

## 蛋白分解酵素阻害剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注射用ナファモスタットメシル酸塩

## ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「トーフ」

## ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「トーフ」

NAFAMOSTAT MESLATE FOR INJECTION 10mg “TOWA” / FOR INJECTION 50mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

|      | 注射用10mg       | 注射用50mg       |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22900AMX00560 | 22900AMX00561 |
| 販売開始 | 2010年5月       | 2002年7月       |

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

| 販売名         | ナファモスタットメシル酸塩<br>注射用10mg「トーフ」            | ナファモスタットメシル酸塩<br>注射用50mg「トーフ」       |
|-------------|--|-------------------------------------|
| 1バイアル中の有効成分 | 日局 ナファモスタットメシル酸塩……………10mg                | 日局 ナファモスタットメシル酸塩……………50mg           |
| 添加剤         | D-マンニトール……………20mg<br>pH調整剤（リン酸、水酸化ナトリウム） | D-マンニトール ……100mg<br>pH調整剤（コハク酸、酒石酸） |

## 3.2 製剤の性状

| 販売名  | ナファモスタットメシル酸塩<br>注射用10mg「トーフ」          | ナファモスタットメシル酸塩<br>注射用50mg「トーフ」        |
|------|--|--------------------------------------|
| 性状   | 白色の凍結乾燥した注射用製剤                         | 白色の塊又は粉末                             |
| pH   | 3.5～4.0<br>(1バイアル/10mL水に溶解)            | 3.5～4.0<br>(1バイアル/50mL水に溶解)          |
| 浸透圧比 | 約1(1バイアル/500mL5%ブドウ糖注射液に溶解、生理食塩液に対する比) | 約2(1バイアル/4mL5%ブドウ糖注射液に溶解、生理食塩液に対する比) |

## 4. 効能又は効果

(ナファモスタットメシル酸塩注射用10mg「トーフ」)

○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

○汎発性血管内血液凝固症（DIC）

○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）

(ナファモスタットメシル酸塩注射用50mg「トーフ」)

○汎発性血管内血液凝固症（DIC）

○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）

## 6. 用法及び用量

(膵炎の急性症状の改善（注射用10mgのみ）)

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)

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。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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、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うこと。[11.1.1参照]

8.2 本剤に対し過敏症があらわれることがある。

8.3 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うこと。[11.1.2、11.1.3参照]

8.4 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、特に観察を十分に行い、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。[11.1.2参照]

8.5 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。

8.6 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うこと。[11.1.4参照]

8.7 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うこと。[11.1.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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）及び体重増加抑制（ラット）、分娩率の低下（ラット）が報告されている。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、母乳中への代謝物の移行が認められている。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般的に生理機能が低下していることが多い。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.16%、膵炎、DIC：ともに頻度不明）

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。[8.1参照]

11.1.2 高カリウム血症（膵炎：0.19%、DIC：4.53%、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.02%）

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。[8.3、8.4参照]

11.1.3 低ナトリウム血症（DIC：0.47%、膵炎、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：ともに頻度不明）

[8.3参照]

11.1.4 血小板減少（肺炎：0.04%、DIC：0.03%、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.02%）

[8.6参照]

11.1.5 白血球減少（肺炎：0.13%、DIC：0.08%、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：頻度不明）

[8.7参照]

11.1.6 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（肺炎：0.01%、DIC：0.28%、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -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。

※ 発現頻度は再審査終了時以降の調査を含む

## 11.2 その他の副作用

### 〈肺炎の急性症状の改善〉

|          | 0.1～1.0%未満  | 0.1%未満              | 頻度不明        |
|----------|-------------|---------------------|-------------|
| 皮膚       | 発疹          | 紅斑、そう痒感             |             |
| 筋・骨格系    |             |                     | 筋肉痛、関節痛     |
| 消化管      |             | 下痢、悪心・嘔吐            | 食欲不振        |
| 肝臓・胆管系   | AST上昇、ALT上昇 | LDH上昇、総ビリルビン上昇      |             |
| 適用部位     |             | 血管炎（発赤又は疼痛を伴うものを含む） |             |
| 白血球・網内系  |             | 好酸球増多               |             |
| 血小板・出血凝固 |             | 血小板増加               |             |
| 泌尿器系     |             | BUN上昇、クレアチニン上昇      |             |
| その他      |             | 頭重感、発熱、胸部不快感        | 頭痛、全身倦怠感、胸痛 |

### 〈汎発性血管内血液凝固症（DIC）〉

|          | 0.1～1.0%未満                        | 0.1%未満              | 頻度不明  |
|----------|-----------------------------------|---------------------|-------|
| 皮膚       | 発疹                                |                     | そう痒感  |
| 筋・骨格系    |                                   |                     | 筋肉痛   |
| 消化管      | 悪心・嘔吐                             |                     | 下痢    |
| 肝臓・胆管系   | AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇 |                     |       |
| 代謝・栄養系   |                                   | 高尿酸血症               |       |
| 心拍数・リズム  |                                   |                     | 動悸    |
| 適用部位     |                                   | 血管炎（疼痛又は腫脹を伴うものを含む） |       |
| 白血球・網内系  |                                   |                     | 好酸球増多 |
| 血小板・出血凝固 |                                   | 血小板増加               | 出血傾向  |
| 泌尿器系     | BUN上昇、クレアチニン上昇                    |                     |       |
| その他      |                                   | 発熱                  | 胸部不快感 |

### 〈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〉

|          | 0.1～1.0%未満 | 0.1%未満      | 頻度不明  |
|----------|------------|-------------|-------|
| 皮膚       | そう痒感       | 発疹          | 紅斑    |
| 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上昇、ALT上昇 |       |
| 心拍数・リズム  |            | 動悸          |       |
| 白血球・網内系  |            | 好酸球増多       |       |
| 血小板・出血凝固 |            |             | 出血傾向  |
| その他      | 全身倦怠感      | 頭痛、発熱、胸痛    | 胸部不快感 |

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

#### 〈効能共通〉

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

#### 〈肺炎の急性症状の改善〉

14.1.4 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。

14.1.5 溶解した液を5%ブドウ糖注射液に混和する。

#### 〈汎発性血管内血液凝固症（DIC）〉

14.1.6 10mgバイアルには1mL以上、50mgバイアルには5mL以上の5%ブドウ糖注射液又は注射用水を加え、完全に溶解する。

14.1.7 溶解した液を5%ブドウ糖注射液に混和する。

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

#### 14.1.8 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。

#### 14.1.9 体外循環時

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

(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。

### 14.2 薬剤調製後の注意

溶解後は、速やかに使用すること。

### 14.3 薬剤投与時の注意

#### 14.3.1 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、体外循環回路内の残血・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。

#### 14.3.2 投与速度

本剤を静脈内又は体外循環回路内へ急速に注入することは避けること。

#### 14.3.3 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。

#### 14.3.4 投与时

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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人男子にナファモスタットメシル酸塩の10、20mgを90分間かけて点滴静注したとき、血中未変化体濃度は点滴開始後60～90分後に最高となり、それぞれ16.4、61.5ng/mLであった。また、血中からの消失は速やかで投与終了1時間後ではそれぞれ5ng/mL以下であった。<sup>1)</sup>

16.1.2 血液透析患者にナファモスタットメシル酸塩を体外循環回路内に毎時40mgの速度で5時間持続注入したとき、体外循環回路内の血中濃度は、透析器前で最も高く、透析器より約40%が透析された。また、体内血中濃度は約300ng/mLであった。<sup>2)</sup>

### 16.3 分布

<sup>14</sup>Cナファモスタットメシル酸塩1mg/kgをラットに静脈内投与したとき、未変化体の濃度は腎、肝、肺、脾の順であり、これらはいずれも血液中の濃度より高く、かつ投与後4時間まで肝を除く臓器に存在が認められた。また、<sup>14</sup>Cナファモスタットメシル酸塩1mg/kgを、分娩後14日前後の哺育中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行は最高濃度で0.95nmol/mL以下であった。<sup>3)</sup>

### 16.4 代謝

16.4.1 血液透析患者にナファモスタットメシル酸塩による透析を連続10回行ったとき、代謝物のアミジノナフトール及びそのグルクロン酸抱合体の血中濃度は、第7回透析以降ほぼ定常状態に達し、ヘパリン透析に変更後急速に低下した。また、p-グアニジノ安息香酸は、透析開始時よりも終了時に高く、ヘパリン透析に変更後急速に低下した。<sup>2)</sup>

16.4.2 ナファモスタットメシル酸塩は主として、血液及び肝で加水分解を受け、構成成分である6-アミジノ-2-ナフトール及びp-グアニジノ安息香酸に分解され、更に主としてグルクロン酸抱合を受けるものと推定される(ラット、イヌ)。<sup>3), 4), 5)</sup>

#### 16.5 排泄

16.5.1 健康成人男子にナファモスタットメシル酸塩の20、40mgを点滴静注したとき、主代謝物である総アミジノナフトールの尿中排泄率は、24時間後にそれぞれ27.1、30.2%であった。<sup>1)</sup>

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

|                  | 改善率又は有効率 <sup>%)</sup> ~ <sup>14)</sup><br>(改善又は有効以上例数/症例数) |
|------------------|---|
| 肺炎の急性症状の改善       | 87.7%<br>(185/211)  |
| 汎発性血管内血液凝固症(DIC) | 62.6%<br>(109/174)  |
| 血液体外循環時の血液凝固防止   | 95.9%<br>(187/195)  |

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

トリプシン様セリン蛋白分解酵素を可逆的に阻害すると考えられている。<sup>15), 16)</sup>

#### 18.2 酵素阻害作用

ナファモスタットメシル酸塩はトロンピン、活性型凝固因子(XIIa, Xa, VIIa)、カリクレイン、プラスミン、補体(C1r, C1s)、トリプシン等の蛋白分解酵素を強力に阻害し、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>に対しても阻害作用を示す。

トロンピンに対する阻害作用は、ATIIIを介さずに発現する。またα<sub>2</sub>-マクログロブリンに結合したトリプシンを遊離型トリプシンと同様に阻害する(*in vitro*)。<sup>15)~22)</sup>

#### 18.3 実験的急性肺炎に対する作用

ナファモスタットメシル酸塩はトリプシン、エンテロキナーゼ及びエンドトキシンを肺管内に逆行性に注入して惹起した各種実験的肺炎に対し、死亡率を低下させる(ラット、ウサギ)。<sup>20), 23)</sup>

#### 18.4 血液凝固時間延長作用

ナファモスタットメシル酸塩は各種凝固時間(APTT、PT、TT、LWCT、CCT)を延長させる(*in vitro*)。<sup>19), 24), 25)</sup>

#### 18.5 血小板凝集抑制作用

ナファモスタットメシル酸塩はトロンピン、アドレナリン、ADP、コラゲン及びエンドトキシンによる血小板凝集を抑制する(*in vitro*)。<sup>24)</sup>

#### 18.6 実験的DICに対する作用

ナファモスタットメシル酸塩はエンドトキシン投与による実験的DICに対し、各種凝血学的検査値を改善し、腎糸球体のフィブリン血栓形成を抑制する(ラット、ウサギ)。<sup>26), 27), 28)</sup>

#### 18.7 体外循環路内の抗凝固作用

ナファモスタットメシル酸塩を血液透析及びプラスマフェレーシスの抗凝固薬として使用したとき、血中濃度に相関した血液凝固時間の延長が体外循環路内にほぼ限局して認められた(ヒト)。<sup>2), 14), 25)</sup>

#### 18.8 カリクレイン-キニン系に対する作用

ナファモスタットメシル酸塩は静脈内投与後採取した血漿において、ガラス粉によるキニン生成を抑制する(ラット)。<sup>15)</sup>

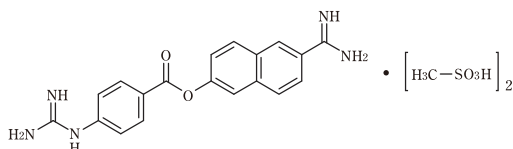
ナファモスタットメシル酸塩を肺炎患者に投与した結果、カリクレインの活性化に基づく総キニンノゲン量の減少が改善された。<sup>29)</sup>

#### 18.9 補体系に対する作用

ナファモスタットメシル酸塩は補体溶血反応を抑制する(*in vitro*)。<sup>15)</sup>

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



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

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

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 2CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：539.58

性状：白色の結晶性の粉末である。胃酸に溶けやすく、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。

融点：約262°C(分解)

### 20. 取扱い上の注意

光によって分解するため、外箱開封後は遮光して保存すること。

### 22. 包装

〈ナファモスタットメシル酸塩注用10mg「トーワ」〉  
10バイアル

〈ナファモスタットメシル酸塩注用50mg「トーワ」〉  
10バイアル

### 23. 主要文献

- 1) 安部英 他：薬理と治療。1984；12(11)：4941-4964
- 2) 秋沢忠男 他：腎と透析。1989；26(5)：947-953
- 3) 南保俊雄 他：基礎と臨床。1984；18(8)：3971-3992
- 4) 南保俊雄 他：基礎と臨床。1984；18(8)：3993-4002
- 5) 澁谷正興 他：基礎と臨床。1984；18(8)：4023-4034
- 6) 竹内正 他：消化器科。1984；1(2)：255-270
- 7) 竹内正 他：クリニカ。1984；11(8)：582-590
- 8) 柴田昭 他：臨床と研究。1987；64(6)：1887-1900
- 9) 柴田昭 他：臨床と研究。1988；65(3)：921-940
- 10) 池井聡 他：臨床と研究。1988；65(9)：3021-3028
- 11) 真木正博 他：臨床婦人科産科。1988；42(11)：1041-1051
- 12) 越川昭三 他：臨床評価。1988；16(1)：81-113
- 13) 越川昭三 他：日本透析療法学会雑誌。1987；20(12)：951-963
- 14) 衣笠えり子 他：腎と透析。1988；24(4)：683-690
- 15) Aoyama T., et al. : Japan. J. Pharmacol. 1984；35(3)：203-227
- 16) 猪好孝 他：日本薬理学雑誌。1986；88(6)：449-455
- 17) Fujii S., et al. : Biochim. Biophys. Acta. 1981；661(2)：342-345
- 18) Hitomi Y., et al. : Haemostasis. 1985；15(3)：164-168
- 19) 高橋芳右 他：臨床と研究。1988；65(11)：3503-3510
- 20) Iwaki M., et al. : Japan. J. Pharmacol. 1986；41(2)：155-162
- 21) 越山良子 他：医薬の門。1992；32(6)：532-537
- 22) Uchida M., et al. : DIC : Pathogenesis Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation. G. Müller-Berghaus et al., editors. 1993；P. 243-251
- 23) 岩城正廣 他：日本薬理学雑誌。1984；84(4)：363-372
- 24) 越山良子 他：日本薬理学雑誌。1984；84(5)：417-428
- 25) 児島弘臣 他：日本透析療法学会雑誌。1988；21(7)：621-627
- 26) 吉川敏一 他：麻酔。1984；33(4)：397-402
- 27) 越山良子 他：日本薬理学雑誌。1987；90(6)：313-320
- 28) 伝野隆一 他：麻酔。1984；33(2)：125-130
- 29) 上原総一郎 他：炎症。1983；3(4)：590-592

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター  
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号  
☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

**東和薬品株式会社**  
大阪府門真市新橋町2番11号