

規制区分
処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんに により使用すること)

褥瘡・皮膚潰瘍治療剤

フィブラスト[®]スプレー-250

フィブラスト[®]スプレー-500

Fiblast[®]

トラフェルミン(遺伝子組換え)製剤 ※※

貯法
冷所保存
使用期限
外箱及びラベルに表示
注意
溶解後は10℃以下の冷暗所に保存し、2週間以内に使用すること。

	フィブラストスプレー-250	フィブラストスプレー-500
承認番号	21300AM200387000	21300AM200388000
薬価収載	2001年6月	
販売開始	2001年6月	
再審査結果	2010年6月	
国際誕生	2001年4月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 投与部位に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者
[本剤が細胞増殖促進作用を有するため(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

フィブラストスプレー-250

本剤は凍結乾燥品と添付溶解液(2.5mL)からなる。

有効成分	〈凍結乾燥品〉 1バイアル中にトラフェルミン(遺伝子組換え)250 μ g (30万国際標準単位)を含有する。	
添加物	〈凍結乾燥品〉 エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH調整剤 〈添付溶解液〉 ベンザルコニウム塩化物	
性状	〈凍結乾燥品〉 白色の塊又は粉末である。 〈添付溶解液〉 無色澄明の液で、振ると泡立つ。 〈溶解後〉 凍結乾燥品を添付溶解液で溶解したとき、液は無色澄明である。	
	浸透圧比	0.9~1.3(250 μ g/2.5mL添付溶解液)
pH	4.8~5.4(250 μ g/2.5mL添付溶解液)	

フィブラストスプレー-500

本剤は凍結乾燥品と添付溶解液(5mL)からなる。

有効成分	〈凍結乾燥品〉 1バイアル中にトラフェルミン(遺伝子組換え)500 μ g (60万国際標準単位)を含有する。	
添加物	〈凍結乾燥品〉 エデト酸ナトリウム水和物、白糖、pH調整剤 〈添付溶解液〉 ベンザルコニウム塩化物	
性状	〈凍結乾燥品〉 白色の塊又は粉末である。 〈添付溶解液〉 無色澄明の液で、振ると泡立つ。 〈溶解後〉 凍結乾燥品を添付溶解液で溶解したとき、液は無色澄明である。	
	浸透圧比	0.9~1.3(500 μ g/5mL添付溶解液)
pH	4.8~5.4(500 μ g/5mL添付溶解液)	

【効能・効果】

褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)

【用法・用量】

添付溶解液1mL当たりトラフェルミン(遺伝子組換え)として100 μ gを用時溶解し、潰瘍面を清拭後、本剤専用の噴霧器を用い、1日1回、潰瘍の最大径が6cm以内の場合は、潰瘍面から約5cm離して5噴霧(トラフェルミン(遺伝子組換え)として30 μ g)する。潰瘍の最大径が6cmを超える場合は、薬剤が同一潰瘍面に5噴霧されるよう、潰瘍面から約5cm離して同様の操作を繰り返す。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者
[本剤の血中移行性は低い、細胞増殖促進作用を有するため(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤の使用開始に際しては必ず問診等を行い悪性腫瘍又はその既往について考慮すること。
 - 投与部位以外に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者への適用に当たっては、*in vitro*試験において一部のヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、また*in vivo*試験において、一部のげっ歯類およびヒト腫瘍細胞の増殖促進作用、高転移能を有するマウスメラノーマ細胞の転移促進作用を示したとの報告があるので、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患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。またその際には、使用開始に当たり患者又はそれに代わり得る適切な者に本剤の有効性及び危険性について十分に説明した上で使用すること(「その他の注意」の項参照)。
 - 悪性腫瘍による難治性潰瘍の可能性のある患者については、事前に生検等により投与部位に悪性腫瘍のないことを確認すること。
 - 1日投与量はトラフェルミン(遺伝子組換え)として1000 μ gを超えないこと。
 - 本剤を約4週間投与しても潰瘍の大きさ(面積、深さ)又は症状(肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等)の改善傾向が認められない場合は外科的療法等を考慮すること(「その他の注意」の項参照)。
 - 本剤は熱傷潰瘍を適用としている。新鮮熱傷に対しては本剤を使用せず、他の適切な療法を考慮すること。
 - 潰瘍の改善に伴って形成される新生肉芽は、刺激により新生血管が損傷し、出血するおそれがあるので、ガーゼの交換等の処置は十分注意して行うこと。

※※3. 副作用

総症例729例中、副作用が認められたのは11例(1.51%)17件で、その主なものは投与部位での刺激感・疼痛7件(0.96%)、発赤3件(0.41%)、そう痒感3件(0.41%)等であった。また、65歳以上では、255例中2例(0.78%)と副作用の発現頻度に上昇は認められなかった。本剤投与による臨床検査値の異常変動は729例中41例(5.62%)58件に認められ、その主なものはALT(GPT)上昇612例中15件(2.45%)、AST(GOT)上昇611例中7件(1.15%)等であったが、因果関係ありとする異常変動はなく、いずれも本剤との因果関係は不明であった。(承認時)使用成績調査3,411例中125例(3.66%)に副作用が認められた。主な副作用は、過剰肉芽組織35件(1.03%)、投与部位の疼痛8件(0.23%)等であった。(再審査終了時)

頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
分類		
投与部位 ^{*1}	過剰肉芽組織、刺激感・疼痛	滲出液の増多
皮膚 ^{*2}	発赤、発疹、接触皮膚炎	そう痒感、腫脹
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	

*1: 発現した場合には経過を観察しながら使用するが、症状が強い場合には投与を中止すること。

*2: 発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお頻度は、承認時の臨床試験、および製造販売後の使用成績調査における副作用をあわせて集計し算出した。

4. 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。〕

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. 適用上の注意

(1) 投与時の前処置

- 1) 本剤には抗菌作用はないので以下について注意すること。
 - ① 潰瘍面を清拭し、消毒又は洗浄した後、噴霧すること。
 - ② 感染があらわれた場合には、抗生物質を投与するなどの適切な処置を行い、経過を観察すること。
- 2) 必要に応じ壊死組織を除去すること。

(2) 投与时

- 1) 本噴霧器は、噴霧口の先端を潰瘍面より約5cmの距離から噴霧するとき、直径約6cmの円形状に薬剤が噴霧されるように設計されている。潰瘍面の大きさにより投与距離を加減しないこと。
- 2) 潰瘍が最大径6cmを超える場合は、薬剤が潰瘍面に均一に5噴霧されるよう、前に5噴霧した潰瘍部位にできるだけ重ならないように、潰瘍面から約5cmの距離を保ちながら、5噴霧を繰り返す。なお、周辺の正常皮膚に付着した薬剤は脱脂綿等で拭き取ること。

(3) 投与部位

眼科用には使用しないこと。

(4) 保存時

溶解後は10℃以下の冷暗所に保存し、2週間以内に使用すること。

7. その他の注意

- (1) 本剤はヒト型の蛋白質であり、動物を用いた長期のがん原性試験は抗体産生により実施できなかったため、それに代わる動物試験として、ヌードマウスを用いた15カ月間の反復皮下投与試験、中期発がん性試験(マウスを用いた皮膚2段階発がん性試験、ラットを用いた肝2段階発がん性試験)等、各種試験を実施したが、本剤の発がん性を示唆する所見は認められなかった。しかし、動物を用いた長期のがん原性試験自体は実施されていないこと及び本剤は細胞増殖促進作用を有し、悪性腫瘍発生の危険要因の可能性がことから、本剤を長期にわたって漫然と投与することがないよう注意すること。
- (2) 本剤を大量に反復皮下投与した動物実験(ラット：200µg/kg以上、イヌ：480µg/kg、サル：45µg/kg以上)において、腎臓の炎症性病変並びに尿蛋白及び尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】^{1,2)}

皮膚潰瘍患者に本剤を1日1回15日間投与(潰瘍の直径6cmに対して1回30µg)し、血清中濃度を測定したところ血中移行は認められなかった(定量限界：10pg/mL)。また、褥瘡、皮膚潰瘍患者に対して本剤を1日1回12週間投与した時、本剤に対する抗体産生は認められなかった。

【臨床成績】^{1~5)}

褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)に対する比較試験により本剤の有用性が認められた。比較試験を含む計275例の臨床試験において、潰瘍の大きさ、深さ、性状(肉芽形成、肉芽の色調、表皮形成等)等を指標とした有効率(改善以上)は下表のとおりである。

疾患名		有効率(%)	改善以上
褥瘡			76.9%(80/104)
皮膚潰瘍	熱傷潰瘍		98.8%(81/82)
	下腿潰瘍		88.8%(79/89)
計			87.3%(240/275)

【薬効薬理】

1. 病態モデルにおける創傷治癒促進作用^{6,7)}

創傷治癒が遅延する下記病態モデルにおいて薬理作用が認められている。

- (1) 遺伝的糖尿病マウス及び遺伝的肥満マウスの皮膚全層欠損創の治癒を促進する(面積縮小効果又は完治日数を短縮)。

- (2) 肝障害ラットの皮膚全層切開傷での皮膚開裂張力の低下を回復させる。

- (3) 遺伝的糖尿病マウス及び栄養不良ラットの第Ⅲ度熱傷創の治癒を促進する(完治日数を短縮)。

- (4) 遺伝的糖尿病マウスの細菌感染皮膚全層欠損創の治癒を促進する(面積縮小効果)。

- (5) 遺伝的糖尿病マウスの褥瘡の治癒を促進する(完治例数を増加)。

2. 血管新生作用^{7~10)}

血管内皮細胞(ACE細胞)のFGF(線維芽細胞成長因子)受容体と特異的に結合し、細胞増殖促進作用、細胞遊走促進作用、プラスミノゲンアクチベーター産生促進作用、管腔形成作用が認められている(*in vitro*)。また、ウサギの角膜を用いたマイクロポケット法、健常ラットのペーパーディスク法、健常マウス及び遺伝的糖尿病マウスの皮膚全層欠損創におけるヘモグロビン量測定法により血管新生作用が認められている(*in vivo*)。

3. 肉芽形成促進作用^{7~10)}

線維芽細胞(BHK-21細胞)のFGF受容体と特異的に結合し、細胞増殖促進作用が認められている(*in vitro*)。また、健常ラット及び創傷治癒障害ラット(ステロイド処置、ドキシソリン投与、X線照射)のペーパーディスク法、健常マウス及び遺伝的糖尿病マウスのコットンペレット法により、肉芽形成促進作用が認められており、健常ラットのペーパーディスク法による肉芽形成に対しても有意な促進作用が認められている(*in vivo*)。

4. その他の作用⁸⁾

遺伝的糖尿病マウス皮膚全層欠損創の滲出液量及び滲出液中の炎症性細胞数を増加させる。

5. 作用機序^{7,8)}

本剤は血管内皮細胞、線維芽細胞等に存在するFGF受容体に特異的に結合し、血管新生作用や肉芽形成促進作用等を示すことにより、褥瘡、皮膚潰瘍に対して治療効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Trafermin(genetical recombination)

(トラフェルミン(遺伝子組換え))

本質：ヒト由来の塩基性線維芽細胞成長因子ゲノム遺伝子の発現により組換え体で産生される154個(C764H1201N217O219S6；分子量：17,122.67)及び153個(C761H1196N216O218S6；分子量：17,051.59)のアミノ酸残基からなるたんぱく質(N末端：Ala-Ala：65%以上、Ala：35%以下)

【包装】

フィブラストスプレー-250：

(凍結乾燥品・添付溶解液)×1、5

フィブラストスプレー-500：

(凍結乾燥品・添付溶解液)×1、5

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 石橋康正 他：臨床医薬,12,2143~2158(1996)
- 2) 石橋康正 他：臨床医薬,12,2117~2129(1996)
- 3) 石橋康正 他：臨床医薬,12,2159~2187(1996)
- 4) 石橋康正 他：臨床医薬,12,1809~1834(1996)
- 5) 石橋康正 他：臨床医薬,12,1835~1854(1996)
- 6) 奥村 誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res.,46(I),547~551(1996)
- 7) 奥村 誠 他：基礎と臨床,30,2161~2174(1996)
- 8) 田中英子 他：Biol.Pharm.Bull.,19,1141~1148(1996)
- 9) 奥村 誠 他：Biol.Pharm.Bull.,19,530~535(1996)
- 10) 奥村 誠 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res.,46(II),1021~1026(1996)

〈文献請求先〉

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874



製造販売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8