

貯法：10℃以下に保存すること
有効期間：製造後3年
(最終有効年月は瓶ラベル及び外箱に表示)

	献血トロンビン経口・外用剤 5000	献血トロンビン経口・外用剤 1万
承認番号	21400AMZ00032	21400AMZ00033
薬価収載	1994年3月	
販売開始	1994年9月	

局所止血剤
日本薬局方 トロンビン(人由来)

特定生物由来製品
処方箋医薬品^(※1)

献血トロンビン経口・外用剤 5000

KENKETU THROMBIN oral & topical 5000

特定生物由来製品
処方箋医薬品^(※1)

献血トロンビン経口・外用剤 1万

KENKETU THROMBIN oral & topical 10000



注1) 注意-医師等の処方箋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、製造工程において一定の不活化・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)

【警告】

本剤を注射しないこと。[静脈内に誤って注入すると、血液を凝固させ致死的な結果をまねくおそれがある。また、アナフィラキシーを起こすおそれがあるため、静脈内はもちろん皮下・筋肉内にも注射しないこと。]

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

凝血促進剤(ヘモコアグラゼ)、抗プラスミン剤(トラネキサム酸)、アプロチニン製剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、人の血漿より精製したトロンビンを含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に5,000単位又は10,000単位を含有する製剤であり、添加物としてD-マンニトールを含有する。

本剤の主成分であるトロンビンは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色～淡黄色の無晶形の物質で、500単位当たりの量を生理食塩液1.0mLに溶かすとき、1分以内に澄明又はわずかに混濁して溶ける。

【効能・効果】

通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管及び実質臓器からの出血(例えば外傷に伴う出血、手術中の出血、骨性出血、膀胱出血、抜歯後の出血、鼻出血及び上部消化管からの出血など)

【用法・用量】

通常、出血局所に、生理食塩液に溶かした溶液(トロンビンとして50～1,000単位/mL)を噴霧もしくは灌注するか、又は粉末のまま散布する。上部消化管出血の場合には、適当な緩衝剤に溶かした溶液(トロンビンとして200～400単位/mL)を経口投与する。なお、出血の部位及び程度により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

トロンビンの至適pHは7付近であり、酸により酵素活性が低下するので、本剤を上部消化管出血に用いる場合には、事前に適当な緩衝液等により胃酸を中和させること。(「適用上の注意」の項(1)の2)参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群(DIC)等網内系活性の低下が考えられる病態を有する患者 [微量のトロンビンの血管内流入により、血管内血栓を形成するおそれがある。]
- 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。]

- 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】

本剤の投与にあたっては、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、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) 本剤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 (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65℃、96時間以上の加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用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。
- 肝炎ウイルス感染のリスクを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。
- 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. 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
ヘモコアグラゼ レプチラーゼ トラネキサム酸 トランサミン	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	凝血促進剤、抗プラスミン剤及びトロンビン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。
アプロチニン トラジロール		アプロチニンは抗線溶作用を有するため、トロンビンとの併用により血栓形成傾向が増大する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度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(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸障害、胸部不快感、血圧降下、昏迷等の症状があらわれた場合には、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
過敏症 ^{※2)}	発疹、発赤
その他	発熱、嘔気、嘔吐、頭痛

注2)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

小児等に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

(1) 投与时:

1) 溶液として局所に使用する場合には、**血管内に入らないように**注意すること。(血液を凝固させ、また、アナフィラキシーを起こすおそれがある。)

2) 上部消化管出血に用いる場合には、事前に緩衝液等により胃酸を中和させること。例えば、本剤を経口投与する前にリン酸緩衝液(又は牛乳)を約50mL与え、5分後本剤10,000～20,000単位を約50mLのリン酸緩衝液(又は牛乳)に溶かして経口投与する。なお、アジ化ナトリウム等の防腐剤を含有しているリン酸緩衝液は使用しないこと。

(2) 調製時:

溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合でも10時間以内に使用すること(使用後の残液は廃棄すること)。

(3) その他:

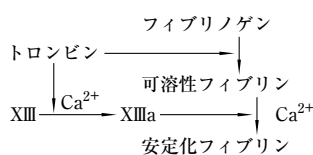
トロンビンの至適 pH は7付近であり、強酸、強アルカリ、重金属塩及び熱により酵素活性が阻害されるので注意すること。

8. その他の注意

外国において、ウシ由来トロンビン投与により後天性凝固因子阻害物質が産生され、凝固時間が延長されたとの報告がある。

【薬効薬理】

- トロンビンはフィブリノゲンに作用してフィブリンを生成する。生成したフィブリンは高重合を起こし、更にそれが集まって繊維を作り凝固が起こる。トロンビンの量が多いほど凝固時間は短くなる。¹⁾
- トロンビンによる血液凝固の速さは動物の種類によって差があり、ヒト血漿1mLを15秒で凝固させるにはトロンビン2単位を要し、ウサギ、ウシ、イヌの血漿ではそれぞれ2.2、2.2～2.5、5.0単位を要する。¹⁾



【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、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】

献血トロンビン経口・外用剤 5000

トロンビン 5,000 単位含有×10 瓶

献血トロンビン経口・外用剤 1 万

トロンビン 10,000 単位含有×10 瓶

【主要文献】

1) 第十三改正日本薬局方解説書, D-780～783, 1996. (廣川書店)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

日本製薬株式会社 くすり相談窓口
〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号
フリーダイヤル 0120-00-8414
[受付時間 9:00～17:30 / 土日祝日・弊社休業日を除く]

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元 **日本製薬株式会社**

** 東京都中央区明石町8番1号

販売 **武田薬品工業株式会社**

大阪市中央区道修町四丁目1番1号