

# フサン特異IgE測定キット 有用性調査中間集計結果

(調査期間：2009年10月～2012年1月)

## 蛋白分解酵素阻害剤 (ナファモスタットメシル酸塩製剤)

劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注射用 **フサン<sup>®</sup>10**

FUTHAN<sup>®</sup>10 INJ.

[薬価基準収載]

劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注射用 **フサン<sup>®</sup>50**

FUTHAN<sup>®</sup>50 INJ.

[薬価基準収載]

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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



鳥居薬品株式会社

## はじめに

平素は注射用フサンにつきまして、格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。  
弊社では弊社製品をより安全に、かつ適正にご使用いただくために日頃より安全管理情報の収集と提供に努めております。

フサン（ナファモスタッフメシル酸塩）の副作用につきましては、特に「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（血液透析及びプラスマフェレーシス）」の適応において、ショック等の重篤なアレルギー症状の発現に着目しております。先生方の診療の場におきまして少しでもお役立ていただくために、フサンご使用時にショック、アナフィラキシー様症状等のアレルギー症状が発現した場合には、フサン特異IgE抗体の関与が想定されることから、フサンとの因果関係をご判断いただく一助としてELISAによる測定系を開発し、フサン特異IgE抗体の測定を行って参りました。

しかしながらELISAは測定に長時間を要すること、操作が煩雑であること、測定に特別な装置が必要であることから、副作用の回避には活用することができませんでした。そこで安全対策への取り組みとして、臨床の場でフサン使用前に簡便かつ短時間でフサン特異IgE抗体の測定が可能であれば、副作用発現の予知に活用できるのではないかとの観点から、簡易測定キットの開発に取り組んで参りました。従来はフサンの代謝物の一つであるPGBAにヒト血清アルブミン（HSA）が結合したPGBA-HSAに対する抗体しか測定することができませんでしたが、その後の検討でもう一方の代謝物であるANにHSAが結合したAN-HSAに対する抗体もPGBA-HSAに対する抗体と同時に測定することができになりました。

今回、ELISAによるフサン特異IgE抗体測定結果とほぼ一致する測定結果が期待できるフサン特異IgE測定キットが完成しましたことから、キットの有用性を確認する目的で調査を実施いたしました。その集計結果（中間報告）がまとまりましたのでご報告をいたします。

医療機関関係者の皆様には本調査にご協力賜りましたことを改めて御礼申し上げます。

2012年7月  
鳥居薬品株式会社  
安全情報管理部

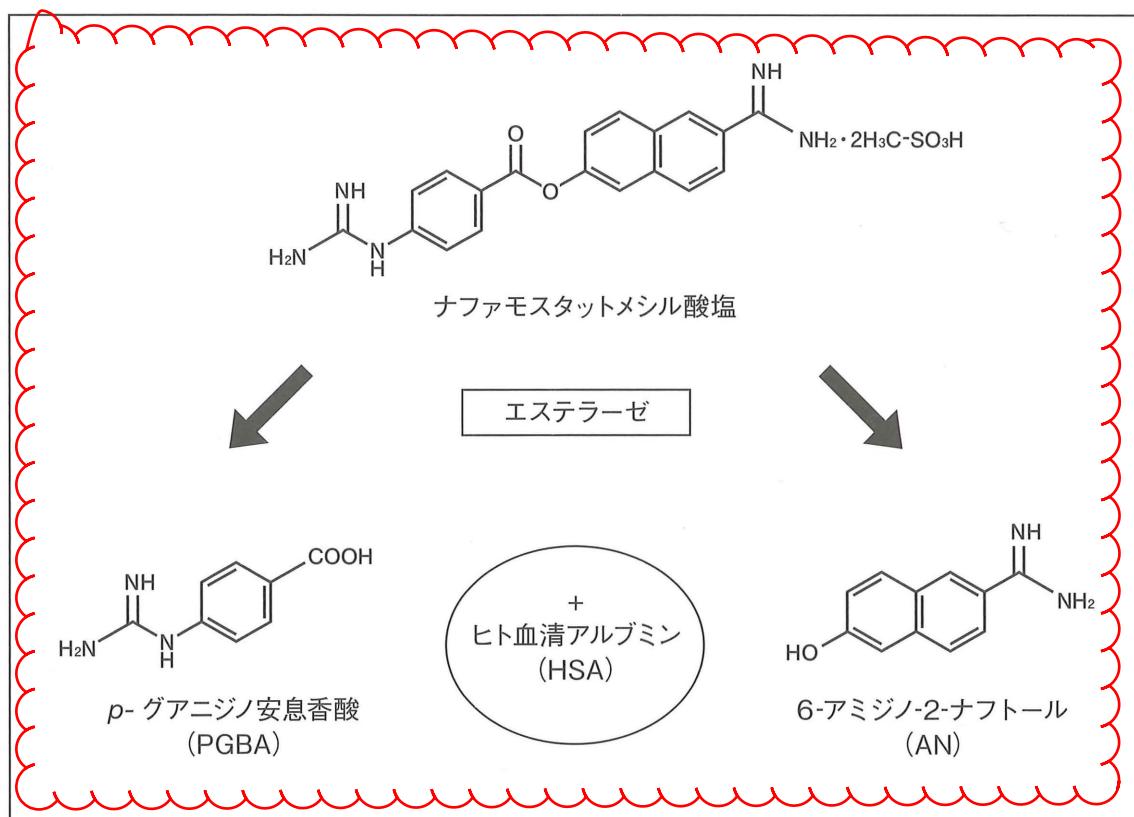
## フサンの抗原性

フサンは血中のエステラーゼにより速やかに加水分解され、*p*-グアニジノ安息香酸(*p*-guanidinobenzoic acid:PGBA)と6-アミジノ-2-ナフトール(6-amidino-2-naphthol:AN)に代謝されます。

PGBAとANはいずれも低分子量であることからそれ自身は抗原性を示しませんが、それぞれがヒト血清アルブミン(Human serum albumin:HSA)と結合することによって高分子量となり抗原性が現れてくるものと考えられます。

従来は代謝物の一つであるPGBAにHSAが結合したPGBA-HSAに対する抗体しか測定することができませんでしたが、今回有用性調査を実施したフサン特異IgE測定キットはもう一方の代謝物であるANにHSAが結合したAN-HSAに対する抗体もPGBA-HSAに対する抗体と一緒に測定することが可能になりました。

このことから、PGBA-HSAに対する抗体のみを検出する測定方法に比べるとより感度が高くなり、フサン使用前にこのキットを用いフサン特異IgE抗体を測定することで副作用の回避につながる可能性が向上するものと考えられます。



# フサン特異IgE測定キット有用性調査の概要

## 調査目的

フサン使用予定症例で、フサン使用前にキットを用いてフサン特異IgE抗体を測定し、その結果に基づいたフサン使用の可否と、さらにフサンを使用した場合には、そのときの副作用発現の有無から、キットの有用性を確認する。

## 調査期間

2009年10月～2012年1月

## 調査対象症例（例）

- ① フサンを繰り返し使用している症例
- ② フサンを使用し過敏症が疑われる症例

## 主な調査項目

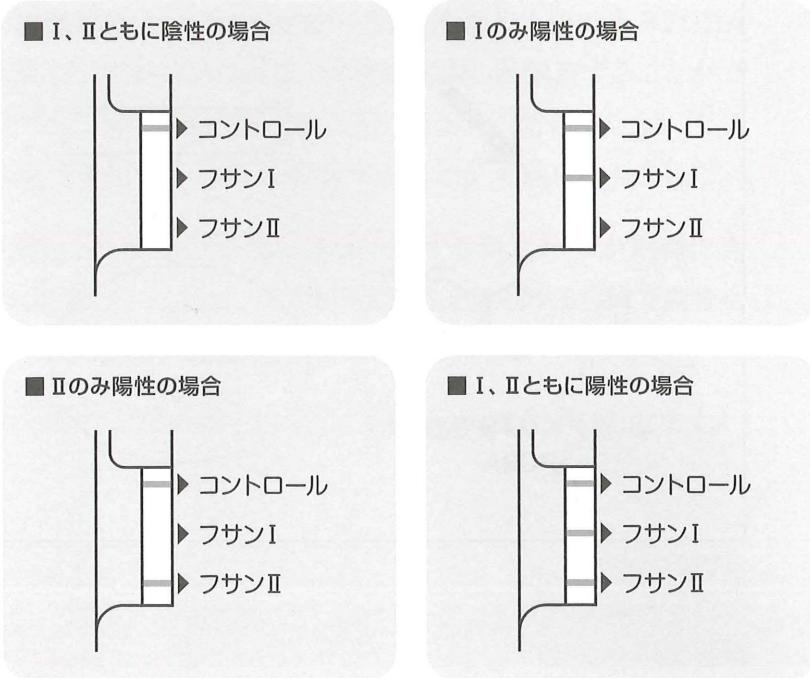
- ① 患者背景（性別、年齢、合併症、アレルギー歴、併用薬、透析歴、フサン使用歴など）
- ② 測定日、測定時期、測定理由
- ③ 測定結果、測定結果に基づいた対応
- ④ フサン使用状況（投与量、投与期間）
- ⑤ 有害事象の有無（有害事象名、重篤度、発現日など）

## 判定方法

- ① フサンI\*、フサンII\*\*とともに呈色しない場合は「陰性」と判定する。
- ② フサンIのみ、フサンIIのみ、フサンI、IIともに呈色した場合は「陽性」と判定する。



実物大



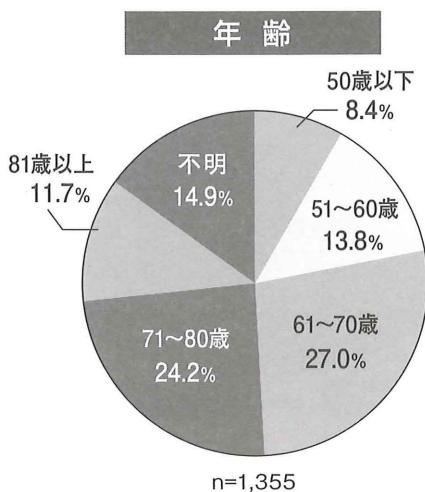
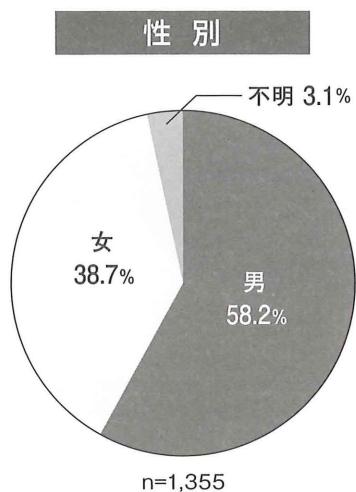
\*フサンI : PGBA-HSAに対する抗体を検出する部位  
\*\*フサンII : AN-HSAに対する抗体を検出する部位

# 調査結果（提供施設：361施設）

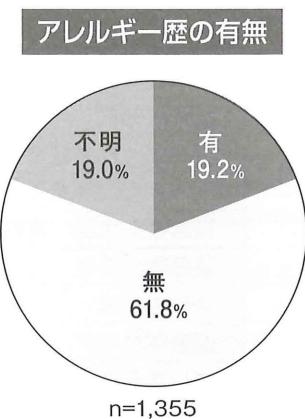
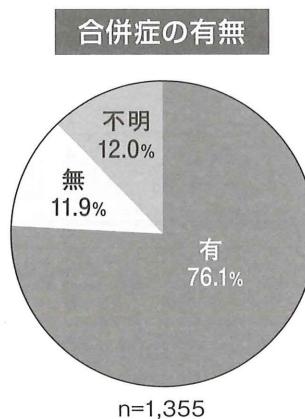
当該期間中にフサン特異 IgE 測定キットを提供した施設数は 361 施設で、キットを使用した症例数は 1,355 例でした。

## ■ 患者背景

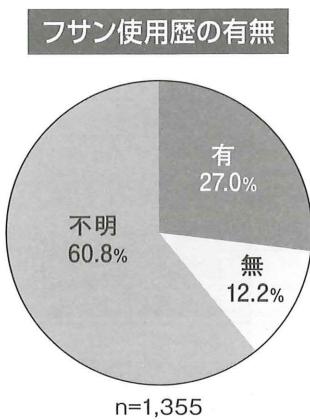
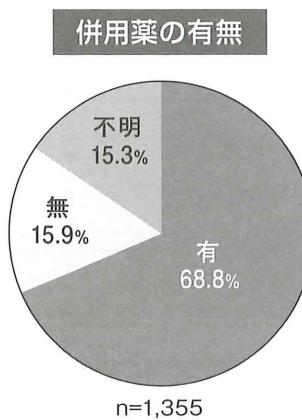
キットを使用した症例数は 1,355 例で、その患者背景を以下に示します。



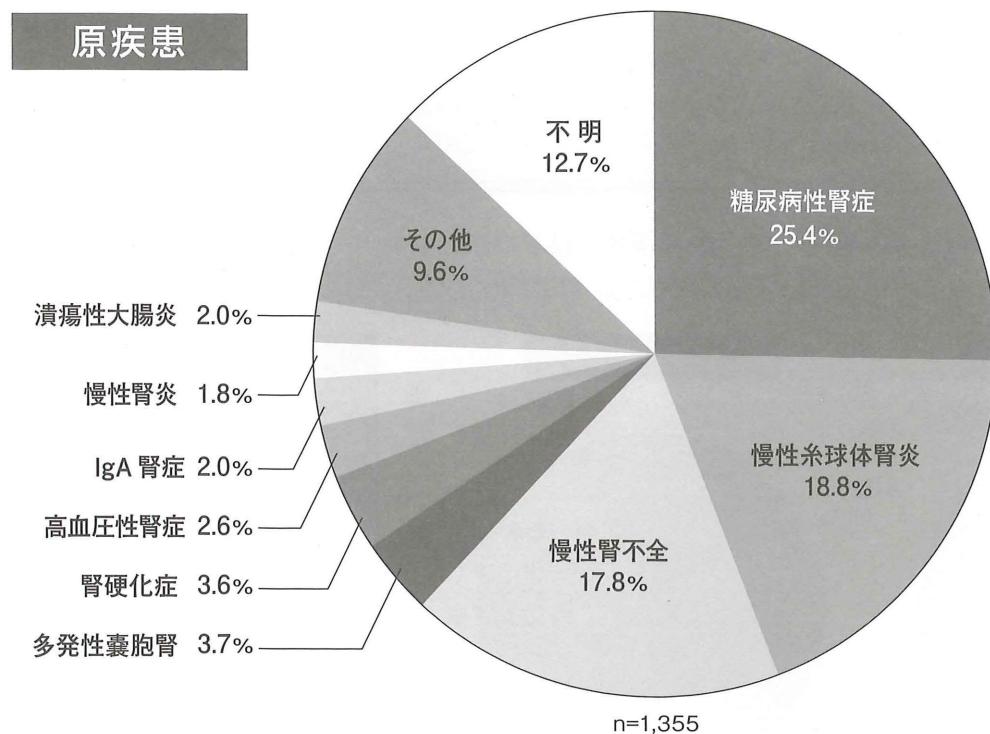
患者背景要因 (1,355 例)	例 数		
	男	女	不明
性別 (1,355 例)	788 (58.2%)	525 (38.7%)	42 (3.1%)
年齢 (1,355 例)	114 (8.4%)	187 (13.8%)	366 (27.0%)
	328 (24.2%)	158 (11.7%)	202 (14.9%)
			不明



患者背景要因 (1,355 例)	例 数		
	有	無	不明
合併症 (1,355 例)	1,031 (76.1%)	161 (11.9%)	163 (12.0%)
アレルギー歴 (1,355 例)	260 (19.2%)	837 (61.8%)	258 (19.0%)
併用薬 (1,355 例)	933 (68.8%)	215 (15.9%)	207 (15.3%)
フサン使用歴 (1,355 例)	366 (27.0%)	165 (12.2%)	824 (60.8%)



原疾患は「糖尿病性腎症、糖尿病性腎硬化症」が最も多く345例、次いで「慢性糸球体腎炎、糸球体腎硬化症」255例、「慢性腎不全」241例でした。



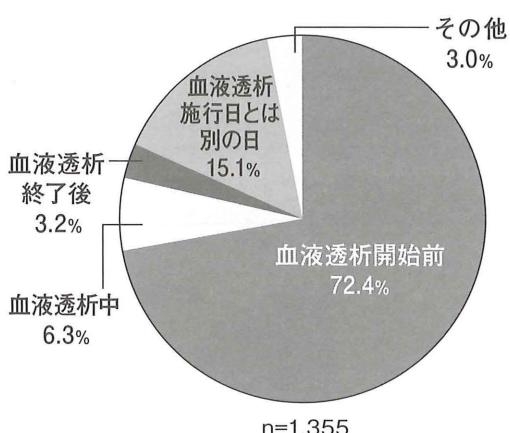
原疾患	例 数	原疾患	例 数
糖尿病性腎症、糖尿病性腎硬化症	345	逆流性腎症	1
慢性糸球体腎炎、糸球体腎硬化症	255	フェナセチン腎症	1
慢性腎不全	241	遺伝性腎炎	1
多発性囊胞腎、囊胞腎	50	Ⅲ型クリオグロブリン血症	1
腎硬化症	49	多発性骨髄腫	1
高血圧性腎症、高血圧性腎硬化症	35	肝腎症候群	1
IgA腎症	27	敗血症、敗血症性ショック	4
慢性腎炎	24	急性汎発性腹膜炎	1
末期腎不全	17	尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡	2
急性腎不全	14	潰瘍性大腸炎	27
急速進行性糸球体腎炎	7	クローニ病	4
ネフローゼ症候群	7	関節リウマチ	3
慢性腎孟腎炎、腎孟腎炎	6	コレステロール塞栓症	3
SLE、SLE腎炎、SLE腎症	6	家族性高コレステロール血症	2
アミロイド腎、アミロイドーシス	5	原発性硬化性胆管炎	1
慢性間質性腎炎、間質性腎炎	4	慢性膵炎急性増悪	4
妊娠腎、妊娠中毒症	4	急性膵炎	3
ループ腎炎	3	うっ血性心不全	3
膜性腎炎、膜性腎症	3	ギラン・バレー症候群	1
腎癌、腎孟癌	2	大動脈弁狭窄症	1
痛風腎	2	肝癌	1
水腎症	2	胆管癌	1
ANCA関連腎炎	2	尿管腫瘍	1
Goodpasture症候群	2	胸膜炎	1
紫斑病性腎炎	1	不明、未記載	172
血栓性血小板減少性紫斑病	1	計	1,355

## ■ 測定時期および測定理由

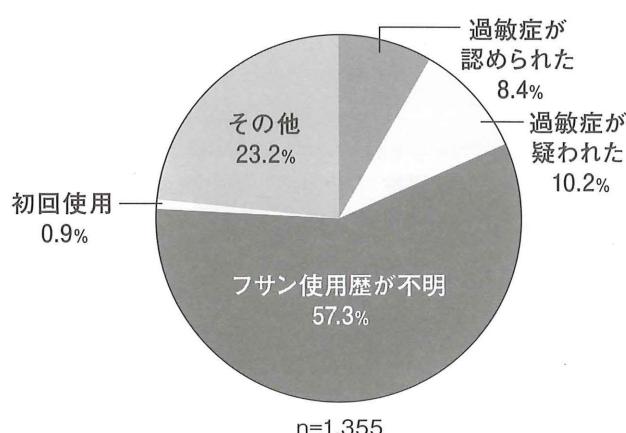
測定時期は、「血液透析\*開始前」が最も多く981例、次いで「血液透析\*施行日とは別の日」が204例でした。

測定理由は、「フサン使用歴が不明」が最も多い776例でした。

フサン特異IgE抗体の測定時期



フサン特異IgE抗体の測定理由



フサン特異 IgE 抗体の測定時期	例数 (1,355例)
血液透析*開始前	981 (72.4%)
血液透析*中	86 (6.3%)
血液透析*終了後	44 (3.2%)
血液透析*施行日とは別の日	204 (15.1%)
その他 (不明 23 例を含む)	40 (3.0%)

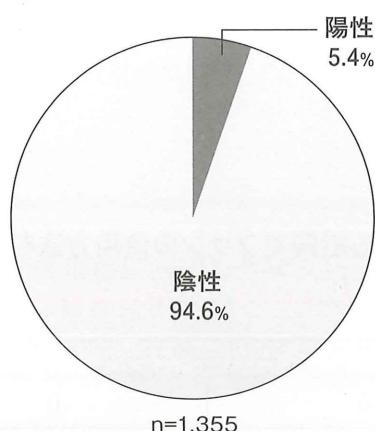
フサン特異 IgE 抗体の測定理由	例数 (1,355例)
過敏症が認められたため	114 (8.4%)
過敏症が疑われたため	139 (10.2%)
フサン使用歴が不明	776 (57.3%)
初回使用	12 (0.9%)
その他 (不明 22 例を含む)	314 (23.2%)

\* : 血液透析以外の血液浄化療法を含む

## ■ 測定を実施した全症例の特異 IgE 抗体測定結果 (1,355例)

測定を実施した全症例のフサン特異IgE抗体測定結果を以下に示します。

1. フサン使用歴の有無、測定時期にかかわらず測定を実施した1,355例中、「陽性」を示した例数は73例、**陽性率は5.4%でした。**



測定結果	例数 (1,355例)
陰性	1,282 (94.6%)
陽性	73 (5.4%)

2. 陽性症例73例の内訳は、フサンI (PGBA-HSAに対する抗体) のみ陽性の症例が34例、フサンII (AN-HSAに対する抗体) のみ陽性の症例が19例、フサンI、IIともに陽性の症例が20例でした。  
従来の測定方法では検出することができなかったフサンII陽性の症例を、今回のキットを使用することで検出可能となったことから、新たに19例を陽性と判定することができました。

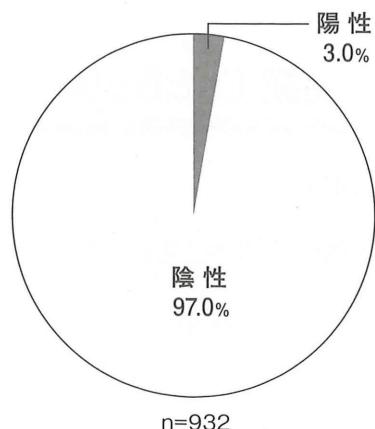


測定結果	陽性例数 (73 例)
フサンIのみ陽性	34 (46.6%)
フサンIIのみ陽性	19 (26.0%)
フサンI、フサンIIともに陽性	20 (27.4%)

## ■ フサン使用前に測定を実施した症例の特異 IgE 抗体測定結果 (932例)

副作用回避の目的でフサン使用前に測定を実施した症例のうち、その測定結果に基づいたフサン使用可否の対応まで評価可能であった932例の結果を以下に示します。

1. フサン使用前にフサン特異IgE抗体を測定した932例のうち、陽性を示した例数は28例 (3.0%) でした。



測定結果	例数 (932例)
陰性	904 (97.0%)
陽性	28 (3.0%)

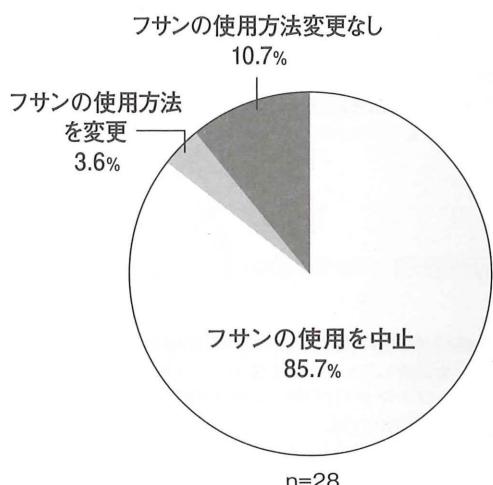
2. 測定の結果、「陰性」と判定された904例については、すべての症例でフサンの使用方法を変更せず、フサンを使用して血液浄化療法を施行していました。

例数	使用方法変更なし	使用中止	使用方法変更
904	904	0	0

3. 測定の結果、「陰性」と判定されフサンの使用方法を変更せず血液浄化療法を施行した904例のうち、副作用を認めた症例は3例 (0.3%) でした。このうち2例はアナフィラキシーショック、残り1例は全身紅斑の症例でした。

副作用発現の有無	例 数 (904例)
無	901 (99.7%)
有	3 (0.3%)

4. 測定の結果、「陽性」と判定された28例については、24例 (85.7%) がフサンの使用を中止しました。一方、「陽性」と判定されたにもかかわらずフサンの使用方法を変更せずフサン透析を施行した症例が3例、またフサンの使用量を減量しフサン透析を施行した症例が1例ありましたが、いずれの症例においても有害事象の発現は認められませんでした。



測定結果に基づいた対応	例 数 (28 例)
扇子の使用を中止	24 (85.7%)
扇子の使用方法を変更	1 (3.6%)
扇子の使用方法変更なし	3 (10.7%)

## ■ 調査結果のまとめ

- 全症例でのフサン特異IgE抗体の陽性率は、5.4% (1,355例中73例) でした。
- 従来の測定方法では検出することができなかったAN-HSAに対する抗体「陽性」の症例を、今回のキットでは検出可能となり、AN-HSAに対する抗体のみ「陽性」の症例を19例検出しました。
- フサン使用前の測定でフサン特異IgE抗体「陰性」と判定されフサンの使用方法を変更せず血液浄化療法を施行した904例のうち、901例 (99.7%) は副作用の発現を認めず、3例 (0.3%) に副作用を認めました。
- フサン使用前の測定でフサン特異IgE抗体「陽性」と判定されたためフサンの使用を控えた症例は、28例中24例 (85.7%) でした。

■ フサン使用前に測定した特異IgE抗体の結果が「陰性」の症例においてもショック、アナフィラキシー様症状が発現する可能性があります。

診断に際しては臨床症状や他の検査データの結果から総合的な判断をお願いします。

# 使用説明書

研究用試薬

保険請求不可

\*2010年6月改訂(第2版)  
2009年4月作成(第1版)

3. 測定操作法  
<反応カセット>

RM430-K

この使用説明書をよく読んでから使用してください。

## フサン特異IgE測定キット

### ●一般的な注意

1. 本品は研究用試薬です。研究以外の目的には使用できません。
2. 使用説明書以外の使用方法については保証をいたしません。
3. 使用する器具の取扱説明書をよく読んでから使用してください。

### ●形状、構造等(キットの構成)

1. 反応カセット
2. 検体処理液
3. 展開液

### 付属品

- 1) 検体処理用サンプルカップ

### ●使用目的

血清又は血漿中の抗フサン抗体の測定

### ●測定原理

本品は、酵素免疫測定法を測定原理としたイムノクロマト技術による血中の抗フサン抗体の測定用試薬です。

検体液中の抗フサン抗体(IgE)は、検体処理液中のアルカリホスファターゼ標識抗ヒトIgE抗体(ALP標識抗体)と反応し、IgE-ALP標識抗体複合体を形成します。IgE-ALP標識抗体複合体は、反応カセットの判定領域に固相化したフサン抗原(固相化抗原)と反応し、固相化抗原-IgE-ALP標識抗体複合体を形成します。固相化抗原-IgE-ALP標識抗体複合体に展開液が達すると発色基質である5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリルリン酸二ナトリウム(BCIP)は固相化抗原-IgE-ALP標識抗体複合体のアルカリホスファターゼにより加水分解され不溶化し、アレルゲン固相位置に青色のIgE陽性ラインとして目視可能となります。この青色ラインの発色度により、検体中の抗フサン抗体を測定します。

- 1) 測定操作が簡単で、特別な機器が要りません。
- 2) 測定結果が迅速(30分)に得られます。
- 3) 必要検体量が少量(20μL)です。

### ●操作上の注意

#### 1. 検体

- 1) **検体には血清又は血漿を使用してください。**
- 2) 血漿の場合にはヘパリン又はEDTAいずれかによる抗凝固処理を行なったものを使用してください。
- 3) 検体は採血後できるだけ速やかに測定してください。血清または血漿でやむを得ず凍結履歴のある保存検体を使用する場合は、遠心操作などにより不溶物を完全に除去した後測定に供してください。

#### 2. 妨害物質

- 1) リウマチ因子は500IU/mLまで、ビリルビンは50mg/dLまで、乳びは5,000ホルマジン濃度まで、溶血はヘモグロビン濃度として500mg/dLまで影響ありませんでした。
- 2) トータルIgEが5,000IU/mLを超える検体については、実際よりも低目の結果を示すことがあります。

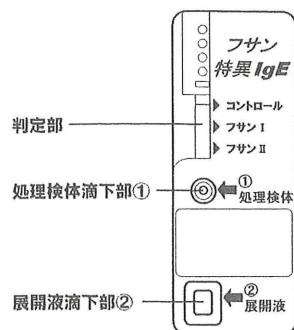
### ●用法・用量(操作方法)

#### 1. 試薬の調製

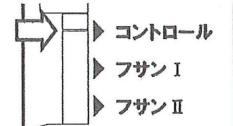
- 1) 反応カセット:そのまま使用します。
- 2) 検体処理液:そのまま使用します。
- 3) 展開液:そのまま使用します。

#### 2. 必要な器具・器材・試料等

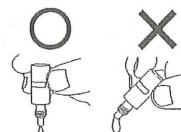
- 1) 20μL採取用ピペット及び、そのチップ
- 2) 採血管(ヘパリン又はEDTAいずれかによる抗凝固剤処理を行なったものを用意ください)



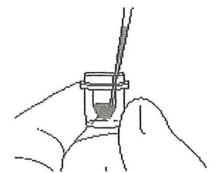
① 展開液及び反応カセットが室内温度(20~37°C)に戻っていることを確認したら、アルミパックより反応カセットを取り出します。この時、判定部のコントロールの位置に薄いピンク色のラインがあることを確認してください。



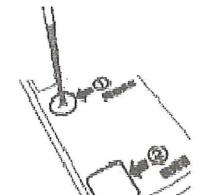
② 検体処理液をサンプルカップに1滴入れます。この時、試薬ボトルは垂直を保つようにしてください。



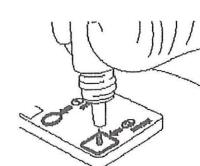
③ 採血管に回収した検体(血清又は血漿)から20μLをチップを装着したピペットを使用してとり、あらかじめサンプルカップに分取した検体処理液に添加します。  
ピペットで10回以上出し入れを行ない完全に均一となるまで混合します。検体が均一に混合したことを目視で確認してください。



④ 検体と検体処理液の混合液20μLをピペットでとり、反応カセットの処理検体滴下部①に滴下します。



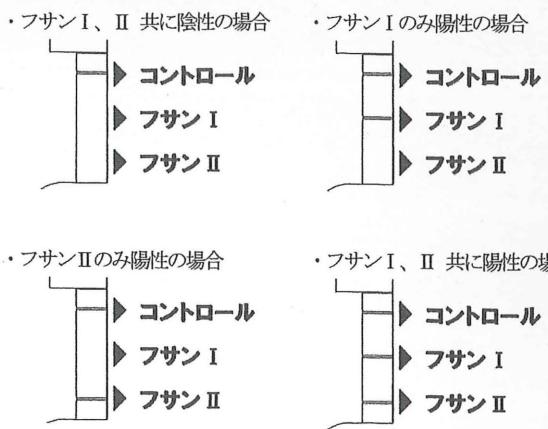
⑤ 検体と検体処理液の混合液滴下後直ちに(1分以内)展開液を展開液滴下部②に5滴滴下します。この時、試薬ボトルは垂直を保つようにしてください。



⑥ 水平のまま静置し、展開液滴下から30分経過した時点で判定部のコントロールラインがピンクから青色に変色していることを確認してください。  
コントロールラインがピンク色のままの場合等青色ラインが確認できない場合は、反応が正常に終了していない恐れがありますので、操作法を確認のうえ新しい反応カセットを用いて再度測定を行なってください。

⑦ 各抗原の判定位置に現れた青色ラインの発色の有無を判定してください。  
発色ラインの発色の強さは時間の経過とともに徐々に強くなります。  
展開液滴下後30分後判定を厳守してください。

ライン発色の有無	判 定
発色ラインが確認できる	陽性
発色ラインが確認できない	陰性



## 使用説明書

### 3. 廃棄上の注意

- 検体及び測定に使用した器具類、廃液は、次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度 1,000ppm, 1時間以上浸漬）、グルタルアルデヒド溶液（2%, 1時間以上浸漬）等での消毒又はオートクレーブ処理（121°C、20分以上）を行ってください。
- 検体処理液、展開液には、アジ化ナトリウム（0.1%以下）が含まれています。アジ化ナトリウムは、爆発性の強い金属アジドを生成することがありますので、廃棄は大量の流水で行ってください。
- 試薬、測定に使用した器具類及び廃液を廃棄する場合は、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁防止法等に従って、廃棄してください。

### ●貯法・有効期間\*

貯法：2~10°C  
有効期間：16ヶ月

### ●包装

5 検体用

### ●問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 安全情報管理部  
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1  
TEL:03-3231-6839



鳥居薬品株式会社

### ●測定結果の判定法

- 結果の判定方法 発色なし（陰性）  
発色あり（陽性）
- 判定上の注意
  - 検体によっては、まれに検体中の目的成分以外との反応や妨害反応を生じることがありますので注意してください。
  - 強陽性検体の場合、テストラインの発色が非常に強くなり、その結果コントロールラインの発色が弱くなる場合がありますが、判定には影響はありません。

### ●性能

- 感度  
所定の操作で測定するとき、陰性管理血清は陰性、陽性管理血清は陽性の反応を示す。
- 正確性  
所定の操作で測定するとき、陰性管理血清は陰性、陽性管理血清は陽性の反応を示す。
- 同時再現性  
陰性管理血清及び、陽性管理血清を所定の操作で3回繰り返し測定するとき、それぞれ同一の反応性を示す。

### ●使用上又は取り扱い上の注意事項

- 重要な注意事項
  - 本品は研究用試薬であり、それ以外の目的に使用しないでください。
  - 使用説明書以外の使用方法については、保証を致しません。
  - 検体は、HIV、HBV、HCV 等の感染の恐れのあるものとして取り扱ってください。
  - 検体については、乳び等の濁りは反応に影響ありませんが、ゴミ、カビ、細菌類、洗剤等の混入は絶対に避けてください。
  - 測定にあたっては、感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、口でのピッティングは行わないでください。
  - 検体処理液、展開液には、アジ化ナトリウム（0.1%以下）が含まれていますので、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。
  - 展開液はアルカリ性溶液（pH10）です。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当等を受けてください。
  - 検体によっては、まれに検体中の目的成分以外との反応や妨害反応を生じことがあります。測定値や測定結果に疑問のある場合は、再測定により確認してください。

### 2. 使用上の注意

- 本品は貯法に従って保存し、使用期限を過ぎた試薬は使用しないでください。
- 開封後の反応カセットは、なるべく早く使用してください。
- 凍結させた試薬は使用しないでください。
- ロットの異なる試薬を混合しないでください。
- 使い残りの試薬の混合は避けてください（汚染や試薬の劣化をきたすことがあります）。
- 測定終了後、検体処理液、展開液は蓋をして貯法に従って保存してください。
- 検体間の交差汚染を避けるため、反応カセットへの検体供給は、検体毎に新しいチップを使用してください。

YM-PBB-RM430-Kr2



# 注射用 フサン®10 注射用 フサン®50

## Drug Information

商品名	和名	注射用フサン®10	注射用フサン®50	貯法	遮光
	洋名	FUTHAN®10INJ.	FUTHAN®50INJ.	使用期限	直接の容器、外箱に表示(3年)
一般	ナファモスタットメシル酸塩(Nafamostat Mesilate)			承認番号	注射用フサン 10 21300AMZ00720000
	日本標準商品分類番号	873999		薬価収載	2002年7月 1989年5月
製造販売元	鳥居薬品株式会社			販売開始	2002年7月 1989年6月
				再審査結果	1993年9月 <sup>注1)</sup> 1994年9月

\* ナファモスタットメシル酸塩(Nafamostat Mesilate) 製剤

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

**【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**

**\* 組成・性状**

販売名	注射用フサン 10	注射用フサン 50	
* 有効成分 (1バイアル中)	(日局) ナファモス タットメシル酸塩	10mg	50mg
添加物 (1バイアル中)	コハク酸	1mg	5mg
剖形	D-マンニトール	適量	適量
色		注射剤	注射剤
pH		白色	白色
浸透圧	本剤1バイアルを水10mLに溶解した液のpHは3.5~4.0である。	本剤1バイアルを水50mLに溶解した液のpHは3.5~4.0である。	本剤1バイアルを水50mLに溶解した液のpHは3.5~4.0である。
	本剤1バイアルを5%ブドウ糖注射液500mLに溶解した時の浸透圧比は約1である(生理食塩液に対する比)。	本剤1バイアルを5%ブドウ糖注射液4mLに溶解した時の浸透圧比は約2である(生理食塩液に対する比)。	本剤1バイアルを5%ブドウ糖注射液4mLに溶解した時の浸透圧比は約2である(生理食塩液に対する比)。

**\* 効能又は効果、用法及び用量**

	効能又は効果	用法及び用量
注射用フサン 10	脾炎の急性症状(急性脾炎、慢性脾炎の急性増悪、術後の急性脾炎、脾管造影後の急性脾炎、外傷性脾炎)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。
注射用フサン 50	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液の凝固防止(血液透析及びプラスマフェレーシス)	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、抗凝固剤注入ライインにより持続注入する。 なお、症状に応じ適宜増減する。

**\* 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. 脾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。

**\*\* 使用上の注意**

## 1. 重要な基本的注意

- (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、適切な処置を行なうこと(重大な副作用の項参照)。
- (2) 本剤に対し過敏症があらわれことがある。
- (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。

## \*\* 2. 副作用

- (1) 脾炎の急性症状の改善
  - 6,732例中17例(1.74%)に副作用が認められ、その主な症状は、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を含む肝機能異常5件(0.82%)、発疹、瘙痒感等の過敏症23件(0.34%)、高カリウム血症等の電解質異常14件(0.21%)などであった。(再審査終了時)

- (2) 汎発性血管内血液凝固症(DIC)
  - 3,602例中241例(6.69%)に副作用が認められ、その主な症状は、高カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常185件(5.14%)、肝機能異常53件(1.47%)、過敏症11件(0.31%)などであった。(再審査終了時)

- (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液の凝固防止
  - 4,053例中48例(1.18%)に副作用が認められ、その主な症状は、嘔気、嘔吐等の消化器症状41件(1.01%)、過敏症9件(0.22%)などであった。(再審査終了時)

## \*\* (4) 重大な副作用

- \*\* 1) ショック、アナフィラキシー様症状(血液体外循環時の灌流液の凝固防止: 0.16%  
再審査終了時以降の調査3,870例中6例、脾炎、DIC: ともに頻度不明)

- 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、気管支喘息発作、喘鳴、胸部不快、腹痛、嘔吐、発熱、冷汗、瘙痒感、紅潮、発赤、しづ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。

詳細は製品添付文書等をご参照ください。

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分にご留意ください。

2) 高カリウム血症(脾炎: 0.19%、DIC: 4.53%、血液体外循環時の灌流液の凝固防止: 0.02%  
再審査終了時)  
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(DIC: 0.47%  
再審査終了時)  
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(脾炎: 0.04%、DIC: 0.03%、血液体外循環時の灌流液の凝固防止: 0.02%  
再審査終了時)  
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(脾炎: 0.13%、DIC: 0.08%  
再審査終了時、血液体外循環時の灌流液の凝固防止: 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(頻度不明)、黄疸(脾炎: 0.01%、DIC: 0.28%  
再審査終了時、血液体外循環時の灌流液の凝固防止: 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。

## \*\* (5) 他の副作用

## 1) 脾炎の急性症状の改善

	頻度不明	0.1%~1.0%未満	0.1%未満
皮膚		発疹 <sup>注1)</sup>	紅斑 <sup>注1)</sup> 、瘙痒感 <sup>注1)</sup>
筋・骨格系		筋肉痛、関節痛	
消化管		食欲不振	下痢、恶心、嘔吐
肝臓・胆管系		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	LDH上昇、総bilirubin上昇
適用部位			血管炎(発赤又は皮膚を伴うものを持む)
白血球・網内系			好酸球增多
血小板・出血凝固			血小板增加
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

## 2) 汎発性血管内血液凝固症(DIC)

	頻度不明	0.1%~1.0%未満	0.1%未満
皮膚		瘙痒感 <sup>注1)</sup>	発疹 <sup>注1)</sup>
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、AI-P上昇、LDH上昇、総bilirubin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持む)
白血球・網内系			好酸球增多
血小板・出血凝固			血小板增加
泌尿器系			BUN上昇、クレアチニン上昇
その他			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液の凝固防止

	頻度不明	0.1%~1.0%未満	0.1%未満
皮膚		紅斑 <sup>注1)</sup>	瘙痒感 <sup>注1)</sup>
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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
心拍数・リズム			動悸
白血球・網内系			好酸球增多
血小板・出血凝固			出血傾向 <sup>注2)</sup>
その他			胸部不快感

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。

## 3. 高齢者への投与

一般的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。

## 4. 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、妊娠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てすること。  
(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。)

## 5. 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。

## 6. 適用上の注意

- (1) 調製時の注意
  - 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) 調製後の注意
  - 溶解後は、速やかに使用すること。
- (3) 投与時の注意
  - 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。

2012年7月作成

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

TEL 0120-316-834

FAX 0120-797-335

GT10-1207A

FUT TL 009B



製造販売元

鳥居薬品株式会社

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1