医療用品（04）整形用品
高度管理医療機器　ヒトトロンビン含有ゼラチン使用吸収性局所止血材　（JMDN コード：35895324）
4548474

特定生物由来製品　サージフロー®

再使用禁止

本品は、乾燥ヒトトロンビンを含有しており、その製造工程においてヒト血清アルブミンを用いている。これらの原材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、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、これら生物由来原料を使用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。（「警告」の項参照）

【警告】
1. 本品にはヒト血漿由来トロンビンが含まれており、理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）病原体など、感染病原体を伝播させるリスクがある。血漿ドナーに一定のウイルスに曝露したことがないかどうか確認するスクリーニングを実施し、一定のウイルス感染症の有無を確認する検査を実施するほか、一定のウイルスを不活化、除去することにより、感染病原体を伝播させるリスクは軽減されている。このような対策を取っていても、このような製剤には依然として疾患を伝播させるおそれがある。製品の中に未確認の感染病原体が存在しているおそれもある。医師はこの製品のリスクとベネフィットについて患者に説明すること。取られた対策は HIV や HCV、HBV などのエンベロープウイルスのほか、ノンエンベロープウイルスである HAV には有効とされているが、パルボウイルス B19 などのノンエンベロープウイルスには有用性が低いと考えられている。パルボウイルス B19 の感染は、妊婦（胎児感染）や免疫不全患者、溶血性貧血などにより赤血球が増加している患者で重篤になるおそれがある。
2. 汚染した部位には慎重に使用すること。[感染又は膿瘍を引き起こすおそれがあるため。] 本品を使用した部位に感染又は膿瘍の徴候が認められる場合は、感染した材料を除去したり、排出したりするため、再手術が必要となることがある。
3. 本品を骨孔、骨の境界領域、脊髄、視神経、視交叉の内部や周囲、近接部に使用した場合は適用部位から除去すること。過剰な充填を避けること。[本品が膨張して神経損傷を引き起こすおそれがあるため。]
4. 止血が得られたら余分な本品を慎重に除去すること。[止血材が移動したり、近接する解剖学的構造を圧迫したりするおそれがあるため。]
5. 止血のため空洞への充填が外科的に適応となることがあるが、本品は止血の維持には必要のない余剰分が除去されないかぎり、充填して使用しないこと。血塊に閉じ込められた状態で本品が新たな液体に接触すると、約 20%膨張することがある。

【禁忌・禁止】
＜適用対象（患者）＞
1. ヒト血液製剤に対するアナフィラキシー反応や重度の全身反応が確認されている患者には本品を使用しないこと。
2. ブタゼラチンに対するアレルギーが確認されている患者には本品を使用しないこと。

＜使用方法＞
1. 再使用禁止、再滅菌禁止。
2. 本品を血管内に注入又は詰め込まないこと。本品を血管内部で使用しないこと。[血栓塞栓症や播種性血管内凝固のおそれがあるほか、アナフィラキシー反応のリスクが増大するため。]
3. 血管がクランプされたりバイパスされたりしている場合など、血流が少ない状態で本品を使用しないこと。[血管内注入による血管内凝固のおそれがあるため。]
4. 本品は拍動性の動脈出血には使用しないこと。[本品は出血部に対するタンポンやプラグとして作用するものではない。]
5. 皮膚切開創の閉鎖には本品を使用しないこと。[ゼラチンの物理的な介在により、皮膚創縁の癒合を妨げるおそれがあるため。]
6. 本品を感染部位に使用しないこと。[感染巣を悪化させるおそれがあるため。]

【形状・構造及び原理等】
1. 形状・構造等
本品は以下で構成されている。
(1) ゼラチンキット
ゼラチンキットには以下の構成品が含まれる。
・ペーストシリンジ（ブタ由来ゼラチンマトリクス充填済）
・混合用シリンジ
・トランスファーカップ
・フレキシブルチップ（青色）
・トリマブルストレートチップ（白色）

(2) トロンビンキット
トロンビンキットには以下の構成品が含まれる。
・トロンビン（2,000 IU 乾燥ヒトトロンビン/バイアル）
・滅菌済溶解用水（2mL 針無シリンジ入り）
・バイアルアダプタ

トロンビンは、バイアルアダプタ及び針無シリンジ入りの滅菌済溶解用水を用いて溶解する。
使用前にトロンビン溶液とゼラチンマトリクスを混合して用いる。
なお、適切な量を適用した場合、ゼラチンマトリクスは 4 週間から 6 週間で吸収される。

＜特定生物由来原材料＞

原材料名	含量	備考
乾燥ヒトトロンビン	2,000 IU （1 バイアル中）	採血国：米国 採血の区別：非献血

トロンビンの添加剤としてヒト血清アルブミンを使用している（採血国：米国、採血方法：非献血）

2. 原理
本品による止血の主たる原理はゼラチンの物理的特性による。
出血部位に適用されたゼラチンマトリクスは、患者の血小板が接着して凝集する環境を提供し、患者の凝固カスケードを促進することで止血する。トロンビンは、フィブリン形成による凝固塊形成を促進することで、止血を補助する。

【使用目的又は効果】
結紮又は通常の処置による止血が無効、又は実施できない場合の各種手術時（眼科以外）の出血に対する補完処置的な止血。

＜使用目的又は効果に関連する使用上の注意＞
1. 本品は精細な外科的手技や、結紮法をはじめとする従来の止血法に代わるものではない。

【使用方法等】
1. ゼラチンキットとトロンビンキットの開封

(1) 外側包装を開封し、無菌法を用いて滅菌済内側トレイを無菌領域に移す。無菌領域に置いたのち、内側トレイを開封する。

2. 無菌領域内でのトロンビン溶液の調製

(1) トロンビンのバイアルのキャップを取り外す。アルミニウムキャップ及びゴム栓はそのままにしておくこと。バイアルアダプタが入った包装の蓋をはがす。

(2) 平面にトロンビンバイアルを置き、バイアルアダプタをゴム栓の中心に合わせ、尖った部分がゴム栓を貫通し、バイアルアダプタがカチッとはめ込まれるまで押し下げる。ブリスター包装を取り外す。

(3) 滅菌済溶解用水が入った針無シリンジのタンパーキャップを折る。

(4) 針無シリンジをバイアルアダプタに接続する。滅菌済溶解用水を残らずトロンビンバイアルに移す。

(5) トロンビン溶液が透明になるまでトロンビンバイアルをゆっくりと回す。

(6) トロンビン溶液を針無シリンジに吸い取る。針無シリンジのラベルに「トロンビン 2000 IU」と記入する。

(7) 針無シリンジをバイアルアダプタから取り外し、トロンビン溶液をトランスファーカップに移す。

(8) 調製後、トロンビン調製に使用したコンポーネントは廃棄する。

(9) 無菌領域の外でトロンビンを調製することもできる。バイアルのゴム栓に触れないよう注意すること。調製後、無菌法を用いてトロンビン溶液をトランスファーカップに移すこと。無菌領域の端にトランスファーカップを置いて、無菌領域を汚染せずにトロンビン溶液を移す。

3. 無菌領域内でのトロンビン溶液とゼラチンマトリクスの混合

(1) 空の混合用シリンジでトランスファーカップからトロンビン溶液を吸い取る。

(2) シリンジを接続する。
ゼラチンマトリクスが入ったペーストシリンジの先端からキャップを取り外す。このシリンジをトロンビン溶液が入った混合用シリンジに接続する。

(3) 2 本のシリンジの中身を混合する。
トロンビン溶液をゼラチンマトリクスが入ったペーストシリンジ内に移して混合を開始する。濃度が均一になるまで、混合した材料を双方のシリンジで計 6 回行き来させる。混合後は、ゼラチンマトリクスがすべて SURGIFLO™ Hemostatic Matrix と表示されたシリンジ内に入っている状態にする。空のシリンジは取り外して廃棄する。

(4) アプリケーターチップ（フレキシブルチップ又はトリマブルストレートチップ）を接続する。
以上で製品は臨床使用できる状態となる。
- フレキシブルチップは全方向に曲げることができる（内部のワイヤの露出を避けるため、フレキシブルチップは切断しないこと）。
- トリマブルストレートチップは必要な長さに切ることができる。チップは手術エリアから離れた場所で切断すること。先端が鋭利にならないよう、直角に切ること。切断した不要なチップを廃棄するのにトレイを使用できる。

(5) 本品は血管内に注入しないこと。「禁忌・禁止」「警告」「使用上の注意」を参照すること。

(6) ゼラチンマトリクスはトロンビン溶液と混合したのち最大 8 時間使用可能である。

4. 本品の適用

(1) 直視下手術の場合
1) 出血源を特定する。
2) 出血源に本品を送達する。本品は、アプリケーターチップを接続しなくても送達することができる。出血部位全体を覆うように十分な量の本品を適用すること。
3) 組織欠損部（空洞、くぼみ、穴）には、損傷部の最も深い部分から本品を適用し、シリンジ（又はアプリケーターチップ）を損傷部位から離しながら適用する。
4) 本品と出血している組織を密着させるため、滅菌済生理食塩水で湿らせたガーゼを本品の上にあてる。
5) 1～2 分後、ガーゼを取り外し、創傷部を確認する。止血が確認できたら、形成された新たな凝血塊形成を妨げないよう、慎重に余分な本品を洗い流す。
6) 本品を通して出血がみられるなど出血の持続が示唆される場合は、再度本品を適用すること。

(2) 内視鏡下副鼻腔手術及び鼻出血の場合
1) 選択したアプリケーターチップをシリンジに接続し、本品を出血源に送達する。
2) 出血部位全体を覆うように、十分な量の本品を適用する。
3) 本品と出血している組織を密着させるため、鉗子又は適切な器具を用いて、滅菌済生理食塩水で湿らせたガーゼを慎重に本品の上に 1～2 分間あてる。
4) 本品を通して出血がみられるなど出血の持続が示唆される場合は、すでに適用した本品の中心にアプリケーターチップを挿入し、組織表面のできるだけ近くに新たに本品を送達する。本品を再適用後、滅菌済生理食塩水で湿らせたガーゼを用いて本品を組織にさらに 1 分間密着させてから出血部位を確認する。必要に応じて再適用を繰り返すこと。
5) 止血達成後、ガーゼを取り外す。可能であれば、ゆるやかな洗浄と慎重な吸引により、余分な本品を除去すること。凝血塊形成を妨げないようにすること。残った本品は体内に吸収されるため、除去する必要はない。
6) 十分な止血が得られれば、鼻腔タンポン挿入は必要ない。
7) 必要に応じて、術後にゆるやかな洗浄と慎重な吸引により、残った本品を除去することができる。

(3) 鏡視下手術の場合
本品を鏡視下手術で使用する場合の併用機器は、以下のとおり。

販売名	認証番号
止血材サージフロー専用鏡視下用アプリケーター	301ADBZX00005000

1) 添付文書に従って、鏡視下用アプリケーターを準備する。
2) 鏡視下用アプリケーターをシリンジに接続し、接続部が固定していることを確認する。
3) 本品をアプリケーターの先端まで押し進め、本品が流出しないように注意しながらトロッカーに挿入する。
4) アプリケーターの遠位端を出血部位に到達させ、本品を適用する。アプリケーターで組織を損傷しないよう注意すること。
5) アプリケーターを保持しながら、本品を出血部位に適用する。
6) 出血部位全体を覆うように、十分な量の本品を適用する。
7) 本品と出血している組織を密着させるため、鉗子又は適切な器具を用いて、滅菌済生理食塩水で湿らせたガーゼを慎重に本品の上に 1～2 分間あてる。
8) 必要に応じて、アプリケーターをシリンジから取り外し、内筒（スタイレット）を挿入しアプリケーター内に残った本品を適用する。
9) ガーゼを取り外し、出血の有無を確認し、必要に応じて本品を追加適用する。
10) 十分な量の本品を出血部位に適用した後、アプリケーターをトロッカーから慎重に抜き取る。
11) 止血が確認できたら、形成された新たな凝血塊形成を妨げないよう、慎重に余分な本品を洗い流す。

＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

1. フレキシブルチップは、内部のワイヤの露出を避けるため、切断しないこと。
2. トリマブルストレートチップは手術野から離れた場所で切断すること。先端が鋭利にならないよう、水平に切断すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）
免疫不全患者、溶血性貧血などにより赤血球が増加している患者［本品の使用により重篤なパルボウイルス B19 感染症を発症するおそれがあるため。］

2. 重要な基本的注意
［患者への説明］

本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、本品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。

(1) 止血達成に最小限必要な量を使用すること。止血が得られたら余分な本品を慎重に除去すること。
(2) 血液やその他の液体が貯留している部位や出血点が液体に浸漬している部位には、吸引等により血液やその他の液体を除去した上で使用すること。[本品は出血部に対するタンポンやプラグとして作用するものではない。]
(3) 本品を自己血回収装置と併用しないこと。コラーゲン系止血剤の断片が血液回収システムの 40μm 輸血フィルターを通過することが報告されている。
(4) 本品をメタクリル酸メチル接着剤と併用しないこと。微繊維性コラーゲンは、人工器具を骨表面に接着するのに使用されるメタクリル酸メチル接着剤の強度を低下させることが報告されている。
(5) トロンビンを含有する類似製品と同様、トロンビン溶液はアルコールやヨード、重金属を含有する溶液（消毒液など）に曝露すると変性するおそれがある。本品を使用する前にこのような物質をできるだけ除去すること。
(6) 本品を血液凝固障害の一次的治療に使用しないこと。
(7) 他のゼラチン止血材と同様、結石病巣形成の可能性をなくすため、泌尿器手術では、腎盂、腎杯、膀胱、尿道、尿管に本品を残留させないこと。泌尿器手術への使用における本品の安全性及び有効性は、無作為化臨床試験により確立されたものではない。
(8) 膨張する他のゼラチン止血材と同様、神経外科手術では本品は慎重に使用すること。神経外科手術における本品の安全性及び有効性は、無作為化比較臨床試験によって実証されたものではない。
(9) 本品と他の製剤の併用に関する安全性及び有効性は、これまで比較臨床試験では評価されていないが、医師の判断により他の製剤の併用が医学的に妥当であるとされる場合は、当該製剤の添付文書等の製品説明書を参照し、完全な処方情報を確認すること。

3. 不具合・有害事象

(1) 重大な有害事象

1) 一般的に、吸収性ブタゼラチン由来止血材の使用には以下の有害事象が報告されている。
- ゼラチン由来止血材は感染症及び膿瘍形成の病巣となるおそれがあり、細菌増殖を助長することが報告されている。
- 脳で使用した場合、使用部位に巨細胞肉芽腫が報告されている。
- 滅菌液の貯留に起因する脳及び脊髄の圧迫が報告されている。
- 椎弓切除術に吸収性ゼラチン由来止血材を使用した場合、馬尾症候群や脊柱管狭窄症、髄膜炎、くも膜炎、頭痛、錯感覚、疼痛、膀胱及び腸の機能障害、勃起不全など、複数の神経学的事象が報告されている。
- 椎弓切除術及び開頭術に起因する硬膜欠損の修復時に吸収性ゼラチン由来止血材を使用した場合、発熱、感染症、下肢知覚異常、頸背部痛、尿失禁・便失禁、馬尾症候群、神経因性膀胱、勃起不全及び不全麻痺が報告されている。
- 頭蓋切除術、椎弓切除術、前頭骨骨折・前頭葉損傷の修復術では、吸収性ゼラチン由来止血材の使用により、脊髄の周囲にある骨孔への止血材の移動に起因する麻痺のほか、眼窩への止血材の移動に起因する失明が確認されている。
- 使用部位に異物反応、液体の被砲化、血腫が報告されている。
- 断裂した腱の修復に吸収性ゼラチン由来スポンジを使用した場合に、腱の過剰な線維化と長期間の腱固定が必要であったことが報告されている。
- 鼻手術において吸収性ゼラチン由来止血材の使用に伴い、毒素性ショック症候群が報告されている。
- 鼓室形成術において吸収性止血材を使用した場合に、発熱、吸収不全及び難聴が報告されている。

2) ヒトトロンビンに関しては以下の有害事象が報告されている。他の血漿分画製剤と同じく、まれに過敏症やアレルギー反応がみられることがある。きわめて珍しい例では、このような反応が重度のアナフィラキシーに進行することもある。臨床試験で報告されたその他の有害事象に臨床検査値異常（活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長、国際標準比（INR）増加、リンパ球数減少、好中球数増加）及び血腫がある。
3) 癒着形成と小腸閉塞は、腹部手術及び婦人科手術後によく知られている一般的な合併症である。トロンビンを併用したゼラチン及びコラーゲン由来止血材が過量に使用された腹部手術及び婦人科手術では、このような有害事象のほか、炎症や巨細胞肉芽腫などの異物反応が報告されている。

(2) その他の有害事象

多施設共同無作為化二重盲検試験において報告された、治験における治療との関連性が否定できない有害事象を下表に示す。

器官別大分類（SOC）	有害事象	ヒトトロンビン群における発現率（n=153）	ウシトロンビン群における発現率（n=152）
臨床検査値の異常	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4(2.6%)	8(5.3%)
	プロトロンビン時間延長	4(2.6%)	8(5.3%)
	国際標準比（INR）増加	4(2.6%)	5(3.3%)
	リンパ球数減少	4(2.6%)	2(1.3%)
	好中球数増加	3(2.0%)	2(1.3%)
	血小板数減少	1(0.7%)	2(1.3%)
	白血球数増加	1(0.7%)	2(1.3%)
	赤血球分布幅増加	1(0.7%)	1(0.7%)
	平均赤血球ヘモグロビン減少	1(0.7%)	1(0.7%)
	ヘモグロビン減少	1(0.7%)	1(0.7%)
	血小板数増加	0(0.0%)	2(1.3%)
	単球数減少	1(0.7%)	0(0.0%)
	赤血球数減少	0(0.0%)	1(0.7%)
	平均赤血球容積増加	0(0.0%)	1(0.7%)
	好酸球数増加	0(0.0%)	1(0.7%)
	平均赤血球容積減少	0(0.0%)	1(0.7%)
	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0(0.0%)	1(0.7%)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1(0.7%)	3(2.0%)
血管障害	低血圧	2(1.3%)	1(0.7%)
	末梢循環不良	0(0.0%)	1(0.7%)
	静脈炎	0(0.0%)	1(0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	0(0.0%)	2(1.3%)
	多汗症	0(0.0%)	1(0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	処置後血腫	1(0.7%)	1(0.7%)
	処置後出血	1(0.7%)	0(0.0%)
	硬膜外血腫	1(0.7%)	0(0.0%)
	末梢神経損傷	1(0.7%)	0(0.0%)
代謝及び栄養障害	低リン酸血症	1(0.7%)	0(0.0%)
	低マグネシウム血症	1(0.7%)	0(0.0%)
血液およびリンパ系障害	貧血	1(0.7%)	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸停止	1(0.7%)	0(0.0%)
胃腸障害	悪心	1(0.7%)	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1(0.7%)	0(0.0%)

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用
(1) 妊婦では本品の使用により胎児にパルボウイルスB19が感染するおそれがあるため、慎重に使用すること。
(2) 本品を分娩後子宮内出血や月経過多の止血に使用しないこと。
(3) 小児に使用した場合の本品の安全性及び有効性は確認されていない。
(4) 妊婦又は授乳婦に使用した場合の本品の安全性及び有効性は確認されていない。

5. その他の注意
(1) 眼科手術への使用における本品の安全性及び有効性は確認されていない。
(2) 本品と抗生物質（溶液又は粉末）の併用時の安全性及び有効性は確認されていない。

【臨床成績】
臨床試験データ[1)]
本品に含まれるトロンビンと同一成分のヒトトロンビンであるEVITHROM®（凍結溶液）を用いた米国臨床試験の概要を以下に示す。

心臓血管外科、神経（脊椎）外科、一般外科を対象に、EVITHROM®とウシトロンビンを比較する多施設共同無作為化二重盲検試験が米国22施設305症例の患者で実施された。EVITHROM®及びウシトロンビンは、いずれもゼラチンスポンジとともに他の外科的手技では管理できない軽度（滲出性又は毛細血管出血）から中度（漸進又は定常出血）の出血部位に適用された。
各群における製品適用後10分、6分、3分時点での止血達成割合を評価した。評価の結果、両群の止血達成割合は同等であり、ヒトトロンビンとウシトロンビンの止血性能が同等であることが確認された。

適用後	治療群 成功例/総数（%）		ヒトトロンビン/ウシトロンビン比	ヒトトロンビン/ウシトロンビン比の95%信頼区間[注1, 2]
	ヒトトロンビン（153例）	ウシトロンビン（152例）		
10分	149/153 (97.4)	148/152 (97.4)	1.00	0.96, 1.05
6分	145/153 (94.8)	141/152 (92.8)	1.02	0.96, 1.09
3分	112/153 (73.2)	110/152 (72.4)	1.01	0.88, 1.16

注1：成功割合の比の95%信頼区間
注2：両群が同等であるためには信頼区間の両端が（0.85, 1.25）以内でなければならない

製品適用後10分時点における外科領域ごとの止血達成割合は、両群で同等であり、ヒトトロンビンとウシトロンビンの止血性能が同等であることが確認された。

外科領域	治療群 成功例/総数（%）		ヒトトロンビン/ウシトロンビン比	ヒトトロンビン/ウシトロンビン比の95%信頼区間[注1, 2]
	ヒトトロンビン	ウシトロンビン		
心臓血管外科	45/47 (95.7)	42/46 (91.3)	1.05	0.93, 1.21
神経（脊椎）外科	61/61 (100)	60/60 (100)	1.00	0.94, 1.06
一般外科	43/45 (95.6)	46/46 (100)	0.96	0.85, 1.04
合計	149/153 (97.4)	148/152 (97.4)	1.00	0.96, 1.05

注1：成功割合の比の95%信頼区間
注2：両群が同等であるためには信頼区間の両端が（0.85, 1.25）以内でなければならない

【保管方法及び有効期間等】
1. 保管方法
(1) 本品は乾燥した2℃～25℃に調整された場所で保管すること。
(2) トロンビンバイアルには光が当たらないようすること。
(3) 調製済みのトロンビンを凍結又は冷蔵しないこと。

2. 有効期間等
(1) 有効期間：24ヶ月
(2) 使用の期限は製品の包装に表示されている。

【取扱い上の注意】
本品は特定生物由来製品に該当することから、本品を使用した場合は、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。

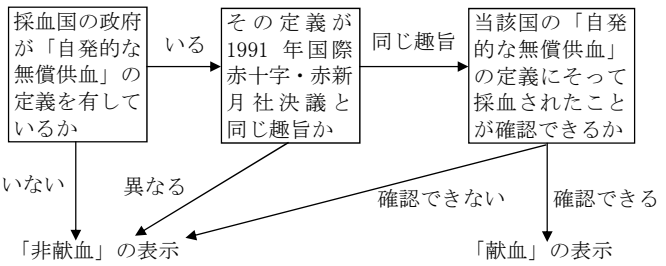
【主要文献及び文献請求先】
1) Doria C, Fischer CP, Wood CG, Li PM, Marra S, Hart J. Phase 3, randomized, double-blind study of plasma-derived human thrombin versus bovine thrombin in achieving hemostasis in patients undergoing surgery. Curr Med Res Opin. 2008 Mar;24(3):785-94. doi: 10.1185/030079908X273426. Epub 2008 Jan 31. PubMed PMID: 18241525.

文献請求先：
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
電話：03-4411-7905

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】
製造販売業者：
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
電話：03-4411-7905

製造業者：
フェロサン メディカル デバイス社
・Ferrosan Medical Devices A/S（デンマーク）

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品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。



©J&J KK