

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

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」

ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」

ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」

ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」

NAFAMOSTAT MESILATE Injection “AY”

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	10mg : 1瓶中ナファモスタットメシル酸塩 10mg含有 50mg : 1瓶中ナファモスタットメシル酸塩 50mg含有 100mg : 1瓶中ナファモスタットメシル酸塩100mg含有 150mg : 1瓶中ナファモスタットメシル酸塩150mg含有
一般名	和名 : ナファモスタットメシル酸塩 (JAN) 洋名 : Nafamostat Mesilate (JAN)
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 : 2020年 7月 6日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2020年12月11日 (販売名変更による) 発売年月日 10、50、100mg : 2001年 7月 6日 150mg : 2010年12月 7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: エイワイファーマ株式会社 販売元: 株式会社 陽進堂
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社 陽進堂 お客様相談室 TEL: 0120-647-734 医療関係者向けホームページ http://www.yoshindo.co.jp

本IFは2020年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>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版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・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. 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)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	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	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
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	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	15
6. 排泄	15
7. トランスポーターに関する情報	15

8. 透析等による除去率	15
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	16
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	17
8. 副作用	17
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	19
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
11. 薬価基準収載年月日	24
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	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25
XI. 文献	
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
XIII. 備考	
その他の関連資料	28
ナファモスタットメシル酸塩「AY」注射用配合変化表	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

「ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」」(以下、「本剤」)は清水製薬株式会社(開発当時)によって後発医薬品として製品化された蛋白分解酵素阻害剤である。

本剤は、汎発性血管内血液凝固症(DIC)の治療、出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止、膵炎の急性症状の改善に有用である。

血液透析施行時の血液凝固阻止剤としては、ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤及びナファモスタットメシル酸塩があるが、出血性病変又は出血傾向を有する患者にはナファモスタットメシル酸塩が多く使用されており、「コアヒビター®注射用10mg」、「コアヒビター®注射用50mg」、「コアヒビター®注射用100mg」は2001年1月に承認を取得し、2001年7月に発売した。また、使用実態を踏まえ150mg含有する「コアヒビター®注射用150mg」は2010年7月に承認を取得し、2010年12月に発売した。

2008年2月に医療事故防止対策に基づき、「注射用コアヒビター®50」から「コアヒビター®注射用50mg」、「注射用コアヒビター®100」から「コアヒビター®注射用100mg」、2008年3月に「注射用コアヒビター®10」から「コアヒビター®注射用10mg」に販売名を変更した。

2020年7月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき、「コアヒビター®注射用10mg」から「ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」」、「コアヒビター®注射用50mg」から「ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」」、「コアヒビター®注射用100mg」から「ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」」、「コアヒビター®注射用150mg」から「ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」」に販売名を一般的名称に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性^{1~15)}

- ・血液凝固・線溶系、膵酵素及び補体系の蛋白分解酵素に対する強力な阻害作用を有している。
- ・トロンビンに対する阻害はアンチトロンビンⅢに依存せず、血液凝固時間を強力に延長させる。さらに、血小板凝集に対する強い抑制効果を有する。これらにより「汎発性血管内血液凝固症(DIC)」に対する高い有用性が認められている。
- ・「血液体外循環時の灌流血液の凝固防止」として使用した時、その作用がほぼ体外循環回路内に限局したものであるため「出血性病変又は出血傾向を有する患者」に対して、高い有用性が認められている。
- ・トリプシン及び α_2 -ミクログロブリン結合トリプシンの双方に対し強力な阻害作用を有し、また、ホスホリパーゼA₂に対しても阻害作用を有している。これらにより「膵炎の急性症状」に対する高い有用性が認められている。
- ・本剤は、汎発性血管内血液凝固症(DIC)の治療及び出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止における用法・用量から換算すると、1回100mg以上を使用することが多いため、10mg、50mg製剤に加え、100mg、150mg製剤を揃えている。
- ・重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、高カリウム血症、低ナトリウム血症、血小板減少、白血球減少、肝機能障害、黄疸(各々頻度不明)の報告がある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」
ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」
ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」
ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」

(2) 洋名

NAFAMOSTAT MESILATE Injection “AY”

(3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日付け薬食審査発第0922001号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ナファモスタットメシル酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

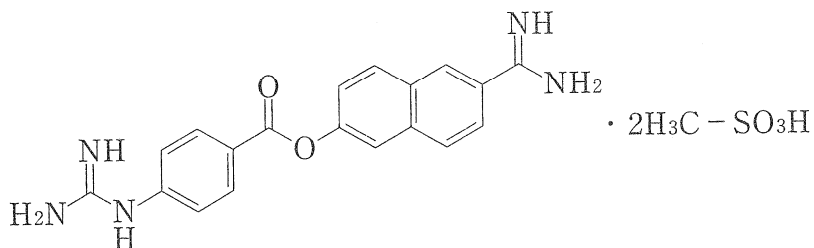
Nafamostat Mesilate(JAN)

Nafamostat(INN)

(3) ステム

-stat : 酵素阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{19}H_{17}N_5O_2 \cdot 2CH_4O_3S$

分子量: 539.58

Ⅱ. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号:SZ-A01

7. CAS 登録番号

nafamostat mesilate :82956-11-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
0.01mol/L塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約262℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH:4.7～5.7(1.0gを水50mLに溶かした液)

紫外吸収スペクトル:0.01mol/L塩酸試液溶液(1→200000)は、241nm付近に吸収の極大を示し、265nm付近に幅広い吸収の肩を示す。241nmにおける $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ は約975であり、241nmと265nmにおける吸収光度比(A_{241}/A_{265})は約1.75である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ナファモスタットメシル酸塩」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「ナファモスタットメシル酸塩」の定量法による。

(0.1mol/L過塩素酸を用いた電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別: 用時溶剤に溶解(凍結乾燥注射剤)

規格: ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」 → 1瓶中にナファモスタットメシル酸塩10mg含有

ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」 → 1瓶中にナファモスタットメシル酸塩50mg含有

ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」 → 1瓶中にナファモスタットメシル酸塩100mg含有

ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」 → 1瓶中にナファモスタットメシル酸塩150mg含有

性状: 白色の粉末又は塊

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表IV-1. pH・浸透圧比

pH	浸透圧比 ^{※1}
3.5~4.0 ^{※2}	1.0~2.0 ^{※3}

※1 生理食塩液に対する比

※2 本剤10mgを水10mLに溶かした液

※3 本剤10mgを5.0w/v%ブドウ糖溶液1mL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

(2) 添加物

表IV-2. 成分の含量

成分		ナファモスタット メシル酸塩注射用 10mg「AY」 (1瓶中)	ナファモスタット メシル酸塩注射用 50mg「AY」 (1瓶中)	ナファモスタット メシル酸塩注射用 100mg「AY」 (1瓶中)	ナファモスタット メシル酸塩注射用 150mg「AY」 (1瓶中)
有効成分	ナファモスタットメシル酸塩	10mg	50mg	100mg	150mg
添加物	D-マンニトール	20mg	100mg	200mg	300mg
	コハク酸(pH調節剤)	適量	適量	適量	適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

【注射液の調製法】

本剤の使用にあたっては以下の手順で注射液を調製すること。

1. 肺炎の急性症状の改善に使用する場合

(1)10mgバイアルに1mL以上の5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。

(2)溶解した液を5%ブドウ糖注射液に混和する。

2. 汎発性血管内血液凝固症(DIC)に使用する場合

(1)10mgバイアルには1mL以上、50mgバイアルには5mL以上、100mgバイアルには10mL以上、150mgバイアルには15mL以上の5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。

(2)溶解した液を5%ブドウ糖注射液に混和する。

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

(1)血液回路内の洗浄・充てん

1)10mgバイアルには1mL、50mgバイアルには5mL、100mgバイアルには10mL、150mgバイアルには15mLの5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。

2)ナファモスタットメシル酸塩20mgを含む溶解液を生理食塩液に混和する。

(2)体外循環時

1)10mgバイアルには1mL、50mgバイアルには5mL、100mgバイアルには10mL、150mgバイアルには15mLの5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。

2)溶解した液を抗凝固剤持続注入器の容量に合わせ、5%ブドウ糖注射液で希釈する。

4. 溶解時の注意

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

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性^{16~20)}

ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、含量等は規格の範囲内であり、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

各製剤の最終包装形態(ガラスバイアルをゴム栓で密封し、箱に入れた状態)での保存による安定性は次のとおりである。

表IV-3. 製剤の安定性

		保存条件			保存期間	試験結果
		温度	湿度	光		
長期保存試験	10mg	25℃	60%RH	暗所	42ヵ月	変化なし
	50mg					
	100mg					
	150mg	室温	—			
加速試験	10mg	40℃	75%RH	暗所	6ヵ月	変化なし
	50mg					
	100mg					
	150mg					
苛酷試験	10mg	60℃	—	暗所	4週	1週より分解物*を認めた
	50mg					
	100mg					
	10mg	25℃	60%RH	約1000lx	50日	13日より分解物*を認めた
	50mg					
	100mg					

*分解物については「IV. 製剤に関する項目 12.混入する可能性のある夾雑物」9頁参照

6. 溶解後の安定性²¹⁾

本剤10mg当たり水10mLを加えて溶かした液の安定性は次のとおりである。

表IV-4. 溶解後の安定性

保存条件		保存期間	試験結果
温度	光		
5℃	暗所	10日	安定
25℃	暗所	10日	含量の低下傾向が認められた
25℃	室内散光	10日	含量の低下傾向が認められた

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

pH変動試験値及び浸透圧比は次のとおりである²²⁾。

表IV-5. pH変動試験値・浸透圧比

検体名	規格 pH域	試料 pH	0.1mol/L HCl(A) 0.1mol/L NaOH(B) (mL)	最終pH または 変化点pH	移動 指数	変化 所見	希釈試験*				浸透 圧比
							500mL				
							0	30min	1h	3h	
ナファモスタットメシル酸塩 注射用10mg「AY」	3.5~4.0	3.76	(A)10.0	1.34	2.42	無色 澄明	—	—	—	—	約1
			(B)0.22	8.75	4.99	白濁	6.41 無色 澄明	6.39 無色 澄明	6.39 無色 澄明	6.45 無色 澄明	
ナファモスタットメシル酸塩 注射用50mg「AY」	3.5~4.0	3.72	(A)10.0	1.36	2.36	無色 澄明	—	—	—	—	約1
			(B)0.23	9.14	5.42	白濁	6.59 無色 澄明	6.49 無色 澄明	6.52 無色 澄明	6.49 無色 澄明	
ナファモスタットメシル酸塩 注射用100mg「AY」	3.5~4.0	3.71	(A)10.0	1.32	2.39	無色 澄明	—	—	—	—	約1
			(B)0.23	8.84	5.13	白濁	6.67 無色 澄明	6.62 無色 澄明	6.53 無色 澄明	6.55 無色 澄明	

* 希釈試験における上段はpHを示し、下段は外観を示す。

配合変化試験

本剤を5mL注射用水で溶解し、ナファモスタットメシル酸塩として10mg及び120mg相当量を輸液中に配合し、配合変化試験を実施した。
(配合変化試験表29~35頁参照)

<参考>

必ず5%ブドウ糖注射液又は注射用水をバイアルに加え、完全に溶解した後使用する。生理食塩液又は無機塩類を含有する溶液をバイアルに直接加えない(白濁あるいは結晶が析出する場合があります)。塩基性注射剤と配合すると、加水分解が起こる²³⁾。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

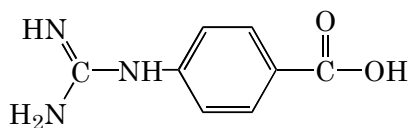
IV. 製剤に関する項目

11. 力価

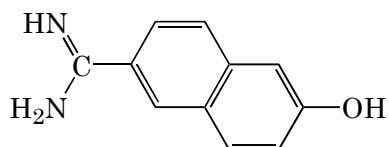
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の苛酷試験(「IV. 製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下のける安定性」7頁参照)において、次の分解物が検出された。



4-グアニジノ安息香酸



6-アミノ-2-ナフトール

13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果
2. 用法及び用量

表 V-1. 効能・効果、用法・用量

	効能・効果	用法・用量
ナファモスタットメシル酸塩注射液 10mg「AY」	膵炎の急性症状(急性膵炎、慢性膵炎の急性増悪、術後の急性膵炎、膵管造影後の急性膵炎、外傷性膵炎)の改善	通常、1回、ナファモスタットメシル酸塩として10mg を5%ブドウ糖注射液500mL に溶解し、約2時間前後かけて1日1～2回静脈内に点滴注入する。 なお、症状に応じ適宜増減する。
	汎発性血管内血液凝固症(DIC)	通常、1日量を5%ブドウ糖注射液1,000mL に溶解し、ナファモスタットメシル酸塩として毎時0.06～0.20mg/kg を24時間かけて静脈内に持続注入する。
	出血性病変又は出血傾向を有する患者の血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析及びプラズマフェレーシス)	通常、体外循環開始に先立ち、ナファモスタットメシル酸塩として20mg を生理食塩液500mL に溶解した液で血液回路内の洗浄・充てんを行い、体外循環開始後は、ナファモスタットメシル酸塩として毎時20～50mg を5%ブドウ糖注射液に溶解し、抗凝固剤注入ラインより持続注入する。 なお、症状に応じ適宜増減する。
	ナファモスタットメシル酸塩注射液 50mg「AY」 ・ 100mg「AY」 ・ 150mg「AY」	

【注射液の調製法】

本剤の使用にあたっては以下の手順で注射液を調製すること。

1. 膵炎の急性症状の改善に使用する場合

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

2. 汎発性血管内血液凝固症(DIC)に使用する場合

- (1)10mgバイアルには1mL以上、50mgバイアルには5mL以上、100mgバイアルには10mL以上、150mgバイアルには15mL以上の5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。
- (2)溶解した液を5%ブドウ糖注射液に混和する。

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

(1)血液回路内の洗浄・充てん

- 1)10mgバイアルには1mL、50mgバイアルには5mL、100mgバイアルには10mL、150mgバイアルには15mLの5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。
- 2)ナファモスタットメシル酸塩20mgを含む溶解液を生理食塩液に混和する。

(2)体外循環時

- 1)10mgバイアルには1mL、50mgバイアルには5mL、100mgバイアルには10mL、150mgバイアルには15mLの5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。
- 2)溶解した液を抗凝固剤持続注入器の容量に合わせ、5%ブドウ糖注射液で希釈する。

4. 溶解時の注意

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

V. 治療に関する項目

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

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²³⁾

たん白分解酵素を阻害し、また血小板凝集を抑制する。トロンビン、活性型凝固因子(XIIa、Xa、VIIa)、カリクレイン、プラスミン、補体(C1r⁻、C1s⁻)、トリプシンなどのたん白分解酵素を阻害すると共に、ホスホリパーゼA₂ に対しても阻害作用を示す。トロンビンに対する阻害作用は、アンチトロンビンⅢ非依存的に発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当しない
- (3) バイオアベイラビリティ
該当しない
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(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

<参考>

動物試験(ラット)で、母乳中への代謝物の移行が認められている²⁴⁾。

※ 「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」19頁参照

(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

VII. 薬物動態に関する項目

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
該当しない
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし
- (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
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

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

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)

[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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

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

(2)本剤に対し過敏症があらわれることがある。

(3)腎からのカリウム排泄抑制、ナトリウムの排泄促進等により、高カリウム血症又は低ナトリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血清カリウム値及び血清ナトリウム値の測定を行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(再審査対象外)

(2) 重大な副作用と初期症状

1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、気管支喘息様発作、喘鳴、胸部不快、腹痛、嘔吐、発熱、冷汗、そう痒感、紅潮、発赤、しびれ等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 高カリウム血症(頻度不明)

高カリウム血症があらわれることがあるので、カリウム含有製剤(輸液等)、カリウム保持性利尿剤等を併用する場合には、特に観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、高カリウム血症の発現によって不整脈を誘発した例が報告されている。

3) 低ナトリウム血症(頻度不明)

低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少(頻度不明)

血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 白血球減少(頻度不明)

白血球減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

1) 膵炎の急性症状の改善

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

2) 汎発性血管内血液凝固症(DIC)

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

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

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

注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2)このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目[禁忌]、6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)」16頁、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用(2)重大な副作用と初期症状」17頁参照

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ので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験で大量投与により、胎児死亡率の増加(ラット、ウサギ)および体重増加抑制(ラット)、分娩率の低下(ラット)が報告されている。]

(2)投与中は授乳を避けさせること。

[動物試験(ラット)で、母乳中への代謝物の移行が認められている。]

(解説)

(1)動物実験で大量投与により、胎児死亡率の増加(ラット:16mg/kg、ウサギ4mg/kg)および体重増加抑制(ラット:16mg/kg)、分娩率の低下(ラット:12mg/kg)が報告されている^{25~27)}。

(2)分娩後14日前後の哺育中ラットに、ナファモスタットメシル酸塩のamidino基(A)またはcarboxyl基(C)を¹⁴Cで標識した化合物1mg/kgを投与した際の乳汁中濃度は、(A)投与4時間後および(C)投与8時間後に、それぞれ最高濃度0.95nM/mL、0.55nM/mLを示したのち減少した²⁴⁾。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(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

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上の注意

(1)調製時

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

(2)調製後

溶解後は、速やかに使用すること。

(3)投与時

1)投与量

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

2)投与速度

本剤を静脈内又は体外循環路内へ急速に注入することは避けること。

3)透析器

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

4)投与時

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

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅹ. 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

該当資料なし

(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²⁸⁾

ナファモスタットメシル酸塩として10、20、40及び80mg/kgを1群雌雄各5匹のSD系ラットに0.05mL/分の投与速度で静脈内投与した結果、いずれの群においても死亡はみられなかった。最高用量の80mg/kg群では、投与中に自発運動の減少、呼吸促迫、呼吸数の減少、不整呼吸、腹臥、間代性痙攣がみられたが、これらの症状は投与終了後速やかに消失した。

表Ⅹ-1

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	動物数/群	試験結果
ラット	静脈内	10, 20, 40, 80	雄	5	最小致死量: >80mg/kg
			雌	5	最小致死量: >80mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

・溶血性試験²⁹⁾

ナファモスタットメシル酸塩として0.25mg/mL及び2.5mg/mLの濃度に調製した溶液にウサギ血液を添加した結果、いずれの濃度においても溶血は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」 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:ナファモスタットメシル酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光して室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

特になし

(3) 調剤時の留意点について

「IV. 製剤に関する項目 3. 注射剤の調製法」6頁、「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果、2. 用法及び用量」10頁、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適用上の注意」20頁参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」 :10瓶

ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」 :10瓶

ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」 :10瓶

ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」 :10瓶

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

[瓶] 本体 : ガラス
キャップ : アルミニウム、ポリプロピレン
ゴム栓 : ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: 「注射用フサン10」、「注射用フサン50」(日医工)
同効薬: 肺炎の急性症状: ガベキサートメシル酸塩、カモスタットメシル酸塩、ウリナスタチン
DIC: ガベキサートメシル酸塩、ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤、
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、ダナパロイドナトリウム
血液体外循環時の凝固防止: ヘパリン製剤、低分子量ヘパリン製剤、アルガトロバン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」	2020年(令和2年)7月6日	30200AMX00575000
ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」	2020年(令和2年)7月6日	30200AMX00576000
ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」	2020年(令和2年)7月6日	30200AMX00577000
ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」	2020年(令和2年)7月6日	30200AMX00578000

旧販売名

	製造販売承認年月日
コアヒビター®注射用10mg	2008年(平成20年)3月7日
コアヒビター®注射用50mg	2008年(平成20年)2月28日
コアヒビター®注射用100mg	2008年(平成20年)2月28日
コアヒビター®注射用150mg	2010年(平成22年)7月15日

	製造販売承認年月日
注射用コアヒビター® 10	2001年(平成13年)1月19日
注射用コアヒビター® 50	2001年(平成13年)1月19日
注射用コアヒビター®100	2001年(平成13年)1月19日

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「AY」 :2020年(令和2年)12月11日
ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「AY」 :2020年(令和2年)12月11日
ナファモスタットメシル酸塩注射用100mg「AY」 :2020年(令和2年)12月11日
ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」 :2020年(令和2年)12月11日

旧販売名

コアヒビター[®]注射用10mg :2008年(平成20年)6月20日
コアヒビター[®]注射用50mg :2008年(平成20年)6月20日
コアヒビター[®]注射用100mg :2008年(平成20年)6月20日
コアヒビター[®]注射用150mg :2010年(平成22年)11月19日

注射用コアヒビター[®]10 :2001年(平成13年)7月6日
注射用コアヒビター[®]50 :2001年(平成13年)7月6日
注射用コアヒビター[®]100 :2001年(平成13年)7月6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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬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。

X. 管理的事項に関する項目

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 (個別医薬品コード)	レセプト 電算コード
ナファモスタットメシル酸塩 注射用10mg「AY」	114293803	3999407D1017 (3999407D1327)	621429303
ナファモスタットメシル酸塩 注射用50mg「AY」	114308903	3999407D2331	621430803
ナファモスタットメシル酸塩 注射用100mg「AY」	114320103	3999407D3010 (3999407D3176)	621432003
ナファモスタットメシル酸塩 注射用150mg「AY」	120345502	3999407D4016 (3999407D4032)	622034502

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 猪 好孝 他:日本薬理学雑誌, **88**(6), 449-455, 1986
- 2) 人見裕司 他:Haemostasis, **15**(3), 164-168, 1985
- 3) 藤井節郎 他:Biochim. Biophys. Acta, **661**, 342-345, 1981
- 4) 高橋芳右 他:臨床と研究, **65**(11), 3503-3510, 1988
- 5) 岩城正廣 他:Japan. J. Pharmacol., **41**(2), 155-162, 1986
- 6) 青山卓夫 他:Japan. J. Pharmacol., **35**(3), 203-227, 1984
- 7) 越山良子 他:医薬の門, **32**(6):532-537, 1992
- 8) 岩城正廣 他:日本薬理学雑誌, **84**(4), 363-372, 1984
- 9) 越山良子 他:日本薬理学雑誌, **84**(5), 417-428, 1984
- 10) 児島弘臣 他:日本透析療法学会誌, **21**(7), 621-637, 1988
- 11) 吉川敏一 他:麻酔, **33**(4), 397-402, 1984
- 12) 越山良子 他:日本薬理学雑誌, **90**(6), 313-320, 1987
- 13) 伝野隆一 他:麻酔, **33**(2), 125-130, 1984
- 14) 秋沢忠男 他:腎と透析, **26**(5), 947-953, 1989
- 15) 上原総一郎 他:炎症, **3**(4), 590-592, 1983
- 16) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (長期保存試験)
- 17) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (加速試験)
- 18) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (苛酷試験(温度に対する安定性))
- 19) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (苛酷試験(光に対する安定性))
- 20) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (ナファモスタットメシル酸塩注射用150mg「AY」の加速試験に関する資料)
- 21) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (溶解後の安定性試験)
- 22) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (pH変動試験及び浸透圧比)
- 23) 第十六改正日本薬局方解説書:C2365, 廣川書店, 2011
- 24) 南保俊雄 他:基礎と臨床, **18**(8), 3971-3922, 1984
- 25) 田内清憲 他:基礎と臨床, **18**(8), 3912-3925, 1984
- 26) 南保俊雄 他:基礎と臨床, **18**(8), 3937-3942, 1984
- 27) 田内清憲 他:基礎と臨床, **18**(8), 3927-3936, 1984
- 28) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験)
- 29) エイワイファーマ株式会社:社内資料 (ウサギ血液を用いた溶血性試験)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

特になし

XII. 備 考

その他の関連資料

該当しない

ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」配合変化試験

(1) 配合方法

本品を5mL注射用水で溶解し、ナファモスタットメシル酸塩として10mg及び120mg相当量を輸液中に配合する。

(2) 試験条件

室温・散光

(3) 測定項目・測定時間

〔測定項目〕 外観変化(変色、澄明性、混濁、沈殿及び結晶析出)、pH、残存率

〔測定時間〕 配合直後、1時間後、2時間後、3時間後、6時間後、24時間後

※ただし、残存率の測定時間は配合直後、6時間後及び24時間後とし、6時間後の残存率が90%未満に低下した場合には、測定時間を配合直後、1、2、3、6時間後及び24時間後とした。

(4) 概略

1) 配合直後又は配合後 24 時間以内に沈殿が生じた薬剤

①ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」配合量が 10mg の場合
該当なし

②ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」配合量が 120mg の場合

「フィジオ 35 輸液」…………… 24 時間後 白色沈殿

「ビーフリード輸液」…………… 配合直後 白色沈殿

「ピーエヌツイン[®]-2 号輸液」…………… 配合直後 白色沈殿

2) 配合後 24 時間以内に残存量が 90%以下になった薬剤

①ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」配合量が10mgの場合

「ツインパール[®]輸液」…………… 1時間後

「ビーフリード輸液」…………… 1時間後

「ネオパレン2号輸液」…………… 1時間後

「ピーエヌツイン[®]-2号輸液」…………… 24時間後

「フルカリック2号輸液」…………… 24時間後

②ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」配合量が120mgの場合

「ツインパール[®]輸液」…………… 1時間後

「ネオパレン2号輸液」…………… 1時間後

「フルカリック2号輸液」…………… 24時間後

末梢電解質輸液との配合変化

—: 無色(又は黄色)澄明

斜線部分: 未測定

品名 (会社名)	容量 Lot No.	ナファモスタット メシル酸塩 注射用「AY」 配合量(mg)	測定項目	ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」 配合後のpH、外観、残存率(%)					
				配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
「ヴィーン3G輸液」 500mL (扶桑)	10	10	pH	5.40	5.40	5.40	5.41	5.40	5.40
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.1)	/	/	/	100.7	98.2
	3206Z	120	pH	5.36	5.37	5.37	5.36	5.37	5.36
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.6)	/	/	/	99.1	97.0
「ヴィーンD輸液」 500mL (扶桑)	10	10	pH	5.42	5.42	5.43	5.43	5.42	5.43
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.1)	/	/	/	101.6	99.0
	02171	120	pH	5.38	5.39	5.39	5.39	5.40	5.38
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.2)	/	/	/	98.1	101.4
「ヴィーンF輸液」 500mL (扶桑)	10	10	pH	6.80	6.83	6.83	6.82	6.84	6.82
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(94.6)	/	/	/	103.6	101.6
	1656Y	120	pH	6.29	6.35	6.34	6.35	6.35	6.33
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(101.1)	/	/	/	99.7	100.3
「KN3号輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬)	10	10	pH	5.52	5.52	5.5	5.51	5.51	5.52
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.3)	/	/	/	100.9	100.3
	M6L87	120	pH	5.27	5.28	5.27	5.28	5.28	5.27
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(104.7)	/	/	/	99.3	97.9
「KN4号輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬)	10	10	pH	5.41	5.42	5.42	5.41	5.43	5.42
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(93.4)	/	/	/	98.4	97.6
	K6I98	120	pH	5.11	5.12	5.12	5.13	5.14	5.13
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(104.6)	/	/	/	98.4	97.2
「ソリタ [®] -T1号輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂)	10	10	pH	5.14	5.13	5.12	5.10	5.12	5.15
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.5)	/	/	/	98.3	97.1
	A70001	120	pH	5.00	5.01	5.01	5.02	5.02	5.02
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(101.1)	/	/	/	100.0	100.3
「ソリタ [®] -T2号輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂)	10	10	pH	4.95	4.95	4.94	4.93	4.93	4.95
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.9)	/	/	/	99.3	101.7
	A60008	120	pH	4.96	4.97	4.98	4.98	4.98	4.98
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(101.2)	/	/	/	100.9	100.0

末梢電解質輸液との配合変化

-: 無色(又は黄色)澄明 斜線部分: 未測定

品名 (会社名)	容量 Lot No.	ナファモスタット メシル酸塩 注射用「AY」 配合量(mg)	測定項目	ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」 配合後のpH、外観、残存率(%)					
				配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
「ソリタ [®] -T3号輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂) A60279	10		pH	5.12	5.12	5.14	5.21	5.10	5.13
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.7)	/	/	/	101.6	97.2
	120		pH	5.00	5.01	5.01	5.02	5.02	5.02
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(101.2)	/	/	/	101.3	99.5
「ソリタ [®] -T3号G輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂) A60016	10		pH	5.11	5.11	5.05	5.05	5.05	5.12
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(98.3)	/	/	/	100.3	97.4
	120		pH	5.02	5.01	5.02	5.02	5.03	5.01
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(103.0)	/	/	/	100.7	98.9
「ソリタ [®] -T4号輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂) A60008	10		pH	5.13	5.33	5.30	5.33	5.33	5.14
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.0)	/	/	/	104.3	104.9
	120		pH	4.96	4.95	4.96	4.96	4.96	4.96
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.6)	/	/	/	99.5	100.5
「ソリタックス [®] -H輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂) A60009	10		pH	5.88	5.89	5.89	5.89	5.90	5.89
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.6)	/	/	/	95.6	78.5
	120		pH	5.87	5.87	5.87	5.87	5.86	5.86
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.5)	/	/	/	95.2	82.7
「ソルデム1輸液」 500mL (テルモ) 061222JA	10		pH	6.03	5.65	5.62	5.66	5.66	6.03
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(103.1)	/	/	/	99.5	93.4
	120		pH	5.42	5.43	5.44	5.43	5.44	5.43
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(101.4)	/	/	/	99.7	97.9
「ソルデム3A輸液」 500mL (テルモ) 070206HA	10		pH	5.99	5.95	5.97	5.96	6.00	5.94
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.6)	/	/	/	98.3	92.0
	120		pH	5.42	5.47	5.47	5.47	5.47	5.43
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.4)	/	/	/	100.7	97.8
「ソルデム3AG輸液」 500mL (テルモ) 061208HA	10		pH	5.86	5.85	5.84	5.84	5.84	5.84
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.7)	/	/	/	95.8	91.6
	120		pH	5.35	5.36	5.36	5.36	5.36	5.36
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.8)	/	/	/	99.0	96.3

末梢電解質輸液との配合変化

- : 無色(又は黄色)澄明 斜線部分: 未測定

品名 (会社名)	容量 Lot No.	ナファモスタット メシル酸塩 注射用「AY」 配合量(mg)	測定項目	ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」 配合後のpH、外観、残存率(%)					
				配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
「ソルデム6輸液」 500mL (テルモ) 061016HA	10		pH	6.00	5.91	5.86	5.85	5.91	5.93
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.5)	/	/	/	98.8	94.3
	120		pH	5.23	5.23	5.24	5.24	5.24	5.24
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(101.5)	/	/	/	99.8	98.2
「フィジオ35輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) 06P19B	10		pH	5.00	5.00	5.00	5.01	5.01	5.00
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.7)	/	/	/	100.4	97.2
	120		pH	4.96	4.99	4.95	4.95	4.96	4.97
			外観	—	—	—	—	—	白沈+
			残存率(%)	100.0(103.3)	/	/	/	99.5	/
「フィジオ70輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) M6G00	10		pH	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02	5.02
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.2)	/	/	/	97.8	96.7
	120		pH	4.96	5.00	4.96	4.96	4.96	4.96
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(104.5)	/	/	/	97.1	98.4
「フィジオゾール3号輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) K6G94	10		pH	4.61	4.62	4.63	4.61	4.61	4.61
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.6)	/	/	/	100.9	99.6
	120		pH	4.59	4.59	4.59	4.60	4.58	4.58
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(105.9)	/	/	/	97.9	97.5
生理食塩液PL「フソー」 500mL (扶桑薬品工業) 06D17C	10		pH	5.86	6.01	5.20	5.00	5.21	5.34
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(98.0)	/	/	/	99.3	96.8
	120		pH	4.12	4.11	4.11	4.10	4.02	4.00
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(104.4)	/	/	/	98.9	99.8
「フルクトラクト注」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) K7A78	10		pH	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.9)	/	/	/	100.5	91.6
	120		pH	4.83	4.84	4.84	4.83	4.82	4.82
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(102.1)	/	/	/	97.3	97.1
「ポタコールR輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) M6K78	10		pH	4.88	4.88	4.88	4.89	4.89	4.89
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.9)	/	/	/	98.7	98.1
	120		pH	4.84	4.86	4.85	4.85	4.83	4.84
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(106.1)	/	/	/	97.8	96.7

末梢電解質輸液との配合変化

-: 無色(又は黄色)澄明 斜線部分: 未測定

品名 (会社名)	容量 Lot No.	ナファモスタット メシル酸塩 注射用「AY」 配合量(mg)	測定項目	ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」 配合後のpH、外観、残存率(%)					
				配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
「マルトス輸液10%」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) K6E85	10		pH	5.23	4.70	4.64	4.81	5.08	5.39
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.7)				99.6	97.2
	120		pH	4.25	4.24	4.24	4.27	4.13	4.17
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(106.0)				97.5	96.2
「ラクテックD輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) 6J99N	10		pH	4.91	4.91	4.91	4.91	4.92	4.91
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.5)				97.9	99.3
	120		pH	4.87	4.88	4.87	4.88	4.88	4.87
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.9)				99.8	98.1
「ラクテックG輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) K6L90	10		pH	6.30	6.31	6.33	6.33	6.33	6.32
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.5)				95.7	93.0
	120		pH	5.55	5.55	5.56	5.56	5.54	5.56
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(102.7)				98.1	97.4
「リナセート [®] D輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂) 7A052A	10		pH	5.35	5.34	5.34	5.35	5.35	5.34
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(102.0)				98.7	96.7
	120		pH	5.31	5.32	5.31	5.31	5.31	5.31
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(102.7)				99.4	99.5

末梢栄養輸液との配合変化

-:無色(又は黄色)澄明 斜線部分:未測定

品名 (会社名)	容量 Lot No.	ナファモスタット メシル酸塩 注射用「AY」 配合量(mg)	測定項目	ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」 配合後のpH、外観、残存率(%)					
				配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
「ツインパル®輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂) 6J065A	10		pH	6.66	6.65	6.64	6.64	6.62	6.55
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(100.6)	67.8	44.1	29.1	9.4	0.8
	120		pH	6.65	6.61	6.60	6.59	6.56	6.51
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(95.9)	69.2	47.7	32.4	12.8	0.0
「ビーフリード輸液」 (大塚製薬工場 =大塚製薬) M7A86	10		pH	6.70	6.69	6.68	6.68	6.70	6.70
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(98.6)	82.8	69.0	55.9	33.8	1.0
	120		pH	6.70	6.69	6.69	6.69	6.67	6.68
			外観	白沈+	白沈+	白沈+	白沈+	—	—
			残存率(%)						

高カロリー輸液との配合変化

-:無色(又は黄色)澄明 斜線部分:未測定

品名 (会社名)	容量 Lot No.	ナファモスタット メシル酸塩 注射用「AY」 配合量(mg)	測定項目	ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」 配合後のpH、外観、残存率(%)					
				配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
「ネオパレン2号輸液」 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) T6K70	10		pH	6.55	6.54	6.53	6.54	6.53	6.51
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(96.4)	85.7	73.3	64.5	44.3	6.1
	120		pH	6.52	6.52	6.51	6.51	6.50	6.49
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(102.9)	88.8	77.2	67.8	46.6	7.6
「ピーエヌツイン®-2号輸液」 500mL (エイワイファーマ =陽進堂) 7A380A	10		pH	5.09	5.09	5.08	5.08	5.08	5.07
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(97.1)				93.5	81.2
	120		pH	5.09	5.09	5.08	5.09	5.07	5.07
			外観	白沈+	白沈+	白沈+	白沈+	白沈+	白沈+
			残存率(%)						
「フルカリック2号輸液」 500mL (テルモ=田辺三菱) 061227NH	10		pH	5.29	5.28	5.28	5.27	5.27	5.24
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(99.3)				95.5	79.7
	120		pH	5.27	5.27	5.27	5.25	5.24	5.23
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(103.5)				95.1	82.4

その他輸液との配合変化

—:無色(又は黄色)澄明 斜線部分:未測定

品名 (会社名)	容量 Lot No.	ナファモスタット メシル酸塩 注射用「AY」 配合量(mg)	測定項目	ナファモスタットメシル酸塩注射用「AY」 配合後のpH、外観、残存率(%)					
				配合直後	1時間後	2時間後	3時間後	6時間後	24時間後
大塚蒸留水 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) 6F84N	10		pH	6.12	5.73	5.77	5.88	5.82	6.40
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(101.3)				96.7	98.4
	120		pH	4.41	4.45	4.48	4.46	4.28	4.37
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(104.7)				99.7	99.5
大塚糖液5% 500mL (大塚製薬工場 =大塚製薬) 6K76N	10		pH	5.23	4.85	4.78	4.82	4.84	5.39
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(96.9)				99.2	97.3
	120		pH	4.22	4.20	4.24	4.26	4.12	4.15
			外観	—	—	—	—	—	—
			残存率(%)	100.0(104.8)				99.2	99.8

