創傷治癒を目的として、人フィブリノゲン、人血液凝固第XIII因子、人トロンビン、Ca²⁺及び生成したフィブリン塊を線溶系酵素から防御するアプロチニンを配合した製剤であり、2つの粉末剤、2つの液剤の計4バイアルで構成されている。各々溶解するバイアルごとに溶解液注入器でつなぎ、プリスター包装してガス滅菌したものである。

1988年にヒト胎盤由来のヒト血液凝固第XIII因子を用いた製剤が、ヘキストジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）からベリプラストPの名称で発売された。その後、ヒト血漿由来の人血液凝固第XIII因子を用いた製剤を開発し、1995年に輸入承認を受け、ベリプラストの製剤名で販売されており、より容易で無菌的な調製を目的として本剤が開発された。2004年10月にCSLベーリング株式会社（旧ZLBベーリング株式会社）に承継された。

ベリプラストPにおいて14,007例の使用成績調査を実施し、1994年4月に再審査申請を行った結果、1996年3月に薬事法第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再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. 生理的機序に基づいた創傷組織の接着・閉鎖が迅速に行われる。
（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
2. 創傷組織の修復に重要な血液凝固第XIII因子を高濃度に含有している。
（「IV. 2. 製剤の組成」、「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
3. 本剤は、肝炎ウイルス、HIV、CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）などのハイリスクグループを問診で除外し、各種ウイルス検査（HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体）が陰性である健康人血漿を原料としている。さらに原料血漿の段階でHIV、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（NAT）を行っている。また、ウインドウ期の血漿を排除するためインベントリー・ホールドの期間を設け、遡及調査ができる体制で製造されている。
さらに、製造工程で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いる60℃、20時間液状加熱処理（フィブリノゲン）及び60℃、10時間液状加熱処理（血液凝固第XIII因子、トロンビン）を行っている。
（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
4. 重大な副作用として、ショックがあらわれることがある。
（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 溶解液注入器でセット化されているため調製が簡便である。
（「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）
2. 滅菌済みのキット製品であり、無菌状態で調製できる。
（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・ 使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の 制限事項	該当しない
6. RMPの概要	該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ベリプラスト® P コンビセット 組織接着用
(2) 洋名	Beriplast® P Combi-Set Tissue adhesion
(3) 名称の由来	<p>Beri <u>Behringwerke</u> 社（開発社名）</p> <p>plast……………<u>Plasticity</u>（粘性）</p> <p>P……………<u>Pasteurization</u>（液状加熱）</p> <p>Combi-Set <u>Combination Set</u>（組み合わせセット）</p> <p style="text-align: right;">Beriplast</p>
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	ヒトフィブリノゲン、人血液凝固第XⅢ因子、アプロチニン液、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、Thrombin（JAN）、Calcium Chloride Hydrate（JAN）
(3) ステム	該当しない
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	該当しない
5. 化学名(命名法)又は本質	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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

1. **フィブリノゲン**：本品を表示量に従って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. **ヒト血液凝固第XⅢ因子**：白色ないし淡黄色の粉末である。表示量に従って注射用水を加えるとき、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。
3. **アプロチニン液**：無色澄明の液である。
4. **トロンビン**：白色～淡黄色の無晶形の物質である。本品を表示量に従って日局生理食塩液を加えて溶かすとき、澄明又はわずかに混濁して溶ける。
5. **塩化カルシウム水和物**：白色かそれに近い結晶性粉末、又は白色かそれに近い粒状の結晶である。

(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、定量法

確認試験法：

1. **アプロチニン液**：アプロチニン標準液を用いた吸光度測定を用いる。
2. **塩化カルシウム水和物**：日局一般試験法のカルシウム塩の定性反応及び塩化物の定性反応を用いる。

定量法：

1. **フィブリノゲン**：生物学的製剤基準の乾燥人フィブリノゲンの力価試験の項を準用する。
2. **ヒト血液凝固第XⅢ因子**：合成基質法を用いる。
3. **アプロチニン液**：トリプシン液を用いた吸光度測定を用いる。
4. **トロンビン**：日局「トロンビンの定量法」を準用する。
5. **塩化カルシウム水和物**：日局「塩化カルシウム水和物の定量法」を準用する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

外用剤（適用局所に塗布）

本剤は、製品本体に溶解液注入器をセットしたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベリプラスト P コンビセット組織接着用			
	0.5mL 製剤	1mL 製剤	3mL 製剤	5mL 製剤
外観				
性状	<p>フィブリノゲン末：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。</p> <p>アプロチニン液：無色澄明の液剤である。</p> <p>トロンビン末：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、澄明又はわずかに混濁した液剤となる。</p> <p>塩化カルシウム液：無色澄明の液剤である。</p>			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH

フィブリノゲン末：6.7～8.2

（表示量に従い 0.9%生理食塩液で溶解したとき）

アプロチニン液：5.5～7.5

粘度

フィブリノゲン末に溶解液（アプロチニン液）を加え完全に溶解した溶液の粘度：58mPa・s¹⁾

(5) その他

無菌製剤

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

組み合わせA

販売名		ベリプラストPコンビセット 組織接着用				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
		ヒト血液凝固第XIII因子	30 国際単位	60 国際単位	180 国際単位	300 国際単位	
	添加剤	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	500 KIE	1,000 KIE	3,000 KIE	5,000 KIE	ウシの肺抽出物
	添加剤	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

販売名		ベリプラストPコンビセット 組織接着用				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
	添加剤	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」参照

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度	該当資料なし												
(3) 熱量	該当しない												
3. 添付溶解液の組成及び容量	該当資料なし												
4. 力価	該当資料なし												
5. 混入する可能性のある夾雑物	本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。												
6. 製剤の各種条件下における安定性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>試験期間</th> <th>試験結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>5±3℃</td> <td>24ヵ月</td> <td>保存期間を通じて規格の範囲内</td> </tr> <tr> <td>苛酷試験</td> <td>5±3℃ (23ヵ月) の後 25±2℃/60±5%RH (1ヵ月)</td> <td>1ヵ月</td> <td>保存期間を通じて規格の範囲内</td> </tr> </tbody> </table>	試験	保存条件	試験期間	試験結果	長期保存試験	5±3℃	24ヵ月	保存期間を通じて規格の範囲内	苛酷試験	5±3℃ (23ヵ月) の後 25±2℃/60±5%RH (1ヵ月)	1ヵ月	保存期間を通じて規格の範囲内
試験	保存条件	試験期間	試験結果										
長期保存試験	5±3℃	24ヵ月	保存期間を通じて規格の範囲内										
苛酷試験	5±3℃ (23ヵ月) の後 25±2℃/60±5%RH (1ヵ月)	1ヵ月	保存期間を通じて規格の範囲内										
7. 調製法及び溶解後の安定性	<p>調製法 「X III. 2. その他の関連資料」の項参照</p> <p>溶解後の安定性 0.5、1、3mL 製剤のフィブリノゲン末+アプロチニン液、トロンビン末+塩化カルシウム液を保存温度 20℃から 25℃で 50 時間保存した。本試験で使用したすべてのロットは性状の規格を満たした。フィブリノゲン構成体のたん白質同定試験の判定では不純物がないことを確認した。ブタ皮膚接着力試験において、溶解 50 時間後まで接着効果が残存することが示された。製品の無菌性はプリスター包装内で 50 時間保たれた。(社内資料)</p> <p><適用上の注意> 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。 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。 (「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)</p>												
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	該当資料なし												
9. 溶出性	該当資料なし												
10. 容器・包装 (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当資料なし												

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. 効能又は効果に関連する注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 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。</p> </div>
3. 用法及び用量 (1) 用法及び用量の解説	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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。
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	該当資料なし
4. 用法及び用量に関連する注意	設定されていない
5. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当資料なし
(2) 臨床薬理試験	該当資料なし
(3) 用量反応探索試験	該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験	
1) 有効性検証試験	該当資料なし
2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	該当資料なし
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	該当資料なし

V. 治療に関する項目

(7) その他

1. 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験 脳神経外科）²⁾

対象：開頭手術において硬膜縫合を施行された患者 46 例から不適格例 5 例を除外した適格例 41 例について評価検討を行った。

方法：適用方法は重層法 37 例、混合法 4 例であった。

髄液漏れの有無・程度については、原則として投与 7 日後あるいは治験中止時に皮下髄液貯留の所見にもとづいて、4 段階で判定を行った。

有効性評価については、患者の病態や手術時の所見等を加味して総合的に判断し、3 段階で評価した。

●髄液漏れの程度の判定

なし	(皮下髄液貯留) なし
軽度	(皮下髄液貯留) 軽度に認められる
中等度	(皮下髄液貯留) 著明に認められ圧迫等の処置を要する
高度	(皮下髄液貯留のため) Spinal Drainageや修復術が必要である

結果：髄液漏れなし率は、95.1% (39/41) であった。

●治験担当医師による髄液漏れに対する評価

なし	軽度	中等度	高度	評価不能	漏れなし率 (95%信頼区間)
39	1	0	1	0	95.1% (83.5~99.4%)

●治験担当医師による有効性評価

有効	やや有効	無効	評価不能	有効率 (95%信頼区間)
39	1	0	1	95.1% (83.5~99.4%)

●治験担当医師による安全性評価

全く問題なし	やや問題あり	問題あり	評価不能	安全率 (95%信頼区間)
40	0	0	1	97.6% (87.1%~99.9%)

●治験担当医師による有用性評価

有用	やや有用	有用性なし	評価不能	有用率 (95%信頼区間)
39	1	0	1	95.1% (83.5~99.4%)

髄液漏れ高度と判定された 1 例は本来の手術創からの髄液漏れではなく、髄液鼻漏が発現し Spinal Drainage を行った症例であった。また、この症例の有効性は「評価不能」であったが、硬膜縫合部からの髄液の漏れも疑われたが、硬膜以外の部分も含めての手術時の処置に起因することも考えられた症例であった。

安全性に関し、評価不能と判定された症例は、髄液鼻漏を呈し、逆行性に髄膜炎が発現した症例であった。

なお、評価不能と判定された症例は同一症例であった。

V. 治療に関する項目

2. 国内第Ⅲ相試験（一般臨床試験 消化器外科）³⁾

対象：食道領域、肝・胆・膵領域又は大腸領域の吻合手術を受けた患者 54 例から不適格例 17 例（対象部位違反 12 例、使用目的違反 2 例、リスクファクターなし 3 例）を除外した適格例 37 例を解析対象とした。

方法：適用方法は混合法 35 例、重層法 2 例であった。

各症例について、治験担当医師が投与 14 日後、あるいは治験中止時に有効性・安全性・有用性の評価を行った。

1) 有効性の評価

“リークの程度”の評価および“有効性評価”を行った。

リークの程度：造影所見などの適用部位所見および全身所見などにもとづいて、リークなし・マイナーリーク・メジャーリークの 3 段階で評価した。

有効性評価：患者の病態や手術時の所見を加味して、有効・やや有効・無効の 3 段階で評価した。

2) 安全性の評価

随伴症状の有無、臨床検査値の異常変動の有無等を考慮して、まったく問題なし・やや問題あり・問題ありの 3 段階で評価した。

3) 有用性の評価

有効性および安全性を総合的に判断して有用・やや有用・有用性なしの 3 段階で評価した。

結果：

● 治験担当医師の評価

リークの程度	リークなし	マイナーリーク	メジャーリーク	評価不能	合計	リークなし率 (信頼係数95%の信頼区間)
症例数	30	5	2	0	37	81.1% (64.8~92.0%)

有効性評価	有効	やや有効	無効	評価不能	合計	有効率 (信頼係数95%の信頼区間)
症例数	31	1	4	1	37	83.8% (68.0~93.8%)

安全性評価	まったく問題なし	やや問題あり	問題あり	評価不能	合計	安全率 (信頼係数95%の信頼区間)
症例数	34	1	0	2	37	91.9% (78.1~98.3%)

有用性評価	有用	やや有用	有用性なし	評価不能	合計	有用率 (信頼係数95%の信頼区間)
症例数	31	1	4	1	37	83.8% (68.0~93.8%)

1) 有効性の評価

リークの程度：リークなし率は 81.1% (30/37) であった。

有効性評価：有効率は 83.8% (31/37) であった。

有効性評価での評価不能の 1 例は、手術合併症（肝膿瘍）に対す

V. 治療に関する項目

るドレナージ目的で再手術を行い、10日後に治験を中止した症例であった。

2) 安全性の評価

安全率は91.9% (34/37) であった。

やや問題ありとされた症例は、7日後にマイナーリークを起こし骨盤膿瘍が形成された症例であった。

評価不能とされた2症例のうち1例は手術合併症（肝膿瘍）の悪化による10日後での再手術施行・治験中止例であった。（有効性・安全性・有用性共に評価不能とした症例。）

他の1例は、メジャーリークを起こし、それが腹膜炎に発展した症例であり、6日後に再手術をしたため治験を中止した症例であった。

3) 有用性の評価

有用率は83.8% (31/37) であった。

<参考>ベリプラストP（胎盤由来）によるデータ

1. 肺外科領域における臨床成績⁴⁾

対象：肺切除術に伴う肺実質の縫合部および胸膜剥離面縫合部からのair leakage 症例49例から不適格例3例を除き、46例を解析対象とした。

方法：ベリプラストPを重層法または混合法にて適用し、主治医判定に加えて、以下の基準によるスコア判定を行い本剤の有用性を確認した。

●スコア判定表

項目	スコア	小計
I 本剤適用後のair leakage		
1. 消失	+10	
2. 減少	+8	
3. 不変	0	() 点
II Air leakageの明らかな継続		
1. 無	0	
2. 有		
i 術後2日目まで	-1	
ii 術後3～7日目まで	-2	
iii 術後8～14日目まで	-4	
iv 術後15日目以降	-6	() 点
III 持続吸引器で調べた術後のair leakageの程度		
1. 無	0	
2. 少量	-2	
3. 中等量	-3	
4. 多量	-4	() 点
IV 術後合併症		
1. 有	0	
2. 無		
i 皮下気腫	-2	
ii 膿胸	-3	() 点
合計		() 点
著効：10～8点	有効：7～5点	
やや有効：4～2点	無効：1点以下	

V. 治療に関する項目

結果：

●効果判定

主治医判定	著効		有効			やや有効			無効		計	有効率
	25		24			6			4		59件	83.1% (49/59)
スコア判定	著効		有効			やや有効			無効		計	有効率
	+10	+9	+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1		
	19	0	7	0	1	16	4	1	2	6	3	59件

2. 心臓血管外科領域における臨床成績⁵⁾

対象：開心手術を行いベリプラスト P を使用した先天性複雑心奇形 26 例を対象とした。

方法：対象患者でベリプラスト P を適用した 54 部位での止血効果を確認した。またベリプラスト P を使用した群 (BI 群) と同様の手術手技を必要とし出血の予想される心外導管を用いた手術症例 16 例を選び (対照群) として、両群の術中および術後の出血量、輸血量について比較検討した。

結果：

●有用性判定

極めて有用	有用	やや有用	有用性なし	計	有用率
32	18	3	1	54	92.6%

●適用部位別止血効果

適用部位	止血効果あり/適用件数 (%)
大動脈吻合部	11/12 (91.7)
肺動脈吻合部	12/12 (100.0)
大動脈肺動脈吻合部	2/3 (66.7)
大動脈冠動脈吻合部	11/12 (91.7)
肺動脈人工血管吻合部	2/2 (100.0)
大動脈人工血管吻合部	2/3 (66.7)
右心房肺動脈吻合部	3/3 (100.0)
肺動脈パッチ縫合部	3/3 (100.0)
大動脈縫合部	1/1 (100.0)
左心房総肺静脈吻合部	3/3 (100.0)
計	50/54 (92.6)

評価項目	BI群	対照群	検定 (t-test)
人工心肺終了後出血量 (mL)	220±206	485±417	p<0.05
術中輸血量 (mL)	314±319	647±529	p<0.05
術後輸血量 (mL)	194±162	236±289	N.S.
術後12時間のドレーン排液量 (mL)	74±53	179±116	p<0.05
ドレーン挿入時間 (時間)	25.7±9.0	36.8±14.9	p<0.05

平均±S.D.

BI 群：本剤適用群

V. 治療に関する項目

3. 消化器外科における臨床成績⁶⁾

対象：食道関連吻合術または結腸関連吻合術を行った 200 例を対象とした。

方法：封筒割付け法による Well-Controlled 群間比較試験にて、ベリプラスト P 使用群 (BI 群) と非使用群 (C 群) との縫合不全の有無を比較検討した。

結果：

●縫合不全の発生頻度とその程度 (判定委員会判定)

吻合部位	薬剤	縫合不全発症例数					検 定		
		なし	minor leakage	major leakage	計	縫合不全発生率	Fisherの直接確率	U検定	
食道関連吻合	食道-胃	BI群	23	1	1	25	8.0%	p=0.6454	p=0.4474
		C群	20	1	1	22	9.1%		
	食道-大腸	BI群	4	0	0	4	0.0%	—	—
		C群	1	0	0	1	0.0%		
	食道-空腸	BI群	39	1	1	41	4.9%	p=0.4243	p=0.2642
		C群	32	2	1	35	8.6%		
	食道-食道	BI群	2	0	0	2	0.0%	—	—
		C群	6	0	0	6	0.0%		
	小 計	BI群	68	2	2	72	5.6%	p=0.4257	p=0.2959
		C群	59	2	3	64	7.8%		
結腸関連吻合	小腸-結腸	BI群	12	0	0	12	0.0%	p=0.4545	—
		C群	9	1	0	10	10.0%		
	結腸-結腸	BI群	12	0	1	13	7.7%	p=0.5556	p=0.3339
		C群	13	1	1	15	13.3%		
	結腸-直腸	BI群	13	0	0	13	0.0%	p=0.1675	—
		C群	14	0	3	17	17.6%		
	小 計	BI群	37	0	1	38	2.6%	p=0.0712*	p=0.0352**
		C群	36	2	4	42	14.3%		
計	BI群	105	2	3	110	4.5%	p=0.0838*	p=0.0509*	
	C群	95	4	7	106	10.4%			

* : p<0.10 ** : p<0.05

BI 群 : 本剤適用群 C 群 : 本剤非適用群

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

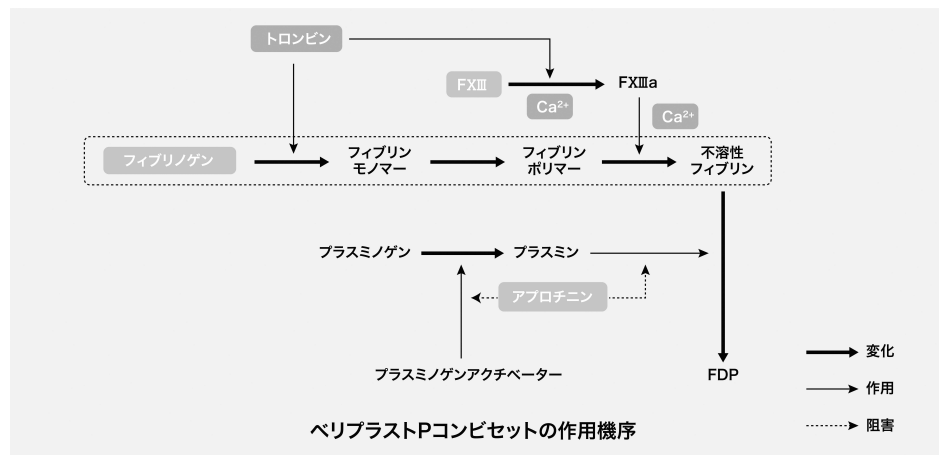
該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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 Ca^{2+} 存在下でトロンビンにより活性化された血液凝固第XIII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⁶⁻¹⁰⁾。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

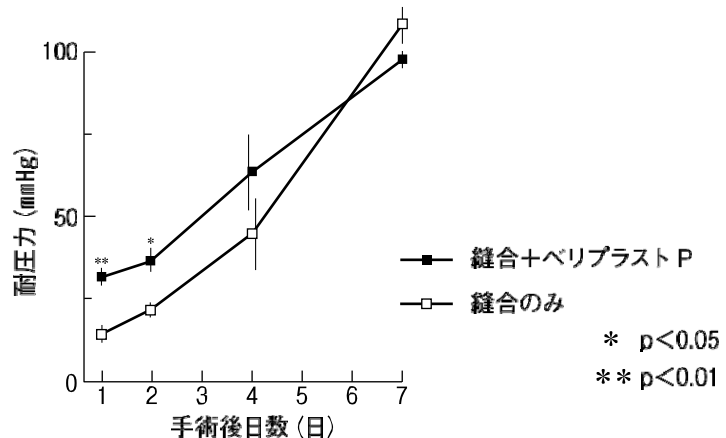
ラット皮膚切片及びブタ皮膚切片の抗張力に対するベリプラストとベリプラスト P の比較

ラットの背の毛を刈り直径 2cm の皮膚切片を切り取った部位にもどし、接着した群とブタ皮膚切片の皮下組織を切除した真皮面どうしを接着した群で、30 分後の抗張力をベリプラストとベリプラスト P で比較したところ、どちらの試験においても、抗張力に差異を認めなかった。(社内資料)

<参考>ベリプラスト P (胎盤由来) における効力を裏付ける動物実験

1. ラット胃創傷治癒過程に及ぼす影響⁹⁾

ラットの腺胃部を切開し、直ちに縫合後、ベリプラスト P で接着閉鎖した群としない群につき経日的に縫合部の耐圧力を測定した。術後 1 ないし 2 日目では本剤適用群の方が有意に高い耐圧力を示した。

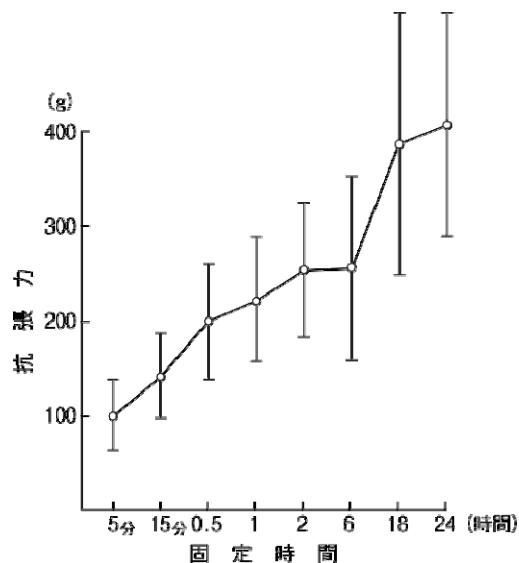


ラット胃切開部における縫合部の耐圧力

2. ラット皮膚片接着における抗張力¹⁰⁾

ラット背部に直径 2cm のパンチ創を作製し、母床にベリプラスト P を塗布し、パンチアウトした皮膚片を母床に戻した。

経時的に抗張力を測定した結果、24 時間後には約 400g の抗張力を示した。



ラット皮膚片を用いた抗張力と固定時間の関係

VI. 薬効薬理に関する項目

(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	
(1) 治療上有効な 血中濃度	該当資料なし
(2) 臨床試験で確認 された血中濃度	該当資料なし
(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の 影響	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) 消失速度定数	該当資料なし
(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) その他	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

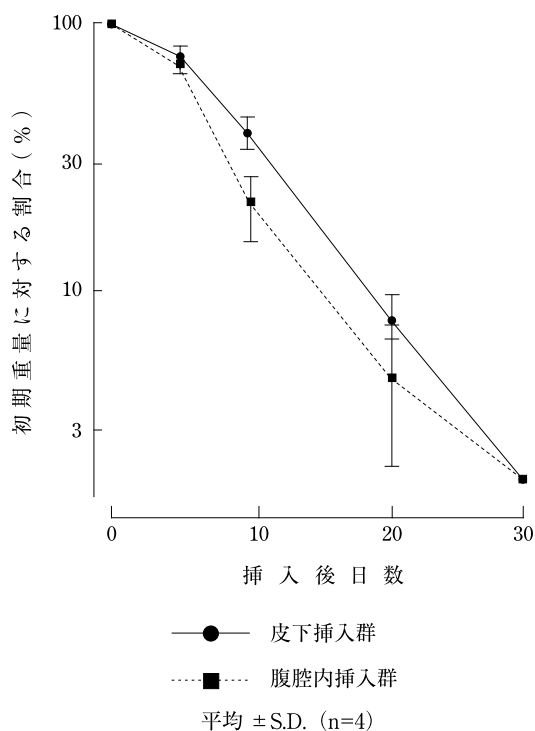
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>ベリプラスト P（胎盤由来）における吸収試験¹¹⁾

ベリプラスト P で作製した円盤状のフィブリン塊を、ラットの背部皮下あるいは腹腔内に挿入し、その重量の減少より消失過程をみた試験では、挿入後、その重量は指数関数的に減少し、30 日後には消失した。挿入されたフィブリン塊の消失半減期は、皮下挿入時 4.6 日、腹腔内挿入時 4.0 日で、両群間に有意差は認められなかった。



フィブリン塊の消失経過

5. 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

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

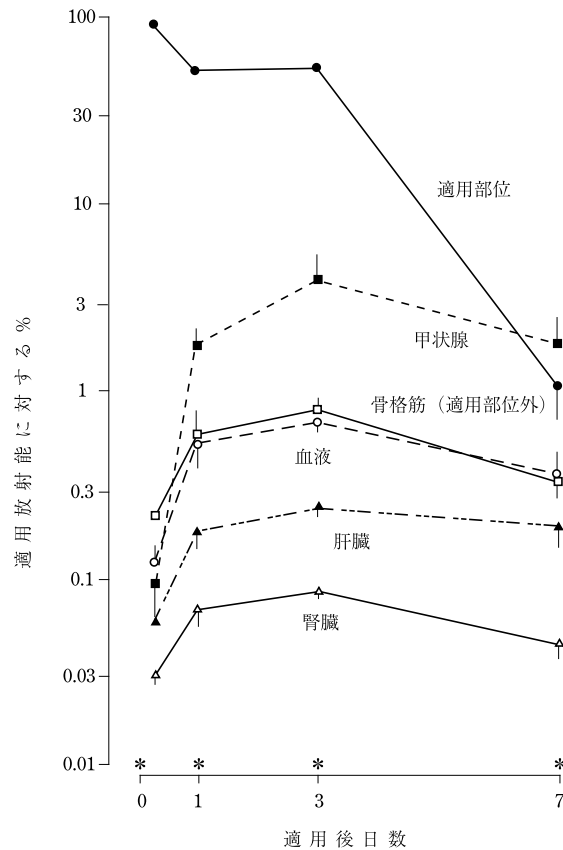
該当資料なし

<参考-1>ベリプラスト P (胎盤由来) 適用後におけるラット大腿骨格筋からの消失¹²⁾

ラットの大腿骨格筋に長さ 1cm の切開創を作り、¹²⁵I 標識フィブリノゲンを含むベリプラスト P で接着し、経時的に各臓器の放射能レベルを測定した。

適用部位の放射能は経時的に減少し、7 日後では 1.2% となった。適用部位以外の臓器中放射能量は適用後増大し、3 日目に最高値となり、その後漸減した。

甲状腺で最も多く放射能が検出されたのは、脱離した ¹²⁵I が甲状腺のヨード・プールに特異的に取り込まれたためであると推測される。



* 脾臓 (<0.01%)

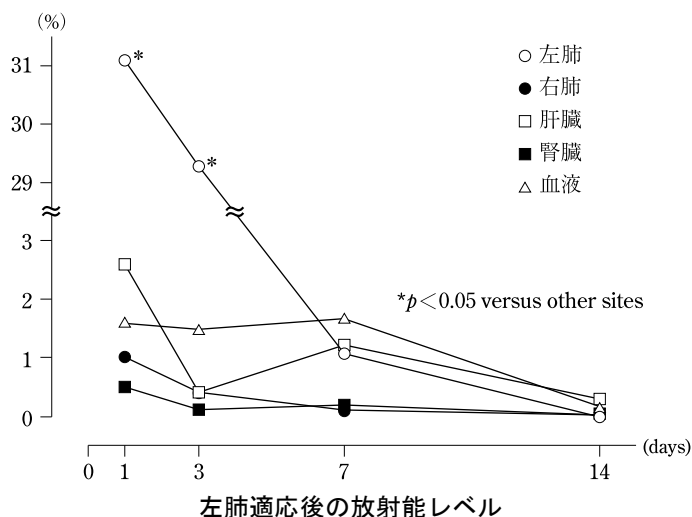
平均±S.E. (n=4~5)

大腿骨格筋適用後の放射能レベル

<参考-2>ベリプラスト P (胎盤由来) の肺手術創適用後の体内動態¹³⁾

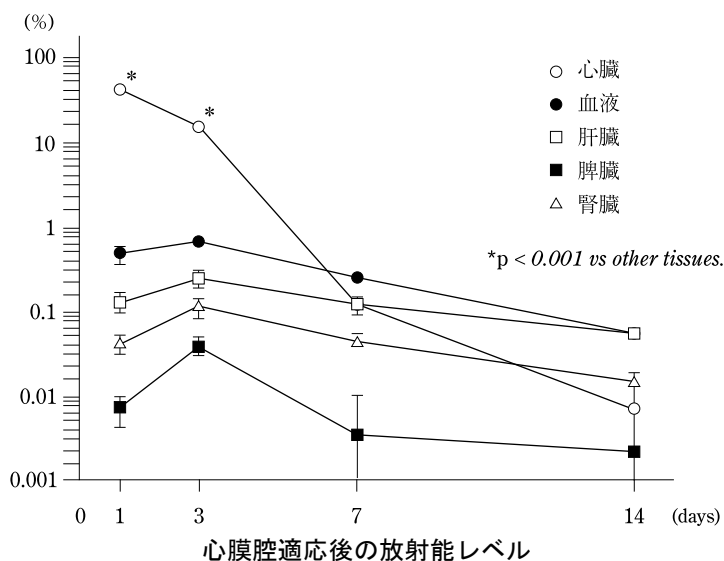
ラットの左肺表面に長さ約 1cm、深さ約 1mm の切開創を作り 9-0 ナイロン糸で縫合閉鎖した上で同部に ¹²⁵I 標識フィブリノゲン含有ベリプラスト P を塗布、経時的に左肺、右肺、肝臓、腎臓、血液の放射能レベルを測定した。適用部位である左肺における放射能分布量は他の部位と比較し術後 1 及び 3 日目において有意に高値を示した。一方、左肺における放射能濃度は術後 7 日目に至るまで他のいずれの部位よりも有意に高値を示した。更に左肺における放射能分布量、放射能濃度はともに術後 14 日目に他の部位と同様極めて低値となっていた。

VII. 薬物動態に関する項目



<参考-3>ベリプラスト（血漿由来）の心膜腔適応後の体内動態¹⁴⁾

ラットの左心室噴門上部に長さ 0.5cm、深さ 1mm の切開創を作り 9-0 ナイロン糸で縫合した。¹²⁵I 標識フィブリノゲン含有ベリプラストを縫合ラインの周囲領域に塗布、経時的に心臓、血液、肝臓、脾臓、腎臓の放射能レベルを測定した。¹²⁵I 標識フィブリノゲンのほとんどが術後 3 日目までは心臓に分布していたが、その後放射能レベルは急激に減少した。他の組織中の ¹²⁵I フィブリノゲンは極めて低値であった。



(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	該当資料なし
8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
9. 透析等による除去率	該当資料なし
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
11. その他	該当資料なし

VIII. 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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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
- 2.2 下記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

(解説)

- 2.1 本剤の構成成分であるアプロチニンは牛肺を原料としている。そのため、これらに過敏症の既往歴のある患者に対しては適用しないことが望ましいため。
- 2.2 「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

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。
- 8.2 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℃、20時間液状加熱処理（フィブリノゲン）及び60℃、10時間液状加熱処理（血液凝固第XⅢ因子、トロンビン）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。 [9.1.2、9.1.3、9.5参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。[8.2参照]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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にのみ投与すること。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。[8.2参照]

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児に対する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。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 ヘモコアグラゼ (レプチラーゼ) 抗線溶剤 トラネキサム酸 (トランサミン) [2.2 参照]	血栓形成傾向があらわれることがある。	本剤は生理的な血液凝固作用を模倣して作られており、血液凝固作用が増強されるおそれがある。

(解説)

本剤は局所適用のみを目的としたものであり、他剤との相互作用はないと考えられるが、上記製剤の全身投与による併用により、血栓形成傾向があらわれることが否定しきれないため記載した。

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

(2) その他の副作用

11. 副作用

11.2 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

<参考>ベリプラストP（胎盤由来）副作用発現状況一覽表

時 期	承認時迄の 調 査	使用成績 調査の累計
調査施設数	53	1,365
調査症例数	1,225	14,007
副作用の発現症例数	0	18
副作用の発現件数	0	23
副作用の発現症例率	0%	0.13%
出荷数量（mL）	—	2,033,531
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
皮膚・皮膚付属器障害	0	1
蕁麻疹	0	1
呼吸器系障害	0	2
気管支攣縮	0	1
呼吸困難	0	1
白血球網内系障害	0	2
顆粒球減少（症）	0	1
白血球増多（症）	0	1
一般的全身障害	0	15
胸痛	0	4
疼痛	0	1
発熱	0	13

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
 <参考>ベリプラスト P（胎盤由来）使用成績調査 患者背景別副作用発現状況一覧表

要 因		症例数	副作用の 発現症例数	副作用の 発現件数	副作用の発現 症例率 (%)
性 別	男	8,526	14	19	0.16
	女	5,436	4	4	0.07
	不明・未記載	45	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
年 齢 別	～15歳	1,148	1	1	0.09
	16～49歳	4,044	10	14	0.25
	50～59歳	2,831	3	3	0.11
	60～69歳	3,563	3	4	0.08
	70歳～	2,374	1	1	0.04
	不明・未記載	47	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
1 回 投 与 量 別	< 1mL	483	1	1	0.21
	1mL ≤ < 3mL	4,513	2	2	0.04
	3mL ≤ < 6mL	6,854	6	7	0.09
	6mL ≤	2,153	9	13	0.42
	不明・未記載	4	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
併 用 薬 別	無	6,668	9	11	0.13
	有	7,042	9	12	0.13
	不明・未記載	297	—	—	—
	合 計	14,007	18	23	0.13
合 併 症	無	12,115	14	17	0.12
	有	1,627	1	1	0.06
	不明・未記載	265	3	5	1.13
	合 計	14,007	18	23	0.13

9. 臨床検査結果に
及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

(解説)

14.1.1 血漿分画製剤一般に記載されている事項である。

14.1.3 細菌による製剤の汚染を防ぐため。

14.2.1 血管内流入により、血栓を形成する可能性があるため。

14.2.2 適用部位の出血の程度が激しい場合は、本剤の接着閉鎖効果に影響を及ぼす恐れがあると考えられるため。

14.2.3 過量に適応することにより、組織の接着閉鎖効果の低下を来す恐れがあると考えられるため。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ベリプラスト P コンビセットとベリプラスト P はフィブリノゲン末中の血液凝固第ⅩⅢ因子 (FXⅢ) 以外、同一成分から構成されているため、両薬剤の一般薬理作用は同等であると考えられる。

＜参考＞ベリプラスト P の一般薬理試験¹²⁾

ベリプラスト P は経時的に硬化してゆくため、全身への影響を検討するにあたっては本剤が直接組織に接触する皮下に適用した。

一般薬理試験の結果は次の通りであるが、ここで認められた変化は軽度か、あるいは非常に高濃度の適用によってのみ見られたものであり、通常使用では特に留意するような影響はないものと推定する。

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mL/kg)	結果
<u>中枢神経系</u>				
自発運動量	マウス	皮下	2, 6, 20	投与後30分間隔で120分まで行動量を測定したが、マウスの行動量への影響は認められなかった。
体温	ウサギ	皮下	0.2, 2	投与後1, 2, 4, 6, 24時間目の直腸温を測定した。0.2mL/kgでは対照群と差はなかったが、2mL/kg投与6時間後軽度な体温上昇が観察された。この変動は24時間後には回復した。
<u>自律神経系</u>				
消化管輸送能	マウス	皮下	2, 6, 20	最高容量である20mL/kgを投与してもマウスの消化管輸送能に影響は認められなかった。
<u>呼吸・循環器系</u>				
呼吸	ネコ	皮下	2	2mL/kgを投与してもネコの呼吸に影響はみられなかった。
頸動脈血圧	ネコ	皮下	2	2mL/kg投与後平均血圧が0～36mmHg上昇したが10分後には回復した。
頸動脈血流量	ネコ	皮下	2	頸動脈血流量は血圧と同調した一過性の増加が観察された。
心拍数	ネコ	皮下	2	心拍数についても血圧の変動と同調した一過性の減少が認められた。
心電図	ネコ	皮下	2	心拍数の減少に伴うR-R間隔の延長が観察された。
<u>摘出臓器</u>				
非妊娠子宮	ラット		10 ⁻⁵ ～10 ⁻³ mL/mL	非妊娠子宮、妊娠子宮共、10 ⁻³ mL/mLで収縮頻度の増加が認められた。この変化はキット構成成分であるトロンビン及び市販のトロンビンの適用でもみられており、トロンビンによるものである。
妊娠子宮 (妊娠9～10日)	ラット			
<u>血液凝固線溶系</u>				
ヘマトクリット値	ウサギ	皮下	0.2, 2	投与前値と投与後1, 6, 24, 48時間値を比較したが影響は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mL/kg)	結果
プロトロンビン時間	ウサギ	皮下	0.2、2	投与後6時間まで投与前値と比較し差はみられなかったが、2mL/kg投与群で24及び48時間後において軽度な短縮が観察された。
部分トロンボプラスチン時間	ウサギ	皮下	0.2、2	投与前値と投与後48時間までの各値に差は認められなかった。
フィブリノゲン量	ウサギ	皮下	0.2、2	投与6時間までは変動はみられなかったが、2mL/kg投与で投与後24及び48時間値で増加が観察された。
エタノールゲル試験	ウサギ	皮下	0.2、2	投与後6時間までは投与前値と差は認められなかったが、2mL/kg投与後24及び48時間でゲル化陽性例がそれぞれ5/6及び3/6観察された。
その他				
尿・電解質排泄	ラット	皮下	0.2、0.6、2	投与後6時間までの尿排泄及び電解質排泄に影響はみられなかった。
血糖値	ラット	皮下	0.2、0.6	投与後6時間までの血中グルコース量に影響は観察されなかった。

(3) 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

マウス、ラットを用いた単回投与毒性試験での各投与経路における LD₅₀ 値 (LD₅₀ 値 mL/kg)

動物	投与経路	雄	雌
マウス (NMRI)	腹腔内	>30	>30
	皮下	>30	>30
ラット (ウイスター)	腹腔内	>30	>30
	皮下	>30	>30

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

<参考>ベリプラスト P における反復投与毒性試験

反復投与 (1 週間連続投与) による毒性¹⁵⁾

1 群雌雄各 10 匹の SD 系ラットに本剤を 10、5、2.5mL/kg 1 週間連続腹腔内投与し、いずれの投与群においても死亡例は認められず、また一般状態の変化も観察されなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いて、本剤の皮下投与時の局所刺激性試験を行なった結果、皮下に残存した本剤に対して炎症性細胞浸潤、肉芽組織の形成等の異物に対する生理的な反応がみられたのみで、局所刺激性は認められなかった。

(社内資料)

(7) 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
 製剤：ベリプラスト P コンビセット組織接着用
 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
 有効成分：
 フィブリノゲン末 生物由来成分
 ヒト血液凝固第XIII因子 生物由来成分
 アプロチニン液 生物由来成分
 トロンビン末 生物由来成分

2. 有効期間 2年

3. 包装状態での貯法 凍結を避けて2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

<p>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。</p>
--

5. 患者向け資材
 患者向医薬品ガイド：なし
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬
 同一成分薬
 なし
 同効薬
 ボルヒール組織接着用
 タコシール組織接着用シート

7. 国際誕生年月日
 1993年6月25日
 <参考>
 ベリプラスト P
 1983年6月28日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ベリプラスト P コンビセット	2003年4月10日 (輸入承認年月日)	21500AMY00073	2003年 6月13日	2003年 12月16日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2004年 10月1日
販売名変更 ベリプラスト P コンビセット組織 接着用	2009年7月1日	22100AMX01695	2009年 9月25日	〃

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

<参考>

ベリプラスト P

再審査結果：薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

再審査結果通知年月日：1996 年 3 月 7 日

11. 再審査期間

該当しない

<参考>

ベリプラスト P の再審査期間

6 年間：1988 年 1 月 20 日～1994 年 1 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ベリプラスト P コンビセット組織接 着用 0.5mL 製剤	6349800X1021	6349800X1021	115198502	621519801
ベリプラスト P コンビセット組織接 着用 1mL 製剤	6349800X2028	6349800X2028	115199202	621519901
ベリプラスト P コンビセット組織接 着用 3mL 製剤	6349800X3024	6349800X3024	115200502	621520001
ベリプラスト P コンビセット組織接 着用 5mL 製剤	6349800X4020	6349800X4020	115183102	621518301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：フィブリノゲン溶液の粘度試験
- 2) 高倉公朋 他：診療と新薬. 1994 ; 31 (10) : 1808-1817
- 3) 武藤輝一 他：新薬と臨牀. 1994 ; 43 (11) : 2274-2283
- 4) 小池輝明 他：新薬と臨牀. 1986 ; 35 (6) : 1219-1223
- 5) 中野英一 他：診療と新薬. 1986 ; 23 (5) : 1051-1056
- 6) 長尾房大 他：外科診療. 1987 ; 29 (7) : 978-988
- 7) 宮田龍一 他：中部日本整形外科災害外科学会雑誌. 1986 ; 29 (3) : 1207-1214
- 8) 長田尚夫 他：外科治療. 1986 ; 55 (2) : 233-238
- 9) 井上 勉 他：応用薬理. 1986 ; 31 (3) : 641-648
- 10) 中村紀夫：臨牀外科. 1985 ; 40 (1) : 161-166
- 11) 田端 滋 他：応用薬理. 1986 ; 31 (6) : 1123-1127
- 12) 重栖幹夫 他：応用薬理. 1986 ; 31 (4) : 721-730
- 13) 大宮英泰 他：日胸外会誌. 1998 ; 46 (12) : 1275-1278 (PMID : 10037835)
- 14) Hattori R., et al. : Ann Thorac Surg. 2000 ; 70 (6) : 2132-2136 (PMID : 11156133)
- 15) 森岡 浩 他：応用薬理. 1986 ; 32 (5) : 961-989

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況	ドイツなど 13 か国で販売されている (2026 年 1 月時点)
2. 海外における 臨床支援情報	
(1) 妊婦への投与に 関する情報	該当しない
(2) 小児に関する 海外情報	該当しない

XIII 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

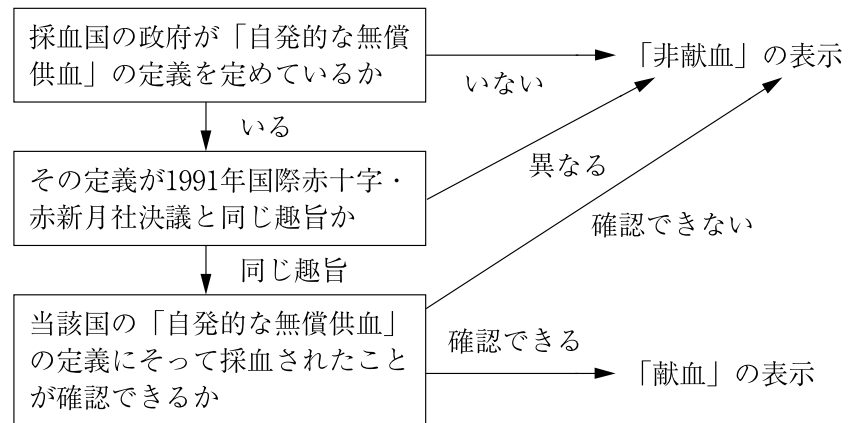
特定生物由来製品を使用する際の患者さんへの情報提供のお願い
(インフォームド・コンセント)

本剤の有効成分には「ヒト血液由来のフィブリノゲン、血液凝固第XIII因子及びトロンビン」が含まれており、特定生物由来製品に指定されています。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第68条の21により、特定生物由来製品の使用に際しては、製品のリスクとベネフィットについて患者さんに説明を行い、理解を得るように努めることが医師又は薬剤師に求められています。

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」
第68条の21（特定生物由来製品取扱医療関係者による特定生物由来製品に係る説明）
特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定生物由来製品取扱医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。

【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。



XIII 備 考

使用方法説明書

ベリプラスト調製器セット 取扱説明書

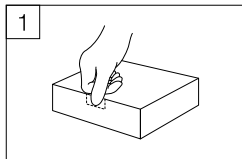
2017.05.02

止血剤注入キット 高度管理医療機器 ベリプラスト[®] 調製器セット (ベリプラストP コンビセット[®]用)

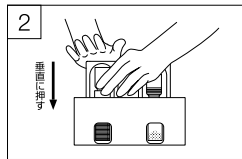
禁注射

使用方法説明書

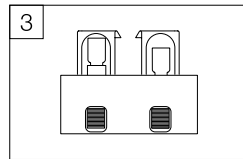
溶解操作方法



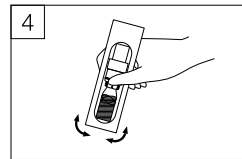
1 使用する前に冷蔵庫より取り出し室温に戻す。製剤の箱を図のようにミシン目の部分から開封する。



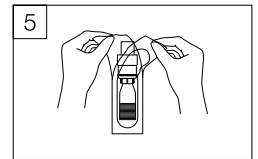
2 製剤を溶解スタンドに入れたまま箱から取り出す（プリスター包装は開封しない）。平らな場所で溶解液注入器（薬液用両刃針：緑色）を片手で支えながら、上方のバイアルを反対の手のひらで垂直に押す。



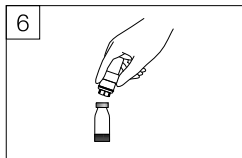
3 下のバイアルに溶解液が移行したことを確認する。



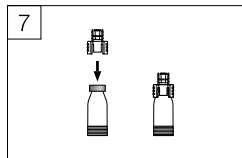
4 凍結乾燥物が溶解するまで図のように横に振る。



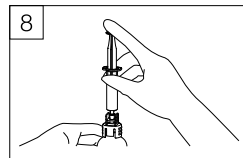
5 プリスター包装を開封し、溶解した製剤を取り出す。



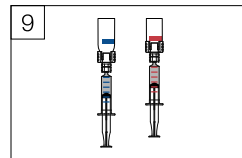
6 空になった上方のバイアル（アプロチニン液および塩化カルシウム液）と溶解液注入器（薬液用両刃針：緑色）と一緒に取り外す。



7 ツートック（採液針）を垂直に薬剤バイアル（フィブリノゲン溶液及びトロンピン溶液）に刺す。この際、バイアル内が常圧に戻る。※薬剤バイアル毎に、1つのツートックを用いる。



8 ツートック（採液針）にシリンジを嵌合し、薬剤バイアル内に空気を充填する。

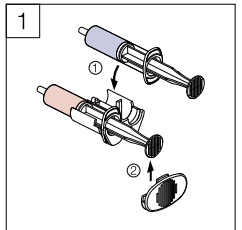


9 図のように薬剤バイアルを逆さまにし、ゆっくりと薬剤を吸引する。※薬剤の泡立ちを防ぐと共に、十分な吸引量確保につながる。

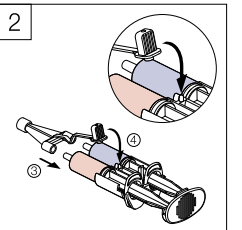
2液混合セット使用方法

このセットは以下の器具より構成されており、これを使用することによりA液、B液の混合適用を片手で簡単に行うことができる。

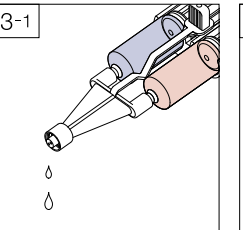
内容：フォークコネクター 2個
パレルホルダー 1個
プランジャーホルダー 1個
アプライノズル 4本



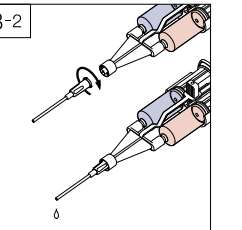
① 調製方法に従って溶解されたA液、B液の入ったシリンジをパレルホルダーに固定する。
② プランジャーをプランジャーホルダーで固定する。



③ フォークコネクターを取り付ける。
④ フォークコネクターのつまみ部をパレルホルダーの突起部にしっかりと固定する。



3-1 以上で2液混合用器具の装着は完了となる。このままでも使用することができる。



3-2 アプライノズルを使用する際は、フォークコネクターの先端部に装着する。ただし、アプライノズルは連続的に使用しないとノズルがつかまることもある。その際は取り替えて使用すること。

2017.5. 2

3. 文献請求先

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口
〒107-0061 東京都港区北青山一丁目2番3号
☎ 0120-534-587

NIPRO

製造販売 ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号
医療機器承認番号163008ZZ02410000

