**2026年 6 月（第4版）
*2024年 1 月（第3版）
コード番号　ADS201846・ADS201847

Baxter

承認番号　22600BZX00074000

医療用品　4　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　35895324

特定生物由来製品

フロシール
（Fast Prep キット）

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。（「使用上の注意」の項参照）

*【警　告】

1. 患者の体位により末梢静脈圧が負になるような状況下では使用しないこと。［本品が血管内に取り込まれる可能性があり、その結果、生命を脅かす血栓塞栓症を起こす可能性がある。］
2. 余剰分（凝血塊に吸収されずに残った量）があればそっと洗い落とし適用部位から吸引除去すること。骨孔、骨の境界領域、脊髄、脳及び脳神経に対し、又はその周辺部もしくは近接部に使うときは、細部まで丁寧に洗い落とすこと。［余剰分として残存した本品が、組織の炎症反応、癒着及び／又は肉芽腫形成、神経圧迫の合併症を引き起こす恐れがあるため。］
3. 本品は適用後最大約20%膨張するため、手術の種類にかかわらず、使用者は周囲の組織に影響が及ぶ可能性を考慮すること。膨張は約10分以内に最大に達する。［本品の膨張により、特に神経近傍のほぼ閉鎖された空間に適用する場合、神経を圧迫する恐れがあるため。］
4. 脳神経領域、特に術前から脳浮腫の強い症例や脊髄手術などにおいては、必要量以上の本品を使用しないこと。［本品の膨張により、頭蓋内又は脊髄硬膜下圧を上昇させる危険があるため。］

＜適用対象（部位）＞

1. 汚染された部位には、十分な洗浄除去等の適切な処置を行い、使用すること。［汚染部位は、新たな感染巣となる可能性があるため。］

【禁忌・禁止】

＜適用対象（患者）＞

1. ウシ由来成分に過敏症の既往歴のある患者

＜適用対象（部位）＞

1. 本品を血管内に注入又は詰め込まないこと。また、血流のない部位、例えばクランプによる血流遮断やバイパス処置された血管に使用しないこと。［血管内に凝固が広がり、場合によっては死に至る恐れがある。］
2. 血管内や組織に注入又は詰め込まないこと。［生命を脅かすことになり得る血栓塞栓症・アナフィラキシーを起こす可能性がある。］
3. 感染部位［感染巣を悪化させる可能性があるため。］
4. 眼内［眼の手術における安全性及び有効性は確立されていない。］
5. 皮膚切開部［皮膚創縁の癒合を妨げる可能性があるため。］

＜使用方法＞

再使用禁止・再滅菌しないこと。

【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。

5mLキット	10mLキット
ゼラチンセット ゼラチンシリンジ (1) 溶解液シリンジ (1) アプリケーター (2種) スタンダードチップ マリアブルチップ トロンビンセット トロンビンバイアル 2500単位 (1) バイアルアダプター (1)	ゼラチンセット ゼラチンシリンジ (1) 溶解液シリンジ (1) アプリケーター (2種) スタンダードチップ マリアブルチップ トロンビンセット トロンビンバイアル 5000単位 (1) バイアルアダプター (1)

ゼラチンシリンジにはウシ真皮より得られた顆粒状の架橋ゼラチン、溶解液シリンジには0.9%塩化ナトリウム溶液（5mLまたは10mL）、トロンビンバイアルには乾燥ヒトトロンビン（2500単位/バイアルまたは5000単位/バイアル）がそれぞれ充填されており、使用時にこれらを混合して用いる。架橋ゼラチンとトロンビン溶液の混合物（フロシールマトリックス）は粘稠性の流動体である。混合後の容量は5mLキットは約5mL、10mLキットは約10mLである。

＜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	2500単位または 5000単位 （1バイアル中）	採血国：米国 採血の区別：非献血[注1)]

乾燥ヒトトロンビンの製造工程において、ヒト血清アルブミンを使用している（採血国：米国、採血の区別：非献血[注1)]）。

注1）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 原理

血液との接触による架橋ゼラチン粒子の膨張がタンポナーデ効果を発揮して出血を減じ、フロシールマトリックス内のトロンビンがフィブリン形成を促進して止血を補助する。

【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鏡視下手術を含む各種手術時（眼科以外）の補完処置的な止血

〔使用目的又は効果に関連する使用上の注意〕

精細な外科手術や、結紮等止血を目的とする従来法の処置に代わるものではない。本品は、予防的な止血材として使用しないこと。

0719009223

【使用方法等】

本添付文書の「警告」、「禁忌・禁止」、「使用上の注意」、「不具合・有害事象」の項目を参照のこと。

** 〈キットの開封〉

①清潔操作によりトロンビンセットの外袋を開け、滅菌された内袋を清潔区域に移す。内袋は、清潔区域内で開封する。
②ゼラチンセットの外袋についても同様に、清潔操作により外袋を開け、滅菌された内袋を清潔区域に移す。内袋は、清潔区域内で開封する。

1. トロンビン溶液の調製

①バイアルアダプターの包装容器の上蓋を剥がす。
②溶解液シリンジのキャップを取り外す。
③バイアルアダプターの包装容器を持ち、バイアルアダプターとシリンジとを接続する。接続後、バイアルアダプターを包装容器から取り出す。
④トロンビンバイアルのキャップを取り外す。組立てたバイアルアダプターとシリンジを持ち、トロンビンバイアルのゴム栓に垂直に差し込む。
⑤シリンジ内の溶解液を全てトロンビンバイアルに加える。必要に応じて、残りの溶解液を内筒で押し出す。
⑥シリンジの接続部を1/4程ひねり、バイアル内を除圧する。除圧後、閉めなおす。
⑦シリンジとバイアルアダプターを接続させたまま、バイアルをゆっくりと回転させ、トロンビンを完全に溶かす。トロンビン溶液は4時間までは安定であるが、一旦溶解したトロンビン溶液は速やかに使用する。
⑧トロンビン溶液をシリンジの目盛線まで吸引する。
バイアルアダプターをシリンジから取り外し、トロンビン溶液と架橋ゼラチンの混合のステップに進む。
残ったトロンビン溶液、トロンビンバイアル及びバイアルアダプターは、適切な方法で破棄する。

2. トロンビン溶液と架橋ゼラチンの混合

①ゼラチンシリンジのキャップを取り外し、トロンビン溶液を充填したシリンジと接続する。
②トロンビン溶液を充填したシリンジの内筒を押し、トロンビン溶液をゼラチンシリンジ内へ速やかに全量送り込む。
③速やかに双方のシリンジの内筒を交互に押しきり、架橋ゼラチンとトロンビン溶液の混合物（フロシールマトリックス）全量を双方のシリンジの間で少なくとも10往復させて混合する。
④混合し始めるとき、架橋ゼラチンの塊がある場合は詰まる可能性があるため無理に通そうとしないこと。最初何回か通過させた後は、架橋ゼラチンは水を含んでシリンジ間を通過しやすくなる。
⑤本品は調製後少なくとも30秒間待ってから適用する。本品は混合後8時間まで使用可能である。使用前の乾燥を防ぐために使用するまでシリンジは接続したままにする。
⑥必要に応じて本品のアプリケーターを接続する。接続後、緩みのないことを確認する。

3. 本品の適用

適用のポイント
1) 本品を出血部位に直接適用する。
2) 創面を完全に覆うよう十分量を適用する。
3) 適用は迅速に行う。
4) 本品を出血部位に2分間保持する。
“簡便にするために、湿ったガーゼの上に本品を載せ、本品を置いたガーゼ面を出血部位に適用させ、そのまま指で保持する。そうすることにより、ステップ1と4を同時に行うことも可能となる。”
5) 凝血塊の形成を妨げないように余剰分をそっと洗い吸引する。

①ゼラチンシリンジ側にフロシールマトリックスが充填されていることを確認する。
②本品を出血部位にゼラチンシリンジから直接適用する。又は、ゼラチンシリンジにアプリケーターを接続して適用する。
③生理食塩水で湿らせたガーゼ等を用いて本品を出血部位に2分間保持する。
④出血が続く場合は、最初に適用したフロシールマトリックスの中心にアプリケーターを挿入し、出血部位のできるだけ近くに再適用した後、生理食塩水で湿らせたガーゼ等を用いて本品を出血部位に2分間保持する。必要に応じてこの操作を繰り返す。
⑤出血が止まったら凝血塊の形成を妨げないよう余剰分をそっと洗い吸引する。
⑥手技の終了後、ゼラチンシリンジを廃棄する。アプリケーターを使用した場合は取り外さない。

〔使用方法等に関連する使用上の注意〕

(1) トロンビンは溶解液と必ず混合すること。
(2) 使用前に架橋ゼラチンとトロンビン溶液を混合すること。
(3) 本品の性能をより発揮するには、本品を出血している組織表面に完全に密着させること。
(4) アプリケーターをシリンジに接続する際はルアーコネクターを締めすぎないこと。アプリケーターやシリンジが破損する恐れがある。
(5) アプリケーターを切断したり、削ったりしないこと。
(6) アプリケーター内に残ったフロシールを空気で押し出さないこと。アプリケーター内に残ったフロシールを適用する際は、生理食塩液を用いて押し出すこと。［血管内へ空気が混入する可能性があるため。］

【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）

(1) 血液凝固障害の一次治療として使用しないこと。

(2) 癌原性、変異原性、妊孕性の障害
本品の癌原性の可能性を評価する長期動物試験や、本品が妊孕性に与える影響を調べるための試験は、実施されていない。

(3) 抗生物質の溶液又はパウダーとの併用における安全性及び有効性は確立されていない。

* 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、乾燥ヒトトロンビン及びヒト血清アルブミンが使用され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。

(1) 本品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、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を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。同様に、ヒトパルボウイルスB19-DNAについてもNATを実施し、適合した血漿を用いている。また、トロンビンの製造工程ではウイルス不活化目的として、蒸気加熱処理並びに有機溶剤／界面活性剤処理を施している。ヒト血清アルブミンの製造工程においては、低温エタノール分画処理及び液状加熱処理を施している。本品は、上記のような安全対策を講じているが、適用に際しては、次の点に十分注意すること。
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、本品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) 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので、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。
3) 現在までに本品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に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(2)泌尿器手術において、結石を形成する病巣ができる可能性があるため、本品を腎盂や尿管に残さないようにすること。

(3)他の止血材と同様に、体外人工心肺回路又は自己血回収装置の回路内に吸引させないこと。[コラーゲンベースの止血材の小片が、血液回収システムの40μm輸血フィルターを通過するとの報告がある。]

(4)メタクリル系接着材（骨セメント等）によって補綴材と接着する骨表面への使用は避けること。人工器具の装着にあたり接着剤を適用する骨表面に使用しないこと。[コラーゲンベースの吸収性局所止血材で、骨の海綿構造を塞ぐため、メタクリル系接着材の結合力を弱める可能性があるとの報告があるため。]

3. 不具合・有害事象

海外で実施されたウシトロンビンを含有するフロシール（以下、フロシール第一世代）の比較臨床試験（156例）において、フロシール第一世代群において認められた主な有害事象は、貧血（12例、7.7%）、心房細動及び感染（共に10例、6.4%）であった。このうち、フロシール第一世代の使用との因果関係があると外科医により判断された有害事象は貧血（2例、1.3%）、軽度の処置後出血（1例、1%未満）、炎症（1例、1%未満）である。いずれの有害事象もすべて「軽度」と判定されている。

海外で実施されたフロシール第一世代のオープンラベル試験（29例）において認められた主な有害事象は、発熱（10例、34.5%）、そう痒性皮疹（4例、13.8%）、呼吸異常、尿閉、疼痛、嘔吐（共に2例、6.9%）であった。ただし、フロシール第一世代の使用との因果関係は認められていない。

また、これまでに報告されている海外市販後における主な不具合・有害事象は、手術部位炎症反応、医療機器誤用、感染、異物反応、過敏症、肺塞栓症、フロシールマトリックスの固形化、腸閉塞、処置後出血、神経圧迫、塞栓症、腫瘤、医療機器無効、滲出液、漿液腫及び治癒不良であった。

(1) 重大な不具合・有害事象

1)過敏症：ウシ由来成分に過敏な患者の場合、アレルギー/過敏症が生じる可能性がある。

2)ゼラチンベースの止血材に対する有害反応：

①感染と膿瘍形成の温床になる可能性があり、細菌繁殖を増強したことが報告されている。

②脳内に使用されたとき、巨細胞性肉芽腫が適応部位に観察されたと報告されている。

③無菌液の貯留による脳と脊髄の圧迫が観察されている。

④吸収性ゼラチンベース止血材を椎弓切除術に使用した際に、馬尾症候群、脊柱管狭窄症、髄膜炎、くも膜炎、頭痛、錯感覚、疼痛、膀胱機能障害、腸管機能障害、勃起不全等の神経学的事象が多数報告された。

＊ ⑤椎弓切除術や開頭術の際に生じた硬膜欠損の修復に吸収性ゼラチンベース止血材を使用したとき、発熱、感染、錯感覚、頸部痛、背部痛、尿失禁、便失禁、脳脊髄液循環障害、馬尾症候群、神経因性膀胱、勃起不全、及び不全麻痺が生じたことが報告されている。

⑥吸収性ゼラチンベース止血材を使用した際に、止血材が脊髄周辺の骨孔に移動したことによる麻痺が報告されている。脳葉切除、椎弓切除術、前頭蓋骨骨折及び脳挫傷の修復中に止血材が眼窩に移動したことによる失明が生じたことが報告されている。

⑦適応部位に異物反応、水分の「被包反応」、血腫が認められたことが報告されている。

⑧吸収性ゼラチンベーススポンジを切断された腱の修復に使用した際、過度の線維化を生じたり、長期の腱固定を必要としたことが報告されている。

⑨鼻の手術に吸収性ゼラチンベース止血材を使用した際に、中毒性ショック症候群が生じたことが報告されている。

⑩鼓室形成術の実施中に吸収性止血材が使用されたとき、発熱、吸収不全、難聴が認められたことが報告されている。

3)ヒトトロンビンに対する有害反応：他の血漿分画製剤と同様に、アナフィラキシーがまれに起こることがある。軽度の反応は抗ヒスタミン薬で処置できるが、重度の血圧低下反応は、重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」等に則った、速やかな処置が必要である。

(2) その他の不具合・有害事象

海外で実施されたフロシール第一世代の比較臨床試験及びオープンラベル試験のいずれかにおいて、1.0%を超える患者に認められた有害事象一覧を以下に示す。

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	比較臨床試験（n=156）	オープンラベル試験（n=29）
		%	%
血液及びリンパ系障害	貧血	7.7	0.0
	輸血反応	1.3	0.0
心臓障害	心房細動	6.4	0.0
	心室細動	2.6	0.0
	不整脈	2.6	0.0
	右室不全	1.9	0.0
	心筋梗塞	1.3	0.0
	徐脈	1.3	0.0
感染症及び寄生虫症	感染	6.4	0.0
	蜂巣炎	1.3	0.0
	膿瘍	1.3	0.0
血管障害	出血	3.8	0.0
	低血圧	2.6	3.4
	動脈血栓症	1.9	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	肺炎	3.8	0.0
	呼吸窮迫	2.6	0.0
	無気肺	1.9	0.0
	胸水	1.9	0.0
	気胸	1.3	0.0
	呼吸異常	0.0	6.9
腎及び尿路障害	尿路感染	3.8	0.0
	尿閉	1.3	6.9
皮膚及び皮下組織障害	発疹	3.2	0.0
	皮膚潰瘍	1.3	0.0
	そう痒性皮疹	0.0	13.8
全身障害及び投与局所様態	浮腫	3.2	0.0
	発熱	1.9	34.5
	評価不能の事象	1.3	0.0
	疼痛	1.3	6.9
精神障害	錯乱状態	2.6	3.4
	幻覚	1.3	0.0
神経系障害	硬膜裂傷	2.6	0.0
	脳血管発作	1.3	0.0
	錯感覚	1.3	0.0
胃腸障害	下痢	1.3	0.0
	嘔吐	0.6	6.9
	イレウス	0.6	3.4
傷害、中毒及び処置合併症	創し開	1.3	0.0
	漿液腫	0.6	3.4

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

小児及び妊産婦に使用した場合の安全性及び有効性は確立されていない。

妊娠中の女性に使用した場合に本品が胎児に害を生じる可能性、又は生殖能に影響する可能性については知られていない。本品の妊娠中の女性への使用は、明らかに必要なときのみとすること。

本品を分娩後の出血または月経過多症の処置に使用しないこと。

5. その他の注意

1)トロンビン溶液はアルコール、ヨウ素、重金属イオンを含んだ溶液に触れると変質する可能性があるため、これらの物質を含む可能性のある消毒液を使用した場合は、適用部位からこれらの物質を除去した後本品を使用する。

2)創腔及び組織間隙の出血部位に使用するときには、本品を出血部位に保持することが推奨される。

0719009223

【臨床成績】（海外臨床試験成績）[1)]

心臓外科、血管外科及び脊椎・脊髄外科領域手術の周術期における出血部位を対象として、フロシール第一世代（ウシトロンビン含有フロシール）とゼラチンスポンジ＋ウシトロンビンを用いた比較臨床試験を実施し、各手術時の最初の出血及び全出血における10分以内の止血効果並びに安全性を検討した。10施設で患者309例、心臓、血管又は脊椎・脊髄外科の各分野の手術を受ける患者が登録された。フロシール第一世代は1手術当たり最大19.0mLまで使用された。

最初の出血におけるPPS解析集団の止血効果は、フロシール第一世代群が97.4%（149/153症例）であり、対照群の76.7%（115/150症例）と比較して、有意な止血効果が認められた（Blackwelder and Chang p-value、p<0.001）。

項目	フロシール第一世代群		対照群	
	症例数[注2)]	%	症例数[注2)]	%
PPS解析集団[注3)]	149/153	97.4	115/150	76.7
FAS解析集団	149/156	95.5	118/153	77.1

注2) 止血症例数／治療症例数
注3) 止血時間が測定されなかった症例を除く
（PPS解析集団：治験実施計画書に適合した集団、FAS解析集団：最大解析集団）

最初の出血における各手術領域の止血効果は、それぞれ、心臓外科領域で93.8%及び60.0%、血管外科領域で93.0%及び76.1%、脊椎・脊髄外科領域で98.5%及び90.3%であり、いずれの手術領域においても、フロシール第一世代群に対照群と比較して有意な止血効果が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel test、p<0.05）。

項目	フロシール第一世代群		対照群	
	症例数[注4)]	%	症例数[注4)]	%
全領域	149/156	95.5	118/153	77.1
心臓外科	45/48	93.8	27/45	60.0
血管外科	40/43	93.0	35/46	76.1
脊椎・脊髄外科	64/65	98.5	56/62	90.3

注4) 止血症例数／治療症例数

ヘパリン処理された被験者の10分以内の止血効果について、ヘパリンの中和作用を有するプロタミン投与の有無に関する結果を下記に示す。心臓外科領域の93症例中88症例（94.6%）が人工心肺使用冠動脈バイパス術を受けた。その結果、フロシール第一世代群では、プロタミン非投与群の止血効果は89.5%、投与群は96.3%であり、プロタミン投与による影響は小さかった。対照群では、プロタミン非投与の止血効果は35.7%、投与群は75.0%であった。

プロタミン使用前後の10分後止血効果		
治療群	プロタミン投与前	プロタミン投与後
フロシール第一世代群	89.5%(17/19)	96.3%(26/27)
対照群	35.7%(5/14)	75.0%(21/28)

全領域での最初の出血における止血時間ごとの止血症例数の割合は、フロシール第一世代群では2～≦3分の止血割合は85%であり、対照群の48%と比較して、止血された症例数の割合は高かった。

時間	フロシール第一世代群	対照群
0～≦1分	40.5%(62/153)	21.3%(32/150)
1～≦2分	69.2%(106/153)	32.0%(48/150)
2～≦3分	84.9%(130/153)	48.0%(72/150)
3～≦6分	93.5%(143/153)	68.0%(102/150)
6～≦10分	97.4%(149/153)	76.6%(115/150)

全領域での最初の出血に対する止血時間の中央値は、フロシール第一世代群（2.0分）が対照群（6.0分）と比較して短かった。また、各手術領域においても、フロシール第一世代群（1.5～2.8分）の方が、対照群（3.0～8.0分）と比較して、止血に要する時間は短かった。

項目	フロシール第一世代群		対照群	
	中央値(分)	95%信頼区間(分)	中央値(分)	95%信頼区間(分)
全領域	2.0	1.5～2.5	6.0	5.5～6.0
心臓外科	2.8	2.0～4.0	8.0	6.0～8.5
血管外科	2.5	2.0～4.0	6.5	4.5～8.0
脊椎・脊髄外科	1.5	1.0～1.5	3.0	2.0～4.5

【保管方法及び有効期間等】

1．保管方法

高温、多湿、直射日光のあたる場所を避け、室温で保管すること。

2．有効期間等

製造年月より2年間
使用期限は包装に記載

【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、医療機関等において、販売名、製造番号（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．主要文献

1）バクスター社　社内資料

2．文献請求先

バクスター・ジャパン株式会社
電話番号：03-4567-1400

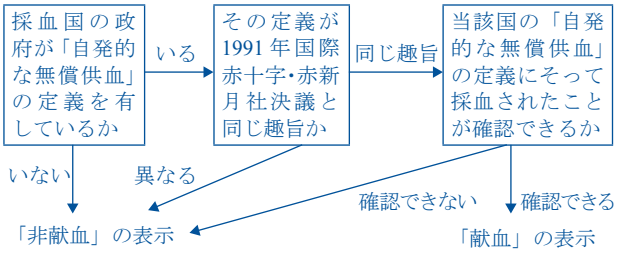
*【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者（輸入元）：
バクスター・ジャパン株式会社
電話番号：03-4567-1400

製造業者：
バクスターヘルスケア社（アメリカ合衆国）
Baxter Healthcare Corporation

注1）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。



Baxter及びフロシールはバクスターインターナショナルインクの登録商標です

製造販売元（輸入元）
バクスター・ジャパン株式会社

0719009223