

使用上の注意改訂のお知らせ

2009年8月

製造販売元  **鳥居薬品株式会社**
東京都中央区日本橋本町3-4-1

蛋白分解酵素阻害剤

劇薬、
処方せん医薬品^{注)}

注射用 **フサン[®] 10**
注射用 **フサン[®] 50**

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

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、2003年から2007年にかけて実施した市販後調査の集計結果及び副作用症例報告の集積に基づき、添付文書の使用上の注意を自主改訂致しましたので、ご連絡申し上げます。

謹白

I. 改訂内容

【使用上の注意】

(下線部:追加改訂箇所)

改訂後				改訂前			
2. 副作用 (4) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (<u>血液体外循環時の灌流血液の凝固防止: 0.16% 再審査終了時以降の調査3,870例中6例¹⁾、肺炎、 DIC: とともに頻度不明</u>)				2. 副作用 (4) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (ともに頻度不明)			
(5) その他の副作用				(5) その他の副作用			
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				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	0.1~1.0% 未満	0.1%未満		頻度不明	0.1~1.0% 未満	0.1%未満
消化管	<u>下痢</u>	悪心・嘔吐、 食欲不振		消化管		悪心・嘔吐、 食欲不振	

【主要文献】

改訂後	改訂前
1) 本多博子ほか: 注射用フサン 10,50 市販後調査 (2003-2007) の結果報告(鳥居薬品社内資料)	

【規制区分】

「指定医薬品」の表示を削除しました。

医薬品添付文書改訂情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新の添付文書、並びに医薬品安全対策情報(DSU) No.182 が掲載されますので、併せてご参照ください。

II. 改訂理由

【使用上の注意】

2. 副作用(自主改訂)

(4) 重大な副作用

2003年から2007年にかけて実施した市販後調査(使用成績調査)の結果に基づき、「重大な副作用」の項の「ショック、アナフィラキシー様症状」の頻度を「血液体外循環時の灌流血液の凝固防止：0.16% 再審査終了時以降の調査3,870例中6例、膵炎、DIC:ともに頻度不明」に変更しました。「ショック、アナフィラキシー様症状」の内訳は、アナフィラキシーショックが0.10%(4/3,870例)、ショックが0.03%(1/3,870例)、アナフィラキシー様症状が0.03%(1/3,870例)でした。

〔注射用フサン 10、50 市販後調査(2003-2007)の副作用の発現状況一覧表をご参照ください〕

(5) その他の副作用

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(以下、体外循環)の適応では、「下痢」を記載しておりませんでした。現在までに4例の報告が蓄積されましたので、「その他の副作用」の項の体外循環の適応に「下痢」を追記しました。

〔症例の概要に1例掲載しましたのでご参照ください〕

【規制区分】

「薬事法の一部を改正する法律(平成18年6月14日法律第69号)」に基づく改正薬事法が平成21年6月1日に施行され、「指定医薬品」の規制区分が廃止となりました。

症例の概要

No.	年齢 性別	使用理由 (合併症) 下線は原疾患	投与量 投与期間	副作用		転帰
				経過及び処置		
1	40代 男	血液透析時の 抗凝固剤 <u>慢性腎不全</u> (糖尿病) (硝子体出血) (高血圧)	20mg/hr 134日間	発現129日前 <u>発現日</u> 2日目 5日目 7日目 8日目 11日目 19日目 26日目 40日目	副作用名:『下痢、血圧低下、腹痛、好酸球増多』 透析歴:発現10年前～、フサン使用歴:発現129日前～ フサン20mg/hrで透析開始。 透析中、腹痛、下痢が見られたが透析は無事終了。 透析開始前 血圧:164/86 17:00 透析開始 17:02 気分不快、腹痛、下痢、血圧低下(80/38)あり。 生食600ml投与。 17:45 血圧127/75 18:00 排便 19:45 エホチール持続点滴 21:00 除水せずに透析終了 透析開始間もなく、血圧低下、透析困難のため中止。 その際昇圧剤、ジゴシンの注射を使用。同日入院。白血球26900、 好酸球77.6% フサンを中止し、ヘパリンにて透析施行。血圧低下や腹痛は 見られず、無事終了。 白血球:38900、好酸球77.8% 白血球:29100、好酸球78.1% 白血球:10100、好酸球50.5% 白血球:8690、好酸球37.2% 白血球:5830、好酸球21.7% フサン特異的IgE抗体:陽性	回復 (7日目)
併用薬:レバミピド、沈降炭酸カルシウム、リシノプリル、ベシル酸アムロジピン、カンデサルタンジレキセチル、ラベプラゾールナトリウム、メチルドパ						

【お問い合わせ】

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

東京都中央区日本橋本町 3-4-1

TEL. 0120-316-834 FAX. 03-5203-7335

注射用フサン 10,50 市販後調査（2003-2007）の副作用の発現状況一覧表

使用成績調査 (2003年4月1日～2007年3月31日)	適応症			計
	急性膀胱炎	D I C	体外循環*	
調査施設数	347	283	297	927
調査症例数	4011	2218	3870	10099
副作用の発現症例数	86	231	36	353
副作用の発現件数	96	266	45	407
副作用の発現症例率(%)	2.14	10.4	0.93	3.50
副作用の種類 ^{注)}	副作用の種類別発現件数(%)			
免疫系障害				
アナフィラキシーショック	—	—	4(0.10)	4(0.04)
アナフィラキシー様反応	—	—	1(0.03)	1(0.01)
皮膚および皮下組織障害				
蕁麻疹	—	—	1(0.03)	1(0.01)
掻痒性皮疹	—	—	1(0.03)	1(0.01)
掻痒症	—	—	3(0.08)	3(0.03)
発疹	5(0.12)	1(0.05)	1(0.03)	7(0.07)
紅斑	1(0.03)	—	1(0.03)	2(0.02)
薬疹	2(0.05)	—	—	2(0.02)
心臓障害				
心房粗動	—	1(0.05)	—	1(0.01)
動悸	—	—	1(0.03)	1(0.01)
血管障害				
ショック	—	—	1(0.03)	1(0.01)
血管炎	—	1(0.05)	—	1(0.01)
潮紅	—	—	2(0.05)	2(0.02)
出血	—	—	1(0.03)	1(0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	—	—	2(0.05)	2(0.02)
血液およびリンパ系障害				
出血性素因	—	1(0.05)	2(0.05)	3(0.03)
胃腸障害				
悪心	—	—	1(0.03)	1(0.01)
腹痛	—	—	1(0.03)	1(0.01)
口唇腫脹	—	—	1(0.03)	1(0.01)
※口内炎	—	—	1(0.03)	1(0.01)
肝胆道系障害				
肝機能異常	1(0.03)	2(0.09)	—	3(0.03)
黄疸	—	1(0.05)	—	1(0.01)
筋骨格系および結合組織障害				
※背部痛	—	—	1(0.03)	1(0.01)
神経系障害				
頭痛	—	—	2(0.05)	2(0.02)
意識レベルの低下	—	1(0.05)	1(0.03)	2(0.02)
味覚異常	—	—	1(0.03)	1(0.01)
全身障害および投与局所様態				
発熱	1(0.03)	—	—	1(0.01)
悪寒	—	—	3(0.08)	3(0.03)
代謝および栄養障害				
高カリウム血症	67(1.67)	201(9.06)	3(0.08)	271(2.68)
低ナトリウム血症	9(0.22)	37(1.67)	—	46(0.46)
低クロール血症	—	1(0.05)	—	1(0.01)
臨床検査				
血中カリウム増加	6(0.15)	12(0.54)	—	18(0.18)
血圧低下	—	—	4(0.10)	4(0.04)
血小板数増加	—	1(0.05)	—	1(0.01)
血中クレアチニン増加	2(0.05)	1(0.05)	—	3(0.03)
血中ビリルビン増加	1(0.03)	1(0.05)	—	2(0.02)
血小板数減少	1(0.03)	—	—	1(0.01)
血中尿素増加	—	1(0.05)	—	1(0.01)
肝機能検査異常	—	2(0.09)	4(0.10)	6(0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	1(0.05)	—	1(0.01)
出血時間延長	—	—	1(0.03)	1(0.01)

※は使用上の注意から予測できない未知の副作用

* 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)

注) 副作用の種類は「ICH 国際医薬品用語集(MedDRA/J ver.11.0)」を用いて集計した。

注射用フサン 10、注射用フサン 50

改訂後の使用上の注意(下線 部追加改訂箇所) 2009年8月改訂(第7版)

【禁忌(次の患者には使用しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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。

2. 副作用

(1) 肺炎の急性症状の改善

6,732例中117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 55件(0.82%)、発疹、痒疹感等の過敏症状 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%)、過敏症状 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血液の凝固防止 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%)、過敏症状 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血液の凝固防止:0.16% 再審査終了時以降の調査 3,870例中6例、肺炎、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、気管支喘息様発作、喘鳴、胸部不快、腹痛、嘔吐、発熱、冷汗、痒疹感、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

(肺炎:0.19%、DIC:4.53%、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止:0.02% 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、肺炎、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止:ともに頻度不明)
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

(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% 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

(肺炎:0.13%、DIC:0.08% 再審査終了時、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止: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(肺炎:0.01%、DIC:0.28% 再審査終了時、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止: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) その他の副作用

1) 肺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 ^{注1)}	紅斑 ^{注1)} 、痒疹感 ^{注1)}
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
適用部位			血管炎(発赤又は痒疹を伴うものを含む)
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	0.1~1.0%未満	0.1%未満
皮膚	痒疹感 ^{注1)}	発疹 ^{注1)}	
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	
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(発赤又は痒疹を伴うものを含む)
白血球・網内系	好酸球増多		
血小板・出血凝固	出血傾向 ^{注2)}		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	0.1~1.0%未満	0.1%未満
皮膚	紅斑 ^{注1)}	痒疹感 ^{注1)}	発疹 ^{注1)}
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			好酸球増多
血小板・出血凝固	出血傾向 ^{注2)}		
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。

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、授乳婦等への使用

(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. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等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

- 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。
- 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。
- 白濁あるいは結晶が析出する場合は、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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。