

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

蛋白分解酵素阻害剤

注射用エフオーワイ[®]100

FOY[®] 100 for Injection

注射用エフオーワイ[®]500

FOY[®] 500 for Injection

注射用ガベキサートメシル酸塩

| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | 注射剤（バイアル） |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 注射用エフオーワイ 100 1 バイアル中 ガベキサートメシル酸塩 100mg 注射用エフオーワイ 500 1 バイアル中 ガベキサートメシル酸塩 500mg |
| 一般名 | 和名：ガベキサートメシル酸塩（JAN） 洋名：Gabexate Mesilate（JAN）、gabexate（INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 注射用エフオーワイ100 製造販売承認年月日：2005年 2月 2日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年 6月10日（販売名変更による） 発売年月日：2018年12月 1日（製造販売承認承継による） 注射用エフオーワイ500 製造販売承認年月日：1989年12月26日（剤形追加による） 薬価基準収載年月日：1990年 7月13日（剤形追加による） 発売年月日：2018年12月 1日（製造販売承認承継による） |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 丸石製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/ |

本IFは2018年12月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

| | |
|-----------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 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 |
| 1. 販売名 | 1 |
| 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 | 2 |
| 1. 物理化学的性質 | 2 |
| 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 | 4 |
| 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 | 5 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 |
| 6. 溶解後の安定性 | 6 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 10 |
| 8. 生物学的試験法 | 11 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 11 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 11 |
| 11. 力価 | 11 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 11 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 11 |
| 14. その他 | 12 |
| V. 治療に関する項目 | 12 |
| 1. 効能又は効果 | 12 |
| 2. 用法及び用量 | 12 |
| 3. 臨床成績 | 12 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 |
| 2. 薬理作用 | 16 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 19 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 19 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 19 |
| 3. 吸収 | 19 |
| 4. 分布 | 19 |
| 5. 代謝 | 20 |
| 6. 排泄 | 20 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 21 |
| 8. 透析等による除去率 | 21 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 21 |
| 1. 警告内容とその理由 | 21 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 21 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 21 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 21 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 21 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 21 |

| | |
|------------------------------------|----|
| 7. 相互作用 | 22 |
| 8. 副作用 | 22 |
| 9. 高齢者への投与 | 28 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 28 |
| 11. 小児等への投与 | 28 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 28 |
| 13. 過量投与 | 28 |
| 14. 適用上の注意 | 29 |
| 15. その他の注意 | 29 |
| 16. その他 | 29 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 29 |
| 1. 薬理試験 | 29 |
| 2. 毒性試験 | 29 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 1. 規制区分 | 30 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 3. 貯法・保存条件 | 30 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 5. 承認条件等 | 30 |
| 6. 包装 | 31 |
| 7. 容器の材質 | 31 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 9. 国際誕生年月日 | 31 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 31 |
| 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 | 31 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 14. 再審査期間 | 31 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 31 |
| 16. 各種コード | 32 |
| 17. 保険給付上の注意 | 32 |
| XI. 文献 | 32 |
| 1. 引用文献 | 32 |
| 2. その他の参考文献 | 33 |
| XII. 参考資料 | 33 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 33 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 33 |
| XIII. 備考 | 33 |
| その他の関連資料 | 33 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

注射用エフオーワイ（一般名：ガベキサートメシル酸塩）は、小野薬品工業株式会社が開発した非ペプタイド性蛋白分解酵素阻害剤である。本剤は、トリプシン、カリクレイン、トロンビン、プラスミン、C₁-エステラーゼ等を阻害するとともに、Oddi 氏筋に対して弛緩作用を示し、臨床的に膵炎治療剤として有用性が認められ、1977年6月14日に「蛋白分解酵素（トリプシン、カリクレイン、プラスミン等）逸脱を伴う諸疾患（急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期、術後の急性膵炎）」の効能・効果で製造承認を得た。

一方、本剤はアンチトロンビンⅢの存在を必要とせずトロンビン及び活性型第X因子を阻害するとともに血小板凝集抑制作用を有することから、汎発性血管内血液凝固症（DIC）に対し臨床試験を行い有用性が認められ、1983年9月21日に「汎発性血管内血液凝固症」の効能・効果が追加された。その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、1989年1月4日に再審査を終了し、さらに1989年12月26日に大容量製剤である『注射用エフオーワイ500』の製造承認を得た。

また、製造技術の進歩により添加物（D-マンニトール）が不要になり、光に対する安定性が改善し、1989年1月26日製造方法の一部変更が承認され、当初の遮光保存が不要になった。

なお、当初は「注射用エフオーワイ（1バイアル中にガベキサートメシル酸塩を100mg含有する凍結乾燥注射剤）」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2月2日『注射用エフオーワイ100』と販売名の変更の承認を得た。

2018年12月1日付で丸石製薬が製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) トリプシン、カリクレイン（キニン系）、トロンビン（凝固系）、活性型第X因子（凝固系）、プラスミン（線溶系）、C₁-エステラーゼ（補体系）等の蛋白分解酵素活性を阻害する。（*in vitro*）
・ α₂-マクログロブリンと結合しているトリプシン、プラスミンも阻害する。
・ 抗凝固作用の発現にはアンチトロンビンⅢの存在を必要としない。

(2) Vater 乳頭部の Oddi 氏筋の弛緩作用を有する。

(3) 血小板凝集を抑制する。（*in vitro*）

(4) 急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪による疼痛、圧痛等の症状及び血清アミラーゼ値の上昇等を改善する。

(5) 汎発性血管内血液凝固症における凝血学的異常を是正し、臨床症状を改善する。

(6) 承認時の臨床試験及び市販後調査において、〈膵炎〉での副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は2.2%（85例/3,893例、117件）で、主な副作用は血管痛・静脈炎・発赤等注射部位に関するもの59例（1.5%）、発疹・瘙痒等過敏症に関するもの25例（0.6%）、血圧降下5例（0.1%）、悪心・嘔吐等消化器系に関するもの12例（0.3%）等である（承認時及び1981年3月までの副作用頻度報告結果）。

また〈汎発性血管内血液凝固症〉での副作用発現率（臨床検査値の異常を含む）は2.9%（56例/1,952例、68件）で、主な副作用は血管痛・静脈炎・発赤等注射部位に関するもの37例（1.9%）、発疹・瘙痒等過敏症に関するもの5例（0.3%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常5例（0.3%）等である。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、1) ショック、アナフィラキシーショック、2) アナフィラキシー、3) 注射部位の皮膚潰瘍・壊死、4) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、5) 高カリウム血症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 注射用エフオーワイ 100
注射用エフオーワイ 500

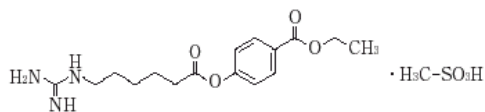
(2) 洋 名 FOY 100 for Injection
FOY 500 for Injection

(3) 名称の由来 本剤を開発した研究者と弊社のイニシャルの頭文字「F」、「Y」、「O」を組み合わせ発音しやすいように「FOY」とした。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ガベキサートメシル酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Gabexate Mesilate (JAN)、gabexate (INN)
- (3) ステム 酵素阻害剤: gab

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{16}H_{23}N_3O_4 \cdot CH_4O_3S$
分子量: 417.48

5. 化学名 (命名法)

Ethyl 4-(6-guanidinohexanoyloxy) benzoate monomethanesulfonate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: FOY-007

7. CAS 登録番号

39492-01-8 (gabexate)
56974-61-9 (gabexate methanesulfonate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

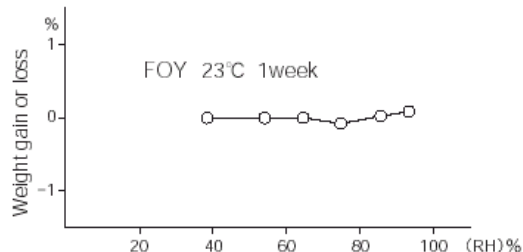
白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

(各種溶媒に対する溶解度)

| 溶 媒 | 本品1gを溶かすのに 必要な溶媒の量 (mL) | 日本薬局方の溶解度表記 |
|------------|-------------------------------|-------------|
| 水 | 0.75 | 極めて溶けやすい |
| エタノール (95) | 1.81 | 溶けやすい |
| クロロホルム | 7 | 溶けやすい |
| アセトン | 40 | やや溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 970000 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性



(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 90~93°C

(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

紫外吸収スペクトル：236nm に吸収の極大を示す（水溶液、1→100000）

pH 本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.5～5.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

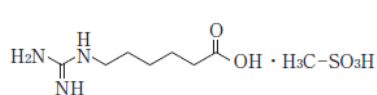
(1) 各種条件下における安定性

| 条件 項目 | 開始時 | 60℃ | 40℃ | 室温 | 65%RH | 93%RH | 91%RH | 直射※ 日光 |
|-------------------|------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------------|-------------|
| | | 密栓・遮 光 | 密栓・遮 光 | 密栓・遮 光 | 23℃遮光 | 23℃遮光 | 37℃遮光 | |
| 期 間 | | 1 ヶ月 | 6 ヶ月 | 16 ヶ月 | 6 ヶ月 | 30 日間 | 2 週間 | 3 ヶ月 |
| 外 観 定 量 (%) | 白 色 100 | 僅微黄色 99.1 | 白 色 98.9 | 白 色 99.3 | 白 色 99.8 | 白 色 100.6 | 1 日後潮 解 99.3 | 白 色 99.9 |

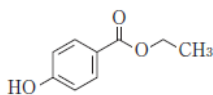
定量値は開始時の量を 100%として表した。 ※直射日光:無色透明ガラス容器（2 月～4 月実施）

(2) 強制分解による生成物

水溶液（1→100000）を沸騰水浴中で 16 時間加熱により生成した分解物



ϵ -Guanidinopropionic acid monomethanesulfonate



Ethyl 4-hydroxybenzoate

3. 有効成分の確認試験法

第十六改正 日局 第一追補「ガベキサートメシル酸塩」の確認試験法による

- (1) 本品の水溶液（1→2000）4mL に 1-ナフトール試液 2mL 及びジアセチル試液 1mL を加え、10 分間放置するとき、液は赤色を呈する。
- (2) 本品 1g を水 5mL に溶かし、水酸化ナトリウム試液 2mL を加え、水浴中で 5 分間加熱する。冷後、希硝酸 2mL 及びエタノール（95）5mL を加えて振り混ぜ、塩化鉄（Ⅲ）試液 5 滴を加えて振り混ぜるとき、液は紫色を呈する。
- (3) 本品の水溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はガベキサートメシル酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (4) 本品 0.1g はメシル酸塩の定性反応（1）を呈する。

4. 有効成分の定量法

第十六改正 日局「ガベキサートメシル酸塩」の定量法による

本品及びガベキサートメシル酸塩標準品を乾燥し、その約 50mg ずつを精密に量り、それぞれを希エタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 5mL を正確に加え、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 3 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するガベキサートのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

ガベキサートメシル酸塩（ $C_{16}H_{23}N_3O_4 \cdot CH_4O_3S$ ）の量（mg）= $M_s \times (Q_T / Q_S)$

M_s : ガベキサートメシル酸塩標準品の秤取量（mg）

内標準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルの希エタノール溶液（1→5000）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：245nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→1000）/1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液（1→200）/酢酸（100）混液（540：200：20：1）

流量：ガベキサートの保持時間が約 13 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 3 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ガベキサートの順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 3 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するガベキサートのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0%以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本品は定量するとき、表示量の 95.0～105.0%に対応するガベキサートメシル酸塩を含む。

| 販売名 | 注射用エフオーワイ 100 | 注射用エフオーワイ 500 |
|-----|---------------|---------------|
| 成分 | ガベキサートメシル酸塩 | |
| 含量 | 100mg | 500mg |
| 剤形 | 注射剤（バイアル） | |
| 性状 | 白色の塊、凍結乾燥品 | |

(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 | 4.0～5.5 (本品 1.0g を水 10mL に溶かした液) |
| 浸透圧比 | 1.1～1.3 (本品 0.1g を 5w/v%ブドウ糖注射液 10mL に溶かした液) |

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

注射用エフオーワイ 100：1 バイアル中 ガベキサートメシル酸塩 100mg 含有
注射用エフオーワイ 500：1 バイアル中 ガベキサートメシル酸塩 500mg 含有

(2) 添加物

含有しない

(3) 電解質の濃度

含有しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液なし

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

1. 肺炎には

通常 1 回 1 バイアル（ガベキサートメシル酸塩として 100mg）を 5%ブドウ糖注射液又はリンゲル液を用いて溶かし、全量 500mL とするか、もしくはあらかじめ注射用水 5mL を用いて溶かし、この溶液を 5%ブドウ糖注射液又はリンゲル液 500mL に混和する。

2. 汎発性血管内血液凝固症には

本剤は高濃度で血管内壁を障害し、注射部位及び刺入した血管に沿って静脈炎や硬結、潰瘍・壊死を起こすことがあるので、末梢血管から投与する場合、本剤 100mg あたり 50mL 以上の輸液（0.2%以下）で点滴静注することが望ましい。

調製時の注意点 （注）別途作成の「配合試験成績」参照

〈適用上の注意〉

(3) 調製時：1) 溶解後はなるべく速やかに使用すること。

2) 他の注射剤（抗生物質製剤、血液製剤等）と配合した場合に、混濁等の配合変化を起こすことがあるので注意すること。また、アミノ酸輸液、アルカリ性の薬剤

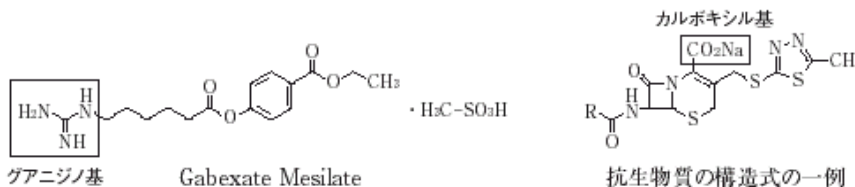
及び添加物として亜硫酸塩を含有する薬剤と配合した場合、分解等の配合変化を起こすことがあるので注意すること。

解説) 配合変化の起こるメカニズム

1. 混濁・沈殿が生じる場合 (同一ルートからの投与は不可)

①塩の生成

本剤のグアニジノ基は、抗生物質やヘパリン等のカルボキシル基とイオン結合し塩を生成する。この塩は溶解性が低いため、混濁することがある。



②血液製剤中のエステラーゼによる分解

本剤は血液中のエステラーゼにより加水分解されるため、エステラーゼを含む血液製剤、アルブミン製剤等と配合すると分解される。また、反応が速く分解物の溶解性が低いため、混濁することがある。

2. 残存率が低下する場合 (同一ルート (側管) からの投与が可能)

①アミノ酸による分解

本剤はアミノ酸輸液と配合すると、経時的に分解される。分解の原因は特にヒスチジンの影響が大きいことが確認されている。また、配合した時の pH が高いほど分解は促進される傾向にある。

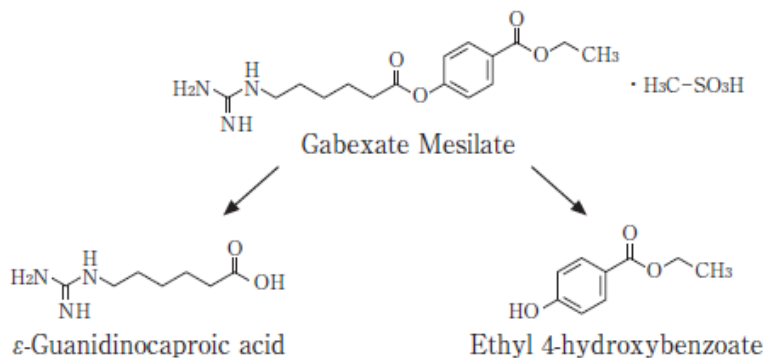
②アルカリ性下での分解

本剤は配合して pH が 8.0 以上になる場合、経時的に加水分解が促進される。

③添加物 (亜硫酸塩) による分解

本剤は添加物に亜硫酸塩 (亜硫酸水素ナトリウム等) を含む薬剤と配合すると経時的に加水分解される。これは亜硫酸塩の量が多い場合、pH が高いほど促進される。

分解：本剤のエステル結合が加水分解される。



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

(1) 長期保存試験 室温 (約 4~38℃)、最終包装形態 (無色バイアル、紙箱)

〈注射用エフオーワイ 100〉

| 項目 | 期間 | 開始時 | 12ヵ月 | 18ヵ月 | 24ヵ月 | 30ヵ月 | 36ヵ月 | 42ヵ月 |
|----|-----------------|-----|------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 外観 定量 (%) | | 白色の塊 100.3 (100) | 変化なし 99.1 (98.8) | 変化なし 100.9 (100.6) | 変化なし 99.2 (98.9) | 変化なし 99.9 (99.6) | 変化なし 99.8 (99.5) |

(2) 温度安定性 40℃、最終包装形態（無色バイアル、紙箱）

〈注射用エフオーワイ 100〉

| 項目\期間 | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 5ヵ月 | 7ヵ月 |
|--------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 外観 | 白色の塊 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 100.3 (100) | 100.1 (99.8) | 99.4 (99.1) | 99.4 (99.1) | 99.1 (98.8) |

〈注射用エフオーワイ 500〉

| 項目\期間 | 開始時 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 5ヵ月 | 7ヵ月 |
|--------|---------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
| 外観 | 白色の塊 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 99.8 (100) | 99.9 (100.1) | 100.4 (100.6) | 99.4 (99.6) | 99.2 (99.4) |

(3) 光安定性 1000 lx 白色蛍光灯、無色バイアル

〈注射用エフオーワイ 100〉

| 項目\期間 | 開始時 | 2週間 | 4週間 | 8週間 |
|--------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| 外観 | 白色の塊 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 100.3 (100) | 101.9 (101.6) | 101.1 (100.8) | 102.3 (102.0) |

〈注射用エフオーワイ 500〉

| 項目\期間 | 開始時 | 2週間 | 4週間 | 8週間 |
|--------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 外観 | 白色の塊 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量 (%) | 99.8 (100) | 99.4 (99.6) | 99.5 (99.7) | 99.4 (99.6) |

6. 溶解後の安定性

本剤 1,000mg を各輸液で溶解し、室温・室内光下で外観観察、pH 測定及び定量を行った。
(定量値は開始時の量を 100%として表した。)

| 輸液 | 輸液量 | 項目 | 開始時 | 6 時間後 | 24 時間後 |
|-------------------|-------|-------|------|-------|--------|
| アクチット輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.35 | 5.37 | 5.34 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 96 |
| アルトフェッド 注射液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.32 | 5.33 | 5.32 |
| | | 定量(%) | 100 | 101 | 98 |
| イントラリポス 輸液 20% | 500mL | 外観 | 白色 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.00 | 5.67 | 5.34 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 96 |
| ヴィーン 3G 輸 液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.24 | 5.22 | 5.21 |
| | | 定量(%) | 100 | 98 | 97 |
| ヴィーン D 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.31 | 5.33 | 5.32 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 98 |
| ヴィーン F 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.75 | 6.62 | 6.43 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 96 |

| 輸液 | 輸液量 | 項目 | 開始時 | 6時間後 | 24時間後 |
|-------------|-------|-------|------|------|-------|
| キリット注5% | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.48 | 5.23 | 4.78 |
| | | 定量(%) | 100 | 101 | 97 |
| グリセオール注 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 3.84 | 3.87 | 3.87 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 99 |
| KN1号輸液*1 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.90 | 4.98 | 4.6 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 99 |
| KN3号輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.32 | 5.40 | 5.36 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 96 |
| KNMG3号輸液*1 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.86 | 4.87 | 4.86 |
| | | 定量(%) | 100 | 98 | 97 |
| 生理食塩液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.30 | 5.10 | 5.00 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 99 |
| ソリタ-T1号輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.08 | 5.06 | 5.08 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 98 |
| ソリタ-T3号輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.20 | 5.10 | 5.10 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 98 |
| ソリタ-T3号G輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.06 | 5.08 | 5.10 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 100 |
| ソリタックス-H輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.89 | 5.89 | 5.89 |
| | | 定量(%) | 100 | 97 | 80 |
| ソルデム1輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.84 | 5.86 | 5.81 |
| | | 定量(%) | 100 | 97 | 94 |
| ソルデム3A輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.00 | 5.96 | 5.86 |
| | | 定量(%) | 100 | 96 | 92 |
| 低分子デキストランL注 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.37 | 5.37 | 5.36 |
| | | 定量(%) | 100 | 101 | 98 |
| トリパレン1号輸液 | 600mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.54 | 4.53 | 4.53 |
| | | 定量(%) | 100 | 97 | 94 |
| トリパレン2号輸液 | 600mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.45 | 4.44 | 4.44 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 96 |
| トリフリード輸液 | 700mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.89 | 4.89 | 4.82 |
| | | 定量(%) | 100 | 93 | 77 |

*1：2012年9月以降に試験実施したもの

| 輸液 | 輸液量 | 項目 | 開始時 | 6時間後 | 24時間後 |
|---------------------|-------|-------|------|------|-------|
| ハイカリック NC-H 輸液*2 | 700mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.50 | 4.49 | 4.50 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 97 |
| ハイカリック RF 輸液*2 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.44 | 4.43 | 4.46 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 96 |
| ハイカリック液 -1号*2 | 700mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.41 | 4.41 | 4.42 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 98 |
| ハイカリック液 -2号*2 | 700mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.37 | 4.38 | 4.38 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 97 |
| ハイカリック液 -3号*2 | 700mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 3.94 | 3.96 | 3.96 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 96 |
| ハルトマン輸液 pH8「NP」 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 7.93 | 7.31 | 6.75 |
| | | 定量(%) | 100 | 90 | 88 |
| ビカーボン輸液 | 500mL | 外観 | 直後混濁 | | |
| | | pH | | | |
| | | 定量(%) | | | |
| フィジオ 35 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.99 | 4.99 | 4.81 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 95 |
| フィジオゾール 3号輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.60 | 4.60 | 4.50 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 99 |
| 5%ブドウ糖液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.60 | 4.60 | 4.40 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 99 |
| 10%ブドウ糖液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.22 | 4.26 | 4.22 |
| | | 定量(%) | 100 | 101 | 97 |
| 20%ブドウ糖液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.85 | 4.72 | 4.69 |
| | | 定量(%) | 100 | 102 | 98 |
| 50%ブドウ糖液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.15 | 4.16 | 4.07 |
| | | 定量(%) | 100 | 102 | 97 |
| フルクトラクト 注 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.80 | 4.80 | 4.79 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 92 |
| ヘスパンダー 輸液*1 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.64 | 5.79 | 5.57 |
| | | 定量(%) | 100 | 97 | 96 |
| ポタコール R 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.80 | 4.80 | 4.80 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 99 |

*2：本剤をハイカリックで直接溶解すると白濁することがある。

| 輸液 | 輸液量 | 項目 | 開始時 | 6時間後 | 24時間後 |
|---------------|-------|-------|------|------|-------|
| ラクテック注 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.34 | 6.28 | 6.11 |
| | | 定量(%) | 100 | 103 | 101 |
| ラクテック G 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.40 | 6.40 | 6.10 |
| | | 定量(%) | 100 | 99 | 96 |
| リンゲル液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.87 | 5.44 | 4.95 |
| | | 定量(%) | 100 | 100 | 98 |

*1：2012年9月以降に試験実施したもの

〈参考：アミノ酸輸液での溶解後の安定性〉

| 輸液 | 輸液量 | 項目 | 開始時 | 2時間後 | 6時間後 | 24時間後 |
|------------------|--------|-------|------|------|------|-------|
| アミグランド 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.72 | 6.52 | 6.43 | 6.42 |
| | | 定量(%) | 100 | 48 | 16 | 0 |
| アミノトリパ 2号輸液 | 900mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.56 | 5.54 | 5.49 | 5.44 |
| | | 定量(%) | 100 | 86 | 72 | 31 |
| アミノフリード 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.65 | 6.46 | 6.40 | 6.37 |
| | | 定量(%) | 100 | 52 | 21 | 2 |
| アミノレバン 点滴静注 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.79 | 5.66 | 5.46 | 5.34 |
| | | 定量(%) | 100 | 57 | 28 | 2 |
| キドミン輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.82 | 6.62 | 6.57 | 6.52 |
| | | 定量(%) | 100 | 9 | 0 | 0 |
| エルネオパ1号 輸液*1 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.13 | 5.13 | 5.14 | 5.11 |
| | | 定量(%) | 100 | 95 | 90 | 75 |
| エルネオパ2号 輸液*1 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.30 | 5.30 | 5.30 | 5.30 |
| | | 定量(%) | 100 | 94 | 84 | 57 |
| ツインパール輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.65 | 6.46 | 6.39 | 6.36 |
| | | 定量(%) | 100 | 41 | 18 | 2 |
| ネオアミュー 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 7.05 | 6.82 | 6.72 | 6.66 |
| | | 定量(%) | 100 | 12 | 1 | 1 |
| ネオパレン 1号輸液 | 1000mL | 外観 | 黄色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.58 | 5.58 | 5.55 | 5.59 |
| | | 定量(%) | 100 | 94 | 84 | 53 |
| ネオパレン 2号輸液 | 1000mL | 外観 | 黄色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.37 | 5.36 | 5.34 | 5.36 |
| | | 定量(%) | 100 | 95 | 84 | 54 |
| ピーエヌツイン -2号輸液 | 1100mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.08 | 5.08 | 5.06 | 5.03 |
| | | 定量(%) | 100 | 95 | 86 | 71 |

*1：2012年9月以降に試験実施したもの

| 輸液 | 輸液量 | 項目 | 開始時 | 2時間後 | 6時間後 | 24時間後 |
|------------------|--------|-------|------|------|------|-----------|
| ビーフリード 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.70 | 6.65 | 6.60 | 6.51 |
| | | 定量(%) | 100 | 48 | 19 | 0 |
| | 1000mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 6.70 | 6.66 | 6.64 | 6.57 |
| | | 定量(%) | 100 | 47 | 17 | 0 |
| プラスアミノ 輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 4.46 | 4.47 | 4.46 | 4.41 |
| | | 定量(%) | 100 | 95 | 90 | 71 |
| フルカリック 1号輸液 | 903mL | 外観 | 黄色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.06 | 5.04 | 5.03 | 5.02 |
| | | 定量(%) | 100 | 97 | 91 | 73 |
| フルカリック 2号輸液 | 1003mL | 外観 | 黄色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.26 | 5.29 | 5.22 | 5.14 |
| | | 定量(%) | 100 | 95 | 84 | 53 |
| フルカリック 3号輸液*1 | 1103mL | 外観 | 黄色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.46 | 5.44 | 5.42 | 5.39 |
| | | 定量(%) | 100 | 88 | 74 | 47 |
| プレアミン・P 注射液 | 200mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 6~24時間後混濁 |
| | | pH | 6.56 | 6.22 | 6.08 | |
| | | 定量(%) | 100 | 33 | 10 | |
| モリプロン F輸液 | 500mL | 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | pH | 5.97 | 5.87 | 5.80 | 5.78 |
| | | 定量(%) | 100 | 44 | 12 | 3 |

*1：2012年9月以降に試験実施したもの

- ：定量値が90%未満のもの
- 「アミノ酸輸液」、「アルカリ性の輸液」及び「添加物として亜硫酸塩を含有する輸液」と混合した場合、経時的に本剤の分解が進む。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- 他の注射剤（抗生物質製剤、血液製剤等）と配合した場合に、混濁等の配合変化を起こすことがある。
- pH変動試験

〈注射用エフオーワイ100〉

| 単位 / 容量 | 規格 pH域 | 試料 pH | (A)0.1N HCl (B)0.1N NaOH | 最終pH又は 変化点pH | 移動 指数 | 変化 所見 | 希釈試験 (20mL) | | | | |
|-----------------------|-------------|----------|--------------------------------|-----------------|----------|----------|-------------|------|------|------|------|
| | | | | | | | 0h | 0.5h | 1h | 2h | 3h |
| 100mg/ 5mL 注射用水 | 4.0 ~5.5 | 4.52 | (A)10.0 mL | 1.57 | 2.95 | — | | | | | |
| | | | (B) 0.6 mL | 9.02 | 4.50 | 白濁 | 9.04 | 8.42 | 8.27 | 8.07 | 8.06 |

〈注射用エフオーワイ500〉

| 単位 / 容量 | 規格 pH域 | 試料 pH | (A)0.1N HCl (B)0.1N NaOH | 最終pH又は 変化点pH | 移動 指数 | 変化 所見 | 希釈試験 (20mL) | | | | |
|-----------------------|-------------|----------|--------------------------------|-----------------|----------|----------|-------------|------|------|------|------|
| | | | | | | | 0h | 0.5h | 1h | 2h | 3h |
| 500mg/ 5mL 注射用水 | 4.0 ~5.5 | 4.44 | (A)10.0 mL | 1.64 | 2.80 | — | | | | | |
| | | | (B) 6.6 mL | 9.05 | 4.61 | 白濁 | 9.00 | 8.56 | 8.44 | 8.30 | 8.29 |

- フィルター通過性試験

本剤 100mg を生理食塩液 500mL で溶解し、室温・室内光下に輸液セットで滴下し、通過液の

外観観察及び定量を行った。(定量値は開始時の量を 100%として表した。)

輸液セット：ニプロ輸液セット・ISA100A

輸液フィルター：ニプロフィルターセット・FG-20AY、ポリエーテルスルホン製、ポアサイズ 0.2µm

| 項目 | 開始時 | フィルター通過後 | | |
|-------|------|----------|------|------|
| | | 10分 | 6時間 | 24時間 |
| 外観 | 無色澄明 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 定量(%) | 100 | 98 | 98 | 98 |

8. 生物学的試験法

無菌試験：日局一般試験法（メンブランフィルター法）により試験するとき、適合する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

局外規（2002年版）「注射用ガベキサートメシル酸塩」の確認試験法による

本品の水溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 233～237 nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

局外規（2002年版）「注射用ガベキサートメシル酸塩」の定量法による

本品 10 個以上をとり、内容物の質量を精密に量る。ガベキサートメシル酸塩

($C_{16}H_{23}N_3O_4 \cdot CH_4O_3S$) 約 0.05g に対応する量を精密に量る。別にガベキサートメシル酸塩標準品をデシケーター（減圧、シリカゲル）で 4 時間乾燥し、その約 0.05g を精密に量り、それぞれを希エタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 5mL を正確に加え、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 3µL につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するガベキサートのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

ガベキサートメシル酸塩 ($C_{16}H_{23}N_3O_4 \cdot CH_4O_3S$) の量 (mg)

$$= \text{ガベキサートメシル酸塩標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

内標準溶液 パラオキシ安息香酸ブチルの希エタノール溶液（1→5000）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：245nm）

カラム：内径約 5mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5µm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：メタノール/ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→1000）/1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム溶液（1→200）/氷酢酸混液（540：200：20：1）

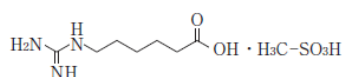
流量：ガベキサートの保持時間が約 13 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 3µL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ガベキサートの順に溶出し、その分離度が 5 以上のものを用いる。

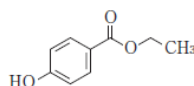
11. 力価

本剤 1 バイアル中の含量（100mg、500mg）は、化学物質全体（ガベキサートメシル酸塩）の量で表示している。

12. 混入する可能性のある夾雑物



ε-Guanidinopropionic acid monomethanesulfonate



Ethyl 4-hydroxybenzoate

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈注射用エフオーワイ100〉

1. 蛋白分解酵素（トリプシン、カリクレイン、プラスミン等）逸脱を伴う下記諸疾患
急性膵炎
慢性再発性膵炎の急性増悪期
術後の急性膵炎
2. 汎発性血管内血液凝固症

〈注射用エフオーワイ500〉

汎発性血管内血液凝固症

2. 用法及び用量

1. 膵炎には

通常1回1バイアル（ガベキサートメシル酸塩として100mg）を5%ブドウ糖注射液又はリンゲル液を用いて溶かし、全量500mLとするか、もしくはあらかじめ注射用水5mLを用いて溶かし、この溶液を5%ブドウ糖注射液又はリンゲル液500mLに混和して、8mL/分以下で点滴静注する。

- (1) 原則として、初期投与量は1日量1～3バイアル（溶解液500～1,500mL）とし、以後は症状の消退に応じ減量するが、症状によっては同日中にさらに1～3バイアル（溶解液500～1,500mL）を追加して、点滴静注することができる。
- (2) 症状に応じ適宜増減。

2. 汎発性血管内血液凝固症には

通常成人1日量ガベキサートメシル酸塩として20～39mg/kgの範囲内で24時間かけて静脈内に持続投与する。

汎発性血管内血液凝固症には

本剤は高濃度で血管内壁を障害し、注射部位及び刺入した血管に沿って静脈炎や硬結、潰瘍・壊死を起こすことがあるので、末梢血管から投与する場合、本剤100mgあたり50mL以上の輸液（0.2%以下）で点滴静注することが望ましい。

（解説）

本剤は、注射部位及び刺入した血管に沿って静脈炎や潰瘍・壊死等の重篤な血管障害が報告されており、これらの症例を解析したところ本剤の投与濃度が関連しているものと推測された。重篤な血管障害の症例の多くは投与濃度が0.2%を超えていたことから、より注意を喚起するため、用法・用量に関連する使用上の注意を設定した（VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「8. 副作用」の(2)重大な副作用と初期症状 3) 注射部位の皮膚潰瘍・壊死の解説（P.31）を参照）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

《膵炎》

- 1) 急性膵炎、再発型慢性膵炎の急性増悪期、術後の急性膵炎を対象として比較臨床試験を行い、本剤による改善効果が認められている¹⁾。
- 2) 比較臨床試験を含む臨床試験において、疼痛、圧痛や血清アミラーゼ値、尿アミラーゼ値の改善が認められ、有効率は76.6%（196/256例）を示す。

〈臨床試験別有効率〉

| | 総症例数 | 有効以上 | 有効率 (%) |
|-------------------------|------|------|---------|
| 比較臨床試験 ¹⁾ | 84 | 60 | 71.4 |
| 一般臨床試験 ^{2~12)} | 172 | 136 | 79.1 |
| 合計 | 256 | 196 | 76.6 |

〈病型別全般改善度〉

| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 | 有効以上 (%) |
|---------------|----|-----|------|----|-----|----------|
| 急性膵炎 | 30 | 90 | 14 | 5 | 139 | 86.3 |
| 慢性再発性膵炎の急性増悪期 | 14 | 28 | 12 | 13 | 67 | 62.7 |
| 術後の急性膵炎 | 4 | 30 | 10 | 6 | 50 | 68.0 |
| 合計 | 48 | 148 | 36 | 24 | 256 | 76.6 |

《汎発性血管内血液凝固症》

- 汎発性血管内血液凝固症を対象として比較臨床試験を行い、本剤による出血症状の改善及び凝固因子の消費抑制が認められている¹³⁾。
- 比較臨床試験を含む臨床試験において有効率は57.5% (77/134例)を示す。

〈臨床試験別有効率〉

| | 総症例数 | 有効以上 | 有効率 (%) |
|--------------------------|------|------|---------|
| 比較臨床試験 ¹³⁾ | 47 | 24 | 51.1 |
| 一般臨床試験 ^{14~27)} | 87 | 53 | 60.9 |
| 合計 | 134 | 77 | 57.5 |

〈最終全般改善度〉

| 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 増悪 | 判定不能 | 計 | 有効以上 (%) |
|----|----|------|----|----|------|-----|----------|
| 15 | 62 | 24 | 26 | 4 | 3 | 134 | 57.5 |

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

《膵炎》

該当資料なし

〈参考〉

本剤の投与量に関しては、基礎実験の成績から本剤 100mg がアプロチニン 25,000KIU 以上に相当することが認められ、本剤の臨床投与量として 1 回 100mg を 1 日 2~3 回投与が臨床投与量と推測された。ただし、患者の症状により 1 日 100~600mg の範囲内で増減することとした。今回、多施設比較臨床試験と一般臨床試験より得られた 256 例を分析したところ、初期投与量としては 1 日 100~300mg 投与がほとんどであり、1 日 200mg 投与が 50%以上を占めていた。また、1 日投与量は最小 100 mg~最高 600mg の範囲内であった。

以上のことから本剤は 1 日量 100~300mg とし、以後は症状の消退に応じ減量するが、症状によっては同日中にさらに 100~300mg を追加して点滴静注するのが至適と考えられた。

《汎発性血管内血液凝固症》

該当資料なし

〈参考〉

本剤の投与量に関しては、基礎実験の成績から本剤 1mg がヘパリン 3~20 単位に相当することが認められ、ヘパリンの臨床投与量 100~400 単位/kg/日を考慮して、20~40mg/kg/日が臨床投与量と推測された。今回、多施設比較臨床試験と一般臨床試験より得られた 254 例の成績を投与量別に分析したところ、下表に示すとおり有効率は各投与量群間の差は明らかでなく、副作用発現率は高投与量群で上昇する傾向が認められた。

以上のことから本剤は 1 日量 20～39 mg/kg を持続的に静脈内投与するのが至適と考えられた。

〈投与量別有効率及び副作用発現率〉

| 投与量 | 総症例数 | 有効以上 | 有効率 | 副作用例数 | 副作用発現率 |
|---------------|------|------|-------|-------|--------|
| ～19 mg/kg/日 | 53 | 28 | 52.8% | 3 | 5.7% |
| 20～39 mg/kg/日 | 134 | 77 | 57.5% | 9 | 6.7% |
| 40～ mg/kg/日 | 67 | 32 | 48.8% | 8 | 11.9% |

(注) 本剤の汎発性血管内血液凝固症に対して承認された用量は、通常成人 1 日量ガベキサートメシル酸塩として 20～39mg/kg の範囲内である。

(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

《膵炎》

急性膵炎、再発型慢性膵炎の急性増悪期、術後の急性膵炎の患者を対象に本剤 100～600mg/日 (平均 225.5mg) を平均 16.3 日投与し、アプロチニンを対照薬とした比較臨床試験を行い、本剤による改善効果が認められた¹⁾。

〈症状別改善度〉

| | | 改善 | 軽快 | 不変 | 増悪 | 症例数 | 改善率 (%) |
|------|---------|----|----|----|----|-----|---------|
| 自覚所見 | 疼痛 | 62 | 7 | 5 | 0 | 74 | 83.8 |
| | 腹部圧重・膨満 | 55 | 3 | 3 | 1 | 62 | 88.7 |
| | 悪心・嘔吐 | 44 | 3 | 3 | 1 | 51 | 86.3 |
| | 食欲不振 | 49 | 4 | 10 | 0 | 63 | 77.8 |
| 他覚所見 | 圧痛 | 51 | 15 | 9 | 0 | 75 | 68.0 |
| | 抵抗・腫瘤 | 52 | 4 | 6 | 2 | 64 | 81.3 |
| | 鼓腸 | 44 | 1 | 1 | 0 | 46 | 95.7 |
| 検査所見 | 血清アミラーゼ | 47 | 2 | 2 | 2 | 53 | 88.7 |
| | 尿アミラーゼ | 47 | 2 | 3 | 2 | 54 | 87.0 |
| | 白血球数 | 38 | 1 | 2 | 1 | 42 | 90.5 |

〈全般改善度〉

| | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 増悪 | 判定不能 | 症例数 | 有効以上 (%) |
|------|----|----|------|----|----|------|-----|----------|
| 自覚所見 | 22 | 35 | 16 | 3 | 1 | 7 | 84 | 67.9 |
| 他覚所見 | 16 | 38 | 14 | 8 | 1 | 7 | 84 | 64.3 |
| 検査所見 | 18 | 40 | 12 | 6 | 0 | 8 | 84 | 69.0 |
| 総合効果 | 16 | 44 | 16 | 6 | 0 | 2 | 84 | 71.4 |

《汎発性血管内血液凝固症》

汎発性血管内血液凝固症の患者を対象に本剤 1～2mg/kg/時を平均 16.1 日投与し、ヘパリンを対照薬とした比較臨床試験を行った結果、本剤による出血症状の改善及び凝固因子の消費抑制が認められた¹³⁾。

〈症状別改善度〉

| | | 改善 | 不変 | 悪化 | 症例数 | 改善率 (%) |
|-------|----------|----|----|----|-----|---------|
| 出血症状 | | 51 | 34 | 10 | 95 | 53.7 |
| 凝血スコア | | 69 | 11 | 29 | 109 | 63.3 |
| 凝血因子 | 血小板 | 34 | 21 | 14 | 69 | 49.3 |
| | FDP | 53 | 38 | 11 | 102 | 52.0 |
| | フィブリノーゲン | 27 | 19 | 15 | 61 | 44.3 |
| | AT-Ⅲ | 19 | 33 | 16 | 68 | 27.9 |
| | PT | 31 | 20 | 20 | 71 | 43.7 |

〈全般改善度〉

| | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 症例数 | 改善以上 (%) |
|------|------|----|------|----|----|-----|----------|
| 臨床所見 | 11 | 28 | 16 | 37 | 17 | 109 | 35.8 |
| 検査所見 | 10 | 41 | 24 | 26 | 8 | 109 | 46.8 |
| 総合効果 | 13 | 36 | 25 | 25 | 10 | 109 | 45.0 |

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
《瘧 炎》

○副作用頻度調査（1977年6月15日～1981年3月31日）

全国の医療機関 440 施設より 3,626 例の症例を収集した。副作用は 72 例 104 件に認められ、副作用発現率は 2.0%であった。主な副作用は、血管痛・静脈炎・発赤等注射部位に関するもの 55 例（1.5%）、発疹・痒痒等過敏症に関するもの 24 例（0.7%）、血圧降下 4 例（0.1%）、悪心・嘔吐等消化器系に関するもの 11 例（0.3%）等であった。

《汎発性血管内血液凝固症》

○使用成績調査

全国の医療機関 633 施設より 1,843 例の症例を収集した。有効性解析対象症例 1,685 例における改善率は 50.7%であり、DIC ステージ別では DIC 準備状態 49.8%、DIC（急性・亜急性・慢性）51.3%でありあまり差はなかったが、DIC では慢性、亜急性、急性の順で改善率が高くなった。一方、安全性解析対象症例 1,698 例中 36 例 48 件に副作用が認められ、副作用発現率は 2.1%であった。主な副作用は、血管痛・静脈炎・発赤等注射部位に関するもの 18 例（1.1%）、発疹・痒痒等過敏症に関するもの 5 例（0.3%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能異常 5 例（0.3%）等であった。

●再審査結果

1987年12月に再審査申請を行った結果、1989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試験の概要

該当しない

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

カモスタットメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ウリナスタチン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はトリプシン、カリクレインを阻害するとともに Oddi 氏筋に対して弛緩作用を示し、蛋白分解酵素逸脱に伴う膵疾患の症状緩解にすぐれた効果を発揮する。また、血液凝固系に対しても阻害作用を有し、アンチトロンビンⅢの存在を必要とせずトロンビン及び活性型第Ⅹ因子を阻害するとともに血小板凝集を抑制し、汎発性血管内血液凝固症に効果が認められている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) トリプシン、プラスミン、カリクレイン、トロンビン、C₁-エステラーゼに対し阻害作用を示す (*in vitro*)^{28~32}。

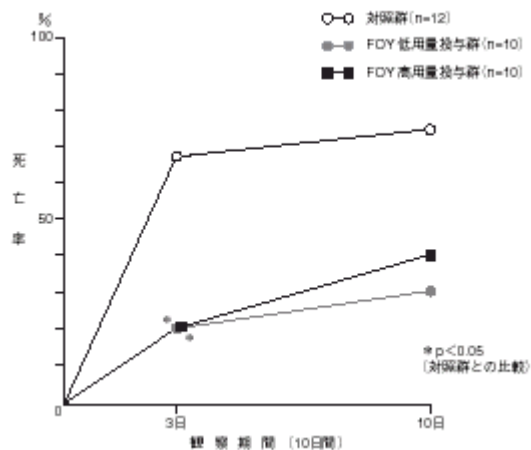
各種蛋白分解酵素に対する阻害効果 (*in vitro*)

| 酵素 | 基質 | 50%阻害濃度 (M) |
|------------------------|--------------|----------------------|
| トリプシン | TAME | 2.0×10^{-5} |
| | Casein | 6.8×10^{-6} |
| プラスミン | TAME | 1.4×10^{-4} |
| | Fibrin | 1.0×10^{-4} |
| | Fibrinogen | 1.4×10^{-5} |
| 血漿カリクレイン | TAME | 1.0×10^{-5} |
| 膵臓カリクレイン | TAME | 1.4×10^{-3} |
| トロンビン | TAME | 5.8×10^{-5} |
| | Fibrinogen | 1.0×10^{-5} |
| | Fibrin Clot* | 1.0×10^{-6} |
| 活性化Ⅹ因子 | S-2222 | 1.0×10^{-5} |
| C ₁ エステラーゼ | ATEE | 5.2×10^{-4} |
| ホスホリパーゼ A ₂ | Lecithin | 5.0×10^{-4} |

*は最小有効濃度を示す。

2) 急性膵炎に対する作用

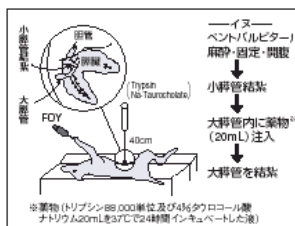
イヌの実験的膵炎において、ヘマトクリット値の上昇を抑制し、延命効果が認められている³³。



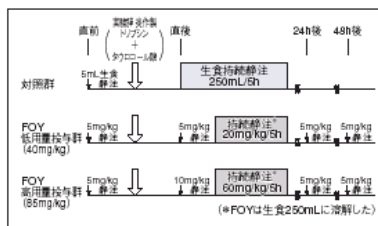
実験的急性膵炎モデルの死亡率に及ぼす影響 (イヌ)

試験方法

実験膵炎の作製法 (エリオットの方法)

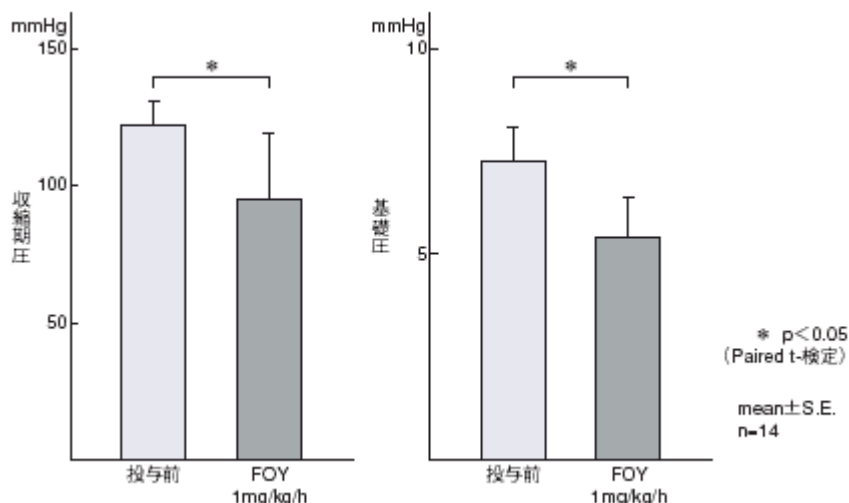


FOYの投与方法



3) Oddi氏筋弛緩作用

- ①持続点滴注入(0.46mg/kg/分)により、イヌのOddi氏筋の弛緩作用が認められている³⁴⁾。
 ②胆嚢結石症、総胆管結石症、胆嚢胆管結石症、慢性膵炎、膵胆管合流異常等の患者において、点滴静注により十二指腸乳頭部の収縮期圧及び基礎圧の有意の低下を認めた³⁵⁾。



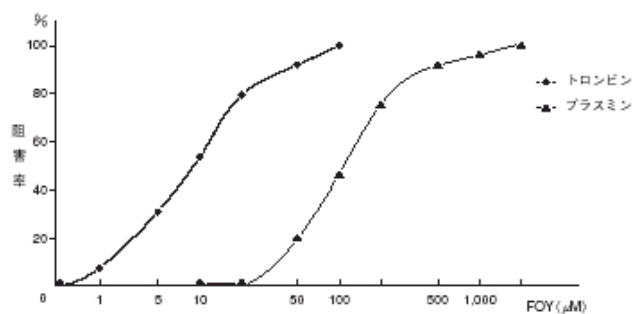
Vater 乳頭部 Oddi 氏筋弛緩効果 (胆嚢結石症、慢性膵炎等の患者)

(試験方法)

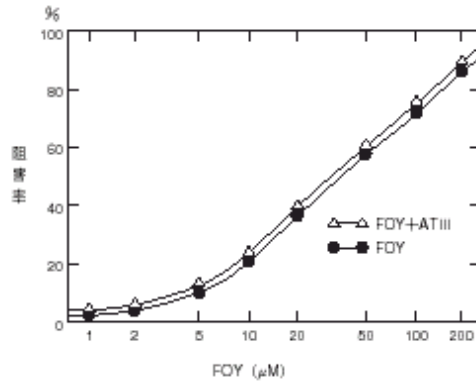
14 例の患者に十二指腸内視鏡を用い、圧力トランスデューサーを胆管内に挿入し、内圧測定後十二指腸乳頭部まで引き抜き、乳頭部圧を測定した。輸液ポンプを用い、FOY 1mg/kg/時を 10 分間、点滴静注しながら乳頭部圧を測定し、収縮期圧、基礎圧の変化を検討した。

4) 血液凝固因子阻害作用

血液凝固線溶系酵素に阻害作用を有し、トロンビン及びプラスミンに対する 50%阻害濃度はそれぞれ 10 μ M、100 μ M であり、トロンビンに対して強い阻害作用を示す。また、トロンビン及び活性型第 X 因子に対する阻害作用にアンチトロンビンⅢの存在を必要としない (*in vitro*)³²⁾。



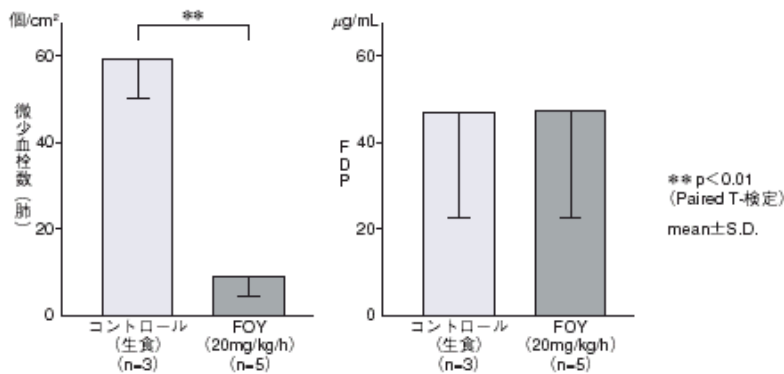
トロンビン、プラスミンに対する阻害作用 (*in vitro*)



トロンビン活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

5) 汎発性血管内血液凝固症 (DIC) に対する作用

- ① トロンビン、トロンボプラスチンあるいはエンドトキシン投与による実験的 DIC において、血中凝固因子の消費の抑制 (ウサギ³⁶⁾、ラット³⁷⁾ と臓器内の血栓形成抑制 (ラット³⁸⁾) が認められている。
- ② ウサギのエンドトキシン及びトロンビン投与による実験的 DIC において、血栓形成を抑制する一方で、すでに生成された血栓の自然溶解は阻害しない³⁹⁾。



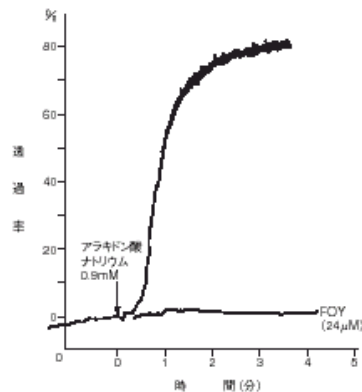
血栓形成及び血栓溶解 (二次線溶) に対する作用 (ウサギ)

(試験方法)

家兎にエンドトキシン 0.06mg/kg/時を 210 分間、引き続きトロンビン 50U/kg/時を 30 分間投与後に生理食塩水、FOY 20mg/kg/時を 60 分間静脈内投与した。微小血栓数は、染色標本作製後標本 1cm² 当たりフィブリン血栓の個数を左右両肺で数え、その平均を求めた。FDP は試験薬剤投与終了後の測定値を記載した。

6) 血小板凝集抑制作用

ADP、トロンビン、コラーゲン、アラキドン酸によるヒト血小板の凝集を抑制する (*in vitro*)⁴⁰⁾。



血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)

(試験方法)

ヒト血液より遠沈にて PRP (多血小板血漿) 作製後、アラキドン酸ナトリウム (0.9mM) を加える 2 分前に FOY を加え、凝集による透過率を血小板凝集測定器にて測定した。

(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

健康成人男子 4 例に本剤を持続静脈内投与し、本剤の血中濃度を HPLC 法で測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人 4 例に本剤を 2mg/kg/時で持続静脈内投与すると、血中濃度は投与開始後 5~10 分で定常状態に達した⁴¹⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 4 例に本剤を 2mg/kg/時で持続静脈内投与すると、定常状態での未変化体血中濃度は 109ng/mL であった⁴¹⁾。

(参考)

DIC 又は DIC 準備状態の敗血症患者 5 例に本剤 2mg/kg/時で持続静脈内投与したときの血中濃度は 267 ± 92 ng/mL であった⁴²⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

健康成人 2 例に 10mg/kg を静脈内に 1~2 分で投与すると血中濃度は指数的に減少し、その半減期は約 55 秒であった⁴³⁾。

(参考)

ヒト新鮮血に ¹⁴C-ガベキサートメシル酸塩を添加した時、その半減期は約 60 秒であった⁴¹⁾。

(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

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考)

雄ラットに ^{14}C -ガベキサートメシル酸塩を静脈内投与すると、脳の放射能濃度は血液の約 1/50 以下であった⁴⁴⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

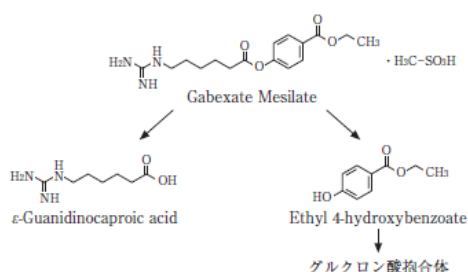
(参考)

雄ラットに ^{14}C -ガベキサートメシル酸塩を静脈内投与すると、放射活性は急速に肝臓、腎臓に取り込まれ、投与 30 分後の分布は、血液 18.6%、肝臓 27.3%、腎臓 17.3%、小腸 7.2%で、他の臓器は 2%未満であった⁴⁴⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は血液中でエステラーゼにより ϵ -Guanidinocaproic acid (GCA) と Ethyl 4-hydroxybenzoate (EPHB) に加水分解され、GCA はそのままの形で、EPHB はグルクロン酸抱合され、尿中に排泄される⁴⁴⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は血液中でエステラーゼにより GCA と EPHB に水解されるのみであり、本剤の代謝には CYP450 代謝酵素の関与はないと推察された。

(参考)

肝薬物代謝酵素系に対する作用

ヒト P450 発現系ミクロソームを用いて、本剤の 3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度と、本剤の代謝物 GCA 及び EPHB の 30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で各種 P450 分子種への阻害作用を検討したところ、本剤の代謝物 GCA 及び EPHB はいずれの分子種にもほとんど影響しなかった。本剤は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の代謝活性には影響しなかったが、CYP2D6 に阻害を示した。しかし、その IC_{50} は 4.2 $\mu\text{mol/L}$ (健康成人男子での定常状態の 10 倍以上高い濃度) であり、本剤の臨床用量では CYP2D6 で代謝される薬剤と併用された場合でも影響しないと予想された⁴⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

本剤の代謝物 GCA と EPHB のトリプシンに対する阻害作用は、実験可能な最高濃度 1mM で認められなかった⁴⁶⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

(参考)

雄ラットに¹⁴C-ガベキサートメシル酸塩を静脈内投与すると、24時間以内に尿中に約70.8%、糞中に約3.6%が排泄された⁴⁴⁾。

ウサギに¹⁴C-ガベキサートメシル酸塩を静脈内投与すると、投与24時間後までに尿中に約88.9%、糞中に約0.2%、呼気中に約0.8%が排泄され、尿中の約70%がGCAとして排泄された⁴⁷⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

安定期慢性腎不全患者5例に、少量のヘパリン(300U/時)と本剤1,200mg/時を併用して5時間の血液透析を行い、本剤と代謝物の測定を行った。透析液中にはGCAが累積投与量の約30.8%、遊離型benzoate代謝物(EPHB)が約17.7%除去された。なお、透析器への本剤及び代謝物の吸着は認められなかった。透析終了後、血漿中代謝物濃度は経時的に減少し続け、透析終了72時間後の本剤の体外未排泄量は、GCAが累積投与量の5%以下、総benzoate代謝物が同2.2%であり、本剤の代謝物は透析間隔期において、腎臓を介さずに体外排泄され続けるものと思われた⁴⁸⁾。

(3) 直接血液灌流

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)

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、ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーの副作用報告があり、その中には本剤に対して以前に過敏症状(発赤、発疹、痒痒感、嘔気、気分不良等)を呈した症例もあることから設定した(「8. 副作用」の(2) 重大な副作用と初期症状 1) ショック、アナフィラキシーショック、2) アナフィラキシーの解説を参照)。

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

汎発性血管内血液凝固症には

本剤は高濃度で血管内壁を傷害し、注射部位及び刺入した血管に沿って静脈炎や硬結、潰瘍・壊死を起こすことがあるので、末梢血管から投与する場合、本剤100mgあたり50mL以上の輸液(0.2%以下)で点滴静注することが望ましい。

(解説)

V. 治療に関する項目「2. 用法及び用量」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、十分な問診と救急処置のとれる準備を行い、投与にあたっては観察を十分に行い、血圧低下、発赤、痒痒、不快感、嘔気等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

「8. 副作用」の(2) 重大な副作用と初期症状 1) ショック、アナフィラキシーショック、2) アナフィラキシーの解説を参照

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

〈睨 炎〉

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった3,893例中85例(2.2%)に117件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは血管痛・静脈炎・発赤等注射部位に関するもの59例(1.5%)、発疹・痒痒等過敏症に関するもの25例(0.6%)、血圧降下5例(0.1%)、悪心・嘔吐等消化器系に関するもの12例(0.3%)等であった。(承認時及び1981年3月までの副作用頻度報告結果)

〈汎発性血管内血液凝固症〉

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった1,952例中56例(2.9%)に68件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは血管痛・静脈炎・発赤等注射部位に関するもの37例(1.9%)、発疹・痒痒等過敏症に関するもの5例(0.3%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常5例(0.3%)等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック、アナフィラキシーショック**：ショック、アナフィラキシーショック(血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫等)があらわれることがある(いずれも頻度不明※)ので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**：アナフィラキシー(呼吸困難、咽・喉頭浮腫等)があらわれることがある(頻度不明※)ので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **注射部位の皮膚潰瘍・壊死**：本剤の濃度が高くなると、血管内壁を障害し、注射部位及び刺入した血管に沿って静脈炎や硬結、潰瘍・壊死を起こすことがある(頻度不明※)ので観察を十分に行い、注射部位の血管痛、発赤、炎症等があらわれた場合には投与部位の変更又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **無顆粒球症、白血球減少、血小板減少**：無顆粒球症(頻度不明※)、白血球減少(0.03%)、血小板減少(頻度不明※)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こと。
- 5) **高カリウム血症**：高カリウム血症(頻度不明※)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※：頻度不明は自発報告による。

(解説)

1) ショック、アナフィラキシーショック

2) 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、これまでに報告された症例の約80%が投与開始10分以内に発現していること、症状の内容(皮膚症状、呼吸困難、血圧低下等)からアナフィラキシー反応によるものと推測される。

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うこと。また、ショック等に対する緊急処置のとれる準備を行い、投与開始後少なくとも10分間は異常が認められないか注意深く観察すること。初発症状として循環器症状(血圧低下、頻脈、徐脈等)、皮膚症状(発赤、発疹、痒痒等)、呼吸器症状(呼吸困難、胸部苦悶感、喘息様症状等)が多く認められ、転帰については、ほとんどの症例で本剤の投与中止により回復・軽快している。本剤投与後、このような症状・所見が認められた場合、直ちに本剤の投与を中止し、点滴ルート及び気道の確保、ステロイド剤の

投与等、ショックに対する適切な処置を行うこと。

3) 注射部位の皮膚潰瘍・壊死

本剤はその局所刺激作用から、注射部位及び刺入した血管に沿って静脈炎や硬結、潰瘍・壊死等の重篤な血管障害が報告されている。これらの症例を分析したところ、①濃度に比例して増加している、②上肢からの投与に比べて下肢からの投与で重症例が多い、③薬液が血管外に漏出すると投与部位に潰瘍・壊死が起こり易い、等が判明している。従って、本剤を末梢血管から投与する場合、薬液の濃度を0.2%以下（本剤100mgあたり50mL以上の輸液）で使用し、また中心静脈から投与する場合でも、可能な限り末梢血管からの投与と同様に低濃度で使用する。さらに本剤投与中は投与部位及び刺入した血管の観察を十分に行い、投与部位に血管痛、発赤、炎症等があらわれた場合には、投与部位の変更又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈一般的な注射部位障害の処置〉

血管外漏出が明らかな場合

1. 注射針、カテーテルをそのままにして注入を中止する（あわてて抜針をしないこと）。
2. 漏出した薬剤の拡散を防止する目的で血液を3～5mL吸引した後、抜針する。（症例によっては、漏出部位の数カ所に穿刺、生理食塩水5～10mLを局注して薬剤を希釈することもある。なお、これらの手技は疼痛等の侵襲を伴う。）
3. 患部を冷却する（氷冷等）。
4. 注射用ステロイド（持続性と抗炎症効果からベタメタゾンリン酸エステルナトリウムが良い）を1%メピバカイン塩酸塩又は1%リドカイン塩酸塩と混和し、5～10mLに調整した溶液を漏出部位よりも広い範囲から中心部に向けて局注する。炎症所見が残存する場合、5～6日後同様の処置を行う。

（例）1) ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（ベタメタゾンとして4mg/mL）

+1%メピバカイン塩酸塩（4～9mL）

2) 筋注用トリアムシノロンアセトニド（40mg/mL）

+1%メピバカイン塩酸塩（4～9mL）

5. ステロイド軟膏を塗布する。

静脈炎の場合

1. 患部を冷却する（氷冷等）。
2. ステロイド軟膏を塗布する。
3. 時にステロイドを発赤した静脈の周囲に局注する（注射用ステロイドは上記4.を参照）。

硬結の場合

静脈炎の場合と同様に、ステロイドの局所療法（軟膏塗布、局注）を行うが、痛みが続く場合や感染を伴う場合には、外科的治療（早期のデブリードマン、ポケットの切開、植皮等）を要することもあり、皮膚科、形成外科へのご紹介もご検討する。

潰瘍、壊死等、皮膚障害が生じた場合

本剤による静脈炎や皮膚障害は後期に重篤化することがあるため、1～4週間の十分な経過観察が必要となる。皮下腫脹、皮膚潰瘍や組織の壊死等が生じた場合には、外科的治療（早期のデブリードマン、ポケットの切開、植皮等）が必要で、皮膚科、形成外科へのご紹介も検討する。

4) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

・市販後において、無顆粒球症、重篤な白血球減少が報告されている。初発症状として発熱が認められ、多くが投与開始1ヶ月以内に発現している。転帰については、ほとんどの症例で回復・軽快している。本剤投与後、白血球数の著しい減少が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の亜急性・慢性毒性試験では白血球の減少は認められておらず、発症機序は不明である。

・市販後において、重篤な血小板減少が報告されている。ほとんどの症例で投与開始1ヶ月以内に発現しており、本剤の投与中止により回復・軽快している。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は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において、血小板減少は認められておらず、発症機序は不明である。

5) 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、臨床症状（ECG異常、不穏）が認められた症例もある。ほとんどの症例が投与開始半月以内に発現しており、投与中止（減量・中止を含む）により回復している。本剤投与後、このような症状・所見が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の反復投与毒性試験において、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。

(3) その他の副作用

| | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明※ |
|---------------------|-------------------------|---------|----------|
| 過敏症 ^{注1)} | 発疹、痒感等 | | |
| 出血傾向 ^{注2)} | | 出血傾向亢進 | |
| 血液 ^{注1)} | | 顆粒球減少 | 好酸球増多 |
| 循環器 | 血圧降下 | | |
| 肝臓 | AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇等 | 黄疸 | 総ビリルビン上昇 |
| その他 | 悪心 | 顔面潮紅、発熱 | 低ナトリウム血症 |

※：頻度不明は自発報告による。

注 1)：発現した場合には投与を中止すること。

注 2)：発現した場合には減量又は投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.6.0 で作成。各副作用名は PT (基本語) で示した。

〈膝 炎〉

| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
|---------------------|-------------|------------|------------|
| 調査症例数 | 267例 | 3626例 | 3893例 |
| 副作用発現症例数 (%) | 13例 (4.87) | 72例 (1.99) | 85例 (2.18) |
| 副作用発現件数 | 13件 | 104件 | 117件 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 眼障害 | | | |
| 霧 視 | 1件 (0.37) | — | 1件 (0.03) |
| 胃腸障害 | | | |
| 悪心・嘔吐 | 1件 (0.37) | 8件 (0.22) | 9件 (0.23) |
| 腹部膨満 | — | 1件 (0.03) | 1件 (0.03) |
| 下 痢 | — | 1件 (0.03) | 1件 (0.03) |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | |
| 胸 痛 | 1件 (0.37) | 1件 (0.03) | 2件 (0.05) |
| 倦怠感 | — | 1件 (0.03) | 1件 (0.03) |
| 発 熱 | — | 2件 (0.06) | 2件 (0.05) |
| 注射部位紅斑 | 1件 (0.37) | 7件 (0.19) | 8件 (0.21) |
| 注射部位硬結 | — | 2件 (0.06) | 2件 (0.05) |
| 注射部位炎症 | 1件 (0.37) | 2件 (0.06) | 3件 (0.08) |
| 注射部位疼痛 | 2件 (0.75) | 23件 (0.63) | 25件 (0.64) |
| 注射部位静脈炎 | — | 18件 (0.50) | 18件 (0.46) |
| 注射部位発疹 | — | 1件 (0.03) | 1件 (0.03) |
| 注射部位腫脹 | — | 2件 (0.06) | 2件 (0.05) |
| 肝胆道系障害 | | | |
| 黄 疸 | 1件 (0.37) | — | 1件 (0.03) |
| 臨床検査 | | | |
| AST (GOT) 増加 | 1件 (0.37) | — | 1件 (0.03) |
| 血中尿素増加 | 1件 (0.37) | — | 1件 (0.03) |
| 血圧低下 | 1件 (0.37) | 4件 (0.11) | 5件 (0.13) |
| 代謝及び栄養障害 | | | |
| 食欲不振 | — | 1件 (0.03) | 1件 (0.03) |
| 神経系障害 | | | |
| 頭 痛 | — | 1件 (0.03) | 1件 (0.03) |

| | | | |
|-----------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| 感覚減退（四肢しびれ） | — | 3件（0.08） | 3件（0.08） |
| （承認時及び1981年3月までの副作用頻度報告の集計） | | | |
| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数（%） | | |
| 精神障害 幻視 | 1件（0.37） | — | 1件（0.03） |
| 皮膚及び皮下組織障害 紅斑 発疹・そう痒症 | — 1件（0.37） | 1件（0.03） 24件（0.66） | 1件（0.03） 25件（0.64） |
| 血管障害 潮紅 | — | 1件（0.03） | 1件（0.03） |
| （承認時及び1981年3月までの副作用頻度報告の集計） | | | |

〈汎発性血管内血液凝固症〉

| | | | |
|--------------------|------------|---------------|---------------|
| | 承認時 | 市販後調査 | 合計 |
| 調査症例数 | 254例 | 1698例 | 1952例 |
| 副作用発現症例数（%） | 20例（7.87） | 36例 | 56例 |
| 副作用発現件数 | 20件 | （2.12） 48件 | （2.87） 68件 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数（%） | | |
| 血液及びリンパ系障害 出血傾向 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 心臓障害 頻脈 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 胃腸障害 悪心 | — | 2件（0.12） | 2件（0.10） |
| 全身障害及び投与局所様態 | | | |
| 胸痛 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 発熱 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 注射部位硬結 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 注射部位疼痛 | 2件（0.79） | 4件（0.24） | 6件（0.31） |
| 注射部位静脈炎 | 17件（6.69） | 11件（0.65） | 28件（1.43） |
| 注射部位そう痒感 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 注射部位腫脹 | — | 2件（0.12） | 2件（0.10） |
| 肝胆道系障害 | | | |
| 肝障害 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 黄疸 | — | 2件（0.12） | 2件（0.10） |
| 臨床検査 | | | |
| ALT（GPT）増加 | — | 3件（0.18） | 3件（0.15） |
| AST（GOT）増加 | — | 3件（0.18） | 3件（0.15） |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 血中尿素増加 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 顆粒球数減少 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 白血球数減少 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 白血球数増加 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 血圧低下 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | |
| 呼吸困難 | — | 1件（0.06） | 1件（0.05） |
| 鼻出血 | 1件（0.39） | — | 1件（0.05） |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | |

| | | | |
|------|---|-----------|-----------|
| 発疹 | — | 4件 (0.24) | 4件 (0.20) |
| そう痒症 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 血管障害 | | | |
| 潮紅 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |
| 血管炎 | — | 1件 (0.06) | 1件 (0.05) |

(再審査終了時の集計)

(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

〈汎発性血管内血液凝固症〉

市販後の使用成績調査 1,698 例のうち、副作用の有無の記載のあった 1,679 例における背景別副作用発現率は次の通りである。

| | | 調査 症例数 | 副作 用 発現症例数 | 副作用 発現率 | χ ² 検定 |
|-------------|----------------|------------|------------------|--------------|-------------------|
| 総 計 | | 1679 | 36 | 2.1% | — |
| 性 別 | 男 | 950 | 27 | 2.8% | * |
| | 女 | 722 | 9 | 1.2% | |
| | 不 明 | 7 | 0 | 0.0% | |
| 年 齢 | 20 歳未満 | 43 | 1 | 2.3% | N.S. |
| | 20～40 歳未満 | 208 | 4 | 1.9% | |
| | 40～60 歳未満 | 561 | 11 | 2.0% | |
| | 60～80 歳未満 | 719 | 17 | 2.4% | |
| | 80 歳以上 | 98 | 2 | 2.0% | |
| | 不 明 | 50 | 1 | 2.0% | |
| 過敏体質 | 無 | 1476 | 32 | 2.2% | N.S. |
| | 有 | 57 | 3 | 5.3% | |
| | 不 明 | 146 | 1 | 0.7% | |
| 合併症 | 無 | 632 | 15 | 2.4% | N.S. |
| | 有 | 1001 | 21 | 2.1% | |
| | 不 明 | 46 | 0 | 0.0% | |
| | 肝 障 害 | 569 | 14 | 2.5% | — |
| | 腎 障 害 | 363 | 7 | 1.9% | |
| | 血液障害 その 他 | 112 370 | 6 6 | 5.4% 1.6% | |
| 一 日 投与量 | 600mg 未満 | 139 | 1 | 0.7% | N.S. |
| | 600～1200mg 未満 | 718 | 17 | 2.4% | |
| | 1200～1800mg 未満 | 497 | 12 | 2.4% | |
| | 1800～2400mg 未満 | 196 | 5 | 2.6% | |
| | 2400mg 以上 | 82 | 0 | 0.0% | |
| | 不 明 | 48 | 1 | 2.1% | |
| 一 回 投与時間 | 12 時間未満 | 191 | 5 | 2.6% | N.S. |
| | 12～24 時間未満 | 370 | 6 | 1.6% | |
| | 24 時間以上 | 924 | 21 | 2.3% | |
| | 不 明 | 194 | 4 | 2.1% | |
| 投与速度 | 20mg/kg 未満 | 500 | 10 | 2.0% | N.S. |
| | 20～40mg/kg 未満 | 779 | 19 | 2.4% | |
| | 40mg/kg 以上 | 161 | 1 | 0.6% | |

| | | | | | |
|-----|-----|-----|----|------|------|
| | 不 明 | 239 | 6 | 2.5% | — |
| 重症度 | 軽 症 | 256 | 8 | 3.1% | N.S. |
| | 中等症 | 405 | 7 | 1.7% | |
| | 重 症 | 916 | 19 | 2.1% | |
| | 不 明 | 102 | 2 | 2.0% | — |

N.S. : 有意差なし、* : $p < 0.05$

〈膝 炎〉

副作用頻度調査 3,626 例における背景別副作用発現状況は次の通りである。

| | | 調 査 症例数 | 副 作 用 発現件数 | 副作用 発現率 |
|-----|---------------|------------|---------------|------------|
| 総 計 | | 3626 | 104 | 2.9% |
| 性 別 | 男 | 2116 | 59 | 2.7% |
| | 女 | 1483 | 45 | 3.0% |
| | 不 明 | 27 | 0 | 0.0% |
| 年 齢 | 13 歳以下 | 27 | 1 | 3.7% |
| | 14～64 歳 | 2598 | 78 | 3.0% |
| | 65 歳以上 | 905 | 22 | 2.4% |
| | 不 明 | 96 | 3 | 3.1% |
| 疾 患 | 急性膝炎 | 692 | 27 | 3.9% |
| | 慢性再発性膝炎の急性増悪期 | 430 | 34 | 7.9% |
| | 術後の急性膝炎 | 1920 | 35 | 1.8% |
| | そ の 他 | 584 | 8 | 1.4% |

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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、アナフィラキシーショック、アナフィラキシーの副作用報告があるため、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、本剤は局所刺激作用を有するので投与前の皮内反応による薬物アレルギーの確認が出来ないため、ショック等の発生を確実に予知できる方法は無い。本剤を投与する際は、十分な問診と救急処置のとれる準備を行い、開始後 10 分間は異常が認められないか注意すること。また、過去に本剤に対する過敏症（発赤、発疹、嘔気、気分不良等）の既往歴を有する患者には絶対に投与しないこと。

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ので減量するなど注意すること。

(解説)

高齢者では腎機能、肝機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要である。本剤の場合、現在まで高齢者への投与については特に問題が示唆されていないが、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には大量投与を避けること。

[大量 (100mg/kg/日) 投与でマウスに胎児体重の増加の抑制が認められている⁴⁹⁾。]

(解説)

動物実験において、催奇形性、胎児致死作用は認められなかったが、母獣マウスに静脈内大量投与 (100mg/kg/日) 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、急性膝炎・DIC とも臨床で妊娠中期～妊娠後期への投与例が数例論文報告されており、いずれも特に異常は認められていないが、疫学的調査は行われておらず妊婦への安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1) 投与速度：点滴静注する場合、投与速度が増加すると血圧が低下することがあるので、ガベキサートメシル酸塩として体重 1kg 当たり毎時 2.5mg 以下とすることが望ましい。
- (2) 投与時：薬液が血管外へ漏れると、注射部位に潰瘍・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外へ漏出しないよう注意すること。また、血液うっ滞が起こらないようできるだけ太い血管より投与すること。
- (3) 調製時：
 - 1) 溶解後はなるべく速やかに使用すること。
 - 2) 他の注射剤（抗生物質製剤、血液製剤等）と配合した場合に、混濁等の配合変化を起こすことがあるので注意すること。また、アミノ酸輸液、アルカリ性の薬剤及び添加物として亜硫酸塩を含有する薬剤と配合した場合、分解等の配合変化を起こすことがあるので注意すること。

(解説)

- (1) 本剤は弱いながら血圧低下作用を有し、健康成人に 4mg/kg/時の投与速度で投与した場合、一過性の血圧低下が認められたことから設定した。
- (2) 「8. 副作用」の(2) 重大な副作用と初期症状 3) 注射部位の皮膚潰瘍・壊死の解説を参照。
- (3) IV. 製剤に関する項目「3. 注射液の調製法」の解説を参照。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

- (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

- (3) 安全性薬理試験

一般症状、中枢神経系、呼吸及び循環器系、平滑筋、神経筋標本に対する作用について検討した。急性一般症状では投与直後チアノーゼ、運動失調、虚脱等がみられたが、数分で正常に回復した（ウサギ、イヌ、20～30mg/kg 静脈内投与）。1mg/kg 以上の静脈投与で血圧下降（イヌ）が、1 μ g～100 μ g/mL 濃度でウサギ摘出回腸、ラット摘出子宮の自動運動の抑制がみられるほかは、中枢神経系、心電図に対する作用はほとんど認められなかった⁵⁰⁾。

- (4) 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 (LD₅₀, mg/kg)⁴⁹⁾

| | マウス | | ラット | |
|-----|------|------|------|------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 経口 | 8000 | 8190 | 7770 | 6480 |
| 皮下 | 4900 | 4550 | 4260 | 4020 |
| 静脈内 | 0248 | 0260 | 0 79 | 0081 |

- (2) 反復投与毒性試験

- 1) 亜急性毒性試験

- ① ラットに 4、20、40mg/kg を 14 日間尾静脈より静脈内投与した試験で、臓器重量での多少の増減が認められたが、体重、餌摂取量、尿検査、血清生化学検査、血液検査、剖検所見、組織学的所見に本剤の影響を示唆するような変化は認められなかった⁴⁹⁾。

- ② ウサギに生理食塩液で 1% 溶液とした本剤 320、640、960mg/kg を 30 日間頸静脈カニューレを通じて持続静脈内投与した試験で、体重、餌摂取量、尿検査、血清生化学検査、血液

検査、臓器重量、剖検所見、組織学的所見に本剤の影響を示唆するような変化は認められなかった⁵¹⁾。

2) 慢性毒性試験

①ウサギに 20、30、40mg/kg を耳介より静脈内投与した試験で、投与部位に炎症が認められ耳介の浮腫、うっ血及び潰瘍が生じ、30mg/kg 投与群は 8 週間で、40mg/kg 投与群は 2 週間で試験を中止した。20mg/kg 投与群では投与部位の著明な炎症は認められず 26 週間の投与を行い、体重、餌摂取量、尿検査、血清生化学検査、血液検査、臓器重量、剖検所見に本剤の影響を示唆するような変化は認められなかった⁴⁹⁾。

②ウサギに生理食塩液で 0.4%溶液とした本剤 10、20、40、80、160mg/kg を 6 ヶ月間耳介より持続静脈内投与した試験で、体重、餌摂取量、尿検査、血清生化学検査、血液検査、臓器重量、剖検所見に本剤の影響を示唆するような変化は認められなかった。なお、40mg/kg 以上投与群で投与部位に炎症が認められた⁵¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

マウスの胎児器官形成期に 4、50、100mg/kg を 6 日間静脈内投与した試験で、用量に依存した異常は認められなかったが、100mg/kg の投与群では胎児体重の増加の抑制が認められた。また、ラットの胎児器官形成期に 4、20、30mg/kg を 6 日間静脈内投与した試験で、用量に依存した異常は認められなかったが、30mg/kg の投与群では母体体重の増加の抑制が認められた⁴⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

FOY単独及びFOY-蛋白結合物の感作で、アナフィラキシーショック、PCA反応、Schlutz-Dale 反応、寒天ゲル内沈降反応、赤血球凝集反応等による特異的抗体は検出されなかった⁵²⁾。

2) 局所刺激性試験

ラットに本剤を生理食塩液に溶解した 0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4%溶液を皮下に 1 回投与した試験で、高用量群 (3.2、6.4%) では表皮にも皮膚病変が認められ、0.4~1.6% 群では皮下にのみ中等度の病変が認められたが、0.2%以下群では対照群と著明な差は認められなかった。また、0.02、0.04、0.08、0.16、0.32%溶液を皮下に 7 日間連続投与した試験で、高用量群で皮膚病変が認められたが、0.04%以下群では対照群と著明な差は認められなかった⁵¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：注射用エフオーワイ 100 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注射用エフオーワイ 500 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ガベキサートメシル酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限： 3 年 (ラベル等に表示の使用期限を参照すること)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目の「14. 適応上の注意」(3) 調整時を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射用エフオーワイ 100 (100mg) : 5 バイアル、10 バイアル、30 バイアル
注射用エフオーワイ 500 (500mg) : 10 バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：(膝 炎) カモスタットメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、ウリナスタチン
(汎発性血管内血液凝固症)

ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、

ヘパリン製剤、ダナパロイドナトリウム、

トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)

9. 国際誕生年月日

1977年6月14日「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

(旧販売名) 注射用エフオーワイ

製造承認年月日：1977年6月14日 (販売名変更に伴い2006年4月承認を整理)

承認番号：15200AMZ00443

注射用エフオーワイ 100

製造承認年月日：2005年2月2日 (販売名変更による)

承認番号：21700AMZ00065

注射用エフオーワイ 500

製造承認年月日：1989年12月26日 (剤形追加による)

承認番号：20100AMZ00948

11. 薬価基準収載年月日

注射用エフオーワイ 100：2005年6月10日 (販売名変更の薬価基準収載)

注射用エフオーワイ 500：1990年7月13日 (剤形追加の薬価基準収載)

(旧販売名) 注射用エフオーワイ：1978年3月10日 (2006年3月31日経過措置期間終了)

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

追 加 年 月 日：1983年9月21日

〔効能・効果〕：汎発性血管内血液凝固症

〔用法・用量〕：通常成人1日量ガベキサートメシル酸塩として20～39mg/kgの範囲内で24時間かけて静脈内に持続投与する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

汎発性血管内血液凝固症

再審査結果通知年月日：1989年1月4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。

14. 再審査期間

汎発性血管内血液凝固症

4年：1983年9月21日～1987年9月20日 (再審査終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

| 販売名 | 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 |
|------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| 注射用エフオーワイ 100 | 108897701 | 3999403D1221 | 620002589 |
| 注射用エフオーワイ 500 | 108900401 | 3999403D2023 | 643990116 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 石井 兼央 他：現代医療, 6(10) : 1234-1262, 1974.
- 2) 朴沢英憲 他：現代医療, 6(8) : 975-979, 1974.
- 3) 坂東 平一 他：現代医療, 6(8) : 989-999, 1974
- 4) 古川 正人 他：現代医療, 6(8) : 961-969, 1974
- 5) 広野 禎介 他：外科診療, 17(2) : 210-216, 1975
- 6) 内村 正幸 他：臨床と研究, 51(7) : 2028-2034, 1974
- 7) 升島 朋治 他：現代医療, 6(8) : 971-974, 1974
- 8) 高山 秀夫 他：現代医療, 6(8) : 987-988, 1974
- 9) 藤田 博明 他：現代医療, 6(8) : 957-959, 1974
- 10) 戸田 安士 他：現代医療, 6(8) : 981-986, 1974
- 11) 築山 義雄 他：臨床と研究, 50(12) : 3681, 1973
- 12) 平山 亮夫 他：現代医療, 6(6) : 741-744, 1974
- 13) 神前 五郎 他：医学のあゆみ, 124(2) : 144, 1983
- 14) 毛利 博 他：現代医療, 12(9) : 1339, 1980
- 15) 公文 啓二 他：ICUとCCU, 3(9) : 703, 1979
- 16) 公文 啓二 他：ICUとCCU, 6(6) : 473, 1982
- 17) 名越 啓史 他：現代医療, 14(9) : 1803, 1982
- 18) 栗山 一孝 他：現代医療, 14(7) : 1386, 1982
- 19) 内田 立身 他：現代医療, 14(5) : 979, 1982
- 20) 金山 正明 他：現代医療, 14(7) : 1397, 1982
- 21) 塩原 信太郎他：現代医療, 14(9) : 1809, 1982
- 22) 寒川 昌明 他：現代医療, 14(7) : 1393, 1982
- 23) 渡辺 満喜江他：現代医療, 14(8) : 1602, 1982
- 24) 高田 昇 他：現代医療, 14(8) : 1607, 1982
- 25) 中村 治雄 他：現代医療, 14(10) : 2007, 1982
- 26) 半田 誠 他：現代医療, 14 : 2002, 1982
- 27) 妙中 信之 他：現代医療, 14 : 1410, 1982
- 28) 加山 直宏 他：FOYの各種蛋白分解酵素阻害作用. 現代医療, 6(6) : 1010-1016, 1974
- 29) Tamura Y. et al. : Biochim.Biophys.Acta., 484(29) : 417-422, 1977
- 30) 藤井 節郎 他：代謝, 14(6) : 1087, 1977
- 31) Freise J. et al. : Enzyme, 30 : 209-212, 1983
- 32) 大野 博之 他：Thromb. Res., 19(4/5) : 579, 1980
- 33) 桶川 忠夫 他：現代医療, 6(6) : 1001, 1974
- 34) 丸石製薬社内資料 (Oddi 氏筋弛緩作用)
- 35) 奥嶋 一武 他：日本消化器病学会雑誌, 90(12) : 2999, 1993
- 36) 磯部 淳一 : 現代医療, 11(4) : 521, 1979
- 37) 吉川 敏一 他：日本血液学会雑誌, 45(3) : 633, 1982
- 38) 大野 博之 他：Thromb. Res., 24 : 445, 1981
- 39) 木下 学 他：現代医療, 24(増Ⅲ) : 2831, 1992
- 40) 野村 孝 : 血液と脈管, 11(3) : 512, 1980
- 41) 丸石製薬社内資料 (ヒト (健康成人) 血中濃度)
- 42) 松崎 有宏 他：臨床麻酔, 11(12) : 1577, 1987

- 43) Nishijima J. et al. : Thromb. Res., 31(2) : 279, 1983
 44) 杉山 正康 他 : 応用薬理, 9(5) : 733, 1975
 45) 丸石製薬社内資料 (CYP 分子種への影響)
 46) 丸石製薬社内資料 (代謝物の薬理活性)
 47) 宮本 積 他 : 応用薬理, 15(1) : 15, 1978
 48) 石黒 源之 他 : 透析会誌, 17(3) : 173, 1984
 49) 藤田 常夫 他 : 応用薬理, 9(5) : 743, 1975
 50) 桶川 忠夫 他 : 日薬理誌, 71(1) : 71, 1975
 51) 松岡 康夫 他 : 応用薬理, 15(1) : 53, 1978
 52) 丸石製薬社内資料 (抗原性試験)

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 | 販売名 | 効能・効果 | 承認年月 | 発売年月 |
|------------------|------------------|--------------|----------------------|---------------|
| 参 考 日 本 | 注射用エフオーワイ | 急性膵炎* DIC | 1977年6月 1983年9月 | 1978年3月 — |
| | 注射用エフオーワイ 100 | (販売名変更) | 2005年2月 | 2005年7月 |
| | 注射用エフオーワイ 500 | DIC | 1989年12月 | 1990年7月 |
| 台 湾 | FOY | 急性膵炎* DIC | 1978年10月 1983年10月 | 1978年11月 — |
| 韓 国 | FOY | 急性膵炎* DIC | 1980年2月 1983年10月 | 1980年6月 — |
| イタリア | FOY | 急性膵炎* | 1993年5月 | 1993年9月 |

* : 蛋白分解酵素 (トリプシン、カリクレイン、プラスミン等) 逸脱を伴う諸疾患 (急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期、術後の急性膵炎)

販売会社 :

イタリア : Sanofi-Aventis

韓 国 : 東亜 (Dong-A) 製薬

台 湾 : 中国化学 (CCPC)

2. 海外における臨床支援情報
 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

FOY-A1・FOY500-A1