

## 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

#

上部消化管用止血剤

**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**  
**THROMBIN Oral fine gran. 5,000 units**  
**THROMBIN Oral fine gran. 10,000 units**  
(トロンビン・細粒剤)

#

剤形	細粒剤（内服薬）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1包（0.5g）中 トロンビン 5,000単位含有 1包（1g）中 トロンビン 10,000単位含有
一般名	和名：トロンビン（JAN） 洋名：Thrombin（JAN）、thrombin（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：2006年8月9日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：【0.5g 5,000単位】1994年8月17日 【1g 10,000単位】1992年7月29日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 ダイヤル 0120-189-522 TEL (03) 5229-3906 FAX (03) 5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.mochida.co.jp/dis/index.html">http://www.mochida.co.jp/dis/index.html</a>

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。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.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、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て、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 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。

2008 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。

- ②IF 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、表紙に続けて日病薬作成の「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】

- ①IF 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。
- ②IF 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ある。

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もあり、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、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
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.....	3
7. CAS登録番号.....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 物理化学的性質 .....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4
3. 有効成分の確認試験法 .....	4
4. 有効成分の定量法.....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8
7. 溶出性.....	8
8. 生物学的試験法 .....	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	8
11. 力価.....	8
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	8
14. その他.....	8
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果.....	9
2. 用法及び用量.....	9
3. 臨床成績 .....	9
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	12
2. 薬理作用 .....	12

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	14
2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
3. 吸収.....	15
4. 分布.....	15
5. 代謝.....	16
6. 排泄.....	17
7. トランスポーターに関する情報.....	17
8. 透析等による除去率.....	17
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>18</b>
1. 警告内容とその理由.....	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	18
5. 慎重投与内容とその理由.....	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19
7. 相互作用.....	19
8. 副作用.....	19
9. 高齢者への投与.....	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	20
11. 小児等への投与.....	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	20
13. 過量投与.....	20
14. 適用上の注意.....	21
15. その他の注意.....	21
16. その他.....	21
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>22</b>
1. 薬理試験.....	22
2. 毒性試験.....	22
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>23</b>
1. 規制区分.....	23
2. 有効期間又は使用期限.....	23
3. 貯法・保存条件.....	23
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	23
5. 承認条件等.....	23
6. 包装.....	23
7. 容器の材質.....	23
8. 同一成分・同効薬.....	24
9. 国際誕生年月日.....	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	24
11. 薬価基準収載年月日.....	24
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.....	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	24
14. 再審査期間.....	24

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	24
16. 各種コード .....	25
17. 保険給付上の注意 .....	25
<b>XI. 文献 .....</b>	<b>26</b>
1. 引用文献 .....	26
2. その他の参考文献 .....	26
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>27</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	27
2. 海外における臨床支援情報 .....	27
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>28</b>
その他の関連資料 .....	28

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

トロンビンは古くから知られている血液凝固因子のひとつで、フィブリノーゲンをフィブリンに転化させるなど、血液凝固過程の最終段階において重要な働きをしている蛋白分解酵素である。持田製薬株式会社においては、販売名「トロンビンモチダ（凍結乾燥製剤）」として1956年より製造・販売しており、トロンビンの臨床的有用性は、医薬品再評価（1977年10月28日、第1次再評価結果その13）において、局所止血剤としてその有用性が認められている（なお、「トロンビンモチダ（凍結乾燥製剤）」は2003年12月に製造販売を中止した）。

トロンビンの用法は、あくまで出血局所に投与方法のみであり、手術時の出血局所に撒布したり、あるいは上部消化管出血に対しては経口投与のみであり、静注することは禁じられている。トロンビンを誤って静脈内に投与すると血管内血栓が生じる危険性が高く、臨床現場においては取扱い上、十分に注意する必要があることから、持田製薬株式会社では注射剤と誤認されにくい剤形、包装形態を検討し細粒剤を開発することとし、1992年7月「上部消化管出血」を適応症とした経口投与専用の「経口用トロンビン細粒」（1、2万単位）を発売した（5千単位は1994年8月発売）。2006年には医療事故防止のため、現行の販売名に変更した。なお、2009年に「経口用トロンビン細粒2万単位」については製造・販売を中止した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### 1) 誤って注射する危険がない

従来のトロンビン製剤はバイアル中に凍結乾燥されたものであったため、注射薬と間違える危険性があった。経口用トロンビン細粒は細粒剤（分包品）であるので誤って注射する危険がない。

#### 2) 経口服用が容易である：溶解の手順が簡単

従来のバイアル剤では、トロンビンを緩衝剤に溶解する際、注射器等の器具が必要であった。経口用トロンビン細粒では分包を開封しコップ等に入れて溶解し、そのまま服用することができる。

#### 3) 室温保存が可能である：保管がしやすい

従来の日本薬局方トロンビンは10℃以下の冷所保存を要したが、経口用トロンビン細粒は室温保存が可能である。また、分包品で軽量、コンパクトである。

#### 4) 副作用は総症例2,647例中、2例（0.08%）に副作用が認められている。重大な副作用としてショック、凝固異常、異常出血の発現が報告されている。

副作用の発現は総症例2,647例中、2例（0.08%）に副作用が認められている。その内訳は消化器症状1例、発熱1例であった。（1995年10月までの集計）（P19参照）

---

## II. 名称に関する項目

---

### # 1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

THROMBIN Oral fine gran. 5,000 units

THROMBIN Oral fine gran.10,000 units

#### (3) 名称の由来

トロンビン (Thrombin) に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

トロンビン (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Thrombin (JAN)

thrombin (INN)

#### (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

別 名 : Fibrinogenase

略 号 : なし

治験番号 : TB-01

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

トロンビン液は無色澄明又はわずかに混濁した液である。

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (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

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (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

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<sup>1-3)</sup>。

#### 3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外吸収スペクトルによる参考スペクトルとの比較

(2) SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動による泳動帯の分子量測定

#### 4. 有効成分の定量法

日局「トロンビン定量法」による。

トロンビン標準品を用いて4種の単位について凝固時間を測定し、単位と凝固時間の関係を示す標準直線を作り、これを用いて本品の1種の単位の凝固時間からその単位を求める。

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### # 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は、1g 中にトロンビンを 10,000 単位含有する。

	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
色調・剤形	白色・細粒剤	
味	あまい	

本剤は製造工程でウシ肺由来トロンボプラスチンを使用している。

#### (2) 製剤の物性

製剤の粒度分布

ふるいの大きさ	残留物の割合
～ 18 号	0.0～ 0.1%
18 号～ 30 号	0.4～ 4.1%
30 号～200 号	95.0～99.3%
200 号～	0.3～ 1.1%

(1 万単位分包剤 各 3 ロット)

#### (3) 識別コード

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
MO318	MO319

(分包に表示)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

無菌製剤ではない。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

経口用トロンビン細粒 5 千単位：0.5g 中 トロンビン 5,000 単位含有（ウシ血液由来）

経口用トロンビン細粒 1 千単位：1g 中 トロンビン 10,000 単位含有（ウシ血液由来）

#### (2) 添加物

ゼラチン（ブタ皮由来）、D-マンニトール、精製白糖

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

# 4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

アルミ包装製剤は室温条件下にて3年間保存したところ、性状・定量における変化は認められなかった。

	試験項目	開始時	6ヶ月	1年	2年	3年
5,000 単位 (3ロット平均)	性状	白色	白色	白色	白色	白色
	定量 (%)	107.8	107.6	108.3	107.0	108.3
	残存率 (%)	100.0	99.8	100.5	99.3	100.5
10,000 単位 (3ロット平均)	性状	白色	白色	白色	白色	白色
	定量 (%)	109.6	109.5	108.4	109.1	107.1
	残存率 (%)	100.0	99.9	98.9	99.5	97.7

(2) 加速試験

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
10,000 単位	室温	アルミ包装し、紙箱に入れた	6ヶ月間	分解物の生成を認めず (SDS-PAGE)、性状、含量、水分量*においても変化なし。
	40°C 75%RH	アルミ包装し、紙箱に入れた	6ヶ月間	分解物の生成を認めず (SDS-PAGE)、性状、水分量*においても変化なし。含量にわずかに低下が認められたが (96.3~96.4%)、規格内であることから問題ないと判断された。

\*試験項目：性状、確認試験、SDS-PAGE、水分量、含量

\*本品が蛋白製剤であることから、その変化が品質に影響すると考えられたので、試験項目に設定した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

適当な緩衝剤に溶かして溶液 (トロンビンとして 200~400 単位/mL) とする。

経口用トロンビン細粒 10,000 単位/g の溶解後の安定性 (残存率 : %)

溶解液	保存条件	保存期間			
		配合直後	3時間	6時間	24時間
リン酸緩衝液 (50mL)	室温	100.0	93.8	100.0	93.8
	5°C		96.9	96.9	93.8
牛乳 (50mL)	室温	100.0	113.6	118.2	100.0
	5°C		113.6	113.6	109.1

残存率の測定法：ウシ・フィブリノーゲンを基質とした生物学的活性

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII-1. その他の関連資料」の項参照

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局 一般試験法 紫外可視吸光度測定法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「トロンビン」の定量法を準用する。

11. 力価

1mg 10 単位

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 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

14. その他

該当事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

上部消化管出血

### 2. 用法及び用量

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、本剤を投与する際には、事前に緩衝液等により胃酸を中和させること<sup>1-3)</sup>（「適用上の注意」の項(2)の 2)参照）。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### ● 上部消化管出血に対する効果（経口用トロンビン細粒の成績）

上部消化管出血症例を対象とした臨床試験（総投与症例 72 例）において、評価可能な 58 例中 49 例（84.5%）に止血効果が認められた<sup>4-6)</sup>。

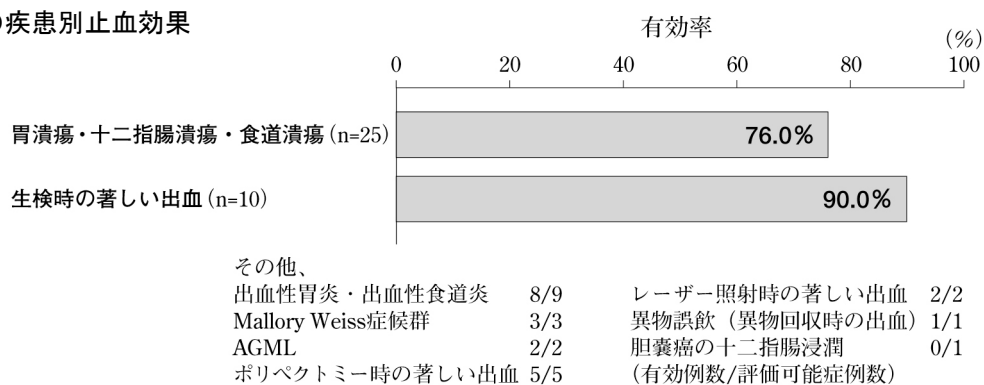
＜投与方法＞ 1 回 1 万～4 万単位を適当な緩衝剤に溶解し、経口投与、経内視鏡撒布あるいは経胃ゾンデ注入により、1 日 1～6 回、原則として 3 日間以上の投与とした。

＜止血の効果判定＞ 「有効」：投与 1 週間後の内視鏡検査により、投与 7 日以内に止血し、再出血のなかった例、「無効」：再出血が認められた例あるいは投与 7 日後にも止血し得なかった例。

##### ● 止血効果



●疾患別止血効果



副作用：投与総症例 72 例では、副作用は認められなかった。

(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

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験（長期投与、薬物依存性試験）

該当資料なし

4) 患者・病態別試験（高齢者及び様々な病態）

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

該当しない

## VI. 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

特になし

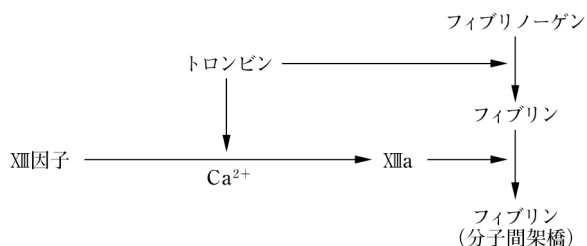
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位 : 食道、胃等の上部消化管の出血患部

作用機序 :

- 1) トロンビンは古くから知られている血液凝固因子のひとつであり、血液凝固過程の最終段階、すなわちフィブリノー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ー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ー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<sup>7)</sup>



- 3) 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 (*in vitro* ヒト血漿にトロンビンを作用させて凝固時間を測定する)<sup>8)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) トロンビン製剤における出血時間の比較<sup>9)</sup>

凍結乾燥製剤（バイアル製剤）及び細粒剤とも、トロンビン 10 単位/mL 生理食塩液の濃度の溶液に、マウス尾静脈の刺傷からの出血患部を浸し止血までの時間（出血時間）を測定した。その結果、両製剤ともコントロール（生理食塩液）より有意 ( $p < 0.01$ ) に出血時間を短縮し止血効果が認められた。また、両製剤間には有意差は認められなかった。従って、両製剤は生物学的に同等な薬剤であると考えられる。

トロンビン製剤における出血時間（試験液濃度 10 単位/mL）

平均出血時間（秒）±S.E. [N=35]	生理食塩液	バイアル製剤	細粒剤
	83.7±1.2	44.3±1.2**	44.5±1.3**

\*\* :  $p < 0.01$  (t-検定)

## 2) 実験的消化管出血に対する効果<sup>10)</sup>

(参考：トロンビンモチダ (凍結乾燥製剤))

- ①イヌ (各群 3 頭) の胃壁を内視鏡下に把持鉗子にて挟みとり出血させ (8 ヶ所)、トロンビン 2,000 及び 10,000 単位をリン酸緩衝液に溶解して出血部位に塗布したところ、止血するまでの時間はコントロール (緩衝液のみ) に比し有意に短縮した (イヌ)。

### [止血までの時間]

コントロール : 169±6 秒  
トロンビン 2,000 単位 : 126±9 秒\*\*  
トロンビン 10,000 単位 : 61±4 秒\*\*

(\*\* :  $p < 0.01$ , mean±S.E.)

- ②水浸拘束ストレスにより作成した出血性潰瘍ラットに、トロンビン 100,000 単位/kg を水浸拘束ストレス負荷直前、2 及び 4 時間後に 3 分割して経口投与したところ、胃内出血はコントロール (緩衝液のみ) に比し有意に少なかった (ラット)。

[胃内出血量: 水浸拘束ストレス 5 時間負荷後、胃を摘出し胃内に漏出した Hemoglobin 量を測定]

コントロール (n=12) : 12.9±3.1mg  
トロンビン 100,000 単位/kg (n=12) : 5.1±1.2mg\*

(\* :  $p < 0.05$ , mean±S.E.)

## (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動態変動要因

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

(参考：ラット、トロンビンモチダ（凍結乾燥製剤）)

- 1) 水浸拘束ストレスにより作製した潰瘍ラットにトロンビン 10,000 及び 100,000 単位/kg を経口投与し 24 時間までの血中プロトロンビン時間とトロンビン時間を測定したところ、いずれも対照群との間に差は認められなかった<sup>10)</sup>。

●経口投与されたトロンビンの血液凝固系に及ぼす影響

薬 剤	投与量	投与後経過時間 (hr)					
		0.5	1	2	3	4	24
プロトロンビン時間 (PT) コントロール トロンビン		11.9±0.4	11.2±0.7	10.8±0.5	10.9±0.1	11.4±0.4	10.6±0.2
	10,000U/kg	11.5±0.4	11.4±0.3	11.0±0.4	11.0±0.2	11.0±0.5	10.9±0.2
	100,000U/kg	11.3±0.3	11.4±0.4	10.5±0.2	10.5±0.2	10.8±0.4	10.8±0.1
トロンビン時間 (TT) コントロール トロンビン		15.7±0.7	14.7±0.7	15.7±0.5	14.0±0.6	15.1±0.6	14.9±0.8
	10,000U/kg	16.1±0.6	15.2±0.3	15.5±0.6	14.7±0.3	16.0±1.8	15.9±0.2
	100,000U/kg	15.9±0.1	15.2±0.4	14.5±1.0	13.7±0.3	13.9±0.4	15.4±0.8

(各群 3 匹のラットの平均：mean±S.E.)

- 2) <sup>125</sup>I-トロンビン 100,000 単位/kg (3×10<sup>7</sup>cpm/kg) を水浸拘束ストレスにより作製した潰瘍ラットに経口投与し、0.5、1、3、4、及び 24 時間後の血漿中の高分子トロンビン画分の放射活性を測定したところいずれも 0 であった<sup>10)</sup>。

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

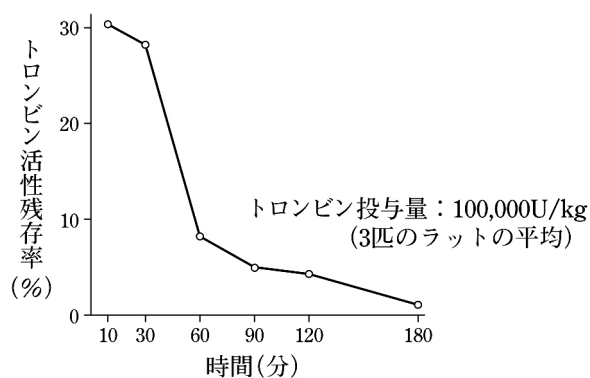
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：ラット、トロンビンモチダ（凍結乾燥製剤）)

30 時間絶食後、水浸拘束ストレスにより作製した潰瘍ラットにトロンビン 100,000 単位/kg を経口投与し、10、30、60、90、120 及び 180 分後の胃内のトロンビン活性残存率を測定した結果、それぞれ 30、28、8、4、4 及び 0%であった<sup>10)</sup>。



経口投与されたトロンビンの胃内における消長

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

## VIII. 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】

本剤は血液を凝固させるので、血管内には注入しないこと。

#### 【解説】

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。  
〔トロンビンモチダ（凍結乾燥製剤）に準じて記載〕。

### ## 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）

#### 【解説】

1. 本剤はウシ血液から製した製剤であり、本剤またはウシ血液を原料とする製剤に対し、過敏症の既往歴を有する患者に本剤を投与した場合、ショック等の過敏症が発現する可能性がより高いと考えられる。
2. 上記薬剤との併用により血栓形成傾向があらわれるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

#### （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、本剤を投与する際には、事前に緩衝液等により胃酸を中和させること<sup>1-3)</sup>（「適用上の注意」の項(2)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）

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。〕

#### 【解説】

網内系では血中に生じた活性型の凝固因子、組織トロンボプラスチンも取り込み、過剰な凝固系の亢進を抑えているので、網内系活性が低下している患者では凝固系が亢進している。そのため、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

本剤は無菌製剤ではないので、外傷に伴う出血や手術中の出血等には使用しないこと。

【解説】

トロンビン液モチダソフトボトルは無菌製剤であり、外傷に伴う出血や手術中の出血等の適応が認められているが、本剤は無菌製剤ではなく、適応は「上部消化管出血」のみであり、誤って使用することのないように注意を喚起するため。

## 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 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

総症例 2,647 例中、2 例（0.08%）に副作用が認められている。その内訳は消化器症状 1 例、発熱 1 例であった。なお、副作用については文献、自発報告等も参考に集計した。（1995 年 10 月までの集計）

(2) 重大な副作用と初期症状

**重大な副作用**

- 1) 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) 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、このような場合に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。		
	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症 <sup>(注)</sup>		発疹、発赤
消 化 器	腹部膨満感、下痢	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、「VIII-8. 副作用」(1)の項参照

9. 高齢者への投与

該当資料なし

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。

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) 投与経路

本剤は適当な緩衝剤に溶かし、経口投与にのみ使用すること。

##### (2) 投与時

- 1) 内視鏡下で投与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) 本剤を投与する際には、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、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。

##### (3) 調製時

- 1) 開封・溶解後は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影響はない。

##### (4) 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

特になし

#### 16. その他

特になし

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(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  
ラットに 6,000 単位を筋注したが、局所血栓症および臨床的毒性徴候は認められず、血漿フィブリノーゲン、プロトロンビン値にも変動は認められなかった<sup>11)</sup>。

(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  
モルモットあるいはウサギにトロンビンを感作したところ、全身性アナフィラキシー、Schultz-Dale 反応、Arthus 現象、沈降反応において陽性を示した<sup>12)</sup>。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤 :経口用トロンビン細粒 5千単位 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
経口用トロンビン細粒 1万単位 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分 :なし

### 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

室温

### 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

開封・溶解後は速やかに使用すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当事項なし

### # 6. 包装

0.5g (5,000単位) : 10包、30包

1g (10,000単位) : 10包、30包

### 7. 容器の材質

アルミ・ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トロンビン液モチダソフトボトル（持田）、  
献血トロンビン経口・外用「化血研」（化血研）など  
同効薬：アルギン酸ナトリウム製剤

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

製造販売承認年月日：2006年8月9日（販売名変更による）

承認番号：0.5g（5,000単位）：21800AMX10719000

1g（10,000単位）：21800AMX10720000

（旧販売名）経口用トロンビン細粒 承認年月日：1992年2月29日（1万単位）

1994年3月15日（5千単位）

11. 薬価基準記載年月日

2006年12月8日

1994年7月8日：5千単位（旧販売名）  
1992年7月10日：1万単位（旧販売名）

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が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 番号 (9 桁)	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
経口用トロンビン細粒 5 千単位	0.5g×10 包	10802920	3323001C3064	620004485
	0.5g×30 包			
経口用トロンビン細粒 1 万単位	1g×10 包	10802610	3323001C1061	620004483
	1g×30 包			

17. 保険給付上の注意

本剤は内服薬である。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Lewis, A. J. et al. : Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index 16th, 927, Yorke Medical Books., New York (1981)
- 2) Osol, A. et al. : The United States Dispensatory 27th, 1188, J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1973)
- 3) McEvoy, G. K. et al. : American Hospital Formulary Service, 20 : 12. 16, American Society of Hospital Pharmacists
- 4) 橋本光代 他 : 医学と薬学 27 (1), 110 (1992)
- 5) 児玉 正 : 薬理と治療 20 (2), 635 (1992)
- 6) 光島 徹 他 : 新薬と臨床 41 (2), 220 (1992)
- 7) 青木延雄 他編 : 凝固・線溶・キニン, 2, 59, 中外医学社 (1979)
- 8) 第十四改正日本薬局方解説書, D-832, 廣川書店 (2001)
- 9) 田中 亮 : 持田製薬社内資料
- 10) 芦田義和 他 : 基礎と臨床 18 (1), 125 (1984)
- 11) Warner ED. Proc Soc Exp Biol Med 41, 655 (1939)
- 12) 陶山 弘 : 日本血液学会雑誌 23, 862 (1960)

### 2. その他の参考文献

なし



---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

「経口用トロンビン細粒剤」は海外では販売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「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。

	分類
オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B2 (2015年6月)

参考：分類の概要

オーストラリア分類

(Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

#### (2) 小児等に関する記載

該当資料なし

### XIII. 備考

#### その他の関連資料

##### ●配合変化

下記の配合変化試験では、配合による相互作用については基礎的にも臨床的にも検討していません。また、*in vitro* での一定条件でしか検討していません。検討しているのは、外観、pH とトロンビン活性の経時的変化であり、配合相手薬剤の変化については検討していません。

#### ■経口用トロンビン細粒の配合変化

温度：室温

配合条件	時間	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +牛乳 50mL	外観	白色液	—	白色液	白色液	白色液
	pH	6.59	—	6.60	6.59	6.45
	残存率%	100.0%	—	113.6%	118.2%	100.0%
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +リン酸緩衝液*1 50mL	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.39	—	7.39	7.38	7.39
	残存率%	100.0%	—	93.8%	100.0%	93.8%
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +0.5%炭酸水素ナトリウム液 50mL (メイロンを希釈*2)	外観	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)
	pH	8.53	8.61	8.71	8.76	8.77
	残存率% (定量値)	—	102.6% (10255 単位)	102.3%	94.3%	96.8%
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +マーロックス懸濁内服用 1.2g +蒸留水 50mL	外観	白濁した液	白濁した液	白濁した液	白濁した液	白濁した液
	pH	8.95	8.93	8.89	8.74	8.57
	残存率% (定量値)	—	49.9%*3 (4985 単位:規格外)	23.4%*3	15.4%*3	2.9%*3
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +マルファ液 15mL	外観	白色	—	白色	白色	白色
	pH	8.16	—	8.14	8.13	8.18
	残存率% (定量値)	3.3%*3 (332 単位:規格外)	—	—	—	—
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +アルサルミン液 10mL	外観	白濁	白濁	白濁	白濁	白濁
	pH	4.01	4.02	4.01	4.01	4.04
	残存率% (定量値)	14.3%*3 (1432 単位:規格外)	—	—	—	—
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +アルロイド G 20mL	外観	緑色粘調液	—	緑色粘調液	緑色粘調液	緑色粘調液
	pH	7.13	—	7.22	7.31	7.26
	残存率% (定量値)	100.0% (約 8000 単位)	—	91.7% (規格外)	82.5% (規格外)	71.9% (規格外)
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +生理食塩液 50mL	外観	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)	無色透明の液 (わずかに混濁)
	pH	4.89	4.92	4.93	4.88	5.15
	残存率%	100.0%	98.0%	104.4%	90.3%	112.1%
経口用トロンビン細粒 1万単位 (1g) +注射用水 50mL	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	4.81	—	4.85	4.90	4.93
	残存率%	100.0%	—	96.7%	100.0%	93.3%

・配合直後の定量値が規格内の場合は、混合直後を 100% とし経時変化を示した。

ただし、規格外の場合は表示量に対する % を示した (\*3)。

・定量値の規格：80~150% (日局)

\*1：リン酸一水素ナトリウム (12 水塩) 3.89g、及びリン酸二水素カリウム 0.36g を精製水に溶かし、全量を 200mL とした。

\*2：メイロンを蒸留水で希釈し 0.5%炭酸水素ナトリウム液を調製した。