

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

蛋白分解酵素阻害剤

注射用フサン®10
FUTHAN® 10 INJ.

注射用フサン®50
FUTHAN® 50 INJ.

剤形	注射剤		
製剤の規制区分	劇薬，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 バイアル中有効成分を以下の量含有する。 注射用フサン 10：（日局）ナファモスタットメシル酸塩 10mg 注射用フサン 50：（日局）ナファモスタットメシル酸塩 50mg		
一般名	和名：ナファモスタットメシル酸塩 洋名：Nafamostat Mesilate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		注射用フサン 10	注射用フサン 50
	承認年月日	2001 年 9 月 12 日	1989 年 3 月 31 日
	薬価基準収載	2002 年 7 月 5 日	1989 年 5 月 26 日
	発売年月日	2002 年 7 月 5 日	1989 年 6 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/		

本 IF は 2019 年 4 月改訂（第 9 版，承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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ホームページ（<http://www.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式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、添付文書で赤字・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，今後インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法^{注)}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）

注）現 医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	11
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 構造式又は示性式	3	3. 吸収	18
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	19
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	20
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	21
7. CAS 登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	21
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	21
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	22
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	22
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	22
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
3. 注射剤の調製法	7	7. 相互作用	22
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	8. 副作用	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 高齢者への投与	31
6. 溶解後の安定性	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	31
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	11. 小児等への投与	31
8. 生物学的試験法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	13. 過量投与	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	14. 適用上の注意	32
11. 力価	8	15. その他の注意	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	16. その他	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	IX. 非臨床試験に関する項目	33
14. その他	8	1. 薬理試験	33
V. 治療に関する項目	9	2. 毒性試験	33
1. 効能又は効果	9	X. 管理的事項に関する項目	35
2. 用法及び用量	9	1. 規制区分	35
3. 臨床成績	9		

2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
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	36
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内 容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36
XI. 文献	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41
XIII. 備考	42
その他の関連資料	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

注射用フサン 10 及び注射用フサン 50 は鳥居薬品株式会社研究所において合成された蛋白分解酵素阻害剤である。

本剤は各種グアニジノ及びアミジノ誘導体の蛋白分解酵素，特にセリン蛋白分解酵素に対する構造活性相関の研究により見出されたグアニジノ安息香酸のアミジノナフチルエステルである。

本剤の主成分であるナファモスタットメシル酸塩は，これら蛋白分解酵素に対し阻害作用を有することから，蛋白分解酵素の異常な活性化に起因する疾患に対し，薬理学的また臨床的な検討が実施された。

その結果，「膵炎の急性症状の改善」，「汎発性血管内血液凝固症（DIC）」及び「出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止」において有用性が確認された。

2019 年 4 月 1 日に製造販売承認が鳥居薬品株式会社から日医工株式会社に承継され，販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は血液凝固・線溶系（トロンビン，XIIa，Xa，VIIa，プラスミン），カリクレイン-キニン系（カリクレイン），補体系（C1 $\bar{r}$ ，C1 $\bar{s}$ ，B， $\bar{D}$ ）及び胰酵素（トリプシン，胰カリクレイン）に対する阻害作用を有している（*in vitro*）。

〔「VI. - 2(2)薬効を裏付ける試験成績」の項〕参照

- (2) トロンビンに対する阻害はアンチトロンビンⅢに依存せず，実験的な血液凝固時間も延長する。さらに，血小板凝集に対する抑制効果を有する（*in vitro*）。

〔「VI. - 2(2)薬効を裏付ける試験成績」の項〕参照

- (3) 「血液体外循環時の灌流血液の凝固防止」として本剤を使用した時，その作用はほぼ回路内に局限したものであることが確認された。

〔「VI. - 2(2)薬効を裏付ける試験成績」の項〕参照

- (4) トリプシン及び α_2 -マクログロブリン結合トリプシンの双方に対し阻害作用を有し，また，ホスホリパーゼ A₂に対する阻害作用を有している（*in vitro*）。

〔「VI. - 2(2)薬効を裏付ける試験成績」の項〕参照

- (5) 臨床効果は，「膵炎の急性症状」に対する有効率 85.5%（461/539 例），「汎発性血管内血液凝固症（DIC）」に対する有効率 61.8%（134/217 例），「出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止」に対する有効率 96.3%（207/215 例）であった。

〔「V. - 3(2)臨床効果」の項〕参照

- (6) 再審査終了時までの副作用発現率はそれぞれ下記の通りであった。

1) 膵炎の急性症状の改善

6,732 例中 117 例（1.74%）に副作用が認められ，その主な症状は，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等を含む肝機能異常 55 件（0.82%），発疹，そう痒感等の過敏症状 23 件（0.34%），高カリウム血症等の電解質異常 14 件（0.21%）などであった。（再審査終了時）

2) 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

3,602 例中 241 例（6.69%）に副作用が認められ，その主な症状は，高カリウム血症，低ナトリウム血症等の電解質異常 185 件（5.14%），肝機能異常 53 件（1.47%），過敏症状 11 件（0.31%）などであった。（再審査終了時）

3) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止

4,053 例中 48 例（1.18%）に副作用が認められ，その主な症状は，嘔気，嘔吐等の消化器症状 41 件（1.01%），過敏症状 9 件（0.22%）などであった。（再審査終了時）

〔「VIII. - 8(1)副作用の概要」の項〕参照

- (7) 再審査終了時までには重大な副作用としてショック，アナフィラキシー様症状（血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.16% 再審査終了時以降の調査 3,870 例中 6 例¹⁾，腭炎，DIC：ともに頻度不明），高カリウム血症（腭炎：0.19%，DIC：4.53%，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.02% 再審査終了時），低ナトリウム血症（DIC：0.47% 再審査終了時，腭炎，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：ともに頻度不明），血小板減少（腭炎：0.04%，DIC：0.03%，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.02% 再審査終了時），白血球減少（腭炎：0.13%，DIC：0.08% 再審査終了時，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：頻度不明），肝機能障害（頻度不明），黄疸（腭炎：0.01%，DIC：0.28% 再審査終了時，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：頻度不明）が報告されている。

〔「Ⅷ. - 8(2)重大な副作用と初期症状」の項〕参照

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

注射用フサン®10

注射用フサン®50

(2) 洋名

FUTHAN®10 INJ.

FUTHAN®50 INJ.

(3) 名称の由来

開発治験記号 FUT-175 より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ナファモスタットメシル酸塩（JAN）

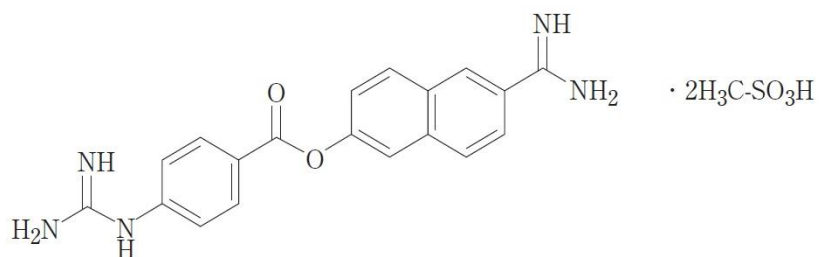
(2) 洋名（命名法）

Nafamostat Mesilate（JAN）

(3) ステム

酵素阻害薬：stat/-stat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

分子量：539.58

5. 化学名（命名法）

6-Amidinonaphthalen-2-yl 4-guanidinobenzoate bis (methanesulfonate)（IUPAC）

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：FUT - 175

7. CAS 登録番号

82956-11-4 (nafamostat mesilate)

81525-10-2 (nafamostat)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒名	溶解度 (g/100mL)	日本薬局方の溶解性表現
ギ酸	100 以上	溶けやすい
水	4.91	やや溶けやすい
メタノール	0.55	溶けにくい
エタノール (99.5)	0.17	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められていない

相対湿度 (%)	100.0	(37℃, 14 日)
吸 湿 量 (%)	+0.08	

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 262℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

	クロロホルム／水
分配係数	pH2～9 の条件下においてクロロホルムには分配しない

(なお pH10 以上ではナファモスタットメシル酸塩の加水分解が促進され、分配係数は求められない)

(7) その他の主な示性値

本品 1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 4.7～5.7 である。

紫外吸収スペクトル：

241nm 付近に吸収の極大を示し、265nm 付近に幅広い吸収の肩を示す。

241nm における $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ は約 975 であり、241nm と 265nm における吸光度比 (A_{241}/A_{265}) は約 1.75 である。[0.01mol/L 塩酸試液溶液 (1→200,000)]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

項目 区分		保存条件					保存 期間	結果
		温度	湿度	光	容器			
長期保存 試験		室温	自然湿度	遮光	ポリエチレン袋入りを ブリキカンに収納	気密	39 ヶ月	変化なし
		25℃	75% RH	遮光	ポリエチレン袋入りを ブリキカンに収納	気密	24 ヶ月	変化なし
		5℃	75% RH	遮光	ポリエチレン袋入りを ブリキカンに収納	気密	24 ヶ月	変化なし
苛 酷 試 験	温度	50℃	—	遮光	栓付ガラス瓶	気密	12 ヶ月	変化なし
	光	室温	自然湿度	室内散光	栓付ガラス瓶	気密	24 ヶ月	変化なし

試験項目：外観，pH，溶状，確認試験（紫外吸収スペクトル，TLC），定量

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品の塩酸試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 定性反応

本品はメシル酸塩の定性反応(1)を呈する。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

本品をギ酸に溶かし、無水酢酸を加え、過塩素酸で滴定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別

注射用凍結乾燥製剤

2) 性状

白色の多孔質の軽い塊である

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

	注射用フサン 10	注射用フサン 50
溶解後の pH	3.5～4.0 ^{※1}	3.5～4.0 ^{※2}
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 ^{※3}	約 2 ^{※4}

※1: 1 バイアルを水 10mL に溶解した液, ※2: 1 バイアルを水 50mL に溶解した液

※3: 1 バイアルを 5%ブドウ糖注射液 500mL に溶解, ※4: 1 バイアルを 5%ブドウ糖注射液 4mL に溶解

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

成分		販売名	注射用フサン 10	注射用フサン 50
有効成分 (1 バイアル中)	日局 ナファモスタットメシル酸塩		10mg	50mg
添加物 (1 バイアル中)	コハク酸 D - マンニトール		1mg 適量	5mg 適量

(2) 添加物

上記項目参照

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

なし

3. 注射剤の調製法

(1) 注射液の調整法

本剤の使用にあたっては以下の手順で注射液を調整すること。

1) 肺炎の急性症状の改善に使用する場合

- ① 10mg バイアルに 1mL 以上の 5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。
- ② 溶解した液を 5%ブドウ糖注射液に混和する。

2) 汎発性血管内血液凝固症（DIC）に使用する場合

- ① 10mg バイアルには 1mL 以上、50mg バイアルには 5mL 以上の 5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。
- ② 溶解した液を 5%ブドウ糖注射液に混和する。

3) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に使用する場合

① 血液回路内の洗浄・充てん

- a. 10mg バイアルには 1mL, 50mg バイアルには 5mL の 5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。
- b. ナファモスタットメシル酸塩 20mg を含む溶解液を生理食塩液に混和する。

② 体外循環時

- a. 10mg バイアルには 1mL, 50mg バイアルには 5mL の 5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。
- b. 溶解した液を抗凝固剤持続注入器の容量に合わせ、5%ブドウ糖注射液で希釈する。

(2) 溶解時の注意

白濁あるいは結晶が析出する場合があるので、生理食塩液又は無機塩類を含有する溶液をバイアルに直接加えないこと。

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

注射用フサン 10

項目 区分		保存条件				保存 期間	結果
		温度	湿度	光	容器		
長期保存試験※		25±2℃	60±5% RH	遮光	密封	36 ヲ月	変化なし
加速試験※※		40℃	75% RH	遮光	密封	9 ヲ月	変化なし
苛酷 試験※※	温度	50℃	－	遮光	密封	9 ヲ月	変化なし
	光	室温	自然湿度	室内散光	密封	24 ヲ月	変化なし
		屋外	自然湿度	直射日光	密封	5 日	変化なし

※試験項目：pH, 水分, 類縁物質, 定量 ※※試験項目：外観, pH, 純度試験, 確認試験, 乾燥減量, 定量

注射用フサン 50

項目 区分	保存条件				保存 期間	結果
	温度	湿度	光	容器		
長期保存試験※	25±2℃	60±5% RH	遮光	密封	36 ヶ月	変化なし
加速試験※※	40℃	75% RH	遮光	密封	3 ヶ月※※※	変化なし

※試験項目：pH, 水分, 類縁物質, 定量 ※※試験項目：外観, pH, 純度試験, 確認試験, 乾燥減量, 定量
※※※注射用フサン 10 との相対比較試験にて評価

6. 溶解後の安定性

ナファモスタットメシル酸塩として 0.1%に相当する製剤の水溶液において、5℃、遮光及び気密保存では 10 日間安定であった。25℃、気密、遮光又は散光条件下の 10 日間保存で定量値の低下傾向が示されたが、いずれの条件でも残存率は 98.0%以上であった。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1)pH 変動試験

変化所見において、アルカリ側で白濁を生じた。

注射用フサン 10 (単位/容量)	試料 pH	(A)1/10N HCl (B)1/10N NaOH	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見	希釈試験 500mL [※]				浸透圧比
						0	30 分	1hr	3hr	
10mg /D.W.10mL	3.82	(A)10.0mL	1.35	2.47						約 1 ^{※※}
		(B)0.20mL	8.64	4.82	白濁	5.74 —	5.56 —	6.00 —	6.89 —	

※希釈液：注射用水 ※※：5%ブドウ糖注射液 500mL に溶解

(2)配合変化試験

「フサン配合変化試験情報」参照

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

「Ⅲ. - 3 有効成分の確認試験法」の項] 参照

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法

検出器：紫外吸光光度計

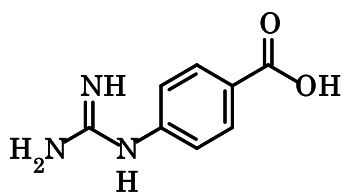
移動相：1 - ヘプタンスルホン酸ナトリウム、酢酸溶液、アセトニトリル混液

11. 力価

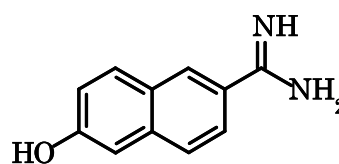
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

苛酷試験（40℃・75%RH、遮光、及び 50℃、遮光）において次の分解物が検出された。また、水溶液中の安定性試験（0.1%水溶液を 25℃、遮光又は散光）においても同様の分解物が認められた。



p-グアニジノ安息香酸(PGBA)



6-アミジノ-2-ナフトール(AN)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

溶解時には、バイアルのゴム栓の中心に注射針を刺入すること。なお、18 ゲージ以上の太い注射針及び両頭針を使用する場合には、ゴム栓又はその一部がバイアル内に脱落することがあるので、特に注意すること。

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

	効能又は効果	用法及び用量
注射液 10 50	膵炎の急性症状（急性膵炎，慢性膵炎の急性増悪，術後の急性膵炎，膵管造影後の急性膵炎，外傷性膵炎）の改善	通常，1回，ナファモスタットメシル酸塩として10mgを5%ブドウ糖注射液 500mLに溶解し，約2時間前後かけて1日1～2回静脈内に点滴注入する。 なお，症状に応じ適宜増減する。
	汎発性血管内血液凝固症（DIC）	通常，1日量を5%ブドウ糖注射液 1,000mLに溶解し，ナファモスタットメシル酸塩として毎時0.06～0.20mg/kgを24時間かけて静脈内に持続注入する。
	出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析及びプラスマフェレーシス）	通常，体外循環開始に先だち，ナファモスタットメシル酸塩として20mgを生理食塩液 500mLに溶解した液で血液回路内の洗浄・充てんを行い，体外循環開始後は，ナファモスタットメシル酸塩として毎時20～50mgを5%ブドウ糖注射液に溶解し，抗凝固剤注入ラインより持続注入する。 なお，症状に応じ適宜増減する。

2. 用法及び用量

上記参照

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

1)膵炎の急性症状の改善^{2), 3)}

比較臨床試験を含む試験において，本剤は自他覚所見及び血清アミラーゼ，尿アミラーゼ等の臨床検査値を改善し，最終全般改善度の改善率は85.5%（461/539例）であった。

2)汎発性血管内血液凝固症（DIC）^{4)～7)}

比較臨床試験を含む試験において，本剤は出血症状，臓器症状並びに凝血的検査値を改善し，有効率は61.8%（134/217例）であった。

3)出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止^{8)～10)}

出血性病変又は出血傾向を有する患者を対象とした比較臨床試験を含む試験において，有効率は血液透析95.7%（176/184例），プラスマフェレーシス100%（31/31例），計96.3%（207/215例）であった。

(3)臨床薬理試験¹¹⁾

健康成人男子12名に対し本剤10，20，40mgをそれぞれ5%ブドウ糖溶液300mLに溶解し単回投与した結果，自覚症状，vital sign，理学所見，臨床検査所見において本剤に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。また，健康成人男子8名に対し本剤10，20mgをそれぞれ5%ブドウ糖溶液300mLに溶解し1日1回3日間投与した結果も単回投与と同様の結果であった。

(4)探索的試験^{2), 12), 13)}

- 1)急性膵炎、慢性膵炎の急性増悪、術後の急性膵炎、膵管造影後の急性膵炎及び外傷性膵炎の患者 164 名を対象に、本剤 1 回 10～20mg を 5%ブドウ糖溶液 500mL に溶解し、1 日 1～2 回投与して有効性を検討した結果、1 回 10mg の 1 日 2 回投与が妥当であると判断された。
- 2)DIC 患者 58 名を対象に本剤の投与量を 0.1mg/kg/hr, 0.2mg/kg/hr とし、5 日間以上連日投与して有効性を検討した結果、有効率は 64.7%であった。本剤は DIC 治療剤として臨床応用が十分可能であると判断された。
- 3)著しい合併症のない維持透析患者 66 名を対象に血液透析時の抗凝固剤としての至適投与量を検討した。その結果、個々の患者の至適投与量は平均 28.7mg/hr で至適投与量が判定された症例の約 85%で 40mg/hr 以下の至適投与量を示した。

(5)検証的試験^{4), 8)}

1)無作為化並行用量反応試験

- ①DIC 患者 108 名を対象に本剤の投与量を 0.05mg/kg/hr, 0.1mg/kg/hr, 0.2mg/kg/hr と設定し 7 日間から 2 週間投与して有効性を検討した結果、55.6%の有効率が得られた。臨床至適用量は 0.20mg/kg/hr 程度と考えられた。

注) 本剤の DIC に対して承認されている用法・用量は 0.06～0.20mg/kg/hr である。

- ②出血性病変又は出血傾向を有する腎不全患者 108 名を対象に血液透析時の局所抗凝固剤としての有効投与量を検討した。その結果、本剤の有効投与量は 34.2mg/hr と判断された。

2)比較試験^{3), 5), 9)}

- ①急性膵炎、慢性膵炎の急性増悪、術後の急性膵炎、膵管造影後の急性膵炎及び外傷性膵炎患者 258 名を対象に本剤 10mg を 1 日 2 回と対照薬のガベキサートメシル酸塩 100mg を 1 日 2 回との比較、投与期間を原則 2 週間とした二重盲検法によって検討し、本剤の有効性が認められた。
- ②DIC 患者 163 名を対象に本剤 0.2mg/kg/hr とヘパリン Na10U/kg/hr (対照薬)との比較を、電話法による well controlled study によって検討し、本剤の有効性が認められた。
- ③出血性病変又は出血傾向を有する患者 171 名を対象に血液透析時の局所抗凝固剤としての本剤の有用性を検討する目的で、本剤の投与量 20～50mg/hr と対照薬のヘパリン Na による局所ヘパリン化法又は減ヘパリン化法とを電話法による well controlled study によって検討し、本剤の有用性が認められた。

3)安全性試験

該当資料なし

4)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・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

ガベキサートメシル酸塩、カモスタットメシル酸塩、アルガトロバン、ウリナスタチン、ヘパリン製剤、ダナパロイドナトリウム、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

トリプシン様セリン蛋白分解酵素

2) 作用機序

蛋白分解酵素を可逆的に阻害すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 酵素阻害作用^{(14)～(21)}

トロンビン、活性型凝固因子（Ⅻa, Xa, Ⅷa）、カリクレイン、プラスミン、補体（C1r, C1s）、トリプシン等の蛋白分解酵素を強力に阻害し、ホスホリパーゼ A₂ に対しても阻害作用を示す（表 1, 図 1）。トロンビンに対する阻害作用は、ATⅢを介さずに発現する（図 2）。また α₂-マクログロブリンに結合したトリプシンを遊離型トリプシンと同様に阻害する（*in vitro*）（図 3）。

表 1 各種酵素に対する阻害作用（*in vitro*）

各種酵素に対する 50%阻害濃度（IC₅₀）

	酵素名	基質	フサン (M)		酵素名	基質	フサン (M)
血液凝固・線溶系	トロンビン	TAME	5.0×10^{-7}	補体系	C1r	AAME	1.8×10^{-7}
	トロンビン	S-2238	8.8×10^{-7}		C1s	ATEE	2.4×10^{-8}
	XⅡa	S-2302	3.3×10^{-7}		B	LeuAlaArg-NE	6.2×10^{-5}
	Xa	S-2222	2.1×10^{-6}		Ⅱ	B	1.4×10^{-4}
	Ⅷa	S-2288	1.5×10^{-7}	膵	トリプシン	TAME	2.7×10^{-8}
	血漿カリクレイン	TAME	3.1×10^{-7}		膵カリクレイン	TAME	1.2×10^{-5}
	血漿カリクレイン	S-2302	3.0×10^{-9}		エンテロキナーゼ	BAEE	1.5×10^{-6}
	プラスミン	TAME	1.4×10^{-7}		ホスホリパーゼ A ₂	Phosphatidyl-choline	7.0×10^{-5}
	プラスミン	S-2251	1.0×10^{-7}				

酵素名	基質	フサン (M)	ガベキサート メシル酸塩 (M)	ウリナスタチン (U/mL)	アプロチニン (KIU/mL)
トロンビン	TAME	5.0×10^{-7}	3.0×10^{-5}	>1000	>1000
プラスミン	TAME	1.4×10^{-7}	1.3×10^{-5}	>1000	3.2
C1r	AAME	1.8×10^{-7}	9.6×10^{-5}	>1000	>1000
C1s	ATEE	2.4×10^{-8}	7.0×10^{-5}	>1000	>1000
トリプシン	TAME	2.7×10^{-8}	2.5×10^{-5}	0.62	1.5
膵カリクレイン	TAME	1.2×10^{-5}	> 1.0×10^{-3}	>1000	4.8

TAME : Tosyl-L-arginine methylester ATEE : Acetyl-L-tyrosine ethylester AAME : Acetyl-L-arginine methylester
 BAEE : Benzoyl-L-arginine ethylester S-2222 : Bz-Ile-Glu-Gly-Arg-*p*-nitroanilide·HCl S-2238 : H-D-Phe-Pip-Arg-*p*-nitroanilide·2HCl
 S-2251 : H-D-Val-Lal-Lys-*p*-nitroanilide·2HCl S-2302 : H-D-Pro-Phe-Arg-*p*-nitroanilide·2HCl
 S-2288 : H-D-Ile-Pro-Arg-*p*-nitroanilide·2HCl

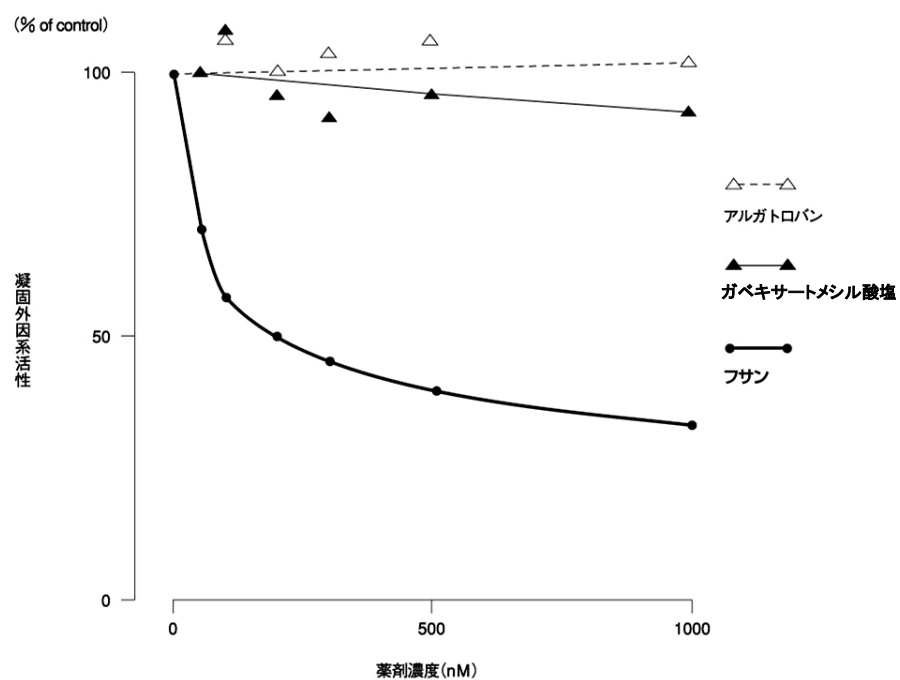


図1 TF-VIIa 因子複合体（凝固外因系）活性抑制作用（*in vitro*）

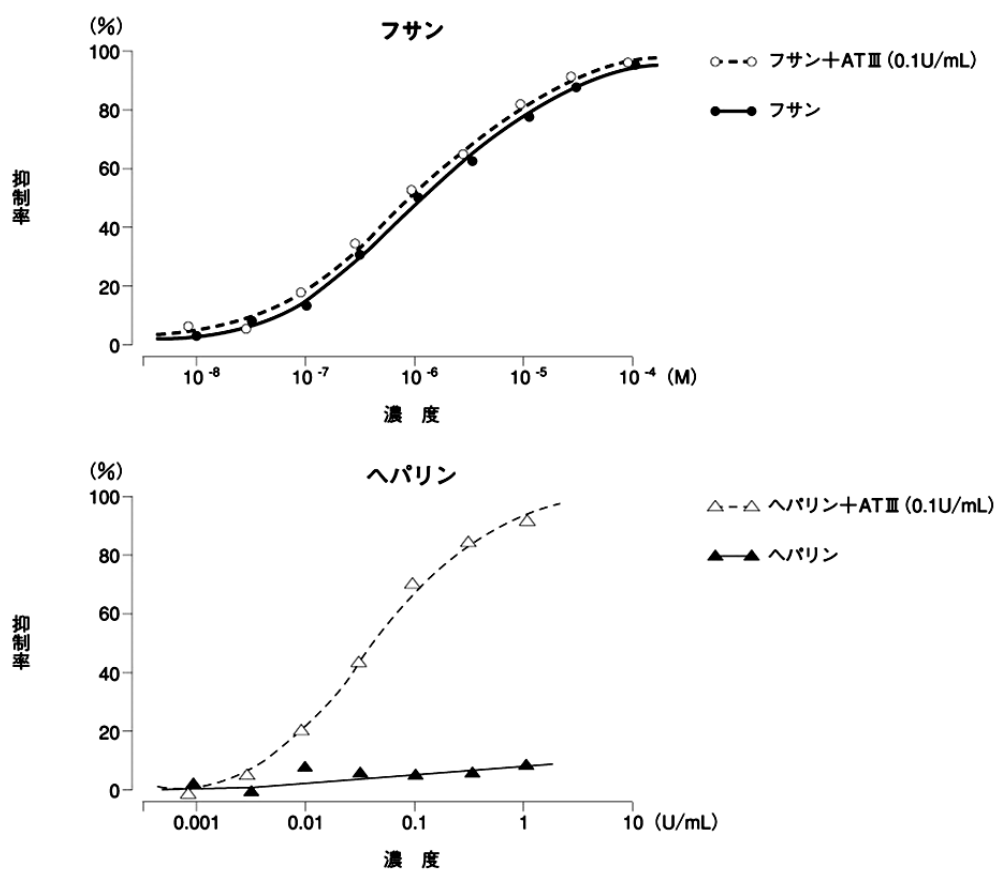


図2 アンチトロンビンⅢ依存性（*in vitro*）

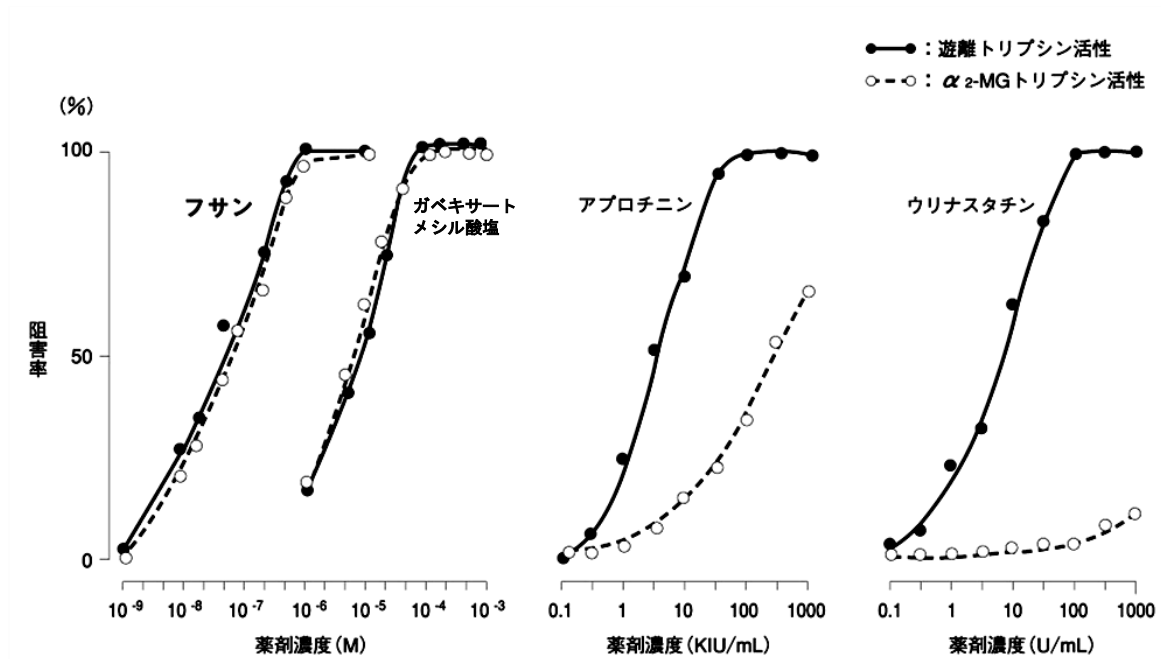


図3 α_2 -マクログロブリン・トリプシン複合体に対する阻害作用の比較 (*in vitro*)

2) 実験的急性膵炎に対する作用^{18), 22)}

トリプシン、エンテロキナーゼ及びエンドトキシンを膵管内に逆行性に注入して惹起した各種実験的膵炎に対し、死亡率を低下させる (ラット, ウサギ) (図4)。

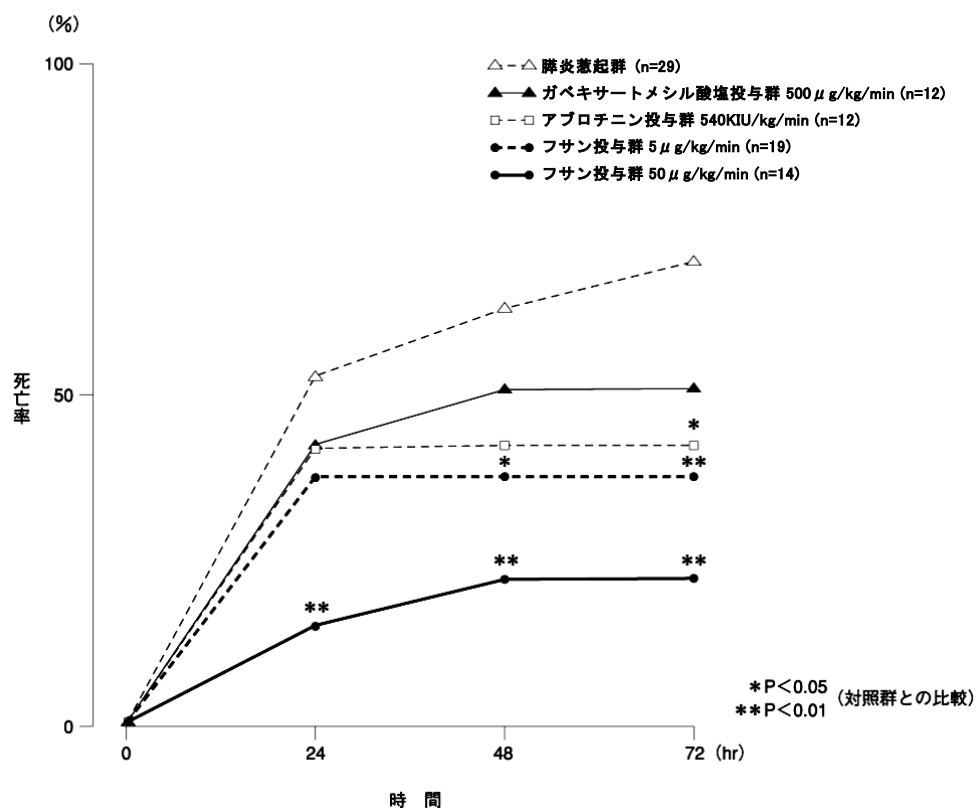


図4 トリプシン膵炎に対する延命効果の比較 (ウサギ)

3) 血液凝固時間延長作用^{23), 24)}

各種凝固時間 (APTT, PT, TT) を延長させる (*in vitro*) (図 5)。

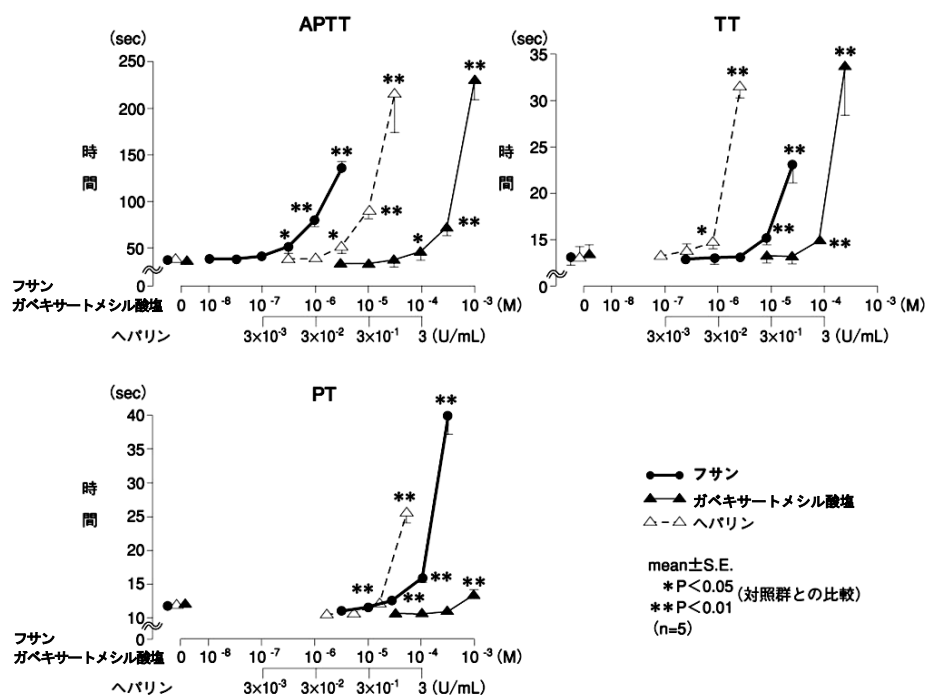


図 5 血液凝固時間に対する作用 (*in vitro*)

4) 血小板凝集抑制作用²³⁾

トロンビン, アドレナリン, ADP, コラゲン及びエンドトキシンによる血小板凝集を抑制する (*in vitro*) (図 6)。

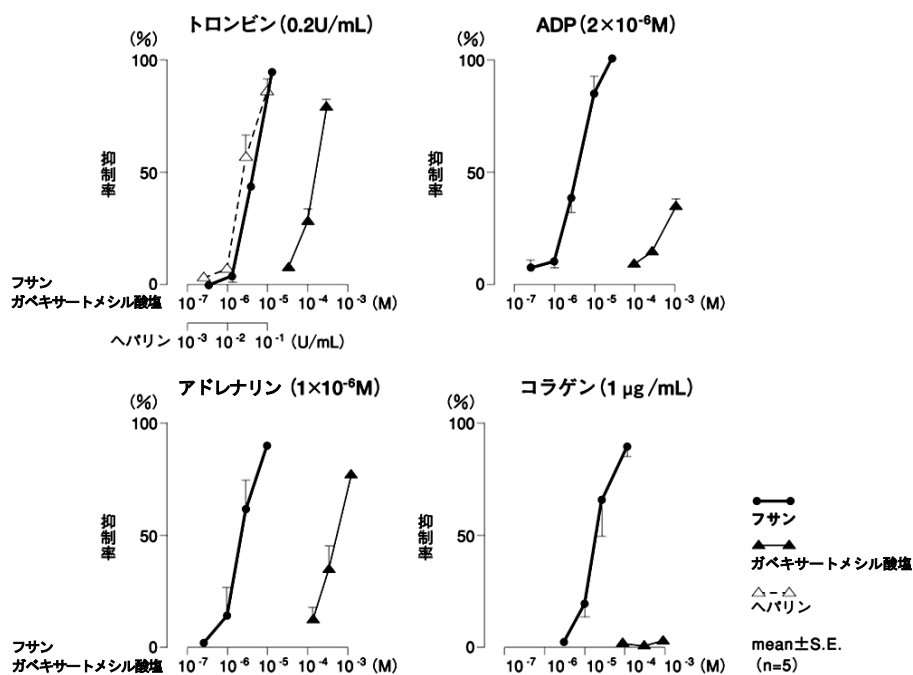


図 6 血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)

5) 実験的 DIC に対する作用^{25) ~27)}

エンドトキシン投与による実験的 DIC に対し、各種凝血学的検査値を改善し、腎糸球体のフィブリン血栓形成を抑制する（ラット，ウサギ）（図 7）。

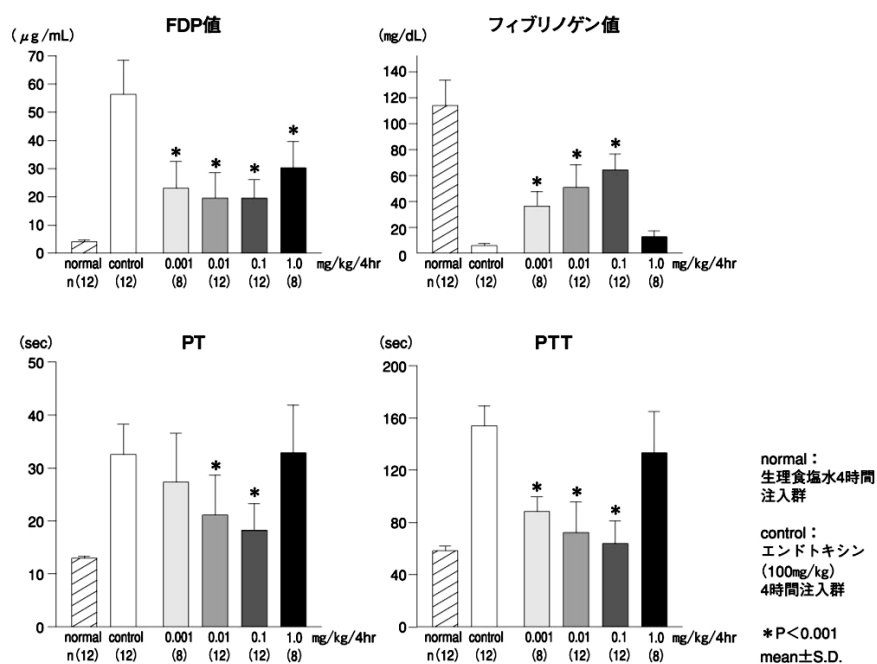


図 7 血液学的検査項目に対する作用（ラット）

6) 体外循環回路内の抗凝固作用^{10), 24), 28)}

本剤を血液透析及びプラズマフェレーシスの抗凝固薬として使用したとき、血中濃度に相関した血液凝固時間の延長が体外循環回路内にほぼ限局して認められた（ヒト）（図 8）。

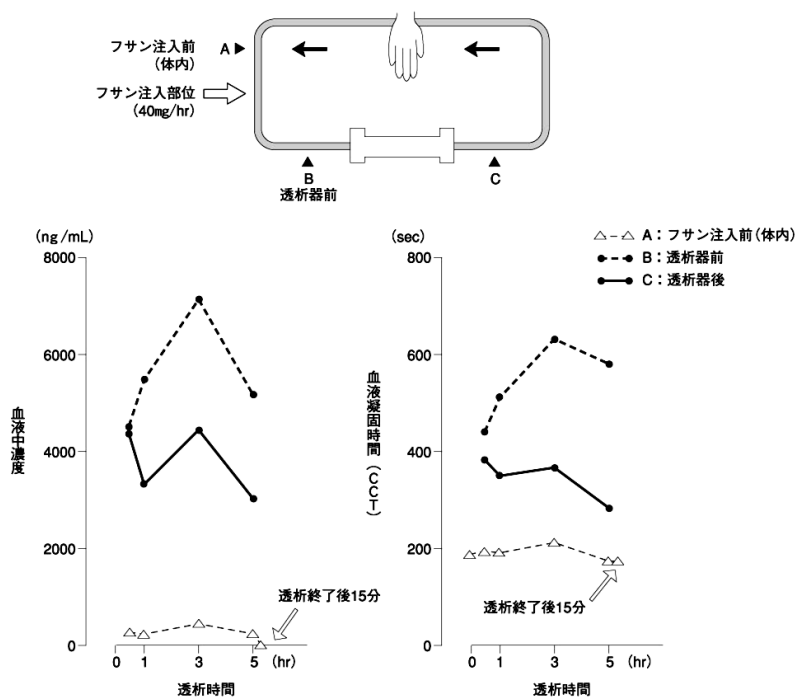


図 8 血液体外循環時の血中濃度と血液凝固時間

7) カリクレインーキニン系に対する作用^{19), 29)}

静脈内投与後採取した血漿において、ガラス粉によるキニン生成を抑制する（ラット）（図 9）。
本剤を肺炎患者に投与した結果、カリクレインの活性化に基づく総キミノゲン量の減少が改善された。

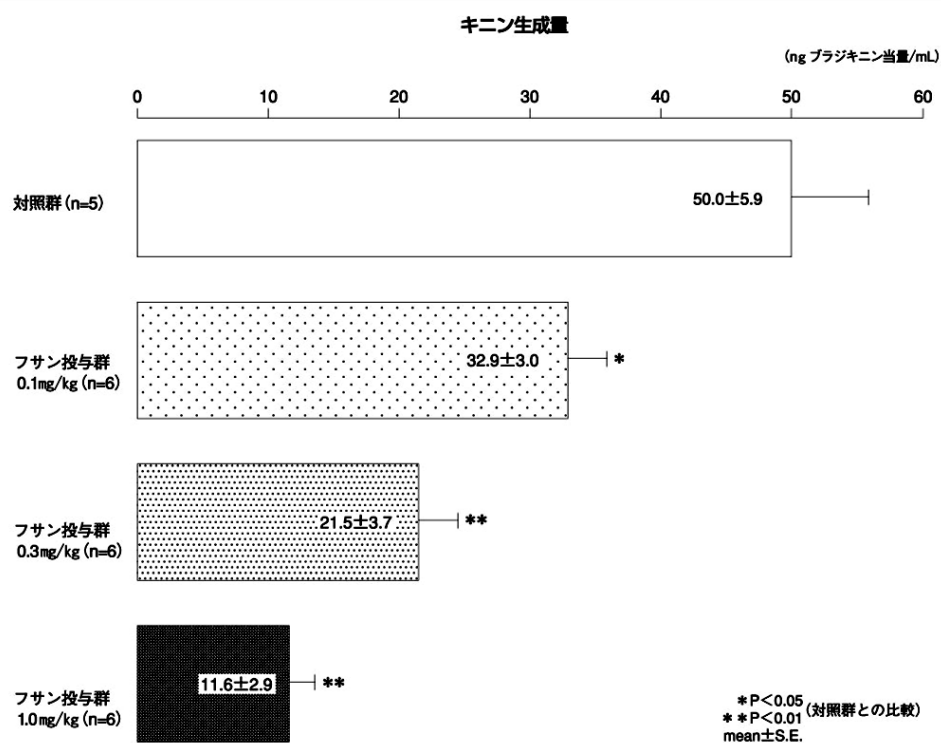


図 9 キニン生成阻害作用（ラット）

8) 補体系に対する作用¹⁹⁾

補体溶血反応を抑制する (*in vitro*)。

(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 ^{11), 28), 30)}

①健康成人男子に本剤の 10, 20, 40mg を 90 分間かけて点滴静注したとき、血中未変化体濃度は点滴開始後 60～90 分後に最高となり、それぞれ 16.4, 61.5, 93.2ng/mL であった。また、血中からの消失は速やかで投与終了 1 時間後ではそれぞれ 5ng/mL 以下であった。

血中濃度の半減期は 40mg 投与群の場合 α 相 1.1 分, β 相 23.1 分であった。

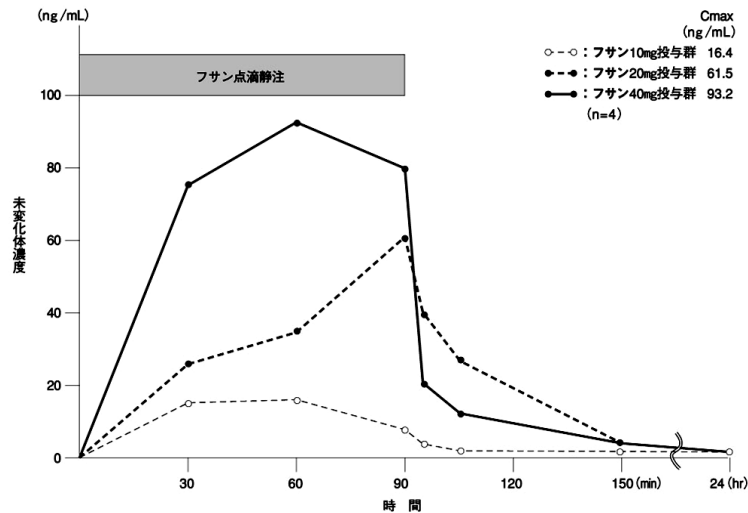


図 フサン血中濃度

②DIC 患者に本剤を毎時 0.1mg/kg 又は 0.2mg/kg の速度で 13～23 日間点滴静注したとき、約 14～130ng/mL の血中濃度が維持された。

③血液透析患者に本剤を体外循環回路内に毎時 40mg の速度で 5 時間持続注入したとき、体外循環回路内の血中濃度は、透析器前で最も高く、透析器より約 40%が透析された。また、体内血中濃度は 300ng/mL であった。

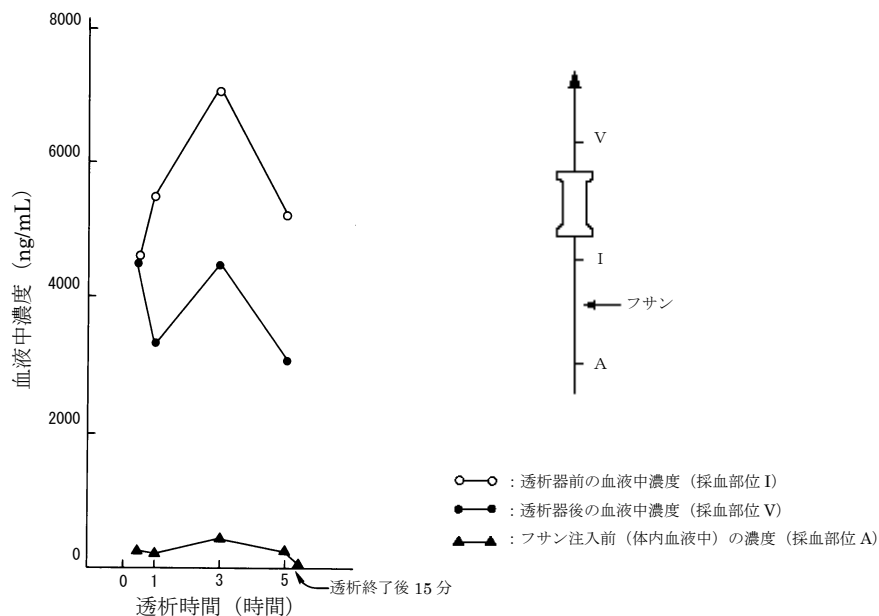


図 透析患者の血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(「Ⅶ - 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(「Ⅶ - 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照)

(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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス²⁸⁾

血液透析患者において、体外循環回路内に本剤を注入した時の血液透析におけるクリアランスは、約 80mL/min であった。

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率³¹⁾

<参考>

In vitro においてヒトの新鮮血清を用い平衡透析法により検討した。結果、66.64%の結合率を示した。

3. 吸収

該当しない

4.分布³²⁾

<参考>

ラットにナファモスタットメシル酸塩の ^{14}C 標識化合物 1mg/kg を静脈内投与した場合, 肝, 腎, 肺及び脾における未変化体の濃度は, 血中未変化体濃度より高く, しかも長時間存在した。

表 主要臓器内の未変化体濃度 (ラット)

臓 器	未変化体の組織内濃度 ($\mu\text{g/mL}$ or g)						
	2 分	5 分	10 分	15 分	30 分	1 時間	4 時間
血液	0.248	0.158	0.031	0.007	N.D.	N.D.	N.D.
肝	0.543	—	—	0.331	—	0.028	0.008
腎	1.39	—	—	1.314	—	1.063	0.252
肺	0.185	—	—	0.192	—	0.185	0.127
脾	0.169	—	—	0.077	—	0.058	0.021

n=3, N.D. : 検出限界以下

(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

<参考>

^{14}C ナファモスタットメシル酸塩 1mg/kg を, 分娩後 14 日前後の哺育中のラットに静脈内投与したとき, 乳汁中への移行は最高血中濃度で 0.95nmol/mL 以下であった。

(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^{32) ~34)}

主として、血液及び肝で加水分解を受け、構成成分である 6-アミノ-2-ナフトール（以下、アミノナフトール）及び *p*-グアニジノ安息香酸に分解され、更に主としてグルクロン酸抱合を受けるものと推定される（ラット、イヌ）。

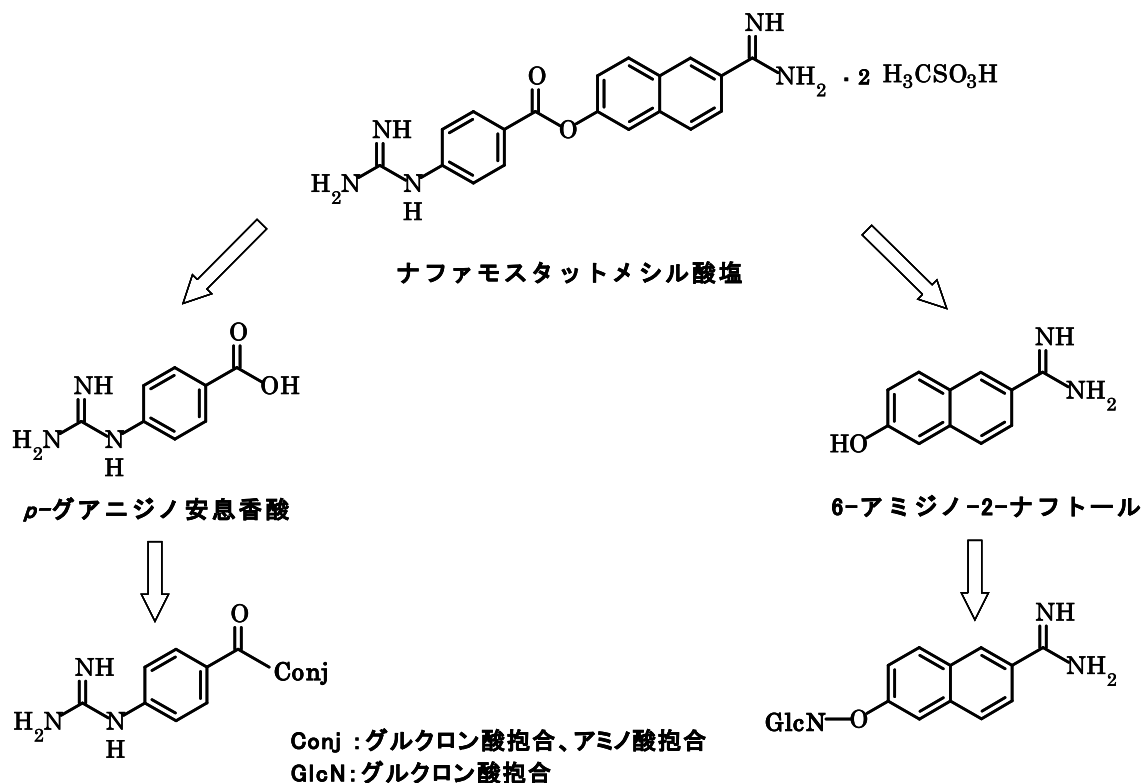


図 フサンの代謝物

(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

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率³⁵⁾

主代謝物であるアミノナフトール、*p*-グアニジノ安息香酸の各種蛋白分解酵素に対する阻害活性はナファモスタットメシル酸塩に比し極めて弱いものであった（*in vitro*）。

(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^{11), 28), 30)}

1)健康成人男子に本剤の 20, 40mg を 90 分で点滴静注したとき、主代謝物である総アミジノナフトールの尿中排泄率は、24 時間後にそれぞれ 27.1, 30.2%であった。

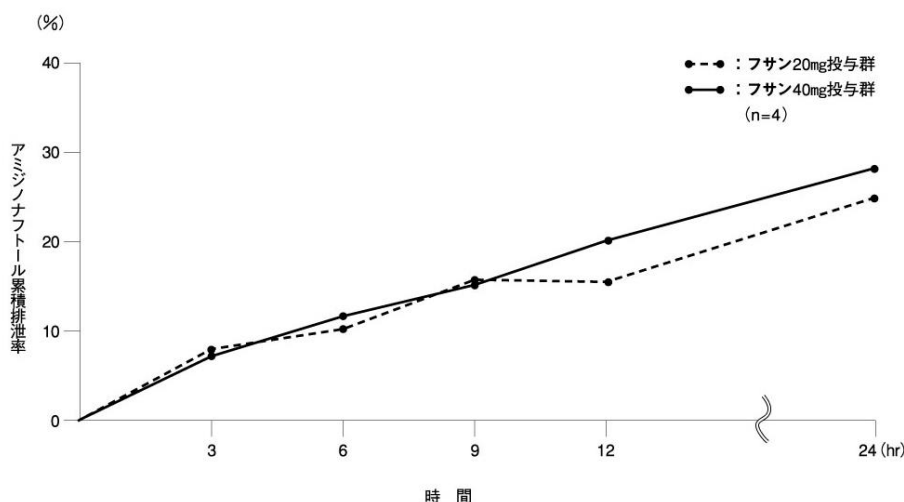


図 フサン投与後の尿中排泄率（健康成人）

2)DIC 患者に本剤を毎時 0.1mg/kg 又は 0.2mg/kg の速度で 13～23 日間点滴静注したとき、24 時間後までの総アミジノナフトール排泄率は 16.2～24.9%であり、その後徐々に増加した。また、毎時 0.2mg/kg 投与群の最終的な累積排泄率は、49.2～57.3%であった。

3)血液透析患者に本剤による透析を連続 10 回行ったとき、代謝物のアミジノナフトール及びそのグルクロン酸抱合体の血中濃度は、第 7 回透析以降ほぼ定常状態に達し、ヘパリン透析に変更後急速に低下した。また、*p*-グアニジノ安息香酸は、透析開始時よりも終了時に高いが、連続使用しても透析前の *p*-グアニジノ安息香酸の濃度上昇はみられず、ヘパリン透析に変更後急速に低下した。

(2) 排泄率

(「VII. - 6(1)排泄部位及び経路」の項参照)

(3) 排泄速度

(「VII. - 6(1)排泄部位及び経路」の項参照)

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

血液透析²⁸⁾

血液透析患者に本剤を体外循環回路内に毎時 40mg の速度で 5 時間持続注入したとき、体外循環回路内の血中濃度は、透析器前で最も高く、透析器より約 40%が透析された。

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

該当しない

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤に対して過敏症の既往がある患者は、本剤使用によりアナフィラキシーショックを起こす危険性がある。

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) **ショック、アナフィラキシー様症状**があらわれることがあるので、本剤に対するアレルギー歴について十分な問診を行うこと。

また、本剤の投与に際しては予めショック発現時に救急処置をとれるよう準備をするとともに観察を十分に行い、**これらの症状**があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと〔「重大な副作用」の項参照〕。

(2) 本剤に対し**過敏症**があらわれることがある。

(3) 腎からのカリウム排泄抑制，ナトリウムの排泄促進等により、**高カリウム血症又は低ナトリウム血症**があらわれることがあるので、定期的に血清カリウム値及び血清ナトリウム値の測定を行い、異常が認めら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。

(4) カリウム含有製剤（輸液等）、カリウム保持性利尿剤等を併用する場合には、高カリウム血症の発現に注意すること。

また、血清カリウム値の異常が認められた場合には心電図所見等の確認を十分に行い、不整脈の誘発についても注意すること。

(5) 出血を増悪させるおそれがあるので本剤の血液体外循環時の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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

1) 肺炎の急性症状の改善

6,732 例中 117 例（1.74%）に副作用が認められ、その主な症状は、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を含む肝機能異常 55 件（0.82%）、発疹、そう痒感等の過敏症状 23 件（0.34%）、高カリウム血症等の電解質異常 14 件（0.21%）などであった。（再審査終了時）

2) 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

3,602 例中 241 例（6.69%）に副作用が認められ、その主な症状は、高カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常 185 件（5.14%）、肝機能異常 53 件（1.47%）、過敏症状 11 件（0.31%）などであった。（再審査終了時）

3) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止

4,053 例中 48 例（1.18%）に副作用が認められ、その主な症状は、嘔気、嘔吐等の消化器症状 41 件（1.01%）、過敏症状 9 件（0.22%）などであった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

1) ショック、アナフィラキシー様症状

（血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.16% 再審査終了時以降の調査 3,870 例中 6 例¹⁾、肺炎、DIC：ともに頻度不明）

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、気管支喘息様発作、喘鳴、胸部不快、腹痛、嘔吐、発熱、冷汗、そう痒感、紅潮、発赤、しびれ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) 高カリウム血症

（肺炎：0.19%，DIC：4.53%，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.02% 再審査終了時）
高カリウム血症があらわれることがあるので、カリウム含有製剤（輸液等）、カリウム保持性利尿剤等を併用する場合には、特に観察を十分に行い、異常が認めら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。

なお、高カリウム血症の発現によって不整脈を誘発した例が報告されている。

3) 低ナトリウム血症

（DIC：0.47% 再審査終了時、肺炎、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：ともに頻度不明）
低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認めら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。

4) 血小板減少

（肺炎：0.04%，DIC：0.03%，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.02% 再審査終了時）
血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 白血球減少

（肺炎：0.13%，DIC：0.08% 再審査終了時、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：頻度不明）
白血球減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（肺炎：0.01%，DIC：0.28% 再審査終了時、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：頻度不明）

AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

続き

(3) その他の副作用

1) 肺炎の急性症状の改善

	頻度不明	0.1～1.0%未満	0.1%未満
皮膚		発疹 ^{注1)}	紅斑 ^{注1)} ，そう痒感 ^{注1)}
筋・骨格系	筋肉痛，関節痛		
消化管	食欲不振		下痢，悪心・嘔吐
肝臓・胆管系		AST (GOT) 上昇， ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇，総ビリルビン上昇
適用部位			血管炎（発赤又は疼痛を伴うものを含む）
白血球・網内系			好酸球増多
血小板・出血凝固			血小板増加
泌尿器系			BUN 上昇，クレアチニン上昇
その他	頭痛，全身けん怠感，胸痛		頭重感，発熱，胸部不快感

2) 汎発性血管内血液凝固症（DIC）

	頻度不明	0.1～1.0%未満	0.1%未満
皮膚	そう痒感 ^{注1)}	発疹 ^{注1)}	
筋・骨格系	筋肉痛		
消化管	下痢	悪心・嘔吐	
肝臓・胆管系		AST (GOT) 上昇， ALT (GPT) 上昇， Al-P 上昇，LDH 上昇， 総ビリルビン上昇	
代謝・栄養系			高尿酸血症
心拍数・リズム	動悸		
適用部位			血管炎（疼痛又は腫脹を伴うものを含む）
白血球・網内系	好酸球増多		
血小板・出血凝固	出血傾向 ^{注2)}		血小板増加
泌尿器系		BUN 上昇，クレアチニン上昇	
その他	胸部不快感		発熱

3) 出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止

	頻度不明	0.1～1.0%未満	0.1%未満
皮膚	紅斑 ^{注1)}	そう痒感 ^{注1)}	発疹 ^{注1)}
筋・骨格系			筋肉痛，関節痛
消化管	下痢	悪心・嘔吐，食欲不振	
肝臓・胆管系			AST (GOT) 上昇， ALT (GPT) 上昇
心拍数・リズム			動悸
白血球・網内系			好酸球増多
血小板・出血凝固	出血傾向 ^{注2)}		
その他	胸部不快感	全身けん怠感	頭痛，発熱，胸痛

注1)：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。

注2)：このような症状があらわれた場合には減量又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

①肺炎の急性症状の改善（承認時及び使用成績調査の合計）

調査施設数	1,564 施設
調査症例数	6,732 例
副作用発現症例数	117 例
副作用発現件数	145 件
副作用発現症例率	1.74 %
副作用の種類	発現件数 (%)
[皮膚・皮膚付属器官障害]	21例 (0.31)
発疹（皮疹）	14件 (0.21)
蕁麻疹*	3 (0.04)
紅斑性発疹（紅斑）	2 (0.03)
そう痒 （かゆみ、そう痒感）	4 (0.06)
[中枢・末梢神経系障害]	1例 (0.01)
感覚異常（蟻走感）*	1件 (0.01)
[視覚障害]	1例 (0.01)
硝子体障害（飛蚊症状）*	1件 (0.01)
[消化管障害]	8例 (0.12)
下痢	5件 (0.07)
腹痛（腹部不快感）*	1 (0.01)
血清アミラーゼ上昇	1 (0.01)
（高アミラーゼ血症）*	
嘔気*	2 (0.03)
[肝臓・胆管系障害]	42例 (0.62)
肝機能障害（肝障害、 肝機能障害、肝機能悪化）	27件 (0.40)
血清 AST（GOT）上昇	12 (0.18)
血清 ALT（GPT）上昇	10 (0.15)
黄疸	1 (0.01)
ビリルビン血症 （高ビリルビン血症、総ビ リルビン値上昇、直接ビリ ルビン値上昇）	5 (0.07)
[代謝・栄養障害]	16例 (0.24)
LDH 上昇	2件 (0.03)
高カリウム血症	13 (0.19)
高カルシウム血症 （血清カルシウム上昇）*	1 (0.01)
副作用の種類	発現件数 (%)
[心拍数、心リズム障害]	1 例
頻脈*	1 件
[血管（心臓外）障害]	8 例
静脈炎	5 件
血管痛	1 (0.01)
潮紅（発赤）	2 (0.03)
[呼吸器系障害]	1例 (0.01)
気管支痙攣 （気管支喘息）*	1件 (0.01)
[白血球・網内系障害]	11例 (0.16)
白血球減少	9件 (0.13)
好酸球増多	2 (0.03)
[血小板・出血凝血障害]	7例 (0.10)
血小板減少	3件 (0.04)
血小板血症 （血小板増加）	4 (0.06)
[泌尿器系障害]	3例 (0.04)
NPN 上昇 （クレアチニン上昇）	2件 (0.03)
BUN 上昇	2 (0.03)
[一般的全身障害]	5例 (0.07)
胸痛（胸部不快感）	1件 (0.01)
頭痛（頭重感）	1 (0.01)
悪寒（戦慄）*	2 (0.03)
発熱	2 (0.03)
CRP 陽性（CRP 上昇）*	1 (0.01)
[適用部位障害]	1例 (0.01)
注射部反応（発赤）	1件 (0.01)

*：添付文書に記載のない副作用

②汎発性血管内血液凝固症（DIC）（承認時及び使用成績調査の合計）

調査施設数	1,213 施設	副作用の種類	発現件数 (%)
調査症例数	3,602 例	[血管（心臓外）障害]	13 例 (0.36)
副作用発現症例数	241 例	静脈炎*	8 件 (0.03)
副作用発現件数	318 件	血管炎	6 (0.03)
副作用発現症例率	6.69 %	血管痛	1 (0.03)
副作用の種類	発現件数 (%)	[赤血球障害]	1 例 (0.03)
[皮膚・皮膚付属器官障害]	10 例 (0.28)	貧血*	1 件 (0.03)
発疹（皮疹，薬疹）	10 件 (0.28)	[白血球・網内系障害]	4 例 (0.11)
紅斑性発疹（紅皮症）*	1 (0.03)	白血球減少	3 件 (0.08)
[中枢・末梢神経系障害]	1 例 (0.03)	骨髓抑制*	1 (0.03)
昏迷（意識障害）*	1 件 (0.03)	[血小板・出血凝血障害]	3 例 (0.08)
[消化管障害]	4 例 (0.11)	凝固時間延長	1 件 (0.03)
嘔気（悪心）*	3 件 (0.08)	（APTT 異常延長）*	
嘔吐	2 (0.06)	血小板減少	1 (0.03)
吐血*	1 (0.03)	血小板血症	1 (0.03)
[肝臓・胆管系障害]	40 例 (1.11)	（血小板増加）	
肝機能異常	17 件 (0.47)	[泌尿器系障害]	14 例 (0.39)
（肝障害，肝機能障害）		尿細管障害	1 件 (0.03)
血清 AST（GOT）上昇	10 (0.28)	（尿細管性アシドーシス）*	
血清 ALT（GPT）上昇	10 (0.28)	多尿*	1 (0.03)
黄疸	10 (0.28)	NPN 上昇	4 (0.11)
ビリルビン血症	4 (0.11)	（血中クレアチニン上昇）	
（高ビリルビン血症，ビリルビン値上昇）		BUN 上昇	5 (0.14)
トランスアミナーゼ上昇*	1 (0.03)	腎機能異常	6 (0.17)
γ-GTP 上昇	1 (0.03)	（腎障害，腎機能障害）*	
[代謝・栄養障害]	171 例 (4.75)	蛋白尿*	1 (0.03)
高カリウム血症	163 件 (4.53)	[一般的全身障害]	2 例 (0.06)
（血清カリウム上昇）		発熱	1 件 (0.03)
低ナトリウム血症	17 (0.47)	循環動態の不安定*	1 (0.03)
低クロール血症*	1 (0.03)	[適用部位障害]	3 例 (0.08)
低カリウム血症*	2 (0.06)	注射部腫脹	1 件 (0.03)
高尿酸血症	1 (0.03)	注射部疼痛	1 (0.03)
高血糖*	3 (0.08)	注射部壊死*	1 (0.03)
低蛋白血症*	1 (0.03)		
コリンエステラーゼ低下*	1 (0.03)		
Al-P 上昇	4 (0.11)		
アシドーシス（代謝性）*	1 (0.03)		
LDH 上昇	4 (0.11)		
電解質異常*	2 (0.06)		
[内分泌障害]	1 例 (0.03)		
抗利尿ホルモン分泌不適合症候群	1 件 (0.03)		
（ADH 分泌不適合症候群）*			

*：添付文書に記載のない副作用

③出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止
(承認時及び使用成績調査の合計)

調査施設数	758施設
調査症例数	4,053例
副作用発現症例数	48例
副作用発現件数	87件
副作用発現症例率	1.18%
副作用の種類	発現件数 (%)
[皮膚・皮膚付属器官障害]	8例 (0.20)
発疹 (皮疹)	2件 (0.05)
蕁麻疹*	1 (0.02)
そう痒 (そう痒感, 全身そう痒 (感))	6 (0.15)
[筋・骨格系障害]	3例 (0.07)
筋 (肉) 痛	2件 (0.05)
関節痛	1 (0.02)
[中枢・末梢神経系障害]	2例 (0.05)
知覚減退 (しびれ) *	2件 (0.05)
[自律神経系障害]	1例 (0.02)
多汗 (冷汗) *	1件 (0.02)
[聴覚・前庭障害]	1例 (0.02)
耳鳴*	1件 (0.02)
[消化管障害]	28例 (0.69)
腹痛 (胸腹部不快感, 胃部不快感)	5件 (0.12)
気分不快*	3 (0.07)
嘔気 (悪心)	16 (0.39)
嘔吐	11 (0.27)
食欲不振	6 (0.15)
[肝臓・胆管系障害]	5例 (0.12)
肝機能異常 (肝障害, 肝機能障害)	3件 (0.07)
血清 AST (GOT) 上昇	2 (0.05)
血清 ALT (GPT) 上昇	2 (0.05)
[代謝・栄養障害]	1例 (0.02)
高カリウム血症	1件 (0.02)

副作用の種類	発現件数 (%)
[血管 (心臓外) 障害]	3例 (0.07)
高血圧 (血圧上昇) *	1件 (0.02)
低血圧 (血圧低下) *	2 (0.05)
[心拍数・心リズム障害]	1例 (0.02)
心悸亢進 (動悸)	1件 (0.02)
[呼吸器系障害]	2例 (0.05)
呼吸困難*	1件 (0.02)
肺炎 (間質性肺炎) *	1 (0.02)
[赤血球障害]	1例 (0.02)
貧血 (ヘモグロビン減少) *	1件 (0.02)
[白血球・網内系障害]	1例 (0.02)
好酸球増多	1件 (0.02)
[血小板・出血凝血障害]	2例 (0.05)
凝固時間延長*	1件 (0.02)
血小板減少	1 (0.02)
[一般的全身障害]	10例 (0.25)
発熱	3件 (0.07)
けん怠 (感) (全身けん怠感)	5 (0.12)
頭痛	2 (0.05)
胸痛 (胸苦)	2 (0.05)

* : 添付文書に記載のない副作用

(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

①患者背景別副作用発現状況一覧表

対象疾患：膵炎の急性症状

要 因		症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率 (%)
総 症 例		6,086	98	1.61
性 別	男	3,655	63	1.72
	女	2,414	35	1.45
	不明又は未記載	17	0	0.00
年 齢	15 歳未満	28	1	3.57
	15～19 歳	77	3	3.90
	20～29 歳	247	6	2.43
	30～39 歳	493	10	2.03
	40～49 歳	935	18	1.93
	50～59 歳	1,303	23	1.77
	60～69 歳	1,440	22	1.53
	70 歳以上	1,501	14	0.93
	不明又は未記載	62	1	1.61
使用理由 (合併症無)	急性膵炎	748	17	2.27
	慢性膵炎の急性増悪	430	8	1.86
	術後の急性膵炎	1,350	14	1.04
	膵管造影後の急性膵炎	436	4	0.92
	外傷性膵炎	33	2	6.06
	その他	285	7	2.46
	不明又は未記載	10	0	0.00
重症度	軽症	2,373	31	1.31
	中等度	2,656	49	1.84
	重症	758	17	2.24
	判定不能	177	7	3.95
	不明又は未記載	122	3	2.46
1 日投与量	10mg 以下	430	6	1.40
	11～20mg 以下	2,951	41	1.39
	21～30mg 以下	636	13	2.04
	31～40mg 以下	1,380	18	1.30
	40mg を超える	655	20	3.05
	不明又は未記載	34	0	0.00
使用期間	～4 日以内	6,080	49	0.81
	5～7 日以内	4,687	16	0.34
	8～10 日以内	3,308	9	0.27
	11～14 日以内	2,364	10	0.42
	15～20 日以内	1,623	5	0.31
	21 日以上	962	7	0.73
	不明又は未記載	6	2	33.33
併用療法の内訳	手術施行	799	20	2.50
	絶飲絶食	2,493	50	2.01
	胃液吸引	911	15	1.65
	その他	451	10	2.22

②患者背景別副作用発現状況一覧表

対象疾患：汎発性血管内血液凝固症

要 因		症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率 (%)
総 症 例		3,345	223	6.67
性 別	男	1,933	145	7.50
	女	1,402	77	5.49
	不明又は未記載	10	1	10.00
年 齢	19 歳以下	123	4	3.25
	20～29 歳	128	7	5.47
	30～39 歳	153	6	3.92
	40～49 歳	299	25	8.36
	50～59 歳	584	33	5.65
	60～69 歳	876	65	7.42
	70～79 歳	763	49	6.42
	80 歳以上	413	34	8.23
	不明又は未記載	6	0	0.00
体 重	30kg 未満	72	4	5.56
	30～39.9kg	254	18	7.09
	40～49.9kg	917	55	6.00
	50～59.9kg	1,001	74	7.39
	60～69.9kg	592	35	5.91
	70～79.9kg	131	11	8.40
	80kg 以上	27	0	0.00
	不明又は未記載	351	26	7.41
基礎疾患	悪性腫瘍	1,306	69	5.28
	APL	35	8	22.86
	APL 以外の白血病	232	39	16.81
	感染症	1,015	77	7.59
	肝疾患	429	19	4.43
	外傷	150	10	6.67
	熱傷	22	2	9.09
	常位胎盤早期剥離	31	0	0.00
	羊水栓塞症	1	0	0.00
	ショック	270	19	7.04
	血管病変	194	13	6.70
	その他	749	44	5.87
	不明又は未記載	17	0	0.00
単位投与量	0.05mg/kg/hr 以下	168	8	4.76
	0.06～0.10mg/kg/hr	937	68	7.26
	0.11～0.15mg/kg/hr	967	60	6.20
	0.16～0.20mg/kg/hr	521	42	8.06
	0.21～0.25mg/kg/hr	158	16	10.13
	0.26mg/kg/hr 以上	243	5	2.06
	不明又は未記載	351	24	6.84
重症度	軽症	101	4	3.96
	中等度	668	44	6.59
	重症	2,556	175	6.85
	不明又は未記載	20	0	0.00

③患者背景別副作用発現状況一覧表

対象疾患：出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止

要 因		症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率 (%)
症 例 数		3,707	19	0.51
性 別	男	2,213	11	0.50
	女	1,488	8	0.54
	不明又は未記載	6	0	0.00
年 齢	19 歳以下	51	2	3.92
	20～29 歳	101	0	0.00
	30～39 歳	307	1	0.33
	40～49 歳	660	5	0.76
	50～59 歳	959	3	0.31
	60～69 歳	929	3	0.32
	70～79 歳	562	4	0.71
	80 歳以上	130	1	0.77
	不明又は未記載	8	0	0.00
体 重	30kg 未満	27	0	0.00
	30～39.9kg	389	6	1.54
	40～49.9kg	1,232	4	0.32
	50～59.9kg	1,141	4	0.35
	60～69.9kg	442	2	0.45
	70～79.9kg	78	1	1.28
	80kg 以上	22	0	0.00
	不明又は未記載	376	2	0.53
使用理由	脳出血	164	1	0.61
	眼底出血	386	2	0.52
	消化管出血	1,037	3	0.29
	DIC	215	4	1.86
	止血困難	218	2	0.92
	術後	1,254	3	0.24
	その他	788	4	0.51
	不明又は未記載	10	0	0.00
血液浄化法の種類	血液透析法	3,386	14	0.41
	血液濾過法	71	0	0.00
	血液濾過透析法	58	0	0.00
	プラズマフェレーシス	147	5	3.40
	その他	56	0	0.00
	不明又は未記載	1	0	0.00
単位投与量	20mg/hr 未満	194	0	0.00
	20～30mg/hr 未満	898	7	0.78
	30～40mg/hr 未満	1,266	5	0.39
	40～50mg/hr 未満	1,048	6	0.57
	50～60mg/hr 未満	263	1	0.38
	60mg/hr 以上	35	0	0.00
	不明又は未記載	3	0	0.00

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1)**禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2)**重要な基本的注意**：①**ショック，アナフィラキシー様症状**があらわれることがあるので，本剤に対するアレルギー歴について十分な問診を行うこと。また，本剤の投与に際しては予めショック発現時に救急処置をとれるよう準備をするとともに観察を十分に行い，**これらの症状**があらわれた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと〔「重大な副作用」の項参照〕。②本剤に対し**過敏症**があらわれることがある。
- 3)**重大な副作用**：ショック，アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，意識障害，呼吸困難，気管支喘息様発作，喘鳴，胸部不快，腹痛，嘔吐，発熱，冷汗，そう痒感，紅潮，発赤，しびれ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。
- 4)**その他の副作用**：皮膚症状（発疹，紅斑，そう痒感）などの症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9.高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1)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。
〔動物実験で大量投与により，胎児死亡率の増加（ラット，ウサギ）および体重増加抑制（ラット），分娩率の低下（ラット）が報告されている。〕
- (2)投与中は授乳を避けさせること。
〔動物実験（ラット）で，母乳中への代謝物の移行が認められている。〕

11.小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与¹³⁾

該当しない

<参考>

血液体外循環時の血液凝固防止の際，120 又は 150mg/hr と大量に使用された時，耳鳴，しびれ及び呼吸困難の症状がみられた。

14.適用上の注意

(1)調製時の注意

- 1)必ず 5%ブドウ糖注射液又は注射用水をバイアルに加え、完全に溶解した後使用すること。
- 2)溶解時には、バイアルのゴム栓の中心に注射針を刺入すること。なお、18 ゲージ以上の太い注射針及び両頭針を使用する場合には、ゴム栓又はその一部がバイアル内に脱落することがあるので、特に注意すること。
- 3)白濁あるいは結晶が析出する場合があるので、生理食塩液又は無機塩類を含有する溶液をバイアルに直接加えないこと。

(2)調製後の注意

溶解後は、速やかに使用すること。

(3)投与時の注意

1)投与量

本剤の血液体外循環時の使用にあたっては、出血の状況、体外循環路内の残血・凝血及び全血凝固時間等を考慮して、適宜用量を調節すること。

2)投与速度

本剤を静脈内又は体外循環路内へ急速に注入することは避けること。

3)透析器

本剤は、AN69[®]（ポリアクリロニトリル）膜への吸着性が高いので、本剤の使用を避けること。

4)投与時

静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症又はそれに伴う壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。

15.その他の注意

該当しない

16.その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用について、主として最高用量 3mg/kg の静脈内投与により検討した。その結果、一般症状観察、呼吸・循環器系に関しては、最高用量以下から変化が発現したが、それらの変化は、軽度かつ一過性であった。また、それ以外の項目で観察された変化は、最高用量群の変化であった。したがって本品は問題となる一般薬理作用を示さなかった。³⁶⁾

1) 中枢神経系に対する作用

3～10mg/kg（静脈内投与）では軽度の呼吸不整及び鎮静をもたらした（マウス、ラット）。0.3～3mg/kg（静脈内投与）で流涎及び嘔吐を軽度発現させた（イヌ）。しかし、以上の変化は投与後一過性のものであった。

2) 末梢神経系に対する作用

唾液分泌を 1mg/kg（静脈内投与）以上で一過性に、胆汁流出量を 0.3～3mg/kg（静脈内投与）で軽度増加させた（イヌ）。また、10mg/kg では胃液量を減少させた（ラット）。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

0.3～1mg/kg（静脈内投与）で呼吸数の増加、血圧の上昇後低下、心拍数の増加及び心機能の亢進作用を軽度を示したが、3mg/kg では血圧の一過性上昇後低下、心拍数の減少及び心機能の抑制が認められた（イヌ）。

4) 平滑筋に対する作用

モルモット輸精管を除き各種摘出平滑筋臓器に対し、 10^{-4} ～ 10^{-3} M で軽度の収縮が認められた。気管平滑筋に対しては 0.1mg/kg（動脈内投与）以上で弛緩作用を示し、0.1mg/kg（静脈内投与）以上で主として胃・十二指腸の運動を亢進させた（イヌ）。しかし、マウスの消化管輸送能に全く影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

		LD ₅₀ (mg/kg)			
投与経路	動物	マウス		ラット	
	性	♂	♀	♂	♀
経口		4,600	5,190	3,050	2,750
皮下		6,180	5,650	9,200	9,750
腹腔内		269	350	162	150
静脈内		24.4	31.1	16.4	17.0

Litchfield-Wilcoxon 法

(2) 反復投与毒性試験^{38) ~42)}

イヌに 0.1, 0.5, 2.5, 12.5mg/kg/日を 30 日間静脈内投与, 0.5, 3.5, 24.5mg/kg/日を 30 日間点滴静脈内投与及びラットに 2.2, 6.6, 20.0, 60.0mg/kg/日を 35 日間腹腔内投与した結果, 投与局所の刺激性以外特記すべき変化は認められなかった。

イヌに 0.125, 1.25, 7.0mg/kg/日を 180 日間静脈内投与及びラットに 1.3, 3.2, 8.0, 20.0mg/kg/日を 180 日間腹腔内投与した結果, 投与局所の刺激性以外特記すべき変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁴³⁾

1.0, 3.5, 12.0mg/kg/日をラットに妊娠前から妊娠初期にかけて腹腔内投与した試験において, 雌雄動物の生殖機能及び胎仔への影響は認められなかった。

2) 胎児器官形成期投与試験^{44), 45)}

1.0, 4.0, 16.0mg/kg/日をラットに妊娠 7 日から 17 日にかけて腹腔内投与及び 1.0, 2.0, 4.0mg/kg/日をウサギに妊娠 6 日から 18 日にかけて静脈内投与した試験において, 最高用量における軽度の胎仔死亡率の増加, 胎仔体重の減少が認められたが, 母獣の妊娠, 分娩及び次世代動物の形態的, 機能的発達への影響は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験⁴⁶⁾

1.0, 3.5, 12.0mg/kg/日をラットに周産期及び授乳期に腹腔内投与した試験では最高用量において分娩率の軽度の低下が認められた以外, 母獣及び次世代動物への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴⁷⁾

皮下及び筋肉内投与において免疫原性獲得を示唆する所見が認められたが, 静注感作においては能動性皮膚アナフィラキシー反応, 受動性皮膚アナフィラキシー反応及び受身赤血球凝集反応は, いずれも陰性であった (モルモット, ウサギ, マウス)。

2) 変異原性⁴⁸⁾

本品及び本品の代謝産物であるアミジノナフトール並びに *p*-グアニジノ安息香酸について, 復帰変異試験及びヒトリンパ球による染色体異常試験の結果, 突然変異原性及び染色体異常誘発能は認められなかった。

3) 溶血性⁴⁹⁾

0.25mg/mL の濃度で溶血は認められなかった。

4) 組織障害性⁵⁰⁾

ラット後肢浅背側中足静脈内に本品 2mg/kg 及び 4mg/kg/日を 1 日 1 回, 14 日間投与した場合, 投与部位の病理組織学的検査では, 組織障害性が注射用蒸留水より強かった。また投与可能日数は, 本品と対照群との間に差は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	注射用フサン 10 注射用フサン 50	劇薬, 処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
有効成分	ナファモスタットメシル酸塩	劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 直接の容器, 外箱に表示 (3 年)

3. 貯法・保存条件

遮光

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

(「Ⅷ - 14. 適用上の注意」の項参照)

(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

(「Ⅷ - 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

注射用フサン 10 : 10 バイアル

注射用フサン 50 : 10 バイアル

7. 容器の材質

容器 : ガラス

中栓 : ブチルゴム

キャップ : ポリプロピレン

内キャップ : アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : コアヒビター, ブイペル, ナオタミン 他

同 効 薬 : 脾炎の急性症状の改善 : ガベキサートメシル酸塩, カモスタットメシル酸塩,
ウリナスタチン

DIC : ガベキサートメシル酸塩, ヘパリン製剤, 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ,
ダナパロイドナトリウム, トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)

血液体外循環時の凝固防止 : ヘパリン製剤, アルガトロバン

9. 国際誕生年月日

1986 年 10 月 1 日 (国内開発)

10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
注射用フサン 10	2001 年 9 月 12 日	21300AMZ00720000
注射用フサン 50	1989 年 3 月 31 日	20100AMZ00206000

注射用フサン（旧販売名）としての承認年月日：1986 年 4 月 30 日

（薬価収載名変更により 2002 年 7 月承認取下げ）

11.薬価基準収載年月日

販売名	薬価収載年月日	発売年月
注射用フサン 10	2002 年 7 月 5 日	2002 年 7 月
注射用フサン 50	1989 年 5 月 26 日	1989 年 6 月

注射用フサン（旧販売名）としての薬価収載年月日：1986 年 6 月 19 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

効能・効果追加：1989 年 3 月 31 日

汎発性血管内血液凝固症（DIC），

出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止

13.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**(1)肺炎の急性症状の改善**

再審査結果通知年月日：1993 年 9 月 8 日

(2)DIC 及び血液体外循環時の凝固防止

再審査結果通知年月日：1994 年 9 月 8 日

14.再審査期間**(1)肺炎の急性症状の改善**

1986 年 4 月 30 日～1991 年 4 月 29 日（終了）

(2)DIC 及び血液体外循環時の凝固防止

1989 年 3 月 31 日～1993 年 3 月 30 日（終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT(9)番号
注射用フサン 10	3999407D1181	640463088	108941702
注射用フサン 50	3999407D2021	643990104	108942402

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1.引用文献

- 1) 本多博子 他 : 注射用フサン 10, 50 市販後調査 (2003-2007) の結果報告
日医工株式会社社内資料
- 2) 竹内 正 他 : 急性膵炎に対する合成蛋白分解酵素阻害剤 FUT-175 の臨床効果
クリニカ 11(8)582-590, 1984
- 3) 竹内 正 他 : FUT-175 (メシル酸ナファムスタット) の膵炎に対する臨床効果
-多施設二重盲検法によるメシル酸ガベキサートとの比較-
消化器科 1(2)255-270, 1984
- 4) 柴田 昭 他 : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する FUT-175 (メシル酸ナファモ
スタット) の臨床効果
-多施設後期臨床第二相試験-
臨床と研究 64(6)1887-1900, 1987
- 5) 柴田 昭 他 : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する FUT-175 注 (メシル酸ナファ
モスタット) の治療効果
-多施設比較臨床試験による検討-
臨床と研究 65(3)921-940, 1988
- 6) 池井 聡 他 : 外科領域における DIC および DIC 準備状態に対する FUT-175 の臨床評価
臨床と研究 65(9)3021-3028, 1988
- 7) 真木正博 他 : 産科領域の DIC に対する FUT-175 の多施設臨床治療成績
臨床婦人科産科 42(11)1041-1051, 1988
- 8) 越川昭三 他 : FUT-175 の血液透析用局所抗凝固薬としての臨床評価
-多施設共同研究-
日本透析療法学会雑誌 20(12)951-963, 1987
- 9) 越川昭三 他 : 出血性合併症を有する血液透析患者に対する透析用局所抗凝固薬 FUT-175
の臨床評価
-ヘパリンを対照とした多施設比較臨床試験-
臨床評価 16(1)81-113, 1988
- 10) 衣笠えり子 他 : 血漿交換療法用局所抗凝固薬としての FUT-175 の有用性
-High bleeding risk 症例における検討-
腎と透析 24(4)683-690, 1988
- 11) 安部 英 他 : FUT-175 の臨床第一相試験
-単一用量および多重用量試験-
薬理と治療 12(11)4941-4964, 1984
- 12) 柴田 昭 他 : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) に対する FUT-175 の治療効果
-初期臨床第二相試験-
未公表社内資料
- 13) 越川昭三 他 : 合成蛋白分解酵素阻害剤 FUT-175 の血液透析への応用
-多施設共同試験-
薬理と治療 16(1)153-170, 1988
- 14) 猪 好孝 他 : Nafamostat mesilate と各種セリン蛋白分解酵素阻害剤の In vitro における
作用の比較研究
日薬理誌 88,449-455, 1986
- 15) Hitomi,Y. et al : Inhibitory Effect of a New Synthetic Protease Inhibitor (FUT-175) on the
Coagulation System
Haemostasis,15(3)164-168, 1985

- 16) Fujii,S.et al : New Synthetic Inhibitors of C1 $\bar{r}$, C1 Esterase, Thrombin, Plasmin, Kallikrein and Trypsin
Biochim. Biophys. Acta, 661, 342–345, 1981
- 17) 高橋芳右 他 : メシル酸ナファモスタット (FUT-175), メシル酸ガベキサート (FOY) およびヘパリンの抗凝固・抗線溶作用の比較検討
臨床と研究 65(11)3503–3510, 1988
- 18) Iwaki,M.et al : Pharmacological Studies of FUT-175, Nafamostat Mesilate V. Effects on the Pancreatic Enzymes and Experimental Acute Pancreatitis in Rats
Japan. J. Pharmacol., 41, 155–162, 1986
- 19) Aoyama,T.et al : Pharmacological Studies of FUT-175, Nafamostat Mesilate I. Inhibition of Protease Activity in in Vitro and in Vivo Experiments
Japan. J. Pharmacol., 35, 203–227, 1984
- 20) Uchiba,M.et al : Effect of nafamostat mesilate (NM), a synthetic protease inhibitor, on the extrinsic pathway of coagulation
DIC : Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation. G. Müller-Berghaus et al., editors, P243–251, 1993
- 21) 越山良子 他 : FUT-175 (nafamostat mesilate) の血液凝固系に対する作用
—アンチトロンビンⅢとの相互作用について—
医薬の門 32(6)532–537, 1992
- 22) 岩城正廣 他 : FUT-175 (nafamostat mesilate) の薬理学的研究
Ⅱ. 実験的急性膵炎に対する作用
日薬理誌 84, 363–372, 1984
- 23) 越山良子 他 : FUT-175 (nafamostat mesilate) の薬理学的研究
Ⅳ. 血液凝固系, 血小板, 線溶系に対する作用
日薬理誌 84, 417–428, 1984
- 24) 児島弘臣 他 : 短時間作用性透析用抗凝固薬の評価
—凝固時間測定法の問題点—
日本透析療法学会雑誌 21(7)621–627, 1988
- 25) 吉川敏一 他 : 蛋白分解酵素阻害薬 FUT-175 による血小板凝集およびエンドトキシン DIC の阻止効果
麻酔 33(4)397–402, 1984
- 26) 越山良子 他 : FUT-175 (nafamostat mesilate) の血液凝固および実験的汎発性血管内血液凝固症 (DIC) に対する作用
日薬理誌 90, 313–320, 1987
- 27) 伝野隆一 他 : 実験的 DIC と蛋白分解酵素阻害薬
麻酔 33(2)125–130, 1984
- 28) 秋沢忠男 他 : 血液透析における透析用抗凝固薬 FUT-175 およびその代謝物の動態
腎と透析 26(5)947–953, 1989
- 29) 上原総一郎 他 : 膵炎のカリクレインーキニン系の変動
炎症 3(4)590–592, 1983
- 30) 高橋芳右 他 : DIC 症例における Nafamostat mesilate 投与時の血液中濃度および尿中排泄
未公表社内資料
- 31) 澁谷正興 他 : FUT-175 の血清蛋白との結合性に関する研究
基礎と臨床 18(11)5725–5731, 1984

- 32) 南保俊雄 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の生体内動態に関する研究 (第 1 報)
—¹⁴C-FUT-175 静脈内投与時のラットにおける血中濃度, 分布, 代謝および排泄—
基礎と臨床 18(8)3971—3992, 1984
- 33) 南保俊雄 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の生体内動態に関する研究 (第 2 報)
—¹⁴C-FUT-175 静脈内投与時のイヌにおける血中濃度, 代謝および排泄—
基礎と臨床 18(8)3993—4002, 1984
- 34) 澁谷正興 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の生体内動態に関する研究 (第 4 報)
—ラットおよびイヌにおける代謝物—
基礎と臨床 18(8)4023—4034, 1984
- 35) 稀代春恵 他 : FUT-175 の加水分解物, p-グアニジノ安息香酸及びアミジノナフトールの各
種蛋白分解酵素に対する阻害活性
未公表社内資料
- 36) 藤田允信 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の一般薬理作用
基礎と臨床 18(8)3708—3730, 1984
- 37) 佐藤和一 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験
基礎と臨床 18(8)3731—3738, 1984
- 38) 佐藤喜代隆 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) のイヌ静脈内投与による 30 日間亜急性毒
性試験および 30 日間回復試験
基礎と臨床 18(8)3771—3804, 1984
- 39) 野村 博 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) のイヌ点滴静脈内投与による 30 日間亜急
性毒性試験
基礎と臨床 18(8)3829—3847, 1984
- 40) 石村勝正 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) のラット腹腔内投与による 35 日間亜急性
毒性試験および回復試験
基礎と臨床 18(8)3739—3768, 1984
- 41) 石村勝正 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) のラット腹腔内投与による 180 日間慢性
毒性試験および回復試験
基礎と臨床 18(8)3849—3874, 1984
- 42) 田内清憲 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) のイヌ静脈内投与による 180 日間慢性毒
性試験および回復試験
基礎と臨床 18(8)3878—3898, 1984
- 43) 田内清憲 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の生殖試験 (第 1 報)
—ラットにおける妊娠前および妊娠初期腹腔内投与試験—
基礎と臨床 18(8)3901—3911, 1984
- 44) 田内清憲 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の生殖試験 (第 2 報)
—ラットにおける器官形成期腹腔内投与試験—
基礎と臨床 18(8)3912—3925, 1984
- 45) 長谷川徳雄 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の生殖試験 (第 4 報)
—ウサギにおける器官形成期静脈内投与試験—
基礎と臨床 18(8)3937—3942, 1984
- 46) 田内清憲 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の生殖試験 (第 3 報)
—ラットにおける周産期および授乳期腹腔内投与試験—
基礎と臨床 18(8)3927—3936, 1984
- 47) 猪 好孝 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の抗原性試験
基礎と臨床 18(8)3953—3962, 1984

- 48) 坂本京子 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) の変異原性試験
基礎と臨床 18(8)3963－3969, 1984
- 49) 猪 好孝 他 : Futhan の人赤血球膜抵抗に対する作用
未公表社内資料
- 50) 佐藤和一 他 : FUT-175 (Nafamstat mesilate) のラット静脈内投与による局所障害性試験
未公表社内資料

2.その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	大韓民国			
販売名	FUTHAN 10 INJ., FUTHAN 50 INJ.			
会社名	SK Chemicals			
発売年	2005.2			
剤形	注射剤			
含量	10mg バイアル, 50mg バイアル			
効能又は効果, 用法及び用量	Indications/Dosage and Administration			
		Indications	Dosage and administration	
	FUTHAN 10 INJ.	Improvement of acute symptoms due to pancreatitis (acute pancreatitis, acute exacerbation of chronic pancreatitis, post-operative acute pancreatitis, acute pancreatitis after pancreatography, traumatic pancreatitis)	As a rule, 10 mg a time as nafamostat mesilate is dissolved in 500mL of 5% glucose solution and intravenously drip-infused in about 2 hours once or twice per day. The dose may be adjusted adequately according to the patient's symptoms.	
		FUTHAN 50 INJ.	Disseminated intravascular coagulation (DIC)	As a rule, the daily dose is dissolved in 1,000mL of 5% glucose solution and 0.06 to 0.20 mg/kg/hr as nafamostat mesilate is continuously drip-infused intravenously in 24 hours.
			Prevention of blood coagulation perfused during extracorporeal blood circulation in patients with hemorrhagic lesions or bleeding tendencies. (Hemodialysis and Plasmapheresis)	As a rule, the blood circuit is washed and filled with a solution of 20 mg nafamostat mesilate dissolved in 500mL of physiological saline solution prior to initiation of extracorporeal circulation and 20 to 50 mg/hr as nafamostat mesilate dissolved in 5% glucose solution is continuously infused via anticoagulant infusion line after initiation of extracorporeal circulation. The dose may be adjusted adequately according to the patient's symptoms.

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし