

*(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満
過敏症	-	-	発疹 ^①	-
循環器	-	血圧上昇	-	-
血液	-	-	貧血、白血球減少	-
消化器	-	-	消化管潰瘍、悪心・嘔吐、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	-
皮膚	脱毛	多毛	-	-
精神神経系	末梢神経障害	-	振戦、頭痛、しびれ、めまい	眠気、異常感覚
代謝異常	-	-	糖尿・高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、高脂血症、低マグネシウム血症	体液貯留
感覚器	-	-	耳鳴	視力障害、聴覚
筋骨格系	筋痙攣	-	-	ミオパシー、筋痛、筋脱力、関節痛
その他	月経障害、出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、良性頭蓋内圧亢進症	-	歯肉肥厚、熱感、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。（動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。）
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。（母乳中へ移行するとの報告がある。）

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ため、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等
 処置：シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

- アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。
- 輸液容器・輸液セットの使用時：
 - ポリ塩化ビニル（PVC）製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。（シクロスポリンはポリ塩化ビニル製の容器・器具に吸着し、また、本剤に含まれるポリオキシエチレンヒマシ油によってポリ塩化ビニルの可塑剤であるジエチルヘキシルフタレート（DEHP）が溶出する。）

2) ポリカーボネート製の輸液セットの使用はできるだけ避けること。使用する場合には、三方活栓や延長チューブ等のコネクター部の監視を十分に行い、ひび割れが確認された場合は、直ちに新しい製品と交換すること。〔本剤はポリオキシエチレンヒマシ油及びエタノールを含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、通常の100倍希釈で、1日目よりそのコネクター部にひび割れが生じるおそれがある。これにより液漏れ等が発生し、必要な投与量が確保されない可能性がある。なお、濃度が高いほどひび割れは発生しやすく、また過度な締め付け及び増し締め等は、ひび割れの発生を助長する要因となる。〕

(3) シリンジポンプ使用時：本剤をシリコンオイルが塗布されたシリンジ内で希釈しないこと。〔本剤の希釈液がシリコンオイルと接することで浮遊物がみられたとの報告がある。〕

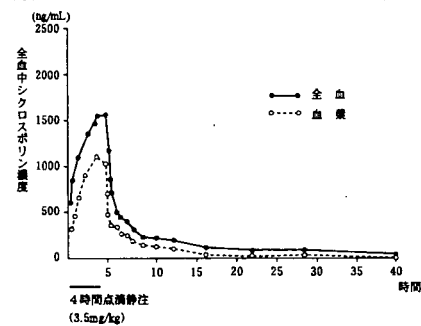
10. その他の注意

- 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。
- 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕
- ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度^①

重症腎不全患者4例にシクロスポリンを1回点滴静注し、高速液体クロマトグラフ（HPLC）法により測定した結果、全血中濃度は注入終了時に最高値に達し、その値は769~2,331ng/mL〔3.5mg/kgを投与した3例の平均は1,801ng/mL〕であった。平均全血中半減期は、0.10（α相）、1.08（β相）、15.8（γ相）時間であった。（外国人のデータ）



重症腎不全患者（1例）における1回点滴静注後の血中濃度

2. 代謝^②

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A系で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。（外国人のデータ）

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制¹⁴⁾

腎移植患者において本剤投与群238例（生体腎145例、死体腎93例・94移植腎）に対し、他の免疫抑制剤の投与を受けた既存対照群283例（生体腎199例、死体腎84例）と比較検討した結果、本剤投与群の1年生着率は死体腎（79.2%）、生体腎（93.2%）共に既存対照群に比し有意に高い成績が得られた。また、本剤投与により副腎皮質ホルモン剤の減量及び入院日数の短縮等がみられ本剤の有用性が示された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

海外で肝移植を受け帰国した患者24例に対し有効性と安全性について評価を行った結果、1年及び2年生存率は共に95.7%、3年生存率は82.0%であった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制¹⁵⁾

①ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会（ISHLT）の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオオーラル群42.6%（80例/188例）、サンディミュン群41.7%（80例/192例）であった。また、生存率はネオオーラル群93.1%（175例/188例）、サンディミュン群92.7%（178例/192例）であった。移植後6ヵ月までに7.1%（27例/380例）の患者が死亡したが、その主な原因は移植臓器虚脱（12例）、敗血症（4例）、悪性腫瘍（2例）であった。（外国人のデータ）

②心移植患者139例の3剤併用療法（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回（患者当たり0.18回）と従来の治療法（シクロスポリン＋ステロイド、患者当たり0.84回）に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。（外国人のデータ）

4. 肺移植における拒絶反応の抑制¹⁶⁾

①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%（11例/131例）の患者が死亡したが、その原因は敗血症（3例）、心臓病（3例）、アスペルギルス感染（2例）、原因不明の成人呼吸窮迫症候群（2例）、気道合併症（1例）であった。（外国人のデータ）

②片肺又は両肺移植患者44例をATG（抗胸腺細胞グロブリン）群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%（5例/22例）、非ATG群で55%（12例/22例）とATG群で有意（ $p=0.03$ ）に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。（外国人のデータ）

5. 脾移植における拒絶反応の抑制^{16,17)}

①脾腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植脾の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害（46%）、敗血症（16%）、悪性腫瘍（13%）であった。（外国人のデータ）

②脾腎同時移植患者50例をATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド＋ATG）と非ATG群（シクロスポリン＋アザチオプリン＋ステロイド）に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植脾に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%（9例/25例）、非ATG群76%（19例/25例）とATG群で有意（ $p<0.01$ ）に少なかった。（外国人のデータ）

6. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病（GVHD）の抑制¹⁸⁾

骨髄移植患者21例に対し予防的投与を行い検討を行った結果、生着は全例にみられ、急性GVHDのみられなかったものは52.4%（11例/21例）、グレード1以下では81.0%（17例/21例）、グレード3以上のものはなかった。GVHD患者11例（急性4例、慢性7例）に対し治療的投与を行い検討した結果、有効率63.6%（7例/11例）であり、やや有効を含めると72.7%（8例/11例）であった。

【薬効薬理】

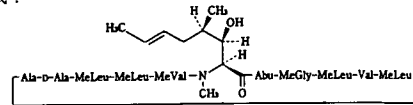
本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro, ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブプレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。
4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu = (2S)-2-アミノノルバレン
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：cyclo-[-(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-6-octenoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-]

分子式： $C_{28}H_{41}N_{11}O_{12}$

分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

サンディミュン注射液 5 mL 5管

【主要文献】

- 1) Follath, F. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 34, 638, 1983
(SIMM0456A)
- 2) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988
(SIMM06322)
- 3) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989
(SIMM08003)
- 4) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983
(SIMM00849)
- 5) 岩崎洋治ほか：移植 20(Suppl.), 399, 1985 (SIMJ00470)
- 6) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5), 663, 1999
(SIMM30186)
- 7) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990
(SIMM11320)
- 8) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994
(SIMS00510)
- 9) Palmer, S. M. et al. : CHEST 116, 127, 1999 (SIMM29876)
- 10) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants 1997 157, 1998
(SIMS00511)
- 11) Cantarovich, D. et al. : Kidney International 54(4), 1351, 1998
(SIMM28226)
- 12) 正岡徹ほか：移植 20(2), 136, 1985 (SIMJ00276)

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

(35-1, 08)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7411662-00000

**2006年12月改訂 (第 8 版)
*2005年12月改訂

葉酸代謝拮抗剤

劇薬 指定医薬品 処方せん医薬品^(注1)

注射用メトトレキサート[®] 50mg
METHOTREXATE[®] PARENTERAL 50mg
メトトレキサート注射剤

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 2 2

承認番号	14300AMY00035
薬価収載	1969年1月
販売開始	1968年8月
再審査結果	1989年12月
効能追加	2004年1月

貯法：室温保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

【警告】

1. メトトレキサート・ロイコボリン救援療法、メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、メトトレキサート・ロイコボリン救援療法及びメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
また、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ行うこと。
なお、本療法の開始にあたっては、添付文書を熟読のこと。
2. M-VAC療法：
M-VAC療法は毒性を有する薬剤の併用療法であるので、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ本療法を実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 肝障害のある患者
[肝障害を増悪させるおそれがある。]
3. 腎障害のある患者
[本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]
4. 胸水、腹水等のある患者
[胸水、腹水等に長時間貯留して毒性が増強されることがある。]

【組成・性状】

販売名	注射用メトトレキサート50mg
成分・含量 (1バイアル中)	メトトレキサート 50mg
添加物・含量 (1バイアル中)	塩化ナトリウム 9.8mg 水酸化ナトリウム 適量
色・性状	黄色～だいだい黄色の結晶性の粉末又は塊
pH	7.0～9.0 (25mg/mL注射用蒸留水)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 (25mg/mL注射用蒸留水)

【効能・効果及び用法・用量】

◇メトトレキサート通常療法：

【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

- 急性白血病
- 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病
- 絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)

【用法・用量】

本剤は静脈内、髄腔内又は筋肉内に注射する。
また、必要に応じて動脈内又は腫瘍内に注射する。

- ・急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病
メトトレキサートとして、通常、次の量を1日量として、1週

間に3～6回注射する。
幼児 1.25～2.5mg
小児 2.5～5mg
成人 5～10mg

白血病の髄膜浸潤による髄膜症状 (髄膜白血病) には、1回の注射量を体重1kg当たり0.2～0.4mgとして、髄腔内に2～7日ごとに1回注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

・絨毛性疾患

1クールを5日間とし、メトトレキサートとして、通常、成人1日10～30mgを注射する。休薬期間は通常、7～12日間であるが、前回の投与によって副作用があらわれた場合は、副作用が消失するまで休薬する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(注射液の調製法)

通常、本剤に生理食塩液20mLを加えて溶解し、1mL中メトトレキサートとして2.5mgになるように調製する。高濃度溶液が必要な場合には、注射用蒸留水2mLを加えて溶解し、1mL中メトトレキサートとして25mgになるように調製する。本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。
なお、調製後は速やかに使用すること。

◇CMF療法：

【効能・効果】

乳癌

【用法・用量】

・乳癌

シクロホスファミド及びフルオロウラシルとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人1回40mg/m²を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
標準的な投与量及び投与方法は、シクロホスファミドを1日量として65mg/m²を14日間連日経口投与、メトトレキサートを1日量として40mg/m²を第1日目と第8日目に静脈内投与、及びフルオロウラシルを1日量として500mg/m²を第1日目と第8日目に静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(注射液の調製法)

通常、メトトレキサートを生理食塩液又は5%ブドウ糖液20mLに溶解して用いる。
本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。
なお、調製後は速やかに使用すること。

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法：

【効能・効果】

肉腫 (骨肉腫、軟部肉腫等)
急性白血病の中樞神経系及び脳脊髄への浸潤に対する寛解
悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解

【用法・用量】

・肉腫

メトトレキサートとして、通常、1週間に1回100～300mg/kgを約6時間で点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う^(注2)。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

・急性白血病、悪性リンパ腫

メトトレキサートとして、通常、1週間に1回30～100mg/kg (有効なメトトレキサート脳脊髄液濃度を得るには、1回メトトレキサートとして30mg/kg以上の静脈内注射が必要)を約6時間で点滴静脈内注射する。

その後、ロイコボリンの投与を行う²⁾。メトトレキサートの投与間隔は、1～4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注2) ロイコボリンの投与は、通常、メトトレキサート投与終了3時間目よりロイコボリンとして1回15mgを3時間間隔で9回静脈内注射、以後6時間間隔で8回静脈内又は筋肉内注射する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(注射液の調製法)

通常、メトトレキサートを生理食塩液又は5%ブドウ糖液250～500mLに溶解して用いる。
本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。
なお、調製後は速やかに使用すること。

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法：

【効能・効果】

胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

【用法・用量】

通常、成人にはメトトレキサートとして1回100mg/m² (3mg/kg)を静脈内注射した後、1～3時間後にフルオロウラシルとして1回600mg/m² (18mg/kg)を静脈内注射又は点滴静脈内注射する。その後、ロイコボリンの投与を行う³⁾。本療法の間隔は、1週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

注3) ロイコボリンの投与は、通常、メトトレキサート投与後24時間目よりロイコボリンとして1回15mgを6時間間隔で2～6回 (メトトレキサート投与後24、30、36、42、48、54時間目) 静脈内又は筋肉内注射あるいは経口投与する。メトトレキサートによると思われる重篤な副作用があらわれた場合には、用量を増加し、投与期間を延長する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(注射液の調製法)

通常、メトトレキサートを生理食塩液又は5%ブドウ糖液20mLに溶解して用いる。
本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。
なお、調製後は速やかに使用すること。

◇M-VAC療法：

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、メトトレキサートとして、通常、成人1回30mg/m²を静脈内注射する。前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休業する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、治療1、15及び22日目にメトトレキサート30mg/m²、治療2、15及び22日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、治療2日目にドキソルビシン塩酸塩30mg (力価)/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内投与する。これを1クールとして4週ごとに繰り返す。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(注射液の調製法)

通常、メトトレキサートを生理食塩液又は5%ブドウ糖液20mLに溶解して用いる。
本剤は防腐剤を含有しないので、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。
なお、調製後は速やかに使用すること。

【使用上の注意】*

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。]

- (2) 感染症を合併している患者
[骨髄機能抑制により感染を増悪させるおそれがある。]
- (3) 水痘患者
[致命的全身障害があらわれることがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能・腎機能検査、尿検査等) を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- * (2) 出血性腸炎、消化管潰瘍・出血等の消化管障害があらわれることがあるので、口内炎、激しい腹痛、嘔吐、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し、口内炎があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- * (3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意し、異常が認められたときには投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、患者に対し発熱、倦怠感があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (4) 小児及び高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (6) 本剤と放射線療法の併用により軟部組織壊死及び骨壊死の発現頻度が高まるという報告がある。併用治療を行う場合には当該症状の発現を考慮すること。また、併用治療後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- * (7) メトトレキサート通常療法、CMF療法、M-VAC療法で本剤によると思われる副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムを投与すること。[「その他の注意」の項参照]
- * (8) 免疫機能が抑制された患者への生ワクチン接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと。
- (9) **CMF療法**
骨髄機能抑制 (白血球、血小板減少等)、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (10) **メトトレキサート・ロイコボリン救療療法**
- 1) 投与後一定期間は頻回にメトトレキサートの血中濃度を測定し、メトトレキサート投与開始後
24時間のメトトレキサートの濃度が 1×10^{-10} モル濃度、
48時間の濃度が 1×10^{-9} モル濃度、
72時間の濃度が 1×10^{-7} モル濃度以上の時、
重篤な副作用が発現する危険性が高いので、ロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救療投与の延長等の処置を行うこと。
- 2) 尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートの結晶が尿管に沈着するおそれがあるので、尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行い、メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮すること。
なお、利尿剤の選択にあたっては、尿を酸性化する薬剤 (例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等) の使用を避けること。
- 11) **メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法**
- 1) メトトレキサートはフルオロウラシルによる消化器症状 (消化管潰瘍・出血・食欲不振等) 及び血液障害 (白血球減少、血小板減少等) を増強させることがあるので、これらの副作用の発現に特に注意すること。
- 2) メトトレキサートによる腎障害予防のため、尿のアルカリ化と同時に、十分な水分の補給を行い、メトトレキサートの排泄を促すよう考慮すること。
なお、利尿剤の選択にあたっては、尿を酸性化する薬剤 (例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等) の使用を避けること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸等の非ステロイド性抗炎症剤	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害等)が増強されることがある。頻りに臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコポリンカルシウムを投与すること。	主として、非ステロイド性抗炎症剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下及びナトリウム、水分貯留傾向のためメトトレキサートの排泄が遅延するためと考えられている。
スルホンアミド系薬剤 テトラサイクリン フロラムフェニコール フェニトイン バルビツール酸誘導体	メトトレキサートの副作用(骨髄抑制、肝・腎・消化管障害、血液障害等)が増強されることがある。頻りに臨床検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、メトトレキサートの減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、メトトレキサートの拮抗剤であるロイコポリンカルシウムを投与すること。	併用薬剤が血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの濃度を上昇させ、その毒性を増強させる。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	併用薬剤の薬代作用阻害作用が協力的に作用するためと考えられている。	併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
* ペニシリン (ピペラシリンナトリウム等)		併用薬剤がメトトレキサートの腎排泄を競合的に阻害するためと考えられている。
* プロベネシド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
* レフルノミド		併用により骨髄抑制等の副作用を増強するためと考えられている。
ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすことがある。	ポルフィマーナトリウムは光感受性を高める作用があるため、光線過敏症を起こしやすい薬剤の作用を増強する。

4. 副作用

メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法においては、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。CMF療法において副作用集計対象となった62例中、49例(79.0%)に副作用が認められた。その主なものは嘔気・嘔吐(67.7%)、食欲不振(58.1%)、脱毛(35.5%)、口内炎(17.7%)等であった。臨床検査値異常は61例中、56例(91.8%)に認められた。その主なものは白血球減少(88.5%)、貧血(37.7%)、ALT(GPT)上昇(37.7%)、AST(GOT)上昇(36.1%)等であった。【承認時の集計²⁾】メトトレキサート・ロイコポリン救療療法において副作用集計対象となった222例中、212例(95.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは食欲不振(77.0%)、嘔気・嘔吐(71.2%)、ALT(GPT)上昇(43.7%)、AST(GOT)上昇(35.6%)等であった。【再審査終了時の集計²⁾】メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法において副作用集計対象となった1,854例中、1,077例(58.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは嘔気・嘔吐(27.6%)、白血球減少(24.7%)、食欲不振(20.0%)、貧血(11.2%)等であった。【再審査申請時の集計²⁾】なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (いずれの療法においても頻度不明)
ショック、アナフィラキシー様症状(冷感、呼吸困難、血圧低下等)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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 骨髄抑制 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1~5%未満、その他の療法では頻度不明)
汎血球減少、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制、再生不良性貧血があらわれることがあるので、頻りに血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

- 3) 感染症 (いずれの療法においても頻度不明)
呼吸不全にいたるような肺炎(カリニ肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、带状疱疹等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4) 劇症肝炎、肝不全 (いずれの療法においても頻度不明)
劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化・硬変等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、頻りに肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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) 急性腎不全 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明)、尿管壊死、重症ネフロパチー (いずれの療法においても頻度不明)
急性腎不全、尿管壊死、重症ネフロパチー等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻りに腎機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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) 間質性肺炎 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法で0.1%未満、その他の療法では頻度不明)、肺線維症 (いずれの療法においても頻度不明)
間質性肺炎、肺線維症等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) (いずれの療法においても頻度不明)
皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 出血性腸炎 (メトトレキサート・ロイコポリン救療療法で5%未満、その他の療法では頻度不明)、壊死性腸炎 (いずれの療法においても頻度不明)
出血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 肺炎 (いずれの療法においても頻度不明)
肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。
- 10) 骨粗鬆症 (いずれの療法においても頻度不明)
骨粗鬆症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、骨量減少等の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) 痙攣、片麻痺 (メトトレキサート・ロイコポリン救療療法で5%未満、その他の療法では頻度不明)、失語、脳症、痲呆、痲痺、ギランバレー症候群、昏睡 (いずれの療法においても頻度不明)
痙攣、片麻痺、失語、脳症、痲呆、痲痺、ギランバレー症候群、昏睡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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

◇メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法

	頻度不明
過敏症 ²⁾	発疹、蕁麻疹、痒痒、発熱
* 血液	出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝 臓	黄疸、脂肪肝、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDHの上昇
腎 臓	血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	消化管潰瘍・出血、口内炎、腹痛、下痢、食欲不振、嘔気・嘔吐、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
* 皮膚	光線過敏症 ²⁾ 、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、痒痒、脱毛、結節、皮膚潰瘍
精神神経系	頭痛、眠気、目のかすみ、頸部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい
呼吸器	咳嗽、呼吸困難
生殖器	無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産

◇メトトレキサート通常療法及びM-VAC療法(つづき)

* その他 膀胱炎、倦怠感、耳下腺炎、結膜炎、低蛋白血症、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫

注4) 投与を中止すること。
注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

◇CMF療法

	副作用の頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注4)}			発熱	発疹、蕁麻疹、掻痒
* 血液				出血、低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		ALT(GPT)、AST(GOT)、LDHの上昇	AL-Pの上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓				血尿、BUN、クレアチニンの上昇、蛋白尿
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振	口内炎、下痢		消化管潰瘍・出血、腹痛、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
* 皮膚		脱毛		光線過敏症 ^{注5)} 、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、瘡瘍、結節、皮膚潰瘍
精神神経系				頭痛、眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、しびれ感、味覚異常、意識障害、めまい
呼吸器				咳嗽、呼吸困難
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
* その他		低蛋白血症	膀胱炎、倦怠感	耳下腺炎、結膜炎、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、胸部圧迫感、浮腫

注4) 投与を中止すること。
注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

	副作用の頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注4)}		発熱、発疹		蕁麻疹、掻痒
* 血液		出血		低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇		黄疸、脂肪肝、AL-Pの上昇、LDHの上昇
腎臓			BUN、クレアチニンの上昇	血尿、蛋白尿
消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐	口内炎、下痢、腹痛		消化管潰瘍・出血、メレナ、イレウス、舌炎、口唇腫脹
* 皮膚		脱毛		光線過敏症 ^{注5)} 、紅斑、色素沈着、色素脱出、皮下斑状出血、瘡瘍、結節、皮膚潰瘍
精神神経系		頭痛	意識障害、しびれ感	眠気、目のかすみ、項部緊張、背部痛、味覚異常、めまい
呼吸器			呼吸困難	咳嗽
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
* その他			倦怠感	膀胱炎、耳下腺炎、血清アルブミン減少、関節痛、結膜炎、低蛋白血症、動悸、胸部圧迫感、浮腫

注4) 投与を中止すること。
注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

◇メトトレキサート・フルオウラシル交代療法

	副作用の頻度			
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注4)}		発熱、発疹	痒痒	蕁麻疹
* 血液		出血		低ガンマグロブリン血症、好酸球増多、リンパ節腫脹
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-Pの上昇	LDHの上昇	黄疸、脂肪肝
腎臓		BUN、クレアチニンの上昇、血尿		蛋白尿
消化器	嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎	腹痛、イレウス、消化管潰瘍・出血	メレナ	舌炎、口唇腫脹
* 皮膚		脱毛、色素沈着		光線過敏症 ^{注5)} 、紅斑、色素脱出、皮下斑状出血、瘡瘍、結節、皮膚潰瘍
精神神経系		しびれ感、頭痛、味覚異常、眠気、意識障害	背部痛	目のかすみ、項部緊張、めまい
呼吸器		呼吸困難		咳嗽
生殖器				無精子症、卵巣機能不全、月経不全、流産
* その他		倦怠感、低蛋白血症	結膜炎、胸部圧迫感	膀胱炎、耳下腺炎、血清アルブミン減少、関節痛、動悸、浮腫

注4) 投与を中止すること。
注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいため、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
[催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験(マウス、ラット及びウサギ)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人には投与しないこと。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児(1歳未満)に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリメトプリム(スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤)を併用した場合、2水素葉酸還元酵素(dihydrofolate reductase: DHFR)を用いたメトトレキサート濃度の測定で見かけ上高値を呈することがあるので注意すること。

9. 投与上の注意

◇メトトレキサート・ロイコボリン救援療法

- (1) 療法開始前、療法中の注意
 - 1) 本療法前に臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等)は必ず実施すること。肝、腎、骨髄機能等がすべて正常又はこれに準ずることを確認し、本療法を開始すること。
 - 2) 尿を経時的にチェックしpH7.0以上に維持すること。尿が酸性側に傾くと、メトトレキサートの結晶が尿管に沈着するおそれがあるので、500mLの補液あたり17~34mEqの炭酸水素ナトリウム(7%メイロン20mL 1~2管/補液500mL)をメトトレキサート投与前日からロイコボリン救援投与終了まで継続投与すること。同時に十分な水分の補給(100~150mL/m²/時間)を行い、

メトトレキサートの尿への排泄を促すよう考慮し、全尿量のチェックを経時的（6時間ごと）に行うこと。

- 3) アセトゾラミドの投与を行うこと。
アセトゾラミドは利尿及び尿のアルカリ化作用を有するので、アセトゾラミド250～500mg/日をメトトレキサート投与前日からロイコボリンの救済投与終了まで経口又は静脈内投与すること。
- 4) 尿を酸性化する利尿剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること。

(2) 療法中、療法後の注意

- 1) 白血球・血小板数が著減した場合、白血球・血小板輸血等の適切な処置を行い、必要に応じて抗生物質の投与を考慮すること。
- 2) メトトレキサートの血中濃度を経時的に測定すること。
メトトレキサートの血中濃度の危険限界は24時間値で 1×10^{-3} モル濃度、48時間値で 1×10^{-4} モル濃度、72時間値で 1×10^{-5} モル濃度であるので危険限界以上の濃度の際はロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救済投与の延長等の処置を行うこと。
- 3) メトトレキサート投与48時間後の血中濃度値は副作用モニターの観点から重要な指標となるので、48時間後の血中濃度の測定は必ず実施すること。
- 4) 通常、ロイコボリン救済投与はメトトレキサート投与終了3時間後から開始し、72時間行うこと。しかし、72時間後もメトトレキサートの血中濃度が 1×10^{-7} モル濃度以上の場合には、血中濃度が 1×10^{-7} モル濃度未満になるまで十分な水分の補給、尿のアルカリ化及びロイコボリンの増量投与・ロイコボリン救済投与の延長等の処置を行うこと。
- 5) 激しい口内潰瘍、下痢、下血等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと（例えば、1日数回100mLの水にロイコボリン15mgを加えた液を含嗽させた後、そのまま内服させる試みが報告されている）。
- 6) メトトレキサートの高い血中濃度持続による重篤な骨髄抑制、肝・腎機能の著しい低下、持続する口内潰瘍、下痢、下血等の副作用があらわれた場合には大量のロイコボリン救済投与を実施すること。
- 7) メトトレキサート投与後4日目に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）を実施すること。なお、必要に応じ継続実施すること。

◇メトトレキサート・フルオウラシル交代療法

(1) 療法開始前、療法中の注意

- 1) 本療法前に臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査等）は必ず実施すること。肝・腎・骨髄機能等がすべて正常又はこれに準ずることを確認し、本療法を開始すること。
- 2) メトトレキサートによる腎障害の予防のため、500mLの補液あたり34mEq炭酸水素ナトリウム（7%メイロン20mL2管・補液500mL）をメトトレキサート投与開始時から2時間かけて投与するとともに利尿及び尿のアルカリ化作用を有するアセトゾラミド250mgをメトトレキサート投与前約30分、投与後約5時間に経口又は静脈内投与すること。
- 3) 尿を酸性化する利尿剤（例えば、フロセミド、エタクリン酸、チアジド系利尿剤等）の使用を避けること。

(2) 療法中、療法後の注意

- 1) 通常、メトトレキサート投与後24時間目よりロイコボリンとして1回15mgを6時間間隔で2～6回、経口、静注又は筋肉内投与する。
ロイコボリンの投与回数目安は次のとおりである。
腎機能の低下傾向などによるメトトレキサートの排泄遅延のおそれのある患者、又は一般状態の悪い患者（特に低栄養状態）では、投与回数を多くすることが望ましい（6回）。一般状態が良好で、かつ腎機能が正常な患者では、投与回数を少なくすることができる。
- 2) 本療法により重篤な骨髄抑制、肝・腎機能の著しい低下、強い食欲不振、悪心、嘔吐、口内潰瘍、下痢、下血等の副作用があらわれた場合には、ロイコボリンの増量投与・投与期間の延長などの処置を行うこと。
- 3) 嘔吐、激しい下痢のある患者には、ロイコボリン注射剤の投与を考慮すること。

10. 適用上の注意

(1) 投与時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。
なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(2) 調製方法

調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
なお、調製にあたっては細菌汚染に注意すること。

11. その他の注意

- (1) 本剤を長期使用した患者あるいは本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、悪性リンパ腫、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)等の二次発癌が発生したとの報告がある。
- * (2) 免疫機能が抑制された患者にワクチンを接種した場合、抗体反応の欠如が報告されている。
- (3) **メトトレキサート通常療法**
メトトレキサート通常療法で副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムをロイコボリンとして、通常、成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。あるいはロイコボリンとして、通常、成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。なお、過剰投与した場合には、投与した本剤と同量のロイコボリンを投与する。
- (4) **CMF療法、M-VAC療法**
CMF療法、M-VAC療法で本剤によると思われる副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリンカルシウムをロイコボリンとして、通常、成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。あるいはロイコボリンとして、通常、成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。なお、過剰投与した場合には、投与した本剤と同量のロイコボリンを投与する。

【薬物動態】

◇メトトレキサート通常療法

(参考)

腎機能が正常な悪性腫瘍患者延べ98例にメトトレキサートの5、10、25、50mgを単回静脈内投与した。投与後のメトトレキサートの血中濃度は、投与1～2時間後をピークに徐々に減少し、投与24時間後で、いずれの投与量でも 5.5×10^{-4} mol/L以下になった。また、同時に測定した尿中排泄率は、投与後4時間で平均65%、24時間で平均90%あるいはそれ以上であった(米国)。⁴⁾

◇メトトレキサート・ロイコボリン救済療法

(参考)

肝・腎機能、骨髄機能の正常な骨肉腫患者27例にアドリアマイシン、ビンクリスチン及びメトトレキサート・ロイコボリン救済療法を施行した。メトトレキサートの投与量は100、150、200、250、300mg/kgあるいは350mg/kgで、いずれも6時間以内の点滴静注を行った。この時のメトトレキサート全投与量(180回)における平均血中濃度は、6時間後は 1×10^{-6} mol/L以上を示し、72時間後に 1×10^{-7} mol/L以下を示した。また、メトトレキサート投与量と血中濃度の関係については、投与後6、24、48時間後の血中濃度は投与量に依存して増加するが、72時間後の血中濃度は投与量に関係なく、 1×10^{-7} mol/L以下を示した。⁵⁾

小児の急性白血病及び悪性リンパ腫等の患者に対してメトトレキサート・ロイコボリン救済療法を施行し、延べ284例の血清中メトトレキサート濃度と延べ43例の髄液中濃度を測定した。メトトレキサートの投与量は25～100mg/kgで、これを6時間かけて点滴静注したとき、投与開始6時間後の血清中濃度は $1.47 \sim 2.54 \times 10^{-4}$ mol/Lであり、以後24時間後で $1.24 \sim 8.60 \times 10^{-6}$ mol/L、48時間以後は 1×10^{-7} mol/Lのレベルまで低下した。また、髄液中濃度は、投与開始6時間後において $25 \sim 50$ mg/kg投与群では 8.15×10^{-7} mol/L、 $75 \sim 100$ mg/kg群で 2.73×10^{-6} mol/Lを示し、24時間後はそれぞれ、 4.59×10^{-7} mol/L、 5.47×10^{-7} mol/Lであった。以後漸減し、72時間後にはいずれも 1×10^{-7} mol/L以下に低下した。⁶⁾

小児悪性腫瘍患者24例にメトトレキサート・ロイコボリン救済療法としてメトトレキサートの750～9000mg/m²を6時間点滴静注したときの血清中濃度を測定した。投与量750～1500mg/m²群(延べ98回)の投与開始24、48、72時間後のメトトレキサート血清中濃度は、それぞれ 1.47×10^{-4}

mol/L, 1.92×10^{-7} mol/L, 1.26×10^{-7} mol/L, 投与量 2250~3000mg/m²群(延べ68回)ではそれぞれ 1.37×10^{-4} mol/L, 1.95×10^{-7} mol/L, 1.08×10^{-7} mol/L, 投与量 9000mg/m²群(延べ13回)ではそれぞれ 1.52×10^{-4} mol/L, 1.54×10^{-4} mol/L, 0.97×10^{-7} mol/Lであった。¹⁾

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法 (参考)

胃癌患者 2 例にメトトレキサート・フルオロウラシル交代療法を施行し、血清中メトトレキサート濃度を測定した。投与量はメトトレキサート 100mg/m²、フルオロウラシル 800mg/m²として、メトトレキサート静注 1 時間後にフルオロウラシルを 1 時間かけ点滴静注したとき、メトトレキサートは投与 15 分後に平均最高血清中濃度 3.3×10^{-3} mol/L となり、以後漸減し、投与 24 時間後には血中から消失した。⁹⁾

【臨床成績】

◇メトトレキサート通常療法

白血病：急性白血病、特に小児の急性白血病の寛解維持療法において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により有用性が認められている。また、本剤に感受性の髄膜白血病に髄腔内単独投与又は放射線頭蓋照射との組合せにより、有用性が認められている。¹⁰⁾
絨毛性疾患：非転移性のみならず、転移性の絨毛性疾患に有用性が認められている。^{11,12)}

◇CMF療法

国内延べ26施設で完全例61例について行われた臨床試験成績の概要は、以下のとおりである。
進行・再発乳癌の患者に対し、通常、シクロホスファミドを連日14日間65mg/m²経口投与し、メトトレキサート及びフルオロウラシルはいずれも第1日目及び第8日目にそれぞれ40mg/m²、500mg/m²静脈内投与する。
これを1クールとして4週ごとに繰り返したときの奏効率は36.1% (有効以上22例)である。¹³⁾
(進行・再発乳癌患者における臨床効果の判定基準による)

◇メトトレキサート・ロイコボリン救療療法

多施設共同研究による臨床試験成績の概要は以下のとおりである。
肉腫：肺転移を有する肉腫35例(骨肉腫23例、その他の骨・軟部肉腫12例)において、肺転移の50%以上の縮小を指標として算出した有効率は20% (7例)である。特に、骨肉腫、肺転移の3例には、本療法により、転移の完全消失が認められている。¹⁴⁾

急性白血病：他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の急性白血病10例に対する有効率は70% (10例中完全寛解2例、不完全寛解5例)である。

また、睾丸浸潤を来した急性白血病3例に対する有効率は67% (3例中、完全寛解1例、不完全寛解1例)である。¹⁵⁾

悪性リンパ腫：他剤に無効でかつ中枢神経系浸潤の悪性リンパ腫6例に対する有効率は17% (6例中、完全寛解1例)である。¹⁶⁾

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

国内延べ24施設で完全例37例について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

胃癌の患者に対し、メトトレキサート 100mg/m² (静注) 投与後 1~3 時間後にフルオロウラシル 600mg/m² (静注又は 1 時間以内点滴静注) 投与するスケジュールを毎週繰り返したときの奏効率は、40.5% (有効以上15例) である。¹⁷⁾

(固形がん化学療法直接効果判定基準による)

また、フルオロウラシル単独投与との比較試験の結果、有用性が認められている。¹⁷⁾

【薬効薬理】

メトトレキサートは、葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元させる酵素 dihydrofolate reductase (DHFR) の働きを阻止し、チミジル酸合成及びプリン合成系を阻害して、細胞増殖を抑制する。¹⁸⁻²⁰⁾

◇メトトレキサート通常療法

正常細胞や感受性の高い癌細胞には、能動的に取り込まれ、殺細胞作用を示す。¹⁸⁾

◇CMF療法

各種抗癌剤の抗腫瘍効果をSRC法 (Subrenal capsule assay) で検討した結果、シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシルの3剤併用の腫瘍増殖抑制率は、各単剤の腫瘍増殖抑制率を上回り68%まで上昇すると予測される。²¹⁾

◇メトトレキサート・ロイコボリン救療療法

ある種の癌細胞 (骨肉腫細胞等) では能動的に取り込む機構が欠落しているため、大量のメトトレキサート投与により受動的に取り込まれ、一定時間後にメトトレキサートの解毒剤である

ロイコボリンを投与し、能動的にロイコボリンを取り込むことのできる正常細胞を救療する。^{18,20)}

◇メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法

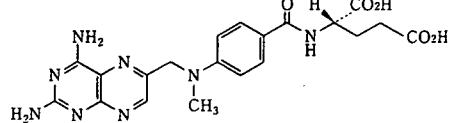
フルオロウラシルは、生体内で活性代謝物となり、DNAの合成阻害又はRNAの機能障害を起こし、抗腫瘍活性を発揮する。メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法においては、前投与されたメトトレキサートのプリン合成阻害作用により増加した細胞内のPRPP (phosphoribosyl pyrophosphate) がフルオロウラシルの代謝を促進し、抗腫瘍効果を増強させると考えられている。²²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】*

一般名：メトトレキサート (Methotrexate) [JAN]

**化学名：N-[4-[(2,4-Diaminopteridin-6-ylmethyl) (methyl) amino]benzoyl]-L-glutamic acid

構造式：



分子式：C₂₀H₂₂N₄O₅

分子量：454.44

性状：本品は黄褐色の結晶性の粉末である。本品はピリジンに溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品は希水酸化ナトリウム試液又は希炭酸ナトリウム試液に溶ける。
本品は光によって徐々に変化する。

【承認条件】

◇CMF療法

本剤の臨床的有用性を確認するため、市販後調査として、進行・再発乳癌に対するCMF療法及び乳癌の術後補助療法におけるCMF療法と他の適当な癌化学療法との比較臨床試験を行い、その結果を報告すること。

【包装】

[バイアル] 50mg×1

【主要文献及び文献請求先】**

〈主要文献〉

- 1) ワイス株式会社集計 (CMF療法副作用集計)
- 2) ワイス株式会社集計 (メトトレキサート・ロイコボリン救療療法副作用集計)
- 3) ワイス株式会社集計 (メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法副作用集計)
- 4) Zurek, W. Z., et al.: Surg. Gynec. Obstet., 126: 331 (1968)
- 5) 高田 典彦, 他: 癌と化学療法, 7 (6): 994 (1980)
- 6) 藤本 孟男, 他: 癌と化学療法, 6 (補): 279 (1979)
- 7) 佐々木邦明, 他: 日癌誌, 14 (6): 988 (1979)
- 8) 赤沢 修吾, 他: 癌と化学療法, 12 (1): 91 (1985)
- 9) 伊勢 泰: 内科, 50 (5): 823 (1982)
- 10) 藤本 孟男: 癌と化学療法, 8 (12): 1849 (1981)
- 11) 可世木成明, 他: 産婦人科の実際, 31 (7): 1213 (1982)
- 12) 高見沢裕吉, 他: 産婦人科の治療, 45 (2): 193 (1982)
- 13) 野村 雅夫, 他: 癌と化学療法, 21 (12): 1949 (1994)
- 14) 福岡 久後, 他: 癌と化学療法, 7 (9): 1641 (1980)
- 15) 木村福代二, 他: 癌と化学療法, 9 (3): 421 (1982)
- 16) 村上 稔, 他: 癌と化学療法, 14 (8): 2482 (1987)
- 17) 佐々木常雄, 他: 癌と化学療法, 16 (8): PART-I 2545 (1989)
- 18) Bleyer, W. A.: Cancer, 41: 36 (1978)
- 19) Djerassi, L. et al.: Clin. Pediatr., 5: 502 (1966)
- 20) Jaffe, N. et al.: Cancer, 31: 1367 (1973)
- 21) Bogden, A. E., et al.: Cancer, 48: 10 (1981)
- 22) Cadman, E., et al.: Science, 205 (14): 1135 (1979)

**〈文献請求先〉

ワイス株式会社
ワイスくすりの情報室
〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号
TEL 03-5759-8720

**製造販売元 ワイス株式会社 販売 武田薬品工業株式会社
東京都品川区大崎一丁目2番2号 大阪市中央区東船場四丁目1番1号

KT16-1

※2007年7月改訂(第14版)
 ※2007年2月改訂

日本標準商品分類番号
 8 7 3 3 9 9

貯法 (注射液) 凍結を避け、10℃以下に保存 (シリンジ) 遮光下、凍結を避け、10℃以下に保存
使用期限 包装に表示の期限内に使用すること
注意事項 (シリンジ) 取扱上の注意の項参照

G-C S F 製剤
 指定医薬品
 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

グラン®注射液75 **グラン®シリンジ75**
グラン®注射液150 **グラン®シリンジ150**
グラン®注射液M300 **グラン®シリンジM300**
 GRAN® INJECTION GRAN® SYRINGE
 フィルグラスチム(遺伝子組換え)

	注射液 75	注射液 150	注射液 M300
承認番号	20300 AMZ00751	20300 AMZ00752	21200 AMZ00154
薬価収載	1991年11月	1991年11月	2000年5月
販売開始	1991年12月	1991年12月	2000年6月
再審査結果	2006年12月	2006年12月	2006年12月
効能追加	2000年3月	2000年3月	-
	シリンジ 75	シリンジ 150	シリンジ M300
承認番号	21400 AMZ00187	21400 AMZ00188	21400 AMZ00189
薬価収載	2002年6月	2002年6月	2002年6月
販売開始	2002年8月	2002年8月	2002年8月
再審査結果	2006年12月	2006年12月	2006年12月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
 (1)本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
 (2)骨髄中の芽球が十分減少していない骨髄性白血病の患者及び末梢血液中に骨髄芽球の認められる骨髄性白血病の患者
 [芽球が増加することがある]

【組成・性状】
 グラン注射液は1アンプル中に、グランシリンジは1シリンジ中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状
	有効成分	添加物			
グラン注射液75 (0.3mL中)	グラン [フィルグラスチム (遺伝子組換え)と して]	75µg	ポリソルベート80 0.012mg D-マンニトール 15mg pH調節剤	3.7~4.3	約1 (生理食塩液対比) 本品は無色澄明の液である。
グランシリンジ75 (0.3mL中)		150µg	ポリソルベート80 0.024mg D-マンニトール 30mg pH調節剤		
グラン注射液150 (0.6mL中)					
グランシリンジ150 (0.6mL中)					
グラン注射液M300 (0.7mL中)					
グランシリンジM300 (0.7mL中)					

【効能又は効果、用法及び用量】

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞の末梢血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム(遺伝子組換え)単独投与による動員	成人・小児 通常、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400µg/m ² を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与開始後4~6日目に施行する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与による動員	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400µg/m ² を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が50,000/mm³以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が75,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム(遺伝子組換え)300µg/m ² を1日1回点滴静注する。
	なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。	
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200µg/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100µg/m ² を1日1回皮下投与する。
		ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm ³ に達した場合は投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

◎登録商標

【効能又は効果、用法及び用量】

効能・効果	用法・用量	
がん化学療法による好中球減少症	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了後(翌日以降)から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μ g/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100 μ g/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。
	その他のがん腫	成人・小児 通常、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱(原則として38℃以上)あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μ g/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100 μ g/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。また、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱(原則として38℃以上)あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μ g/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム(遺伝子組換え)100 μ g/m ² を1日1回静脈内投与(点滴静注を含む)する。
なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。		
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200 μ g/m ² を1日1回点滴静注する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)200 μ g/m ² を1日1回点滴静注する。
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)100 μ g/m ² を1日1回点滴静注する。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回点滴静注する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)400 μ g/m ² を1日1回点滴静注する。
先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μ g/m ² を1日1回皮下投与する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム(遺伝子組換え)50 μ g/m ² を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止する。

ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が3,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

ただし、好中球数が5,000/mm³以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- がん化学療法による好中球減少症
- 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。
 - その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。
 - 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - アレルギー素因のある患者
- 重要な基本的注意
 - 全ての効能・効果に対する注意
 - 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球(白血球)が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。
 - アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。

- 本剤投与により骨痛、腰痛等が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。また、末梢血幹細胞の動員ドナー(ドナー)では本剤投与により骨痛、腰痛等が高頻度に起こることから非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。
- 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意
 - ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。また、末梢血幹細胞の採取に伴い全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。
 - ドナーへの本剤の使用に際してはドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代替者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから科学的データを収集中であることを十分に説明し同意を得てから使用すること。
 - ドナーに対する本剤の使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
 - ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシビエントへの感染を避けるため、事前にHBs抗原、HBc抗体、HCV

- 抗体、HIV-1、-2、HTLV-I 抗体及び梅毒血清学的検査を行い、何れも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。
- 5) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「(1) 重大な副作用」5) 脾破裂の項参照）。
 - 6) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後5,000~10,000/mm³以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。
 - 7) 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が見られることがあるので十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
 - 8) 末梢血幹細胞採取終了1~2週後に白血球(好中球)減少が見られることがあるので十分注意すること。
- (3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意
- 1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前24時間以内及び投与終了後24時間以内の本剤の投与は避けること。
 - 2) 急性骨髄性白血病患者(がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合)では本剤の使用に先立ち、採取細胞について *in vitro* 試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。
- (4) HIV 感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意
ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者に対しては、投与期間は2週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも6週間を限度とする(本剤を6週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない)。投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること(顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある)。また、本剤を1週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤投与によりHIVが増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。
- (5) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意
骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について *in vitro* で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。
3. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む)
末梢血幹細胞の動員ドナー
- 51例中全例に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は腰痛24件(47.1%)、頭痛10件(19.6%)、関節痛8件(15.7%)、発熱6件(11.8%)等であった。主な臨床検査値異常変動はLDH上昇44件(86.3%)、Al-P上昇35件(68.6%)、白血球減少・好中球減少15件(29.4%)、尿酸上昇12件(23.5%)、血小板減少7件(13.7%)、CRP上昇6件(11.8%)等であった。[グラン注射液効能追加時]
- ※好中球減少症の対象患者
延べ7,175例中935例(13.0%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は骨痛(胸部、腰部、骨盤部等)124件(1.7%)、発熱117件(1.6%)、腰痛108件(1.5%)、肝機能異常40件(0.6%)等であった。主な臨床検査値異常変動はLDH上昇348件(4.9%)、Al-P上昇264件(3.7%)、ALT(GPT)上昇89件(1.2%)、AST(GOT)上昇68件(0.9%)、CRP上昇45件(0.6%)等であった。[再審査終了時]
- (1) 重大な副作用
- 1) ショック(頻度不明) ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 間質性肺炎(頻度不明) 間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 3) 急性呼吸窮迫症候群(頻度不明) 急性呼吸窮迫症候群が

- 発現することがあるので観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。
- 4) 芽球の増加(頻度不明) 急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。
 - 5) 脾破裂(頻度不明) 造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

※(2) その他の副作用

*頻度 5%以上

	副作用の頻度		
	5%以上又は頻度不明	1~5%未満	1%未満
皮膚	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群等)		発疹、発赤
筋・骨格		骨痛、腰痛	胸痛、関節痛
消化器			悪心・嘔吐
肝臓		ALT(GPT)上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇
血液	血小板減少		
その他	LDH上昇*、脾腫、浮腫	発熱、Al-P上昇	頭痛、倦怠感、動悸、尿酸上昇、血清クレアチニン上昇、CRP上昇

4. 高齢者への投与
用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること[高齢者では、一般に生理機能(造血機能、肝機能、腎機能等)が低下している]。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。
6. 小児等への投与
(1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望ましい(使用経験が少ない)。
(2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
7. 適用上の注意
(注射液)
(1) アンブルカット時: 本剤はワンポイントカット(イーザーカット)アンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。
(2) 調製時: 点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
(3) 投与時: 静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。
(シリンジ)
(1) グランシリンジ製剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
(2) 調製時: 点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
(3) 投与時: 静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。
(4) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。
(2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常がみられたとの報告がある。
(3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。
(4) 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。
(5) 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある。
(6) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対しin vitroあるいはin vivoで増殖促進傾向を示したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁻⁴⁾

健康成人男子に本剤1.0µg/kgを単回点滴静注又は皮下投与したときの血漿中濃度の推移は、次のとおりであった。点滴静注(30分)後の消失半減期は1.40時間、AUCは21.6ng・hr/mLであった。皮下投与後の消失半減期は2.15時間、AUCは11.7ng・hr/mL、バイオアベイラビリティは0.54であった。また、6日間連日点滴静注又は皮下投与における投与初日と6日目における血漿中濃度の推移に著明な差を認めず、蓄積性は認められなかった。

2. 尿中排泄^{1,3)}

健康成人男子に本剤3.0µg/kgを点滴静注又は本剤1.0µg/kgを皮下投与し、24時間後までの尿中濃度を測定した結果、すべて測定限界以下であった。

【臨床成績】

1. 造血幹細胞の末梢血中への動員

末梢血幹細胞の動員ドナーに本剤を皮下投与した場合、国内一般試験ではドナー体重あたりCD34+細胞数(3×10⁶/kg以上)採取可能なドナーは85.7%(6/7)、海外無作為比較試験(投与量10µg/kg)では患者体重あたりCD34+細胞数(3×10⁶/kg以上)採取可能なドナーは88.0%(88/100)であった。また、自家末梢血幹細胞の動員患者の場合、乳癌を対象とした国内一般試験での本剤単独及びがん化学療法剤との併用によるCD34+細胞数(2×10⁶/kg以上)採取可能な患者は、それぞれ57.1%(4/7)、100%(6/6)であった。(麒麟堂酒社内資料)

2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進

(1) 末梢血幹細胞移植

同種末梢血幹細胞移植では急性白血病を対象とした海外無作為比較試験(投与量5µg/kg、皮下投与)、また、自家末梢血幹細胞移植では乳癌を対象とした国内一般試験及び悪性リンパ腫を対象とした海外無作為比較試験(投与量5µg/kg、皮下投与又は点滴静注)にて末梢血幹細胞移植後の好中球数の増加促進効果が認められた。同種及び自家末梢血幹細胞移植時の好中球数(≥500/mm³)の回復日数の中央値は、それぞれ13日、9-11日であった。(麒麟堂酒社内資料)

(2) 骨髄移植⁵⁾

同種同系骨髄移植患者を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験の結果、本剤を点滴静注した投与群は、プラセボ投与群に比して有意な好中球数の増加促進効果が認められ、その有効率は本剤投与群78.1%(25/32)、プラセボ投与群35.3%(12/34)であった。また、自家骨髄移植患者を対象にした一般臨床試験においても同様に好中球数の増加促進を認め、その有効率は90.6%(29/32)であった。

3. がん化学療法による好中球減少症⁶⁻¹¹⁾

悪性リンパ腫患者を対象にプラセボを対照薬とした二重盲検比較試験の結果、本剤の皮下投与群は、プラセボ投与群に比して有意な好中球数の回復促進効果が認められ、その有効率は本剤投与群89.3%(25/28)、プラセボ投与群13.8%(4/29)であった。乳癌患者を対象にアデニンを対照薬とした二重盲検比較試験の結果、本剤の皮下投与群は、アデニン投与群に比して有意な好中球数の回復促進効果が認められ、その有効率は本剤投与群93.1%(27/29)、アデニン投与群14.3%(4/28)であった。急性白血病患者を対象とした非盲検比較試験の結果、本剤を点滴静注した投与群は、非投与群に比して有意な好中球数増加効果及び感染症発生の減少が認められた。

4. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症^{10,11)}

一般臨床試験の結果、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は88.5%(31/35)であった。

5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症¹²⁾

一般臨床試験の結果、骨髄異形成症候群2例に対して漸増法により本剤50~400µg/m²(通常100µg/m²)を点滴静注した結果、20例に好中球数の増加効果及び17例中6例に骨髄所見の改善が認められた。

6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症¹³⁾

一般臨床試験の結果、漸増法により本剤100~1,200µg/m²(通常400µg/m²)を点滴静注した場合、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は67.6%(23/34)であった。

7. 先天性・特異性好中球減少症¹⁴⁾

一般臨床試験の結果、本剤25~200µg/m²(通常50µg/m²)を皮下投与した場合、好中球数の増加効果が認められ、その有効率は78.0%(32/41)であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用¹⁵⁻²⁰⁾

(1) 好中球数増加作用

1) 好中球前駆細胞の分化・増殖促進作用、成熟好中球の骨髄からの放出作用 in vitroコロニー形成試験において、マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養するとき、本剤は好中球前駆細胞の分化・増殖作用を有する。また、シクロホスファミド投与による好中球減少マウスに本剤を投与するとき、末梢血好中球数の減少は防止され、骨髄中では骨髄芽球から成熟好中球まで順を追って有意な増加が認められた。

ラットに本剤を投与するとき骨髄中の成熟好中球の末梢血への放出促進効果が推測される。

2) 造血幹細胞の末梢血中への動員

正常及び抗癌剤投与マウスに本剤を投与するとき末梢血中のCFU-GM、BFU-E、CFU-Mk及びCFU-Mixの増加が認められた。(麒麟堂酒社内資料)

3) 好中球減少動物モデルでの薬理作用

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた好中球減少動物モデル(抗癌剤投与、造血幹細胞移植、遺伝性好中球減少症)において、好中球数の増加効果が認められた。(麒麟堂酒社内資料)

(2) 好中球機能亢進作用

マウスを用いた in vitro 及び ex vivo 試験において、本剤投与により食食菌殺菌の亢進が認められた。ラットを用いた in vitro 及び ex vivo 試験において、本剤投与により好中球遊走能の亢進が認められた。(三共研究所)

また、健康人の末梢血好中球を本剤存在下で培養するとき、FMLP刺激によるスーパーオキシド産生亢進が認められた(in vitro)。悪性リンパ腫患者のがん化学療法施行後に本剤を投与するとき、単離した末梢血好中球において、FMLP刺激によるスーパーオキシド産生亢進が認められた(ex vivo)。

2. 作用機序²¹⁾

マウス骨髄細胞、ヒト好中球に対する受容体結合試験により、本剤は好中球前駆細胞から成熟好中球までの細胞に存在する受容体に特異的に結合し、好中球前駆細胞に対してはその分化・増殖を促進させ、成熟好中球に対してはその機能を亢進させると推察される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： フィルグラステム(遺伝子組換え)

filgrastim(genetical recombination)

本質： ヒト膀胱細胞由来の顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される175個のアミノ酸残基(C₆₆H₁₃₅₈N₂₂₃O₂₆₅)、分子量：18,798.88)からなる蛋白質

【取扱い上の注意】

(シリンジ)

- 1. プランジャーロッドの無罪な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2. できるだけ使用前までビロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【包装】

Table with 2 columns: Package name and quantity. Includes items like グラン注射液75, グラン注射液150, グラン注射液M300, グランシリンジ75, グランシリンジ150, グランシリンジM300.

【主要文献】

- 1) 東 純一ほか：臨床医薬 5(8), 1579(1989)
2) 東 純一ほか：臨床医薬 5(8), 1605(1989)
3) 東 純一ほか：臨床医薬 5(11), 2231(1989)
4) 東 純一ほか：臨床医薬 5(11), 2253(1989)
5) 正岡 徹ほか：今日の移植 3(3), 233(1990)
6) 正岡 徹ほか：今日の移植 3(2), 169(1990)
7) 小川一誠ほか：癌と化学療法 17(3), 365(1990)
8) 富永 健ほか：Biotherapy 8(12), 1503(1994)
9) 大野竜三ほか：医学のあゆみ 152(12), 789(1990)
10) 木村 哲ほか：エイズジャーナル 3(2), 213(1991)
11) 木村 哲ほか：感染症学雑誌 68(9), 1093(1994)
12) 外山圭助ほか：臨床血液 31(7), 937(1990)
13) 小島勢二ほか：臨床血液 31(7), 929(1990)
14) 今宿晋作ほか：日小血誌 4(5), 420(1990)
15) Kabaya, K.ほか：in vivo 8, 1033(1994)
16) Ulich, T.R.ほか：Am. J. Pathol. 133(3), 630(1988)
17) Lothrop, C.D.ほか：Blood 72(4), 1324(1988)
18) Gillio, A.P.ほか：Transplant. Proc. 19, 6(Suppl. 7), 153(1987)
19) Kitagawa, S.ほか：Biochem. Biophys. Res. Commun. 144(3), 1143(1987)
20) Ohsaka, A.ほか：Blood 74(8), 2743(1989)
21) Watanabe, M.ほか：Anal. Biochem. 195, 38(1991)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

キリンファーマ株式会社
お客様相談室
〒150-8011 東京都渋谷区神宮前 6-26-1
TEL 03-5485-6455

※※ 製造販売元

キリンファーマ株式会社
東京都渋谷区神宮前 6-26-1

※2007年6月改訂(第2版)
2006年3月作成

深在性真菌症治療剤
指定医薬品、処方せん医薬品^ロ

日本標準品分類番号
87629

ジフルカン®静注液50mg
ジフルカン®静注液100mg
ジフルカン®静注液200mg

Diffucan® Intravenous Solution 50mg・100mg・200mg
フルコナゾール静注液

貯法：室温保存
使用期限：3年(最終年月をラベル、外箱に記載)
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

	50 mg	100 mg	200 mg
承認番号	21800AMX10370	21800AMX10371	21800AMX10372
薬名収載	2006年6月		
販売開始	2006年7月	2006年9月	2006年9月
国際誕生	1988年3月		

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、シサプリド、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン〔相互作用〕(1)の項参照
- (2)本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕(1)の項参照

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアル中：

成分	販売名	ジフルカン静注液 50 mg	ジフルカン静注液 100 mg	ジフルカン静注液 200 mg
	容量	50 mL	50 mL	100 mL
有効成分		フルコナゾール 50 mg	フルコナゾール 100 mg	フルコナゾール 200 mg
添加物		等強化剤		

2. 性状

本剤は無色澄明のバイアル入りの水性注射液で、pH及び浸透圧は次のとおりである。

pH	5.0~7.0
浸透圧 [*]	約1

* 生理食塩液に対する比

【効能・効果】

カンジダ属、クリプトコッカス属及びアスペルギルス属による下気感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

【用法・用量】

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50~100 mgを1日1回静脈内に投与する。
クリプトコッカス症、アスペルギルス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50~200 mgを1日1回静脈内に投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400 mgまで増量できる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること(「薬物動態」6.の項参照)。〕
- (3)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (4)心疾患又は電解質異常のある患者〔心室頻拍(torsades de pointesを含む)、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある(「重大な副作用」9)の項参照)。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)腎障害のある患者に投与する場合は、投与前にクレアチニン・クリアランス試験を行い、投与量及び投与間隔に十分注意すること。〔「薬物動態」6.の項参照〕
- (2)本剤の投与に際しては適宜、血液検査、腎機能・肝機能検査、血中電解質検査等を行うことが望ましい。
- (3)本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、チトクロームP450 2C9、2C19及び3A4を阻害する^リ。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム(ハルシオン ^ロ 等)	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある ^リ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
シサプリド(アセナリン ^ロ 等)	QT延長、心室性不整脈(torsades de pointesを含む)等の報告がある。	
エルゴタミン(カフェルゴット ^ロ 等) ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット ^ロ 等)	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管収縮等の副作用を起すおそれがある。	

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	プロトンポンプ阻害剤の延長 ^リ 及び出血傾向(挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等)の報告がある。	本剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりワルファリンの血中濃度が上昇することがある。
タクロリムス水和物 ^リ 、シクロスポリン ^リ	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。 また、併用により腎障害の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇の報告がある ^リ 。	本剤はフェニトインの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりフェニトインの血中濃度が上昇することがある。
スルホニル尿素系血糖降下薬(クロルプロバミド、グリベンクラミド、トルブタミド等)	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある ^リ 。 また、併用により低血糖の報告がある。	本剤はスルホニル尿素系血糖降下薬の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、併用によりスルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度が上昇することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ¹¹⁾ 。	本剤はナテグリニドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりナテグリニドの血中濃度が上昇することがある。
リトナビル	リトナビルの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告がある。	本剤はリトナビルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりリトナビルの血中濃度が上昇することがある。
サキナビル	サキナビルの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告がある ¹¹⁾ 。	本剤はサキナビルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりサキナビルの血中濃度が上昇することがある。
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度上昇の報告がある ¹⁰⁾ 。	本剤はミダゾラムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりミダゾラムの血中濃度が上昇することがある。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬	エチニルエストラジオール ¹¹⁾ 、レボノルゲストレルの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある ¹²⁾ 。	本剤はジドブジンの代謝を阻害するので、ジドブジンの血中濃度が上昇することがある。
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある ¹³⁾ 。	リファンピシンは代謝酵素であるチトクロームP450を誘導する。その結果、本剤の肝代謝が増加すると考えられる。
ニフェジピン	ニフェジピンの血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある ¹⁴⁾ 。	本剤はニフェジピンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりニフェジピンの血中濃度が上昇することがある。
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む) を起こすことがある。
※フルバスタチン	フルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。 ¹⁵⁾	本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。
※セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤はセレコキシブの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりセレコキシブの血中濃度が上昇することがある。

4. 副作用¹⁶⁾

開発時及び承認後6年間(平成元年3月31日～平成7年3月30日)の調査(再審査終了時)において、2,473例中279例(11.28%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

副作用の主なもの、発熱(0.20%)、嘔気(0.16%)、食欲不振(0.16%)、発疹(0.12%)等であった。臨床検査値異常の主なもの、ALT(GPT)上昇(3.92%)、AST(GOT)上昇(3.68%)、Al-P上昇(2.55%)、BUN上昇(1.74%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(血管浮腫、顔面浮腫、瘧疹等)を起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと(自発報告のため頻度不明)。

- 2) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.04%)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと (Lyell症候群は自発報告のため頻度不明)。
- 3) 血液障害：無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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 (自発報告のため頻度不明)。
- 4) 急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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 (自発報告のため頻度不明)。
- 5) 肝障害：黄疸、肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、肝壊死、肝不全等の肝障害が報告されており、これらの症例のうち死亡に至った例も報告されている。これらの発症と1日投与量、治療期間、患者の性別・年齢との関連性は明らかではない。本剤による肝障害は通常、投与中止により回復している。投与にあたっては、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 (自発報告のため頻度不明)。
- 6) 意識障害：錯乱、見当識障害等の意識障害があらわれることがあるので、このような症状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 (自発報告のため頻度不明)。
- 7) 痙攣：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状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 (自発報告のため頻度不明)。
- 8) 高カリウム血症：高カ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投与を中止し、電解質補正等の適切な処置を行うこと (自発報告のため頻度不明)。
- 9) 心室頻拍、QT延長、不整脈：心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、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 (自発報告のため頻度不明)。
- 10) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと (自発報告のため頻度不明)。
- 11) 偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎 (初期症状：発熱、腹痛、頻回の下痢) 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し、適切な処置を行うこと (自発報告のため頻度不明)。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上又は頻度不明 ¹⁾	0.1~1%未満	0.1%未満
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇		黄疸
過 敏 症 ²⁾		発疹	
消 化 器	しゃっくり ³⁾ 、腹部不快感 ⁴⁾ 、消化不良 ⁵⁾ 、鼓腸放屁 ⁶⁾	嘔気、食欲不振	下痢、腹痛、嘔吐
精神・神経系	頭痛 ⁷⁾ 、手指のこわばり ⁸⁾ 、めまい ⁹⁾		
腎 臓	BUNの上昇	クレアチニンの上昇	乏尿
代 謝 異 常	高コレステロール血症 ¹⁰⁾ 、高トリグリセリド血症 ¹¹⁾ 、高血糖 ¹²⁾	低カリウム血症	
血 液		好酸球増多	好中球減少

	1%以上又は頻度不明 ^{*1}	0.1~1%未満	0.1%未満
その他	熱感 [†] 、血管痛 [†] 、味覚倒錯 [†]	発熱 [†]	浮腫、脱毛、倦怠感

*1：自発報告のため頻度不明。
*2：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」2.の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 催奇形性を疑う症例報告があるので^{13,14}、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
(2) 母乳中に移行することが認められているので¹⁵、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

7. 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（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

症状：

(1) 外国の癌患者での過量投与（フルコナゾール1200~2000 mg/日、経口投与）の症例報告では、フルコナゾール1600 mg/日投与例において、肝機能検査値上昇がみられた。
また、2000 mg/日投与例において、中枢神経系障害（錯乱、嗜眠、見当識障害、不眠、悪夢、幻覚）、多形性紅斑、悪心・嘔吐、肝機能検査値上昇等がみられたとの報告がある¹⁶。
(2) フルコナゾール8200 mg経口摂取後、幻覚、妄想行動の症状があらわれ、48時間の経過観察が行われた結果、症状は回復したとの報告がある（自殺企図例）。

処置：

(1)、(2)とも対症療法を行う。フルコナゾールは、大部分が腎から排泄される。3時間の血液透析により、約50%が血清より除去される。

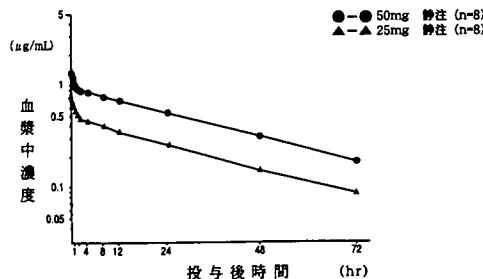
9. 適用上の注意

(1) 調製時：本剤は生理食塩液に溶解してあるため、注射用アムホテリシンBと併用すると白濁を生ずるので混注を避けること。
(2) 投与速度：静注する場合は、1分間に10 mLを超えない速度で投与することが望ましい。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に本剤25 mg又は50 mgを単回静脈内投与した場合、血漿中濃度は用量に比例し、それぞれ0.76 µg/mL、1.33 µg/mLであり（投与後6分の値）、血漿中濃度半減期はいずれの用量でも約30時間であった¹⁷。また、Mesuraら¹⁸は健康成人に本剤25 mg又は50 mgを1日1回7日間静脈内投与したときの血漿中濃度は、初回投与時の約2倍であったと報告している（参考）。



2. 尿中排泄

本剤25 mg又は50 mgを健康成人に単回静脈内投与したとき、尿中フルコナゾール濃度は用量に対応して増加し、いずれの用量においても投与5日目までの未変化体の尿中排泄率は投与量のほぼ70%であった¹⁹。

3. 組織内移行

本剤の静脈内投与により患者の髄液中への良好な移行が認められた²⁰。Fouldsら²¹は、髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の52~62%であったと報告している（参考）。

4. 代謝

本剤100 mgをヒトに投与（経口）した場合、尿中代謝物として1、2、4-トリアゾールがわずかに認められた。投与量の約77%がフルコナゾール未変化体として尿中に排泄された²²。

5. 蛋白結合率

本剤のヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約10%であった²³。

6. 腎障害患者に対する用量調節の目安²⁴

腎障害患者に投与する場合は、下表に示すクレアチニン・クリアランス値を参考に用量を調節する。

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	用量の目安
> 50	通常用量
≤ 50 (透析患者を除く)	半量
透析患者	透析終了後に通常用量

【臨床成績】

1. 臨床効果^{25, 26-31)}

開発時の臨床試験ではフルコナゾールを各種深在性真菌症58例に静脈内投与し、著効、有効あわせて40例、有効率69.0%の優れた臨床効果が得られた。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	有効例/症例
カンジダ属	カンジダ血症	10/14
	カンジダ肺・気管支炎	11/13
	カンジダ尿症	5/6
	カンジダ食道・消化管炎	1/2
	その他	3/3
小計		30/38 (78.9%)
クリプトコッカス属	クリプトコッカス髄膜炎	2/3
	肺クリプトコッカス症	1/1
小計		3/4
アスペルギルス属	肺アスペルギルス症	1/4
	肺アスペルギローマ	4/10
小計		5/14 (35.7%)
その他の真菌感染症		2/2
合計		40/58 (69.0%)

(有効例=著効+有効)

2. 真菌学的効果^{25, 26-31)}

真菌学的効果は、45株中消失33株で、消失率は73.3%であった。Candida属では、C. albicans 83.3% (10/12)、C. parapsilosis 100% (5/5)、C. tropicalis 75.0% (3/4)、その他78.6% (11/14)で、Candida属全体の消失率は82.9% (29/35)であった。
Cryptococcus neoformans 3株では、減少2株、不変1株であった。
Aspergillus属は、A. fumigatus 4株、その他のAspergillus 2株で、消失率はいずれも50.0%であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1) フルコナゾールの抗真菌スペクトルは、カンジダ属、クリプトコッカス属、トリコスポロン属から糸状菌のアスペルギルス属にまで及んでいる³²。
(2) カンジダ属、クリプトコッカス属、アスペルギルス属等の各種病原真菌を用いたマウス感染防御実験において、フルコナゾールは従来のイミダゾール系抗真菌剤よりも強い効果を示した^{22, 33}。

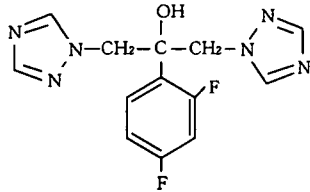
2. 作用機序

フルコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を抑制することにより抗真菌作用を示す。また、真菌の酵母型発育相及び菌糸型発育相のいずれに対しても発育抑制を示す。
フルコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない³⁴。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルコナゾール (fluconazole)
化学名：2,4-difluoro- α, α -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzyl alcohol
分子式：C₁₁H₁₂F₂N₄O
分子量：306.27
融点：137~141℃

構造式：



性状：フルコナゾールは、白色～微黄白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は苦い。メタノール、水酢酸又はエタノールに溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジクロルメタンにやや溶けにくく、水に溶けにくく、エーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

ジフルカン静注液50 mg：5 バイアル

ジフルカン静注液100 mg：5 バイアル

ジフルカン静注液200 mg：5 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料 [L20031001134]
- 2) 林 昌洋ほか：皮膚科の臨床 38(8 Suppl.36)：1171, 1996 [L19961111412]
- 3) Crussell-Porter, L. L. et al. : Arch Intern Med 153(1) : 102, 1993 [L19961009409]
- 4) Manez, R. et al. : Transplantation 57(10) : 1521, 1994 [L19961021403]
- 5) Lopez-Gil, J. A. : Ann Pharmacother 27(4) : 427, 1993 [L19961009411]
- 6) Howitt, K. M. et al. : Med J Aust 151(10) : 603, 1989 [L19961021407]
- 7) Fournier, J. P. et al. : Therapie 47(5) : 446, 1992 [L19961021205]
- 8) Niemi, M. et al. : Clin Pharmacol Ther 74(1) : 25, 2003 [L20030814021]
- 9) Koks, C. H. W. et al. : Br J Clin Pharmacol 51(8) : 631, 2001 [L20010723057]
- 10) Ahonen, J. et al. : Acta Anaesthesiol Scand 43(5) : 509, 1999 [L19990604002]

- 11) Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol 178(2) : 300, 1998 [L19980414012]
- 12) Sahai, J. et al. : J Infect Dis 169(5) : 1163, 1994 [L19961009112]
- 13) Coker, R. J. et al. : BMJ 301(6755) : 818, 1990 [L19970528033]
- 14) Kremens, B. et al. : Br J Clin Pharmacol 47(6) : 707, 1999 [L19990618007]
- ※※15) Kantola, T. et al. : Eur J Clin Pharmacol 56(3) : 225, 2000 [L20000808039]
- 16) 厚生省医薬安全局：医薬品研究 29(12) : 924, 1998 [L19990830005]
- 17) Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis 22(2) : 336, 1996 [L19961120106]
- 18) Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet 72(3) : 253, 1997 [L19971208052]
- 19) Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J 14(3) : 235, 1995 [L19970403009]
- 20) Anaissie, E. et al. : J Infect Dis 172(2) : 599, 1995 [L19961118316]
- 21) 柴 孝也ほか：Jpn J Antibiot 42(1) : 17, 1989 [L19961007208]
- 22) 社内資料 [L20031127299]
- 23) 池本 秀雄ほか：Jpn J Antibiot 42(1) : 63, 1989 [L19961008406]
- 24) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol 28(4) : 363, 1988 [L19961009215]
- 25) 社内資料 [L20031105193]
- 26) 社内資料 [L20031105195]
- 27) Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol 6(2) : 242, 1995 [L19961108515]
- 28) 丸田 孝郎ほか：Jpn J Antibiot 42(1) : 117, 1989 [L19970407037]
- 29) 外山 圭助ほか：Jpn J Antibiot 42(1) : 47, 1989 [L19961128204]
- 30) 李 永浩ほか：Jpn J Antibiot 42(1) : 138, 1989 [L19970407010]
- 31) 仁藤 博：Jpn J Antibiot 42(1) : 171, 1989 [L19961008201]
- 32) 山口 英世ほか：Jpn J Antibiot 42(1) : 1, 1989 [L19961008311]
- 33) 川崎 賢二ほか：Jpn J Antibiot 44(5) : 552, 1991 [L19961008303]
- 34) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother 19(5) : 663, 1987 [L19970407002]
- 35) 森田 達也ほか：真菌と真菌症 27(3) : 190, 1986 [L19970407003]

【文献請求先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 フリーダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053



【製造販売】
 ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
 003
 80155

** 2005 年 4 月改訂 (第 7 版, 薬事法改正に基づく改訂)
* 2005 年 2 月改訂

日本標準商品分類番号
873929

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示 (使用期間 3 年)

イホスファミド, シクロホスファミド 泌尿器系障害発現抑制剤
メスナ注射液

指定医薬品, 処方せん医薬品^{注1)}**

ウロミテキサン[®]注100mg ①

ウロミテキサン[®]注400mg ②

 シオノギ製薬

Uromitexan[®]

	①	②
承認番号	20600AMZ01447	20600AMZ01449
薬価収載	1994 年 12 月	1994 年 12 月
販売開始	1994 年 12 月	1994 年 12 月
再審査結果	2003 年 11 月	2003 年 11 月
効能追加	2003 年 10 月	2003 年 10 月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分又は他のチオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ウロミテキサン注 100mg	ウロミテキサン注 400mg
成分・含量	1 管 (1mL) 中 メスナ 100mg	1 管 (4mL) 中 メスナ 400mg
添加物	水酸化ナトリウム, 注射用水	水酸化ナトリウム, 注射用水

2. 性状

販売名	ウロミテキサン注 100mg	ウロミテキサン注 400mg
性状・剤形	無色澄明の液で, 特異なにおいがある。(注射剤)	無色澄明の液で, 特異なにおいがある。(注射剤)
pH	7.0 ~ 8.0	7.0 ~ 8.0
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約 4	約 4

【効能・効果】

イホスファミド投与又はシクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) 投与に伴う泌尿器系障害 (出血性膀胱炎, 排尿障害等) の発現抑制

【用法・用量】*

- イホスファミド投与
通常, メスナとして, イホスファミド 1 日量の 20% 相当量を 1 回量とし, 1 日 3 回 (イホスファミド投与時, 4 時間後, 8 時間後) 静脈内注射するが, メスナ 1 日量としてイホスファミド 1 日量の最大 100% 相当量まで投与することができる。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
- シクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) 投与
通常, 成人にはメスナとして, シクロホスファミド 1 日量の 40% 相当量を 1 回量とし, 1 日 3 回 (シクロホスファミド投与時, 4 時間後, 8 時間後) 30 分かけて点滴静注する。

【使用上の注意】*

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 重要な基本的注意
(1) 本剤は泌尿器系障害を発現させるイホスファミド又はシクロホスファミド投与の場合に限り使用すること。
(2) 本剤は必ず抗悪性腫瘍剤 (イホスファミドあるいはシクロホスファミド) と併用されること

スファミド等) と併用されるため, 緊急時に十分対応できる医療施設において, がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

また, 適応患者の選択にあたっては, 各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照して十分注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イホスファミド	併用により脳症があらわれることがあるので, 観察を十分に行うこと。	機序は不明

4. 副作用

第 1 相臨床試験 14 例中, 副作用は注射部位の刺激症状 (疼痛, 腫脹) が 1 例 (7%) に認められた。

イホスファミドとの併用における第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 223 例中, おそらく関連ありとされた副作用は, 中等度の頭痛 1 例 (0.4%) であった。これは一過性であった。再審査終了時における安全性評価対象例 1051 例中, 臨床検査値の異常変動を含む副作用は 63 例 (5.99%) に認められた。また, 急性白血球病等の造血幹細胞移植の前治療に用いられたシクロホスファミドとの併用における第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 65 例中, 悪心・嘔吐 3 例 (5%), AST (GOT) 上昇 1 例 (2%), ALT (GPT) 上昇 4 例 (6%) が認められた。これらはいずれも一過性であった。

(副作用の発現頻度は, 承認時及び効能・効果の追加承認時, 再審査終了時の成績に基づく。)

種類\頻度	0.1 ~ 2%未満	0.1%未満	頻度不明 ¹⁾
血液	白血球減少		
過敏症	発疹	そう痒, 紅斑	水疱, 蕁麻疹, 粘膜炎
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振	下痢, 味覚異常
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇		
精神神経系	頭痛		
筋・骨格	四肢疼痛		
投与部位	注射部疼痛, 注射部腫脹		
循環器			血圧低下, 頻脈
その他	倦怠感		脱力感, 浮腫, 発熱

注 1 : 文献又は外国の添付文書等に記載されている副作用

5. 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ため, イホスファミド又はシクロホスファミドの減量に応じて, 本剤を減量し投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物試験 (ラット) で本剤の胎児毒性及び催奇形性作用は認められない。しかし, 本剤はイホスファミド又はシクロホスファミドと併用され, イホスファミドあるいは

ウロミテキサ注 (2)

シクロホスファミドでは動物試験 (ラット) で催奇形性作用が報告されている。]

- (2) 本剤、イホスファミド又はシクロホスファミドの投与中は授乳を避けさせること。[動物試験 (ラット) で本剤及びイホスファミドの乳汁移行が認められ^{1), 2)}、ヒトにおけるシクロホスファミドの乳汁移行が報告されている³⁾。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

試験紙による尿中ケトン体検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

8. 適用上の注意

- (1) アンブルカット時：アンブルカット時に異物の混入を避けるため、アンブル首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) 調製時
 - 1) シスプラチンとの混注はシスプラチンの活性低下を来すので、配合しないこと。併用する場合はそれぞれ別経路で投与すること。
 - 2) 本剤は還元性であるので、塩酸ナイトロジェンマスタード -N- オキシド、カルボコン等の酸化性薬物と混合しないこと。
 - (3) 投与経路：静脈内注射又は点滴静注で使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子 4 例に 400mg を単回静脈内投与及び 1 回 400mg を 1 日 3 回 (4 時間ごと)、3 日間反復静脈内投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す^{4), 5)}。

(1) 単回投与

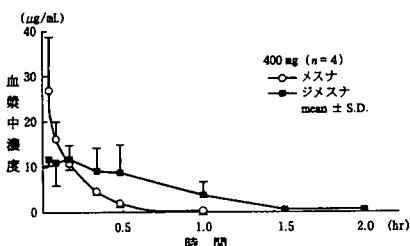


図 1 単回静脈内投与時の血漿中濃度

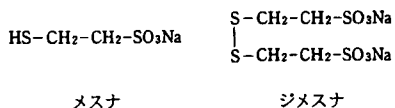
表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	AUC ₀₋₂ (µg · hr/mL)	T _{1/2} (min)	V (L)	CL (mL/min)
400	4	5.01 ± 0.21	12.3 ± 6.8	18.7 ± 11.3	1194 ± 267

V：分布容積 CL：トータルクリアランス

(測定法：比色定量法) (mean ± S.D.)

メスナは生体内で容易に酸化されて二量体であるジメスナを形成する。



メスナの血漿中濃度は速やかに消失し、投与 1 時間以降ではほぼ定量限界 (1 µg/mL) 以下になった。代謝物ジメスナは投与直後から検出され、約 20 分以降ではメスナより高濃度に推移したが、1.5 時間以降では定量限界以下となった。メスナの消失半減期は約 10 分と短く、メスナとしての腎排泄に加え、ジメスナへの二量化によるものと考えられる。

(2) 反復投与

メスナの消失半減期は約 10 分であり、メスナ、ジメスナ共に血漿中の蓄積は認められなかった。

2. 分布 (参考)

ラットに ¹⁴C- 標識メスナ 30mg/kg を単回静脈内投与したときの体内分布は、排泄経路にあたる腎臓、膀胱が最も高い濃度を示したが、他の組織ではいずれも血漿中濃度、全血中濃度より低かった。その中では動脈壁、皮膚、肺、肝臓の濃度は比較的高く、全血中濃度の約 1/2 程度であった。これらの組織内放射活性は時間と共に速やかに消失し、24 時間後に極めて低くなり、120 時間後には定量限界以下となった²⁾。

3. 代謝 (参考)

- (1) ラットに ¹⁴C- 標識メスナ 30mg/kg を単回静脈内投与した場合、5 分後の血漿中メスナ濃度は 45.60 µg/mL、ジメスナ濃度は 20.33 µg/mL であり、血漿中総放射活性に占める割合は、それぞれ約 62% 及び 28% に相当した。時間と共にメスナ、ジメスナ以外の未知の代謝物あるいは分解物の割合が増加し、メスナとジメスナの血漿中からの消失は速かった²⁾。

- (2) 代謝物の活性の有無
イホスファミド 68.1mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、ジメスナの同時投与により投与量に依存して抑制されるが、メスナの同時投与に比べてやや弱い⁶⁾。

4. 排泄

メスナの主要排泄経路は尿中排泄であり、単回投与時の 12 時間までにメスナ投与量の 82.5% がメスナ、ジメスナとして尿中に回収された。また、反復投与時の 72 時間累積尿中排泄率は 93.1% であった⁴⁾。

5. その他

血清蛋白結合率：限外ろ過法にて測定したヒト血清蛋白結合率は約 50% であった⁵⁾。

【臨床成績】

1. イホスファミドによる泌尿器系障害に対する臨床効果

イホスファミドによる泌尿器系障害に対する有効性、安全性及び有用性を評価する目的で、プラセボを対照とする二重盲検比較試験を実施した。

イホスファミドは 1 日 2g/m² (体表面積)、5 日間の連日点滴静注を行い、本剤はイホスファミドの 20% 相当量 (400mg/m²) を 1 日 3 回 (直後、4 時間後、8 時間後)、5 日間静注した。なお、両群共に 1 日 2L の輸液を併用した。

91 例の完全例 (メスナ群：45 例、プラセボ群：46 例) 中、メスナ群では中等度以上の排尿痛及び残尿感の発現が認められなかったのに対し、プラセボ群では各々 19.6% (9 例)、15.2% (7 例) の頻度で発現し、メスナ群の発現率は有意に低かった (排尿痛：p=0.0003, 残尿感：p=0.0009)。また、中等度以上の尿尿の発現率はメスナ群が 6.7% (3 例) であり、プラセボ群の 32.6% (15 例) よりも有意に低かった (p=0.0008)。有用度判定では、「有用である」としたものがメスナ群では 80.0% (36 例) であり、プラセボ群の 34.8% (16 例) に比べ有意に高かった (p < 0.0001)⁷⁾。

表 2 二重盲検比較試験における有用度

群	有用性評価対象例数	有用度判定 (例数)			有用例数 / 有用性評価対象例数	有用度 (%)	検定結果 ^{注 1)}
		有用	どちらともいえない	有用でない			
メスナ	45	36	5	4	36/45	80.0	z=-4.679 p < 0.0001
プラセボ	46	16	5	25	16/46	34.8	

注 1：Wilcoxon 順位和検定

- 2. シクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) による泌尿器系障害に対する臨床効果
急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び重症

ウロミテキサン注 (3)

再生不良性貧血の造血幹細胞移植の前治療におけるシクロホスファミド投与時の泌尿器系障害発現に対する本剤の有効性を検討した。シクロホスファミド投与による泌尿器系障害の発現抑制のために、シクロホスファミド 40%相当量の本剤を、1日3回(投与時、4時間後、8時間後)それぞれ30分かけて点滴静注した。なお、シクロホスファミド投与終了後24時間まで1日3~5Lの補液を施行した。

本剤の有効性評価対象61例中血尿に対する抑制効果では「血尿なし」又は「顕微鏡的血尿」症例は57例(93.4%)、排尿障害に対する抑制効果では「障害なし」又は「軽度障害あり」の症例は59例(96.7%)で、これらを合わせて判定した泌尿器系障害発現抑制の総合効果では有効57例(93.4%)であった。この成績は、従来報告されているメスナ併用時の泌尿器系障害(出血性膀胱炎)の非発現率70%に比べて有意に高かった(p値: near 0)。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) イホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果

イホスファミド 100mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、メスナの同時投与により投与量に依存して抑制され、10mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75mg/kg 以上の投与で完全に抑制された⁸⁾。

(2) シクロホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果

シクロホスファミド 100mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、メスナの同時投与により投与量に依存して抑制され、10mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75mg/kg 以上の投与で完全に抑制された⁹⁾。

2. 作用機序

ラットにおけるイホスファミド及びシクロホスファミドによる膀胱障害は、これらの尿中代謝物が膀胱粘膜と接触して発現する局所障害であり、血行を介する全身性の毒性ではない。この膀胱障害のメスナによる抑制機構としては、次の経路が推定されている^{10), 11)}。

- (1) イホスファミド及びシクロホスファミドの尿中代謝物アクロレインが膀胱障害を誘発するが、アクロレインの二重結合にメスナが付加し、無障害性の付加体を形成する。
 - (2) イホスファミド及びシクロホスファミドの抗腫瘍活性物質4-ヒドロキシ体がメスナと縮合して、無障害性のメスナ縮合体を形成することにより、アクロレインの生成が抑制される。
3. イホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (*in vivo*)
ラットの吉田肉腫、マウスの Ehrlich 癌、Sarcoma180 及び Lewis 肺癌等の実験腫瘍に対するイホスファミドの抗腫瘍作用は、イホスファミド投与量の 60 又は 200% 量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった^{12), 13)}。
4. シクロホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (*in vivo*)
ヌードマウス移植腫瘍株 LM-2-JCK (T 細胞リンパ腫)、Lu-99 (非小細胞肺癌) に対するシクロホスファミドの抗腫瘍作用は、シクロホスファミド投与量の 60 又は 200% 量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：メスナ (JAN)

Mesna

化学名：Sodium 2-mercaptoethanesulfonate

分子式：C₂H₅NaO₃S₂

分子量：164.18

UMX 9 DA

化学構造式：HSCH₂CH₂SO₃Na

性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末又は塊で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

吸湿性である。

分配係数：0 [pH7, 1- オクタノール / 緩衝液]

【包装】

ウロミテキサン注 100mg : 1mL10 管

ウロミテキサン注 400mg : 4mL10 管

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) 高市松夫ほか：基礎と臨床, 16(6), 3009(1982) [198201662]
- 2) 菅野浩一ほか：塩野義製薬研究所内報告 (1989) [198902156]
- 3) Duncan, J. H. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 24, 317(1973) [197300586]
- 4) 天野為之ほか：塩野義製薬研究所内報告 (1982) [198201891]
- 5) 尾熊隆嘉ほか：塩野義製薬研究所内報告 (1982) [198201892]
- 6) Brock, N. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 17(11), 1155 (1981) [198101585]
- 7) Fukuoka, M. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 117, 473 (1991) [199102640]
- 8) 村岡義博ほか：日薬理誌, 96, 73(1990) [199001885]
- 9) 磯和弘一ほか：塩野義製薬研究所内報告 (1996) [200301710]
- 10) Brock, N. et al. : Arzneimittel.-Forsch., 29(4), 659(1979) [197901028]
- 11) Manz, I. et al. : Biomed. Mass Spectrom., 12, 545(1985) [198503897]
- 12) 笠井久司ほか：塩野義製薬研究所内報告 (1983) [198302335]
- 13) 杉田憲治ほか：塩野義製薬研究所内報告 (1993) [199302141]
- 14) 前川隆司ほか：塩野義製薬研究所内報告 (1996) [200301742]

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX (06)6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ バクスター社提携

製造販売元**

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

Ⓞ：バクスター社登録商標