

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領(1998年9月)に準拠して作成

<p>特定生物由来製品 指定医薬品 処方せん医薬品^{注)}</p> <p>特定生物由来製品 指定医薬品 処方せん医薬品^{注)}</p>	<p>局所止血剤 日本薬局方 トロンビン(人由来)</p> <p>献血トロンビン経口・外用剤5000</p> <p>献血トロンビン経口・外用剤1万</p> <p>KENKETU THROMBIN oral & topical 5000 KENKETU THROMBIN oral & topical 10000</p> <p>注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること</p>
---	--

剤形	粉末剤
規格・含量	<p>献血トロンビン経口・外用剤5000 日本薬局方 トロンビン 5,000単位 1瓶</p> <p>献血トロンビン経口・外用剤1万 日本薬局方 トロンビン 10,000単位 1瓶</p>
一般名	<p>和名：トロンビン(日本薬局方) 洋名：T H R O M B I N</p>
輸入・製造承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	<p>製造承認年月日：2002年(平成14年)1月22日 献血トロンビン経口・外用剤5000として 献血トロンビン経口・外用剤1万として</p> <p>薬価基準収載年月日：1994年(平成6年)3月15日 献血トロンビン-ニヤクとして</p> <p>発売年月日：1994年(平成6年)9月21日 献血トロンビン-ニヤクとして</p>
製造・販売会社名	<p>製造販売元：日本製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社</p>
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	<p>電 話： - - F A X： - -</p>

本I Fは2005年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要 - 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA 4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下端にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

概要に関する項目	1	- 7 透析等による除去率	14
- 1 開発の経緯	1	安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
- 2 製品の特徴及び有用性	1	- 1 警告内容とその理由	15
名称に関する項目	2	- 2 禁忌内容とその理由	15
- 1 販売名	2	- 3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15
- 2 一般名	2	- 4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15
- 3 構造式又は示性式	2	- 5 慎重投与内容とその理由	15
- 4 分子式及び分子量	2	- 6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
- 5 化学名(命名法)	2	- 7 相互作用	18
- 6 慣用名、別名、略号、記号番号、治験番号	2	- 8 副作用	18
- 7 CAS登録番号	2	- 9 高齢者への投与	18
有効成分に関する項目	3	- 10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
- 1 有効成分の規制区分	3	- 11 小児等への投与	19
- 2 物理化学的性質	3	- 12 臨床検査結果に及ぼす影響	19
- 3 有効成分の各種条件下における安定性	3	- 13 過量投与	19
- 4 有効成分の確認試験法	3	- 14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	19
- 5 有効成分の定量法	3	- 15 その他の注意	19
製剤に関する項目	5	- 16 その他	19
- 1 剤形	5	非臨床試験に関する項目	20
- 2 製剤の組成	5	- 1 一般薬理	20
- 3 製剤の調整法	5	- 2 毒性	20
- 4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	取扱い上の注意等に関する項目	21
- 5 製剤の各種条件下における安定性	6	- 1 有効期間又は使用期限	21
- 6 溶解後の安定性	8	- 2 貯法・保存条件	21
- 7 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	- 3 薬剤取扱い上の注意点	21
- 8 混入する可能性のある夾雑物	8	- 4 承認条件	21
- 9 溶出試験	8	- 5 包装	21
- 10 生物学的試験法	8	- 6 同一成分、同効薬	21
- 11 製剤中の有効成分の確認試験	8	- 7 国際誕生年月日	21
- 12 製剤中の有効成分の定量法	8	- 8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	21
- 13 力価	9	- 9 薬価基準収載年月日	21
- 14 容器の材質	9	- 10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	22
- 15 刺激性	9	- 11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
- 16 その他	9	- 12 再審査期間	22
治療に関する項目	10	- 13 長期投与の可否	22
- 1 効能又は効果	10	- 14 薬価基準収載の医薬品コード	22
- 2 用法及び用量	10	- 15 保健給付上の注意	22
- 3 臨床成績	10	XI . 文献	23
薬効薬理に関する項目	11	XI - 1 引用文献	23
- 1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	XI - 2 その他の参考文献	23
- 2 薬理作用	11	X . 参考資料	23
薬物動態に関する項目	13	X - 1 主な外国での発売状況	23
- 1 血中濃度の推移、測定法	13	X . 備考	23
- 2 薬物速度論的パラメータ	13		
- 3 吸収	13		
- 4 分布	13		
- 5 代謝	14		
- 6 排泄	14		

概要に関する項目

- 1 開発の経緯

トロンピンは、血中のフィブリノーゲンに作用してフィブリンを生成させるとともに、血液凝固第Ⅹ因子を活性化する。さらに、活性化された血液凝固第Ⅹ因子がフィブリンに作用して、安定したフィブリン塊を形成し止血が完了する。外傷又は外科手術において通常の止血法では止血困難な小血管・毛細血管および実質臓器からの出血に対し優れた止血剤として、古くから広く使用され、現在では上部消化管出血にも使用されている。

- 2 製品の特徴及び有用性

- ・本剤は、国内献血血漿由来の製剤である。

日本赤十字社が採血し、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体(抗ATLA抗体)陰性で、かつヒトパルボウイルスB19(RHA法)、ALT(GPT)値でスクリーニングし、さらにHIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を行い、適合した国内献血者の血漿のみを使用している。

- ・本剤は国内献血者の血漿からエタノール処理およびイオン交換体処理により分離・精製したプロトロンピンをカルシウムイオンの存在下で活性化してトロンピンとし、高純度に精製濃縮したものであり、比活性が高い。

- ・本剤は、ウイルス不活化を目的として加熱処理(65～96時間乾燥加熱処理)、ウイルス除去を目的としてウイルス除去膜処理(平均孔径：15nm)の2つの工程をとり入れた厚生省(現厚生労働省)のガイドライン「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて(平成11年8月30日付、医薬発第1047号)」に則った製剤である。

- ・最終製品について、次のウイルス関連の検査を実施し、適合した製品を出荷している。

(1)HBs抗原否定試験、(2)HBV DNA定性試験、(3)抗HCV抗体試験、(4)HCV RNA定性試験、(5)HAV RNA定性試験、(6)抗HIV-1抗体試験、(7)HIV-1 RNA定性試験、(8)抗HIV-2抗体試験、(9)抗HTLV-1(ATLA)抗体試験、(10)ヒトパルボウイルスB19 DNA定性試験

- ・溶解して使用する時に目的に応じ、濃度の調整ができる。

- ・調製(溶解)後比較的安定である(50単位/mLに溶解して室温保存した場合、10時間後の残存活性は約90%であった)。

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)

. 有効成分に関する項目

- 1 有効成分の規制区分

指定医薬品

- 2 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色粉末、無臭、無色～微黄色の澄明な液体

(2) 溶解性

該当しない。(水に溶解する)

(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³⁾

等電点(pI) : 7.3、7.6、7.0

吸光係数 E_{280nm} : 21.4 (1%溶液、セルの厚さ1cm)

安定性 : 高イオン強度(0.75以上)、pH6で安定(凝固活性)。低イオン強度(0.15以下)、pH8にすると不安定。

至適pH : 7.2~7.5(フィブリノーゲン)、8.0~8.5(合成基質)

- 3 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

トロンピンは、ヒト血漿たん白質であるので、熱、酸、アルカリにより変性しやすい。

- 4 有効成分の確認試験法

日本薬局方の「トロンピン」の活性定量法を準用して試験するとき、5,000単位/mL以上含まなければならない(原画分)。

- 5 有効成分の定量法

日本薬局方「トロンピン」の定量法を用いて試験する。

(1) フィブリノーゲン溶液

フィブリノーゲン約0.03gを精密に量り、生理食塩液3mLに溶かし、トロンピン約3単位を加えて、時々振り混ぜながらじゅうぶんに凝固させ、析出した凝固物質を分取し、洗液に硝酸銀試液を加えても混濁しなくなるまで水でよく洗い、105℃で3時間乾燥し、重量を量り、凝固物質のパーセント(%)を計算する。ここに得たパーセント(%)から別にフィブリノーゲンを凝固物質の量が0.20%になるように生理食塩液に溶かし、0.05mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液(必要ならば、0.5mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液を用いる)でpHを7.0~7.4に調整した後、0.10%となるように生理食

塩液を加える。

(2) 操作法

トロンビン標準品を生理食塩液に溶かし、この液1mL中に4.0、5.0、6.2および7.5単位を含む4種の標準溶液を製する。あらかじめ20～30 間の任意の温度で±1 に保った標準溶液0.10mLを内径10mm、長さ100mmの小試験管に正確にとり、これにあらかじめ同じ温度に保ったフィブリノーゲン溶液0.90mLをピペットを用いて吹き込み、同時に秒時計を動かし、穏やかに振り混ぜながら、最初にフィブリンの凝固が起こるまでの時間を測定する。4種の標準溶液につき、それぞれ5回ずつ測定を行い平均値を求める。ただし、5回の測定で、最大と最小との差が平均値の10%以上のときは、実験をやり直す。標準溶液の濃度は、凝固時間が14～60秒の範囲内で適当に変えてよい。測定は前記と同じ温度で行う。次に本品1容器中の全内容物の重量を精密に量り、生理食塩液に溶かし、1mLにつき、約5単位を含む液を製し、その0.10mLを用いて前記の操作を5回行い、凝固時間を測定し、平均値を求める。両対数グラフの横軸に単位を、縦軸に凝固時間を取り、4種の標準溶液による凝固時間の平均値をグラフ上にとり、検量線を作成する。この検量線を用いて試料溶液の凝固時間の平均値から単位数Uを読みとる。

本品1容器中の単位数 = $U \times 10 \times V$

V : 本品1容器中の内容物を溶かしたmL数

別に内容物1mg当たりの単位数を算出する。

(第14改正日本薬局方解説書)

・ 製剤に関する項目

- 1 剤形

(1) 投与経路

経口、経皮(灌注、噴霧又は散布)

(2) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：粉末剤

規格：献血トロンビン経口・外用剤5000 5,000単位 1瓶

献血トロンビン経口・外用剤1万 10,000単位 1瓶

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。

(3) 製剤の物性：溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

至適pH域：7付近

(4) 識別コード

なし

(5) 無菌の有無

無菌

(6) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

- 2 製剤の組成

本剤は、人の血漿より精製したトロンビンを含む乾燥製剤で、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。

(1) 有効成分（活性成分）の含量

成 分	5,000単位製剤	10,000単位製剤
トロンビン(人由来)	5,000単位	10,000単位

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、製造工程中においてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。

(2) 添加物

添加物としてD-マンニトールを含有する。

- 3 製剤の調整法

溶液として使用する場合には、目的に応じ50～1,000単位/mLとなるよう生理食塩液又はリン酸緩衝液等で溶解する。

- 4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

- 5 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

本剤5,000単位、10,000単位製剤の各々3ロットの検体を 25 ± 1 、湿度 $75 \pm 5\%$ の条件下で6か月間の加速試験 [1. 力価、2. 性状(外観)、3. 性状(溶解性)、4. 含湿度、5. 無菌の各試験] を行い、その平均を示した。

その結果、5,000単位製剤においては力価のわずかな減少と含湿度のわずかな増加が認められ、10,000単位製剤においては含湿度のわずかな増加が認められたものの、いずれも規格内の変化であった。

5,000単位製剤

月数	測定結果				
	力価 単位/瓶(%)	性状		含湿度(%)	無菌試験
		外観	溶解性		
0	5,780(116)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.3	陰性
2	5,680(114)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.8	陰性
4	5,600(112)	白色、無晶形	1分以内、澄明	2.3	陰性
6	5,590(112)	白色、無晶形	1分以内、澄明	2.6	陰性

10,000単位製剤

月数	測定結果				
	力価 単位/瓶(%)	性状		含湿度(%)	無菌試験
		外観	溶解性		
0	12,100(121)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.2	陰性
2	12,100(121)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.6	陰性
4	12,000(120)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.7	陰性
6	12,100(121)	白色、無晶形	1分以内、澄明	2.1	陰性

[規格]

力価：本品は定量するとき、表示されたトロンビン単位の80～150%を含む。本品1mgは10単位以上を含む。

性状(外観)：本品は白色～淡黄色の無晶形の物質である。

性状(溶解性)：本品500単位当たりの量を生理食塩液1.0mLに溶かすとき、1分間以内に澄明又はわずかに混濁して溶ける。

含湿度：3%以下(0.05g, 減圧, 酸化リン(V), 4時間)。

無菌試験：試験を行うとき、これに適合する。

(2)長期保存試験

本剤5,000単位、10,000単位製剤の各々3ロットについて 10 ± 1 の条件下で39ヵ月の長期保存試験 [1.力価、2.性状(外観)、3.性状(溶解性)、4.含湿度、5.無菌の各試験] を行い、その平均を示した。

その結果、5,000単位製剤、10,000単位製剤とも力価のわずかな減少が認められたものの、規格内の変化であった。

5,000単位製剤

月数	測定結果				
	力価 単位/瓶(%)	性状		含湿度(%)	無菌試験*
		外観	溶解性		
0	5,780(116)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.3	陰性
6	5,740(115)	白色、無晶形	1分以内、澄明	2.4	-
12	5,560(111)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.9	-
24	5,730(115)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.3	-
36	5,430(109)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.5	-
39	5,460(109)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.7	陰性

* 0ヵ月、39ヵ月のみ測定。

10,000単位製剤

月数	測定結果				
	力価 単位/瓶(%)	性状		含湿度(%)	無菌試験*
		外観	溶解性		
0	12,100(121)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.2	陰性
6	12,300(123)	白色、無晶形	1分以内、澄明	2.0	-
12	11,900(119)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.7	-
24	12,000(120)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.2	-
36	11,300(113)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.3	-
39	11,300(113)	白色、無晶形	1分以内、澄明	1.1	陰性

* 0ヵ月、39ヵ月のみ測定。

[規格]

力価：本品は定量するとき、表示されたトロンビン単位の80～150%を含む。

性状(外観)：本品は白色～淡黄色の無晶形の物質である。

性状(溶解性)：本品500単位当たりの量を生理食塩液1.0mLに溶かすとき、1分間以内に澄明又はわずかに混濁して溶ける。

含湿度：3%以下(0.05g，減圧，酸化リン(V)，4時間)。

無菌試験：試験を行うとき、これに適合する。

(3)開封後の安定性

室温(25)および冷所(4)において、粉末状態でのトロンビン活性の残存を日本薬局方の試験法に基づいて、150時間まで経時的に測定したところ、活性の低下は認められなかった。

- 6 溶解後の安定性

開封後溶液状態(50単位/mLおよび1,000単位/mL)における室温(25)および冷所(4)での保存で、経時的な活性の低下が認められた。特に 50 単位/mL 溶液を室温保存した場合には、10 時間後での残存活性は約 90%であったため、溶解して使用する場合には、できるだけ速やかに使用すべきであると考ええる。

保存条件	トロンビン濃度 (単位/mL)	残存活性(%); 溶解直後を100%とする			
		1時間後	6時間後	10時間後	24時間後
室温保存 (25)	50	97	93	90	90
	1,000	100	97	93	92
冷所保存 (4)	50	99	94	93	92
	1,000	100	100	100	100

本剤はヒト血漿たん白質を原料とし保存剤を含有していないので、一度溶解したものは1時間以内に使用し、使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

- 7 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

- ・本剤は通常、他剤と配合せず、単独で用いる。
- ・トロンビンはpH7付近で安定であり、酸、アルカリに不安定である。
- ・重金属類の存在下で効力が減退する。

- 8 混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿たん白質

- 9 溶出試験

該当資料なし

- 10 生物学的試験法

該当資料なし

- 11 製剤中の有効成分の確認試験

- 12 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「トロンビン」の定量法を用いて試験する。

(1)フィブリノーゲン溶液

フィブリノーゲン約0.03gを精密に量り、生理食塩液3mLに溶かし、トロンビン約3単位を加えて、時々振り混ぜながらじゅうぶんに凝固させ、析出した凝固物質を分取し、洗液に硝酸銀試液を加えても混濁しなくなるまで水でよく洗い、105 で3時間乾燥し、重量を量り、凝固物質のパーセント(%)を計算する。ここに得たパーセント(%)から別にフィブリノーゲンを凝固物質の量が0.20%になるように生理食塩液に溶かし、0.05mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液(必要ならば、0.5mol/Lリン酸水素二ナトリウム試液を用いる)でpHを7.0~7.4に調整した後、0.10%となるように生理食塩液を加える。

(2)操作法

トロンビン標準品を生理食塩液に溶かし、この液1mL中に4.0、5.0、6.2および7.5単位を含む4種の標準溶液を製する。あらかじめ20~30 の間の任意の温度で±1 に保った標準溶液0.10mLを内径

10mm、長さ100mmの小試験管に正確にとり、これにあらかじめ同じ温度に保ったフィブリノーゲン溶液0.90mLをピペットを用いて吹き込み、同時に秒時計を動かし、穏やかに振り混ぜながら、最初にフィブリンの凝固が起こるまでの時間を測定する。4種の標準溶液につき、それぞれ5回ずつ測定を行い平均値を求める。ただし、5回の測定で、最大と最小との差が平均値の10%以上のときは、実験をやり直す。標準溶液の濃度は、凝固時間が14～60秒の範囲内で適当に変えてよい。測定は前記と同じ温度で行う。次に本品1容器中の全内容物の重量を精密に量り、生理食塩液に溶かし、1mLにつき、約5単位を含む液を製し、その0.10mLを用いて前記の操作を5回行い、凝固時間を測定し、平均値を求める。両対数グラフの横軸に単位を、縦軸に凝固時間を取り、4種の標準溶液による凝固時間の平均値をグラフ上にとり、検量線を作成する。この検量線を用いて試料溶液の凝固時間の平均値から単位数Uを読みとる。

本品1容器中の単位数 = $U \times 10 \times V$

V：本品1容器中の内容物を溶かしたmL数

別に内容物1mg当たりの単位数を算出する。

(第14改正日本薬局方解説書)

- 13 力価

- 5 有効成分の定量法を参照

トロンピン 1,000 単位 / mL の溶液 5mL は同量の血液を 1 秒以内に、また 1,000mL の血液を 1 分以内に凝固する。

(第 14 改正日本薬局方解説書)

- 14 容器の材質

無色透明のガラス

- 15 刺激性

資料なし

- 16 その他

特になし

. 治療に関する項目

- 1 効能又は効果

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、鼻出血および上部消化管からの出血など)

- 2 用法及び用量

通常、出血局所に、生理食塩液に溶かした溶液(トロンピンとして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、適当な緩衝液に溶かした溶液(トロンピンとして200～400単位/mL)を経口投与する。なお、出血の部位および程度により適宜増減する。

[参考]経口投与する場合：「用法・用量に関連する使用上の注意」

トロンピンの至適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。

(14「適用上及び薬剤交付時の注意」(1)の2)参照)

- 3 臨床成績

(1)臨床効果

該当資料なし

(2)臨床薬理試験：認容性試験

該当資料なし

(3)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

該当資料なし

(5)治療的使用

使用成績調査等の資料なし

・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

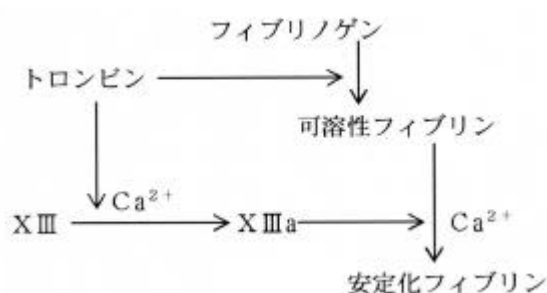
血液凝固因子(第 (フィブリノーゲン) ~ 第X 因子)

- 2 薬理作用

(1)作用部位・作用機序^{1, 4, 5)}

トロンピンは血液凝固に携わるセリンプロテアーゼであり、フィブリノーゲンをフィブリンに転換するとともに、第 X 因子を活性化する。生成したフィブリンは高重合を起こし、それが集まって繊維を作り凝固が起こる。さらにトロンピンにより活性化された第 X 因子が高重合フィブリンに作用し安定化フィブリンを形成して、止血が完了する。凝血速度はトロンピン溶液の濃度に依存する。

トロンピンは凝固の促進以外に凝固抑制、血小板の活性化、血管内皮細胞、白血球、平滑筋、および神経細胞への作用、血管新生に関与した多くの生理作用を示す。⁵⁾



(2)薬効を裏付ける試験成績

マウスを用いた局所止血効果

マウスの切断尾の出血に対する本剤の各種濃度(5、50及び1,000単位/mL)における止血効果は下表の通りであった。

処置濃度：単位/mL	5					50					1,000
処置時間(秒)	30	60	90	120	150	30	60	90	120	150	30
平均止血時間(秒)	483	411	381	297	210	390	342	282	138	96	*0

* 処置濃度 1,000 単位/mL では、処置時間の 30 秒以内に止血した。

人血漿中でのフィブリン形成能

人血漿 5mL に本剤の各種濃度(5、10、50 および 200 単位/mL)を 1mL 加えた時に形成されたフィブリン重量を測定した結果は下表の通りであった。

添加濃度：単位/mL	5	10	50	200
フィブリン重量(mg)	11.1±0.50	13.3±0.16	14.4±0.13	14.6±0.13

ラット胃液との混合試験

各種濃度(200単位/mLおよび400単位/mL)の本剤とラット胃液を混合比2:1、1:1、1:2の割合で混合した際の残存活性を測定した結果は下表の通りであった。

混合比	200単位/mL		400単位/mL	
	混合15分後	混合30分後	混合15分後	混合30分後
2:1	103.4±3.7	103.4±4.1	96.2±2.1	100.4±2.1
1:1	87.0±3.1	85.4±4.0	79.2±0.8	84.4±5.6
1:2	-	-	-	-

混合比1:2では活性の低下が著しく、測定できなかった(残存活性なし)。

. 薬物動態に関する項目

- 1 血中濃度の推移、測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当しない

(2)最高血中濃度到達時間

該当しない

(3)通常用量での血中濃度

該当しない

(4)中毒症状を発現する血中濃度

該当しない

- 2 薬物速度論的パラメータ

(1)吸収速度定数

該当しない

(2)バイオアベイラビリティ

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)血漿蛋白質結合率

該当資料なし

- 3 吸収

該当資料なし

- 4 分布

(1)血液 - 脳関門通過性

該当しない

(2)胎児への移行性

該当しない

(3)乳汁中への移行性

該当しない

(4)髄液への移行性

該当しない

(5)その他の組織への移行性

該当しない

- 5 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

- 6 排泄

(1)排泄部位

該当資料なし

(2)排泄率

該当資料なし

(3)排泄速度

該当資料なし

- 7 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

(3)直接血液灌流

該当資料なし

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 1 警告内容とその理由

【警告】

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

- 2 禁忌内容とその理由

【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(イブシロンアミノカプロン酸、トラネキサム酸)、アプロチニン製剤を投与中の患者(- 7 「相互作用」の項参照)

併用により血栓形成傾向があらわれるおそれがある。

- 3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

- 4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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。(- 1 4 「適用上及び薬剤交付時の注意」(1)の 2)参照)

- 5 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)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。]

(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。]

ヒトパルボウイルスB19が溶血性貧血、失血性貧血の患者に感染すると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報告されています。

なお、本剤投与によるヒトパルボウイルスB19感染の報告はありません。

(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。]

ヒトパルボウイルスB19が免疫不全症、免疫抑制状態の患者に感染すると持続性の貧血を起こすことが報告されています。

なお、本剤投与によるヒトパルボウイルスB19感染の報告はありません。

- 6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

[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。

「薬事法第68条の7」において、「特定生物由来製品」を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者さん又はその家族に説明を行い、その理解を得るよう努めることが求められています。本製剤の具体的なスクリーニング項目、不活化又は除去工程等については、次項をご参照ください。

(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-I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、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCV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。

- 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。
- 2) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には否定出来ないため、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ため、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。

製造に用いる原料血漿については、プールした試験血漿を用いてHIV-1、HBV及びHCVについての核酸増幅検査(NAT)を実施しているが、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のでその旨を記載しています。

なお、ミニプール血漿NAT陰性で個別NAT陽性の血漿を用いて製造された血漿分画製剤の取り扱いについて、平成15年10月24日に開催された平成15年度第3回血液事業部会における検討結果を踏まえ、平成15年11月7日付厚生労働省医薬食品局の審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長及び血液対策課長連名で発出された通知(薬食審査発・薬食安発・薬食監発・薬食血発第1107001号)により、次の見解が示されていますが、本剤の製造工程におけるHIV、BVDV*のウイルスクリアランス指標は9以上です。

* BVDV(ウシ下痢症ウイルス)：C型肝炎ウイルス(HCV)、B型肝炎ウイルス(HBV)のモデルウイルス

50人ミニプールNAT陰性で、個別NATで陽性の血漿が用いられて製造された血漿分画製剤のうち、製造工程で当該ウイルス(HBV、HCV、HIV)が十分(10^9 以上：ウイルスクリアランス指数9以上)に不活化・除去されている製剤については、回収する必要なし。
本件の血漿が既にプール血漿あるいは製造工程の段階にあった場合、廃棄の必要性はなし。

ヒトパルボウイルスB19は本剤の製造工程で用いられているエタノール処理、ウイルス除去膜処理等で完全には不活化・除去することが困難であるため、注意を喚起しています。但し、現時点で調査した範囲で、本剤ではヒトパルボウイルスB19感染の報告はありません。しかしながら、感染の可能性が否定できないため、全ての血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載し、注意を喚起しています。

また、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）については、これまでの疫学データ及びその他の研究では、血漿分画製剤の投与によりCJD(孤発性、家族性、医原性)及び変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）が伝播するという証拠はありません。しかし、vCJDについては比較的新しい疾患であり症例数も少なく、vCJD患者及び感染者の血液から異常プリオンは検出されていませんが、伝播の可能性を確かめるための動物感染実験やプリオンの高感度検出系の開発が引き続き行われている状況です。

一方、現段階では異常プリオンのスクリーニング法が存在せず、血漿分画製剤の製造工程において異常プリオンを除去し得るとの研究報告⁶⁾が公表されているものの、最終製剤が異常プリオンを全く含まないと結論できるまでには至っていません。

平成12年9月にHoustonら⁷⁾が公表した報告“ヒツジの輸血によるBSE伝播”の続報として、平成14年7月にHunterら⁸⁾の“輸血によるプリオン病の伝播”と題するヒツジの実験結果が報告されました。この報告の中で、著者らは、血液を介してのvCJD感染の可能性が考えられる旨の見解を示しています。

以上の報告等を参考に、記載しました。

< 参考 > ウイルス等に関する検査項目

検査項目		採血血漿 ^{注1)}	プール血漿 (原血漿)	製品
抗原・ 抗体 検査	HBs 抗原			
	抗 HBc 抗体 ^{注2)}			
	抗 HBs 抗体			
	抗 HCV 抗体			
	抗 HIV-1 抗体			
	抗 HIV-2 抗体			
	抗 HTLV-I 抗体			
ヒトパルボウイルスB19抗原[RHA法 ^{注3)}]				
ALT(GPT)				
梅毒				
N ^{注4)} A T 検 査	HBV DNA			
	HCV RNA			
	HIV-1 RNA			
	HAV RNA			
	ヒトパルボウイルスB19 DNA			

注1)日本赤十字社にて実施

注2)抗HBc抗体が陽性(2⁵以上の力価)の場合、抗HBs抗体が陽性(2⁴以上の力価)なら適、陰性なら不適

注3)RHA法：Receptor-mediated Hemagglutination

注4)採血血漿についてのNAT検査(核酸増幅検査)は、ミニプール(試験血漿)で実施。

- 7 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

[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 = S 注 イブシロンアミノカプロン酸 イブシロン 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 トロンピ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、トロンピンとの併用に より血栓形成傾向が増大する。

(2)併用注意とその理由

添付文書に該当する記載なし

- 8 副作用

(1)副作用の概要

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。(再調査対象外)
 重大な副作用と初期症状

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。

その他の副作用

	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注)}	発疹、発赤
その他	発熱、嘔気、嘔吐、頭痛

注) 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。

(2)項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

該当資料なし

(3)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

該当資料なし

(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

- 9 高齢者への投与

添付文書に該当する記載なし

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与するこ
 と。

- 10 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。]

- 11 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。

- 12 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に該当する記載なし

- 13 過量投与

添付文書に該当する記載なし

- 14 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(1)投与時：

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、アナフィラキシー様症状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。

- 15 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。⁹⁾

- 16 その他

特になし

. 非臨床試験に関する項目

- 1 一般薬理

トロンピンはフィブリノーゲンのフィブリンへの転換以外に補助因子や他の凝固因子をも活性化し凝固反応を促進する反面、内皮細胞表面上のトロンボモジュリンと結合することで抗凝固的な性質も示す。さらに、トロンピンは血液凝固系に作用するだけでなく、各種細胞表面上のレセプターを介して、血小板凝集惹起反応、白血球の遊走促進や増殖刺激、血管内皮細胞の活性化、及び平滑筋や繊維芽細胞への作用及び神経細胞の樹状突起形成の抑制など、多様な生理作用を有する。⁵⁾

- 2 毒性

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

. 取扱い上の注意等に関する項目

- 1 有効期間又は使用期限

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)

- 2 貯法・保存条件

10℃以下で保存すること。

密封容器

- 3 薬剤取扱い上の注意点

(1)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)。

(2)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。

- 4 承認条件

なし

- 5 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

- 6 同一成分、同効薬

[同一成分薬] (人由来トロンビン)

トロンビン“化血研”：(化血研)

トロンビン - ヨシトミ：(ベネシス = 三菱ウェルファーマ)

[同効薬]

牛由来トロンビン製剤

- 7 国際誕生年月日

2002年(平成14年) 1月22日

- 8 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造年月日：

製造承認年月日：献血トロンビン経口・外用剤5000 2002年(平成14年)1月22日

献血トロンビン経口・外用剤1万 2002年(平成14年)1月22日

医療事故防止のための名称変更

[旧製品名 献血トロンビン - ニチャク：1994年(平成6年)3月15日]

承認番号：献血トロンビン経口・外用剤5000 21400AMZ00032

献血トロンビン経口・外用剤1万 21400AMZ00033

- 9 薬価基準収載年月日

1994年(平成6年)3月15日(献血トロンビン - ニチャクとして)

- 10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

- 11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

- 12 再審査期間

該当しない

- 13 長期投与の可否

該当しない

- 14 薬価基準収載の医薬品コード

献血トロンビン経口・外用剤5000 3323701X3012 (局) トロンビン 5,000単位 1瓶)

献血トロンビン経口・外用剤1万 3323701X4019 (局) トロンビン 10,000単位 1瓶)

- 15 保健給付上の注意

特になし

XI . 文献

XI - 1 引用文献

- 1) 森田隆司：青木延雄，他，編，凝固・線溶・キニン，中外医学社，1979，p.84.
- 2) The Merck Index 13th (Ed. By O'Neil, M. J., et al.), USA, 2001, p.1673.
- 3) 森田 隆司：馬場茂明，他，編，臨床酵素ハンドブック，講談社サイエンティフィック，1982，p.450.
- 4) 第十四改正日本薬局方解説書，東京，廣川書店，2001，D-832 .
- 5) 山崎泰男，他：一瀬白帝，編著，図説 血栓・止血・血管学，中外医学社，2005，p.295 .
- 6) Lee D.C., et al. : Transfusion , 41, 449, 2001.
- 7) Houston F., et al. : Lancet , 356 , 999 , 2000.
- 8) Hunter N., et al. : J.Gen.Virol . 83 , 2897, 2002.
- 9) Ortel, T. L. : Am . J. Hematol . 45 , 128 , 1994.

XI - 2 その他の参考文献

なし

X . 参考資料

X - 1 主な外国での発売状況

本剤は、血液由来の製剤なので国外に輸出することは法令で禁止されているため、外国では販売されていない。

X . 備考

JANコード：	5,000単位	4987123133975
	10,000単位	4987123133982