

貯 法：室温保存
有効期間：3年

蛋白分解酵素阻害剤
注射用ガベキサートメシル酸塩
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21700AMZ00065 |
| 販売開始 | 1978年3月 |

注射用エフオーワイ[®]100

FOY[®] 100 for Injection

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

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 | 注射用エフオーワイ100 |
| 有効成分 | 1バイアル中 日局ガベキサートメシル酸塩100mg |

3.2 製剤の性状

| | |
|------|--|
| 販売名 | 注射用エフオーワイ100 |
| 剤形 | 用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤(バイアル) |
| 性状 | 白色の塊 |
| 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0.10gを5w/v%ブドウ糖注射液10mLに溶かした液の生理食塩液に対する比) |

4. 効能又は効果

○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
急性膀胱炎、慢性再発性膀胱炎の急性増悪期、術後の急性膀胱炎
○汎発性血管内血液凝固症

6. 用法及び用量

〈膀胱炎〉

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。原則として、初期投与量は1日量1～3バイアル(溶解液500～1500mL)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500～1500mL)を追加して、点滴静注することができる。症状に応じ適宜増減。

〈汎発性血管内血液凝固症〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈汎発性血管内血液凝固症〉

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。[11.1.3、14.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

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、そう痒、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。[11.1.1、11.1.2参照]

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。また、大量投与は避けること。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¹⁾。

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。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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、アナフィラキシーショック(いずれも頻度不明)

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。[8.参照]

11.1.2 アナフィラキシー(頻度不明)

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。[8.参照]

11.1.3 注射部位の皮膚潰瘍・壊死(頻度不明)

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。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。[7、14.1.2参照]

11.1.4 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)

11.1.5 高カリウム血症(頻度不明)

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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、薬液が血管外へ漏れしないよう注意すること。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。[7.、11.1.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人4例に2mg/kg/時間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、その未変化体血中濃度は109ng/mLを示す。また、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秒を示す²⁾。

健康成人2例に10mg/kgを静脈内に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秒である³⁾。

16.4 代謝

本剤は血液中でエステラーゼにより、ε-グアニジノカプロン酸 (GCA) と4-ヒドロキシ安息香酸エチル (EPHB) に加水分解される⁴⁾。

16.5 排泄

¹⁴C-ガベキサートメシル酸塩をラットに静脈内投与すると、投与24時間以内に尿中に約70.8%、糞中に約3.6%が排泄される。また、GCAはそのまま、EPHBはグルクロン酸抱合され、尿中に排泄される⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<膵炎>

17.1.1 国内比較臨床試験

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⁵⁾。

17.1.2 国内臨床試験

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⁶⁾。また、承認時の臨床試験において安全性評価対象となった267例中13例 (4.9%) に13件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、紅斑・炎症・疼痛等注射部位に関するもの4例 (1.5%) であった。

<汎発性血管内血液凝固症>

17.1.3 国内比較臨床試験

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⁷⁾。

17.1.4 国内臨床試験

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⁸⁾。また、承認時の臨床試験において安全性評価対象となった254例中20例 (7.9%) に20件の副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、血管痛・静脈炎等注射部位に関するもの19例 (7.5%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 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。

18.2 蛋白分解酵素阻害作用

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*)^{9)~11)}。

18.3 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¹²⁾。

18.4 Oddi氏筋弛緩作用

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¹³⁾。

18.5 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10μM、100μM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、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*)¹⁴⁾。

18.6 汎発性血管内血液凝固症 (DIC) に対する作用

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¹⁵⁾、ラット¹⁶⁾) と臓器内の血栓形成抑制 (ラット¹⁷⁾) が認められている。

18.7 血小板凝集抑制作用

ADP、トロンビン、コラーゲンによるヒト血小板の凝集を抑制する (*in vitro*)¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ガベキサートメシル酸塩

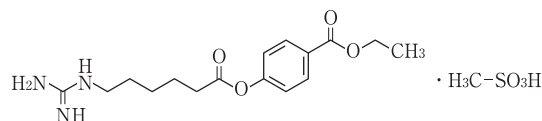
(Gabexate Mesilate)

化学名：Ethyl 4-(6-guanidinohexanoyloxy)benzoate monomethanesulfonate

分子式：C₁₆H₂₃N₃O₄・CH₄O₃S

分子量：417.48

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水に極めて溶けやすく、エタノール (95) に溶けやすい。

融点：90～93℃

22. 包装

10バイアル、30バイアル

23. 主要文献

- 1) 藤田常夫 他：応用薬理，1975；9(5)：743-760 [FOY0750001]
- 2) 社内資料：イヌおよびヒトにおける静脈内持続投与時の血中濃度

- 3) Nishijima J. et al. : Thromb. Res., 1983 ; 31(2) : 279-284 [FOY0830097]
- 4) 杉山正康 他 : 応用薬理, 1975 ; 9(5) : 733-742 [FOY0750005]
- 5) 石井兼央 他 : 現代医療, 1974 ; 6(10) : 1234-1262 [FOY0740016]
- 6) 社内資料 : 〈膝 炎〉臨床成績集計
- 7) 神前五郎 他 : 医学のあゆみ, 1983 ; 124(2) : 144-154 [FOY0830041]
- 8) 社内資料 : 〈汎発性血管内血液凝固症〉臨床成績集計
- 9) 加山直宏 他 : 現代医療, 1974 ; 6(8) : 1010-1016 [FOY0740005]
- 10) Tamura Y. et al. : Biochim. Biophys. Acta., 1977 ; 484(2) : 417-422 [FOY0770004]
- 11) 藤井節郎 他 : 代謝, 1977 ; 14 : 1087-1098 [FOY0770005]
- 12) 桶川忠夫 他 : 現代医療, 1974 ; 6 : 1001-1009 [FOY0740018]
- 13) 社内資料 : Oddi氏筋および胆のう内圧に対する作用
- 14) 大野博之 他 : Thromb. Res., 1980 ; 19(4,5) : 579-588 [FOY0800010]
- 15) 磯部淳一 : 現代医療, 1979 ; 11(4) : 521-530 [FOY0790005]
- 16) 吉川敏一 他 : 日本血液学会雑誌, 1982 ; 45(3) : 633-640 [FOY0820098]
- 17) 大野博之 他 : Thromb. Res., 1981 ; 24(4,5) : 445-450 [FOY0810010]
- 18) 野村 孝 : 血液と脈管, 1980 ; 11(3) : 512-522 [FOY0800011]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

丸石製薬株式会社 学術情報部
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL.0120-014-561

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Ⓢ 丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2