

* * 2019年4月改訂(第9版、承継に伴う改訂)

* 2019年1月改訂

貯 法：遮光

使用期限：直接の容器、外箱に表示(3年)

日本標準商品分類番号

873999

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.

劇薬
 処方箋医薬品^{注)}

ナファモスタットメシル酸塩(Nafamostat Mesilate)製剤

	注射用フサン10	注射用フサン50
承認番号	21300AMZ00720000	20100AMZ00206000
薬価収載	2002年7月	1989年5月
販売開始	2002年7月	1989年6月
再審査結果	1993年9月 ^{注)}	1994年9月

注)但し注射用フサンとして1986年10月販売開始

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【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

【組成・性状】

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	1 mg 適量	5 mg 適量
剤形		注射剤	注射剤
色		白色	白色
pH		本剤1バイアルを水10mLに溶解した液のpHは3.5~4.0である。	本剤1バイアルを水50mLに溶解した液のpHは3.5~4.0である。
浸透圧		本剤1バイアルを5%ブドウ糖注射液500mLに溶解した時の浸透圧比は約1である(生理食塩液に対する比)。	本剤1バイアルを5%ブドウ糖注射液4mLに溶解した時の浸透圧比は約2である(生理食塩液に対する比)。

【効能又は効果、用法及び用量】

	効能又は効果	用法及び用量
注 射	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。
フ サ ン 5 0	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。
サ ン 1 0	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(血液透析及びプラズマフェレーシス)	通常、体外循環開始に先立ち、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。

【注射液の調製法】

本剤の使用にあたっては以下の手順で注射液を調製すること。

- 膵炎の急性症状の改善に使用する場合
 - 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。
 - 溶解した液を5%ブドウ糖注射液に混和する。
- 汎発性血管内血液凝固症(DIC)に使用する場合
 - 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。
 - 溶解した液を5%ブドウ糖注射液に混和する。
- 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に使用する場合
 - 血液回路内の洗浄・充てん
 - 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。
 - 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。
 - 体外循環時
 - 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。
 - 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。
- 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。

【使用上の注意】

- 重要な基本的注意
 - 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〕。
 - 本剤に対し過敏症があらわれることがある。
 - 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。
 - 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。

2. 副作用

(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)

(4)重大な副作用

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⁾、膵炎、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

(膵炎：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、膵炎、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

(膵炎：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

(膵炎：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(膵炎：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。

(5)その他の副作用

1) 膵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 倦怠感、 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、 AI-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	全身倦怠感	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。

3. 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。

4. 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。〕

5. 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。

6. 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{2)~4)}

(1)健康成人男子に本剤の10、20mg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、61.5ng/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。

(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、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、体内血中濃度は約300ng/mLであった。

2. 尿中排泄^{3),4)}

(1)健康成人男子に本剤の20、40mgを点滴静注したとき、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。

(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. 血液透析連続使用時の代謝物濃度²⁾

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く、ヘパリン透析に変更後急速に低下した。

4. 動物における分布、代謝、排泄(参考)

(1)分布⁵⁾

¹⁴Cナファモスタットメシル酸塩1mg/kgをラットに静脈内投与したとき、未変化体の濃度は腎、肝、肺、脾の順であり、これらはいずれも血液中の濃度より高く、かつ投与後4時間まで肝を除く臓器に存在が認められた。また、¹⁴C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濃度で0.95nmol/mL以下であった。

(2)代謝^{5)~7)}

本品は主として、血液及び肝で加水分解を受け、構成成分である6-アミジノ-2-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)。

(3)腎不全モデルにおける排泄⁸⁾

実験的に作成した腎不全ラットに、¹⁴Cナファモスタットメシル酸塩1mg/kgを静脈内投与した結果、胆汁排泄を含む消化管への排泄が亢進することが認められた。

【臨床成績】^{9)~17)}

	改善率又は有効率% (改善又は有効以上例数/症例数)
肺炎の急性症状の改善	85.5% (461/539)
汎発性血管内血液凝固症(DIC)	61.8% (134/217)
血液体外循環時の血液凝固防止	96.3% (207/215)

【薬効薬理】

1. 酵素阻害作用^{18)~25)}

本品はトロンビン、活性型凝固因子(XIIa、Xa、VIIa)、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。

トロンビンに対する阻害作用は、ATIIIを介さずに発現する。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*)。

2. 実験的急性肺炎に対する作用^{23),26)}

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

3. 血液凝固時間延長作用^{22),27),28)}

本品は各種凝固時間(APTT、PT、TT、LWCT、CCT)を延長させる(*in vitro*)。

4. 血小板凝集抑制作用²⁷⁾

本品はトロンビン、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*)。

5. 実験的DICに対する作用^{29)~31)}

本品は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)。

6. 体外循環路内の抗凝固作用^{2),17),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路内にほぼ局限して認められた(ヒト)。

7. カリクレイン-キニン系に対する作用^{19),32)}

本品は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)。

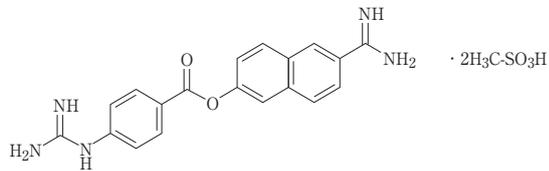
本剤を肺炎患者に投与した結果、カリクレインの活性化に基づく総キニンノゲン量の減少が改善された。

8. 補体系に対する作用¹⁹⁾

本品は補体溶血反応を抑制する(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



分子式：C₁₉H₁₇N₅O₂ · 2CH₄O₃S(539.58)

一般名：ナファモスタット メシル酸塩(Nafamostat Mesilate:JAN)

化学名：6-Amidinonaphthalen-2-yl 4-guanidinobenzoate bis(methanesulfonate)

融点：約262℃(分解)

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は0.01mol/L塩酸試液に溶ける。

*【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

【主要文献】

- 1)本多博子ほか：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)秋沢忠男ほか：腎と透析, **26**(5), 947(1989)
- 3)安部 英ほか：薬理と治療, **12**(11), 4941(1984)
- 4)高橋芳右ほか：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(日医工株式会社 社内資料)
- 5)南保俊雄ほか：基礎と臨床, **18**(8), 3971(1984)
- 6)南保俊雄ほか：基礎と臨床, **18**(8), 3993(1984)
- 7)渋谷正興ほか：基礎と臨床, **18**(8), 4023(1984)
- 8)渋谷正興：腎不全ラットにおけるFUT-175の排泄(日医工株式会社 社内資料)
- 9)竹内 正ほか：消化器科, **1**(2), 255(1984)
- 10)竹内 正ほか：クリニカ, **11**(8), 582(1984)
- 11)柴田 昭ほか：臨床と研究, **64**(6), 1887(1987)
- 12)柴田 昭ほか：臨床と研究, **65**(3), 921(1988)
- 13)池井 聡ほか：臨床と研究, **65**(9), 3021(1988)
- 14)真木正博ほか：臨床婦人科産科, **42**(11), 1041(1988)
- 15)越川昭三ほか：臨床評価, **16**(1), 81(1988)
- 16)越川昭三ほか：日本透析療法学会雑誌, **20**(12), 951(1987)
- 17)衣笠えり子ほか：腎と透析, **24**(4), 683(1988)
- 18)藤井節郎ほか：Biochim.Biophys. Acta, **661**, 342(1981)
- 19)青山卓夫ほか：Japan.J.Pharmacol., **35**(3), 203(1984)
- 20)猪 好孝ほか：日本薬理学雑誌, **88**(6), 449(1986)
- 21)人見裕司ほか：Haemostasis, **15**(3), 164(1985)
- 22)高橋芳右ほか：臨床と研究, **65**(11), 3503(1988)
- 23)岩城正廣ほか：Japan.J.Pharmacol., **41**(2), 155(1986)
- 24)越山良子ほか：医薬の門, **32**(6), 532(1992)
- 25)内場光浩ほか：DIC: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation. G.Müller-Berghaus et al. editors, P.243(1993)
- 26)岩城正廣ほか：日本薬理学雑誌, **84**(4), 363(1984)
- 27)越山良子ほか：日本薬理学雑誌, **84**(5), 417(1984)
- 28)児島弘臣ほか：日本透析療法学会雑誌, **21**(7), 621(1988)
- 29)吉川敏一ほか：麻酔, **33**(4), 397(1984)
- 30)越山良子ほか：日本薬理学雑誌, **90**(6), 313(1987)
- 31)伝野隆一ほか：麻酔, **33**(2), 125(1984)
- 32)上原総一郎ほか：炎症, **3**(4), 590(1983)

**【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎(0120)517-215

Fax(076)442-8948