

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

貯法：10℃以下で保存すること

有効期間：3年

生物由来製品・処方箋医薬品^(注)

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

	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]
承認番号	21900AMX01684	21900AMX01685
販売開始	1991年6月	1991年6月

1. 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。〕 [14.2.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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
- 2.2 凝固促進剤（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 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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	5,000単位	10,000単位

3.2 製剤の性状

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]
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分間以内に澄明又は僅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。

4. 効能又は効果

通常の結果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）

6. 用法及び用量

〈上部消化管出血以外〉

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、又は粉末のまままで散布する。

なお、出血の部位及び程度により適宜増減する。

〈上部消化管出血〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈上部消化管出血〉

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¹⁾⁻³⁾。 [14.2.1、14.2.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。 [9.3.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

[9.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 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（トラネキサミン） [2.2 参照]	血栓形成傾向があらわれるおそれがある。	凝固促進剤、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対的に増大する。
アプロチニン（トラジロール） [2.2 参照]		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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

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。

11.1.2 凝固異常、異常出血（いずれも頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、発赤
消化器	嘔気、嘔吐
その他	発熱、頭痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 溶解時に微濁があっても酵素活性に影響はない。

14.2 薬剤投与時の注意

〈効能共通〉

14.2.1 本剤は、酸、アルカリ、熱、重金属塩に対して不安定であるので注意すること。〔7、14.2.3 参照〕

14.2.2 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。〔1. 参照〕

〈上部消化管出血〉

14.2.3 酸により酵素活性が低下するので、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¹⁾⁻³⁾。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。〔7、14.2.1 参照〕

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 トロンビンは血液凝固促進薬である。血液凝固系には第ⅠからⅩⅢまでの血液凝固因子が働いているが、本薬は第Ⅱa因子である。セリンプロテアーゼとしてフィブリノゲンに直接作用してフィブリンモノマーを生成すると共に、第ⅩⅢ因子を活性化することによりフィブリン分子を架橋して安定化フィブリンを生成する。さらに、プロテアーゼ活性化受容体を介して、直接的に血小板を活性化する⁴⁾。

18.1.2 血液凝固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⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：トロンビン（Thrombin）

性状：白色～淡黄色の無晶形の物質である。

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僅かに混濁して溶ける。

22. 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

23. 主要文献

- 1) Lewis, A.J. et al. : Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index 16th, p927 (Yorke Medical Books., New York) 1981
- 2) Osol, A. et al. : The United States Dispensatory. 1973 ; 27th, 1188-1189 (J.B. Lippincott Co., Philadelphia)
- 3) American Hospital Formulary Service, 20 : 12.16 (American Society of Hospital Pharmacists)
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店 ; 2021.C-3772-3776

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社 くすり相談室
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
(TEL) 0120-956-792
(FAX) 076-478-0336

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **富士製薬工業株式会社**
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地