

## 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

経口蛋白分解酵素阻害剤

カモスタットメシル酸塩錠

フォイパン<sup>®</sup>錠 100mgFOIPAN<sup>®</sup> Tablets

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 剤形                              | フィルムコーティング錠  |
| 製剤の規制区分                         | 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錠中 カモスタットメシル酸塩・100mg  |
| 一般名                             | 和名：カモスタットメシル酸塩（JAN）<br>洋名：Camostat Mesilate（JAN）   |
| 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：2005年5月20日（販売名変更による）<br>薬価基準収載年月日：2005年12月16日（販売名変更による）<br>販売開始年月日：1985年8月20日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売：小野薬品工業株式会社  |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |  |
| 問い合わせ窓口                         | 小野薬品工業株式会社 くすり相談室<br>TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806<br>受付時間 9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br>URL <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a> |

本IFは2024年3月改訂（第2版）の電子添文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。

# 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)等への情報の追加請求や質疑により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て、「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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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

## I. 概要に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 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         | 2 |
| 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 |

## II. 名称に関する項目

|                   |   |
|-------------------|---|
| 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 |

## III. 有効成分に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 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 | 5 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 5 |

## IV. 製剤に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1. 剤形                | 6 |
| 2. 製剤の組成             | 6 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 6 |
| 4. 力価                | 7 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 7 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 7 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 8 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 8 |
| 9. 溶出性               | 8 |
| 10. 容器・包装            | 9 |
| 11. 別途提供される資材類       | 9 |
| 12. その他              | 9 |

## V. 治療に関する項目

|                    |    |
|--------------------|----|
| 1. 効能又は効果          | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意   | 10 |
| 3. 用法及び用量          | 10 |
| (1) 用法及び用量の解説      | 10 |
| (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 | 10 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意   | 10 |
| 5. 臨床成績            | 11 |
| (1) 臨床データパッケージ     | 11 |
| (2) 臨床薬理試験         | 11 |
| (3) 用量反応探索試験       | 11 |
| (4) 検証的試験          | 12 |
| 1) 有効性検証試験         | 12 |
| 2) 安全性試験           | 14 |
| (5) 患者・病態別試験       | 14 |

|  |    |
|--|----|
| (6) 治療的使用  | 14 |
| 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）、<br>製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 | 14 |
| 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                                      | 15 |
| (7) その他  | 15 |

## VI. 薬効薬理に関する項目

|                      |    |
|----------------------|----|
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 17 |
| 2. 薬理作用              | 17 |
| (1) 作用部位・作用機序        | 17 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績      | 17 |
| (3) 作用発現時間・持続時間      | 23 |

## VII. 薬物動態に関する項目

|                    |    |
|--------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移         | 24 |
| (1) 治療上有効な血中濃度     | 24 |
| (2) 臨床試験で確認された血中濃度 | 24 |
| (3) 中毒域            | 24 |
| (4) 食事・併用薬の影響      | 24 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ     | 25 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 25 |
| 4. 吸収              | 25 |
| 5. 分布              | 25 |
| 6. 代謝              | 26 |
| 7. 排泄              | 27 |
| 8. トランスポーターに関する情報  | 27 |
| 9. 透析等による除去率       | 28 |
| 10. 特定の背景を有する患者    | 28 |
| 11. その他            | 28 |

## 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          | 29 |
| 2. 禁忌内容とその理由          | 29 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 29 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 29 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由      | 29 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意  | 30 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者     | 30 |
| (2) 腎機能障害患者           | 30 |
| (3) 肝機能障害患者           | 30 |
| (4) 生殖能を有する者          | 30 |
| (5) 妊婦                | 30 |
| (6) 授乳婦               | 30 |
| (7) 小児等               | 30 |
| (8) 高齢者               | 31 |
| 7. 相互作用               | 31 |
| (1) 併用禁忌とその理由         | 31 |
| (2) 併用注意とその理由         | 31 |
| 8. 副作用                | 31 |
| (1) 重大な副作用と初期症状       | 31 |
| (2) その他の副作用           | 32 |

|                 |    |
|-----------------|----|
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 37 |
| 10. 過量投与        | 37 |
| 11. 適用上の注意      | 37 |
| 12. その他の注意      | 37 |
| (1) 臨床使用に基づく情報  | 37 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 37 |

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

|         |    |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 38 |
| 2. 毒性試験 | 38 |

## **X. 管理的事項に関する項目**

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1. 規制区分                              | 40 |
| 2. 有効期間                              | 40 |
| 3. 包装状態での貯法                          | 40 |
| 4. 取扱い上の注意                           | 40 |
| 5. 患者向け資材                            | 40 |
| 6. 同一成分・同効薬                          | 40 |
| 7. 国際誕生年月日                           | 40 |
| 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 | 40 |
| 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    | 41 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 41 |
| 11. 再審査期間                            | 41 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 41 |
| 13. 各種コード                            | 41 |
| 14. 保険給付上の注意                         | 41 |

## **XI. 文献**

|             |    |
|-------------|----|
| 1. 引用文献     | 42 |
| 2. その他の参考文献 | 43 |

## **XII. 参考資料**

|                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | 44 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 44 |

## **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 | 45 |
| (1) 粉砕                          | 45 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性        | 45 |
| 2. その他の関連資料                     | 45 |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

フオイパン®錠100mg (一般名: カモスタットメシル酸塩) は、経口投与可能な蛋白分解酵素阻害剤の研究を進めた結果、多くの化合物の中からトリプシン、血漿カリクレイン、プラスミン、トロンビン、C<sub>1r</sub>、C<sub>1</sub>エステラーゼに対して阻害作用を示し、かつ、 $\alpha$ -キモトリプシン、ペプシン、パンクレアチン等に対しては阻害作用を示さない化合物として開発されたもので、国内二重盲検比較試験において慢性膵炎の急性症状の緩解、血中・尿中アミラーゼ値の改善等の有用性が認められ、1985年1月31日に「慢性膵炎における急性症状の緩解」の効能・効果で製造承認を得た。その後の市販後調査の結果から、1992年6月3日に再審査を終了した。

一方、胃切除術後に膵液(トリプシン)と胆汁の逆流により発生するアルカリ性食道炎は、従来有効な保存的療法がなく、再燃再発を繰り返すことが多いといわれている。<sup>参考)</sup>そこでトリプシン等、蛋白分解酵素に対して強い阻害作用を有する本剤を術後逆流性食道炎に投与する試みがなされ、第II相二重盲検比較試験において、自覚症状、内視鏡所見ともに改善が認められ、1994年7月1日に「術後逆流性食道炎」の効能・効果が追加された。その後の市販後調査の結果から、2003年1月17日に再審査を終了した。

なお、当初は「フオイパン®錠(1錠中にカモスタットメシル酸塩を100mg含有するフィルムコーティング錠)」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日 医薬発第935号)の別添5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2005年5月20日「フオイパン®錠100mg」と販売名の変更の承認を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 経口投与の非ペプチド蛋白分解酵素阻害剤である。

(2) トリプシン、血漿カリクレイン、プラスミン、トロンビン、C<sub>1r</sub>、C<sub>1</sub>エステラーゼ等、に阻害作用を示した。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序、(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3) 慢性膵炎の炎症症状と疼痛の緩解、血中・尿中アミラーゼ値の改善に効果が確認された。

(「V. 5. (4) 1) ii) 比較試験、(7) その他」の項参照)

(4) 術後食道内に逆流する消化液中のトリプシンを直接阻害した。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序、(2) 5) 術後逆流性食道炎モデルに対する作用③」の項参照)

(5) 術後逆流性食道炎における自覚症状と内視鏡所見を改善した。

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

(6) 承認時までの調査及び市販後調査において、〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉での副作用発現率(臨床検査値の異常を含む)は1.8%(69例/3,806例、83件)で、主な副作用は発疹13件(0.3%)、そう痒症9件(0.2%)、悪心(嘔気)10件(0.3%)、腹部不快感4件(0.1%)、腹部膨満6件(0.2%)等であった。(再審査終了時)

(「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等 1) 〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉」の項参照)

また〈術後逆流性食道炎〉での副作用発現率(臨床検査値の異常を含む)は1.3%(57例/4,224例、75件)で、主な副作用は肝機能異常5件(0.1%)、AST(GOT)の上昇4件(0.1%)、下痢8件(0.2%)、悪心(嘔気)5件(0.1%)等であった。(再審査終了時)

(「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等 1) 〈術後逆流性食道炎〉」の項参照)

なお、重大な副作用として、1) ショック、アナフィラキシー、2) 血小板減少、3) 肝機能障害、黄疸、4) 高カリウム血症が報告されている。

(「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

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP                      | 無  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材  | 無  |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無  |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無  |

(2024年2月時点)

### 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

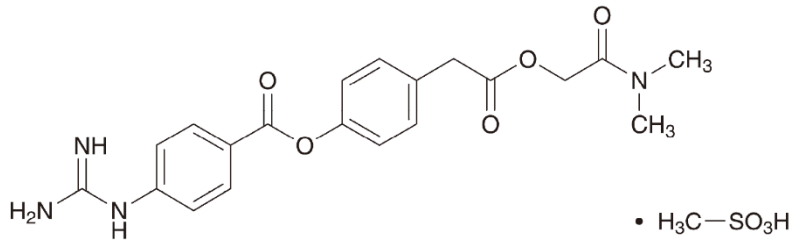
### 1. 販売名

- (1) 和名 フオイパン®錠 100mg
- (2) 洋名 FOIPAN® Tablets 100mg
- (3) 名称の由来 FOY と pancreatitis を組み合わせたもの

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) カモスタットメシル酸塩 (JAN、日局)
- (2) 洋名 (命名法) Camostat Mesilate (JAN、日局)  
camostat (INN)
- (3) ステム 酵素阻害薬：-stat

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>・CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S  
分子量：494.52

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Dimethylcarbamoylmethyl 4-(4-guanidinobenzoyloxy)phenylacetate  
monomethanesulfonate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：FOY-305

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解度

| 溶 液        | 本品 1g を溶かすのに<br>必要な溶媒の量 (mL) | 日本薬局方の溶解度表記 |
|------------|------------------------------|-------------|
| 水          | 33                           | やや溶けにくい     |
| エタノール (95) | 220                          | 溶けにくい       |
| アセトン       | 20500 以上                     | ほとんど溶けない    |
| クロロホルム     | 107000 以上                    | ほとんど溶けない    |
| ジエチルエーテル   | 1315000 以上                   | ほとんど溶けない    |

###### 2) 各種 pH 緩衝液に対する溶解度

| pH                              | 溶解度 (mg/mL) |
|---------------------------------|-------------|
| 1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第 1 液           | 17          |
| 4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L) | 25          |
| 6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液 (1→2)  | 2.5         |
| 水 : 日本薬局方精製水                    | 30          |

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 194~198°C

##### (5) 酸塩基解離定数

本剤はメシル酸塩で、アルカリ側で不安定なため測定していない。

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル : 吸収最大の波長 266nm

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

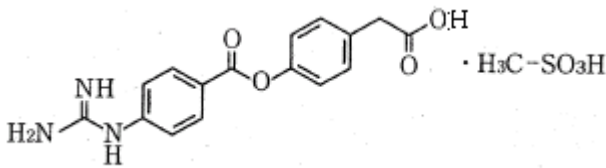
### (1) 各種条件下における安定性

| 条 件           | 開始時       | 50℃<br>密栓・遮光 | 50℃<br>93%RH<br>遮光 | 50℃<br>54%RH<br>遮光 | 直射日光<br>(4月～10月) | 陽光ランプ<br>1800lx | 室温・密栓<br>透明瓶 |
|---------------|-----------|--------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------------|--------------|
| 期 間           |           | 6 箇月         | 6 箇月               | 6 箇月               | 6 箇月             | 6 箇月            | 42 箇月        |
| 外 観<br>定量 (%) | 白色<br>100 | 白色<br>100.1  | 白色<br>100.1        | 白色<br>100.1        | 白色<br>100.1      | 白色<br>100.0     | 白色<br>99.8   |
| 結 果           | 規格内       |              |                    |                    |                  |                 |              |

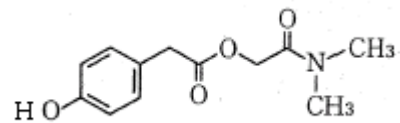
定量値は開始時の量を 100%として表した。

### (2) 強制分解による生成物

水溶液を 90℃の水浴中で加熱分解して生成した分解物



4-(4-Guanidinobenzoyloxy)phenylacetic acid  
monomethanesulfonate



*N,N*-Dimethylcarbamoylmethyl-  
4-hydroxyphenylacetate

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

日本薬局方「カモスタットメシル酸塩」の確認試験法による

定量法：

日本薬局方「カモスタットメシル酸塩」の定量法による




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠（苦み防止の目的でフィルムコーティングしている）

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 剤形      | フィルムコーティング錠   |   |   |
|---------|---|---|---|
|         | 表面  | 裏面  | 側面  |
| 外形      |  |  |  |
| 直径 (mm) | 6.6   |   |   |
| 厚さ (mm) | 4.0   |   |   |
| 質量 (mg) | 約 126   |   |   |
| 色調      | 白色～帯黄白色   |   |   |

#### (3) 識別コード

0N0 305（本体及びPTP包装に表示）

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 有効成分 | 1錠中<br>カモスタットメシル酸塩 100mg   |
|------|--|
| 添加剤  | ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、乳糖水和物 |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

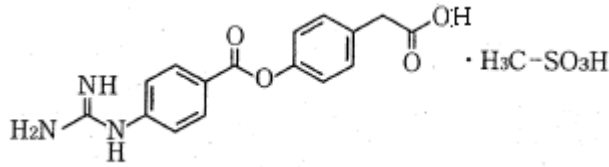
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

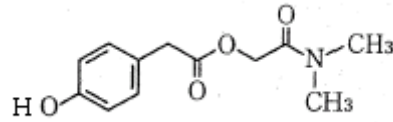
#### 4. 力価

本剤1錠中の含量(100mg)は、化学物質全体(カモスタットメシル酸塩)の量で表示している。

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物



4-(4-Guanidinobenzoyloxy)phenylacetic acid monomethanesulfonate



N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-4-hydroxyphenylacetate

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 長期保存試験 室温、最終包装形態 (PTP 包装、ラミネート袋、紙箱)

| 期間<br>項目   | 開始時           | 6 箇月             | 12 箇月          | 18 箇月           | 24 箇月          | 30 箇月           | 36 箇月          | 42 箇月          |
|------------|---------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| 外 観        | 類白色           | 変化なし             | 変化なし           | 変化なし            | 変化なし           | 変化なし            | 変化なし           | 変化なし           |
| 定 量<br>(%) | 99.5<br>(100) | 100.8<br>(101.3) | 99.4<br>(99.9) | 99.9<br>(100.4) | 99.4<br>(99.9) | 99.7<br>(100.2) | 98.9<br>(99.4) | 99.4<br>(99.9) |
| 結 果        | 規格内           |                  |                |                 |                |                 |                |                |

##### (2) 温度安定性 40°C、密栓、遮光、無包装状態

| 期間<br>項目   | 開始時            | 1 箇月             | 2 箇月             | 3 箇月             |
|------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| 外 観        | 白色             | 変化なし             | 変化なし             | 変化なし             |
| 定 量<br>(%) | 100.3<br>(100) | 100.5<br>(100.2) | 100.5<br>(100.2) | 101.5<br>(101.2) |
| 結 果        | 規格内            |                  |                  |                  |

##### (3) 湿度安定性

###### 1) 25°C、75%RH、遮光、無包装状態

| 期間<br>項目   | 開始時            | 1 箇月            | 2 箇月             | 3 箇月             |
|------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 外 観        | 白色             | 変化なし            | 変化なし             | 変化なし             |
| 定 量<br>(%) | 100.3<br>(100) | 100.1<br>(99.8) | 100.9<br>(100.6) | 100.8<br>(100.5) |
| 結 果        | 規格内            |                 |                  |                  |

###### 2) 30°C、75%RH、遮光、無包装状態

| 期間<br>項目   | 開始時            | 1 箇月            | 2 箇月             | 3 箇月             |
|------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 外 観        | 白色             | 僅かに光沢           | 僅かに光沢            | 僅かに光沢            |
| 定 量<br>(%) | 100.3<br>(100) | 100.2<br>(99.9) | 101.5<br>(101.2) | 100.6<br>(100.3) |
| 結 果        | 規格内            |                 |                  |                  |

外観の変化は皮膜剤の一部の溶融による(規格内)。

(4) **光安定性** 1000 lx 昼光色蛍光灯、無包装状態

| 項目 \ 期間    | 開始時            | 12.5 日<br>30 万 lx・hr | 25 日<br>60 万 lx・hr |
|------------|----------------|----------------------|--------------------|
| 外 観        | 白色             | 変化なし                 | 変化なし               |
| 定 量<br>(%) | 100.3<br>(100) | 100.4<br>(100.1)     | 100.6<br>(100.3)   |
| 結 果        | 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（物理化学的变化）**

薬剤調製時の注意：本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。一包化して高温多湿条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。  
（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

9. **溶出性**

局外規 第三部「カモスタットメシル酸塩錠」の溶出試験法による

本品 1 個をとり、試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.8 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、表示量に従い 1mL 中にカモスタットメシル酸塩 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>・CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S) 約 10 μg を含む液となるように水を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にカモスタットメシル酸塩標準品を 105°C で 3 時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、水に溶かし、正確に 100mL とする。この液 2mL を正確に量り、水を加えて正確に 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 266nm における吸光度 A<sub>T</sub> 及び A<sub>S</sub> を測定する。

本品が溶出規格を満たすときは適合とする。

カモスタットメシル酸塩 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>・CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S) の表示量に対する溶出率 (%)

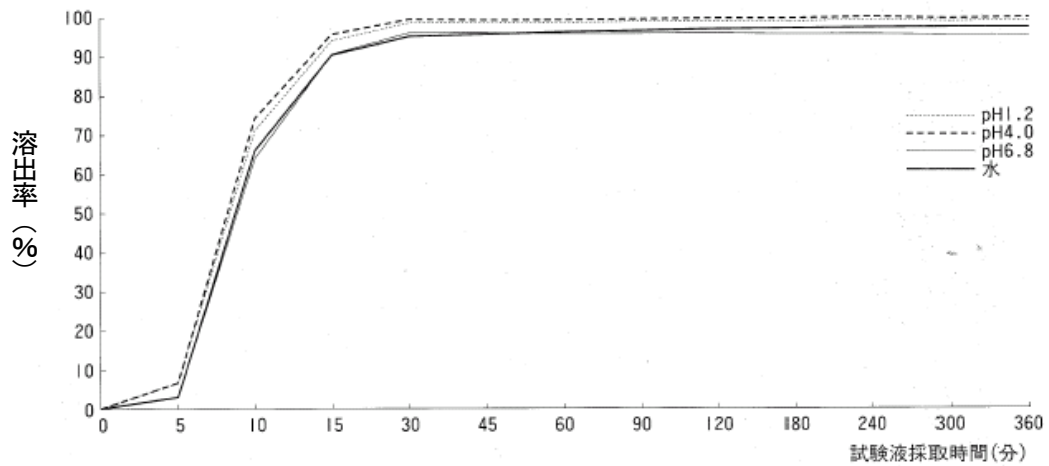
$$= W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{V'}{V} \times \frac{1}{C} \times 18$$

W<sub>S</sub> : カモスタットメシル酸塩標準品の量 (mg)

C : 1 錠中のカモスタットメシル酸塩 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>・CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S) の表示量 (mg)

溶出規格

| 表示量   | 規定時間 | 溶出率   |
|-------|------|-------|
| 100mg | 30 分 | 80%以上 |



## 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**  
該当しない

(2) **包装**

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶、バラ]

(3) **予備容量**

該当しない

(4) **容器の材質**

バラ包装

瓶 本体：ガラス

キャップ：金属 (ブリキ)

PTP 包装

PTP：アルミ、ポリ塩化ビニル

袋：ポリエチレン、セロハン

## 11. 別途提供される資料類

該当資料なし

## 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

- 慢性膵炎における急性症状の緩解
- 術後逆流性食道炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

|   |
|---|
| <p>5. 効能又は効果に関連する注意<br/>〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉</p> <p>5.1 胃液吸引、絶食、絶飲等の食事制限を必要とする慢性膵炎の重症患者に本剤を投与しないこと。</p> <p>〈術後逆流性食道炎〉</p> <p>5.2 胃液の逆流による術後逆流性食道炎には、本剤の効果が期待できないので使用しないこと。</p> |
|---|

(解説)

- 5.1 慢性膵炎の重症例では膵外分泌機能を刺激しないとの観点から、胃液吸引、絶食、絶飲が基本的治療とされており、経口剤の投与は服用すること自体が物理的的刺激となって、膵液の分泌を促進する可能性があるため設定した。
- 5.2 術後逆流性食道炎は、胃全摘例のみならず亜全摘例においてもアルカリ性の消化液の逆流により起こるが、ごく一部の胃切除後逆流性食道炎では胃液の逆流が主な原因となっている可能性があるため設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

通常1日量カモスタットメシル酸塩として600mgを3回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する。

〈術後逆流性食道炎〉

通常1日量カモスタットメシル酸塩として300mgを3回に分けて食後に経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

前期第Ⅱ相試験において慢性膵炎患者を対象に1日量を300mg、600mgとした試験を実施した結果、1日600mgが妥当であると判断された。

〈術後逆流性食道炎〉

第Ⅱ相二重盲検比較試験①により本剤の至適用量は、1日量300mgあるいはそれ以下の量を考慮する必要があることが示され、第Ⅱ相二重盲検比較試験②において1日300mg群と1日90mgを比較した結果、1日300mgが妥当であると判断された。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない



## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験（第Ⅰ相試験）

24～39歳の健康成人男子6名に、本剤50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、600mgを食後1回投与し、投与4時間後までの1時間毎と投与24時間後に脈拍、血圧及び一般症状の検査を行った結果、本試験では、異常を認めた症例は無かった。<sup>1)</sup>

(注) 本剤の〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉に対して承認されている用法及び用量は、「通常1日量カモスタットメシル酸塩として600mgを3回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する。」である。

また、本剤の〈術後逆流性食道炎〉に対して承認されている用法及び用量は、「通常1日量カモスタットメシル酸塩として300mgを3回に分けて食後に経口投与する。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 前期第Ⅱ相試験

##### 〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

慢性膵炎患者を対象に1日量を300mg、600mgとし、毎食後1日3回で6週間連続投与した予備臨床試験を実施した。有効以上の症例は300mg投与群54% (7/13例)、600mg投与群71% (10/14例)であった、一方、本試験では副作用は認められなかった。<sup>1)</sup>

##### 〈術後逆流性食道炎〉

術後逆流性食道炎の患者に本剤300mg/日(L群)、600mg/日(M群)、900mg/日(H群)を8週間投与した第Ⅱ相二重盲検比較試験①を実施した。その結果、自覚症状に対する効果は、L群79.7%、M群65.1%及びH群74.6%、内視鏡所見に対する効果は、L群73.1%、M群63.5%及びH群61.1%、総合効果は、L群76.9% (40/52例)、M群65.4% (32/52例)及びH群70.4% (38/54例)であり、いずれも3群間に統計学的有意差は認められなかった。また本試験では、副作用はL群及びM群では認められず、H群に2例認められた。以上の成績より本剤の至適用量は、1日量300mgあるいはそれ以下の量を考慮する必要があると考えられた。<sup>2)</sup>

(注) 本剤の〈術後逆流性食道炎〉に対して承認されている用法及び用量は、「通常1日量カモスタットメシル酸塩として300mgを3回に分けて食後に経口投与する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### i) 無作為化並行用量反応試験

##### 後期第Ⅱ相試験

##### 〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

該当資料なし

##### 〈術後逆流性食道炎〉

自覚症状を有し、内視鏡でびらん、出血、潰瘍、白苔、発赤等を有する術後逆流性食道炎の患者を対象に、本剤 300mg/日 (H 群) と、本剤と識別不能の 30mg 含有の錠剤を用いた 90mg/日 (L 群) を 8 週間投与した第Ⅱ相二重盲検比較試験②を実施した。<sup>3)</sup>

(総合効果)

|     | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計  | 有効以上 (%) | 検 定 |        |
|-----|----|----|------|----|----|----------|-----|--------|
|     |    |    |      |    |    |          | U   | Fisher |
| H 群 | 13 | 30 | 6    | 1  | 50 | 86.0     | *** | ***    |
| L 群 | 1  | 20 | 30   | 5  | 56 | 37.5     |     |        |

(自覚症状改善度)

|     | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 計  | 中等度改善以上 (%) | 検 定 |        |
|-----|------|-------|------|----|----|----|-------------|-----|--------|
|     |      |       |      |    |    |    |             | U   | Fisher |
| H 群 | 16   | 21    | 9    | 2  | 0  | 48 | 77.1        | **  | **     |
| L 群 | 8    | 20    | 20   | 7  | 1  | 56 | 50.0        |     |        |

(内視鏡所見改善度)

|     | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 計  | 中等度改善以上 (%) | 検 定 |        |
|-----|------|-------|------|----|----|----|-------------|-----|--------|
|     |      |       |      |    |    |    |             | U   | Fisher |
| H 群 | 10   | 21    | 7    | 2  | 0  | 40 | 77.5        | *** | ***    |
| L 群 | 6    | 8     | 25   | 12 | 0  | 51 | 27.5        |     |        |

注) N.S. : 有意差なし、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001

ii) 比較試験

国内二重盲検比較試験

〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

日本膵臓病研究会の診断基準に従い、組織学的検査、形態学的検査あるいは膵機能検査で慢性膵炎と診断され、かつ血清・尿アミラーゼ値が上昇しており、上腹部疼痛と圧痛の両方か、又は一方を訴える急性症状を有する経口投与が可能な患者を対象に、本剤 600mg/日 (F 群) とプラセボ (P 群) を用いた二重盲検比較試験②を実施した。投与期間は2週間とし、観察期間は終了後2週間までの4週間とした。<sup>4)</sup>

(全般改善度)

|     | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 極めて悪化 | 死亡 | 脱落 | 計  | 改善以上 (%) | 検 定 |          |      |
|-----|------|----|------|----|----|-------|----|----|----|----------|-----|----------|------|
|     |      |    |      |    |    |       |    |    |    |          | U   | $\chi^2$ |      |
|     |      |    |      |    |    |       |    |    |    |          |     | 改善       | 悪化   |
| F 群 | 4    | 26 | 15   | 5  | 2  | 1     | 0  | 1  | 54 | 56       | **  | *        | N.S. |
| P 群 | 2    | 15 | 16   | 19 | 2  | 0     | 0  | 1  | 55 | 31       |     |          |      |

(症状別改善度)

|      |         |     | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 極めて悪化 | 不明 | 計  | 改善以上 (%) | 検 定  |          |      |
|------|---------|-----|------|----|------|----|----|-------|----|----|----------|------|----------|------|
|      |         |     |      |    |      |    |    |       |    |    |          | U    | $\chi^2$ |      |
|      |         |     |      |    |      |    |    |       |    |    |          |      | 改善       | 悪化   |
| 自覚所見 | 疼痛      | F 群 | 8    | 20 | 14   | 5  | 1  | 1     | 1  | 50 | 56       | *    | N.S.     | N.S. |
|      |         | P 群 | 4    | 15 | 10   | 20 | 0  | 0     | 0  | 49 | 39       |      |          |      |
|      | 腹部圧重・膨満 | F 群 | 5    | 12 | 10   | 6  | 2  | 0     | 2  | 37 | 46       | +    | N.S.     | N.S. |
|      |         | P 群 | 0    | 13 | 7    | 16 | 1  | 0     | 1  | 38 | 34       |      |          |      |
|      | 悪心・嘔吐   | F 群 | 2    | 9  | 4    | 3  | 1  | 0     | 3  | 22 | 50       | **   | *        | N.S. |
|      |         | P 群 | 0    | 2  | 4    | 9  | 1  | 0     | 0  | 16 | 13       |      |          |      |
| 他覚所見 | 圧痛      | F 群 | 6    | 17 | 13   | 10 | 2  | 0     | 2  | 50 | 46       | *    | *        | N.S. |
|      |         | P 群 | 1    | 10 | 19   | 19 | 0  | 0     | 2  | 51 | 22       |      |          |      |
|      | 抵抗・腫瘍   | F 群 | 2    | 3  | 2    | 4  | 0  | 0     | 2  | 13 | 39       | +    | N.S.     | N.S. |
|      |         | P 群 | 0    | 3  | 4    | 11 | 1  | 0     | 1  | 20 | 15       |      |          |      |
|      | 鼓腸      | F 群 | 2    | 5  | 1    | 1  | 0  | 0     | 2  | 11 | 64       | **   | *        | N.S. |
|      |         | P 群 | 0    | 2  | 4    | 8  | 2  | 0     | 1  | 17 | 12       |      |          |      |
| 検査所見 | 血清アミラーゼ | F 群 | 2    | 12 | 10   | 8  | 3  | 1     | 3  | 39 | 36       | N.S. | N.S.     | N.S. |
|      |         | P 群 | 1    | 9  | 6    | 21 | 1  | 0     | 2  | 40 | 25       |      |          |      |
|      | 尿アミラーゼ  | F 群 | 2    | 17 | 11   | 3  | 2  | 0     | 4  | 39 | 49       | **   | *        | N.S. |
|      |         | P 群 | 3    | 6  | 7    | 19 | 1  | 0     | 6  | 42 | 21       |      |          |      |

注) N.S. : 有意差なし、+ : p<0.1、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

〈術後逆流性食道炎〉

第Ⅲ相試験としての比較試験の実施について検討したが、第Ⅱ相二重盲検比較試験②において H 群 (300mg/日) を L 群 (90mg/日) と比較した結果、プラセボとの比較試験は必要ないと判断された。また、術後逆流性食道炎に対して使用される既存薬は、主に粘膜保護剤、消化管運動亢進剤であるが、これらは本剤とは全く異なる作用機序を有することから、対照薬としては適切な薬剤ではないと考えられ、これらを対照とした比較試験は実施しなかった。

## 2) 安全性試験

### 長期投与試験

#### 〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

該当資料なし

#### 〈術後逆流性食道炎〉

胃切除術後逆流性食道炎に対して再発予防及び安全性を検討する目的で、24週間継続投与の長期投与試験を実施した。24週間以上投与した15症例の投与期間は223～362日であった。本剤投与期間中に副作用が発現したものはなかった。<sup>5)</sup>

## (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）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### 〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

##### ○使用成績調査

全国の医療機関472施設より3,383例の症例を収集した。有効性解析対象症例3,149例における改善率は58.8% (1,853/3,149例)であった。症状別の自覚症状改善率は、疼痛63.9%、腹痛55.5%、背部痛55.7%、悪心・嘔吐68.3%及び腹部重圧・膨満55.9%であり、他覚症状改善率は、圧痛50.2%、抵抗・腫瘤56.3%及び鼓腸59.6%であった。一方、安全性解析対象症例3,383例中57例70件に副作用が認められ、副作用発現率は1.7%であった。主な副作用は消化管障害33例(1.0%)、皮膚・皮膚付属器障害18例(0.5%)等であり、本調査では重篤なものはなかった。

##### ●再審査結果

1991年4月に再審査申請を行った結果、1992年6月に『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

#### 〈術後逆流性食道炎〉

##### ○使用成績調査

プロスペクティブな連続調査方式による使用成績調査で、全国の医療機関561施設より3,483例の症例を収集した。有効性解析対象症例3,103例における改善率は69.5% (2,156/3,103例)であった。一方、安全性解析対象症例3,228例中31例38件に副作用が認められ、副作用発現率は1.0%であった。主な副作用は消化管障害11例(0.3%)、肝臓・胆管系障害9例(0.3%)、中枢・末梢神経系障害4例(0.1%)等であり、本調査では重篤なものはなかった。<sup>6)</sup>

○特別調査

プロスペクティブな中央登録方式による長期使用（1年間以上）に関する特別調査で、全国の医療機関132施設より709例の症例を収集した。有効性解析対象症例512例における改善率は74.4%（381/512例）、1年以上使用した269例における改善率は77.0%（207/269例）であった。効果について自覚症状と内視鏡所見の成績を検討し、自覚症状は重症度と症状の程度（胸やけ、逆流感、しみる感じ、胸・背部痛及び苦味感の5項目）、内視鏡所見は重症度と所見の程度（びらん、発赤、白苔、出血及び潰瘍の5項目）を、投与前と投与終了時を比較したところ、自覚症状、内視鏡所見とも全ての項目において改善傾向が見られた。一方、安全性解析対象症例580例中14例22件に副作用が認められ、副作用発現率は2.4%であった。主な副作用は消化管障害7例（1.2%）、代謝・栄養障害4例（0.7%）、肝臓・胆管系障害3例（0.5%）等であり、本調査では重篤なものはなかった。<sup>6)</sup>

●再審査結果

1998年9月に再審査申請を行った結果、2003年1月に『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

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

〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

慢性膵炎を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験において、疼痛、圧痛、血清アミラーゼ値、尿アミラーゼ値等の症状の改善が認められ、その有効率は48.6%（155/319例）であった。<sup>7)</sup>

(臨床試験別有効率)

|                           | 総症例数 | 有効以上 | 有効率 (%) |
|---------------------------|------|------|---------|
| 小規模二重盲検比較試験 <sup>8)</sup> | 21   | 13   | 61.9    |
| 二重盲検比較試験① <sup>9)</sup>   | 111  | 45   | 40.5    |
| 二重盲検比較試験② <sup>4)</sup>   | 54   | 30   | 55.6    |
| 一般臨床試験 <sup>10~18)</sup>  | 133  | 67   | 50.4    |
| 合計                        | 319  | 155  | 48.6    |

(全般改善度)

| 著明改善 | 改善  | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 脱落例 | 計   | 改善以上 (%) |
|------|-----|------|----|----|-----|-----|----------|
| 17   | 138 | 81   | 67 | 11 | 5   | 319 | 48.6     |

(症状別改善度)

|               | 著明改善 | 改善  | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 脱落例 | 計   | 改善以上 (%) |
|---------------|------|-----|------|----|----|-----|-----|----------|
| 疼痛の改善         | 34   | 111 | 87   | 54 | 8  | 5   | 299 | 48.5     |
| 圧痛の改善         | 24   | 93  | 73   | 75 | 3  | 6   | 274 | 42.7     |
| 血清・尿中アミラーゼの改善 | 46   | 71  | 49   | 51 | 20 | 4   | 241 | 48.5     |

〈術後逆流性食道炎〉

術後逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験において、内視鏡によりびらん、出血等の改善が認められ、かつ、胸やけ、胸部疼痛、胸部熱感等の自覚症状改善が認められ、その有効率は82.0% (132/161例)であった。<sup>19)</sup>

(臨床試験別有効率)

|                             | 総症例数 | 有効以上 | 有効率 (%) |
|-----------------------------|------|------|---------|
| 第Ⅱ相二重盲検比較試験① <sup>2)</sup>  | 52   | 40   | 76.9    |
| 第Ⅱ相二重盲検比較試験② <sup>3)</sup>  | 50   | 43   | 86.0    |
| 第Ⅲ相一般臨床試験 <sup>20~21)</sup> | 41   | 36   | 87.8    |
| 第Ⅲ相長期投与試験 <sup>5)</sup>     | 18   | 13   | 72.2    |
| 合 計                         | 161  | 132  | 82.0    |

(総合効果：自覚症状及び内視鏡所見)

| 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計   | 有効以上 (%) |
|----|----|------|----|-----|----------|
| 52 | 80 | 25   | 4  | 161 | 82.0     |

(自覚症状改善度)

| 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 計   | 中等度改善以上 (%) |
|------|-------|------|----|----|-----|-------------|
| 70   | 64    | 22   | 8  | 1  | 165 | 81.2        |

(内視鏡所見改善度)

| 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 計   | 中等度改善以上 (%) |
|------|-------|------|----|----|-----|-------------|
| 40   | 65    | 22   | 8  | 1  | 136 | 77.2        |

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

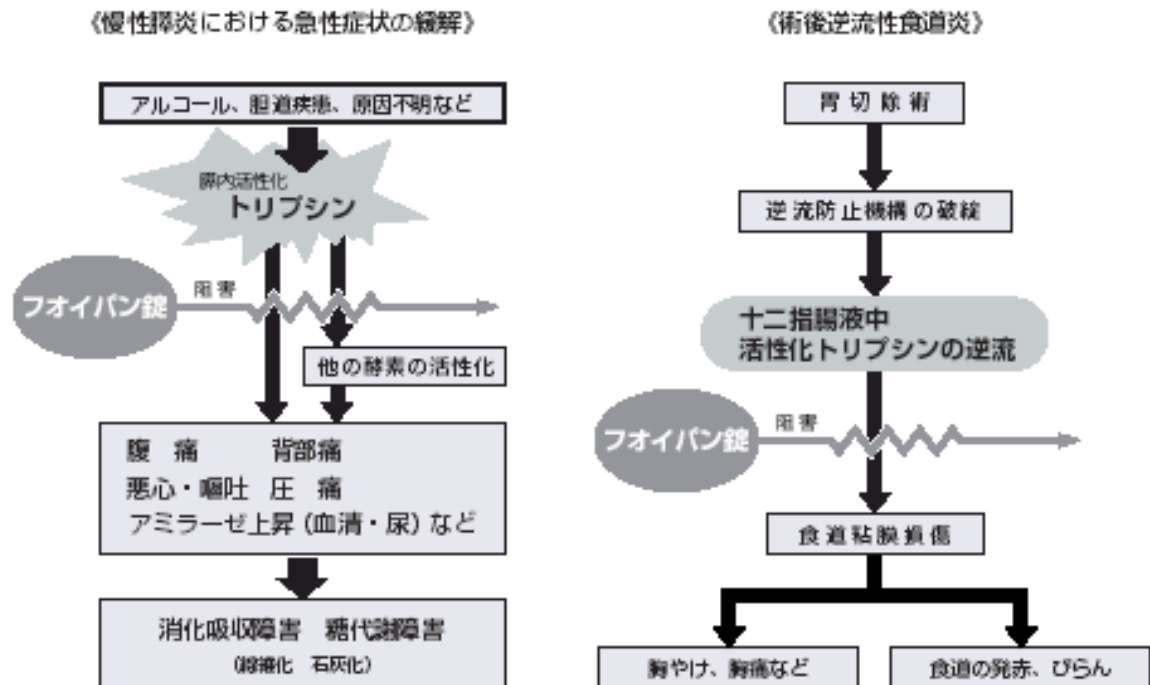
ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ウリナスタチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は経口投与で生体のキニン生成系、線溶系、凝固系及び補体系に作用し、その酵素活性を阻害し異常亢進を抑制することにより、慢性膵炎の炎症症状と疼痛の緩解並びにアミラーゼ値の改善に効果が認められている。また、術後食道内に逆流する消化液中のトリプシンを阻害することにより、術後逆流性食道炎の改善に効果が認められている。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 蛋白分解酵素阻害作用

①トリプシン、血漿カリクレイン、プラスミン、トロンビン、C1r、C1 エステラーゼに対して強い阻害作用を示した (*in vitro*)。22)

一方、パンクレアチン、膵臓カリクレインに対する阻害作用は弱く、 $\alpha$ -キモトリプシン、ペプシン、ブロメライン、セミアルカリプロテアーゼ、セラチオペプチダーゼに対しては阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。23)

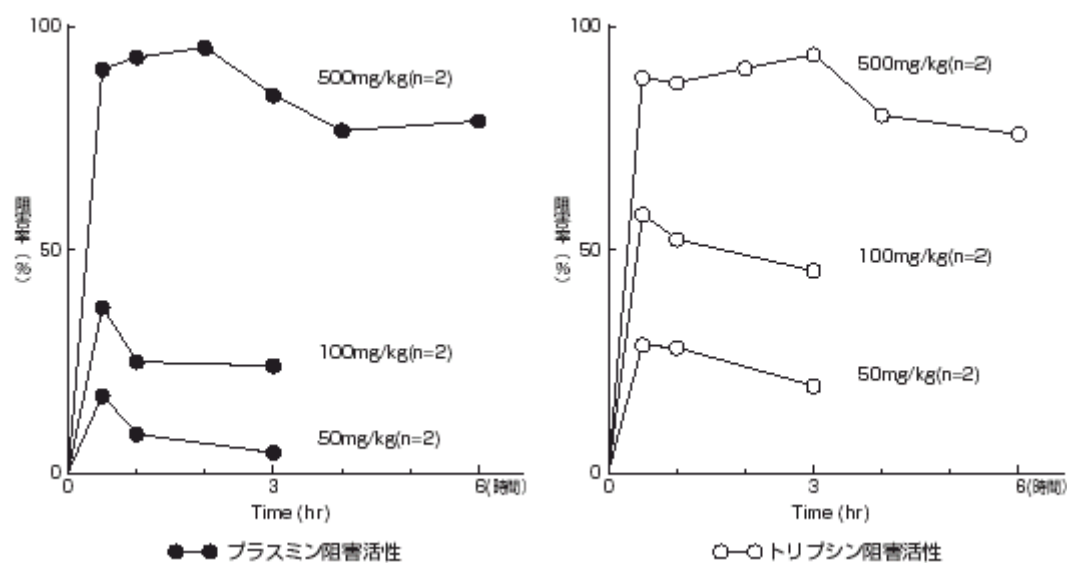
また、経口投与時の血中活性代謝物 4-(4-グアニジノベンゾイルオキシ)フェニル酢酸 (以下 FOY-251 と略) も、ほぼカモスタットメシル酸塩に匹敵する阻害活性を有する (*in vitro*)。24)

各種蛋白分解酵素に対する阻害効果 (in vitro)

| 酵素                    | 基質           | 50%阻害濃度 (M)            |                      |
|-----------------------|--------------|------------------------|----------------------|
|                       |              | フオイパン                  | FOY-251              |
| トリプシン                 | TAMe         | $8.5 \times 10^{-9}$   | $1.7 \times 10^{-8}$ |
|                       | Casein       | $7.3 \times 10^{-8}$   | $3.7 \times 10^{-7}$ |
| プラスミン                 | TAMe         | $3.3 \times 10^{-7}$   | $2.3 \times 10^{-6}$ |
|                       | Fibrinogen   | $7.1 \times 10^{-8}$   | $2.5 \times 10^{-7}$ |
| トロンビン                 | TAMe         | $3.5 \times 10^{-7}$   | $2.1 \times 10^{-6}$ |
|                       | Fibrin Clot* | $1.0 \times 10^{-5}$   | $1.0 \times 10^{-5}$ |
| C <sub>1</sub> r      | TAMe         | $4.4 \times 10^{-6}$   | —                    |
| C <sub>1</sub> エステラーゼ | TAMe         | $3.4 \times 10^{-5}$   | —                    |
| 血漿カリクレイン              | TAMe         | $2.9 \times 10^{-9}$   | $2.0 \times 10^{-8}$ |
| 膵臓カリクレイン              | TAMe         | $7.0 \times 10^{-4}$   | $1.2 \times 10^{-3}$ |
| パンクレアチン               | Casein       | $7.0 \times 10^{-4}$   | —                    |
| α-キモトリプシン             | Casein       | $> 2.0 \times 10^{-3}$ | —                    |
| パパイン                  | Casein       | $> 2.0 \times 10^{-3}$ | —                    |
| プロメライン                | Casein       | $> 2.0 \times 10^{-3}$ | —                    |
| ペプシン                  | Hemoglobin   | $> 2.0 \times 10^{-3}$ | —                    |
| セラチオペプチダーゼ            | Casein       | $> 2.0 \times 10^{-3}$ | —                    |

\*は最小有効濃度を示す。

②ラットに 50~500mg/kg を経口投与すると、用量依存性に血中の抗トリプシン、抗プラスミン活性の上昇が認められた。<sup>25)</sup>



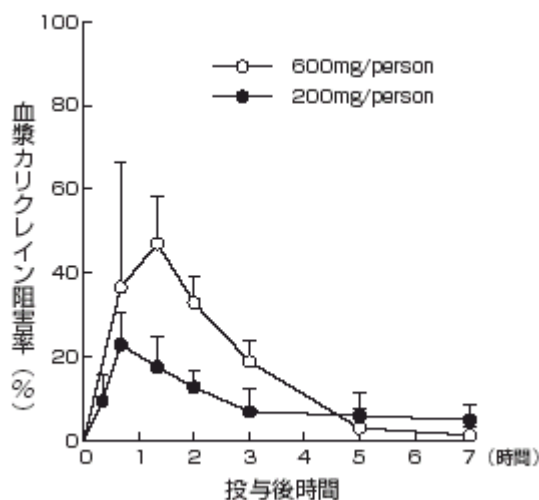
フオイパン経口投与時のトリプシン、プラスミン阻害効果 (ラット)

試験方法

24 時間絶食させたラットに 50、100、500mg/kg/日を経口投与し、フィブリノーゲン分解に対する血中プラスミン阻害活性、TAMe 分解に対する血中トリプシン阻害活性を測定した。



③また、健康成人に 200、600mg を経口投与すると、用量依存性に血中抗カリクレイン活性の上昇が認められた。<sup>26)</sup>



フオイパン経口投与時の血漿カリクレイン阻害率 (健康成人)

試験方法

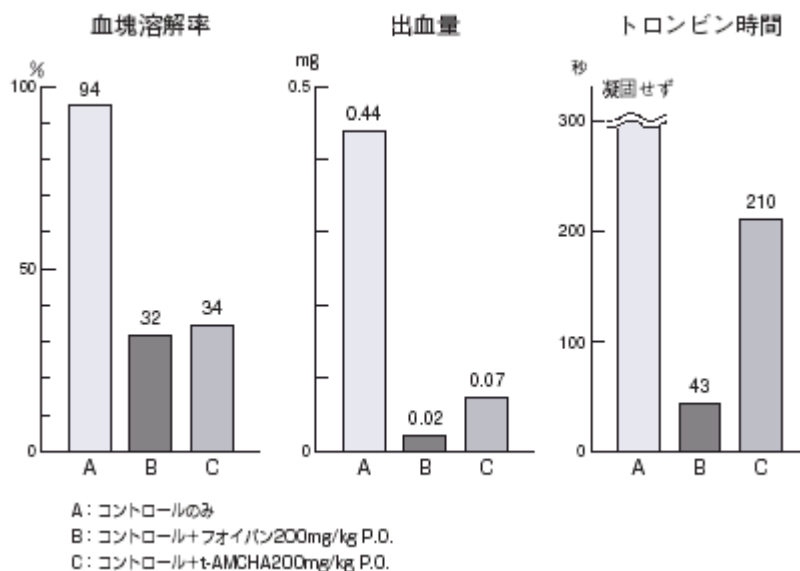
200、600mg を各々5 例の健康成人に経口投与し、カオリン活性化法を用いて血漿カリクレイン阻害率を測定した。

2) キニン生成系に対する阻害作用

46°Cの温水中に浸したラット後肢の灌流実験において 25、100mg/kg を経口投与すると、キニン様物質の遊離をそれぞれ 32~41%、70~80%抑制した。<sup>27)</sup>

3) 凝固・線溶系に対する阻害作用

線溶亢進状態にあるウサギに 50~200mg/kg を経口投与すると、Clot lysis、FDP 上昇及びトロンビン時間の延長を用量依存性に抑制し、出血を減少させた。<sup>28)</sup>



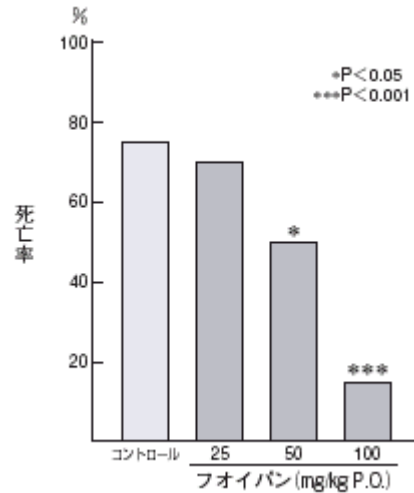
線溶系に対する阻害作用 (ウサギ)

試験方法

ウサギにヒト血清とストレプトキナーゼを静脈内投与して実験的に線溶系を活性化させ、これより 1 時間前に経口投与したフオイパン及び t-AMCHA の線溶系に対する作用を検討した。

#### 4) 実験膵炎に対する作用

①逆行性に胆汁酸とトリプシンを膵管内に注入して作成した実験膵炎ラットに 25～100mg/kg を経口投与すると、用量依存性に死亡率を低下させた。<sup>29)</sup>

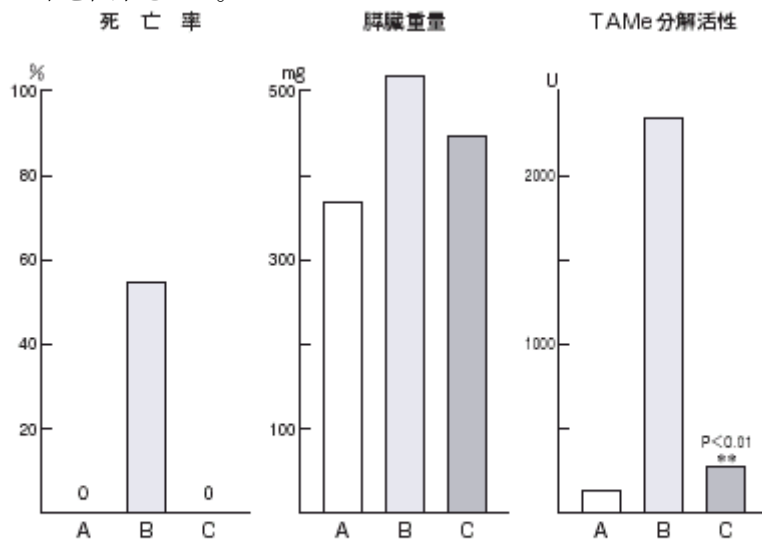


タウロコール酸ナトリウム+トリプシン膵炎モデル (ラット)

##### 試験方法

膵管内に粗タウロコール酸ナトリウムとトリプシン混合液を注入して作成した実験膵炎ラットに、フオイパンを膵炎作成1時間前に経口投与し、30時間の死亡率を算出した。対照群は精製水を投与。

②十二指腸閉塞ループにより作成した実験膵炎ラット (5mg/kg) 及びイヌ (10mg/kg) に十二指腸内投与すると、膵浮腫像の出現を抑制するとともに、血中蛋白分解酵素活性の上昇を抑制し、死亡率を低下させた。<sup>30)</sup>



A: 開腹手術のみ (n=5)  
B: 開腹手術+膵炎作成 (n=5)  
C: 開腹手術+膵炎作成+フオイパン5mg/kg (n=5)

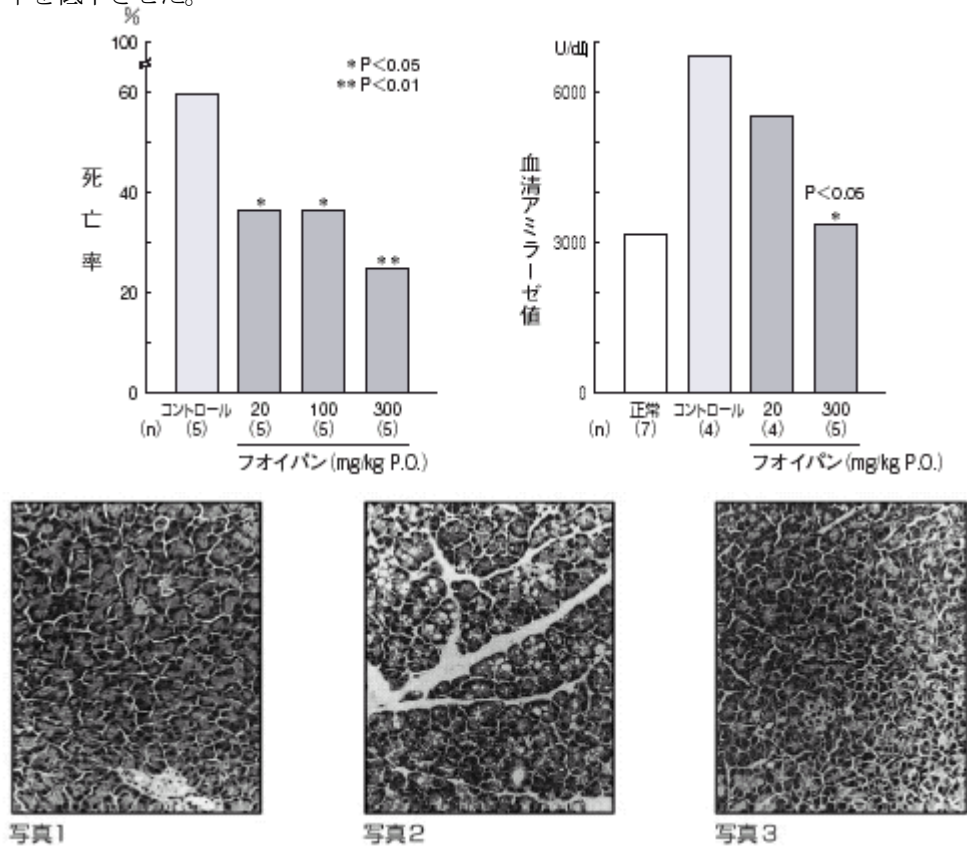
TAME: tosyl arginine methylester

十二指腸閉塞ループ膵炎モデル (ラット)

##### 試験方法

十二指腸閉塞ループ膵炎モデルをラットで作成し、フオイパン 5mg/kg を十二指腸内投与した。対照群は蒸留水を投与。

③コリン欠乏食で飼育したマウスにエチオニンの投与により作成したエチオニン膵炎に20～300mg/kgを1日2回経口投与すると、膵臓内の蛋白分解酵素活性の上昇を抑制し、死亡率を低下させた。<sup>31)</sup>

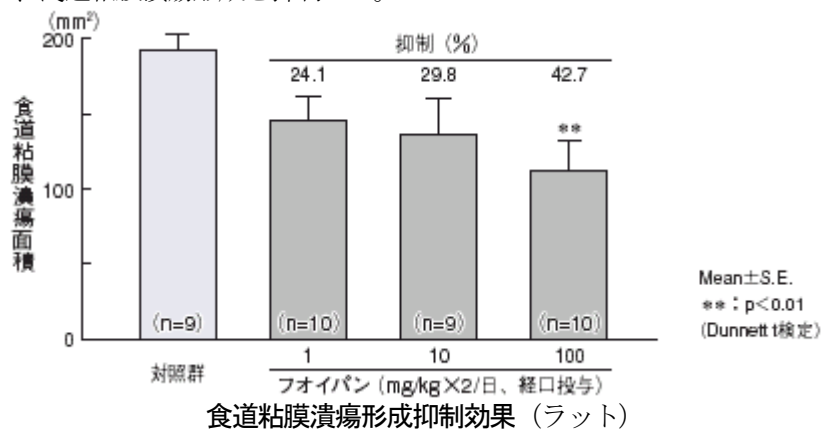


エチオニン膵炎モデル (マウス)

正常対照群 (写真1) に対して、エチオニン膵炎生存マウス (フオイパン非投与) で著しいチモーゲン顆粒領域の増加、腺房の崩壊・壊死が観察された (写真2)。これに対し、フオイパン投与群ではチモーゲン顆粒領域の増加は抑制された (写真3)。

5) 術後逆流性食道炎モデルに対する作用

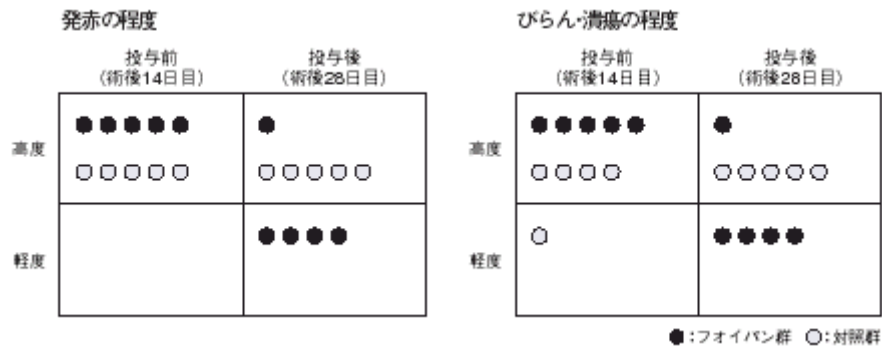
①ラット術後逆流性食道炎モデルにおいて、100mg/kgを1日2回術後2日目から5日間経口投与すると、食道粘膜潰瘍形成を抑制した。<sup>32)</sup>



試験方法

ラットの胃を全摘後、空腸と食道の端側を吻合し術後逆流性食道炎モデルを作成。術後2日目からフオイパンを5日間経口投与し、7日目に食道粘膜潰瘍面積を測定。対照群は蒸留水を投与。

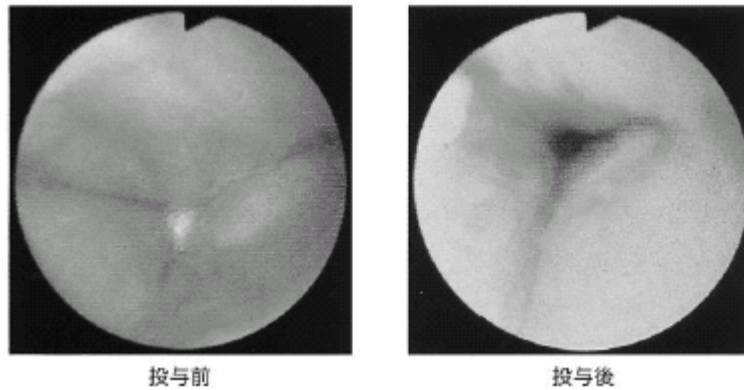
②イヌ術後逆流性食道炎モデルにおいて、50mgを1日3回術後14日目から14日間経口投与すると、食道のびらん及び出血等の内視鏡的所見を改善し、治療的効果を認めた。<sup>33)</sup>



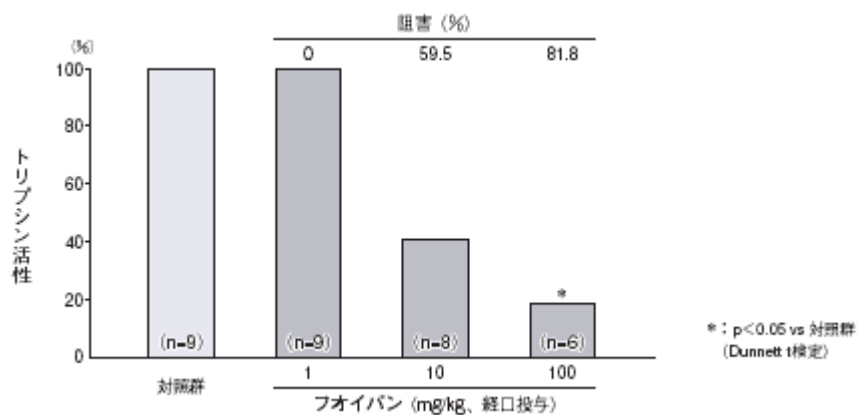
### 内視鏡所見に対する効果 (イヌ)

#### 試験方法

イヌの胃を全摘後、空腸と食道の端側を吻合し術後逆流性食道炎モデルを作成。術後 14 日目からフオイパン 50mg を 1 日 3 回 14 日間経口投与し、28 日目に内視鏡所見を観察。対照群は生理食塩液を投与。



③ラット術後逆流性食道炎モデルにおいて、100mg/kgを経口投与すると、モデルより採取した消化液中のトリプシン活性を81.8%抑制した。<sup>32)</sup>



### 食道洗浄液中トリプシン活性に対する作用 (ラット)

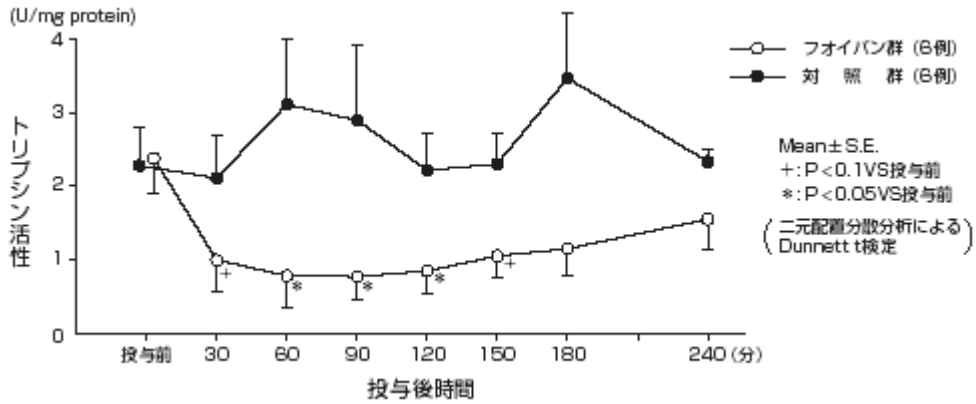
#### 試験方法

ラットの胃を全摘後、空腸と食道の端側を吻合し術後逆流性食道炎モデルを作成。24 時間絶食させた術後 7 日目のラットに 1 時間摂食後、ただちにフオイパンを経口投与し、4 時間後に屠殺して食道内を生理食塩液で洗浄し、洗浄液中のトリプシン活性を測定。対照群は蒸留水を投与。

6) その他の作用

十二指腸液中トリプシン活性に対する作用

①健康成人に 100mg を十二指腸内に直接投与すると、十二指腸液のトリプシン活性は、投与 60、90、120 分後で投与前値と比較して統計学的に有意な抑制がみられた。(p<0.05) 参考2)

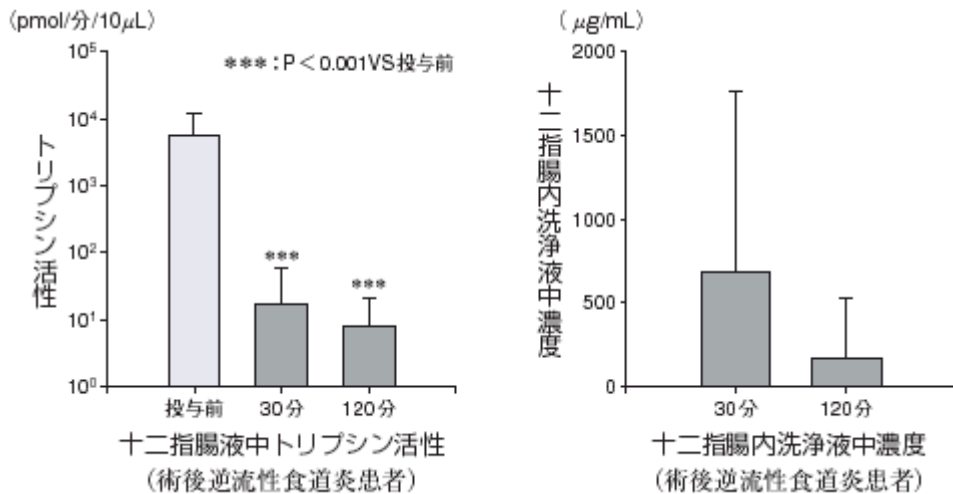


十二指腸液中トリプシン活性に対する作用 (健康成人)

試験方法

健康成人男性 6 例に生理食塩液 5mL に溶解したフォイパン 100mg を十二指腸内に直接投与し、トリプシン活性を測定。対照群は生理食塩液 5mL を投与。

②胃切除後の術後逆流性食道炎患者に 100mg を経口投与すると、十二指腸内洗浄液中のトリプシン活性は、本剤投与前に比し投与 30 及び 120 分後で有意 (P<0.001) に低下した。また、本剤の十二指腸内洗浄液中濃度は投与 30 分後では 676±1,091 μg/mL、投与 120 分後では 169±369 μg/mL であり、十二指腸内でトリプシン活性を阻害する濃度域であることが判明した。参考3)



試験方法

胃切除後の術後逆流性食道炎患者 10 例にフォイパン 100mg を経口投与し、投与前、投与 30 及び 120 分後の十二指腸内洗浄液中のトリプシン活性及び本剤の薬物濃度を測定。

(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

健康成人男子 5 例にカモスタットメシル酸塩 200mg を空腹時に約 100mL の水とともに単回経口投与し、血漿中濃度を HPLC 法で測定した。血漿中の未変化体は定量限界以下であったが、活性代謝物 4- (4-グアニジノベンゾイルオキシ) フェニル酢酸 (以下 FOY-251 と略) を認めた。<sup>26)</sup>

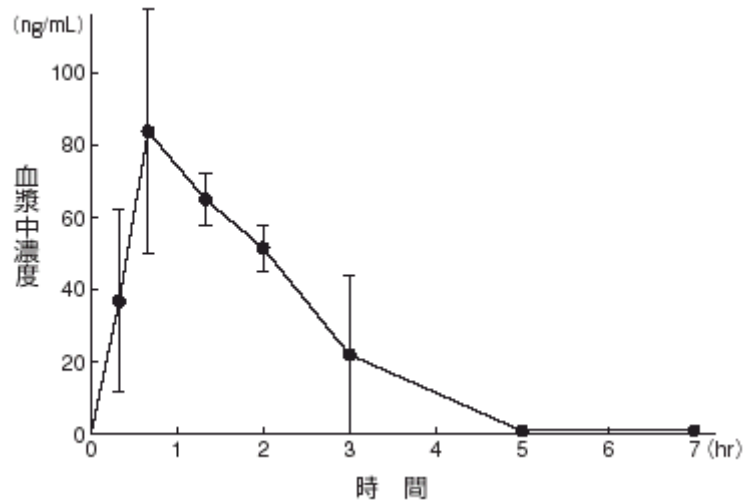
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

健康成人 5 例に 200mg を空腹時に単回経口投与すると、活性代謝物である FOY-251 の血漿中濃度は投与後 40 分で最高に達し、その濃度は 87.1ng/mL で、血漿中半減期は約 100 分であった。<sup>26)</sup>



FOY-251 の血漿中濃度推移

| T <sub>max</sub><br>(min) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC<br>(ng·min/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(min) |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------|
| 40                        | 87.1 ± 29.5                 | 10400 ± 1400       | 100 ± 40                  |

平均値 ± 標準偏差、T<sub>max</sub> は中央値

##### 2) 胃切除患者

胃全摘あるいは亜全摘患者 4 例に 100mg を空腹時に単回経口投与した時の FOY-251 の最高血漿中濃度は 30ng/mL であった。(600mg 投与時のヒト血漿中濃度から求められた健康人における FOY-251 の最高血漿中濃度推定値は約 30ng/mL)<sup>34)</sup>

#### (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

健康成人 5 例に 200mg を空腹時に単回経口投与した場合の FOY-251 の血漿中半減期は約 100 分であった。<sup>26)</sup>

### (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

尿中排泄より経口投与での吸収率は投与量の 20%以上であった。<sup>26)</sup>

(ラット)

雄ラットの十二指腸、空腸、回腸及び大腸上部に一定の長さの消化管ループを作成し、ループ内に <sup>14</sup>C-カモスタットメシル酸塩を 2mg/kg 注入し所定の時間に門脈血漿中放射能及びループ内残存率を測定した結果、十二指腸から大腸上部までいずれの部位においても吸収されたが、特に十二指腸及び空腸で吸収された。<sup>35)</sup>

また、尿中排泄から経口投与での吸収率は投与量の 40%以上であった。<sup>36)</sup>

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

(ラット)

雄ラットに <sup>14</sup>C-カモスタットメシル酸塩を経口投与した時、脳、下垂体の放射能濃度は血中濃度の約 1/7 以下であった。<sup>36)</sup>

## (2) 血液—胎盤関門通過性

(ラット)

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-カモスタットメシル酸塩を経口投与した時、胎児の放射能濃度は母体血中濃度の1/45～1/15（胎盤に比較して1/20～1/10）であった。また、投与3時間後の胎児1匹あたりの分布量は投与量の0.03%であった。<sup>36)</sup>

## (3) 乳汁への移行性

(ラット)

母獣ラットに<sup>14</sup>C-カモスタットメシル酸塩を経口投与し15匹の乳児に3時間授乳した時、母乳を介しての乳児への放射能の移行は投与後1時間で最高となり、乳児1匹あたりの放射能移行率は投与量の約0.005%であった。<sup>36)</sup>

## (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

(ラット)

雄ラットに<sup>14</sup>C-カモスタットメシル酸塩を経口投与した時、放射能濃度は投与1時間後、血液、脾臓を除く全ての臓器で最高となり、特に肝臓、腎臓、膀胱に多く分布し、それぞれ血中濃度の約7倍、約10倍、約20倍であった。肝臓、腎臓においては投与3時間後には最高時の約1/2、6時間後には約1/7、24時間後には約1/200となり、膀胱においては6時間後には最高時の約1/2、12時間後には約1/50、24時間後には約1/250に減少した。投与72時間後には臓器及び組織中の放射能は投与量の0.01%以下であった。同様に1日1回、7日間反復経口投与した場合の投与終了72時間後には投与量の0.003%であった。<sup>36)</sup>

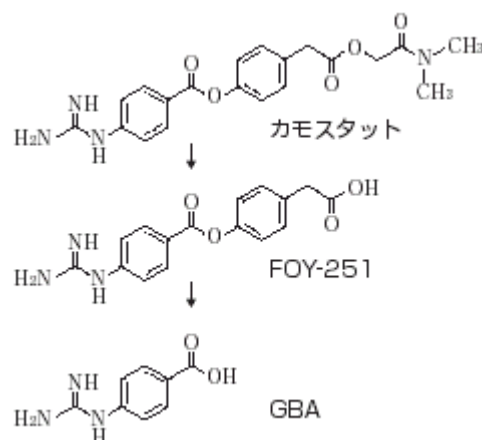
## (6) 血漿蛋白結合率

本剤の*in vitro*における蛋白結合率は、ヒト血清に対しては25.8～28.2%、ヒト血清アルブミン(HSA)で20.7～22.5%、イヌあるいはラット血清で50.2～55.3%であった。また、ラットに<sup>14</sup>C-カモスタットメシル酸塩を2mg/kg経口投与30分後及び3時間後の*in vivo*血漿放射能の蛋白結合率は、それぞれ55.2%と25.8%であった。<sup>35)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は腸管よりカモスタットメシル酸塩又は活性代謝物FOY-251として吸収され、先ずカルボン酸エステルが加水分解されて活性代謝物FOY-251になり、更に4-グアニジノ安息香酸(以下GBAと略)にまで加水分解され、糞中、尿中に排泄された。<sup>36)</sup>



### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

本剤及びその活性代謝物4-(4-グアニジノベンゾイルオキシ)フェニル酢酸は、ヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)を阻害しなかった。<sup>37)</sup>



## 〈参考〉

### 肝薬物代謝酵素系に対する作用

①ヒト P450 発現系ミクロソームを用いて、本剤及び FOY-251 の 3、10 及び 30  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で各種 P450 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) への阻害作用を検討したところ、 $\text{IC}_{50}$  は 30.0  $\mu\text{mol/L}$  (ヒト最高血漿中濃度の 100 倍以上高い濃度) であった。<sup>38)</sup>

②雄ラットに本剤を 2、10、100 及び 1,000mg/kg の用量で 1 日 1 回、7 日間反復経口投与し、肝重量、ミクロソーム蛋白量、チトクローム P-450、アニリン水酸化酵素及びアミノピリン N-脱メチル化酵素活性を測定したところ、100mg/kg の用量までは変化は認められなかった。しかし、1000mg/kg 群ではアミノピリン N-脱メチル化酵素活性の減少及びアニリン水酸化酵素活性の増加が認められた。<sup>35)</sup>

### (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

健康成人 5 例に 200mg を空腹時に単回経口投与し血漿中濃度を HPLC 法で測定すると、本剤の未変化体は定量限界以下であり、本剤の活性代謝物 FOY-251 のみを認めた。<sup>26)</sup>

FOY-251 の蛋白分解酵素阻害活性を本剤と比較すると、トリプシンの TAME 分解に対しては 1/2、カゼイン分解に対しては 1/5、プラスミンのフィブリノーゲン分解に対しては 1/3、トロンビンのフィブリン凝固に対しては同程度、血漿、膵カリクレインの TAME 分解に対しては、それぞれ 1/7、1/2 の強さであった (「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)。<sup>24)</sup>

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中<sup>26)</sup>

### (2) 排泄率

尿中 約 20%<sup>26)</sup>

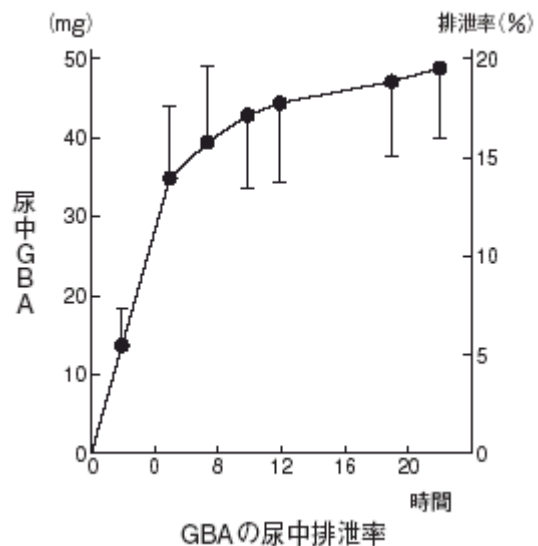
### (3) 排泄速度

健康成人 5 例に 200mg を空腹時に単回経口投与すると、少量の 4-(4-グアニジノベンゾイルオキシ) フェニル酢酸が認められた。投与後 5~6 時間で尿中への排泄率はそれぞれ 20%、0.8% であった。<sup>26)</sup>

(ラット)

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -カモスタットメシル酸塩

を経口投与した時、投与後 24 時間までに投与量の約 40% が尿中に、約 55% が糞中に排泄された。胆汁中には投与後 16 時間までに投与量の 1.7% が、呼気中には投与後 48 時間までに 0.19% が排泄された。<sup>36)</sup>



## 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**

(1) **腹膜透析**

該当資料なし

(2) **血液透析**

該当資料なし

(3) **直接血液灌流**

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

## 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

設定されていない

### 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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、ショック、アナフィラキシーの副作用報告があるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、血清電解質検査を行うこと。

[11.1.4参照]

〈術後逆流性食道炎〉

8.2 症状の改善がみられない場合、長期にわたって漫然と投与しないこと。

(解説)

8.1 (「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.2 術後逆流性食道炎に本剤を投与した場合、症状に応じ投与継続か中止かを判断する。本剤の治験時の二重盲検比較試験等の試験期間は8週で実施されているので、本剤を8週間投与して効果が認められない場合は、漫然と投与することなく、他の治療への変更を考慮する必要があるため設定した。

## 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. 特定の背景を有する患者に関する注意  
9.1 合併症・既往歴等のある患者  
9.1.1 過敏症を有する患者  
副作用が発現しやすくなる。

(解説)

術後逆流性食道炎における本剤の長期使用の安全性・有効性の確認を目的とした特別調査において、背景要因別で副作用発現率をみたときに、過敏体質を有していた患者の群は 40% (6/15 例) で、過敏体質を有していない患者の群の 1.42% (8/565 例) と比べて副作用発現率が高かったことから、その旨を使用上の注意へ反映した (「8. ◆副作用頻度一覧表等 2) 〈術後逆流性食道炎〉」の項参照)。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (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のみ投与すること。また、大量投与を避けること。ヒトの投与量の 40 倍 (400mg/kg/日) 以上を投与した動物実験 (ラット) で胎児体重の増加の抑制が報告されている。<sup>39)</sup>

(解説)

動物実験において、胎児移行性は低く、催奇形性、胎児致死作用は認められなかったが、母獣ラットに 400mg/kg/日投与した際、胎児体重の増加の抑制が認められたため設定した。なお、〈慢性膵炎〉の使用成績調査、〈術後逆流性食道炎〉の使用成績調査・特別調査において妊婦への使用例は報告されていない。

### (6) 授乳婦

設定されていない

### (7) 小児等

9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。〈慢性膵炎〉の使用成績調査において、小児への本剤投与例が 6 例あり、いずれも副作用は認められなかった。なお、〈術後逆流性食道炎〉の使用成績・特別調査では小児への投与例はなかった。

## (8) 高齢者

設定されていない

(解説)

当初は「高齢者への投与」の項が記載されていたが、〈慢性膵炎〉の使用成績調査、〈術後逆流性食道炎〉の使用成績調査・特別調査において、高齢者と非高齢者の間で安全性、有効性に差がないことが認められたため削除された。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (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、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、そう痒感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 11.1.2 血小板減少（頻度不明）

##### 11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Al-P の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

##### 11.1.4 高カリウム血症（頻度不明）

重篤な高カリウム血症があらわれることがある。[8.1 参照]

(解説)

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー

市販後において、ショック、アナフィラキシーが報告されている。本剤は動物での抗原性試験で特異抗体の産生は認められていないが、発症の時間的経過（ほとんどの症例で服用後 30 分以内に発現している）、初発症状（膨疹・そう痒感・紅斑等の皮膚症状、めまい・気分不良・頭重感、発汗・冷や汗、浮腫・むくみ、呼吸困難、血圧低下等）、過去に本剤服用後過敏症状（蕁麻疹、そう痒感、浮腫等）を呈している症例があることからアナフィラキシー反応によるものと考えられる。本剤によるショック等の発生を確実に予知できる方法は無いので、事前に既往歴等（特に本剤によるアレルギー歴）について十分な問診を行い、このような症状・所見が認められた場合、本剤の投与を中止し、昇圧剤・ステロイド等を投与するなどショックに対する適切な処置を行うこと。

### 11.1.2 血小板減少

市販後において、重篤な血小板減少が報告されている。症状として、皮下出血、口腔内出血、鼻出血が認められた症例があり、発現までの日数は多くが投与開始 1 ヶ月以内である。なお、報告症例のなかには特発性血小板減少性紫斑病による可能性が疑われる症例も含まれている。本剤投与後、皮下出血等の随伴症状や血小板数の著しい減少が認められた場合には本剤の投与を中止し、血小板減少の程度に応じて血小板輸血を施行するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の亜急性・慢性毒性試験において血小板減少は認められておらず、発症機序は不明である。

### 11.1.3 肝機能障害、黄疸

市販後において、重篤な肝機能障害、黄疸が報告されている。初発症状として、全身倦怠感、嘔気・嘔吐、黄疸等が認められたが、自覚症状がなく検査により判明した症例も多い。投与開始から発現までの期間は1~2 ヶ月が多く、本剤投与終了後に発現（判明）した症例もある。本剤投与後、肝機能の著しい異常が認められた場合には本剤の投与を中止して安静にし、肝庇護剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の亜急性・慢性毒性試験において肝機能異常は認められておらず、発症機序は不明である。

### 11.1.4 高カリウム血症

市販後において、重篤な高カリウム血症が報告されている。自覚症状がなく検査により判明した症例が多いが、心電図異常、又は心電図異常と臨床症状（全身倦怠感、胸苦重感）が認められた症例もあった。投与開始から発現までの期間は 2 ヶ月以内が多かった。本剤投与後は通常の定期検査でもカリウム値の変動に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、陽イオン交換樹脂や利尿剤の投与、グルコース・インスリン療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の亜急性・慢性毒性試験においてカリウム値の異常変動は認められておらず、発症機序は不明である（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

|                    | 0.1~0.5%未満        | 0.1%未満               | 頻度不明  |
|--------------------|-------------------|----------------------|-------|
| 血液                 |                   | 白血球減少、赤血球減少          | 好酸球増多 |
| 過敏症 <sup>注2)</sup> | 発疹、そう痒等           |                      |       |
| 消化器                | 嘔気、腹部不快感、腹部膨満感、下痢 | 食欲不振、嘔吐、口渇、胸やけ、腹痛、便秘 |       |
| 肝臓                 | AST・ALTの上昇等       |                      |       |
| 腎臓                 |                   | BUN、クレアチニンの上昇        |       |
| その他                |                   | 浮腫、低血糖               |       |

注1)：発現頻度は使用成績調査を含む。

注2)：発現した場合には投与を中止すること。

◆副作用頻度一覧表等

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.8.0 で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

1) 副作用発現頻度一覧

〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

|                     | 承認時までの調査    | 承認時以降の調査   | 合 計        |
|---------------------|-------------|------------|------------|
| 調査症例数               | 423 例       | 3383 例     | 3806 例     |
| 副作用発現症例数 (%)        | 12 例(2.84)  | 57 例(1.68) | 69 例(1.81) |
| 副作用発現件数             | 13 件        | 70 件       | 83 件       |
| 副作用の種類              | 副作用発現件数 (%) |            |            |
| <b>胃腸障害</b>         |             |            |            |
| 悪 心 (嘔気)            | —           | 10件 (0.30) | 10件 (0.26) |
| 嘔 吐                 | —           | 3件 (0.09)  | 3件 (0.08)  |
| 腹部不快感               | 1件 (0.24)   | 3件 (0.09)  | 4件 (0.11)  |
| 胃不快感                | —           | 3件 (0.09)  | 3件 (0.08)  |
| 消化不良 (胸やけ)          | 1件 (0.24)   | —          | 1件 (0.03)  |
| 腹部膨満                | —           | 6件 (0.18)  | 6件 (0.16)  |
| 腸雑音異常 (腹鳴)          | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| 腹 痛                 | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| 上腹部痛                | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| 口腔内白斑症              | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| 下 痢                 | —           | 4件 (0.12)  | 4件 (0.11)  |
| 便 秘                 | 1件 (0.24)   | —          | 1件 (0.03)  |
| <b>全身障害及び投与局所様態</b> |             |            |            |
| 全身性浮腫               | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| 疲 労                 | —           | 2件 (0.06)  | 2件 (0.05)  |
| 口 渴                 | 2件 (0.47)   | 2件 (0.06)  | 4件 (0.11)  |
| <b>肝胆道系障害</b>       |             |            |            |
| 肝機能異常               | —           | 2件 (0.06)  | 2件 (0.05)  |
| <b>感染症及び寄生虫症</b>    |             |            |            |
| 鼻咽頭炎 (感冒症候群)        | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| <b>臨床検査</b>         |             |            |            |
| AST (GOT) 増加        | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| ALT (GPT) 増加        | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| 血小板数減少              | 1件 (0.24)   | —          | 1件 (0.03)  |
| <b>代謝及び栄養障害</b>     |             |            |            |
| 食欲不振                | 1件 (0.24)   | 3件 (0.09)  | 4件 (0.11)  |
| <b>神経系障害</b>        |             |            |            |
| 頭 痛 (頭重感)           | —           | 3件 (0.09)  | 3件 (0.08)  |
| 浮動性めまい (ふらふら感)      | 1件 (0.24)   | —          | 1件 (0.03)  |
| <b>腎及び尿路障害</b>      |             |            |            |
| 頻 尿                 | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| <b>皮膚及び皮下組織障害</b>   |             |            |            |
| 発 疹                 | 3件 (0.71)   | 10件 (0.30) | 13件 (0.34) |
| 薬 疹                 | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| 中毒性皮疹               | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |
| そう痒症                | 2件 (0.47)   | 7件 (0.21)  | 9件 (0.24)  |
| 多汗症                 | —           | 1件 (0.03)  | 1件 (0.03)  |

(再審査終了時の集計)

〈術後逆流性食道炎〉

|                     | 承認時までの調査    | 承認時以降の調査  | 合 計       |
|---------------------|-------------|-----------|-----------|
| 調査症例数               | 416例        | 3808例     | 4224例     |
| 副作用発現症例数 (%)        | 12例(2.88)   | 45例(1.18) | 57例(1.35) |
| 副作用発現件数             | 15件         | 60件       | 75件       |
| 副作用の種類              | 副作用発現件数 (%) |           |           |
| <b>血液及びリンパ系障害</b>   |             |           |           |
| 貧 血                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 白血球減少症              | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| <b>心臓障害</b>         |             |           |           |
| 動 悸                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| <b>胃腸障害</b>         |             |           |           |
| 悪 心 (嘔気)            | —           | 5件 (0.13) | 5件 (0.12) |
| 嘔 吐                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 腹部不快感               | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 心窩部不快感              | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 消化不良 (胸やけ)          | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 消化器不調 (胃もたれ感)       | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 腹部膨満                | 1件 (0.24)   | 1件 (0.03) | 2件 (0.05) |
| 腹 痛                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 上腹部痛                | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |
| 下 痢                 | 1件 (0.24)   | 7件 (0.18) | 8件 (0.19) |
| 便 秘                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| <b>全身障害及び投与局所様態</b> |             |           |           |
| 胸 痛                 | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |
| 異常感 (気分不良)          | —           | 2件 (0.05) | 2件 (0.05) |
| 浮 腫                 | 2件 (0.48)   | —         | 2件 (0.05) |
| 末梢性浮腫 (下肢浮腫)        | 1件 (0.24)   | 1件 (0.03) | 2件 (0.05) |
| 熱 感                 | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |
| 口 渇                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| <b>肝胆道系障害</b>       |             |           |           |
| 肝機能異常               | —           | 5件 (0.13) | 5件 (0.12) |
| 肝障害                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| <b>臨床検査</b>         |             |           |           |
| AST (GOT) 増加        | —           | 4件 (0.11) | 4件 (0.09) |
| ALT (GPT) 増加        | —           | 2件 (0.05) | 2件 (0.05) |
| γ-GTP 増加            | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加     | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 血中カリウム増加            | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 血中尿素増加              | —           | 2件 (0.05) | 2件 (0.05) |
| 赤血球数減少              | —           | 2件 (0.05) | 2件 (0.05) |
| 総蛋白減少               | —           | 2件 (0.05) | 2件 (0.05) |
| 硫酸亜鉛混濁反応異常          | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| <b>代謝及び栄養障害</b>     |             |           |           |
| 脱 水                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 低血糖症                | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |
| <b>神経系障害</b>        |             |           |           |
| 頭 痛                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 浮動性めまい (ふらふら感)      | —           | 3件 (0.08) | 3件 (0.07) |
| 意識レベルの低下            | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 感覚減退 (しびれ感)         | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |



|                     | 承認時までの調査    | 承認時以降の調査  | 合 計       |
|---------------------|-------------|-----------|-----------|
| 副作用の種類              | 副作用発現件数 (%) |           |           |
| 精神障害<br>易刺激性 (いらつき) | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| 腎及び尿路障害<br>腎機能障害    | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害<br>鼻 閉 | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |
| 皮膚及び皮下組織障害          |             |           |           |
| 発 疹                 | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |
| 蕁麻疹                 | 2件 (0.48)   | —         | 2件 (0.05) |
| 湿 疹                 | —           | 2件 (0.05) | 2件 (0.05) |
| 薬 疹                 | —           | 1件 (0.03) | 1件 (0.02) |
| そう痒症                | 1件 (0.24)   | —         | 1件 (0.02) |

(再審査終了時の集計)

## 2) 患者背景別副作用発現頻度 (抜粋)

### 〈慢性肺炎における急性症状の緩解〉

市販後の使用成績調査 3,383 例における背景別副作用発現率は次の通りである。

|                 |             | 症例数      | 副 作 用<br>発現症例数 | 副作用<br>発現率 | $\chi^2$ 検定 |
|-----------------|-------------|----------|----------------|------------|-------------|
| 総 計             |             | 3383     | 57             | 1.7%       | —           |
| 性 別             | 男           | 1881     | 26             | 1.4%       | N.S.        |
|                 | 女           | 1497     | 31             | 2.1%       |             |
|                 | 不 明         | 5        | 0              | 0.0%       |             |
| 投与前<br>重症度      | 軽 症         | 1772     | 32             | 1.8%       | N.S.        |
|                 | 中等症         | 1336     | 21             | 1.6%       |             |
|                 | 重 症         | 147      | 2              | 1.4%       |             |
|                 | 不 明         | 128      | 2              | 1.6%       |             |
| 合併症             | 無           | 1431     | 31             | 2.2%       | N.S.        |
|                 | 有           | 1939     | 26             | 1.3%       |             |
|                 | 不 明         | 13       | 0              | 0.0%       |             |
|                 |             | 症例数 (累積) | 副作用発現症例数       | 副作用発現率     |             |
| 副作用発現時<br>の使用期間 | 2 週未満       | 3383     | 33             | 1.0%       |             |
|                 | 2~ 4 週未満    | 3285     | 8              | 0.2%       |             |
|                 | 4~ 8 週未満    | 2896     | 12             | 0.4%       |             |
|                 | 8~12 週未満    | 1892     | 2              | 0.1%       |             |
|                 | 12 週以上      | 1361     | 2              | 0.1%       |             |
|                 | 不 明         | 12       | 0              | 0.0%       |             |
| 副作用発現時<br>の総投与量 | 84 錠未満      | 3383     | 37             | 1.1%       |             |
|                 | 84~168 錠未満  | 3226     | 5              | 0.2%       |             |
|                 | 168~336 錠未満 | 2780     | 12             | 0.4%       |             |
|                 | 336~504 錠未満 | 1755     | 1              | 0.1%       |             |
|                 | 504 錠以上     | 1208     | 1              | 0.1%       |             |
|                 | 不 明         | 26       | 1              | 3.8%       |             |

N.S. : 有意差なし

投与期間2週未満、総投与量84錠未満で副作用発現率が高かったが、副作用が投与開始後早期に発現した症例が多かった事によるものである。

〈術後逆流性食道炎〉

市販後の使用成績調査 3,228 例、長期使用に関する特別調査 580 例における背景別副作用発現率は次の通りである。<sup>6)</sup>

|             |        | 使用成績調査     |                      |                | 長期使用に関する特別調査 |                      |                |   |
|-------------|--------|------------|----------------------|----------------|--------------|----------------------|----------------|---|
|             |        | 調 査<br>症例数 | 副作用発<br>現症例数         | $\chi^2$<br>検定 | 調 査<br>症例数   | 副作用発<br>現症例数         | $\chi^2$<br>検定 |   |
| 総 計         |        | 3228       | 31 (1.0%)            | —              | 580          | 14 (2.4%)            | —              |   |
| 性 別         | 男      | 2050       | 20 (1.0%)            | N.S.           | 388          | 9 (2.3%)             | N.S.           |   |
|             | 女      | 1129       | 11 (1.0%)            |                | 192          | 5 (2.6%)             |                |   |
|             | 不明・未記載 | 49         | 0 (0.0%)             |                | 0            | —                    |                |   |
| 年 齢         | 15歳未満  | 0          | —                    | N.S.           | 0            | —                    | N.S.           |   |
|             | 15～64歳 | 1493       | 18 (1.2%)            |                | 266          | 4 (1.5%)             |                |   |
|             | 65歳以上  | 1731       | 13 (0.8%)            |                | 314          | 10 (3.2%)            |                |   |
|             | 不明・未記載 | 4          | 0 (0.0%)             |                | 0            | —                    |                |   |
| 過 敏<br>体 質  | 無      | 3194       | 30 (0.9%)            | N.S.           | 565          | 8 (1.4%)             | ***            |   |
|             | 有      | 31         | 1 (3.2%)             |                | 15           | 6 (40.0%)            |                |   |
|             | 不明・未記載 | 3          | 0 (0.0%)             |                | 0            | —                    |                |   |
| 合併症         | 無      | 2374       | 22 (0.9%)            | N.S.           | 423          | 7 (1.7%)             | N.S.           |   |
|             | 有      | 849        | 9 (1.1%)             |                | 141          | 7 (5.0%)             |                |   |
|             | 不明・未記載 | 5          | 0 (0.0%)             |                | 16           | 0 (0.0%)             |                |   |
|             | 内 訳    | 肝 臓        | 177                  | 2 (1.1%)       | —            | 17                   | 0 (0.0%)       | — |
|             |        | 腎 臓        | 39                   | 0 (0.0%)       |              | 5                    | 0 (0.0%)       |   |
|             |        | 上部消化管      | 24                   | 0 (0.0%)       |              | 5                    | 0 (0.0%)       |   |
| 癌・腫瘍<br>その他 |        | 55<br>616  | 0 (0.0%)<br>7 (1.1%) | 29<br>117      |              | 1 (3.4%)<br>6 (5.1%) |                |   |
| 投与前<br>重症度  | 軽 症    | 1632       | 19 (1.2%)            | N.S.           | 289          | 7 (2.4%)             | N.S.           |   |
|             | 中等症    | 1425       | 11 (0.8%)            |                | 264          | 5 (1.9%)             |                |   |
|             | 重 症    | 134        | 0 (0.0%)             |                | 22           | 2 (9.1%)             |                |   |
|             | 不明・未記載 | 37         | 1 (2.7%)             |                | 5            | 0 (0.0%)             |                |   |
| 胃手術<br>の内容  | 胃全摘    | 1165       | 14 (1.2%)            | N.S.           | 211          | 4 (1.9%)             | N.S.           |   |
|             | 噴門部    | 179        | 2 (1.1%)             |                | 38           | 0 (0.0%)             |                |   |
|             | 幽門部    | 1662       | 14 (0.8%)            |                | 294          | 10 (3.4%)            |                |   |
|             | その他    | 189        | 1 (0.5%)             |                | 35           | 0 (0.0%)             |                |   |
| 併用薬         | 無      | 386        | 4 (1.0%)             | N.S.           | 39           | 3 (7.7%)             | N.S.           |   |
|             | 有      | 2841       | 27 (1.0%)            |                | 537          | 11 (2.0%)            |                |   |
|             | 不明・未記載 | 1          | 0 (0.0%)             |                | 4            | 0 (0.0%)             |                |   |
|             | 内 訳    | 抗潰瘍・制酸剤    | 1681                 | 13 (0.8%)      | —            | 318                  | 5 (1.6%)       | — |
|             |        | 他の消化器用剤    | 2186                 | 24 (1.1%)      |              | 430                  | 8 (1.9%)       |   |
|             |        | 腫瘍用剤       | 655                  | 7 (1.1%)       |              | 159                  | 3 (1.9%)       |   |
| その他         |        | 96         | 1 (1.0%)             | 23             |              | 1 (4.3%)             |                |   |

N.S. : 有意差なし、\*\*\* :  $p < 0.001$

特別調査において、過敏体質を有する患者の群で副作用発現率が高かったことから、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、「過敏症を有する患者」を記載した。

## 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 薬剤調製時の注意

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。一包化して高温多湿条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 「XⅢ. 2. その他の関連資料」参照

14.2 「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号) 及び (平成 8 年 4 月 18 日 日薬連発第 304 号) に基づき、PTP 包装の薬剤に必要な重要な一般的注意として設定した。

## 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

自発運動の減少、痙攣、正向反射の消失、外的刺激過敏、呼吸困難 (3,000mg/kg以上、経口、ラット) が認められたが、中枢神経系 (2,000mg/kg、経口、マウス)、自律神経系 (100～500mg/kg、経口、ラット)、血圧 (10～1,000mg、経口、ラット) に対しては作用が認められなかった。消化管、気管、血管等の摘出平滑筋の収縮性の作用に対しては抑制的であった。<sup>40)</sup>

#### (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

急性毒性試験 (LD<sub>50</sub>、mg/kg) <sup>41)</sup>

| 動物種<br>投与経路 | マウス  |      | ラット  |      |
|-------------|------|------|------|------|
|             | ♂    | ♀    | ♂    | ♀    |
| 経口          | 4500 | 4040 | 4392 | 4720 |
| 皮下          | 1360 | 1400 | 1320 | 1420 |
| 静脈内         | 210  | 200  | 152  | 173  |

自発運動の減少、呼吸促迫及び抑制、痙攣、流涎等が観察された。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性試験

ラットに100、235、550、1,300及び3,000mg/kgを30日間経口投与した試験で、1,300mg/kg以上投与群で体重増加抑制が認められた。脾臓重量の増加、腺房細胞の肥大が100mg/kg以上投与群で観察されたが、脾臓の組織障害や他の臓器に変化は認められないので最大安全量は550mg/kgと考えられた。また、ビーグル犬に10、30、100及び300mg/kgを30日間経口投与した試験で、各投与量で脾臓に変化は認められないが、300mg/kg投与群において胸腺結合織の増生と消化管粘膜層のびらんが認められ、最大無作用量は100mg/kgと考えられた。<sup>41)</sup>

##### 2) 慢性毒性試験

ラットに100、235、550及び1,300mg/kgを180日間経口投与した試験で、脾臓の重量増加と腺房細胞内チモゲン顆粒の増加に伴う腺房細胞の肥大が認められたが、休薬により回復し、ランゲルハンス氏島には変化は認められなかった。550mg/kg以上投与群で体重増加抑制が認められる以外は他の臓器及び尿、生化学、血液検査で特に異常は認められていないので、最大安全量は235～550mg/kgと考えられた。<sup>42)</sup>

(3) **遺伝毒性試験**

**変異原性試験**

Bacillus subtilis の M45 と H17 (Rec<sup>+</sup>) を用いた Rec-assay 及び細菌を用いた *in vitro* 復帰変異試験において、変異原性は認められなかった。<sup>46)</sup>

(4) **がん原性試験**

該当資料なし

(5) **生殖発生毒性試験**

①ラットの妊娠前及び妊娠初期 (125～500mg/kg)<sup>43)</sup>、器官形成期 (162.5～1,300mg/kg)<sup>44)</sup>、周産期及び授乳期 (200～800mg/kg)<sup>39)</sup>に経口投与した試験で、周産期及び授乳期の 400mg/kg以上投与群で胎児体重の増加抑制が認められる以外異常は認められなかった。

②ウサギの器官形成期 (37.5～150mg/kg)<sup>45)</sup>に経口投与した試験で、用量に依存した異常は認められなかった。

(6) **局所刺激性試験**

ウサギに0.1～30mg/mLの生理食塩液を0.1mL点眼し眼粘膜刺激作用を検討した試験で、1mg/mLまでは何等変化を認めず、10mg/mLで目やにが、30mg/mLでまばたき、流涙、目やにが認められたが、24時間後には回復した。また、ラットに100、500、1,000mg/kg/日を経口投与し胃粘膜に対する作用を検討した試験で、胃粘膜の出血及び潰瘍形成は認められなかった。<sup>40)</sup>

(7) **その他の特殊毒性**

1) **依存性試験**

ラット慢性毒性試験において、体重減少をはじめモルヒネ型及びバルビタール型禁断症状は全く認められなかったこと、一般薬理試験において、薬物依存性はないと考えられたので実施しなかった。

2) **抗原性試験**

モルモットでのアナフィラキシーショック、Schultz-Dale 反応及びウサギでの PCA 反応、ヒスタミン遊離反応を検討した試験で、抗原性は認められなかった。<sup>40)</sup>

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：フオイパン<sup>®</sup>錠 100mg 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：カモスタットメシル酸塩 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：無し

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ウリナスタチン

### 7. 国際誕生年月日

1985年1月31日「国内開発」

### 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

(旧販売名) フオイパン<sup>®</sup>錠

製造承認年月日：1985年1月31日（販売名変更に伴い2006年9月承認を整理）

承認番号：16000AMZ00023000

薬価基準収載年月日：1985年7月29日（2006年3月31日経過措置期間終了）

販売開始年月日：1985年8月20日

フオイパン<sup>®</sup>錠 100mg

製造承認年月日：2005年5月20日（販売名変更による）

承認番号：21700AMZ00621000

薬価基準収載年月日：2005年12月16日（販売名変更の薬価基準収載）

販売開始年月日：2006年1月5日（販売名変更による）

**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**

フオイパン<sup>®</sup>錠

追加年月日：1994年7月1日

〔効能・効果〕：術後逆流性食道炎

〔用法・用量〕：通常1日量カモスタットメシル酸塩として300mgを3回に分けて食後に経口投与する。

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

再審査結果通知年月日：1992年6月3日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

〈術後逆流性食道炎〉

再審査結果通知年月日：2003年1月17日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

**11. 再審査期間**

〈慢性膵炎における急性症状の緩解〉

6年：1985年1月31日～1991年1月30日（再審査終了）

〈術後逆流性食道炎〉

4年：1994年7月1日～1998年6月30日（再審査終了）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「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                           | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁)<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム用<br>コード |
|-------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------|--------------------------|
| フオイパン <sup>®</sup> 錠<br>100mg | 3999003F1297          | 3999003F1297        | 108821201      | 620003169                |

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 平山亮夫：第 I 相試験・〈慢性膵炎〉前期第 II 相試験(社内資料)
- 2) 佐藤寿雄ほか：臨床医薬, 1992 ; 8(8) : 1877-1891
- 3) 佐藤寿雄ほか：臨床医薬, 1992 ; 8(8) : 1893-1908
- 4) 石井兼央ほか：現代医療, 1984 ; 16(2) : 844-854
- 5) 渡辺正敏ほか：現代医療, 1992 ; 24(増IV) : 3575-3582
- 6) 小野薬品工業：フオイパン®錠「術後逆流性食道炎」再審査結果の概要(社内資料)
- 7) 小野薬品工業：〈慢性膵炎〉臨床成績集計(社内資料)
- 8) 平山亮夫ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 253-260
- 9) 石井兼央ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 261-278
- 10) 平山亮夫ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 245-252
- 11) 早川哲夫ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 239-244
- 12) 堀口祐爾ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 227-231
- 13) 久保田義弘ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 211-214
- 14) 藤原淳ほか：現代医療, 1980 ; 12(1) : 104-107
- 15) 安部宋顕ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 233-238
- 16) 田中紀男ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 223-226
- 17) 広野禎介：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 215-218
- 18) 木南義男ほか：現代医療, 1980 ; 12(1) : 108-114
- 19) 小野薬品工業：〈術後逆流性食道炎〉臨床成績集計(社内資料)
- 20) 杉山貢ほか：現代医療, 1993 ; 12(増II) : 1835
- 21) 神津照雄ほか：現代医療, 1992 ; 24(増IV) : 3567-3574
- 22) Tamura Y. et al. : Biochim.Biophys.Acta., 1977 ; 484 : 417-422 (PMID : 143965)
- 23) 加山直宏ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 1-10
- 24) 加山直宏ほか：活性代謝物の阻害濃度(社内資料)
- 25) 加山直宏ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 11-18
- 26) 平工誠治ほか：医薬品研究, 1982 ; 13(3) : 756-765
- 27) 小島隆明ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 19-25
- 28) 小島隆明ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 27-33
- 29) 桶川忠夫ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 35-40
- 30) Takasugi S. et al. : Digestion, 1982 ; 24 : 36-41 (PMID : 6182046)
- 31) 桶川忠夫ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 41-49
- 32) 川澗和一十ほか：薬理と治療, 1992 ; 20(9) : 3517-3525
- 33) 渡辺正敏ほか：現代医療, 1994 ; 26(増III) : 2983-2988
- 34) 山本俊郎ほか：胃切除患者 血漿中濃度推移(社内資料)
- 35) 石堂雅恒ほか：蛋白結合率、吸収、代謝酵素への作用(社内資料)
- 36) 大木史郎ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 71-82
- 37) 根本裕之ほか：代謝に関与する酵素(社内資料)
- 38) 松永憲和ほか：CYP 分子種への影響(社内資料)
- 39) 市川祐三ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 127-152
- 40) 無量林堯ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 53-70
- 41) 松岡康夫ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 153-178
- 42) 松岡康夫ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 179-199
- 43) 市川祐三ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 83-96
- 44) 市川祐三ほか：現代医療, 1980 ; 12(臨) : 97-118



45) 市川祐三ほか：現代医療，1980；**12**(臨)：119-126

46) 藤井謙芳ほか：変異原性試験(社内資料)

## 2. その他の参考文献

1) 遠藤光夫ほか：消化器外科，**2**：1979：509-515

2) 佐々木巖ほか：現代医療，**25**(増I)：1993；1113-1116

(十二指腸液中トリプシン活性に対する作用)

3) 河野浩二ほか：Am.J.Surg.，2005；**190**(3)：412-417 (PMID：16105528)

(十二指腸液中トリプシン活性に対する作用)

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

|       |   |
|-------|---|
| 国名    | 大韓民国（韓国）  |
| 会社名   | 日盛（ILSUNG）新薬  |
| 販売名   | フオイパン®錠   |
| 剤形・規格 | 錠剤・100mg/錠  |
| 発売年月  | 1989年5月   |
| 効能効果  | 1) 慢性膵炎における急性症状の緩解（1989年2月23日承認）<br>2) 術後逆流性食道炎（1995年2月20日承認） |
| 用法用量  | 1) 1回2錠ずつ1日3回経口投与する。<br>2) 1回1錠ずつ1日3回毎食後に経口投与する。              |

（2024年2月現在）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## 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

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

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については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

#### 「オルメサルタン メドキシミル製剤との配合変化」

##### 〔試験方法〕

本剤1錠(100mg)とオルメサルタン メドキシミル製剤1錠(20mg)をポリセロ紙で一包化し、各条件下(遮光)で目視にて外観の変化を本剤の開始時と比較した。

##### 〔結果〕

25℃、60%RHの保存条件においては、3箇月間外観の変化を認めなかった。25℃、75%RH及び30℃、75%RHの保存条件においては、それぞれ3箇月、2箇月で極うすい紅色に変化し、高温多湿条件である程、早期に変色が認められた。

| 期間<br>条件  | 開始時 | 1週間 | 2週間 | 3週間 | 1箇月 | 2箇月 | 3箇月 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 25℃、60%RH | 白色  | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| 25℃、75%RH | 白色  | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (±) |
| 30℃、75%RH | 白色  | (-) | (-) | (-) | (-) | (±) | (±) |

外観判定基準 (-) : 変化なし  
(±) : 極うすい紅色に変化 (対照と判別困難な程度)  
(+) : うすい紅色に変化  
(++) : やや紅色に変化  
(+++) : 紅色に変化

