

# 総合製品情報概要

血漿分画製剤(血液凝固剤)

## フィブリノゲンHT静注用1g「JB」

Fibrinogen HT I.V. 1g “JB” 献血 (生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン)

特定生物由来製品 処方箋医薬品 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 薬価基準収載

# CONTENTS

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| ■ 開発の経緯、特徴 (特性) .....                           | 1  |
| ■ 製品情報 (ドラッグインフォメーション) .....                    | 2  |
| 組成・性状、効能又は効果、用法及び用量 .....                       | 2  |
| 重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意 .....                | 3  |
| 副作用、適用上の注意 .....                                | 4  |
| ■ 臨床成績 .....                                    | 5  |
| ■ 薬物動態 .....                                    | 8  |
| 血中濃度 .....                                      | 8  |
| ■ 薬効薬理 .....                                    | 9  |
| 作用機序 .....                                      | 9  |
| 非臨床試験 .....                                     | 9  |
| ■ 安全性薬理試験及び毒性試験 .....                           | 10 |
| 安全性薬理試験 .....                                   | 10 |
| 毒性試験 .....                                      | 10 |
| ■ 製剤学的事項 .....                                  | 11 |
| ■ 取扱い上の注意、包装、関連情報 .....                         | 12 |
| ■ 主要文献 .....                                    | 13 |
| ■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所<br>(文献請求先及び問い合わせ先を含む) ..... | 13 |
| ■ 参考 .....                                      | 14 |
| フィブリノゲンHT 静注用1g「JB」の<br>溶解法及び溶解移注針の使い方 .....    | 14 |

# 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、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行い、1987年4月に60℃、96時間の乾燥加熱処理製剤の承認を取得し発売した。しかしながら、この処理法は、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承認申請を行い、1994年8月にSD及び加熱処理製剤(凍結乾燥後の加熱処理時間の72時間への変更を併せて実施)の承認を取得した。その後、2004年5月にウイルス除去膜(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た。さらに、2012年10月には、ウイルス除去膜の平均孔径を35nmから19nmへの変更及び凍結乾燥後の加熱処理温度を60℃から80℃への変更に係る製造方法一部変更承認を取得した。

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先天性低フィブリノゲン血症における現行の効能又は効果、用法及び用量に変更された。また、本剤は、医療事故防止を図るため販売名変更に伴う代替新規承認を2008年10月に取得し、販売名を「フィブリノゲンHT 静注用1g「ベネシス」」に変更した。さらに、販売名の屋号を日本血液製剤機構(Japan Blood Products Organization)の略称である「JB」に変更するための代替新規承認を2015年3月に取得し、販売名を「フィブリノゲンHT 静注用1g「JB」」に変更した。

2022年3月に公知申請により『産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充』の「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加に係る一部変更承認を取得した。

## 特徴(特性)

1. 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向/産科危機的出血に伴う後天性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-1抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングし、更にHBV、HCV及びHIV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:19nm)によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、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HBV、HCV、HIV、ヒトパルボウイルスB19、HAV及びHEVについて核酸増幅検査を実施し、ウイルスの核酸が検出されないことを確認している。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ページ)
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。また、主な副作用として、悪寒、発熱(いずれも頻度不明)を起こすことがある。

※安全性情報につきましては、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照下さい。

# 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

「注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

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。

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

|            |                                      |       |
|------------|--------------------------------------|-------|
| 有効成分〔1 瓶中〕 | 凝固性たん白質                              | 1g    |
| 添加剤〔1 瓶中〕  | クエン酸ナトリウム水和物                         | 536mg |
|            | L-アルギニン塩酸塩                           | 711mg |
|            | 水酸化ナトリウム                             | 適量    |
|            | 塩酸                                   | 適量    |
| 添付溶剤       | 日局 注射用水                              | 50mL  |
| 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) |       |

### 3.2 製剤の性状

|                    |                                      |
|--------------------|--------------------------------------|
| 性状                 | 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。 |
| pH <sup>注)</sup>   | 6.0～7.3                              |
| 浸透圧比 <sup>注)</sup> | 約0.7 (生理食塩液に対する比)                    |

注) 本剤 1 瓶を添付溶剤に溶かした水溶液

## 4. 効能又は効果

- 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向
- 産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈先天性低フィブリノゲン血症〉

5.1 先天性低フィブリノゲン血症における本剤の使用は、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。

### 〈後天性低フィブリノゲン血症〉

5.2 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が150mg/dLを下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。

5.3 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。

5.4 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

## 6. 用法及び用量

### 〈先天性低フィブリノゲン血症〉

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。

### 〈後天性低フィブリノゲン血症〉

注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈後天性低フィブリノゲン血症〉

7.1 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

## 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-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。更に、HBV、HCV及びHIV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、80℃、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。

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。[9.1.1、9.1.2、9.5 参照]

8.2.2 肝炎ウイルス等の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。

8.2.3 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。

## 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 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]



### 9.1.2 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。[8.2.1 参照]

### 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。[8.2.1 参照]

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 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 アナフィラキシーショック(頻度不明)

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。

#### 11.1.2 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。血中フィブリノゲン濃度、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。

### 11.2 その他の副作用

|     | 頻度不明  |
|-----|-------|
| 過敏症 | 悪寒、発熱 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 「フィブリノゲンHT 静注用1g[JB]の溶解法及び溶解移注針の使い方」に従い溶解すること。

14.1.2 他の製剤と混注しないこと。

14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。

14.1.4 ろ過網を有する輸血セット(生物学的製剤基準通則44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。

14.1.5 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。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.2.4 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。

# 臨床成績

「注意事項等情報」等については、2～4ページをご参照ください。

本試験には一部承認外の用法及び用量が投与された症例を含みます。本試験が承認時に評価されたデータであるため、承認外の用量が含まれる成績を掲載しました。

## 先天性低フィブリノゲン血症患者に対するフィブリノゲンHTの止血効果ならびに安全性に関する検討する市販後臨床試験(再評価臨床試験)

2) 承認時評価資料：真木正博 他:基礎と臨床 1993;27 (9):3803-3814

### 試験概要

|                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|-----|--------|------|-----------|-----|-----|-----|-----|---|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----|--------|------|---------------|-----|---------------|------|---------------|-----|--------|-----|
| 目 的                                                                                                                                                                                                             | 先天性低フィブリノゲン血症患者に対する加熱処理フィブリノゲン製剤 (SD 処理 + 加熱処理) 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。                                                                                                                           |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 評価項目<br>・<br>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以下の止血判定基準に基づき判定した。                                                                                                                                                 |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
|                                                                                                                                                                                                                 | ●止血効果判定基準                                                                                                                                                                                      |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
|                                                                                                                                                                                                                 | <table><tr><td>著 効</td><td>完全に止血</td></tr><tr><td>有 効</td><td>ほとんど止血</td></tr><tr><td>やや有効</td><td>出血は明らかに減少</td></tr><tr><td>無 効</td><td>不変</td></tr><tr><td>悪 化</td><td>悪化</td></tr></table> | 著 効                                  | 完全に止血 | 有 効 | ほとんど止血 | やや有効 | 出血は明らかに減少 | 無 効 | 不変  | 悪 化 | 悪化  |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
|                                                                                                                                                                                                                 | 著 効                                                                                                                                                                                            | 完全に止血                                |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 有 効                                                                                                                                                                                                             | ほとんど止血                                                                                                                                                                                         |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| やや有効                                                                                                                                                                                                            | 出血は明らかに減少                                                                                                                                                                                      |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 無 効                                                                                                                                                                                                             | 不変                                                                                                                                                                                             |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 悪 化                                                                                                                                                                                                             | 悪化                                                                                                                                                                                             |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 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、以下の判定基準に基づき「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で評価した。                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| ●スコア表                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 各出血時における<br>止血効果判定のスコア表                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                | 初回投与後約 12 ヶ月間の<br>止血効果総合判定基準 (全般改善度) |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| <table><tr><td>判定</td><td>スコア (点)</td></tr><tr><td>著 効</td><td>1</td></tr><tr><td>有 効</td><td>2</td></tr><tr><td>やや有効</td><td>3</td></tr><tr><td>無 効</td><td>4</td></tr><tr><td>悪 化</td><td>5</td></tr></table> | 判定                                                                                                                                                                                             | スコア (点)                              | 著 効   | 1   | 有 効    | 2    | やや有効      | 3   | 無 効 | 4   | 悪 化 | 5 | すべてのスコアの<br>平均点を計算する | <table><tr><td>すべての出血における<br/>スコアの平均点 (点)</td><td>評価</td></tr><tr><td>1.5 未満</td><td>著明改善</td></tr><tr><td>1.5 以上 2.5 未満</td><td>改 善</td></tr><tr><td>2.5 以上 3.5 未満</td><td>やや改善</td></tr><tr><td>3.5 以上 4.5 未満</td><td>不 変</td></tr><tr><td>4.5 以上</td><td>悪 化</td></tr></table> | すべての出血における<br>スコアの平均点 (点) | 評価 | 1.5 未満 | 著明改善 | 1.5 以上 2.5 未満 | 改 善 | 2.5 以上 3.5 未満 | やや改善 | 3.5 以上 4.5 未満 | 不 変 | 4.5 以上 | 悪 化 |
| 判定                                                                                                                                                                                                              | スコア (点)                                                                                                                                                                                        |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 著 効                                                                                                                                                                                                             | 1                                                                                                                                                                                              |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 有 効                                                                                                                                                                                                             | 2                                                                                                                                                                                              |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| やや有効                                                                                                                                                                                                            | 3                                                                                                                                                                                              |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 無 効                                                                                                                                                                                                             | 4                                                                                                                                                                                              |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 悪 化                                                                                                                                                                                                             | 5                                                                                                                                                                                              |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| すべての出血における<br>スコアの平均点 (点)                                                                                                                                                                                       | 評価                                                                                                                                                                                             |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 1.5 未満                                                                                                                                                                                                          | 著明改善                                                                                                                                                                                           |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 1.5 以上 2.5 未満                                                                                                                                                                                                   | 改 善                                                                                                                                                                                            |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 2.5 以上 3.5 未満                                                                                                                                                                                                   | やや改善                                                                                                                                                                                           |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 3.5 以上 4.5 未満                                                                                                                                                                                                   | 不 変                                                                                                                                                                                            |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 4.5 以上                                                                                                                                                                                                          | 悪 化                                                                                                                                                                                            |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |
| 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。                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                |                                      |       |     |        |      |           |     |     |     |     |   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |    |        |      |               |     |               |      |               |     |        |     |





|      |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験結果 | <p>3) 全般改善度<br/>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全例(5例)「著明改善」であった。</p> <p>4) 安全度<br/>本試験において副作用の発現は認められなかった。<br/>ウイルス検査(HBs 抗原、抗HBs抗体、抗HBc抗体、抗HCV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。</p> <p>5) 有用度<br/>全般改善度と安全度より判定した有用度は全例(5例)「極めて有用」であった。</p> |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 6. 用法及び用量

### 〈先天性低フィブリノゲン血症〉

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。

### 〈後天性低フィブリノゲン血症〉

注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈後天性低フィブリノゲン血症〉

7.1 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

# 薬物動態

## 血中濃度

### (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：60～100mg/dL<sup>3)</sup>

### (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) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 真木正博 他:基礎と臨床 1993;27 (9):3803-3814

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症状が認められない患者3例に、本剤6g(6バイアル)を緩徐に点滴静注し、経時的(投与前、投与終了後、1日後、1か月後)に血中フィブリノゲン値を測定した。血中半減期は測定した血中フィブリノゲン値より非線形最小二乗法により算出した。

血中濃度(投与終了後)：159～325mg/dL

血中半減期：3.3～4.2日

#### 6. 用法及び用量

##### 〈先天性低フィブリノゲン血症〉

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。

##### 〈後天性低フィブリノゲン血症〉

注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### 〈後天性低フィブリノゲン血症〉

7.1 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

# 薬効薬理

## 作用機序

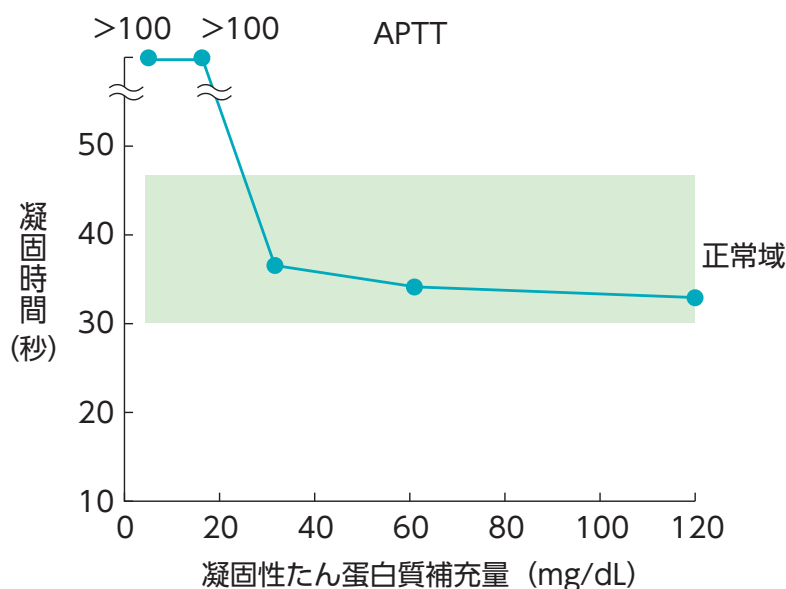
フィブリノゲンがたん白分解酵素トロンビンに対する基質として働き、トロンビンの作用を受けてフィブリノペプチドを遊離し、フィブリン(フィブリン・モノマー)に変わる。このフィブリン・モノマーが更にポリマーとなり、XIII因子、 $\text{Ca}^{2+}$ の存在下でフィブリン塊を作り血液を凝固させていると考えられている<sup>4), 5)</sup>。

## 非臨床試験 (in vitro)

### ① 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) による検討<sup>6)</sup>

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。

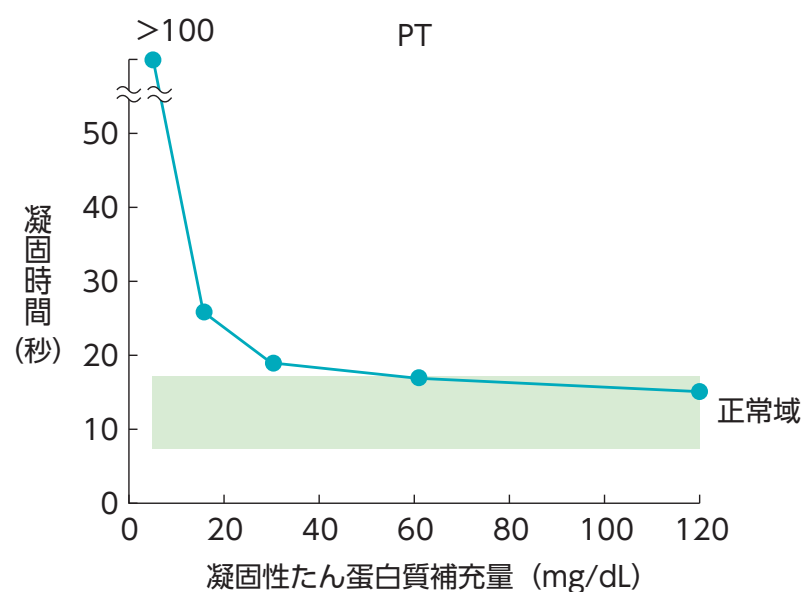
図1 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) における本剤の補正効果



### ② プロトロンビン時間 (PT)<sup>7)</sup>

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



# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1 安全性薬理試験

### (1) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 (イヌ) <sup>8)</sup>

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 (イヌ) <sup>8)</sup>

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。

## 2 毒性

### 単回投与毒性試験 <sup>9)</sup>

#### 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、LD<sub>50</sub>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を中心にもまれ、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に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LD<sub>50</sub>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フィブリノゲン・フィブリン分解産物(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<br>(投与速度)        | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |              |
|--------|-----------------------|--------------------------|--------------|
|        |                       | ♂                        | ♀            |
| マウス    | 静脈内<br>(約 0.25mL/min) | > 1,000mg/kg             | 900mg/kg     |
| ラット    | 静脈内<br>(約 1mL/min)    | > 1,000mg/kg             | > 1,000mg/kg |
| カニクイザル | 静脈内<br>(約 2mL/min)    | > 1,000mg/kg             |              |

# 製剤学的事項

## 安定性試験

| 試験名    | 試験条件   | 試験期間                              | 試験結果                            |
|--------|--------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 長期保存試験 | 11℃±1℃ | 39ヵ月(0、3、6、9、12、18、24、30、36、39ヵ月) | 全ての試験項目* <sup>1</sup> の規格に適合した。 |
| 加速試験   | 25℃±1℃ | 6ヵ月(0、2、4、6ヵ月)                    | 全ての試験項目* <sup>2</sup> 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、凝固性たん白質含量及び純度試験、無菌試験、発熱試験、力価試験、浸透圧比、不溶性異物検査。

なお、無菌試験、発熱試験、浸透圧比は、試験開始時と39ヵ月に実施した。

\*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、無菌試験、発熱試験、力価試験、浸透圧比、不溶性異物検査。

なお、無菌試験、発熱試験、浸透圧比は試験開始時と最終月(6ヵ月)のみ実施した。

## 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、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。

## 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。

## 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。

## 混入する可能性のある夾雑物

他の血漿たん白

## 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。



# 取扱い上の注意

**取扱い上の注意：**本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。

**規制区分：**特定生物由来製品

処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

**貯法：**10℃以下に凍結を避けて保存

**有効期間：**3年

## 包装

1瓶〔溶剤（日局 注射用水 50mL）、溶解移注針、通気針添付〕

## 関連情報

|       |                                |
|-------|--------------------------------|
| 承認番号  | 22700AMX00621                  |
| 承認年月日 | 2015年3月11日<br>(販売名変更に伴う代替新規承認) |
| 薬価収載  | 1987年4月                        |
| 販売開始  | 1987年6月                        |
| 再評価結果 | 1998年3月                        |
| 効能追加  | 2022年3月                        |

### 効能又は効果追加承認年月、再評価結果公表年月及びその内容

（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。

（効能又は効果追加）

効能又は効果追加承認年月：2022年3月28日

令和3年9月6日付け薬生薬審発0906第2号・薬生安発0906第16号「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に基づき公知申請を行い、本剤の効能又は効果に係る一部変更承認を取得した。

# 主要文献

- 1) P.H.B.Bolton.et.al:Haemophilia 2004;10:593-628
- 2) 承認時評価資料：真木正博 他:基礎と臨床 1993;27 (9):3803-3814
- 3) 長江千愛 他:日本血栓止血学会誌 2010;21:297-300
- 4) 河合 忠:血漿蛋白-その基礎と臨床,医学書院 1977:240-243
- 5) 小西和彦 他:新版日本血液学全書11(出血性素因・基礎),丸善 1979:261-296
- 6) 日本血液製剤機構：内部資料 (APTTによる検討)
- 7) 日本血液製剤機構：内部資料 (プロトロンビン時間 (PT))
- 8) 日本血液製剤機構：内部資料 (安全性薬理試験)
- 9) 日本血液製剤機構：内部資料 (単回投与毒性試験)

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

2023年7月改訂 (第1版)

製造販売元：一般社団法人 日本血液製剤機構  
東京都港区芝浦 3-1-1

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

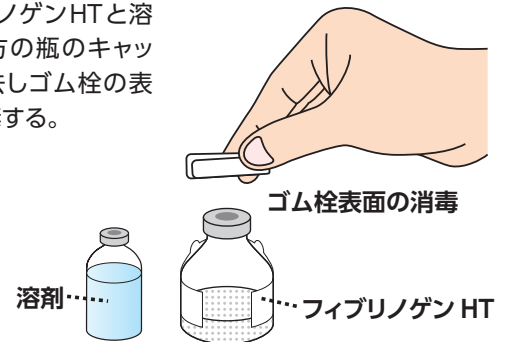
# 参 考

## フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」の溶解法 及び溶解移注針の使い方

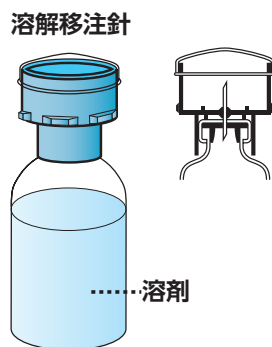
1. 本剤のバイアル内は陰圧となっています。それは溶解に際し、凍結乾燥たん白塊の全体にすばやく水が行きわたって溶解を速くするためです。
2. 本剤の溶解は添付の溶剤を用い、陰圧の取扱いに十分注意しないと溶解が困難となります。

- ① フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」(以下フィブリノゲンHTと略す)に添付の溶剤瓶を 35℃～37℃で温める。  
**高温の溶剤を用いてフィブリノゲンHTを溶解するとたん白変性を起こす可能性があるため、決して37℃を超えて加温してはいけません。**

- ② 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まっすぐ根元まで刺し込む。



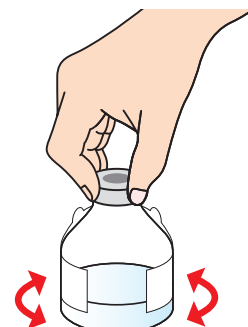
- ④ 保護キャップをはずし、溶剤瓶と溶解移注針を逆さにし、フィブリノゲンHT瓶の**ゴム栓中央○印の中心部**にまっすぐ根元まで刺し込む。このときフィブリノゲンHTの瓶内は陰圧であるため、溶剤は引き込まれる。  
**なお、中央○印の中心部に針が刺し込まれていないと溶剤全量がフィブリノゲンHT瓶に引き込まれないことがあるので注意すること。**



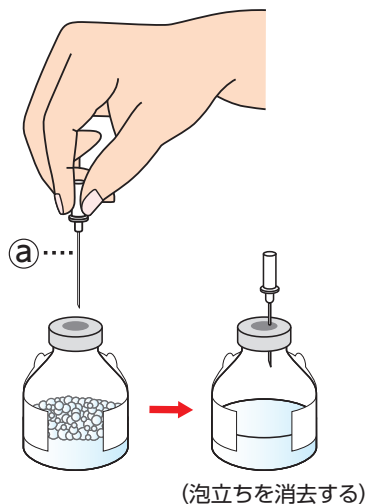
- ⑤ 溶剤がフィブリノゲンHT瓶内に移り、溶剤瓶が空になればフィブリノゲンHT瓶から溶解移注針と溶剤瓶とを一緒に抜き取る。



- ⑥ 直ちにフィブリノゲンHT瓶をゆるやかに振って凍結乾燥たん白塊全体に溶剤を十分なじませた後、フィブリノゲンHT瓶を泡立てないように注意してゆるやかに振り完全に溶解させる。



- ⑦ 添付の通気針 ① 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瓶にろ過網を有する輸血セット※の瓶針 ② を刺し込む。フィブリノゲンHT瓶を適当な高さに吊り上げ、静脈内に注入する。

※輸液セットを使用しないこと。

