

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

止血剤
日本薬局方 トロンビン

トロンビン経口・外用剤5千[F]
トロンビン経口・外用剤1万[F]
 THROMBIN

| | |
|---------------------------|---|
| 剤形 | 外用粉末剤（バイアル） |
| 製剤の規制区分 | 生物由来品、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1瓶中、日局トロンビンを5,000単位、又は10,000単位含有する。 |
| 一般名 | 和名：トロンビン（JAN） 洋名：Thrombin（JAN, INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2007年9月27日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：1991年6月10日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：富士製薬工業株式会社 |
| 医薬情報担当者連絡先 | 担当者氏名： 所 属： 連絡先： |
| 問い合わせ窓口 | 富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL:076-478-0032、FAX:076-478-0336（電話受付時間8:30～17:00、 土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.fujipharma.jp/ |

本IFは、2015年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受け、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に統けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目 次

| | |
|------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 2 |
| 1. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 |
| 5. 化学名(命名法) | 2 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 |
| 7. CAS登録番号 | 2 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 |
| 4. 有効成分の定量法 | 3 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 |
| 1. 剤形 | 4 |
| 2. 製剤の組成 | 4 |
| 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 | 4 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 4 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 4 |
| 6. 溶解後の安定性 | 5 |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 6 |
| 8. 溶出性 | 6 |
| 9. 生物学的試験法 | 6 |
| 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 6 |
| 11. 製剤中の有効成分の定量法 | 6 |
| 12. 力価 | 6 |
| 13. 混入する可能性のある夾雜物 | 6 |
| 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 6 |
| 15. 刺激性 | 6 |
| 16. その他 | 6 |
| V. 治療に関する項目 | 7 |
| 1. 効能又は効果 | 7 |
| 2. 用法及び用量 | 7 |
| 3. 臨床成績 | 7 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 8 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 8 |
| 2. 薬理作用 | 8 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 9 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 9 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 9 |
| 3. 吸収 | 9 |
| 4. 分布 | 9 |
| 5. 代謝 | 9 |
| 6. 排泄 | 9 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 9 |
| 8. 透析等による除去率 | 10 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 11 |
| 1. 警告内容とその理由 | 11 |
| 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 11 |
| 3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由 | 11 |
| 4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由 | 11 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 11 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 11 |
| 7. 相互作用 | 12 |
| 8. 副作用 | 12 |
| 9. 高齢者への投与 | 12 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 12 |
| 11. 小児等への投与 | 13 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 13 |
| 13. 過量投与 | 13 |
| 14. 適用上の注意 | 13 |
| 15. その他の注意 | 13 |
| 16. その他 | 13 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 14 |
| 1. 薬理試験 | 14 |
| 2. 毒性試験 | 14 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 15 |
| 1. 規制区分 | 15 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 15 |
| 3. 貯法・保存条件 | 15 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 15 |
| 5. 承認条件等 | 15 |
| 6. 包装 | 15 |
| 7. 容器の材質 | 15 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 15 |
| 9. 国際誕生年月日 | 16 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 16 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 16 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 16 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 16 |
| 14. 再審査期間 | 16 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 16 |
| 16. 各種コード | 16 |
| 17. 保険給付上の注意 | 16 |
| X I. 文献 | 17 |
| 1. 引用文献 | 17 |
| 2. その他の参考文献 | 17 |
| X II. 参考資料 | 17 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 17 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 17 |
| X III. 備考 | 18 |
| その他の関連資料 | 18 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トロンビンが発見されて以来、血液凝固に関して多くの検討が行われ、1938年には Seeger らが血漿からトロンビンを単離・精製することに成功した。

その後、ヒトにおける止血効果も確認され、Lonzer らが局所止血剤としての効果を報告して以来臨床面で広く応用され、その有用性が確認されている。

本剤は富士製薬工業株式会社が後発医薬品として 1991 年に製造承認を受け、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、医療事故防止対策として販売名をトロンビン経口・外用剤 5 千「F」及びトロンビン経口・外用剤 1 万「F」に変更し 2007 年に製造販売承認を受けた。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- トロンビンは、血液凝固過程で重要な役割を果たす酵素で、外科・整形外科領域、口腔外科領域、泌尿器科領域、産婦人科領域、耳鼻咽喉科領域、皮膚科領域において通常の結紮によって止血できない小血管、毛細血管及び実質臓器からの出血を止めるのに有効で、外傷創、病的出血のほか、特に各種手術時の出血に広く用いられる。
- 上部消化管出血に対しては、トロンビンを緩衝液に溶解して経口投与される。
- 重大な副作用として、ショック、凝固異常、異常出血が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和　　名　：トロンビン経口・外用剤 5 千「F」、トロンビン経口・外用剤 1 万「F」
- (2) 洋　　名　：THROMBIN
- (3) 名称の由来：有効成分に係る一般名 + 剂型 + 含量 + 会社名（屋号）に基づく。
「F」は富士製薬工業株式会社の屋号である。

2. 一般名

- (1) 和　名（命名法）：トロンビン（JAN）
- (2) 洋　名（命名法）：Thrombin（INN, JAN）
- (3) ステム：不明

3. 構造式又は示性式

該当資料なし

4. 分子式及び分子量

該当資料なし

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS 登録番号

9002-04-4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色～淡黄色の無晶形の物質である。
- (2) 溶解性：500 単位当たりの量を生理食塩液 1.0mL に溶かすとき、1 分間以内に澄清又はわずかに混濁して溶ける。
- (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：該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

4. 有効成分の定量法

フィブリノーゲン溶液を用いた凝固時間測定¹⁾

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

出血局所に、噴霧、灌注、撒布する。上部消化管出血の場合には、経口投与する。

(2) 剤形の区別、外観及び性状

| | | |
|-----------|---|--------------------|
| 販売名 | トロンビン経口・外用剤 5 千「F」 | トロンビン経口・外用剤 1 万「F」 |
| 有効成分 | 日局 トロンビン (ウシの血液由来) | |
| 含量 (1 瓶中) | 5,000 単位 | 10,000 単位 |
| 色調・性状 | 白色～淡黄色の無晶形の物質 (凍結乾燥製剤) 本剤 500 単位当たりの量を生理食塩液 1.0mL に溶かすとき、1 分間以内に透明又はわずかに混濁して溶ける。 | |
| 剤形 | バイアル | |

本剤は、製造工程でブタの肺由来成分を使用している。

(3) 製剤の物性：該当資料なし

(4) 識別コード：該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

至適 pH は 7 付近であり、酸により酵素活性が低下する。

(6) 無菌の有無：無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：上記表参照

(2) 添加物 : 該当しない

(3) 添付溶解液の組成及び容量：該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

(1) 噴霧又は灌注の場合

出血局所に生理食塩液で溶かした溶液 (トロンビンとして 50～1000 単位/mL) を噴霧もしくは灌注するか、又は粉末のままで散布する。

(2) 経口投与の場合

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。

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) 長期安定性試験²⁾

最終包装製品を用いた長期安定性試験 (10°C以下、なりゆき湿度、36 カ月) の結果、トロンビン経口・外用剤 5 千「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであった。

| 試験項目 | 0 カ月 | 6 カ月 | 12 カ月 | 24 カ月 | 36 カ月 |
|---------|-------|------|-------|-------|-------|
| 成分含量(%) | 109.0 | 95.1 | 97.8 | 92.9 | 96.1 |
| 性状 | *1 | *1 | *1 | *1 | *1 |

*1：白色～淡黄色の無晶形の物質であった

(2) 加速試験³⁾

最終包装製品を用いた加速試験(25±1°C、相対湿度75±5%、6カ月)の結果、トロンビン経口・外用剤5千「F」及びトロンビン経口・外用剤1万「F」は、全ての試験において、いずれも規格を満たすものであり、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

トロンビン経口・外用剤5千「F」の安定性試験結果

| 試験項目 | | 0カ月 | 2カ月 | | 4カ月 | | 6カ月 | |
|------|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | 10±1°C | 25±1°C | 10±1°C | 25±1°C | 10±1°C | 25±1°C |
| 性状 | 外観 | 注-1 |
| | 溶解性 | 注-2 |
| | 乾燥減量 | 1.53% | 1.75% | 1.89% | 1.66% | 1.53% | 1.44% | 1.30% |
| | 実容量偏差試験 | 適合 |
| 無菌試験 | 細菌試験 | 陰性 | — | — | — | — | 陰性 | 陰性 |
| | 真菌試験 | 陰性 | — | — | — | — | 陰性 | 陰性 |
| 定量値 | 含量 | 118.1% | 118.5% | 117.6% | 117.6% | 118.6% | 118.5% | 117.0% |
| | 内容物1mg当たりの単位数(u/mg) | 68.1 | 68.5 | 68.4 | 67.9 | 68.4 | 68.3 | 68.0 |

(注-1) 白色の無晶形の物質であった。

(注-2) 本品5,000単位当たりの量を生理食塩液1.0mLに溶かすとき、1分間以内に澄明に溶けた。

トロンビン経口・外用剤1万「F」の安定性試験結果

| 試験項目 | | 0カ月 | 2カ月 | | 4カ月 | | 6カ月 | |
|------|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | 10±1°C | 25±1°C | 10±1°C | 25±1°C | 10±1°C | 25±1°C |
| 性状 | 外観 | 注-1 |
| | 溶解性 | 注-2 |
| | 乾燥減量 | 1.32% | 1.38% | 1.91% | 1.84% | 1.83% | 1.34% | 1.30% |
| | 実容量偏差試験 | 適合 |
| 無菌試験 | 細菌試験 | 陰性 | — | — | — | — | 陰性 | 陰性 |
| | 真菌試験 | 陰性 | — | — | — | — | 陰性 | 陰性 |
| 定量値 | 含量 | 117.9% | 118.2% | 117.4% | 117.7% | 116.9% | 117.8% | 116.5% |
| | 内容物1mg当たりの単位数(u/mg) | 73.8 | 74.1 | 74.2 | 74.0 | 73.9 | 73.9 | 73.8 |

(注-1) 白色の無晶形の物質であった。

(注-2) 本品5,000単位当たりの量を生理食塩液1.0mLに溶かすとき、1分間以内に澄明に溶けた。

6. 溶解後の安定性

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には冷蔵庫内に保存すること。

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

該当資料なし

11. 製剤中の有効成分の定量法

「III-5. 有効成分の定量法」の項参照

12. 力値

該当資料なし

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

該当しない

16. その他

なし

V. 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、鼻出血及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で溶かした溶液（トロンビンとして 50～1000 単位/mL）を噴霧もしくは灌注するか、又は粉末のままで散布する。

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、事前に緩衝液等により胃酸を中和させること^{4)～6)}

（「VIII-14. 適用上の注意」の項（1）の 2）参照）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

いずれも該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

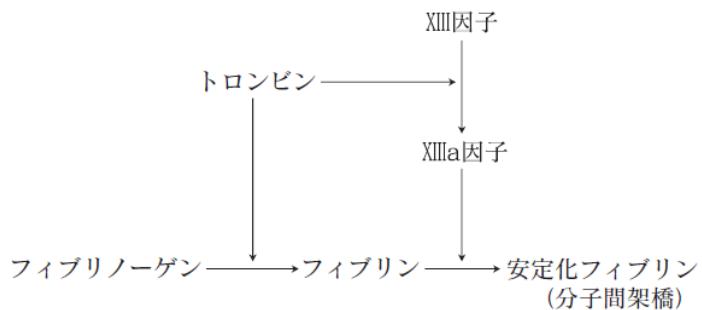
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミンK依存性血漿蛋白、アルギン酸ナトリウム、トラネキサム酸等

2. 藥理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1) 7)}

1. トロンビンは血液凝固機作に関与する酵素の一つで、フィブリノーゲンを加水分解して2種のポリペプチドを遊離させる。ここで生成したフィブリノマーは自動的に重合・凝集しフィブリノ塊となる。このフィブリノ塊に更に活性化された血液凝固第XIII因子が作用してフィブリノ分子を共有結合で結びつけ、安定化したフィブリノが形成される。
 2. 凝血速度はトロンビン溶液の濃度に依存する。例えば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。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 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：該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：該当資料なし
- (4) 中毒域：該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内変動要因：該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法 : 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 : 該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ : 該当資料なし
- (4) 消失速度定数 : 該当資料なし
- (5) クリアランス : 該当資料なし
- (6) 分布容積 : 該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率 : 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 : 該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性 : 該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性 : 該当資料なし
- (4) 髄液への移行性 : 該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性 : 該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路：該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（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：該当資料なし
- (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) 排泄部位及び経路：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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 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。[静脈内に誤って注射すると、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。]

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤又は牛血液を原料とする製剤（フィブリノリジン、幼牛血液抽出物等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 凝血促進剤（ヘモコアグラーゼ）、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（「VII-7. 相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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）】

重篤な肝障害、播種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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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 |
| ヘモコアグラーゼ 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 | 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、トロンビ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

該当しない

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。

(2) 重大な副作用と初期症状（頻度不明）

- 1) **ショック**：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、チアノーゼ、血圧降下等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) **凝固異常・異常出血**：ウシ由来トロンビン投与により、抗ウシ・トロンビン抗体及び抗第V因子抗体を生じ、凝固異常あるいは異常出血が認められたとの報告があるので、このような場合は投与を中止すること。

(3) その他の副作用

以下のような副作用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。

| | 頻度不明 |
|-------------------|-------|
| 過敏症 ^{注)} | 発疹、発赤 |
| 消化器 | 嘔気、嘔吐 |
| その他 | 発熱、頭痛 |

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：該当資料なし

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある女性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。

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（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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約 50mL の牛乳を与える、5 分後にトロンビン 10,000～20,000 単位を約 50mL の牛乳に溶かして経口投与する。なお、牛乳の代わりにリン酸緩衝液等を用いてもよい。ただし、アジ化ナトリウム等の防腐剤を含有している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には冷蔵庫内に保存すること。
- 2) 溶解時に微濁があっても酵素活性に影響はない。

(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。

15. その他の注意

なし

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 : 該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験 : 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験 : 該当資料なし
- (4) その他の薬理試験 : 該当資料なし

2. 毒性試験

- (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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：生物由来製品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

10°C以下で保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について
特になし
- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）
「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
- (3) 調剤時の留意点について
「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

トロンビン経口・外用剤 5 千「F」 5,000 単位 10 バイアル
トロンビン経口・外用剤 1 万「F」 10,000 単位 10 バイアル

7. 容器の材質

外箱、ラベル：紙
瓶：無色ガラス
キャップ：ポリプロピレン、金属
ゴム栓：ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

＜同効薬＞

献血トロンビン経口・外用 5 千/献血トロンビン経口外用 1 万「化血研」（化血研）
トロンビン液モチダソフトボトル 5 千/トロンビン液モチダソフトボトル 1 万（持田）
経口用トロンビン細粒 0.5 万単位「サワイ」/経口用トロンビン細粒 1 万単位「サワイ」
経口用トロンビン細粒 2 万単位「サワイ」（沢井）
経口用トロンビン細粒 5 千単位/経口用トロンビン細粒 1 万単位（持田）
献血トロンビン経口・外用剤 5000 単位/献血トロンビン経口・外用剤 1 万単位「ベネシス」
(日本血液製剤機構)
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（日本製薬=武田）

＜同効薬＞

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、ゼラチン、トラネキサム酸

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|-------------------|------------|------------------|
| トロンビン経口・外用剤 5千「F」 | 2007年9月27日 | 21900AMX01684000 |
| トロンビン経口・外用剤 1万「F」 | | 21900AMX01685000 |

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準収 載医薬品コード | レセプト電 算コード |
|-------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| トロンビン経口・外用剤 5千「F」 | 108033909 | 3323701X3136 | 620006459 |
| トロンビン経口・外用剤 1万「F」 | 108034609 | 3323701X4124 | 620006460 |

17. 保険給付上の注意

本品は保険診療上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十四改正日本薬局方解説書, pD-832～836 (廣川書店) (2001)
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (長期安定性試験)
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (加速試験)
- 4) Lewis, A. J. *et al.* : "Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index 16th" p927 (Yorke Medical Books., New York) (1981)
- 5) Osol, A. *et al.* : "The United States Dispensatory 27th" p1188～1189 (J. B. Lippincott Co., Philadelphia) (1973)
- 6) McEvoy, G. K. *et al.* : "American Hospital Formulary Service" p20:12. 16 (American Society of Hospital Pharmacists)
- 7) 青木延雄 他編「凝固・線溶・キニン」(中外医学社、1979)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

(2) 小児への投与に関する情報

X III. 備考

その他の関連資料