

※※2016年5月改訂(第10版)  
※2014年12月改訂

貯 法：密封容器で10℃以下に保存  
有効期間：製造後36カ月  
(最終有効年月は容器及び外箱に表示)

日本標準商品分類番号
873323

	5千単位製剤	1万単位製剤
※ 承認番号	22600AMX00515	22600AMX00516
※ 薬価収載	2014年12月	
販売開始	1991年2月	

特定生物由来製品  
処方箋医薬品  
注意-医師等の処方箋に  
より使用すること

局所止血剤  
日本薬局方 トロンビン  
※ 献血トロンビン経口外用5千「化血研」  
※ 献血トロンビン経口外用1万「化血研」  
Thrombin “KAKETSUKEN”

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト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、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材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。]

【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(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

本剤はヒトの血漿から製した日本薬局方トロンビンを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中の組成は下記のとおりである。

成分	5千単位製剤	1万単位製剤
有効成分	日本薬局方トロンビン 5,000単位	10,000単位
※ 添加物	クエン酸ナトリウム水和物 12mg	24mg
	塩化ナトリウム 18mg	35mg

本剤の有効成分であるトロンビンは、ヒトの血液(採血国：日本、採血方法：献血)を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分(ヘパリンナトリウム)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単位当たり生理食塩液1 mLを加えて溶かすとき1分間以内に澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

【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、又は粉末のまま撒布する。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。尚、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)

- (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。]
- (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。]

2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の使用にあたっては、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、その理解を得よう努めること。

- (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-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、HBV、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19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ウイルス除去・不活化のためにウイルス除去膜処理、65℃96時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、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) 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性については完全には否定できないので、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) 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)	血栓形成傾向があら われるおそれがある。	アプロチニンは抗 線溶作用を有する ため、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：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 <sup>(注)</sup>	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すること。

### 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)が起こる可能性を否定できない。]

### 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：

- 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は冷蔵庫内で保存し、速やかに使用すること。
- 2) 溶解時に微濁があっても酵素活性に差はない。

#### (3) その他：

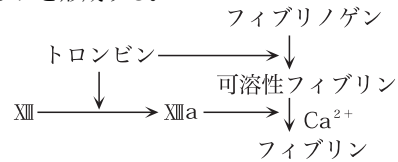
本剤の至適pHは7付近であり、強酸、強アルカリ、重金属塩及び熱により酵素活性が阻害されるので注意すること。

### 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】

1. トロンビンは血液凝固機作に関与する酵素の1つで、血液凝固過程の最終段階、即ちフィブリノゲンに直接作用してフィブリンに転化する。従って、血液中にフィブリノゲンが存在すれば下記の作用機序により出血局所の血液を急速に凝血して損傷血管端を閉塞し、血小板の存在のもとに凝血塊は収縮して血管断端を完全に止血する。
2. トロンビンはフィブリノゲンを加水分解して2種のペプチドを遊離し、できたフィブリンは生理的条件下で速やかにゲル化する。このゲルにさらに活性化されたXIII因子が作用してフィブリン分子を共有結合で結びつけ、安定化したフィブリンを形成する。



### 【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、本剤を使用した場合は、医薬品名(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、投与又は処方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】

5千単位×10バイアル

1万単位×1バイアル

### 【主要文献】

1. 第十三改正 日本薬局方 解説書, D, 780~783(1996)
2. 青木延雄ほか編:凝固・線溶・キニン, 中外医学社, p2~59 (1979)
3. 岩永貞昭, 森田隆司:代謝, 19(9), p843~854(1982)

### ※※【文献請求先】

一般財団法人 化学及血清療法研究所  
 医薬営業部門 営業推進部  
 〒860-8568 熊本市北区大窪一丁目6番1号  
 ☎096(345)6500

この製品は献血血液から製造されています。

一般財団法人  
**化学及血清療法研究所**  
 製造販売  
 熊本市北区大窪一丁目6番1号