

日本標準商品分類番号

876349

2024年4月改訂（第17版）

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（生体組織接着剤）

ボルヒール[®] 組織接着用 献血
BOLHEAL Tissue Sealant

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	0.5mL 製剤：人フィブリノゲン 40mg 人血液凝固第XⅢ因子 30 国際単位 局外規アプロチニン液 500KIE 日本薬局方トロンビン 125 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 2.95mg 1mL 製剤：人フィブリノゲン 80mg 人血液凝固第XⅢ因子 60 国際単位 局外規アプロチニン液 1,000KIE 日本薬局方トロンビン 250 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 5.9mg 2mL 製剤：人フィブリノゲン 160mg 人血液凝固第XⅢ因子 120 国際単位 局外規アプロチニン液 2,000KIE 日本薬局方トロンビン 500 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 11.8mg 3mL 製剤：人フィブリノゲン 240mg 人血液凝固第XⅢ因子 180 国際単位 局外規アプロチニン液 3,000KIE 日本薬局方トロンビン 750 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 17.7mg 5mL 製剤：人フィブリノゲン 400mg 人血液凝固第XⅢ因子 300 国際単位 局外規アプロチニン液 5,000KIE 日本薬局方トロンビン 1,250 単位 日本薬局方塩化カルシウム水和物 29.5mg
一 般 名	和 名：人フィブリノゲン、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 6月 23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：1991年 11月 28日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：KMバイオロジクス株式会社 販 売：一般社団法人日本血液製剤機構
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室 TEL：0120－853－560 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、弊機構休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.jbpo.or.jp/med/di

本 IF は 2024 年 4 月改訂（第 2 版）の電子化された添付文書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。

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に審査・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

I F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。I F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I F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、I F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…………… 1

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目…………… 3

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

III. 有効成分に関する項目…………… 4

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

IV. 製剤に関する項目…………… 5

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目…………… 10

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 10

VI. 薬効薬理に関する項目…………… 17

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目…………… 22

1. 血中濃度の推移…………… 22
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 22
4. 吸収…………… 23
5. 分布…………… 23
6. 代謝…………… 24
7. 排泄…………… 24
8. トランスポーターに関する情報…………… 24
9. 透析等による除去率…………… 24
10. 特定の背景を有する患者…………… 24
11. その他…………… 24

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目…………… 25

- ◆冒頭部の注意事項…………… 25
1. 警告内容とその理由…………… 25
 2. 禁忌内容とその理由…………… 25
 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 25
 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 25
 5. 重要な基本的注意とその理由…………… 26
 6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 26
 7. 相互作用…………… 27
 8. 副作用…………… 28
 9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 29
 10. 過量投与…………… 29
 11. 適用上の注意…………… 29
 12. その他の注意…………… 30

IX. 非臨床試験に関する項目…………… 31

1. 薬理試験…………… 31
2. 毒性試験…………… 31

X. 管理的事項に関する項目…………… 33

1. 規制区分…………… 33
2. 有効期間…………… 33
3. 包装状態での貯法…………… 33
4. 取扱い上の注意…………… 33
5. 患者向け資材…………… 33
6. 同一成分・同効薬…………… 33
7. 国際誕生年月日…………… 33
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…………… 33
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…………… 33

目 次

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
X I . 文 献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
X II . 参 考 資 料	35
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
X III . 備 考	36
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報その他の関連資料	36
2. その他の関連資料	36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ボルヒール®は、財団法人化学及血清療法研究所（現 KMバイオロジクス株式会社）において開発された生体組織接着剤である。本剤は、血液凝固の最終段階で形成されるフィブリンの作用を利用して組織の接着・閉鎖を行うものであり、フィブリノゲン、血液凝固第XIII因子、トロンビン、塩化カルシウム水和物及びアプロチニン液の5つの成分から構成されている。本剤の構成成分であるフィブリノゲン、血液凝固第XIII因子及びトロンビンは、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を実施し、さらに HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した国内の健康な献血者の血漿から分離精製されている。さらに、独自の乾燥加熱処理により混入の可能性のある HIV、サイトメガロウイルス等は不活化される事が確認されている。しかし、ウイルス等の感染性を完全には否定できない。

また本剤は、臨床試験により縫合あるいは接合の困難な場合や血液、体液又は体内ガスの漏出をきたす場合に有用であることが確認され、1991 年 3 月に承認を得て販売に至った。なお、本剤は使用成績調査を実施し、1996 年 3 月再審査結果が通知され、「効能又は効果」とともに現行どおりの内容で承認された。

その後、平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更承認を 2009 年 6 月に取得し、新販売名を「ボルヒール®組織接着用」とした。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 国内献血由来の血漿を原材料としている。（IV.2. 「製剤の組成」を参照）
- (2) 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を実施している。さらに HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した国内の健康な献血者の血漿を原材料として製造しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入する可能性が常に存在する。（VIII.5. 「重要な基本的注意とその理由」を参照）
- (3) 最終製品について、HBV、HCV、HIV、HAV 及びヒトパルボウイルスB19に対する核酸増幅検査陰性であることを確認している。（VIII. 5. 「重要な基本的注意とその理由」を参照）
- (4) ウイルス除去膜濾過によるウイルス除去に加え、独自の条件による乾燥加熱処理を施し、ウイルスの不活化を行っている。（VIII.5. 「重要な基本的注意とその理由」を参照）
- (5) 重大な副作用として、ショック（0.1%未満）があらわれることがある。
主な副作用として、嘔吐（頻度不明）、頭痛（頻度不明）、過敏症（頻度不明）、発熱（頻度不明）が報告されている。（VIII. 8. 「副作用」を参照）

3. 製品の製剤学的特性

調製器が添付されているため調製操作が簡便である。（IV.10.(2) 「包装」を参照）

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
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
適正使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2024 年 4 月 1 日時点）

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
設定されていない
- (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

ボルヒール[®]組織接着用

(2) 洋名

BOLHEAL Tissue Sealant

(3) 名称の由来

Bolster（支持する、補強する）、Heal（癒す）より「BOLHEAL」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

人フィブリノゲン、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（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

分子式：人フィブリノゲン、人血液凝固第XⅢ因子、アプロチニン、トロンビン：該当資料なし

塩化カルシウム水和物： $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量：人フィブリノゲン（340,000）

人血液凝固第XⅢ因子（320,000）

アプロチニン（6,512）

トロンビン（36,800）

塩化カルシウム水和物（147）

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

開発番号：HG-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フィブリノゲン（血液凝固第ⅩⅢ因子を含む）：白色～淡黄色の凍結乾燥粉末であり、フィブリノゲン溶解液（アプロチニン液を含む）を加えて溶解するとき、淡黄色の澄明あるいはわずかに混濁した液剤となる。

アプロチニン液：無色澄明の液

トロンビン：白色の凍結乾燥粉末であり、トロンビン溶解液（塩化カルシウム水和物を含む）を加えて溶解するとき、無色澄明の液剤となる。

塩化カルシウム水和物：白色の粒又は塊であるが、溶液は無色澄明である。

(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：日本薬局方外医薬品規格「アプロチニン液」の確認試験(2)による。

(2)塩化カルシウム水和物：日本薬局方 一般試験法「定性反応のカルシウム塩(2)及び塩化物(2)」による。

確認定量法

(1)フィブリノゲン：生物学的製剤基準 一般試験法「たん白窒素定量法」により検体 1mL 中の総たん白質量及び凝固性たん白質量を測定する。ただし、凝固性たん白質量の測定においては、検体に pH6.6～7.4、20～30℃でトロンビンとカルシウム塩を混合して生じた凝塊を生理食塩液でよく洗ったものを試料とする。また、たん白質量の計算においては、6.25を 6.0 とする。

(2)血液凝固第ⅩⅢ因子：モノダンシルカダベリン取り込みゲルろ過法による。

(3)アプロチニン液：日本薬局方外医薬品規格「アプロチニン液」の定量法による。

(4)トロンビン：日本薬局方「トロンビン」の定量法による。

(5)塩化カルシウム水和物：日本薬局方「塩化カルシウム水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

外用剤（凍結乾燥粉末、溶解液）

(2) 剤形の外観及び性状

	有効成分	色、形状	溶解時の色、形状
バイアル 1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末 (人血漿由来のフィブリノゲン及び血液凝固第ⅩⅢ因子を含む)	白色～淡黄色の凍結乾燥粉末	淡黄色の澄明あるいはわずかに混濁した液
バイアル 2	フィブリノゲン溶解液 (牛肺由来のアプロチニンを含む)	無色澄明の液	—
バイアル 3	トロンビン凍結乾燥粉末 (人血漿由来のトロンビンを含む)	白色の凍結乾燥粉末	無色澄明の液
バイアル 4	トロンビン溶解液 (塩化カルシウム水和物を含む)	無色澄明の液	—

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

1) フィブリノゲン凍結乾燥粉末

含湿度：3%以下

溶解時の pH：6.0～7.3

2) トロンビン凍結乾燥粉末

乾燥減量：3%以下

溶解時の pH：6.5～7.5

3) フィブリノゲン溶解液

pH：6.0～7.0

4) トロンビン溶解液

pH：4.5～7.0

(5) その他

該当しない

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

本剤には 0.5mL 製剤、1mL 製剤、2mL 製剤、3mL 製剤、5mL 製剤のセットがあり、フィブリノゲン凍結乾燥粉末、フィブリノゲン溶解液、トロンビン凍結乾燥粉末、トロンビン溶解液から構成される。それぞれの製剤中に下記の成分、分量を含有する。

		規格 有効成分	0.5mL 製剤	1mL 製剤	2mL 製剤	3mL 製剤	5mL 製剤
バイアル 1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末	人フィブリノゲン	40mg	80mg	160mg	240mg	400mg
		人血液凝固第ⅩⅢ因子	30 国際単位 ^{注 1)}	60 国際単位	120 国際単位	180 国際単位	300 国際単位
バイアル 2	フィブリノゲン溶解液	局外規アプロチニン液	500KIE ^{注 2)}	1,000KIE	2,000KIE	3,000KIE	5,000KIE
バイアル 3	トロンビン凍結乾燥粉末	日本薬局方トロンビン	125 単位	250 単位	500 単位	750 単位	1,250 単位
バイアル 4	トロンビン溶解液	日本薬局方塩化カルシウム水和物	2.95mg	5.9mg	11.8mg	17.7mg	29.5mg

本剤の有効成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第ⅩⅢ因子、日本薬局方トロンビンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。また、局外規アプロチニン液はウシの肺を原材料としている。人血液凝固第ⅩⅢ因子、日本薬局方トロンビン、及び添加剤である人血清アルブミンは、製造工程でブタ由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。

注 1) 正常人血漿 1mL 中に含まれる血液凝固第ⅩⅢ因子活性を 1 国際単位としたときの値。

注 2) pH8、室温 2 時間でカリジノゲナーゼ 2 単位の効力を半減させる量を 1KIE（カリジノゲナーゼ不活性化物質単位）としたときの値。

添加剤

「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）及び生物学的製剤基準に準じ、全添加剤について記載した。

		添加剤
バイアル 1	フィブリノゲン凍結乾燥粉末	人血清アルブミン、グリシン、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、pH 調節剤
バイアル 2	フィブリノゲン溶解液	クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム
バイアル 3	トロンビン凍結乾燥粉末	クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、pH 調節剤

本剤の添加剤である人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。また、製造工程でブタ由来成分（ヘパリンナトリウム）を使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

		規格	0.5mL 製剤	1mL 製剤	2mL 製剤	3mL 製剤	5mL 製剤
		有効成分					
バイアル 2	フィブリノゲン 溶解液	局外規 アプロチニン液	500KIE ^{注)}	1,000KIE	2,000KIE	3,000KIE	5,000KIE
		添加剤としてクエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウムを含有する。					
バイアル 4	トロンビン溶 解液	日本薬局方 塩化カルシウム水和物	2.95mg	5.9mg	11.8mg	17.7mg	29.5mg

注) pH8、室温 2 時間でカリジノゲナーゼ 2 単位の効力を半減させる量を 1KIE (カリジノゲナーゼ不活性化物質単位) としたときの値。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原料血漿由来の夾雑物が混入している可能性がある

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) フィブリノゲン凍結乾燥粉末製剤及びトロンビン凍結乾燥粉末製剤につき以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
10℃、湿度>50%RH	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない
15℃、湿度>50%RH	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない

*フィブリノゲン凍結乾燥粉末製剤：

性状・溶解性試験、含湿度試験、水素イオン濃度試験、凝固性たん白質含量及び純度試験、力価試験、血液凝固第XⅢ因子含量試験、濁度試験、SDS-PAGE 試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験

*トロンビン凍結乾燥粉末製剤：

性状・溶解性試験、乾燥減量試験、濁度試験、SDS-PAGE 試験、活性定量試験、pH 試験、たん白質含量試験、無菌試験

注) 本剤の貯法は、10℃以下に凍結を避けて保存である。

(2) フィブリノゲン溶解液、トロンビン溶解液につき以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
10℃、湿度>50%RH	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない
15℃、湿度>50%RH	30 箇月	品質上問題となる変化は認められない

*フィブリノゲン溶解液：

性状・確認試験、アプロチニン定量試験、pH 試験、濁度試験、吸光度試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験

*トロンビン溶解液：

性状・確認試験、pH 試験、濁度試験、塩化カルシウム定量試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験

注) 本剤の貯法は、10℃以下に凍結を避けて保存である。

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

製剤の調製法

フィブリノゲン凍結乾燥粉末をフィブリノゲン溶解液で溶解する。トロンビン凍結乾燥粉末をトロンビン溶解液で溶解する。溶解した両液の等容量を接着・閉鎖部位に重層又は混合して適用する。

溶解後の安定性

- (1) フィブリノゲン凍結乾燥粉末をフィブリノゲン溶解液で溶解し、以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
25℃	24 時間	すべての試験において品質上問題となる変化は認められない。
40℃	24 時間	すべての試験において品質上問題となる変化は認められない。

*性状・確認試験、力価試験、濁度試験、血液凝固第XⅢ因子含量試験、凝固性たん白質含量及び純度試験、水素イオン濃度試験、SDS-PAGE 試験、Native-PAGE 試験

注) 一度溶解したものは時間をおいて再使用しないこと。

- (2) トロンビン凍結乾燥粉末をトロンビン溶解液で溶解し、以下の保存条件で保存後、下記の試験項目*について判定した。

保存条件	保存期間	試験結果
10℃	24 時間	すべての試験において品質上問題となる変化は認められない**。また、溶解後24 時間以内のクエン酸カルシウムの析出は確認されなかった。
25℃	24 時間	すべての試験において品質上問題となる変化は認められない**。また、溶解後24 時間以内のクエン酸カルシウムの析出は確認されなかった。

*性状・確認試験、活性定量試験、濁度試験、たん白質含量試験、pH 試験、SDS-PAGE 試験、Native-PAGE 試験、HPLC 試験

**まれにクエン酸カルシウムが析出する場合がある。

注) 一度溶解したものは時間をおいて再使用しないこと。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他の製剤と混合しない

9. 溶出性

該当しない

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

該当しない

- (2) 包装

0.5mL 製剤：4 バイアル 1 組、調製器セット（移注針・抜き取りセット）添付

1mL 製剤：4 バイアル 1 組、調製器セット（移注針・抜き取りセット・2 液混合セット）添付

2mL 製剤：4 バイアル 1 組、調製器セット（移注針・抜き取りセット・2 液混合セット）添付

3mL 製剤：4 バイアル 1 組、調製器セット（移注針・抜き取りセット・2 液混合セット）添付

5mL 製剤：4 バイアル 1 組、調製器セット（移注針・抜き取りセット・2 液混合セット）添付

- (3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

【本体】

バイアル：無色透明のガラス

ゴム栓（バイアル 1、3）：ブチルゴム

ゴム栓（バイアル 2、4）：ブタジエンゴム

キャップ：ポリプロピレン＋アルミニウム

【調製器セット】

シリンジ 外筒・押し子：ポリプロピレン

ガasket：熱可塑性エラストマー

ツートック 本体：A.B.S.（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体）

カバー：H.D.P.E.（高密度ポリエチレン）

フィルター：P.V.D.F.（ポリビニリデンジフルオライド）

樹脂性移注針 本体：A.B.S.（アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体）

キャップ：ポリプロピレン

二液混合セット フォークコネクター：ポリプロピレン

バレルホルダー：ポリプロピレン

プランジャーホルダー：ポリプロピレン

アプライノズル カニューラ：テフロン

針基：ポリプロピレン

キャップ：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・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

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・用量

フィブリノゲン凍結乾燥粉末（バイアル 1）をフィブリノゲン溶解液（バイアル 2）全量で溶解し、A 液とする。

トロンビン凍結乾燥粉末（バイアル 3）をトロンビン溶解液（バイアル 4）全量で溶解し、B 液とする。溶解した両液の等容量を接着・閉鎖部位に重層又は混合して適用する。

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、大きさなどに応じて適宜増減する。

(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

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験¹⁾

消化器外科関連の手術症例 28 例の縫合部補強、組織閉鎖・止血に本剤を 10cm²あたり 1mL 以上使用した。縫合部補強の効果は、26 箇所中使用し、有効が 25 箇所、やや有効が 1 箇所であり、やや有効以上の有効率は 100%であった。また、組織閉鎖・止血効果は、3 箇所の肝切離面に使用し、全て有効であった。本剤の第Ⅲ相臨床試験を実施するにあたって用量は、「10cm²あたり 1mL 以上使用し、2mL を目安とする。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減する。」とした。

注）本剤の承認されている用量は、「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、大きさなどに応じて適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

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

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

① 使用成績調査

平成3年3月4日から平成6年1月19日までの約3年間で254施設から1,063例を収集した。有効性の評価は消化器外科、脳神経外科、微小血管外科については「有効、やや有効、無効、判定不能」の4段階評価、心臓・血管外科、肺外科、産婦人科、一般外科については「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の5段階評価とし、担当医の判定によった。有効率は判定不能6例を除いた1,057例について、有効以上の累積比率で算出した。有効率は表のとおりであり、承認時と比較してほぼ同様な結果が得られた。

[再審査時評価資料]

診療科別有効率の比較

診療科	承認時	再審査時
消化器外科	87.6% (191/218)	89.0% (308/ 346)
心臓・血管外科	93.8% (75/ 80)	93.2% (247/ 265)
脳神経外科	100.0% (25/ 25)	93.3% (168/ 180)
肺外科	69.2% (27/ 39)	76.4% (110/ 144)
産婦人科	100.0% (16/ 16)	100.0% (29/ 29)
微小血管外科	100.0% (12/ 12)	87.5% (14/ 16)
一般外科	78.6% (11/ 14)	97.4% (75/ 77)
計	88.4% (357/404)	90.0% (951/1,057)

※消化器外科と一般外科は適用部位毎に、その他の診療科は症例毎に評価している。

収集した1,063例のうち副作用が発現した症例は5例（0.47%）、5件であった。この内訳は肝機能障害3例（0.28%）、GPT上昇1例（0.09%）、発熱1例（0.09%）であった。

② 特別調査

実施していない

③ 市販後臨床試験

実施していない

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

該当しない

V. 治療に関する項目

(7) その他

承認時までに国内延べ42施設で実施された一般臨床試験、有効性評価対象例数382例における成績の概要は次のとおりである。

1) 消化器・一般外科²⁾

① 消化管縫合部補強

使用部位	使用数	有効性			有効率 (%)	
		有効	やや有効	無効	有効以上	やや有効以上
下咽頭－胃	2	1	1	0	50.0	100
食道関連	68	62	5	1	91.2	98.5
胃関連	23	22	1	0	95.7	100
腸関連	35	32	2	1	91.4	97.1
膵胆管関連	24	21	2	1	87.5	95.8
合計	152	138	11	3	90.8	98.0

【評価基準】

有効：リークが起こらなかったもの
 やや有効：マイナーリーク程度のもの
 無効：メジャーリークが起きたもの

② 組織閉鎖・止血

使用部位	使用数	有効性			有効率 (%)	
		有効	やや有効	無効	有効以上	やや有効以上
肝臓	55	43	10	2	78.2	96.4
脾臓	1	1	0	0	100	100
膵臓	9	9	0	0	100	100
胆管切開部	1	0	1	0	0	100
計	66	53	11	2	80.3	97.0
瘻孔	6	4	2	0	66.7	100
その他	6	5	1	0	83.3	100
合計	78	62	14	2	79.5	97.4

【評価基準】

有効：術中術後を通じて完全に組織閉鎖効果が認められたもの
 やや有効：術中閉鎖・止血効果が認められたが、その効果が一時的であったもの
 無効：組織閉鎖効果が認められなかったもの

③ 組織接合

使用部位	使用数	接合の状態			接合効果 (%)
		完全な接合	一時的な接合	接合せず	
マーレックスメッシュ周囲	1	1	0	0	100.0
乳房切断部の皮膚欠損部	1	1	0	0	100.0
合計	2	2	0	0	100.0

【評価基準】

有効：組織の接合効果が認められたもの
 やや有効：組織の接合効果が一時的であったもの
 無効：組織の接合効果が認められなかったもの

V. 治療に関する項目

対象：全国29施設における消化器・一般外科関連手術の有効性評価対象症例数210例（使用箇所232箇所）

方法：目的部位で両液を等量混合して使用するか、又は両液を重層して使用した。専用器具を用いて、二成分を同時に塗布する方法も実施した。使用量は10cm²あたり1mL以上を使用し、2mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：安全性評価対象症例数217例に本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

注）本剤の承認されている用量は、「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、大きさなどに応じて適宜増減する。」である。

2) 心臓・血管外科³⁾

疾患群	計	有効性					有効率 (%)	
		著効	有効	やや有効	無効	増悪	有効以上	やや有効以上
先天性心疾患群	8	2	5	1	0	0	87.5	100
弁膜症群	21	4	13	3	1	0	81.0	95.2
冠動脈疾患群	30	11	19	0	0	0	100	100
心室瘤	3	1	2	0	0	0	100	100
動脈瘤群	18	2	16	0	0	0	100	100
合計	80	20	55	4	1	0	93.8	98.8

主な使用部位は、AC バイパス縫合部、心臓切開部又は心臓表面、大動脈切開縫合閉鎖部、人工血管縫合部等であった。

【評価基準】

複数の使用部位における止血効果（完全止血、ほぼ止血、出血程度軽減、止血効果なし及び増悪の5段階で評価）に基づき、主治医が総合的に、著効、有効、やや有効、無効及び増悪の5段階で評価した。

対象：全国6施設における心臓・血管外科関連手術の有効性評価対象症例数80例

方法：目的部位で両液を重層して使用するか、または同時に塗布した。使用量は10cm²あたり1mL以上を使用し、2mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：安全性評価対象症例80例に本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

注）本剤の承認されている用量は、「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、大きさなどに応じて適宜増減する。」である。

3) 肺外科⁴⁾

有効性				計	有効率 (%)	
著効	有効	やや有効	無効		有効以上	やや有効以上
17	10	7	5	39	27/39 (69.2)	34/39 (87.2)

V. 治療に関する項目

【評価基準】

評価判定スコア

項目		スコア（点）
術中のエアーリーク	消失	10
	減少	8
	不変	0
術後のエアーリーク	エアーリークを生じない	0
	3回の呼吸に0.5mL程度のエアーリークを生ずる	-2
	呼気でエアーリークを生ずる	-3
	呼気、吸気ともにエアーリークを生ずる	-4
エアーリークの継続期間	なし	0
	術後2日目まで	-1
	術後3～7日目まで	-2
	術後8～14日目まで	-4
	術後15日以降も継続	-6

判定	スコア
著効	8点以上
有効	5～7点
やや有効	2～4点
無効	1点以下

対象：全国5施設における肺外科関連手術の有効性評価対象症例数39例

方法：目的部位で両液を重層して使用するか、又は専用器具にて同時に塗布した。使用量は10cm²あたり1mL以上を使用し、2mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：安全性評価対象症例数39例に本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

注）本剤の承認されている用量は、「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、大きさなどに応じて適宜増減する。」である。

4) 脳神経外科⁵⁾

術式	使用部位	症例数	髄液漏の有無		止血効果					有効性				有効率(%)	
			有	無	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効	やや有効	無効	判定不能	有効以上	やや有効以上
経蝶形骨洞的手術	トルコ鞍底部 脂肪片閉鎖部	7	0	7	3	1	3	0	0	7	0	0	0	100.0	100.0
開頭手術	後頭蓋窩硬膜表面	7	0	7	0	4	0	0	3	7	0	0	0	100.0	100.0
	前頭蓋窩硬膜表面	5	0	5	1	2	0	0	2	5	0	0	0	100.0	100.0
	側頭蓋窩硬膜表面	3	0	3	1	2	0	0	0	3	0	0	0	100.0	100.0
	頭頂蓋窩硬膜表面	2	0	2	1	1	0	0	0	2	0	0	0	100.0	100.0
	後頭下硬膜表面	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	100.0	100.0
	小計	18	0	18	3	10	0	0	5	18	0	0	0	100.0	100.0
合計		25	0	25	6	11	3	0	5	25	0	0	0	100.0	100.0

V. 治療に関する項目

【評価基準】

髄液漏の有無と止血効果にもとづいて、主治医が総合的に行った。

止血効果判定基準

著効	他の方法では止血困難な部位の止血ができた。
有効	完全に止血された。
やや有効	出血の程度は軽減されたが、出血は持続し、追加の止血操作を必要とした。
無効	止血効果が認められなかった。
増悪	却って出血量が増加した。

対象：全国1施設における脳神経外科関連手術の有効性評価対象症例数25例

方法：目的部位で両液を同時に塗布した。使用量は10cm²あたり1mL以上を使用し、2mLを目安とした。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じ適宜増減した。

安全性：発熱が認められた症例が2例あったが、本剤との因果関係は不明であった。この2例は、解熱剤により順調な経過をたどった。

注）本剤の承認されている用量は、「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、大きさなどに応じて適宜増減する。」である。

5) 微小血管外科⁶⁾

術式	症例数	臨床効果			有効率 (%)	
		有効	やや有効	無効	有効以上	やや有効以上
切断指再接着術	8	8	0	0	100.0	100.0
遊離組織移植術	4	4	0	0	100.0	100.0
合計	12	12	0	0	100.0	100.0

【評価基準】

使用直後の開存性と止血効果を基にして効果判定を主治医が総合的に有効、やや有効、無効の3段階で評価した。

開存性

GOOD：1回目の縫合で開存性あり

POOR：再縫合で開存性あり

BAD：再縫合で開存性なし

縫合部の止血効果

1：止血された

2：出血の程度は軽減されたが、追加の止血操作を必要とした

3：止血効果が認められなかった

対象：全国1施設における微小血管外科関連手術有効性評価対象症例数12例

方法：目的部位で両液を重層して使用した。

安全性：本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

6) 産婦人科⁷⁾

診断名	症例数	有効性						有効率 (%)	
		著効	有効	やや有効	無効	増悪	判定不能	有効以上	やや有効以上
子宮頸癌	9	7	2	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮体癌	2	0	2	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮筋腫	2	0	2	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮外妊娠・子宮内膜症	1	1	0	0	0	0	0	100.0	100.0
子宮頸部高度異形上皮	1	1	0	0	0	0	0	100.0	100.0
卵巣腫瘍	1	1	0	0	0	0	0	100.0	100.0
合計	16	10	6	0	0	0	0	100.0	100.0

主な使用部位は、膀胱剥離部、骨盤底部等であった。

【評価基準】

効果判定は主治医が止血効果（完全に止血された、ほぼ止血された、程度は軽減されたが追加の止血操作を必要とした、止血効果は全く認められなかった、かえって増悪した）を圧迫等の併用も勘案して、著効、有効、やや有効、無効、増悪、判定不能の6段階で評価した。

対象：全国1施設における産婦人科領域の開腹術有効性評価対象症例数16例

方法：目的部位で両液を重層して使用した。

安全性：安全性評価対象症例数16例に本剤に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

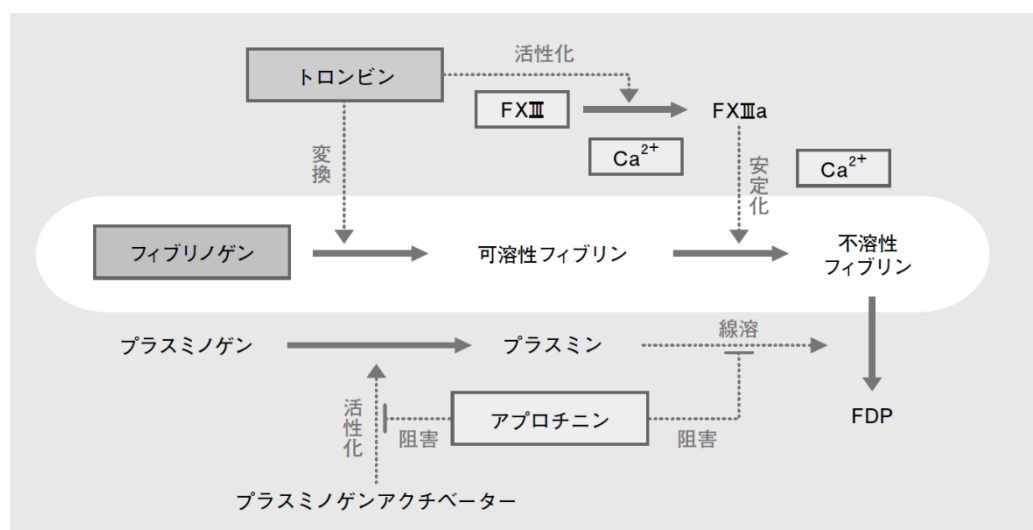
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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となる。さらに、カルシウムイオンの存在下で、血液凝固第XⅢ因子はトロンビンにより活性化され、可溶性フィブリンを尿素不溶性の不溶性フィブリン（安定化フィブリン塊）とし、組織の接着・閉鎖が行われる。アプロチニンはプラスミンによって不溶性フィブリンが分解されることを阻止し、長時間にわたる安定化を確保する。この安定化フィブリン塊内で、線維芽細胞が増殖し、膠原線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⁸⁾。



FXⅢ (Factor XⅢ) : 血液凝固第XⅢ因子

FXⅢa : 活性化血液凝固第XⅢ因子

FDP (Fibrin Degradation Product) : フィブリン分解産物

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) フィブリンゲル形成に関する検討⁹⁾

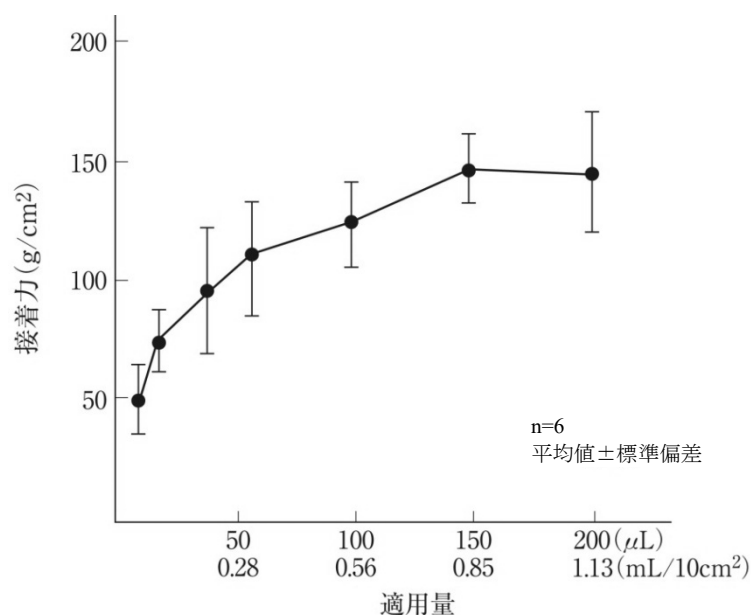
ボルヒール®で形成されるフィブリンゲルの性状に関して解析した結果、ゲル強度、接着力及び創傷治癒促進に大きく寄与するフィブリンの γ 鎖間及び α 鎖間の架橋が十分に形成されていることが確認された。

2) 至適用量に関する検討

ボルヒール®の至適用量に関して、組織の接着及び実質臓器の止血の目的ごとに検討を行った。

① ラット皮膚接着試験¹⁰⁾ (適用量はA液とB液の合計を示す)

ラット背部皮膚から摘出した皮膚片と母床との接着試験において、ボルヒール®は0.85mL/10cm²以上の適用量で最大の接着力を示した。

② 止血試験¹⁰⁾ (適用量は A 液と B 液の合計を示す)

イヌ肝、脾及びウサギ腎の部分切除創において、ボルヒール®を用いて止血を行った結果、いずれの実質臓器においても、1.0mL/10cm²以上の適用で十分な止血効果が認められた。

イヌの肝の部分切除創におけるボルヒール®の止血効果

平均値±標準偏差

群	試験例数	創面からの出血量* (mg/cm ² /10 秒)	ボルヒール®使用量 (mL/cm ²)	止血例/試験例**
1	5	92±16	0.10	5/5
2	5	88±34	0.05	4/5
3	5	102±46	0.025	3/5
対照群	5	94±39	—	0/5

* 止血処理前の出血量

** 1 回の処置で止血された例数

イヌの脾の部分切除創におけるボルヒール®の止血効果

平均値±標準偏差

群	試験例数	創面からの出血量* (mg/cm ² /10 秒)	ボルヒール®使用量 (mL/cm ²)	止血例/試験例**
1	5	690±250	0.10	4/5
2	5	750±310	0.05	0/5
対照群	5	670±250	—	0/5

* 止血処理前の出血量

** 1 回の処置で止血された例数

ウサギの腎の部分切除創におけるボルヒール®の止血効果

平均値±標準偏差

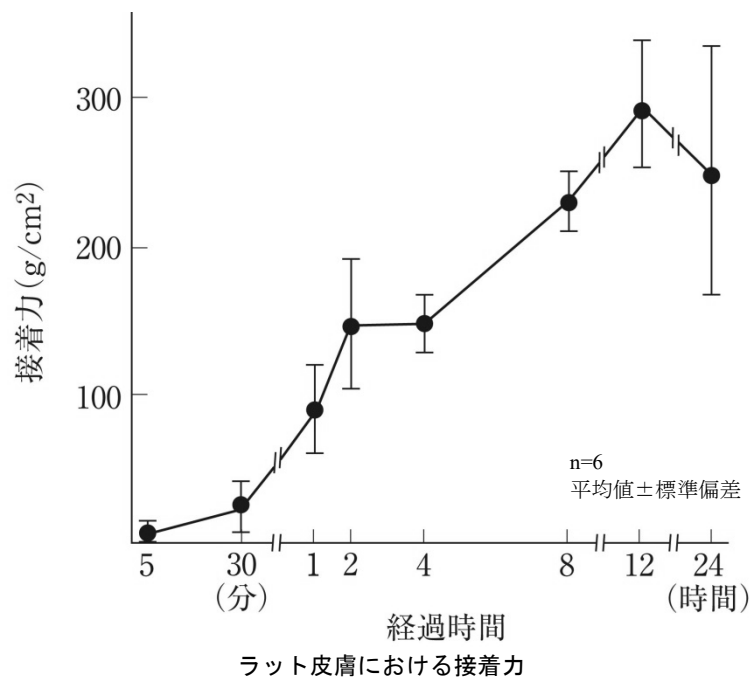
群	試験例数	創面からの出血量* (mg/cm ² /5 秒)	ボルヒール®使用量 (mL/cm ²)	止血例/試験例**
1	5	430±110	0.10	5/5
2	5	450±50	0.05	1/5
対照群	5	400±80	—	0/5

* 止血処理前の出血量

** 1 回の処置で止血された例数

3) 接着効果に関する検討¹⁰⁾

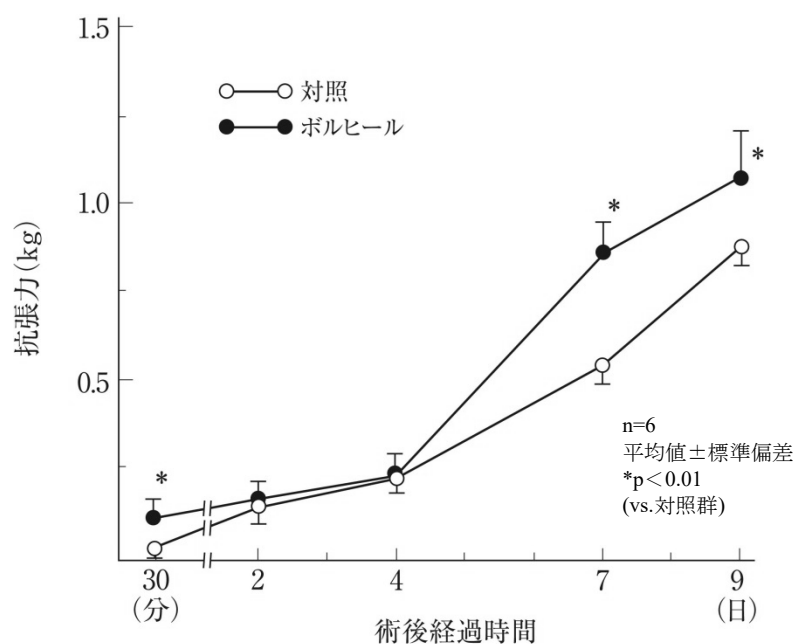
ボルヒール®の接着効果について、ラットの皮膚及び豚の各種組織（骨、腱及び血管）において検討を行った結果、これらの各種組織に対して接着効果を有することが確認された。



4) 皮膚及び胃切開創での効果に関する検討

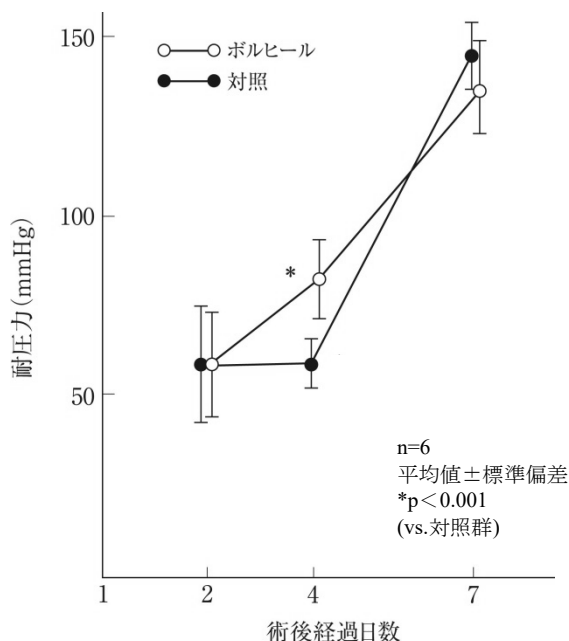
① ラット皮膚抗張力試験¹⁰⁾

ラット皮膚切開創の縫合部にボルヒール®を適用した際の効果について、縫合単独の群と比較検討を行った。ボルヒール®の適用により、術直後にボルヒール®の接着力で創部は補強され、その後の治癒も促進された。



② ラット胃耐圧力試験¹¹⁾

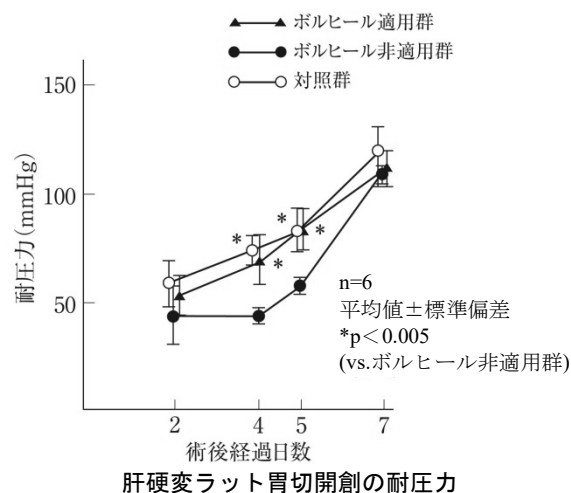
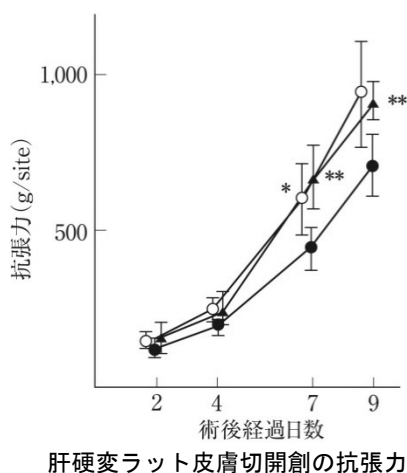
ラット胃切開創の縫合部にボルヒール®を適用した際の効果について、縫合単独の群と比較検討を行った結果、ボルヒール®の適用により創部の治癒は促進された。

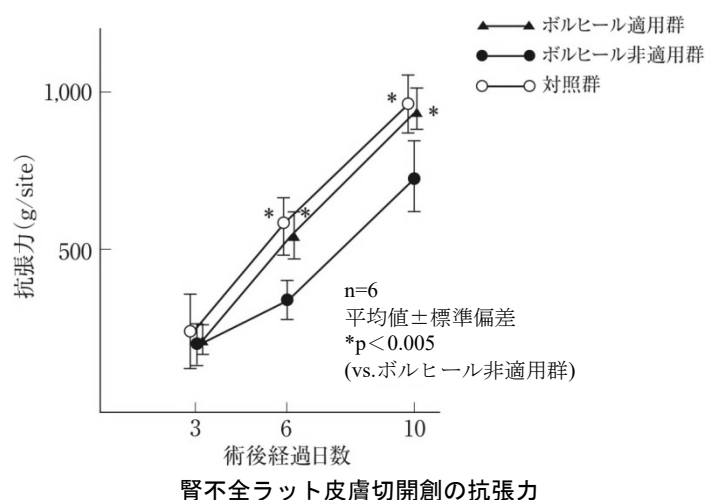


5) 病態モデルでの評価¹²⁾

創傷治癒が遅延することが知られている病態モデル（肝硬変ラット、腎不全ラット）において、ボルヒール®の創傷治癒促進効果について検討を行った。肝硬変ラットでは皮膚抗張力試験及び胃耐圧力試験を行い、腎不全ラットでは皮膚抗張力試験を行った結果、いずれの病態モデルにおいても創部の治癒は健常ラットに比較し遅延していたが、ボルヒール®を適用することによって創部の治癒は健常ラットと同等にまで改善された。

n=6
 平均値±標準偏差
 *p<0.05
 (対照群vs.ボルヒール非適用群)
 **p<0.01
 (ボルヒール適用群vs.ボルヒール非適用群)

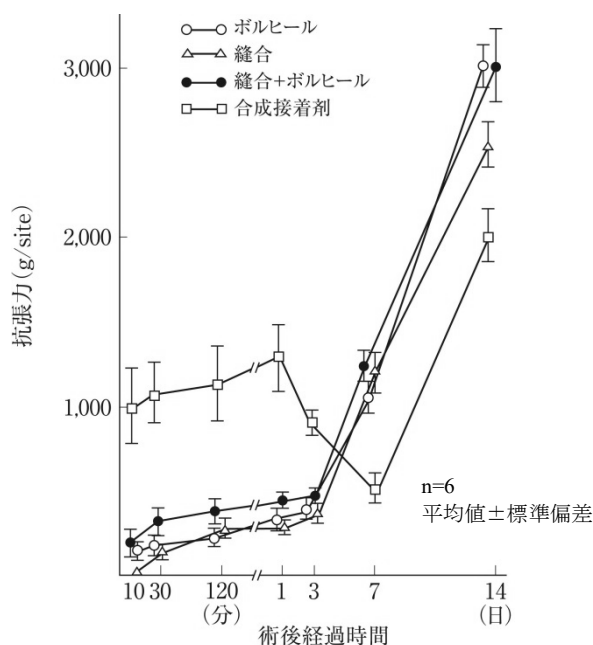




6) 縫合及び合成接着剤との比較¹¹⁾

外科手術において組織の接着・接合の方法として従来より用いられている縫合及びシアノアクリレート系合成接着剤とボルヒール®の効果を、ラット皮膚切開創での抗張力試験において比較した。また同時に、縫合とボルヒール®を併用した場合の効果についても検討を行った。抗張力測定結果及び病理組織学的検査結果から、以下のことが認められた。

- ①ボルヒール®は縫合に比較し適用直後に高い接着力を示し、治癒過程において組織への障害もなく、治癒をより促進する。
- ②ボルヒール®は合成接着剤に比較し、適用直後の接着力は低いが組織に対する障害は少なく、より良好な治癒が得られる。
- ③ボルヒール®を縫合と併用することにより、縫合単独の場合よりも術直後の高い接着力が得られ、その後の治癒が促進される。



(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

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

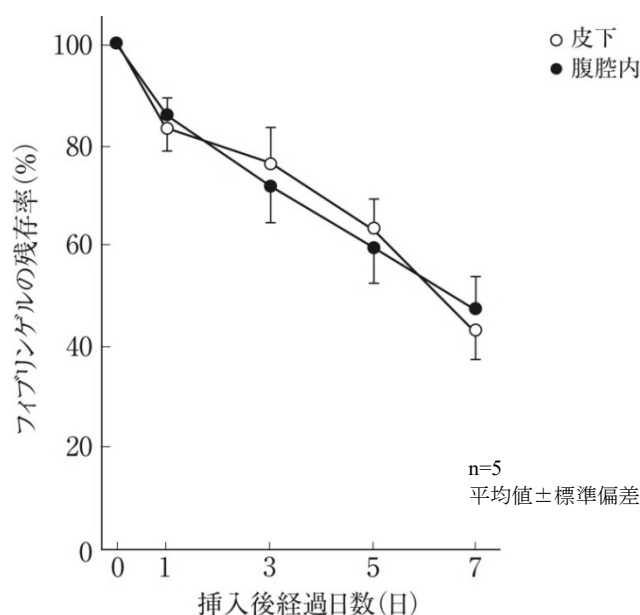
4. 吸収

該当資料なし

<参考>

本剤で作製したフィブリンゲルをラットの皮下及び腹腔内に挿入し、経時的にフィブリンゲルの残存を調べた結果、挿入後 1 日目には皮下で 83.7%、腹腔内で 86.1%のフィブリンが残存していたが、以降徐々に消失し、7 日目の残存率はそれぞれ 43.2 及び 47.9%に低下した。

また ^{125}I 標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布したところ、塗布部の放射能は処置後 8 時間目には胃で 85.2%、筋肉で 93.8%が認められたが、いずれもその後経時的に減少し、7 日目には 1.3 及び 1.1%、14 日目には 0.06 及び 0.2%となった¹³⁾。



ラット生体内におけるフィブリンゲルの吸収

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

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

^{125}I 標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布後の主要臓器及び血液の放射能分布については、ヨウ素の生理的な取り込みがあると考えられる甲状腺を除き、高い放射能分布を示した臓器はなかった¹³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(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

(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

＜参考＞

¹²⁵I 標識フィブリノゲンを含む本剤をラットの胃あるいは筋肉の切開創に塗布したところ、放射能は処置後 14 日目までに尿を介して約 85% が排泄され、糞及び尿中への排泄は合計 92% であった¹³⁾。

(3) 排泄速度

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

VII. 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材料として製剤化したものである。有効成分及び添加剤としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト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、ヒト血液を原材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薬剤（アプロチニン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 以下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 既往に本剤やその構成成分のフィブリノゲン、トロンビン、アプロチニンに対し過敏症をおこしたことのある患者では、ショック等の重篤な反応をおこす可能性が高いため。
- 2.2 より一層血栓を形成させるおそれがあるため。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

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、本剤の製造に際しては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ものの、ヒトの血液を原材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、その理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の構成成分である人フィブリノゲン、人血液凝固第Ⅲ因子及びトロンビン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 抗体及び抗 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。さらに、HBV、HCV 及び HIV については個別の試験血漿で、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査（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、混入の可能性のあるウイルスの不活化を目的として、最終製造段階でフィブリノゲン（血液凝固第Ⅲ因子を含む）には 65℃、144 時間、トロンビンには 65℃、96 時間の加熱処理を施し、また、各成分には製造工程においてウイルス除去膜処理を導入しているが、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。[9.1.2、9.1.3、9.5 参照]
 - 8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染の可能性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。
 - 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。
- 8.3 アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- 8.4 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。

（解説）

- 8.2 最終製品について、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA、HAV-RNA、ヒトパルボウイルス B19-DNA に対する核酸増幅検査陰性であることを確認している。

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

9.1 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。[8.2.1 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。[8.2.1 参照]

（解説）

- 9.1.1 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群などの網内系活性の低下が考えられる病態を有する患者では、血栓を形成させる本剤が血管内に流入することにより、血栓の形成あるいは DIC 状態を悪化させるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.2 一般に、ヒトパルボウイルス B19 に人が感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、溶血性・失血性貧血の患者で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。

9.1.3 一般に、ヒトパルボウイルス B19 に人が感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では、持続性の貧血を起こすことがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 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

9.5 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]

(6) 授乳婦

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

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 ヘモコアグラージェ （レプチラーゼ） 抗線溶剤 トラネキサム酸 （トランサミン）等 [2.2 参照]	血栓形成傾向があらわれる おそれがある。	凝固促進剤、抗線溶剤は血栓形成を促進 する薬剤であり、併用により血栓形成傾 向が相加的に増大する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.1%未満）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
消化器	嘔吐
精神神経系	頭痛
その他	過敏症、発熱

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象 \ 時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (平成3年3月4日～平成6年1月19日)
調査施設数	42	254
調査症例数	389	1,063
副作用発現症例数	2	5
副作用発現件数	2	5
副作用発現症例率(%)	0.5	0.47

副作用の種類	副作用発現件数(%)	
肝臓・胆管系障害		
ALT (GPT) 上昇	0	1 (0.09)
肝機能障害	0	3 (0.28)
一般的全身障害		
発熱	0	1 (0.09)

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（使用成績調査）

要 因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率（%）
性	男	665	4	4	0.60
	女	398	1	1	0.25
年齢	～15 歳	38	0	0	0
	16～49 歳	262	1	1	0.38
	50～64 歳	398	2	2	0.50
	65 歳～	365	2	2	0.55
1 回投与量	<1mL	18	0	0	0
	1mL ≤ <3mL	284	2	2	0.70
	3mL ≤ <5mL	492	3	3	0.61
	5mL ≤	269	0	0	0
併用薬剤	有	799	5	5	0.63
	無	264	0	0	0
合併症	有	325	0	0	0
	無	738	5	5	0.68
アレルギー歴	有	26	0	0	0
	無	1030	5	5	0.49
	不明	7	0	0	0
診療科	消化器外科	349	2	2	0.57
	心臓・血管外科	266	2	2	0.75
	脳神経外科	180	1	1	0.56
	肺外科	146	0	0	0
	産婦人科	29	0	0	0
	微小血管外科	16	0	0	0
	一般外科	77	0	0	0

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

11. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製は「使用方法説明書」に従って行うこと。

14.1.2 溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。

14.1.3 一度溶解したものは時間をおいて再使用しないこと。

14.2 薬剤適用時の注意

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。

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) 非臨床使用に基づく情報
設定されていない

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) 安全性薬理試験

1) 心血管・呼吸器系に対する影響¹⁴⁾

麻酔下のイヌに本剤のフィブリノゲンをアプロチニン溶液で溶解したフィブリノゲン溶液（以下 A 液）及び本剤のトロンビンを塩化カルシウム溶液で溶解したトロンビン溶液（以下 B 液）を同一部位の皮下に投与し、心血管・呼吸系への影響を検討したところ、2 例中 1 例でごく軽度の血圧上昇が見られたが、投与後 30 分には投与前と同程度まで回復し、呼吸、心拍数及び心電図に本剤に起因する変化は認められなかった。

2) 血液凝固線溶系に対する影響¹⁴⁾

ウサギに本剤 2.0 mL/kg（A 液及び B 液を各 1.0 mL/kg）を皮下又は腹腔内投与し、血液凝固線溶系に対する影響を検討したところ、ヘマトクリット値、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン量、エタノールゲル化試験のいずれにも本剤に起因する変化は認められなかった。

(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¹⁵⁾

マウス、ラットに投与可能な最大量として本剤 20 mL/kg（A 液及び B 液を各 10 mL/kg）を投与したところ死亡例は認められず、雄性ラット筋肉内投与で体重増加抑制が認められた以外は体重、一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査において、本剤に起因する変化は認められず、LD50 は 20 mL/kg 超であった。

	投与経路	雄		雌	
		死亡例	LD ₅₀ (mL/kg)	死亡例	LD ₅₀ (mL/kg)
マウス (ICR)	経口	0/10	20<	0/10	20<
	皮下	0/10	20<	0/10	20<
	腹腔内	0/10	20<	0/10	20<
	筋肉内	0/10	20<	0/10	20<
ラット (SD)	経口	0/10	20<	0/10	20<
	皮下	0/10	20<	0/10	20<
	腹腔内	0/10	20<	0/10	20<
	筋肉内	0/10	20<	0/10	20<

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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

(6) 局所刺激性試験

1) 皮膚一次刺激性¹⁶⁾

本剤（A 液 0.25mL と B 液 0.25mL を等量混合）0.5mL、A 液 0.5mL 又は B 液 0.5mL をウサギの皮膚に適用した。適用後 24、72 及び 96 時間目に投与部位を観察した。本剤及び A 液では紅斑が見られたが、本剤、A 液及び B 液いずれも弱い刺激性に分類された。

2) 組織障害性¹⁶⁾

本剤 0.4mL（A 液 0.2mL と B 液 0.2mL を等量混合）をウサギの筋肉内に投与し、陽性対照として 0.75% 及び 6% 酢酸を 1.0mL、陰性対照として生理食塩液を 0.4mL 投与した。投与後 2 及び 7 日目に投与部位の剖検及び病理組織学的検査を実施した。その結果、0.75% 酢酸に比べ局所障害性が弱い、生理食塩液に比べ局所障害性が強いものと判断した。

(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〕 ボルヒール®組織接着用：特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

〔有効成分〕 人フィブリノゲン：生物由来成分（ヒト血液）

人血液凝固第XⅢ因子：生物由来成分（ヒト血液）

アプロチニン液：生物由来成分（ウシ肺）

日本薬局方トロンビン：生物由来成分（ヒト血液）

日本薬局方塩化カルシウム水和物：該当しない

注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：製造日から 30 箇月

3. 包装状態での貯法

10℃以下に凍結を避けて保存

4. 取扱い上の注意

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、本剤を使用した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：無

くすりのしおり：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ベリプラスト P コンビセット組織接着用（CSL ペーリング）

7. 国際誕生年月日

不明

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

販売名	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
ボルヒール®組織接着用	2009 年 6 月 23 日 (販売名変更による)	22100AMX01038 (販売名変更による)	2009 年 9 月 25 日 (販売名変更による)	
(旧販売名) ボルヒール®	1991 年 3 月 4 日※	20300AMZ00136	1991 年 5 月 31 日	1991 年 11 月 28 日

※製造承認年月日

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

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1996 年 3 月 7 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1991 年 3 月 4 日～1994 年 1 月 19 日（3 年、終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	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）	レセプト電算コード
ボルヒール®組織接着用 （0.5mL 製剤）	1120363050101	6349801X1026	6349801X1026	621203601
ボルヒール®組織接着用 （1mL 製剤）	1120370050101	6349801X2022	6349801X2022	621203701
ボルヒール®組織接着用 （2mL 製剤）	1120387050101	6349801X3029	6349801X3029	621203801
ボルヒール®組織接着用 （3mL 製剤）	1120394050101	6349801X4025	6349801X4025	621203901
ボルヒール®組織接着用 （5mL 製剤）	1120400050101	6349801X5021	6349801X5021	621204001

14. 保険給付上の注意

本剤は、トロンビン、フィブリノゲン等の凝固因子成分からなる血液製剤であることをかんがみ、その使用に際しては十分留意すること。

本剤の適応は、「V. 治療に関する項目」に示した通り組織の接着・閉鎖を目的としたものであり、単なる止血を目的として使用するものではないこと。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 長尾 房大 他：基礎と臨床,1989;23(12), 4639 (承認時評価資料)
- 2) 長尾 房大 他：基礎と臨床, 1989;23(12), 4645 (承認時評価資料)
- 3) 新井 達太 他：基礎と臨床, 1989;23(12), 4669 (承認時評価資料)
- 4) 新妻 雅行 他：基礎と臨床, 1989;23(14), 5553 (承認時評価資料)
- 5) 片倉 隆一 他：基礎と臨床, 1989;23(12), 4679 (承認時評価資料)
- 6) 上石 弘 他：基礎と臨床, 1989;23(13), 5186 (承認時評価資料)
- 7) 寺脇 信二 他：基礎と臨床, 1989;23(12), 4685 (承認時評価資料)
- 8) 中村 紀夫 : 臨床外科, 1985;40(1), 161
- 9) 嘉悦 洋 他：基礎と臨床, 1989;23(13), 4921 (承認時評価資料)
- 10) 嘉悦 洋 他：基礎と臨床, 1989;23(10), 3781 (承認時評価資料)
- 11) 田川 力一 他：基礎と臨床, 1989;23(10), 3790 (承認時評価資料)
- 12) 田川 力一 他：基礎と臨床, 1989;23(10), 3799 (承認時評価資料)
- 13) 松井 元 他：基礎と臨床, 1989;23(10), 3775 (承認時評価資料)
- 14) 志垣 隆通 他：基礎と臨床, 1989;23(10), 3751 (承認時評価資料)
- 15) 山本 信子 他：基礎と臨床, 1989;23(10), 3744 (承認時評価資料)
- 16) 志垣 隆通 他：基礎と臨床, 1989;23(10), 3760 (承認時評価資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない (2024 年 4 月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

本剤に添付されているボルヒール®調製器セットは、医療機器として、一般的名称：薬液注入用ノズル、JMDN コード：70388000 に該当し、高度管理医療機器（クラスⅢ）に分類されている。

製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号

販売元

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1