

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成



|                                                     |                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 形                                                 | 液剤                                                                                                                                                                                                   |
| 製 剤 の 規 制 区 分                                       | 生物由来製品、処方箋医薬品<br>（注意－医師等の処方箋により使用すること）                                                                                                                                                               |
| 規 格 ・ 含 量                                           | 1本（5mL）中、トロンビン 5,000単位含有<br>1本（10mL）中、トロンビン10,000単位含有                                                                                                                                                |
| 一 般 名                                               | 和 名：トロンビン（JAN）<br>洋 名：Thrombin（JAN）、thrombin（INN）                                                                                                                                                    |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日<br>薬 価 基 準 収 載 ・<br>販 売 開 始 年 月 日 | 製造販売承認年月日：2003年 4月15日<br>薬価基準収載年月日：2003年 6月13日<br>販売開始年月日：2003年 7月 1日                                                                                                                                |
| 製造販売（輸入）・提携・<br>販 売 会 社 名                           | 製造販売元：持田製薬株式会社                                                                                                                                                                                       |
| 医療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<br>TEL 0120-189-522 03-5229-3906<br>FAX 03-5229-3955<br>受付時間<br>9：00～17：40（土、日、祝日、会社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://med.mochida.co.jp/">https://med.mochida.co.jp/</a> |

本IFは2023年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規制や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

|                        |          |
|------------------------|----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b>     | <b>1</b> |
| 1. 開発の経緯               | 1        |
| 2. 製品の治療学的特性           | 1        |
| 3. 製品の製剤学的特性           | 1        |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性     | 2        |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項   | 2        |
| 6. RMPの概要              | 2        |
| <b>II. 名称に関する項目</b>    | <b>3</b> |
| 1. 販売名                 | 3        |
| 2. 一般名                 | 3        |
| 3. 構造式又は示性式            | 3        |
| 4. 分子式及び分子量            | 3        |
| 5. 化学名（命名法）又は本質        | 3        |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号      | 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、定量法      | 4        |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>    | <b>5</b> |
| 1. 剤形                  | 5        |
| 2. 製剤の組成               | 5        |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量        | 5        |
| 4. 力価                  | 5        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物       | 5        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性     | 6        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性        | 6        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）   | 6        |
| 9. 溶出性                 | 6        |
| 10. 容器・包装              | 6        |
| 11. 別途提供される資材類         | 7        |
| 12. その他                | 7        |
| <b>V. 治療に関する項目</b>     | <b>8</b> |
| 1. 効能又は効果              | 8        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意       | 8        |
| 3. 用法及び用量              | 8        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意       | 8        |
| 5. 臨床成績                | 8        |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>                | <b>11</b> |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群                | 11        |
| 2. 薬理作用                              | 11        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>               | <b>14</b> |
| 1. 血中濃度の推移                           | 14        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ                       | 14        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析                   | 14        |
| 4. 吸収                                | 15        |
| 5. 分布                                | 15        |
| 6. 代謝                                | 16        |
| 7. 排泄                                | 16        |
| 8. トランスポーターに関する情報                    | 16        |
| 9. 透析等による除去率                         | 16        |
| 10. 特定の背景を有する患者                      | 17        |
| 11. その他                              | 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                         | 18        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                | 18        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 18        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 18        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 18        |
| 7. 相互作用                              | 20        |
| 8. 副作用                               | 20        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 21        |
| 10. 過量投与                             | 21        |
| 11. 適用上の注意                           | 21        |
| 12. その他の注意                           | 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                              | 23        |
| 3. 包装状態での貯法                          | 23        |
| 4. 取扱い上の注意                           | 23        |
| 5. 患者向け資材                            | 23        |
| 6. 同一成分・同効薬                          | 23        |
| 7. 国際誕生年月日                           | 23        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 23        |

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| 9. 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 ..... | 23        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....        | 23        |
| 11. 再審査期間 .....                         | 24        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                  | 24        |
| 13. 各種コード .....                         | 24        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                      | 24        |
| <b>X I. 文献 .....</b>                    | <b>25</b> |
| 1. 引用文献 .....                           | 25        |
| 2. その他の参考文献 .....                       | 25        |
| <b>X II. 参考資料 .....</b>                 | <b>26</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                     | 26        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                   | 27        |
| <b>X III. 備考 .....</b>                  | <b>29</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....   | 29        |
| 2. その他の関連資料 .....                       | 29        |

---

## 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 1 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り、消化管内の出血などに対する止血剤として使用されている。持田製薬株式会社では、ウシ血液から製したトロンビンを、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、本品は医薬品再評価（1977 年 10 月 28 日、第 1 次再評価結果その 13）において、その有用性が認められた（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）。

ところで、トロンビンは急速に血液を凝固させることから、誤って静脈内に投与すると致死的な結果を招く恐れがある。そのため、臨床現場においては、その取扱いに十分な注意を払うことが求められていた。持田製薬株式会社は 1992 年 7 月に、注射剤と誤認される危険性のない経口投与専用の分包製剤『経口用トロンビン細粒』を上部消化管出血を適応症とする製剤として発売した。

また、トロンビンの主な使用方法の 1 つに、内視鏡によって消化管内の出血局所に直接撒布する方法もあり、この用途においては、液状製剤がより利便性が高いことから、トロンビン局所用製剤が広く使われてきた。しかし、この製剤は、直接容器としてバイアルを用いていることから、注射剤と誤認される可能性があり、また使用時に一旦注射筒に移し替える段階で他の注射剤と誤認され、そのまま静脈内投与されてしまう危険性も看過できなかった。

そのような医療事故を防止する目的で、2000 年 4 月に「医薬品・医療用具等関連医療事故防止対策の推進について」（医薬発第 462 号）が通知された。また、2001 年 7 月の日病医療安全対策セミナーにおいて、誤用を招く製剤の剤形変更を求める医療現場からの要望も出された。そこで弊社としては、社会的要請に応えるべく、医療現場におけるリスクマネジメントに配慮し、抜本的医療過誤防止対策につながり、且つ、投与時に利便性の高いトロンビン液剤である「トロンビン液モチダ ソフトボトル 5 千・1 万」を開発し、製造承認を得た。

### 2. 製品の治療学的特性

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。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。（Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

#### 1) 医療におけるリスクマネジメントに配慮した新しい剤形

トロンビン液モチダ ソフトボトルは、医療現場におけるリスクマネジメントに配慮し、医薬品の容器から注射筒に移し替える必要が無い剤形とした。即ち、医薬品の容器自体に、トロンビン内容液を直接撒布できるような機能を持たせた。

#### 2) 内視鏡鉗子口、洗浄チューブに直接接続可能な先端部分（ノズル）設計

トロンビンの使用方法として最も多用されている、内視鏡を用いた消化管出血治療に対して、使い易いジャバラ構造のプラスチック容器とした。すなわち、内視鏡の鉗子口及び洗浄チューブに接続しやすく、且つ接続部分から液が漏れない嵌合性の良い形状とした。

**3) 薬液調製操作が不要な、ソフトボトル入り液剤**

生理食塩液で用時溶解する必要がないように、予め溶液状態である液剤とした。

**4) 投与直前まで表示ラベルで製品名等の確認が可能**

直接内容液を撒布できる容器には表示ラベルが貼られているため、患者に投与する段階まで表示ラベルで製品名や含量、注意事項を確認することができる。

**5) 内容液がスムーズに排出できるジャバラ構造**

医薬品の容器自体に、トロンビン内容液を出血部位に直接撒布できる機能を持たせるためジャバラ構造を有するプラスチック容器とし、ジャバラ部分を収縮させることで、内容液がスムーズに排出できる構造とした。また内視鏡撒布にあたっては、内視鏡内の管及び洗浄チューブ内の薬液を最後まで排出できるように、予めこれらのチューブの内部容積に相当する気体容積を確保するようにした。

**6) 分別廃棄が容易な容器材質**

容器の材質としては、キャップ、ノズル、ボトルともにプラスチック素材とし、いずれも医薬品の容器として一般的に使用されているものを採用した。

**4. 適正使用に関して周知すべき特性**

該当資料なし

**5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

**(1) 承認条件**

該当しない

**(2) 流通・使用上の制限事項**

該当しない

**6. RMP の概要**

該当しない



---

## Ⅱ．名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

Thrombin Liquid MOCHIDA Softbottle 5,000

Thrombin Liquid MOCHIDA Softbottle 10,000

#### (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) 又は本質

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名 : Fibrinogenase

略 号 : TB

治験番号 : なし

---

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

トロンビン原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、定量法

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

定 量 法：日局「トロンビン定量法」による。

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

液剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

本剤は専用容器に充填されたキット製品である。

|       |                       |                    |
|-------|-----------------------|--------------------|
| 販売名   | 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 |
| 性状    | 無色澄明又はわずかに混濁した液（無菌製剤） |                    |
| におい・味 | においはなく、甘味がある          |                    |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 6.0～6.5

比重：約 1.1

#### (5) その他

本剤は、無菌製剤である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名  |                                                                   | トロンビン液モチダ<br>ソフトボトル5千   | トロンビン液モチダ<br>ソフトボトル1万    |
|------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 有効成分 | トロンビン原液<br>(ウシ血液由来)                                               | 1本中 トロンビンとして<br>5,000単位 | 1本中 トロンビンとして<br>10,000単位 |
| 添加剤  | 濃グリセリン、L-アルギニン、塩化ナトリウム、氷酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル |                         |                          |

本品を定量するとき、1容器あたり表示量の80～150%のトロンビンを含有  
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) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

1mL 1,000 単位

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験（10℃以下：36 ヶ月間保存）

36 ヶ月まで安定であった。

| 含量             | 保存条件  | 保存形態                 | 保存期間  | 試験結果                                       |
|----------------|-------|----------------------|-------|--------------------------------------------|
| 5 千単位<br>1 万単位 | 10℃以下 | ソフトボトル<br>未包装<br>横置き | 36 ヶ月 | 外観、pH、定量、分解物（SDS-PAGE）のいずれも変化を認めなかった（規格内）。 |

### (2) 加速試験（25℃ 60%RH：6 ヶ月保存）

6 ヶ月まで安定であった。

| 含量             | 保存条件         | 保存形態                 | 保存期間 | 試験結果                                       |
|----------------|--------------|----------------------|------|--------------------------------------------|
| 5 千単位<br>1 万単位 | 25℃<br>60%RH | ソフトボトル<br>未包装<br>横置き | 6 ヶ月 | 外観、pH、定量、分解物（SDS-PAGE）のいずれも変化を認めなかった（規格内）。 |

### (3) 苛酷試験

| 含量             | 保存条件                   | 保存形態                 | 保存期間 | 試験結果                                       |
|----------------|------------------------|----------------------|------|--------------------------------------------|
| 5 千単位<br>1 万単位 | 40℃<br>75%RH           | ソフトボトル<br>未包装<br>横置き | 1 ヶ月 | 外観、pH、定量、分解物（SDS-PAGE）のいずれも変化を認めなかった（規格内）。 |
|                | 25℃付近<br>20%RH 以下      |                      | 3 ヶ月 | 外観、pH、定量、分解物（SDS-PAGE）のいずれも変化を認めなかった（規格内）。 |
|                | 25℃<br>白色蛍光灯<br>1000lx |                      | 7 日間 | 外観、pH、定量、分解物（SDS-PAGE）のいずれも変化を認めなかった（規格内）。 |

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「XIII-2 その他の関連資料、●配合変化」の項参照

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

包装容器には、内視鏡鉗子口、洗浄チューブに直接接続可能な先端部分（ノズル）および、内容液がスムーズに排出できるジャバラ構造が、設計されている。

### (2) 包装

〈トロンビン液モチダ ソフトボトル 5 千〉

ソフトボトル：5mL×5 本

〈トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万〉

ソフトボトル：10mL×5 本

**(3) 予備容量**

該当しない

**(4) 容器の材質**

ボトル部分：ポリエチレン

ノズル及びキャップ部分：ポリプロピレン

**11. 別途提供される資材類**

該当資材なし

**12. その他**

該当資料なし

---

## 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### （1）用法及び用量の解説

##### 〈上部消化管出血以外〉

通常、出血局所に本剤をそのまま噴霧もしくは灌注するか、又は撒布する。

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〉

適当な緩衝剤で希釈した液（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。

#### （2）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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<sup>1)～3)</sup>。[14. 1. 3、14. 1. 6 参照]

### 5. 臨床成績

#### （1）臨床データパッケージ

該当資料なし

#### （2）臨床薬理試験

該当資料なし

#### （参考：トロンビンモチダ（凍結乾燥製剤））

トロンビンは通常の結紮により止血困難な小血管や毛細血管あるいは実質臓器からの漏出性出血（oozing bleeding）に対して有効性が認められている<sup>4)～9)</sup>。

例えば

- 外科・整形外科・口腔外科領域：外傷創、切開創、裂傷、挫傷及び各種外科手術に伴う出血、骨性出血、口腔外科手術に伴う出血
- 泌尿器科領域：前立腺切除術等の泌尿器科領域の手術に伴う出血（例えば、膀胱出血など）、癌性出血
- 産婦人科領域：出血性子宮腔部びらん、子宮癌末期の出血、癌生検時の出血等の産婦人科領域の出血

- 皮膚科領域：火傷・熱傷等に伴う植皮術時及び各種形成手術時
- 耳鼻咽喉科領域：鼻出血及び副鼻腔や口蓋・兎唇・鼓室形成術等の各種手術時
- 歯科領域：抜歯、歯根切除時の出血、歯肉出血
- その他：食道出血、胃出血等の上部消化管及び下部消化管出血

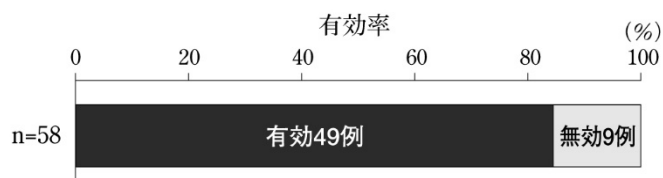
(参考：(経口用トロンビン細粒の成績)<sup>10)~12)</sup>

#### ●上部消化管出血に対する効果

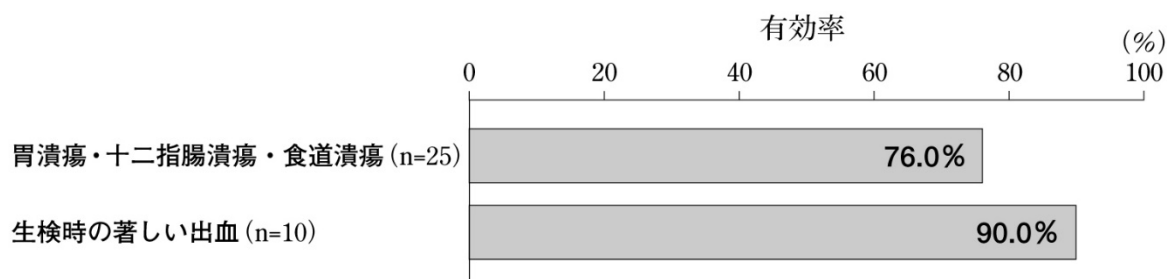
上部消化管出血患者 73 例を対象とした臨床試験において、1 回 10,000～40,000 単位を適当な緩衝剤に溶解し、経口投与、経内視鏡散布あるいは経胃ゾンデ注入により 1 日 1～6 回、原則として 3 日間以上投与した。その結果、評価可能な 58 例中 49 例に止血効果が認められた。

＜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



|                  |     |                    |
|------------------|-----|--------------------|
| その他、             |     |                    |
| 出血性胃炎・出血性食道炎     | 8/9 | レーザー照射時の著しい出血 2/2  |
| Mallory Weiss症候群 | 3/3 | 異物誤飲（異物回収時の出血） 1/1 |
| AGML             | 2/2 | 胆嚢癌の十二指腸浸潤 0/1     |
| ポリペクトミー時の著しい出血   | 5/5 | (有効例数/評価可能症例数)     |

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) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

特になし

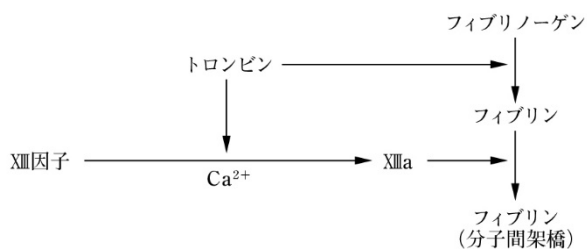
### 2. 薬理作用

#### (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またはその他の出血患部

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固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>13)</sup>。



- 3) 血液凝固速度はトロンビン溶液の濃度に依存する。正常ヒト血漿を用いた試験において、トロンビン 1、3、10 及び 30 単位/mL の血液凝固時間は、約 24、10、6 及び 4 秒であった (*in vitro*)<sup>14)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ●生物学的同等性試験

##### ①正常ヒト血漿を用いた試験の成績<sup>14)</sup>

正常ヒト血漿への添加による凝固までの時間を指標として、本剤（トロンビン液剤）と「トロンビンモチダ」（標準製剤）との間の生物学的同等性について試験を実施した (*in vitro*)。その結果、1、3、10、30 単位/mL 群での凝固時間はいずれの製剤においても同一濃度ではほぼ同じであった。また、両製剤の同一用量間での平均値の差の 90%信頼区間が、設定されたすべての用量で標準製剤の平均値の -20%～+20%の範囲にあり、両製剤は、生物学的に同等と判断された。

■試験成績

| 被験物質                | 最終薬液濃度<br>(単位/mL) | 凝固時間<br>(sec)          |
|---------------------|-------------------|------------------------|
| トロンビンモチダ            | 1                 | 23.9±3.8 <sup>1)</sup> |
|                     | 3                 | 9.9±0.5                |
|                     | 10                | 5.7±0.2                |
|                     | 30                | 3.7±0.1                |
| 本剤<br>(トロンビン液<br>剤) | 1                 | 23.8±3.0               |
|                     | 3                 | 9.8±0.7                |
|                     | 10                | 5.6±0.3                |
|                     | 30                | 3.7±0.1                |

1) : mean±S.D. (n=10)

■各用量の90%信頼区間

| パラメータ | 最終薬液濃度<br>(単位/mL) | 90%信頼区間                                 |
|-------|-------------------|-----------------------------------------|
| 凝固時間  | 1                 | $-10.5 \leq \delta^{1)} (\%) \leq 11.7$ |
|       | 3                 | $-3.0 \leq \delta (\%) \leq 6.1$        |
|       | 10                | $-1.8 \leq \delta (\%) \leq 5.3$        |
|       | 30                | $-2.2 \leq \delta (\%) \leq 1.1$        |

1) : トロンビンモチダ（標準製剤）の平均値に対する百分比

②アカゲザルを用いた試験の成績

また、アカゲザルの切創部へトロンビン溶液を撒布したときの出血時間を指標とした効果の検討では、本剤（トロンビン液剤）と「トロンビンモチダ」（標準製剤）の100および1,000単位/mL群での出血時間はいずれの製剤においても同一濃度ではほぼ同じであった。これら平均値の差の90%信頼区間はすべて、「剤形が異なる製剤追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成13年日医薬審第783号）に設定された範囲内にあったことから、両製剤は生物学的に同等と推定された。

■試験成績

| 試験物質            | 撒布薬液濃度<br>(単位/mL) | 撒布部位数 | 出血時間<br>(min)          |
|-----------------|-------------------|-------|------------------------|
| 生理食塩液（溶媒対照）     | 0                 | 12    | 11.6±0.7 <sup>1)</sup> |
| トロンビンモチダ        | 100               | 6     | 7.5±0.5                |
|                 | 1000              | 6     | 3.9±0.4                |
| 本剤<br>(トロンビン液剤) | 100               | 6     | 7.4±0.5                |
|                 | 1000              | 6     | 4.0±0.4                |

1) : mean±S.D.

■各用量の 90%信頼区間

| パラメータ | 撒布薬液濃度<br>(単位/mL) | 90%信頼区間                                  |
|-------|-------------------|------------------------------------------|
| 出血時間  | 100               | － 5.3 ≤ $\delta$ <sup>1)</sup> (%) ≤ 8.0 |
|       | 1000              | － 12.8 ≤ $\delta$ (%) ≤ 10.3             |

1) : トロンビンモチダ（標準製剤）の平均値に対する百分比

●実験的消化管出血に対する効果<sup>15)</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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

#### 4. 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>15)</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<br>(PT)<br>コントロール<br>トロンビン |             |              |          |          |          |          |          |
|                                      | 10,000U/kg  | 11.9±0.4     | 11.2±0.7 | 10.8±0.5 | 10.9±0.1 | 11.4±0.4 | 10.6±0.2 |
|                                      | 100,000U/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 |
| トロンビン時間 (TT)<br>コントロール<br>トロンビン      |             |              |          |          |          |          |          |
|                                      | 10,000U/kg  | 15.7±0.7     | 14.7±0.7 | 15.7±0.5 | 14.0±0.6 | 15.1±0.6 | 14.9±0.8 |
|                                      | 100,000U/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 |

(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>15)</sup>。

#### 5. 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

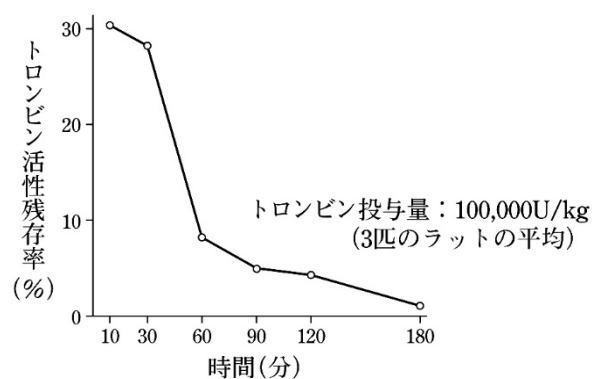
該当資料なし

#### (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>15)</sup>。



経口投与されたトロンビンの胃内における消長

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 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（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

該当資料なし

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者  
該当資料なし

11. その他  
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

#### 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. 1. 2 参照]

[解説]

〔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

#### 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]

[解説]

- 2.1 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。
- 2.2 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注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

### 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 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]

[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。



(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

| 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                                                   |
| ヘモコアグラゼ<br>レプチラーゼ<br>トラネキサム酸<br>トランサミン<br>[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加的に増大する。 |
| アプロチニン<br>[2.2 参照]                                 |                     |                                                           |

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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（頻度不明）、異常出血（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。

### (2) その他の副作用

#### 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 |

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

##### 〈効能共通〉

14.1.1 一度キャップを開けると本剤の無菌性が損なわれるため、開封後は速やかに使用すること。

14.1.2 出血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]

14.1.3 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。[7.、14.1.6 参照]

14.1.4 本剤は、そのまま投与できるように調製されているため、希釈には適していない。[14.1.5 参照]

##### 〈上部消化管出血〉

14.1.5 希釈した溶液を経口投与する必要がある場合には、コップなどに移して行うこと。[14.1.4 参照]

14.1.6 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。[7.、14.1.3 参照]

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

---

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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>16)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) 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>17)</sup>。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：トロンビン液モチダ ソフトボトル 5 千 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 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

有効期間：3 年

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け、10℃以下に保存すること

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資料

資料なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：経口用トロンビン細粒（持田）など

同 効 薬：アルギン酸ナトリウム製剤

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                            | 製造販売承認年月日       | 承認番号                                                 | 薬価基準収載年月日       | 販売開始年月日        |
|--------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| トロンビン液モチダ<br>ソフトボトル<br>5 千/1 万 | 2003 年 4 月 15 日 | 5 千：<br>21500AMZ00393000<br>1 万：<br>21500AMZ00394000 | 2003 年 6 月 13 日 | 2003 年 7 月 1 日 |

### 9. 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

### 10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

| 販売名                     | HOT 番号<br>(9 桁) | 厚生労働省薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト電算コード |
|-------------------------|-----------------|-----------------------|-----------|
| トロンビン液モチダ<br>ソフトボトル 5 千 | 11519610        | 3323702Q2024          | 660470005 |
| トロンビン液モチダ<br>ソフトボトル 1 万 | 11519780        | 3323702Q3020          | 660470006 |

14. 保険給付上の注意

なし

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Lewis, A. J. et al. : Modern Drug Encyclopedia and Therapeutic Index. 16<sup>th</sup> ed. Yorke Medical Books ; 1981. 927
- 2) Osol, A. et al. : The United States Dispensatory. 27<sup>th</sup> ed. J. B. Lippincott ; 1973. 1188-1189
- 3) McEvoy, G. K. et al. : American Hospital Formulary Service. American Society of Hospital Pharmacists ; 20 : 12. 16
- 4) 鮫島 博 : 泌尿紀要. 1957 ; 3 (2) : 138-142
- 5) 上田豊史 他 : 西日泌尿. 1979 ; 41 (3) : 481-486
- 6) 高須 淳 他 : 日本歯科医師会雑誌. 1958 ; 11 (2) : 90-95
- 7) 綱島武彦 : 現代の診. 1983 ; 25 (4) : 617-619
- 8) 蜂巢 忠 他 : 基礎と臨床. 1983 ; 17 (6) : 2022-2029
- 9) 岡田昌之 他 : 薬理と治療. 1983 ; 11 (7) : 2757-2763
- 10) 橋本光代 他 : 医学と薬学. 1992 ; 27 (1) : 110-118
- 11) 児玉 正 : 薬理と治療. 1992 ; 20 (2) : 635-641
- 12) 光島 徹 他 : 新薬と臨床. 1992 ; 41 (2) : 220-227
- 13) 青木延雄 他編 : 凝固・線溶・キニン. 中外医学社 ; 1979. 1-2, 59-71
- 14) 持田製薬社内資料 : トロンビン液モチダソフトボトル及びトロンビンモチダの正常ヒト血漿を用いた生物学的同等性試験
- 15) 芦田義和 他 : 基礎と臨床. 1984 ; 18 (1) : 125-131
- 16) Warner ED. Proc Soc Exp Biol Med 1939 ; 41 : 655-657
- 17) 陶山 弘 : 日本血液学会雑誌. 1960 ; 23 : 862-878

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

トロンビン液剤は海外では販売されていない。(2022 年 1 月現在)

有効成分としてのトロンビンは、海外の複数の国で販売されている。

現在は、ほとんどが、ヒト由来、または、遺伝子組み換えのヒト由来のトロンビンで、全て凍結乾燥剤。溶解液、スポンジ、スプレー器材、などもセットされてる製品が多い。フィブリノーゲンとの組み合わせで、止血等に、フィブリノーゲン、アプロチニン、塩化カルシウムとの組み合わせで、細胞や組織の接着等、などの目的で販売されているものも多い。

米国では、単剤の牛トロンビンの凍結乾燥剤が、溶解剤とセットで販売されているものがあり、その製品の情報を記載する。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

通常、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）

### 6. 用法及び用量

〈上部消化管出血以外〉

通常、出血局所に本剤をそのまま噴霧もしくは灌注するか、又は撒布する。

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〉

適当な緩衝剤で希釈した液（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<sup>1)~3)</sup>。[14.1.3、14.1.6 参照]

米国添付文書（THROMBIN-JMI- thrombin, topical (bovine), Pfizer.）(2022 年 1 月現在)

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国名     | USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 会社名    | Pfizer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 販売名    | THROMBIN-JMI- thrombin, topical (bovine)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 剤形・規格  | A sterile powder that has been freeze-dried in the final container.<br>5,000 IU vial with 5 mL diluent、20,000 IU vial with 20 mL diluent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 発売年    | 1986 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 効能又は効果 | 1 INDICATIONS AND USAGE<br>THROMBIN-JMI is topical bovine thrombin indicated to aid hemostasis whenever oozing blood and minor bleeding from capillaries and small venules is accessible and control of bleeding by standard surgical techniques (such as suture, ligature, or cautery) is ineffective or impractical.<br>In various types of surgeries, solutions of THROMBIN-JMI may be used in conjunction with an Absorbable Gelatin Sponge, USP for hemostasis. |
| 用法及び用量 | 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION<br>For topical use on the surface of bleeding tissue only. Do not inject.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>2.1 Reconstitution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For routine use, reconstitute THROMBIN-JMI with sterile isotonic saline at a recommended concentration of 1,000 to 2,000 IU per mL.</li> <li>• Where bleeding is profuse, as from abraded surfaces of liver or spleen, concentrations of 1,000 IU per mL may be required.</li> <li>• For general use in plastic surgery, dental extractions, skin grafting, etc. solutions containing approximately 100 IU per mL are frequently used. Prepare intermediate strengths to suit the needs of the case by diluting the contents of the THROMBIN-JMI container with an appropriate volume of sterile isotonic saline. THROMBIN-JMI can be used in a dry form on oozing surfaces.</li> <li>• In instances where a concentration of approximately 1,000 IU per mL is desired, the contents of the vial of sterile isotonic saline diluent may be transferred into the THROMBIN-JMI container with a sterile syringe or sterile transfer device.</li> <li>• For use with GEL-FLOW™ NT, reconstitute THROMBIN-JMI 5,000 IU powder with 5mL sterile isotonic saline and use THROMBIN-JMI thrombin solution according to the directions for use in the GEL-FLOW™ NT package insert.</li> </ul> <p><u>中略（各投与機器の組み立て方）</u></p> <p><b>2.2 Administration</b></p> <p><u>Topical application of THROMBIN-JMI</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The recipient surface should be sponged (not wiped) free of blood before THROMBIN-JMI is applied.</li> <li>2. A spray may be used or the surface may be flooded using a sterile syringe and small gauge needle. The most effective hemostasis results occur when the THROMBIN-JMI mixes freely with the blood as soon as it reaches the surface.</li> <li>3. Sponging of the treated surfaces should be avoided to assure that the clot remains securely in place.</li> </ol> <p><u>Use in conjunction with Absorbable Gelatin Sponge</u></p> <p>Consult the Absorbable Gelatin Sponge, USP labeling for complete information for use prior to utilizing the following thrombin saturated sponge procedure.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prepare THROMBIN-JMI solution to desired strength.</li> <li>2. Immerse sponge strips of the desired size in THROMBIN-JMI solution. Knead the sponge strips vigorously with moistened, gloved fingers to remove trapped air, thereby facilitating saturation of the sponge.</li> <li>3. Apply saturated sponge to bleeding area. Hold in place with a pledget of cotton or a small gauze sponge until hemostasis occurs.</li> </ol> <p><u>Use in conjunction with GEL-FLOW™ NT</u></p> <p>THROMBIN-JMI may also be used with GEL-FLOW™ NT according to the directions for use in the GEL-FLOW™ NT package insert.</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 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

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類、米国添付文書とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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。

## ①オーストラリア分類

|                                                                                        | 分類               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| オーストラリア分類<br>(Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) | B2 (2022 年 11 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米国添付文書 (THROMBIN-JMI- thrombin, topical (bovine), Pfizer.) (2022 年 1 月現在)

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.1 Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with THROMBIN-JMI. It is also not known whether THROMBIN-JMI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. THROMBIN-JMI should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

#### 8.2 Labor and Delivery

Information is unknown.

#### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when THROMBIN-JMI is administered to a nursing woman.

## (2) 小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

#### 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。

## 米国添付文書 (THROMBIN-JMI- thrombin, topical (bovine), Pfizer.) (2022 年 1 月現在)

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in children have not been established.

## XⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. 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おりません。また、*in vitro* での一定条件でしか検討しておりません。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。

#### ■トロンビン液モチダ ソフトボトルの配合変化

温度：室温

| 配合条件                                                                       | 時 間        | 配合直後                    | 3 時間後   | 6 時間後   | 24 時間後  |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|---------|---------|---------|
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 (10mL)<br>+牛乳 50mL                                    | 外観         | 白色不透明                   | 白色不透明   | 白色不透明   | 白色不透明   |
|                                                                            | pH         | 6.66                    | 6.65    | 6.63    | 6.64    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 100.0% (8760 単位)        | 99.3%   | 100.7%  | 113.0%  |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 (10mL)<br>+pH 8.0 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         | 7.79                    | 7.78    | 7.75    | 7.78    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 100.0% (9660 単位)        | 114.3%  | 110.6%  | 111.2%  |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 (10mL)<br>+pH 7.6 リン酸緩衝液*2 50mL                       | 外観         | 無色澄明                    | 無色澄明    | 無色澄明    | 無色澄明    |
|                                                                            | pH         | 7.52                    | 7.51    | 7.52    | 7.51    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 100.0% (12360 単位)       | 87.9%   | 98.1%   | 98.5%   |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 (10mL)<br>+0.5% 炭酸水素ナトリウム液 50mL<br>(日局品 (粉末) を用い調製*3) | 外観         | 無色澄明                    | 無色澄明    | 無色澄明    | 無色澄明    |
|                                                                            | pH         | 7.93                    | 8.09    | 8.19    | 8.24    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 100.0% (10800 単位)       | 98.9%   | 102.2%  | 108.9%  |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 (10mL)<br>+0.5% 炭酸水素ナトリウム液 50mL<br>(メイロンを希釈*4)        | 外観         | 無色澄明                    | 無色澄明    | 無色澄明    | 無色澄明    |
|                                                                            | pH         | 8.00                    | 8.18    | 8.25    | 8.28    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 100.0% (11280 単位)       | 96.8%   | 88.8%   | 107.4%  |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 5 千 (5mL)<br>+マルファ液 16mL                                  | 外観         | 白色の懸濁液                  | 白色の懸濁液  | 白色の懸濁液  | 白色の懸濁液  |
|                                                                            | pH         | 8.06                    | 8.09    | 8.13    | 8.13    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 2.5%*5 (126 単位)         | —       | —       | —       |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 (10mL)<br>+マーロックス内服懸濁用 1.2g<br>+精製水 50mL              | 外観         | 白色不透明                   | 白色不透明   | 白色不透明   | 白色不透明   |
|                                                                            | pH         | 8.45                    | 8.38    | 8.35    | 8.36    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 43.8%*5 (4380 単位)       | 23.4%*5 | 37.8%*5 | 23.4%*5 |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 5 千 (5mL)<br>+アルサルミン液 10mL                                | 外観         | 白色不透明                   | 白色不透明   | 白色不透明   | 白色不透明   |
|                                                                            | pH         | 5.08                    | 5.05    | 5.05    | 5.06    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 定量は測定不能 (凝固時間測定系にて凝固せず) |         |         |         |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 5 千 (5mL)<br>+アルロイド G 20mL                                | 外観         | 緑色 (濁り)                 | 緑色 (濁り) | 緑色 (濁り) | 緑色 (濁り) |
|                                                                            | pH         | 6.66                    | 6.76    | 6.76    | 6.87    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 68.5%*5 (3425 単位)       | 45.5%*5 | 40.0%*5 | 24.0%*5 |
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万 (10mL)<br>+大塚生食注 (生理食塩液) 50mL                         | 外観         | 無色澄明                    | 無色澄明    | 無色澄明    | 無色澄明    |
|                                                                            | pH         | 6.19                    | 6.18    | 6.18    | 6.19    |
|                                                                            | 残存率% (定量値) | 100.0% (11340 単位)       | 94.7%   | 93.7%   | 98.9%   |

|                                              |               |                      |       |       |       |
|----------------------------------------------|---------------|----------------------|-------|-------|-------|
| トロンビン液モチダ ソフトボトル 1 万<br>(10mL)<br>+ 精製水 50mL | 外観            | 無色澄明                 | 無色澄明  | 無色澄明  | 無色澄明  |
|                                              | pH            | 6.24                 | 6.24  | 6.23  | 6.24  |
|                                              | 残存率%<br>(定量値) | 100.0%<br>(11460 単位) | 94.8% | 96.3% | 97.4% |

- 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（\*5）。
- 定量値の規格：80～150%（日局）

- \*1：リン酸二水素ナトリウム（2 水塩）0.06g、及び無水リン酸一水素ナトリウム 0.9g を精製水に溶かし、全量を 100mL とした。
- \*2：リン酸水素ナトリウム（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。
- \*3：日本薬局方 炭酸水素ナトリウム 1g を精製水に溶かし、200mL とした。
- \*4：メイロン 10mL に水を加えて 140mL とした。