

## 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

血漿分画製剤(乾燥濃縮人血液凝固第Ⅻ因子製剤)

フィブロガミン<sup>®</sup> P 静注用Fibrogammin<sup>®</sup> P I.V.Injection

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 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中に人血液凝固第Ⅻ因子240国際単位以上を含有
一般名	和名：乾燥濃縮人血液凝固第Ⅻ因子 洋名：Lyophilized Human Blood Coagulation Factor XIII Concentrate
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：2009(平成21)年1月8日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009(平成21)年3月24日(販売名変更による) 発売年月日：1994(平成6)年9月1日
開発・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 (受付時間：9時～17時、土・日・祝日、その他当社の休業日を除く) FAX：03-3534-5861 URL：http://www.cslbehring.co.jp/

本IFは2016年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）<sup>注1)</sup> 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 を掲載する医薬品情報提供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<sup>注2)</sup>・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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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のと 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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ<sup>注1)</sup>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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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があり、その取扱いには十分に留意すべきである。

### 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<sup>注2)</sup>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<sup>注2)</sup>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)

注 1) 現：(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)

注 2) 現：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

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名(命名法) ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS 登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 3
2. 有効成分の各種条件下における  
安定性 ..... 3
3. 有効成分の確認試験法 ..... 3
4. 有効成分の定量法 ..... 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
3. 注射剤の調製法 ..... 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
6. 溶解後の安定性 ..... 5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 5
8. 生物学的試験法 ..... 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 6
11. 力価 ..... 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器  
に関する情報 ..... 6
14. その他 ..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 7
2. 用法及び用量 ..... 7
3. 臨床成績 ..... 7

## 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 ..... 9
2. 薬理作用 ..... 9

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 13
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 14
3. 吸収 ..... 14
4. 分布 ..... 14
5. 代謝 ..... 15
6. 排泄 ..... 15
7. トランスポーターに関する情報 ..... 16
8. 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

- ◇冒頭部の注意事項 ..... 17
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. 効能又は効果に関連する使用上の  
注意とその理由 ..... 17
  4. 用法及び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 ..... 17
  7. 相互作用 ..... 18
  8. 副作用 ..... 19
  9. 高齢者への投与 ..... 22
  10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 22
  11. 小児等への投与 ..... 22
  12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 22
  13. 過量投与 ..... 22
  14. 適用上の注意 ..... 23
  15. その他の注意 ..... 23
  16. その他 ..... 23

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 24
2. 毒性試験 ..... 24

<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	26	14. 再審査期間	28
2. 有効期間又は使用期限	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
3. 貯法・保存条件	26	16. 各種コード	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	26	17. 保険給付上の注意	28
5. 承認条件等	26	<b>XI. 文 献</b>	
6. 包装	26	1. 引用文献	29
7. 容器の材質	27	2. その他の参考文献	29
8. 同一成分・同効薬	27	<b>XII. 参考資料</b>	
9. 国際誕生年月日	27	1. 主な外国での発売状況	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27	2. 海外における臨床支援情報	30
11. 薬価基準収載年月日	27	<b>XIII. 備 考</b>	
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	27	1. その他の関連資料	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	28	2. 文献請求先	31



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1967年、ベーリングベルケ社（現 CSL Behring）の Bohn 及び Schwick らは、ヒトの胎盤組織より第Ⅷ因子を精製純化することに成功した<sup>1)</sup>。この第Ⅷ因子濃縮製剤は 1970 年にドイツで臨床試験が開始され、1973 年からフィブログミンの製剤名で発売されている。日本では 1980 年に輸入承認を受け、フィブログミンの名称で使用されている。その後、ベーリングベルケ社では新たに血漿由来の第Ⅷ因子濃縮製剤フィブログミン P を開発し、1993 年ドイツで認可された。

日本においても、1994 年 3 月に輸入承認を受け『先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏による出血傾向』に対する適応が認められた。その後 1995 年 6 月、本剤の適応に『血液凝固第Ⅷ因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔』が追加され、更に 2000 年 1 月、『シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における腹部症状、関節症状の改善』、2013 年 9 月『後天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏による出血傾向』が追加された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 国内で唯一の人血液凝固第Ⅷ因子製剤である。
2. 本剤は 1 バイアル中に、人血液凝固第Ⅷ因子 240 国際単位以上を含有している。
3. 血液凝固機構の最終段階においてフィブリンなど各種の蛋白質同士を分子間架橋結合させ、線維芽細胞の増殖に不可欠であるフィブリン・マトリックスを形成して、組織修復を促進する。
4. 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、製造工程でウイルス不活化のためにパスツリゼーション（60℃、10 時間液状加熱）処理及びナノフィルトレーションを行っている。
5. 承認時までの調査で総症例 68 例中 11 例に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、副作用発現件数は 24 件であった。その主なものは、ALT（GPT）上昇 4 件、AST（GOT）上昇 3 件、 $\gamma$ -GTP 上昇 2 件、Al-P 上昇 2 件、好酸球増多 2 件、発熱 2 件等であった。（19 頁参照）

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	フィブロガミン®P 静注用
(2) 洋名	Fibrogammin®P I.V. Injection
(3) 名称の由来	ドイツにおける商品名
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
(2) 洋名 (命名法)	Lyophilized Human Blood Coagulation Factor XIII Concentrate
(3) ステム (stem)	不明
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	分子量：約 320,000
5. 化学名 (命名法)	該当しない
6. 慣用名、別名、 略号、記号番号	治験番号：BI71.023
7. CAS 登録番号	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	色 : 白色～淡黄色 におい : 無臭 形状 : 粉末 (凍結乾燥品)
(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	「Ⅳ. 製剤に関する項目 5」5頁参照
3. 有効成分の確認 試験法	「Ⅳ. 製剤に関する項目 9」5頁参照
4. 有効成分の定量法	「Ⅳ. 製剤に関する項目 10」6頁参照

## 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：本剤は凍結乾燥製剤で、添付の溶解液で用時溶解して用いる。  
規格：1 バイアル中に人血液凝固第Ⅷ因子 240 国際単位以上を含有する。  
性状：白色～淡黄色の粉末で、添付の溶解液(日局注射用水 4mL)全量で徐々に溶解した場合、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。

(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：6.5～7.5  
浸透圧比：約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の  
特殊な気体の有無  
及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成  
分）の含量

(2) 添加物

成 分		1 バイアル中の分量	備 考
		4mL	
有効成分	人血液凝固第Ⅷ因子	240 国際単位以上	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 <sup>注)</sup> ：非献血
添加物	人血清アルブミン	0.8w/v%	
	ブドウ糖一水和物	0.55w/v%	
	塩化ナトリウム	0.85w/v%	

注)：「Ⅷ. 備考 献血又は非献血の区別の考え方」31 頁参照

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成  
及び容量

日局注射用水 4mL

(5) その他

特になし

### 3. 注射剤の調製法

本剤添付の溶解液(日局注射用水)を注入後、速やかにバイアルを横にゆるやかに振り泡立たないように溶解する。  
溶解時に著しい沈澱の認められるものは投与しないこと。

## IV. 製剤に関する項目

### 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

#### 1. 長期保存試験

本剤 3 ロットを密閉容器（バイアル）のまま、下記項目について 5°C で長期保存試験を行った結果、保存期間中（36 ヶ月）全ての項目において規格に適合した。（社内資料）

- ・性状
- ・ pH
- ・ 活性凝固因子否定試験
- ・ 無菌試験
- ・ 発熱試験
- ・ 不溶性異物試験
- ・ たんぱく質含量試験
- ・ 含湿度試験
- ・ 異常毒性否定試験
- ・ 含量規格

#### 2. 苛酷試験

本剤 3 ロットを密閉容器（バイアル）のまま、上記の試験項目のうち無菌試験、発熱試験、異常毒性否定試験を除いた試験項目について、40°C で苛酷試験を行った結果、1 ヶ月から 6 ヶ月のすべての保存期間で規格に適合しない検査項目が認められた。（社内資料）

安定性試験	保存条件	保存温度	保存期間	安定性
長期保存試験	凍結乾燥剤	5°C	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月	保存期間中規格に適合
苛酷試験		40°C	0, 1, 3, 6 ヶ月	すべての保存期間で規格に適合しない試験項目が認められた。

### 6. 溶解後の安定性

溶解後、6°C、22°C、37°C に保存し、外観、pH、力価の各項目について 72 時間後までの経時変化試験を実施した。その結果、各保存温度において保存期間中（72 時間）全ての項目において規格に適合した。（社内資料）

<適用上の注意>

溶解後は直ちに使用すること。

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。

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

他の製剤との混注は避けることが望ましい。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

抗ヒト血液凝固第Ⅷ因子サブユニット A 動物免疫血清及び抗ヒト血液凝固第Ⅷ因子サブユニット S 動物免疫血清を用いて免疫電気泳動法により試験する時、血液凝固第Ⅷ因子サブユニット A 及び血液凝固第Ⅷ因子サブユニット S に特有な位置に著明な沈降線を生じなければならない。

## IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法	力価試験 モノクロル酢酸を用いたクロット溶解法にて本剤中の血液凝固第Ⅷ因子活性を測定する時、本剤1mL中に60国際単位以上の血液凝固第Ⅷ因子を含有し、かつ表示量以上でなければならない。
11. 力価	1バイアル（4mL）中人血液凝固第Ⅷ因子 240 国際単位以上を含有
12. 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。
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	特になし
14. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. 先天性及び後天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏による出血傾向
2. 血液凝固第Ⅷ因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔
3. シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善  
腹部症状、関節症状

### 2. 用法及び用量

本品を添付の日局注射用水に溶解する。

#### <先天性及び後天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏による出血傾向>

1日量4～20mLを緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状などにより適宜増減する。

#### <血液凝固第Ⅷ因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔>

通常、成人に対して1日量12～24mLを緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消褪した後で、血清総タンパク、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第Ⅷ因子が70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。

#### <シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善>

通常、1日1回12～20mLを緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第Ⅷ因子が90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に3日間の投与とする。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

後天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症に対して本剤の用量を増減する場合は、関連文献<sup>2)</sup>を参考に欠乏の原因(インヒビターなど)についても考慮すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データ パッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症 <sup>3)</sup>	有効率100% (4例/4例)
縫合不全及び瘻孔 <sup>4)</sup>	総症例46例中本剤を1日量24mL投与し、効果を判定した。評価可能例38例に対する改善率(中央委員会判定)は、以下のとおりであった。
	縫合不全 改善率68.2% (15例/22例)
	瘻孔 改善率81.3% (13例/16例)
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病 <sup>5,6)</sup>	本剤を1日1回、12～20mL <sup>注)</sup> を3日間連続投与し、効果を判定した。解析対象12例でのシェーンライン・ヘノッホ紫斑病重症度スコアの推移において、有意な改善が認められた(Friedmanの順位検定)。

注) 第Ⅷ因子活性として30～50国際単位/kgに相当する。

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

(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	該当資料なし
(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)	該当しない
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

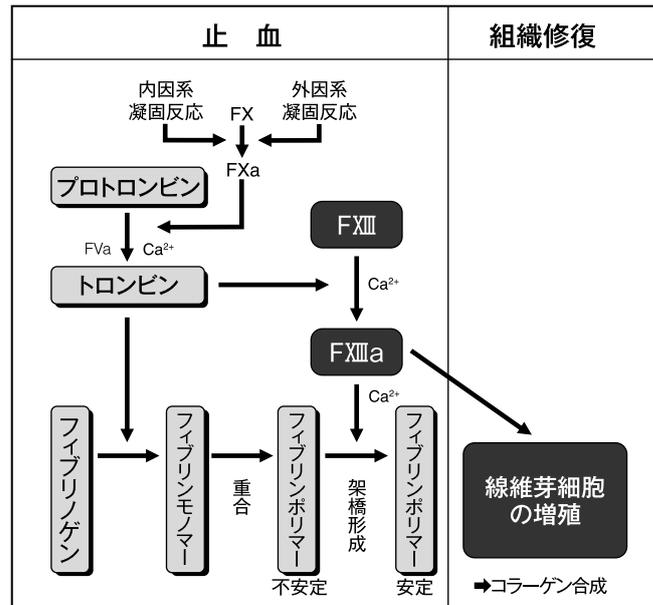
トランスグルタミナーゼ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用  
機序

1. 出血傾向の改善作用

ヒト血漿を用いた *in vitro* の試験により血液凝固第XIII因子のもつフィブリン網の安定化作用にあると考えられる<sup>7)</sup>。



2. 縫合不全・瘻孔の改善作用

マウスの線維芽細胞を用いた *in vitro* の試験により、第XIII因子が線維芽細胞の増殖担体であるフィブリンを架橋し、フィブリン網の構造を変えることにより線維芽細胞増殖を促進するものと考えられる<sup>8, 9)</sup>。

ラットを用いた *in vivo* の試験により、第XIII因子は創部におけるコラーゲン合成の促進作用を有することが認められた<sup>10)</sup>。

3. シェーンライン・ヘノッフ紫斑病における症状の改善作用

ラット胃出血モデルにおいて第XIII因子が胃出血を抑制することが明らかとなっている<sup>11)</sup>。

また第XIII因子が血管破綻部に生じたフィブリンクロットを強固なものにすることにより、消化管からの出血を抑制し、腹部症状（腹痛、血便）の改善に効果を示すものと考えられる<sup>4)</sup>。

さらに、強固なクロット上で線維芽細胞の増殖を促進させることにより（ウシ *in vitro*）<sup>8, 9)</sup> 消化管、腎等の侵襲部位の組織修復を促進し、効果を示すものと考えられる。

また第XIII因子はフィブロネクチン分子間にも架橋結合を形成することから（ヒト *in vitro*）<sup>12)</sup>、細胞間接着を安定化させることにより血管透過性亢進を抑制することが示唆されており（ヒト *in vitro*）<sup>13)</sup>、関節症状の改善に効果を示すものと考えられる。

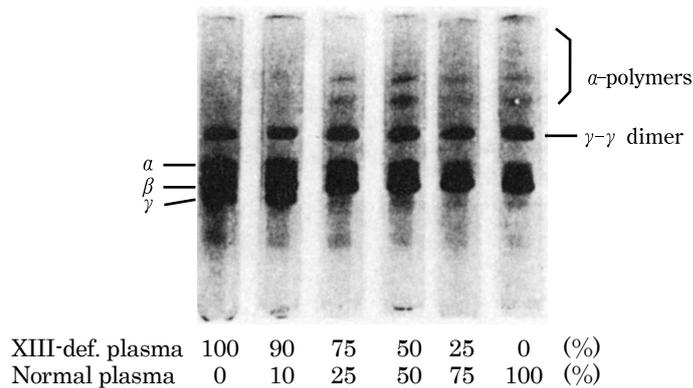
## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績

#### 1. 出血傾向の改善作用

先天性血液凝固第Ⅲ因子欠乏症患者血漿と正常血漿を種々の割合で混合し、形成させたフィブリンクロットの架橋形成の状態を SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法で観察した。フィブリンの  $\gamma$ - $\gamma$  ダイマーの形成は痕跡程度の第Ⅲ因子で開始されるのに対し、 $\alpha$  鎖間の十分な架橋形成のためには高濃度の第Ⅲ因子が要求された (*in vitro*)<sup>14)</sup>。

先天性第Ⅲ因子欠乏血漿と正常血漿を種々の割合に混じた時の架橋形成の様子



#### 2. 縫合不全及び瘻孔の改善作用

消化器手術後の縫合不全あるいは瘻孔を有する患者 46 例に、本剤 1 日量 24mL を 5 日間静脈内投与し効果を判定した。解析対象例 38 例において、中央委員会判定基準による全般改善度を評価した。

瘻孔では 16 例中著明改善 12 例、改善 1 例、不変 3 例で改善率は 81.3%であった。

縫合不全の改善率は、22 例中、著明改善 14 例、改善 1 例、やや改善 3 例、不変 1 例、評価不能 3 例で改善率は 68.2%であった<sup>15)</sup>。

縫合不全・瘻孔に対する臨床効果



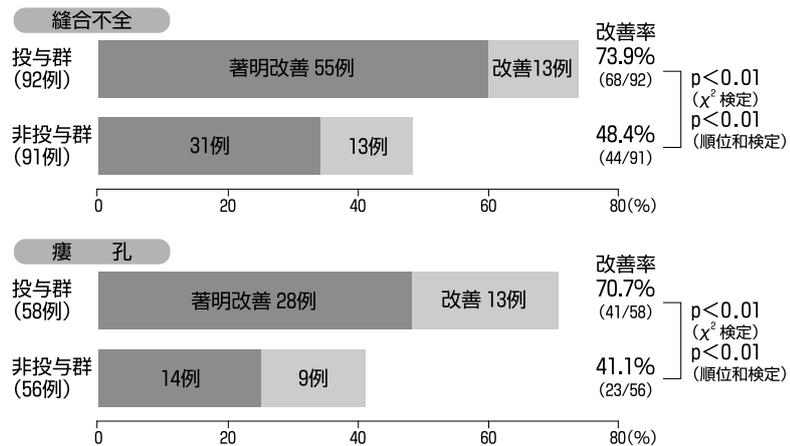
[参考] フィブログミンの再審査申請のための追加臨床試験結果

全国 200 施設の消化器外科手術後の縫合不全および瘻孔患者 317 例を無作為に薬剤投与群と非投与群に分け、投与群には本剤 24mL を 5 日間静脈内投与した。

薬剤投与群の評価可能症例における総合全般改善率（中央委員会判定）は縫合不全で 73.9%、瘻孔で 70.7%であった<sup>16)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

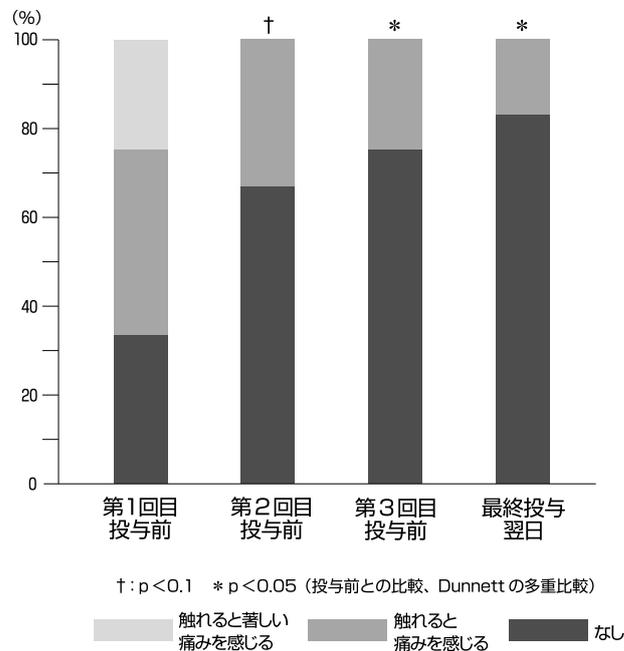
総合全般改善率（投与後11日目における中央委員会判定）



### 3. シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における症状の改善作用

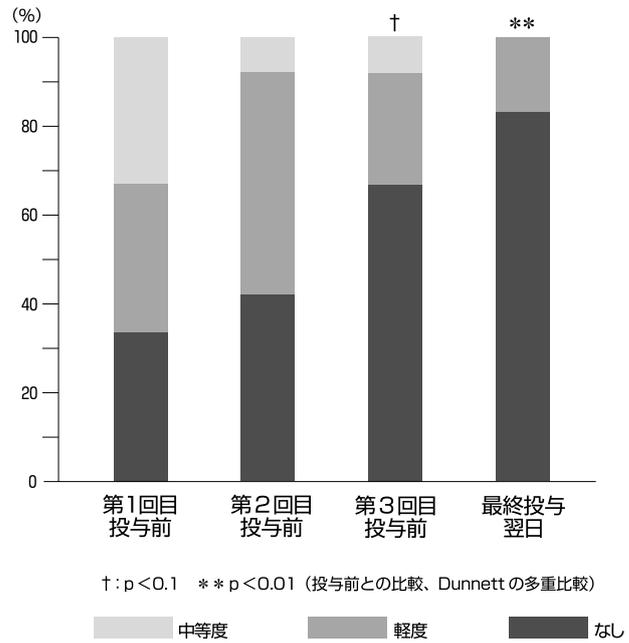
腹部症状もしくは関節症状を有し、第Ⅷ因子活性が90%以下のシェーンライン・ヘノッホ紫斑病12名に本剤を1日1回、12~20 mLを3日間連続投与し、経時的に観察された臨床症状の重症度スコアにより、個々の症状の推移を検討した結果、関節および四肢痛・腫脹、腹痛において投与前と比較して有意な改善（Dunnettの多重比較）が認められた<sup>6)</sup>。

臨床症状の推移(1) 関節および四肢痛

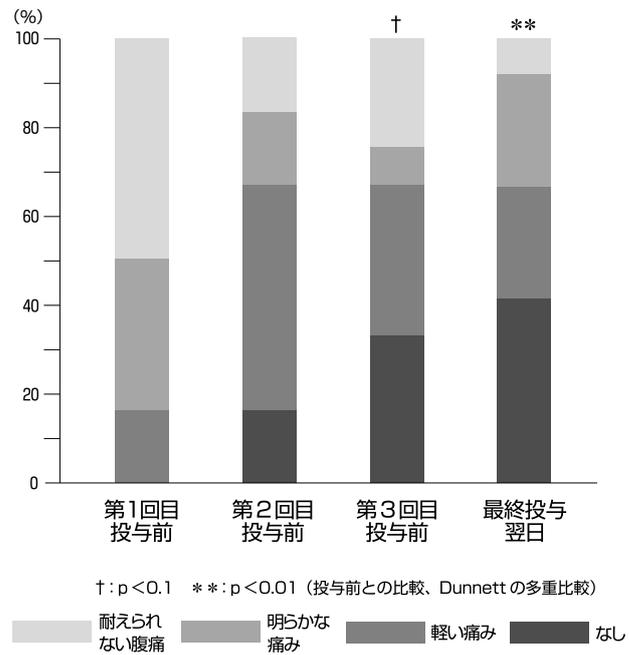


## VI. 薬効薬理に関する項目

臨床症状の推移(2) 関節および四肢の腫脹



臨床症状の推移(3) 腹痛



(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	<p>&lt;難治性創傷治癒不全患者&gt; 血液凝固第Ⅷ因子の低下による縫合不全、瘻孔のためには第Ⅷ因子活性を70%以上に維持することが必要である<sup>17,18)</sup>。</p> <p>&lt;参考&gt; 先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症に対する本因子の補充療法では第Ⅷ因子活性が正常人の10~20%あれば十分な止血効果が得られるとする報告がある<sup>19)</sup>。</p>
(2) 最高血中濃度到達時間	<p>&lt;先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症患者&gt; 先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症患者4例(年齢26~43歳:平均37.8歳)に本剤16mLを投与し、血中の第Ⅷ因子活性を経時的に測定した。第Ⅷ因子活性は、投与直前に7~16%であったのが、投与後1時間ないし6時間で最高値に達した<sup>3)</sup>。</p>
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	<p>&lt;難治性創傷治癒不全患者&gt; 難治性創傷治癒不全患者に1日1回3バイアルを静脈内投与し、3日間継続した。また4日間治療傾向を観察し、この期間に治癒機転の認められない症例では、初回投与開始後8、9及び10日目の3日間、同様に3バイアルずつ反復投与し、再度治癒傾向を観察した。</p> <p>第Ⅷ因子活性が極めて低下していた縫合不全患者と食道術後瘻孔において、第Ⅷ因子活性の上昇度は、44.2、32.3IU/dL、上昇度は108.3、71.0%であった<sup>17)</sup>。</p> <p>&lt;先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症患者&gt; 先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症患者4例(年齢26~43歳:平均37.8歳)に本剤16mLを投与し、血中の第Ⅷ因子活性を経時的に測定した。</p> <p>第Ⅷ因子活性は、投与直前に7~16%であったのが、投与後1時間ないし6時間で最高値に達し、その値は29~48%であった。最高値となった時の上昇率(本剤を1国際単位/kg投与したと仮定した時の第Ⅷ因子活性の上昇率)は、0.84~2.13%(平均1.52%)であった。投与後7日目まで第Ⅷ因子活性を経時的に測定し、その理論曲線から生物学的半減期(<math>t_{1/2}</math>)を求めると、6.9~13.2日(平均10.1日)であった<sup>3)</sup>。</p>
(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

## VII. 薬物動態に関する項目

(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
<b>2. 薬物速度論的パラメータ</b>	
(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
(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	該当資料なし
<b>3. 吸収</b>	該当しない
<b>4. 分布</b>	
(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> 生体内の血液凝固第Ⅷ因子は血漿中、血小板に存在するほか、胎盤、子宮、前立腺、肝等の組織にも広く分布している。 血漿中に存在する第Ⅷ因子は分子量約 80,000 の a 鎖 2 本と分子量約 76,000 b 鎖 2 本の混成 4 量体で a <sub>2</sub> b <sub>2</sub> の構造をしている。 活性中心は a 鎖にあり、b 鎖はキャリアー蛋白とみなされる。血小板や組織に存在する第Ⅷ因子は a 鎖のみの 2 量体(a <sub>2</sub> )から成り b 鎖をもたない。 これら a 鎖、b 鎖がどこで生合成されるかについては未だ明らかでない。最近の研究によれば、血小板中の a 鎖は血小板前駆細胞である megakaryocyte の細胞質中に多量認められることから、この megakaryocyte で生合成されるものと考えられている。また血漿中に存在する第Ⅷ因子の b 鎖は肝細胞で生合成されるといわれている。a 鎖については肝由来であるという説と血小板から放出されたものだという説とがあり、現在でもはっきりしていない <sup>20, 21)</sup> 。
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし <参考> 血漿中第Ⅷ因子の代謝については知られていないが、血中蛋白質の多くはシアル酸を含む糖蛋白質で、これらのシアル酸をはずすと速やかに血中より排除され肝臓で代謝される。第Ⅷ因子についても同様なメカニズムが想定され、a 鎖はシアル酸を含む b 鎖と複合体を形成し、血中からの排除を免れているという考えもある <sup>20, 21)</sup> 。
(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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

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

◇冒頭部の注意事項	<p>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）</p>
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）	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b>          本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
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 2」7頁参照。
5. 慎重投与内容とその理由	<p><b>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 新鮮血栓症の患者 [投与により症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p><b>重要な基本的注意</b></p> <p>[患者への説明]</p> <p>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。</p> <p>(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</p>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 時間液状加熱処理及びナノフィルトレーションは、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・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。
- (3) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。
- (4) 頻回輸注した場合、患者の血清中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターの発生を否定できないので、観察を十分に行うこと。
- (5) シェーンライン・ヘノッフ紫斑病患者に投与する場合には以下の点に留意すること。
  - 1) 腹部症状もしくは関節症状を呈している患者に投与すること（本剤は、腹部症状、関節症状以外の症状に対して効果は確認されていない）。
  - 2) 原則として入院を必要とする比較的症状の重い患者

### 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

フィブログミン（胎盤組織由来の血液凝固第Ⅷ因子を成分とする製剤）での調査では、総症例 2,951 例中、60 例（2.03%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、副作用発現件数は 90 件（3.05%）であった。（「先天性第Ⅷ因子欠乏症」、「縫合不全及び瘻孔」は再審査終了時、「シェーンライン・ヘノッホ紫斑病」は再審査申請時）

また、フィブログミン P（血漿由来の血液凝固第Ⅷ因子を成分とする製剤）では承認時までの調査で総症例 68 例中 11 例（16.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、副作用発現件数は 24 件（35.3%）であった。その主なものは、ALT(GPT) 上昇 4 件、AST(GOT) 上昇 3 件、 $\gamma$ -GTP 上昇 2 件、Al-P 上昇 2 件、好酸球増多 2 件、発熱 2 件等であった。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

ショック…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。

#### (3) その他の副作用

	頻度不明または 5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、発熱等	
消化器		悪心、嘔吐	
精神神経			頭痛、めまい
血液			血小板減少、好塩基球増多
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)、 ALT(GPT) 上昇	$\gamma$ -GTP、Al-P、ビリ ルビン、LDH 上昇	
腎臓 <sup>注2)</sup>			BUN、クレアチニン 上昇
その他			倦怠感

注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 定期的に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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

フィブロガミン(胎盤組織由来)及びフィブロガミンP(血漿由来)の先天性第Ⅷ因子欠乏症、縫合不全及び瘻孔、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病に対する副作用発現頻度は以下に示す結果であった。

#### フィブロガミン副作用発現状況

	フィブロガミン(胎盤組織由来)		フィブロガミンP(血漿由来)	総計
	承認時までの調査	使用成績調査 <sup>*</sup>	承認時までの調査	
調査症例数	328	2,623	68	3,019
副作用発現症例数	5	55	11	71
副作用発現件数	8	82	24	114
副作用発現症例率	1.52%	2.10%	16.18%	2.35%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
皮膚・皮膚付属器系				
蕁麻疹		1 (0.04)		1 (0.03)
発疹	1 (0.30)	4 (0.15)		5 (0.17)
精神神経系				
頭痛	1 (0.30)			1 (0.03)
めまい	1 (0.30)			1 (0.03)
消化器系				
悪心・嘔気	1 (0.30)	2 (0.08)		3 (0.10)
嘔吐	1 (0.30)	4 (0.15)		5 (0.17)
肝臓・胆管系				
肝機能異常		9 (0.34)		9 (0.30)
血清 GOT 上昇		15 (0.57)	3 (4.41)	18 (0.60)
血清 GPT 上昇		18 (0.69)	4 (5.88)	22 (0.73)
γ-GTP 上昇		2 (0.08)	2 (2.94)	4 (0.13)
ALP 上昇		4 (0.15)	2 (2.94)	6 (0.20)
LDH 上昇		4 (0.15)	1 (1.47)	5 (0.17)
血清ビリルビン上昇		3 (0.11)	1 (1.47)	4 (0.13)
一般的全身障害				
発熱	2 (0.61)	7 (0.27)	2 (2.94)	11 (0.36)
アナフィラキシーショック		1 (0.04)		1 (0.03)
倦怠感	1 (0.30)			1 (0.03)
四肢浮腫		1 (0.04)		1 (0.03)
血液系				
好酸球増加		1 (0.04)	2 (2.94)	3 (0.10)
血小板減少		1 (0.04)		1 (0.03)
白血球数増加			1 (1.47)	1 (0.03)
好中球増加			1 (1.47)	1 (0.03)
リンパ球減少			1 (1.47)	1 (0.03)
赤血球数減少			1 (1.47)	1 (0.03)
ヘマトクリット値低下			1 (1.47)	1 (0.03)
ヘモグロビン値低下			1 (1.47)	1 (0.03)
泌尿器系				
BUN 上昇		1 (0.04)		1 (0.03)
顕微鏡的血尿		1 (0.04)		1 (0.03)
腎機能試験異常		1 (0.04)		1 (0.03)
尿素低下		1 (0.04)		1 (0.03)
眼				
眼球乾燥		1 (0.04)		1 (0.03)
その他				
CRP 上昇			1 (1.47)	1 (0.03)

\*）使用成績調査期間（先天性第Ⅷ因子欠乏症：1980年10月25日～1986年10月24日、  
縫合不全及び瘻孔：1985年4月16日～1989年4月15日、  
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病：1992年1月21日～1996年1月20日）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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

<参考>

フィブログミン（胎盤組織由来）の使用成績調査による2,623例の性別、年齢別、使用理由別、1日投与量別、総投与量別、使用期間別、併用薬有無別、手術有無別、合併症有無別、及びアレルギー歴有無別の副作用発現頻度は、以下に示す結果であった。

性別

性別	男	女	不明・未記載	合計
対象				
調査症例数	1682	939	2	2623
副作用発現症例数	35	20	0	55
副作用発現症例率	2.08%	2.13%	0.00%	2.10%

年齢別

年齢(歳)	0～49	50～59	60～69	70～	不明・未記載	合計
対象						
調査症例数	817	530	581	642	53	2623
副作用発現症例数	18	12	11	14	0	55
副作用発現症例率	2.20%	2.26%	1.89%	2.18%	0.00%	2.10%

使用理由別

使用理由	先天性第Ⅷ因子欠乏症	縫合不全	ろう孔	縫合不全+ろう孔	シェーンライン・ヘノッホ紫斑病	その他	合計
対象							
調査症例数	36	681	572	820	325	189	2623
副作用発現症例数	0	18	9	14	11	3	55
副作用発現症例率	0.00%	2.64%	1.57%	1.71%	3.38%	1.59%	2.10%

1日投与量別

1日投与量(mL)	～16未満	16～	不明・未記載	合計
対象				
調査症例数	785	1830	8	2623
副作用発現症例数	19	36	0	55
副作用発現症例率	2.42%	1.97%	0.00%	2.10%

総投与量別

総投与量(mL)	～60	64～120	124～	不明・未記載	合計
対象					
調査症例数	636	1697	258	32	2623
副作用発現症例数	32	19	4	0	55
副作用発現症例率	5.03%	1.12%	1.55%	0.00%	2.10%

使用期間別

使用期間(日)	1～5	6～	不明・未記載	合計
対象				
調査症例数	2149	401	73	2623
副作用発現症例数	50	5	0	55
副作用発現症例率	2.33%	1.25%	0.00%	2.10%

併用薬有無別

併用薬	有	無	不明・未記載	合計
対象				
調査症例数	2156	315	152	2623
副作用発現症例数	51	2	2	55
副作用発現症例率	2.37%	0.63%	1.32%	2.10%

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 手術有無別

対象 \ 手術	有	無	不明・未記載	合計
調査症例数	2066	195	362	2623
副作用発現症例数	44	0	11	55
副作用発現症例率	2.13%	0.00%	3.04%	2.10%

### 合併症有無別

対象 \ 合併症	有	無	不明・未記載	合計
調査症例数	664	1372	587	2623
副作用発現症例数	24	19	12	55
副作用発現症例率	3.61%	1.38%	2.04%	2.10%

### アレルギー歴有無別

対象 \ アレルギー歴	有	無	不明・未記載	合計
調査症例数	95	2326	202	2623
副作用発現症例数	1	48	6	55
副作用発現症例率	1.05%	2.06%	2.97%	2.10%

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

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。

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。]

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 14. 適用上の注意

調製時：

- (1) 溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
- (2) 溶解後は直ちに使用すること。
- (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。
- (4) 他の製剤との混注は避けることが望ましい。
- (5) 本剤添付の溶解液（日局注射用水）を注入後、速やかにバイアルを横にゆるやかに振り泡立たない様に溶解する。

### 15. その他の注意

特になし

### 16. その他

特になし

## 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

該当しない

(3) 安全性薬理試験

1. 呼吸及び循環器系へ及ぼす影響

ビーグル犬に最高 70 国際単位/kg を静脈内投与し、検討した。その結果、10 国際単位/kg 以上を投与後、動脈圧の上昇及び呼吸数の増加が認められたが、この変化は軽度であった。また、70 国際単位/kg の投与 15 分後から P<sub>O2</sub>、毎分呼吸容量及び末梢血管抵抗の軽度な増加が認められたが、これらは麻酔状態の変化による影響と考えられた。(社内資料)

2. 血液系へ及ぼす影響

ビーグル犬に最高 70 国際単位/kg を静脈内投与し、検討した。その結果、35 国際単位/kg 以上の投与後、血小板数の軽度な減少及びトロンボエラストグラム(最大振幅)の軽度な短縮が認められた。血小板数は 70 国際単位/kg 投与 15 分以内に正常域に回復した。70 国際単位/kg の投与後、第Ⅷ因子活性の上昇及び血清乳酸量の軽度な減少がみられた。(社内資料)

(4) その他の薬理試験

該当しない

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて単回投与毒性を検討し、下に示す結果を得た。

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> 値 (mL/kg)
マウス(NMRI)	静脈内	雄 雌	>50 >50
ラット(ウイスター)	静脈内	雄 雌	>20 >20
ラット(CD)	腹腔内	雄 雌	>40 >40
イヌ(ビーグル)	静脈内	雄	>10
幼若ラット(CD)	腹腔内	雄 雌	>40 >40
幼若イヌ(ビーグル)	静脈内	雄	>30

(社内資料)

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験	CD系ラットに20、10及び5mL/kgを7日間連続尾静脈内投与する亜急性毒性試験を実施した。20mL/kg投与群で軽度なGOT活性の上昇、フィブリノゲン量の低下が見られた以外には、特記すべき所見は認めなかった。 (社内資料)
(3) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性	1. 抗原性試験 ウサギを用いて、パスツリゼーション処理による抗原性の変化を、オクタロニー試験及びPCA試験で検討した。いずれの試験においても抗原性の変化は認めなかった。(社内資料) 2. 局所刺激性試験 ウサギの静脈内、動脈内及び静脈周囲に投与する局所刺激性試験を行ったが、局所刺激性は認めなかった。(社内資料)

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：フィブログミンP 静注用 特定生物由来製品、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分：人血液凝固第Ⅷ因子 生物由来成分
2. 有効期間又は 使用期限	使用期限：30 箇月 使用の期限は外箱に表示
3. 貯法・保存条件	2～8℃で保存
4. 薬剤取扱い上の 注意点	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。
(1) 薬局での取扱い上の 留意点について	使用済みの製剤（残液、バイアル等）については、血液等が付着している可能性があるため感染性廃棄物として取扱うこと。ただし、未使用の製剤は、非感染性廃棄物として取扱うこと。
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない
(3) 調剤時の留意点について	特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	1 バイアル（日局注射用水 4mL×1 バイアル付） 6 バイアル（日局注射用水 4mL×6 バイアル付）

## X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質	<p>[主剤]</p> <p>バイアル上部：ポリプロピレン キャップ：アルミニウム ゴム栓：ブロモブチルゴム 本体：ガラス（ニュートラルガラス） ラベル：紙</p> <p>[溶解液]</p> <p>バイアル：ガラス ラベル：紙</p>
8. 同一成分・同効薬	なし
9. 国際誕生年月日	1978年（昭和53年）6月5日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<p>フィブログミンP 静注用（新販売名） 2009（平成21）年1月8日 承認番号：22100AMX00055000</p> <p>[注] フィブログミンP（旧販売名） 輸入承認年月日：1994年（平成6年）3月4日 先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏による出血傾向 承認番号：20600AMY00054000</p>
11. 薬価基準収載年月日	<p>フィブログミンP 静注用（新販売名） 2009（平成21）年3月24日</p> <p>[注] フィブログミンP（旧販売名） 1994（平成6年）年6月3日 経過措置期間終了：2009年11月30日</p>
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	<p>[注] フィブログミンP（旧販売名） 効能・効果追加 1995年（平成7年）6月12日 血液凝固第Ⅷ因子低下を伴う縫合不全及び瘻孔 2000年（平成12年）1月5日 シェーンライン・ヘノッフ紫斑病における下記症状の改善 腹部症状、関節症状 2013年（平成25年）9月13日 後天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏による出血傾向</p>

## X. 管理的事項に関する項目

13. 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> フィブログミン（胎盤組織由来）での再審査結果 先天性第Ⅷ因子欠乏症：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 公表年月日：1988 年（昭和 63 年）3 月 15 日 総合不全及び瘻孔：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 公表年月日：1996 年（平成 8 年）3 月 7 日
14. 再審査期間	該当しない <参考> フィブログミン（胎盤組織由来）での再審査期間 先天性第Ⅷ因子欠乏症：6 年間 1980 年（昭和 55 年）10 月 25 日～ 1986 年（昭和 61 年）10 月 24 日 縫合不全及び瘻孔：4 年間 1985 年（昭和 60 年）4 月 16 日～ 1989 年（平成元年）4 月 15 日 シェーンライン・ヘノッホ紫斑病：4 年間 1992 年（平成 4 年）1 月 21 日～ 1996 年（平成 8 年）1 月 20 日
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	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揭示事項等（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。
16. 各種コード	フィブログミン P 静注用 HOT 番号 111613703 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 6343431D2020 レセプト電算コード 620009198 [注] フィブログミン P（旧販売名） HOT 番号 111613703 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 6343431D1024 レセプト電算コード 646340518 （経過措置期間終了：2009 年 11 月 30 日）
17. 保険給付上の注意	特になし

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Bohn H., et al. : *Arzneim. Forsch. / Drug Res.* 21 : 1432-1439, 1971
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:人血液凝固第Ⅷ因子 後天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏症による出血傾向
- 3) 杉村大作 他 : *新薬と臨牀* 42(7) : 1368-1375, 1993
- 4) 武藤輝一 他 : *新薬と臨牀* 44(1) : 26-42, 1995
- 5) 大国真彦 他 : *新薬と臨牀* 44(8) : 1310-1323, 1995
- 6) 大国真彦 他 : *新薬と臨牀* 48(2) : 165-182, 1999
- 7) Mckee P.A., et al. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 202 : 127-148, 1972
- 8) Ueyama M., et al. : *Japan. J. Exp. Med.* 48(2) : 135-142, 1978
- 9) 上山 護 他 : *血液と脈管* 10(4) : 505-509, 1979
- 10) 磯部 潔 他 : *応用薬理* 22(5) : 709-715, 1981
- 11) 田中俊三 他 : *薬理と治療* 18(3) : 1057-1064, 1990
- 12) Mosher D. F. : *J. Biol. Chem.* 250(16) : 6614-6621, 1975
- 13) Takahashi M., et al. : *The XXIV Congress of International Society of Hematology in London (Abstract)*, 1992
- 14) 松田道生 : *日本血液学会雑誌* 40(6) : 995-1002, 1977
- 15) 武藤輝一 他 : *新薬と臨牀* 44(1) : 26-42, 1995
- 16) 武藤輝一 他 : *Prog. Med.* 13(11), 2557-2583, 1993
- 17) 第Ⅷ因子研究会(第二報) : *最新医学* 36(12) : 2496-2505, 1981
- 18) 第Ⅷ因子研究会(第三報) : *最新医学* 39(10) : 2132-2143, 1984
- 19) 中村克己 他 : *臨床血液* 18(5) : 636-647, 1977
- 20) 中村 伸 : *凝固・線溶・キニン* (青木延雄, 他), P.73-74, 中外医学社, 1979
- 21) McDonagh J. : *Hemostasis and Thrombosis* (Colman. R. W., et al), P.168, J. B. Lippincott Company, 1982
- 22) Factor in Henoch-Schoenlein's Purpura, *Acta Pediatr Scand*, 66 : 273-277, 1977
- 23) Kröniger A. et al. : *Clin Appl Tromb Hemost*, 3 : 226-233, 1997

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での 発売状況

ドイツ、イギリス、オーストリアなど 12 ヶ国で発売されている。  
これらの国では主に先天性および後天性第Ⅷ因子欠乏症、創傷治癒促進の効能・効果を有しており、骨折治癒促進等に使用されている国もある。  
シェーンライン・ヘノッホ紫斑症に対する使用状況は、日本以外にシェーンライン・ヘノッホ紫斑症という適応症で承認を受けている国が存在しない為、それほど使用頻度は高くないと思われるが、文献的には血液凝固第Ⅷ因子製剤の補充療法がシェーンライン・ヘノッホ紫斑症に対して有効であったとする報告が欧州において幾つか散見される<sup>22, 23)</sup>。  
本剤をシェーンライン・ヘノッホ紫斑症に使用する場合は「後天的第Ⅷ因子欠乏症」の効能・効果で使用されているものと思われる。  
また、米国においては、現在いずれの適応症も取得していないが、先天性第Ⅷ因子欠乏症等で本剤の投与が必要である場合には、専門医の判断により新薬治験許可申請をして許可を FDA から得て、本剤を輸入し、患者に使用している。

### 2. 海外における 臨床支援情報

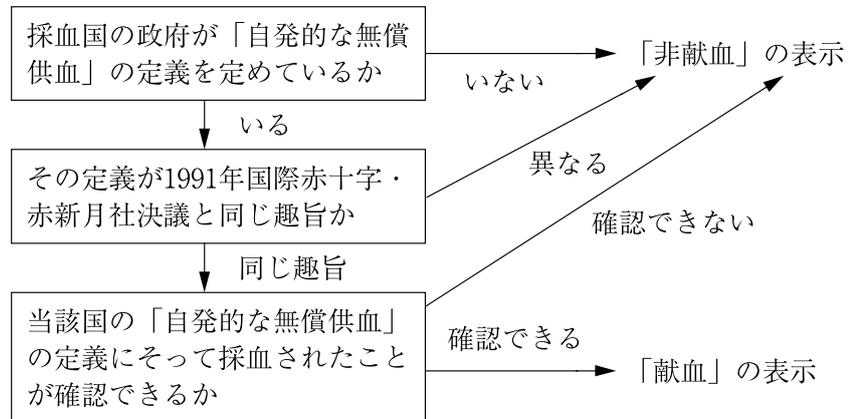
特になし

## XIII 備 考

### 1. その他の関連資料

#### 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。



### 2. 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

