



日本標準商品分類番号
8 7 3 3 2 3

**2015年2月改訂(第14版)D10
*2012年10月改訂

局所止血剤
日本薬局方 トロンビン

** 特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

献血トロンビン 経口・外用 5000単位「ベネシス」

献血トロンビン 経口・外用 1万単位「ベネシス」

Thrombin oral/topical 5000 units, 10000 units-BENESIS

| | 5,000単位 | 10,000単位 |
|-------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22100AMX01735 | 22100AMX01736 |
| 薬価収載 | 1994年7月 | |
| 販売開始 | 1994年7月 | |
| 再評価結果 | 1977年10月 | |

貯法：10℃以下に保存

有効期間：製造後36ヵ月(最終有効年月は袋及び外箱に表示)

**注)注意—医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重な人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、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人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ので、静脈内はもちろん皮下・筋肉内にも注射しないこと。〕

〈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)。

** 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

凝血促進剤(ヘモコアグララーゼ)、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)

【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、血液を原料としていること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、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。更に、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。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、陽イオン交換体処理により人トロンビンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜による過処理、凍結乾燥の後、60℃、72時間の加熱処理を施しているが、使用に際しては、次の点に十分注意すること。

【組成・性状】

| | 5,000単位製剤 | 10,000単位製剤 |
|-----------|---|----------------------|
| 有効成分〔1袋中〕 | 日局 トロンビン 5,000単位 | 日局 トロンビン 10,000単位 |
| 添加物 | D-マンニトール、クエン酸Na水和物、L-アルギニン塩酸塩、水酸化Na、塩酸 | |
| 性状・剤形 | 白色～淡黄色の無晶形の物質である。本剤500単位当たり生理食塩液1.0mL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て溶ける。 | |
| 備考 | 本剤〔日局 トロンビン〕は、ヒト血液に由来する。(採血国：日本、採血の区別：献血) | |

【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、また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。なお、出血の部位及び程度により適宜増減する。

- 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リスク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) トランエキサム酸 (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。

(1) 重大な副作用

ショック(頻度不明)：ショック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

下記のような症状があらわれた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

| 種類 | 頻度 | 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。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。

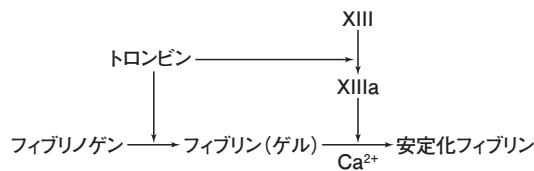
8. その他の注意

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】

凝血作用^{1, 2)}

トロンビンは一種のたん白分解酵素で、血中のフィブリノゲンに作用してフィブリンを生成し、生成したフィブリンに活性化されたXIII因子が作用して、安定化したフィブリンを形成する。したがって血中のフィブリノゲン減少の認められない限り、本剤は止血作用を現す。凝血の速度はトロンビン溶液の濃度に依存する。



【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、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、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5000単位「ベネシス」 10袋
 献血トロンビン経口・外用1万単位「ベネシス」 10袋

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書、廣川書店2006；C・2862-C・2866
- 2) 青木延雄 他編：凝固・線溶・キニン、中外医学社1979；2,59-61

* 2. 文献請求先

一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室
 〒105-6107 東京都港区浜松町2-4-1
 電話 0120-853-560

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元
 ** JB 一般社団法人
 日本血液製剤機構
 東京都港区浜松町2-4-1