

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2008に準拠して作成

抗血栓性末梢循環改善剤

デフィブラーゼ[®] 点滴静注液10単位 Defibrase[®]

バトロキシビン製剤

剤形	注射剤（アンプル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1アンプル（1mL）中にバトロキシビンを10バトロキシビン単位含有
一般名	和名：バトロキシビン（JAN） 洋名：Batroxobin（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売 年月日	製造販売承認年月日：2007年 9月 14日 薬価基準収載年月日：2007年 12月 21日 発売年月日：1993年 4月 1日
開発・製造販売（輸 入）・提携・販売会社名	製造販売元：東菱薬品工業株式会社 販売元：日本ケミファ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 おくすり相談室 TEL. 03-3863-1225/FAX. 03-3861-9567 受付時間：9:00～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.nc-medical.com/

本IFは2013年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.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（以下、MR と略す）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）として位置付け並びに 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 判、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、添付文書で赤枠・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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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の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、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意して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。

(2008 年 9 月)

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 注射剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	4
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	5
14. その他	5
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	6
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	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	12
4. 分布	12
5. 代謝	13
6. 排泄	13
7. 透析等による除去率	13
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	14
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
5. 慎重投与内容とその理由	14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
8. 副作用	16
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	21
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	26
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	27
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
16. 各種コード	28
17. 保険給付上の注意	28
XI. 文献	
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備考	
その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ある種の蛇毒に血液凝固に関与する物質が含まれていることは、既に古くから知られていた。1960年ペンタファーム社（スイス）は、中南米から南米にかけて広く棲息する毒蛇 *Bothrops atrox* の毒液から、血中のフィブリノゲンを低下させるトロンビン様酵素の抽出、分離に初めて成功した。その後、同属の数種の毒蛇から得た同様なトロンビン様酵素について比較検討が行われた結果、*Bothrops atrox moojeni* 由来の酵素が強力なフィブリノゲン低下作用及び安定性に優れているとし、一般名 *Batroxobin* と名付けられ、各国で血栓性疾患等に対して順次認可されるに至った。

わが国では、本剤の末梢循環改善作用に着目し、1977年1月より基礎的研究、1978年11月より臨床的研究を行い、1989年3月に抗血栓性末梢循環改善剤として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

デフィブラーゼ点滴静注液10単位は、従来の末梢循環改善剤とは全く作用機序が異なる。すなわち、本剤は選択的に血漿フィブリノゲン濃度を低下させることにより全血粘度を低下させるなど、種々の血液レオロジカルファクター改善作用を示す。それにより末梢循環での血流速度の増加等の末梢循環改善作用を示すものである。

このように本剤は、全く新しい作用機序に基づく末梢循環改善剤であり、厚生労働省指定の難病であるバージャー病や突発性難聴及び職業病である振動病などを対象疾患とする。ただし、突発性難聴は、多くの成因が推測されており、内耳末梢循環障害のみが突発性難聴の原因ではないとされている。したがって、本剤は突発性難聴のすべてに投与すべきでなく、病態を観察して各治療法を考慮に入れて、本剤の使用を慎重に選択することが望ましい。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デフィブラーゼ点滴静注液 10 単位

(2) 洋名

Defibrase

(3) 名称の由来

脱 fibrinogen 作用を有する酵素製剤

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

バトロキシビン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Batroxobin (JAN、INN)

(3) ステム

該当しない。

3. 構造式又は示性式⁴⁵⁾

構造式：該当資料なし

構造：単鎖の糖蛋白で、炭水化物の含量は約 13%である。N-末端アミノ酸はバリンで、その主要構成アミノ酸はアスパラギン酸である。

4. 分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

分子量：約 36,000

5. 化学名 (命名法)

該当資料なし

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：DF-521 (治験番号)

7. CAS 登録番号

9039-61-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール又はアセトンと混和する。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：4.8～6.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期	冷暗所	39 ヶ月	無色透明ガラスアンプル、紙箱入り	安定
	室温	12 ヶ月	無色透明ガラスアンプル、紙箱入り	経日による含量低下を認め、3 ヶ月目の残存率が約 80%となった。
苛酷	40℃	3 ヶ月	無色透明ガラスアンプル、紙箱入り	経日による著しい含量低下を認め、3 ヶ月目の残存率が 10%未満となった。
	蛍光灯下 (約 1700lux)	3 ヶ月	無色透明ガラスアンプル	経日による著しい含量低下を認め、3 ヶ月目の残存率が 10%未満となった。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 血漿凝固反応

(2) 合成基質を用いた呈色反応

4. 有効成分の定量法

フィブリノゲン凝固活性測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：用時希釈して用いる液体の注射剤

規格：1 アンプル（1mL）中にバトロキソビンを 10 バトロキソビン単位含有する。

性状：無色澄明な液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：4.8～6.0

浸透圧比：約 1（生理食塩水に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

成分名	含量	備考
バトロキソビン	10 バトロキソビン単位	へびの毒液に由来する。

*バトロキソビン単位（Batroxobin Unit、以下 BU と略）とは、バトロキソビンの酵素活性量を表す単位で、37℃で、標準ヒトクエン酸加血漿 0.3mL に、バトロキソビン溶液 0.1mL を加えるとき、19.0±0.2 秒で凝固する活性量を 2BU とする。

(2) 添加物

成分名	含量	備考
クロロブタノール	3.0mg	
ゼラチン加水分解物	1.0 μ L	ブタの骨および皮膚に由来する。
塩化ナトリウム	適量	
pH 調整剤	適量	

(3) 電解質の濃度

1 アンプル（1mL）中に塩化ナトリウム 8.918mg を含有する。（Na：0.153mEq/mL）

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

1アンプル（10バトロキソビン単位）を輸液で用時希釈する。

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

各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期	冷暗所	24 ヶ月	無色透明ガラスアンプル、紙箱入り	安定
	室温	12 ヶ月	無色透明ガラスアンプル、紙箱入り	経日による含量低下を認め、3 ヶ月目の残存率が約 80～90%となった。
苛酷	40℃	1 ヶ月	無色透明ガラスアンプル、紙箱入り	著しい含量低下を認め、残存率は平均約 25%となった。
	蛍光灯下（約 1700lux）	1 ヶ月	無色透明ガラスアンプル	著しい含量低下を認め、残存率は平均約 25%となった。

6. 溶解後の安定性
巻末配合変化資料参照
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）
巻末配合変化資料参照
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
 - (1) 血漿凝固反応
 - (2) 合成基質を用いた呈色反応
10. 製剤中の有効成分の定量法
フィブリノゲン凝固活性測定法
11. 力価
バトロキシビン単位表示
バトロキシビン単位（Batroxobin Unit、以下 BU と略）とは、バトロキシビンの酵素活性量を表す単位で、37℃で、標準ヒトクエン酸加血漿 0.3mL に、バトロキシビン溶液 0.1mL を加えるとき、 19.0 ± 0.2 秒で凝固する活性量を 2BU とする。
12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報
該当しない
14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）に伴う虚血性諸症状の改善
2. 振動病における末梢循環障害の改善
3. 突発性難聴における聴力の回復並びに自覚症状の改善

2. 用法及び用量

通常、成人 1 日 1 回バトロキシピンとして 10 バトロキシピン単位 (BU) を輸液で用時希釈し、隔日に 1 時間以上かけて点滴静注する。

ただし、以下の場合には初回量を 20BU とする。

- 1) 治療前の血中フィブリノゲン濃度が 400mg/dL 以上の場合
- 2) 突発性難聴において急性効果を期待する場合

投与期間は 6 週間以内とする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

デフィブラーゼ点滴静注液 10 単位の臨床試験は、二重盲検試験を含め国内延べ 135 施設で実施された。その概要は次のとおりである。

1) 慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）^{1~5)}

慢性動脈閉塞症に対して、主に 1 日 1 回 10BU を隔日に点滴静脈内投与した結果、下記の通りであった。

	改善以上	やや改善以上
潰瘍改善度	58.2% (92/158)	72.2% (114/158)
自覚症状 (疼痛・冷感)	50.3% (73/145)	74.5% (108/145)

二重盲検試験により本剤の有用性が認められた。

2) 振動病^{6~12)}

振動病に対して、主に 1 日 1 回 10BU を隔日に 4 週間点滴静脈内投与した結果、下記の通りであった。

	改善以上	やや改善以上
機能試験 (冷水浸漬・振動覚・痛覚・ 瞬発握力・タッピング等)	31.4% (102/325)	64.9% (211/325)
自覚症状 (しびれ感・痛み・冷感)	57.0% (233/409)	84.6% (346/409)

二重盲検試験により本剤の有用性が認められた。

3) 突発性難聴^{13~16)}

内耳の末梢循環不全が疑われる突発性難聴に対して、主に初回 20BU、以後 1 日 1 回 10BU を隔日に 2 週間点滴静脈内投与した結果、下記の通りであった。

聴力改善度	著明回復以上	回復以上
発症 14 日以内に投与開始	58.5% (76/130)	79.2% (103/130)
発症 15 日以降に投与開始	7.3% (4/55)	38.2% (21/55)
計	43.2% (80/185)	67.0% (124/185)

二重盲検試験により本剤の有用性が認められた。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人 19 名に対してバトロキシピン 0.02~1.6BU/kg を単回投与した結果、0.8BU/kg 及び 1.6BU/kg 投与群において採血部位に軽度の止血遅延を伴う溢血を認めたが、その他の被験者には特記すべき重篤な症状や臨床検査値の異常は認められなかった。また、健康成人 5 名に対してバトロキシピンを 1 日量 0.2BU/kg、3 日間連続投与した結果、穿刺部にアズキ大の小溢血斑を認めたのみで特に出血傾向の発現を思わせる所見及びその他の特記すべき重篤な症状や臨床検査値の異常は認められなかった。

注) 本剤の承認用法用量は以下のとおりである。

通常、成人 1 日 1 回バトロキシピンとして 10 バトロキシピン単位 (BU) を輸液で用時希釈し、隔日に 1 時間以上かけて点滴静注する。

ただし、以下の場合は初回量を 20BU とする。

1) 治療前の血中フィブリノゲン濃度が 400mg/dL 以上の場合

2) 突発性難聴において急性効果を期待する場合

投与期間は 6 週間以内とする。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) バージャー病及び閉塞性動脈硬化症²⁾

バージャー病及び閉塞性動脈硬化症 93 名にバトロキシピン 5、10 または 20BU を 1 日 1 回隔日、4~6 週間投与し、比較検討した結果、10BU 隔日投与群が各投与群より優れており、有用性を十分反映させることのできる用法・用量であった。

古川欽一 他：医学と薬学 10(6), 2046, 1983

2) 振動病⁶⁾

振動病 47 名にバトロキシピン 5 または 10BU を隔日、4 週間投与し比較検討した結果、10BU 隔日投与が 5BU 投与群より優れており、有用性を十分反映させることのできる用法・用量であった。

阿岸祐幸 他：臨床医薬 1(8), 1169, 1985

3) 突発性難聴¹⁴⁾

突発性難聴 52 名にバトロキシピン 10BU 隔日または初回 20BU 以後 10BU 隔日投与群で 2 週間投与し比較検討した結果、用法・用量は初回 20BU 以後 10BU 隔日投与が妥当と考えられた。

久保 武 他：耳鼻と臨床 31(6), 1231, 1985

注) 本剤の承認用法用量は以下のとおりである。

通常、成人 1 日 1 回バトロキシピンとして 10 バトロキシピン単位 (BU) を輸液で用時希釈し、隔日に 1 時間以上かけて点滴静注する。ただし、以下の場合は初回量を 20BU とする。

1) 治療前の血中フィブリノゲン濃度が 400mg/dL 以上の場合

2) 突発性難聴において急性効果を期待する場合

投与期間は 6 週間以内とする。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

・ バージャー病及び閉塞性動脈硬化症³⁾

バージャー病及び閉塞性動脈硬化症に対してバトロキシビン及び対照薬（ニセリトロール）を用い、4週間にわたる二重盲検比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された。

古川欽一 他：臨床医薬 1(10), 1413, 1985

・ 振動病¹²⁾

振動病に対してバトロキシビン及び対照薬（プラセボ）を用い、13日間にわたる二重盲検比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された。

阿岸祐幸 他：臨床医薬 4(7), 1165, 1988

・ 突発性難聴¹³⁾

突発性難聴に対してバトロキシビン及び対照薬（ベタメタゾン）を用い、2週間にわたる二重盲検比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された。

松永亨 他：医学のあゆみ 137(6), 449, 1986

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当しない

(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）

使用成績調査¹⁶⁾

有効性集計対象症例 1,380 例の全体での有効率は 62.9% (868/1,380 例) であり、使用理由別での有効率は、慢性動脈閉塞症 61.7% (456/739 例)、振動病 79.7% (106/133 例)、突発性難聴 60.2% (306/508 例) であった。また、安全性集計対象症例 1,410 例の副作用発現率は 5.74% (81/1,410 例) であった。

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

該当しない

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 該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フィブリノゲンからフィブリノペプチドAのみを分離し、線溶系による分解を受けやすいdesAフィブリノゲンとすることにより、血漿フィブリノゲン濃度を低下させる。

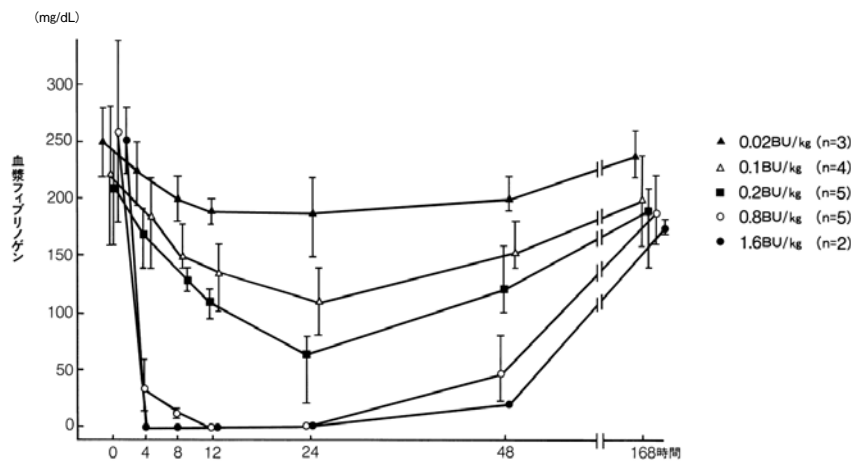
(2) 薬効を裏付ける試験成績

健常成人、バージャー病・閉塞性動脈硬化症・振動障害・内耳の末梢循環不全が疑われる突発性難聴の患者に0.02~1.6BU/kgを投与して、下記の臨床薬理効果が認められた。

1) フィブリノゲン

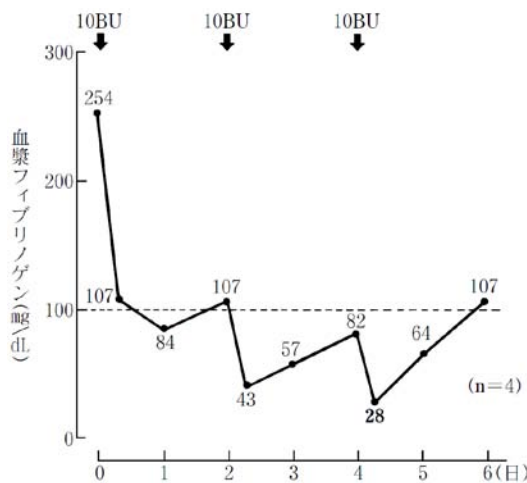
・単回投与 17)

健常成人にデフィブラーゼ 0.02~1.6BU/kg を単回投与すると、血漿フィブリノゲン濃度は投与量と相関して減少した。



・連続投与 18)

健常成人において10BU隔日、3回投与での血漿フィブリノゲン濃度は初回投与時では24時間後に最低値(平均84mg/dL)を示し、48時間後には若干上昇(平均107mg/dL)した。2回目以降は投与4~10時間後に最低値を示し、以後徐々に上昇し、48時間後ではほぼ100mg/dLを示した。



また、本剤はフィブリノゲンに選択的に作用し、他の血液凝固因子及び血小板にはほとんど影響を与えなかった。

2) その他の血液凝固線溶系⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾

フィブリノゲンを除く血液凝固因子にはほとんど影響を及ぼさないが、線溶系ではフィブリノゲン/フィブリン分解産物 (FDP) の増加、ユーグロブリン溶解時間 (ELT) の短縮、プラスミノゲン量及び α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI) の減少、活性プラスミンの出現が認められた。また、血小板数、血小板機能、出血時間にはほとんど影響はなかった。

3) 血液レオロジカルファクター⁶⁾⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾

全血粘度の低下、比粘度の低下を認め、また、赤血球通過時間の若干の短縮が示された。

4) 末梢循環⁷⁾⁸⁾

指趾の皮膚温の上昇、血流速度の増加が認められた。

各種動物実験により、下記薬理効果が認められた。

1) 血漿フィブリノゲン低下作用 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、サル、イヌ)²¹⁾

静脈内投与により、フィブリノゲン濃度の低下が認められ、その作用は持続的であった。

2) 血液レオロジカルファクターに対する作用 (イヌ)²²⁾

静脈内投与により、全血粘度・血漿粘度の低下、Filterability (血漿の通過時間/全血の通過時間) の亢進、赤血球沈降速度に対する抑制作用が認められた。

3) 末梢循環・微小循環に対する作用 (ウサギ、イヌ)^{23~25)}

静脈内投与により血管抵抗の低下、血流速度の増加が認められ、末梢及び微小循環の改善を示した。

4) 抗血栓作用 (イヌ)²⁶⁾

実験的動・静脈血栓の抑制効果を示すことから抗血栓作用が認められた。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

「VI-2.(2)薬効を裏付ける試験」の項参照

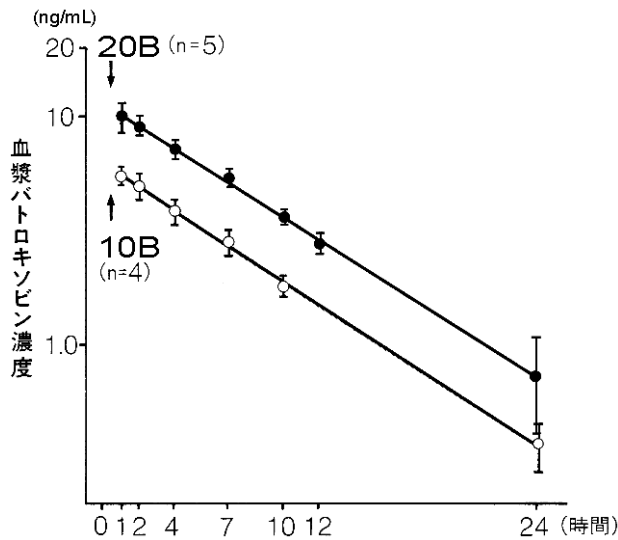
(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

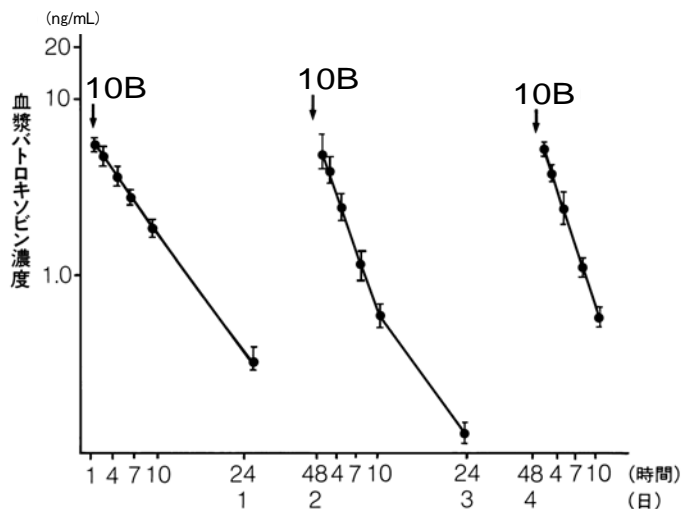
1) 単回投与¹⁸⁾

健常成人にはデフィブラーゼを点滴静脈内投与したところ、血中濃度は一相性の減少を示し、半減期は20BU投与で6.4時間、10BU投与で5.9時間であった。



2) 連続投与¹⁸⁾

健常成人(4例)に10BUを隔日に3回点滴静脈内投与したところ、半減期は初回5.9時間、2回目投与3.0時間、3回目投与2.8時間であった。



(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) コンパートメントモデル
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
単回投与： $0.11 \pm 0.02 \text{hr}^{-1}$
連続投与（3回目）： $0.25 \pm 0.01 \text{hr}^{-1}$
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

ビーグル犬に静脈内投与後の血漿中濃度半減期は、2BU/kg 投与で 3.9 時間、0.2BU/kg で 5.8 時間であった。それぞれ 48 時間後、24 時間後には血漿中から消失していた²⁷⁾。

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
<参考>
Wistar 系ラットに ^{125}I -バトロキシピンを静脈内投与し、体内分布について検討した結果、胎仔には一過性に肝に弱い移行がみられた²⁸⁾。
- (3) 乳汁への移行性
動物実験（ヤギ）で母乳中に移行することが報告されている。
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし
<参考>
Wistar 系ラットに ^{125}I -バトロキシピンを静脈内投与し、体内分布について検討した結果、肝・腎に高い分布がみられ、血液・脾・肺にも分布がみられた。脳・脂肪・筋肉では低く、雌雄における差は認められなかった。²⁸⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

Wistar 系ラット及びビーグル犬に ^{125}I -バトロキシピンを投与し、採取した血漿をゲルクロマトグラフィーで分析したところ、静脈内投与 6 時間後には両動物ともバトロキシピンのピークはかなり減少し、代わって無機の ^{125}I イオン又は低分子分解物と思われるピークが現れた²⁸⁾。

(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

Wistar 系ラット及びビーグル犬に ^{125}I -バトロキシピンを静脈内投与し、排泄について検討した結果、投与 24 時間後には放射能の大部分が尿中に、また、わずかに糞中への排泄が認められた²⁸⁾。

(2) 排泄率

イヌ、ウサギ、ラット、マウスでの、未変化体の尿中排泄率は、投与後 48 時間までに 0.2~1.9% であった²⁷⁾。

(3) 排泄速度

健常人にデフィブラーゼ 20BU 及び 10BU を点滴静注したところ未変化体の 48 時間尿中排泄率はそれぞれ、0.3%、0.09%であった¹⁸⁾。

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 出血している患者（血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊婦・産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等）
[止血が困難になるおそれがある。]
- (2) 手術直後の患者
[止血が困難になるおそれがある。]
- (3) 出血する可能性のある患者（内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等）
[出血するおそれがある。]
- (4) 重篤な肝障害・腎障害のある患者
[本剤の代謝等に影響を与えるおそれがある。]
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- (1) 抗凝固剤あるいは血小板機能を抑制する薬剤（アスピリン等）を投与中の患者（「VIII-7.相互作用」の項参照）
- (2) 抗線溶剤を投与中の患者（「VIII-7.相互作用」の項参照）
- (3) 薬剤過敏症又はその既往歴のある患者
- (4) 消化管潰瘍の既往歴のある患者
[出血した場合には止血が困難になるおそれがある。]
- (5) 脳血管障害後遺症の患者
[出血した場合には止血が困難になるおそれがある。]
- (6) 高齢者（「VIII-9.高齢者への投与」の項参照）
- (7) ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）等の過敏症の既往歴のある患者²⁹⁾

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、血漿フィブリノゲン濃度を低下させるので、出血傾向及び止血遅延を起こす可能性がある。したがって、あらかじめ出血の有無を十分確認するとともに、治療前に血漿フィブリノゲン濃度及び血小板を含む凝血的検査等を行った上、慎重に投与すること。また、投与期間中は、少なくとも週1回血漿フィブリノゲン濃度及び血小板を含む凝血的検査等を行い、臨床症状の観察を適宜行うこと。
 なお、出血が疑われた場合は投与を中止し、輸血等適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤による治療中、動脈や深部静脈を損傷した場合に重篤な血腫を形成することがあるので、星状神経節ブロック、穿刺等の動脈や深部静脈を損傷する可能性のある治療又は検査は避けること。また、表在静脈穿刺部位での止血遅延が起こることがあるので、十分に圧迫止血すること。
- (3) 患者に対し、本剤による出血の可能性について理解させ、次の事項及びその他必要と考えられる注意を与えること。また、外来患者には、これらの注意を記載した患者手帳を携帯させること。
- 1) 手術や抜歯をする場合は、事前に主治医に相談すること。
 - 2) 他院や他科を受診する場合は、本剤の投与を医師、歯科医師に知らせること。
 - 3) 創傷を受けやすい仕事に従事しないこと。
- (4) 本剤に対し免疫学的耐性が生じることが知られているので、次の点に注意すること。
- 1) 血漿フィブリノゲン濃度の低下が得られなくなった場合には、投与を中止すること。
 - 2) 再治療を行う場合にも、血漿フィブリノゲン濃度に留意すること。
- (5) 本剤は安定剤としてゼラチン加水分解物を含有している。ゼラチン含有製剤の投与により、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、喉頭浮腫等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、投与後は観察を十分に行うこと²⁹⁾。（「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン、ワルファリン、アルガトロバン等 抗血小板剤 アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール等	出血傾向あるいは止血遅延を増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。	本剤の抗血栓作用が類似の作用を持つ薬剤を併用することにより増強される。
抗線溶剤 トラネキサム酸、 ε-アミノカプロン酸等	血栓・塞栓症を起こすおそれがある。	本剤によって生成する desA フィブリンポリマーの分解が阻害される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び承認後の調査症例 2,368 例中、159 例（6.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の出血、創部出血等の出血症状 54 件（2.3%）、ALT（GPT）上昇 43 件（1.8%）、AST（GOT）上昇 35 件（1.5%）であった。また、2,368 例中、1 例にショックが報告された。（再審査終了時の集計）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 出血傾向（0.1%～5%未満）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し、輸血等適切な処置を行うこと。
- 2) ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	0.1%～5%未満	0.1%未満
血液	好酸球増多、白血球増多、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、血小板増加	白血球減少、血小板減少
肝臓	血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇、アルカリフォスファターゼ上昇	
腎臓	BUN上昇、血清クレアチニン上昇、蛋白尿	
消化器	悪心・嘔吐	胃痛、食欲不振、胃部不快感等
精神神経系	めまい、頭痛、頭重	ふらつき、しびれ感
代謝異常	総コレステロールの上昇、中性脂肪の上昇	
感覚器 ^{注1)}	耳鳴	目のかすみ、眼振
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹	発疹等
注射部位	皮下出血、止血遅延	血管痛
その他	胸痛、発熱、不快感	冷感、脱力感、心外膜炎、鼻づまり

注 1) 突発性難聴の随伴症状として耳鳴・めまい等があるので、副作用と随伴症状を見あやまらないこと。

注 2) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	使用成績の調査	計
調査症例数	958	1410	2368
副作用発現症例数	78	81	159
副作用発現件数	154	117	271
副作用発現症例率(%)	8.14	5.74	6.71
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.42)	3 (0.21)	7 (0.30)
蕁麻疹	3 (0.31)	0	3 (0.13)
発疹	1 (0.10)	1 (0.07)	2 (0.08)
湿疹	0	1 (0.07)	1 (0.04)
癢痒	0	1 (0.07)	1 (0.04)
膨疹	0	1 (0.07)	1 (0.04)
中枢・末梢神経系障害	17 (1.77)	2 (0.14)	19 (0.80)
頭重	6 (0.63)	0	6 (0.25)
頭痛	4 (0.42)	2 (0.14)	6 (0.25)
頭がボーとする	2 (0.21)	0	2 (0.08)
めまい	4 (0.42)	1 (0.07)	5 (0.21)
ふらふら感	1 (0.10)	0	1 (0.04)
しびれ感	1 (0.10)	0	1 (0.04)
冷感	1 (0.10)	0	1 (0.04)
眼振	1 (0.10)	0	1 (0.04)
肩こり	0	1 (0.07)	1 (0.04)
視覚障害	2 (0.21)	0	2 (0.08)
視力障害	1 (0.10)	0	1 (0.04)
目がかすむ	1 (0.10)	0	1 (0.04)
聴覚・前庭障害	4 (0.42)	1 (0.07)	5 (0.21)
耳鳴	2 (0.21)	0	2 (0.08)
耳鳴増強	0	1 (0.07)	1 (0.04)
難聴の悪化	2 (0.21)	0	2 (0.08)
消化管障害	8 (0.04)	2 (0.14)	10 (0.42)
嘔気	3 (0.31)	0	3 (0.13)
悪心	1 (0.10)	0	1 (0.04)
嘔吐	2 (0.21)	0	2 (0.08)
胃痛	1 (0.10)	0	1 (0.04)
食欲不振	1 (0.10)	1 (0.07)	2 (0.08)
胃不快感	1 (0.10)	1 (0.07)	2 (0.08)
膨満感	1 (0.10)	0	1 (0.04)
肝臓・胆管系障害	16 (1.67)	35 (2.48)	51 (2.15)
AST (GOT) 上昇	11 (1.15)	24 (1.70)	35 (1.48)
ALT (GPT) 上昇	15 (1.57)	28 (1.99)	43 (1.82)
血清トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.07)	1 (0.04)
肝機能検査値上昇	0	2 (0.14)	2 (0.08)
肝機能検査異常	0	4 (0.28)	4 (0.17)
代謝・栄養障害	7 (0.73)	1 (0.07)	8 (0.34)
ALP 上昇	4 (0.42)	0	4 (0.17)
血清コレステロール上昇	4 (0.42)	1 (0.07)	5 (0.21)
中性脂肪上昇	4 (0.42)	1 (0.07)	5 (0.21)
心・血管障害 (一般)	2 (0.21)	1 (0.07)	3 (0.13)
血圧低下	1 (0.10)	0	1 (0.04)
失神	1 (0.10)	0	1 (0.04)
ショック	0	1 (0.07)	1 (0.04)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1 (0.10)	0	1 (0.04)
心外膜炎	1 (0.10)	0	1 (0.04)
血管 (心臓外) 障害	2 (0.21)	0	2 (0.08)
血管痛	2 (0.21)	0	2 (0.08)

	承認時迄の調査	使用成績の調査	計
呼吸器系障害	2 (0.21)	0	2 (0.08)
肺水腫	1 (0.10)	0	1 (0.04)
鼻 閉	1 (0.10)	0	1 (0.04)
赤血球障害	3 (0.31)	2 (0.14)	5 (0.21)
赤血球減少	3 (0.31)	0	3 (0.13)
ヘマトクリット値減少	3 (0.31)	0	3 (0.13)
ヘモグロビン減少	3 (0.31)	1 (0.07)	4 (0.17)
貧 血	0	1 (0.07)	1 (0.04)
白血球・網内系障害	4 (0.42)	9 (0.64)	13 (0.55)
白血球増多	4 (0.42)	7 (0.50)	11 (0.46)
白血球減少	0	2 (0.14)	2 (0.08)
血小板・出血凝血障害	31 (3.24)	21 (1.49)	52 (2.20)
出血傾向	0	5 (0.35)	5 (0.21)
消化管出血	1 (0.10)	0	1 (0.04)
胃出血	1 (0.10)	0	1 (0.04)
吐 血	1 (0.10)	0	1 (0.04)
便潜血	3 (0.31)	3 (0.21)	6 (0.25)
尿潜血	1 (0.10)	0	1 (0.04)
血 尿	1 (0.10)	2 (0.14)	3 (0.13)
痔出血	1 (0.10)	1 (0.07)	2 (0.08)
眼底出血	1 (0.10)	0	1 (0.04)
鼻出血	0	1 (0.07)	1 (0.04)
性器出血	1 (0.10)	0	1 (0.04)
紫 斑	2 (0.21)	2 (0.14)	4 (0.17)
皮下出血	0	2 (0.14)	2 (0.08)
潰瘍部出血	0	1 (0.07)	1 (0.04)
創部出血	6 (0.63)	2 (0.14)	8 (0.34)
術後出血	0	1 (0.07)	1 (0.04)
後腹膜出血	1 (0.10)	0	1 (0.04)
注射部位の出血	8 (0.84)	1 (0.07)	9 (0.38)
注射部位の止血遅延	3 (0.31)	1 (0.07)	4 (0.17)
注射部位の紫斑	0	1 (0.07)	1 (0.04)
血小板減少	1 (0.10)	0	1 (0.04)
泌尿器系障害	7 (0.73)	4 (0.28)	11 (0.46)
蛋白尿	3 (0.31)	1 (0.07)	4 (0.17)
BUN 上昇	2 (0.21)	2 (0.14)	4 (0.17)
血中クレアチニン上昇	2 (0.21)	1 (0.07)	3 (0.13)
血中クレアチニン減少	1 (0.10)	0	1 (0.04)
急性腎不全	1 (0.10)	0	1 (0.04)
一般的全身障害	12 (1.25)	5 (0.35)	17 (0.72)
不快感	6 (0.63)	1 (0.07)	7 (0.30)
胸 痛	5 (0.52)	0	5 (0.21)
発 熱	2 (0.21)	2 (0.14)	4 (0.17)
脱力感	2 (0.21)	0	2 (0.08)
顔面紅潮	0	1 (0.07)	1 (0.04)
顔面浮腫	0	1 (0.07)	1 (0.04)
CRP 陽性	0	1 (0.07)	1 (0.04)

(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) 使用理由別副作用発現状況

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
慢性動脈 閉塞症	合併症無	273	13	17	4.76
	合併症有	481	23	34	4.78
	計	754	36	51	4.77
振動病	合併症無	82	3	5	3.66
	合併症有	51	6	8	11.76
	計	133	9	13	6.77
突発性難 聴	合併症無	409	26	36	6.36
	合併症有	106	10	17	9.43
	計	515	36	53	6.99
その他	合併症無	3			0
	合併症有	5			0
	計	8			0

2) 用量（1日投与量）別副作用発現状況

	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)
10BU 隔日	1081	60	84	5.55
20~10BU 隔日*	182	10	17	5.49
20BU 隔日	18	2	3	11.11
10BU 連日	41	3	4	7.32
20BU 連日	5	1	1	20.00
その他	83	5	8	6.02

*初回又は2回、1日20BU、以後10BU隔日投与

3) 合併症有無別副作用発現状況

合併症	症例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率 (%)	副作用発現
無	767	42	58	5.48
有	643	39	59	6.07
肝障害	28	2	4	7.14
腎障害	20	3	5	15.00
血液障害	1			0
糖尿病	201	11	17	5.47
高血圧	162	6	10	3.70
胃腸障害	23	6	7	26.09

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII-2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）の(5)」、「VIII-5.慎重投与内容とその理由の(3)(7)」、「VIII-8.(2)重大な副作用と初期症状の2」、「VIII-8.(3)その他の副作用の過敏症」の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対し、本剤投与中は抗凝固剤あるいはサリチル酸製剤（アスピリン等）との併用は避けること。
[妊娠マウスの胎児器官形成期投与試験で、本剤とサリチル酸ナトリウムを併用した場合、凝固系への影響とともに胚致死作用を高めるとの報告がある³⁰⁾。]
- (3) 乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避させること。
[動物実験（ヤギ）で母乳中に移行することが報告されている³¹⁾。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 調製時：輸液で希釈後は速やかに投与を開始すること。
- (2) 投与速度：点滴静注時には点滴速度に注意すること（点滴速度が速すぎることにより、ときに胸痛、気分不快感等があらわれることがある）。
- (3) アンプルカット時：アンプルカット時には、ガラス微小片の混入を避けるためエタノール綿等で清拭することが望ましい。

15. その他の注意

モルモット及びウサギによる感作実験で、抗体の産生を認めたとの報告がある³²⁾。

16. その他

パトロキソビン製剤の薬価基準収載に伴う取り扱いについて

平成元年 6 月 28 日
厚生省保険局医療課長

本剤（告示名：デフィブラーゼ注射液）は、その効能・効果の一つとして「突発性難聴」を有するが、これは末梢循環改善作用によりその効果が期待されるものであることから、本剤を当該疾病に対して使用するに際しては、薬剤の本質及び副作用に留意しつつ、末梢循環不全が疑われる場合にのみ使用すべきものであること。

突発性難聴に対するパトロキソビン製剤 （デフィブラーゼ）治療に際しての注意

突発性難聴は、突然発症する原因不明の感音性難聴とう病態を基調としているが、その原因は不明とはいえ、極めて多くの病因及びこれに基づく蝸牛内変化が臨床的にまた実験的に推測されている。すなわち、内分泌代謝障害、ウイルス感染、アレルギー、内耳血行障害もしくは不全、それによる出血、浮腫、血栓、さらには血管系障害、膜迷路破裂などが考えられている。しかし、それらを臨床的に鑑別することはむつかしいのが現状である。

このような状況での本剤使用については以下のように考えるのが妥当である。

本剤は血液粘稠度の低下、抗血栓効果によって末梢循環改善が期待されるが、突発性難聴のなかで内耳末梢不全、特に蝸牛血管系の血栓形成が原因と予測されるものはその一部にすぎない。しかも、現在臨床的にそれを確認することが極めてむつかしいので、年間 2000～5000 例前後発症するといわれる突発性難聴の臨床症例のすべてに対し、本剤が第一選択剤としての意義をもつものではない。従って使用に際しては慎重に対応することが望ましい。

なお、本剤には出血傾向などの副作用があり、それによってかえって難聴の進行が考えられる場合もあり得るので、その安全性が十分確保されるよう、当分の間、緊急の事態も考慮して、入院のうえ本剤の投与を行うなどの患者に対する配慮が必要と思われる。

日本耳鼻咽喉科学会並びに関連専門学会

（出典：日本耳鼻咽喉科学会専門医通信，20，11-12，1989）

Ⅷ. 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

1) 中枢神経系に及ぼす影響³³⁾

試験項目		動物	投与量 (BU/kg)	投与経路	実験結果
一般行動	マウス		4~400	s.c.	40BU/kg 以上で鎮静、30~60 分後に回復
			4~40	i.v.	4BU/kg でやや鎮静、40BU/kg で腹臥、横臥、振戦 10 分後には体位回復、その後呼吸促拍、鎮静が 60 分以上持続
			40 (60 分前に 0.8 を前投与)	i.v.	体位異常がみられず、40BU/kg 投与 5~15 分後に呼吸興奮のみ
	ラット		4~80	s.c.	40BU/kg 以上で鎮静、60 分以上持続
			4~80	i.v.	4BU/kg でやや鎮静、40BU/kg 以上で横臥、腹臥、20 分前後で体位異常回復、その後鎮静状態が 60 分以上持続、72 時間後まで斃死例なし
自発運動 (振とう筆法、回転筆法)	マウス		40、400	s.c.	回転筆法は 400BU/kg で運動量を有意に減少
			4~40	i.v.	有意な運動量減少
体温	正常体温	マウス	0.2~2	i.v.	影響なし
		ラット	0.4~80	s.c.	影響なし
				i.p.	影響なし
	発熱体温	ウサギ	0.8~40	i.v.	影響なし
低体温	マウス	0.2~2	i.v.	影響なし	
鎮痛	酢酸 stretching 法 熱板法	マウス	0.2~2	i.v.	作用なし
筋弛緩	Rota rod test Grip tone test	マウス	0.2~2	i.v.	2BU/kg で有意な筋弛緩作用あり
制吐		イヌ	0.5~2	i.v.	作用なし
催眠増強		マウス	0.2~2	i.v.	著変なし
脊髄反射		ネコ (ガラミン)	0.2~2	i.v.	影響なし
急性脳波		ネコ (ガラミン)	0.2~10	i.v.	影響なし

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響³³⁾

試験項目	動物	投与量 (BU/kg)	投与経路	実験結果
血圧	ラット	8、80	i.v.	80BU/kg で最大 40mmHg の低下、30 分後に回復、60 分後に 80BU/kg 再投与で軽度の血圧低下、再投与の低下はクロブタノール単独と同等
	ネコ・麻酔	1~10	i.v.	3BU/kg 以上で有意の血圧低下、30~60 分後回復、再投与で血圧低下は著しく軽減
	イヌ・麻酔	0.4~40	i.v.	影響なし
心拍数	ラット	8、80	i.v.	著変なし
	ネコ・麻酔	1~10	i.v.	10BU/kg で増加傾向
	イヌ・麻酔	0.4~40	i.v.	影響なし
呼吸	ネコ・麻酔	1~10	i.v.	10BU/kg で呼吸深度が浅くなったが 60 分後には回復、10BU/kg の再投与で呼吸に影響なし
	イヌ・麻酔	0.4~40	i.v.	影響なし
心電図	ネコ・麻酔	1~10	i.v.	10BU/kg で異常波形、10BU/kg の再投与で影響なし
	イヌ・麻酔	0.4~40	i.v.	影響なし
摘出心房	モルモット	0.002~0.2 BU/mL	<i>in vitro</i>	0.2BU/mL で収縮力と拍動数の軽度の低下、クロブタノール単独でも同程度の抑制
大腿動脈血流量	イヌ・麻酔 (ガラミン)	1、4	i.v.	1BU/kg で持続的な増加傾向、4BU/kg で 30 分後に有意な減少
血管作用薬の反応性	イヌ・麻酔 (ガラミン)	4	i.v.	ノルエピネフリン、イソプロテレノール、アセチルコリン、ヒスタミンおよびパパペリンの血管反応に著変なし

3) 自律・末梢神経系に及ぼす影響³³⁾

試験項目		動物	投与量 (BU/kg)	投与経路	実験結果	
摘出平滑筋	回腸	単独作用	モルモット	0.2~0.6 BU/mL	<i>in vitro</i>	作用なし
		アセチルコリン 収縮				0.6BU/mLで軽度の非特異的拮抗
		ヒスタミン収縮				作用なし
	非妊 娠 子宮	単独作用	ラット	0.1、0.2 BU/mL	<i>in vitro</i>	無発情および発情子宮筋に影響なし
		アセチルコリン 収縮				無発情および発情子宮筋に影響なし
		セロトニン収縮				発情子宮筋に影響なし
		ブラジキニン 収縮				無発情子宮筋に作用なし
		オキシトシン 収縮				発情子宮筋に 0.2BU/mL で非特異的な拮抗、0.2BU/mL 中に含まれるクロロブタノール単独でも同程度の拮抗
	妊娠 子宮	単独作用	ラット	0.1、0.2 BU/mL	<i>in vitro</i>	妊娠前期に 0.1BU/mL 以上で自動運動の抑制、クロロブタノール単独でも同程度の抑制、妊娠中および後期の子宮筋に影響なし
		アセチルコリン 収縮				ほとんど影響なし
		セロトニン収縮				妊娠前期、中期および後期とも軽度抑制
		オキシトシン 収縮				妊娠前期および中期に 0.1BU/mL 以上で著明に抑制、後期では影響なし、以上の抑制はクロロブタノール単独でも同程度
	血管	単独作用	ウサギ	0.1~1 BU/mL	<i>in vitro</i>	作用なし
		ノルエピネフリン 収縮				0.3BU/mL 以上で 5~20%の抑制、クロロブタノール単独でも同程度の抑制、コカインで増感したノルエピネフリン収縮にも同作用
		単独作用	イヌ	0.1~1 BU/mL	<i>in vitro</i>	1BU/mL で軽度の弛緩作用、クロロブタノール単独でも同程度の抑制
		ノルエピネフリン 収縮				1BU/mL で抑制、クロロブタノール単独でも同程度の抑制
		KCl 収縮				
	輸精 管	単独作用	ラット	0.02~0.2 BU/mL	<i>in vitro</i>	作用なし
ノルエピネフリン 収縮		0.2BU/mL で 65%の抑制、クロロブタノール単独でも同程度の抑制、コカインで増感したノルエピネフリン収縮にも同作用				
瞬膜		ネコ・麻酔	1、10	i.v.	影響なし	
消化管輸送能		ラット	0.8~80	i.v.	影響なし	
摘出横隔膜神経筋		ラット	0.0002~ 0.006 BU/mL	<i>in vitro</i>	影響なし	
胃酸分泌		ラット	0.6~20	i.v.	影響なし	

4) 血液凝固・線溶系に及ぼす影響³⁴⁾

試験項目	動物	投与量 (BU/kg)	投与経路	実験結果
プロトロンビン時間 および 活性化部分トロンボプラス チン時間	イヌ	0.2~2	i.v.	PT および A-PTT とほぼ同様の傾向、 0.2BU/kg で投与 3~24 時間後まで有意な 延長、0.6BU/kg 以上で 3~10 時間後まで測 定不能
		0.6~6	s.c.	0.6BU/kg で 24 時間後に延長傾向、 2.0BU/kg 以上で 6~24 時間後まで延長傾 向または測定不能
血小板数	イヌ	0.2~2	i.v.	著変なし
		0.6~6	s.c.	
血小板凝集	ヒト (PRP)	0.008~0.2 BU/mL	<i>in vitro</i>	0.02BU/mL 以上で血小板凝集出現、凝集を 惹起しない0.008BU/mLとADP 0.5 μ Mの 同時添加でも凝集惹起、洗浄血小板には作 用なし
血漿 Fbg 濃度	イヌ	0.2~2	i.v.	用量相関的な減少、2BU/kg で投与 10 時間 後には全例 0mg/dL
		0.6~6	s.c.	用量相関的な減少、6BU/kg で投与 10 時間 後には約 90mg/dL まで低下
血液凝固因子	イヌ	0.2~2	i.v.	II、V、VII、VIII、IX、X、XI および XII の各因子に著変なし、XIII 因子にもほとん ど影響なし
トロンボエラスト グラフィ	イヌ	0.2~2	i.v.	r および k 値は 0.6BU/kg 以上で投与 3~12 時間後まで測定不能、ma 値は用量相関的に 減少し 2BU/kg で 3~12 時間後まで ma 値 が 0mm
		0.6~6	s.c.	r および k 値は 6BU/kg で 6~24 時間後に 測定不能、ma 値は用量相関的に減少
硫酸プロタミン試験 (SFMC の検出)	イヌ	0.2~2	i.v.	0.2BU/kg で投与 3~10 時間後までゲル化 (++) 2BU/kg 3 時間後のみゲル化(++)
		0.6~6	s.c.	投与 3~24 時間後まですべての用量で SFMC を検出
Fbg/フィブリン分解産物	イヌ	0.2~2	i.v.	0.6BU/kg まで用量相関的な増加、2BU/kg で は 0.2BU/kg 群より低値
血漿プラスミン活性	イヌ	0.2、0.8	i.v.	投与 24 時間後まで全く活性なし
プロテアーゼ・ インヒビター	イヌ	0.2、0.8	i.v.	α_2 -PI は用量相関的に減少し、0.8BU/kg 投与 3 時間後で最低値 (前値の約 14%) を 示した α_2 -M、 α_1 -AT、C1-INa、AT-III は 一定傾向なし

注) α_2 -PI : α_2 プラスミンインヒビター α_2 -M : α_2 マクログロブリン
 α_1 -AT : α_1 アンチトリプシン C1-INa : C1 インアクチベーター
AT-III : アンチトロンビン III

(4) その他の薬理試験³³⁾

試験項目	動物	投与量 (BU/kg)	投与経路	実験結果
毛細血管透過性	マウス	0.4~40	i.v.	影響なし
切創治癒	ラット	20~80 1日3回 5日間連投	i.v.	20BU/mL 以上で治癒遅延傾向、80BU/kg で有意な治癒遅延
網内系機能	マウス	0.4~8	i.v.	0.8BU/kg で亢進傾向、8BU/kg で減退傾向
溶血	ラット	0.002~ 2 BU/mL	<i>in vitro</i>	作用なし
血中脂質	イヌ	0.2~2	i.v.	著変なし
総コレステロール トリグリセライド				

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (Litchfield-Wilcoxon 法)

動物	系統	性	LD ₅₀ (BU/kg)			
			経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	ddY	♂	>2000	>1690	>800	192 (171.4~215.0)
		♀	>2000	>1690	>800	210 (176.5~249.9)
ラット	S.D.	♂	>1000	>500	>400	117 (95.9~142.7)
		♀	>1000	>500	>400	115 (92.7~142.6)
	Wistar	♂	>1000	>500	>400	110 (86.1~143.2)
		♀	>1000	>500	>400	105 (79.6~138.6)
	Donryu	♂	—	—	—	135 (111.6~163.4)
		♀	—	—	—	145 (126.1~166.8)
ウサギ	Newzealand White	♂	—	—	—	>300
		♀	—	—	—	>300
イヌ	雑種	♂	—	—	—	190 (152.0~237.5)
		♀	—	—	—	208 (162.5~266.2)

() : 95%信頼限界

マウス・ラットの腹腔内、皮下および経口投与では LD₅₀ 値は求められなかった。

静脈内投与では歩行困難、呼吸困難、全身または四肢の痙攣、自発運動の減少、腹臥および接触刺激反応の鈍化などがみられ、マウスとラットでは発汗、イヌでは放尿、排便、嘔吐、流涎が加わった。ウサギでは軽い呼吸の乱れと自発運動の減少が投与時にみられただけで死亡例は出現しなかった。生存例は投与 24 時間後には回復して 7 日間異常なかった。

また死亡例の死因は、急性呼吸不全のためと推測された³⁵⁾。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

Wistar 系ラットに 4、13、40BU/kg を 1 日 1 回 11 週間連続静脈内投与、ビーグル犬に 2.2、6.6、20BU/kg を 1 日 1 回 30 日間連続静脈内投与し検討した結果、対照群と比較して特記すべき異常所見は認められなかった。なお、ラット 40BU/kg、ビーグル犬 20BU/kg の大量投与群に各 2 例の死亡例を認めた。最大無作用量はラットで 4BU/kg、イヌで 2.2~6.6BU/kg と考えられた³⁶⁾³⁷⁾。

2) 慢性毒性

ビーグル犬に 1、3、9BU/kg を 1 日 1 回 6 ヶ月間連続静脈内投与し検討した結果、対照群と比較して特記すべき異常所見は認められなかった。最大無作用量は 3BU/kg と考えられた³⁸⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

Wistar 系ラットの交配前(雌雄)、妊娠初期、器官形成期、周産期、授乳期及びビーグル犬の器官形成期に連続静脈内投与した結果、生殖に及ぼす異常所見は認められなかった^{39~42)}。

(4) その他の特殊毒性

抗原性：モルモット、ウサギによる感作実験で、20BU/kg において抗体の産生を認めたが、0.2BU/kg では抗体は全く検出されなかった³²⁾。

変異原性：復帰変異試験及び染色体異常試験のいずれにおいても変異原性を示さなかった⁴³⁾。

局所障害性：ウサギの脊柱仙棘筋に投与したところ、局所障害性は生理食塩水と同等かあるいはそれ以下であった⁴⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：デフィブラーゼ点滴静注液 10 単位

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
注意-医師等の処方せんにより使用すること
生物由来製剤、劇薬

有効成分：バトロキソピン

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、凍結を避けて冷所（5℃以下）保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

〔患者さんへの注意事項〕

あなたはフィブリノゲン低下療法を受けているので、出血した場合に止まりにくくなります。本治療施行中は下記の注意事項を守ってください。

1. 次のような時は必ず事前に主治医に相談してください。

○ 手術や抜歯をする時

○ 他の薬剤を服用したり、止めたりする時

特にアスピリン等の解熱鎮痛薬や風邪薬、鎮痛剤等の一般薬を薬局で買って飲むときにも主治医に相談してください。

2. 日常生活での注意

○ ケガをする恐れのある仕事や運動は避け、また気付かないうちに打撲等しないように注意してください。

自分で傷つけるようなことは絶対にしないこと。

○ 歯ぐきの出血、鼻血、皮下出血、血尿血便等、普段と違うことを感じたらすぐに主治医の診療を受けてください。

3. 他の病院や診療科を受診する時

他の医師や歯科医師の診療を受ける時や、不慮の事故等で受診する時にも、必ずフィブリノゲン低下療法を受けていることを伝えてください。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10 アンプル

7. 容器の材質

容器	材質
ガラスアンプル	無色ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同 効 薬：該当しない

9. 国際誕生年月日

1975 年

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
製造販売年月日：2007年9月14日
承認番号：21900AMX01529

11. 薬価基準収載年月日
2007年12月21日（旧販売名 デフィブラーゼ注射液：1989年6月28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
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果：2001年12月10日
使用成績調査、特別調査、副作用自発報告、諸外国における添付文書等の調査結果から、本剤の安全性及び有効性に関して、特に問題となる事項は認められなかった。従って、本剤の効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意等は変更する必要はなく現行どおりとすることとした。

14. 再審査期間
1989年4月～1995年3月

15. 投与期間制限医薬品に関する情報
本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
デフィブラーゼ 点滴静注液 10単位	108681201	3959400A1030	620006267

17. 保険給付上の注意
該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 大原 到 ほか：医学と薬学 **9** (5), 1643, 1983
- 2) 古川欽一 ほか：医学と薬学 **10** (6), 2046, 1983
- 3) 古川欽一 ほか：臨床医薬 **1** (10), 1413, 1985
- 4) 沼野藤江 ほか：臨床医薬 **1** (10), 1429, 1985
- 5) 仲田幸文 ほか：新薬と臨牀 **33** (3), 413, 1984
- 6) 阿岸祐幸 ほか：臨床医薬 **1** (8), 1169, 1985
- 7) 阿岸祐幸 ほか：臨床医薬 **1** (8), 1145, 1985
- 8) 安部益文 ほか：医学と薬学 **15** (2), 669, 1986
- 9) 那須吉郎 ほか：日本災害医学会会誌 **33** (9), 591, 1985
- 10) 土生久作 ほか：医学と薬学 **8** (3), 1019, 1982
- 11) 那須吉郎 ほか：臨床医薬 **2** (1), 81, 1986
- 12) 阿岸祐幸 ほか：臨床医薬 **4** (7), 1165, 1988
- 13) 松永 亨 ほか：医学のあゆみ **137** (6), 499, 1986
- 14) 久保 武 ほか：耳鼻と臨床 **31** (6), 1231, 1985
- 15) 浅井英世 ほか：臨床医薬 **1** (8), 1189, 1985
- 16) 東菱薬品工業(株) 社内資料
- 17) 福武勝博 ほか：日本血液学会雑誌 **44** (6), 1178, 1981
- 18) 菅井憲一 ほか：薬学雑誌 **106** (4), 335, 1986
- 19) 安永幸二郎 ほか：内科宝函 **26** (12), 465, 1979
- 20) 内田景博 ほか：日本バイオレオロジー学会論文集 **7**, 219, 1984
- 21) 大羽光興 ほか：医学と薬学 **14** (4), 1061, 1985
- 22) 青山 操 ほか：日本バイオレオロジー学会論文集 **8**, 323, 1985
- 23) 梶谷文彦 ほか：新医療 **8** (12), 11, 1981
- 24) 榎原典光 ほか：心臓 **16** (5), 433, 1984
- 25) 菅原基晃 ほか：日本バイオレオロジー学会論文集 **5**, 159, 1982
- 26) 上野達雄 ほか：日本血液学会雑誌 **44** (3), 726, 1981
- 27) 菅井憲一 ほか：J. Toxicol. Sci. **11**, 135, 1986
- 28) 菅井憲一 ほか：J. Toxicol. Sci. **11**, 155, 1986
- 29) Kelso, J.M. et al. : Journal of Allergy And Clinical Immunology. **91** (4), 867, 1993
- 30) Marcela Gulova et al. : Thromb. Res. **1**, 127, 1972
- 31) 菅井憲一 ほか：未発表
- 32) 波方庄平 ほか：応用薬理 **26** (5), 781, 1983
- 33) 大羽光興 ほか：医学と薬学 **14** (4), 1023, 1985
- 34) 大羽光興 ほか：医学と薬学 **14** (4), 1047, 1985
- 35) 尾崎正毅 ほか：応用薬理 **25** (3), 339, 1983
- 36) 尾崎正毅 ほか：応用薬理 **26** (1), 55, 1983
- 37) 尾崎正毅 ほか：応用薬理 **25** (3), 347, 1983
- 38) 尾崎正毅 ほか：応用薬理 **25** (3), 369, 1983
- 39) 尾崎正毅 ほか：応用薬理 **25** (3), 519, 1983
- 40) 檜山忠男 ほか：応用薬理 **25** (4), 537, 1983
- 41) 檜山忠男 ほか：応用薬理 **25** (4), 549, 1983
- 42) 檜山忠男 ほか：応用薬理 **25** (4), 563, 1983
- 43) 高梨理由 ほか：応用薬理 **30** (3), 481, 1985
- 44) 国仲晃行 ほか：医学と薬学 **14** (4), 1073, 1985
- 45) 田中宣博 ほか：京都産業大学国土利用開発研究所記要、131.1990

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	中国
会社名	北京東菱
販売名	東菱迪芙 Donglingdifu
剤形・規格	5BU/0.5mL/アンプル
発売年	2001年5月
効能効果	1) 急性脳梗塞 2) 各種閉塞性血管病（例えば：血栓性閉塞性脈管炎、深部静脈炎、肺塞栓など）に伴う虚血症状の改善 3) 末梢及び微小循環障害（例えば：突発性難聴、振動病）の改善
用法用量	成人で通常に初回 10BU、維持量が患者の状況に応じるが、一般的には 5BU 隔日 1 回、使用前に 100mL 以上の生食水で希釈して、1 時間以上かけて静脈点滴を行う。 下記の場合に初回用量が 20BU、その後の維持量が 5BU である。 1) 投薬前に血漿フィブリノーゲンが 400mg/mL 以上の時 2) 突発性難聴の重症患者 急性脳梗塞の患者は初回の用量は 10BU で、その他の 2 回は 5BU ずつ、隔日 1 回、計 3 回である。使用前に 250mL 以上の生食水で希釈して、1 時間以上をかけて静脈点滴を行う。 通常の治療期間（治療サイクル）が 1 週間であるが、必要に応じて 3 週間まで延ばすことが出来る。慢性治療の場合に 6 週間まで延ばしても可能であるが、延長期間内の用量は 5BU で隔日に点滴すること。

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

< 配合変化資料 >

● 配合変化試験

輸液との配合変化試験: 輸液50mlにデフィブラーゼ点滴静注液10単位 0.2mlを混和し、室温にて混合直後、1時間、2時間、4時間後の試料の外観、pH及び活性を測定した。

薬剤との配合変化試験: 抗生物質は1g力価を、他の薬剤は1アンプル又は1バイアルを、500mlの生理食塩液（大塚生食注）で溶解し、その50mlにデフィブラーゼ点滴静注液10単位 0.2mlを混和し、輸液の場合と同様に試験した。但し、配合変化試験に用いた容器はゼラチンコーティングした50mlのガラスビーカーを用いた。

● 外 観

肉眼にて観察した。

● pH 測定

堀場 pHメーター F-8ATを用いて測定した。

(配合前外観及びpHは薬剤を生理食塩液で溶解した後に測定した。)

● 活性測定法

試験管に0.25M トリス塩酸緩衝液pH7.4 (0.04%加水分解ゼラチンあるいは0.16%部分水解ゼラチンを含む) 0.3ml及び試料0.1mlを取り、これに0.5mM benzoyl-L-arginine 4-methyl-coumaryl-7-amide 水溶液 0.1mlを加えて、37°Cで約20時間反応させた後、2%酢酸0.5mlを加えて反応を停止させた。そして遊離した7-amino-4-methyl-coumarinの蛍光強度を、励起波長380nm、測定波長460nmで測定した。

別に対照として、試料からデフィブラーゼを除いたものを同様に操作し、このものの蛍光強度を引いた。

力価は配合直後の試料を100%として表示した。

[東菱薬品工業(株)研究所]

* 薬剤名、販売・発売会社名は、1993年発売当時の名称を使用しています。

■ 輸液とデフィブラーゼ注射液との配合変化

配合薬剤	発売元 (販売元)	外 観					pH					力 価 (%)				備 考
		配合前	配合直後	1 h	2 h	4 h	配合前	配合直後	1 h	2 h	4 h	配合直後	1 h	2 h	4 h	
E L-1号	森下ルセル	無色澄明	"	"	"	"	6.02	6.01	6.01	6.02	6.01	100	98	92	88	
E L-2号	"	無色澄明	"	"	"	"	5.67	5.67	5.68	5.63	5.65	100	96	92	85	
大塚生食注	大塚製薬	無色澄明	"	"	"	"	5.65	5.52	5.60	5.62	5.70	100	98	94	88	
大塚糖液5%	"	無色澄明	"	"	"	"	5.04	5.00	5.10	5.10	5.18	100	93	85	74	
10%キリット注	大鵬薬品	無色澄明	"	"	"	"	5.59	5.45	5.52	5.48	5.50	100	90	81	71	
クリニット注5%	エーザイ	無色澄明	"	"	"	"	6.55	6.31	6.54	6.40	6.56	100	93	85	75	
クリニット注10%	"	無色澄明	"	"	"	"	5.54	5.40	5.50	5.65	5.64	100	88	79	71	
グルノンリンゲル	扶桑薬品	無色澄明	"	"	"	"	4.79	4.81	4.89	4.83	4.89	100	98	91	87	
ソリター-T1号	武田薬品	無色澄明	"	"	"	"	5.10	5.10	5.12	5.14	5.14	100	99	92	87	
ソリター-T2号	"	無色澄明	"	"	"	"	5.32	5.32	5.33	5.34	5.33	100	98	93	86	
ソリター-T3号G	"	無色澄明	"	"	"	"	5.29	5.29	5.29	5.29	5.28	100	97	92	86	
ソリター-T4号	"	無色澄明	"	"	"	"	5.28	5.28	5.29	5.29	5.30	100	98	94	88	
低分子デキストラン糖注	大塚製薬	無色澄明	"	"	"	"	4.04	4.02	4.12	4.20	4.18	100	97	91	84	
デキストラン糖注「オーツカ」	"	無色澄明	"	"	"	"	4.05	3.99	4.01	4.03	4.03	100	96	92	85	
デキストラン40注「小林」	小林製薬	無色澄明	"	"	"	"	5.23	5.17	5.20	5.35	5.30	100	99	95	90	
デキストラン70注-ミドリ	ミドリ十字	無色澄明	"	"	"	"	4.82	4.90	4.81	4.90	4.81	100	97	93	89	
デキストロン注射液	武田薬品	無色澄明	"	"	"	"	5.54	5.56	5.55	5.60	5.64	100	93	86	75	
ハルトマン液〔山口〕	山口製薬	無色澄明	"	"	"	"	6.76	6.76	6.66	6.68	6.59	100	97	94	89	
ハルトマンD液-ミドリ	ミドリ十字	無色澄明	"	"	"	"	4.80	4.81	4.82	4.85	4.81	100	97	92	86	
パンアミン	大塚製薬	無色澄明	"	"	"	"	5.76	5.72	5.68	5.69	5.66	100	97	92	87	
パンアミンS	"	無色澄明	"	"	"	"	6.01	6.03	6.01	5.99	5.92	100	97	93	90	
フィジオゾール・3号	ミドリ十字	無色澄明	"	"	"	"	4.75	4.76	4.75	4.78	4.77	100	99	93	87	
フィジオゾール・3号F	"	無色澄明	"	"	"	"	4.47	4.48	4.50	4.49	4.50	100	96	91	84	
フィジオゾール・4号F	"	無色澄明	"	"	"	"	4.52	4.46	4.49	4.49	4.51	100	96	91	82	
5%フルクトン注	大鵬薬品	無色澄明	"	"	"	"	4.28	4.13	4.16	4.22	4.19	100	95	90	83	
プロテアミンXT注射液	田辺製薬	無色澄明	"	"	"	"	6.31	6.30	6.29	6.30	6.29	100	97	93	87	
ポタコールR	大塚製薬	無色澄明	"	"	"	"	4.75	4.78	4.77	4.76	4.76	100	96	91	86	
マルトス-10	"	無色澄明	"	"	"	"	4.50	4.46	4.48	4.48	4.47	100	93	86	75	
モリアミン	森下ルセル	無色澄明	"	"	"	"	5.87	5.88	5.90	5.92	5.91	100	97	93	88	
強力モリアミンS-2	"	無色澄明	"	"	"	"	6.04	6.05	6.05	6.04	6.04	100	98	93	89	
ラクテック注	大塚製薬	無色澄明	"	"	"	"	6.67	6.69	6.66	6.68	6.66	100	97	94	88	
ラクテックG注	"	無色澄明	"	"	"	"	6.61	6.63	6.65	6.60	6.59	100	99	93	87	
リンゲル液	"	無色澄明	"	"	"	"	6.08	6.21	6.19	6.10	6.17	100	98	93	86	

