

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除去・不活化することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

2) 現在までに本剤の投与により、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分に検討の上投与すること。

(2) 血清アルブミン濃度が2.5~3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なるアルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。

(3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。

(4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。

(5) 「血液製剤の使用指針(改定版)」を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現率が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(様)症状(頻度不明) : ショック、アナフィラキシー(様)症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用の種類	頻度不明
過敏症 [※]	発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等
その他	悪寒、腰痛

注) このような症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 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、患者の病態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製時:

5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射を避けること

(2) 投与時:

- 1) 混濁しているものは投与しないこと。
- 2) 凍結した溶液は使用しないこと。
- 3) 残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
〔本剤は、細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため。〕

【薬物動態】^{1), 2)}

半減期 — 約19日

【薬効・薬理】^{3), 4), 5)}

アルブミンは正常人血漿たん白のうち55~60%を占める量的に最も多いたん白で、血漿膠質浸透圧の維持に寄与している。本剤は人血漿のアルブミン濃度を40mg/mLとすると、同容量の血漿の6倍に濃縮されていることになり、いわゆるプレショック又はショックに際し、速やかに循環血漿量を正常に回復させ、これを保持する。すなわち、血中の膠質浸透圧を高め、組織中の体液を血管中に移行させ、その結果、循環血漿量を正常化する。

【取扱い上の注意】

<記録の保存>

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合はその名称(販売名)、製造番号、投与した日、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。

【包装】

赤十字アルブミン25(25%、50mL 112.5g) 1バイアル

【主要文献】

- 1) Takeda, Y., et al.: Studies of the metabolism and distribution of albumin with autologous ¹³¹I-albumin in healthy men. J. Lab. Clin. Med., 61, 183-202, 1963.
- 2) Bennhold, H., et al.: Comparative studies on the half-life of ¹³¹I-labeled albumins and nonradioactive human serum albumin in a case of analbuminemia. J. Clin. Invest., 38, 863-872, 1959.
- 3) 河合 忠: 血漿蛋白 — その基礎と臨床. 医学書院, 1977.
- 4) Tullis, J. L.: Albumin — 2. Guidelines for clinical use. JAMA, 237, 460-463, 1977.
- 5) Schwartzkopf, W., et al.: Physiological aspects of the role of human albumin in the treatment of chronic and acute blood loss. Develop. Biol. Standard., 48, 7-30, 1981.

**【文献請求先】

日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課
〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号
TEL 03-5733-8226
FAX 03-5733-8235

** 製造販売元



日本赤十字社

東京都江東区辰巳二丁目1番67号 日本赤十字社辰巳ビル



**2007年4月改訂 (第6版)
*2005年4月改訂

日本標準商品分類番号
87799

血漿分画製剤(生理的組織接着剤)

特定生物由来製品
指定医薬品
*処方せん医薬品^(注)

ベリプラストPコンビセット®

承認番号	21500AMY00073
薬価収載	2003年6月
販売開始	2003年12月

Beriplast P Combi-Set®

0107 J330104

貯法: 10℃以下に凍結を避けて保存
使用期限: 2年間、使用期限は外箱に表示

*注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌(次の患者には適用しないこと)】

- (1)本剤の成分又は牛肺を原料とする製剤(アプロチニン等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)下記の薬剤による治療を受けている患者[血栓形成傾向があらわれるおそれがある。]
凝固促進剤(蛇毒製剤)、抗線溶剤、アプロチニン製剤

【組成・性状】

1. 組成

組み合わせA

成分		1バイアル中の分量				備考		
		0.5mL 製剤	1 mL 製剤	3 mL 製剤	5 mL 製剤			
ファイブリノゲン末 (ファイブリノゲン末)	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: 非献血	
		ヒト血液凝固第Ⅲ因子	30倍	60倍	180倍	300倍		
	添加物		人血清アルブミン	7.5mg	15.0mg	45.0mg		75.0mg
			L-塩酸アルギニン	6mg	12mg	36mg		60mg
			L-イノシシン	6.5mg	13mg	39mg		65mg
			L-カルシウム	5mg	10mg	30mg		50mg
			クエン酸ナトリウム	2.5mg	5mg	15mg		25mg
			塩化ナトリウム	7.5mg	15mg	45mg		75mg
アプロチニン液 (アプロチニン液)	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	
	添加物	塩化ナトリウム	4.25mg	8.5mg	25.5mg	42.5mg		
	総量		0.5mL	1 mL	3 mL	5 mL		

1倍とは正常人血漿 1 mL に相当する第Ⅲ因子活性
本剤は製造工程でヒトの血液抽出成分(アンチトロンビン)を使用している(採血国: 米国、ドイツ、オーストリア、採血の区分: 非献血)。
本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

組み合わせB

成分		1バイアル中の分量				備考	
		0.5mL 製剤	1 mL 製剤	3 mL 製剤	5 mL 製剤		
トロンビン末 (トロンビン末)	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: 非献血
		日局塩化カルシウム	2.94mg	5.88mg	17.64mg	29.40mg	
総量		0.5mL	1 mL	3 mL	5 mL		

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

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

【効能又は効果】

組織の接着・閉鎖

ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法及び用量】

1. 用法

ファイブリノゲン末(バイアル1)をアプロチニン液(バイアル2)全量で溶解し、A液とする。トロンビン末(バイアル3)を、アプロチニン液量と同量の塩化カルシウム液(バイアル4)で溶解し、B液とする。接着・

閉鎖部位に A 液、B 液を重層または混合して適用する。

2. 用量

通常、10cm²あたり A 液 B 液各々 1 mL を適用する。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤を血管内に投与しないこと。〔血管内への流入により、血栓を形成するおそれがある。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に適用すること）

- (1) 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群（DIC）が考えられる病態を有する患者〔血管内への流入により、血栓の形成あるいは DIC 状態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (3) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

* * 2. 重要な基本的注意

〔患者への説明〕

本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、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、理解を得よう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV 及び HCV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程である 60℃、10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されており、またアプロチニンの製造工程である 70℃、1 時間加熱処理およびメンブレンフィルター処理はウシ由来各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3) アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

(4) 現在の知見では、本剤の使用によりヒトに伝達性海

綿状脳症（TSE）を伝播するとの疫学的データはなく、また、本剤に含まれる牛由来アプロチニンは、製造工程において TSE 原因物質の除去処理を行っている。しかしながら、TSE 伝播についての理論的な危険性を完全に否定することはできず、また、TSE 原因物質がマウス脳内に直接投与されたとき感染が認められたとの報告もあるので、頭蓋腔内、脊椎腔内及び眼球内への使用においては、治療上の有益性を勘案した上で本剤を使用すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 蛇毒製剤 抗線溶剤 抗プラスミン剤 アプロチニン製剤	併用により血栓形成傾向があらわれることがあるので併用は避けること。	本剤は生理的な血液凝固作用を模倣して作られており、これらの製剤と併用することにより、血液凝固作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

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

(1) 重大な副作用

ショック（頻度不明）…ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 調製方法：

- 1) 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。
- 2) 溶解後、未開封のプリスター包装内で保存されている場合は常温で 24 時間安定であるが、プリスター包装を開封した場合はただちに使用すること。

3)一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

(2)適用時：

- 1)本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合は、適切な方法で血流を遮断した上で適用すること。
- 2)本剤の過量使用は避けること。

【臨床成績】

一般臨床試験

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

1.脳神経外科¹⁾

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

2.消化器外科²⁾

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

【薬効薬理】

本剤は血液凝固の最終段階を模倣する。

フィブリノゲンはトロンビンの作用により可溶性フィブリン塊となり、さらにCa²⁺存在下でトロンビンにより活性化された血液凝固第Ⅹ因子により物理的強度をもった尿素不溶性の安定なフィブリン塊となり、組織を接着・閉鎖する。この安定化されたフィブリン塊内で、線維芽細胞が増殖し、膠原繊維や肉芽基質成分が産生され、組織修復を経て治癒に至る³⁾。

【取扱い上の注意】

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

【承認条件】

承認後可及的速やかに、ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全確保に係る輸入承認事項一部変更承認申請を行うこと。

【包装】

0.5mL 製剤 1mL 製剤 3mL 製剤 5mL 製剤

【主要文献】

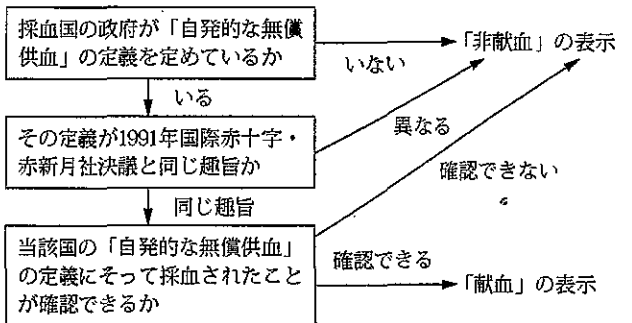
- 1) 高倉公朋他：診療と新薬 31(10), 1808, 1994
- 2) 武藤輝一他：新薬と臨床 43(11), 2274, 1994
- 3) 中村紀夫：臨床外科 40(1), 161, 1985

***【文献請求先】

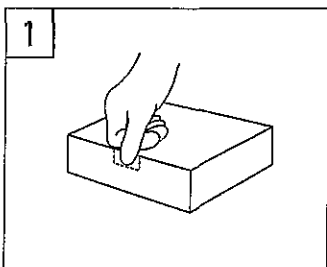
CSL パーリング株式会社
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
☎ 0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

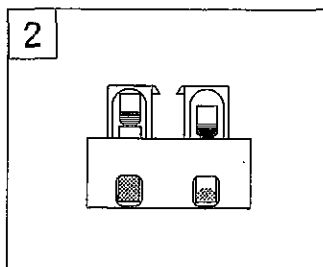
献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



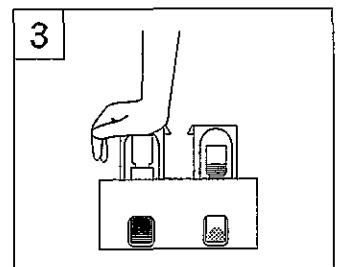
ベリプラストPコンビセット調製方法



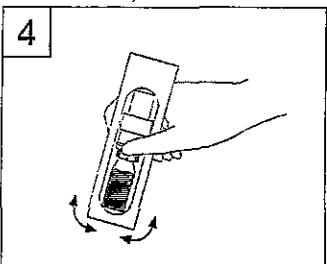
1 製剤の箱を図のようにミシン目に沿って開封する。



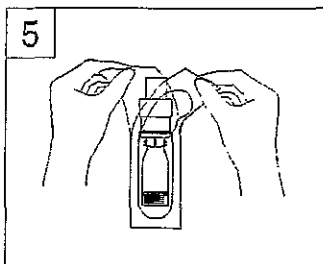
2 プリスター包装製剤を取り出し、室温に戻す。30～37℃に加温するとより早く溶解します。



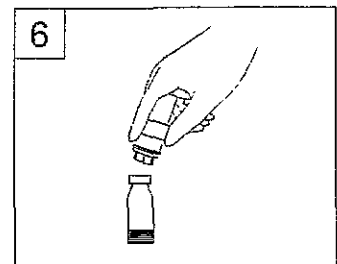
3 プリスター包装から製剤を出さずにそれぞれの上方のバイアルを下に強く押す。このとき上方のバイアルから下方のバイアルへ溶解液が移行します。



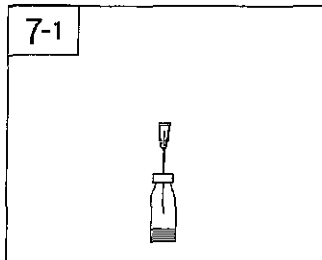
4 凍結乾燥物が溶解するまで図のように30秒～1分間振とうする。この後、溶解中の泡が上昇するまで30秒程度静置する。



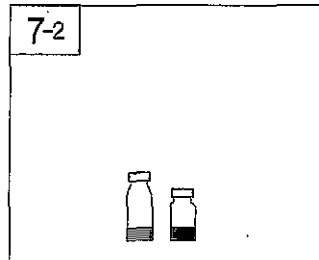
5 プリスター包装から溶解した製剤を取り出す。



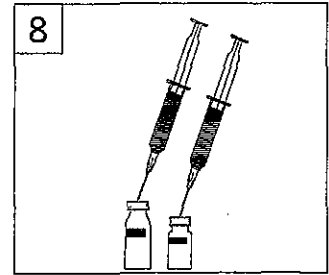
6 空のバイアルと溶解移注針、緑色のプラスチック部分を一緒に取り外す。



製品に同梱されている調製器セット中の各溶液アプライセットの適気針（黄色の針もど）をゴム栓の中央に垂直に刺してバイアル内を常圧に戻す。（この時、瞬時にバイアル内の泡が消滅します。）



A液：フィブリノゲン溶液（青色バイアル）
ほとんど無色でわずかに混濁した溶液となります。
B液：トロンピン溶液（赤色バイアル）
透明またはわずかに混濁した溶液となります。

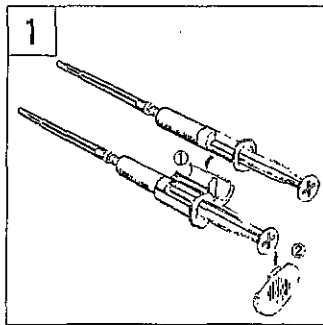


A液：製品に同梱されている調製器セット中のフィブリノゲン溶液アプライセットのシリンジ（青色）と注射針を用いて溶液を抜き取る。
B液：製品に同梱されている調製器セット中のトロンピン溶液アプライセットのシリンジ（赤色）と注射針を用いて溶液を抜き取る。

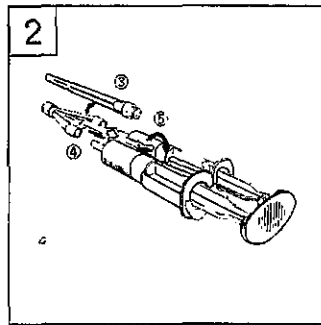
2液混合セット使用方法

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ます。

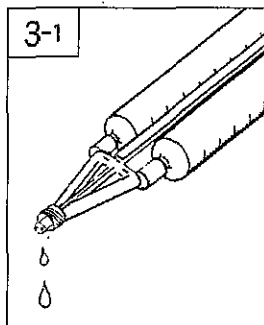
内容：フォークコネクター	2個	アプライノズル	2本
パレルホルダー	1個	スプレーチップ	4個
プランジャーホルダー	1個		



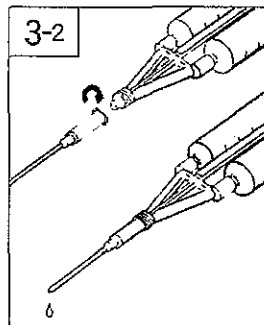
①調製方法に従って溶解されたA液、B液の入ったシリンジをパレルホルダーに固定する。
②プランジャーをプランジャーホルダーで固定する。



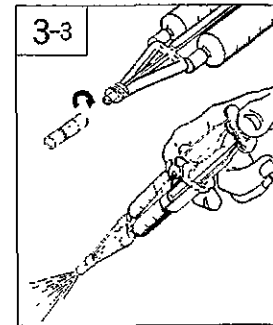
③両シリンジの注射針を外す。
④フォークコネクターを取り付ける。
⑤フォークコネクターの止め具をパレルホルダーにしっかりと固定する。



以上で2液混合用器具の装着は完了で、このまま使用することもできます。



これにアプライノズルをフォークコネクターの先端部にねじ込み使用することも可能です。但し、このアプライノズルを使用する場合、連続的に使用しないとノズルがつまりますので、取替えて使用して下さい。



①スプレーチップを右に回して、フォークコネクター先端にねじ込み、固定する。
②プランジャーを強く押すことにより、スプレーチップ先端からベリプラストが噴霧されます。
③一度プランジャーを止めると、スプレーチップが詰まり使用できなくなります。噴霧を中断する際は、すぐにスプレーチップをはずし、再度使用時に新しいチップを装着して下さい。なお、スプレーチップを交換しても噴霧できない場合はフォークコネクターを交換して下さい。

**製造販売：

CSLパージング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号