

**2006年10月改訂 (第5版)
*2006年7月改訂

貯 法：密封容器，5℃以下，禁凍結保存
使用期限：3年（外装容器に表示）

日本標準商品分類番号
8 7 2 5 9

切迫流・早産治療剤

劇 薬
指 定 医 薬 品
処 方 せ ん 医 薬 品 注 記

ウテメリン®注50mg
UTEMERIN®injection 50mg

**〔リトドリン塩酸塩注射液〕

承認番号	21600AMZ00266000
薬価収載	2004年7月
販売開始	2004年7月
再審査結果	1994年3月
効能追加	1994年3月

—禁忌（次の患者には投与しないこと）—

1. 強度の子宮出血，子癇前期破水例のうち子宮内感染を合併する症例，常位胎盤早期剝離，子宮内胎児死亡，その他妊娠の継続が危険と判断される患者〔妊娠継続が危険と判断される。〕
2. 重篤な甲状腺機能亢進症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
3. 重篤な高血圧症の患者〔過度の昇圧が起こるおそれがある。〕
4. 重篤な心疾患の患者〔心拍数増加等により症状が増悪するおそれがある。〕
5. 重篤な糖尿病の患者〔過度の血糖上昇が起こるおそれがある。また，糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることもある。〕
6. 重篤な肺高血圧症の患者〔肺水腫が起こるおそれがある。〕
7. 妊娠16週未満の妊婦（「重要な基本的注意」の項参照）
8. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

—組 成 ・ 性 状 —

販売名	ウテメリン注50mg
成分・含量 (1アンプル中)	日局リトドリン塩酸塩 50mg
添加物 (1アンプル中)	ピロ亜硫酸ナトリウム 5mg, 氷酢酸, 等張化剤, pH調整剤
色・剤形	無色澄明・注射剤
容 量	5 mL
p H	4.7~5.5
浸透圧比	約 1 (0.9%生理食塩液に対する比)

—効 能 ・ 効 果 —

緊急に治療を必要とする切迫流・早産

—用 法 ・ 用 量 —

通常，1アンプル（5 mL）を5%ブドウ糖注射液または10%マルトース注射液500 mLに希釈し，リトドリン塩酸塩として毎分50μgから点滴静注を開始し，子宮収縮抑制状況および母体心拍数などを観察しながら適宜増減する。子宮収縮の抑制後は症状を観察しながら漸次減量し，毎分50μg以下の速度を維持して収縮の再発が見られないことが確認された場合には投与を中止

すること。

通常，有効用量は毎分50~150μgである。なお，注入薬量は毎分200μgを越えないようにすること。

—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) 甲状腺機能亢進症の患者
- (2) 高血圧症の患者
- (3) 心疾患の患者
- (4) 糖尿病の患者，糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (5) 肺高血圧症の患者
（上記（1）-（5）は「禁忌」の項参照）
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) カリウム減少性利尿剤の投与を受けている患者〔過度の血清カリウム低下が起こるおそれがある。〕
- (8) 筋緊張性（強直性）ジストロフィー等の筋疾患又はその既往歴のある患者〔横紋筋融解症があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与によって，肺水腫があらわれることがあり，急性心不全の合併に至った例もあるので，呼吸困難，胸部圧迫感，頻脈等に十分注意し，肺水腫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，肺水腫は心疾患，妊娠中毒症の合併，多胎妊娠，副腎皮質ホルモン剤併用時等に発生しやすいとの報告があるので，これらの患者には，水分の過負荷を避け，十分な観察を行うこと。水分の過負荷を避けるには，薬剤濃度を上げて注入量を減らすことが効果的である。シリンジポンプを使用することにより，薬剤濃度を3 mg/mL（全50 mL中リトドリン塩酸塩 150 mg）まで上げることができる。この場合，注入速度 1 mL/hrで毎分50μgの初期注入薬量が得られ，水分の負荷は通常用法（液量 500 mL中リトドリン塩酸塩 50 mg）の1/30となる。
- (2) 本剤継続投与によって，白血球減少又は無顆粒球症があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うとともに観察を十分に行い，発熱，咽頭痛等の異常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。
なお，白血球減少及び無顆粒球症はほとんどが2-3週間以上の継続投与例において発現しているので，特に注意すること。

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること。

- (3) 本剤の投与対象は、入院治療など緊急を要する切迫流・早産患者である。子宮収縮、頸管の開大・展退、出血等の程度を総合的に判断して使用を決定すること。緊急状態を離脱した後は安全性を勘案しつつ使用し、不必要な投与は避けること。
- (4) 本剤は、妊娠35週以下又は推定胎児体重2500g未満の切迫流・早産に使用することが望ましい。
- (5) 本剤の臨床適用は切迫流・早産であるが、妊娠16週未満の症例に関する安全性及び有効性は確立していないので、投与しないこと（使用経験が少ない）。
- (6) 頸管の開大が5 cm以上の症例に関する安全性及び有効性は確立していない。
- (7) 子宮収縮の状態及び母体心拍数・血圧、胎児心拍数を含む心血管系への作用の監視を行いながら投与し、投与中に過度の心拍数増加（頻脈）、血圧低下があらわれた場合には、注入速度を遅らせ、減量するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 注入薬量毎分200μgを越えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (9) 本剤投与中、血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。投与前から口渇、多飲、多尿、頻尿等の糖尿病症状の有無や血糖値、尿糖、尿ケトン体等の観察を十分に行うこと。投与開始後に異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 胎児に頻脈、不整脈が起こることがある。また、新生児に可逆的な心室中隔壁の肥大、腸閉塞、頻脈、低血糖症、腎機能障害があらわれることがある。
- (11) 本剤投与直後に帝王切開術を行うと、循環動態の大きな変動により心不全があらわれることがある。休業期間をおくことが望ましいが、やむを得ず投与直後に帝王切開術を行う場合には、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。
- * (12) 本剤を硫酸マグネシウムの注射剤と併用する場合には、呼吸抑制及び循環器関連の副作用の増強（胸痛、心筋虚血）が報告されており、注意深く監視を行うこと（「相互作用」の項参照）。

3. 相互作用

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
副腎皮質ホルモン剤 リネバクソリンナトリウム 等	併用により肺水腫を発生することがあるとの報告がある。	体内の水分貯留傾向が促進される。
β-刺激剤	作用が増強されることがある。	相加的に作用が増強される。
β-遮断剤	作用が減弱されることがある。	β受容体において競合的に拮抗する。

* 硫酸マグネシウム (注射剤)	CK (CPK) 上昇があらわれることがある。	機序不明
	心筋虚血の発生が増加したとの報告がある。 ¹⁾	機序不明
	呼吸抑制作用の報告がある。	機序不明

4. 副作用

副作用集計の対象となった1800例中、330例(18.3%)、456件の副作用が認められた。主なものは心悸亢進（動悸）234件（13.0%）、頻脈49件（2.7%）、手指振戦31件（1.7%）、顔面潮紅27件（1.5%）、嘔気17件（0.9%）であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 肺水腫、心不全：肺水腫があらわれることがあり、急性心不全の合併に至った例もあるので、呼吸困難、胸部圧迫感、咳嗽、頻脈、低酸素血症等に十分注意し、肺水腫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、肺水腫に合併しない心不全があらわれることもあり、帝王切開術後に心不全に至った症例が報告されているので、帝王切開術後も十分観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少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。
- 3) ショック：ショック（蒼白、チアノーゼ、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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 不整脈：心室頻拍等の重篤な不整脈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。なお、多胎妊娠等の患者では、麻酔薬を投与した直後に重篤な不整脈から心停止に至った症例が報告されているので、本剤使用時あるいは、中止直後に麻酔を行う際には特に注意すること。
- 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝機能障害、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。
- 6) 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）、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、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、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。

- 8) 血清カリウム値の低下：血清カリウム値の低下があらわれることがある。
- 9) 胸水：胸水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。
- 10) 腸閉塞：新生児および母体に腸閉塞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、適切な処置を行うこと。
- 11) 新生児心室中隔壁の肥大：可逆的な新生児心室中隔壁の肥大があらわれることがある。
- 12) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス：血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。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。
- 13) 新生児低血糖：新生児に低血糖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、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上又は 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注1)}	動悸、頻脈、 上室性頻拍、 血圧の変動	顔面潮紅、息 苦しさ、胸痛	心電図異常 (ST-Tの異常)、 顔面疼痛
肝臓 ^{注2)}		肝機能障害 (AST(GOT), ALT(GPT) の上昇等)	
血液	血小板減少、 貧血		
精神 神経系		振戦、しびれ 感、頭痛、四 肢末梢熱感、 脱力感	発汗、眩暈
消化器	高アミラーゼ 血症を伴う唾 液腺腫脹、下 痢	嘔気、嘔吐、 便秘	
過敏症 ^{注3)}	多形滲出性紅 斑、腫脹	発疹、	
投与部位		血管痛、静脈炎	
その他	一過性の血糖 上昇、CK (C PK) 上昇、尿 糖の変動	発熱	冷汗
胎児・ 新生児	胎児不整脈、 新生児頻脈、 新生児低血糖 症、新生児腎 機能障害、新 生児呼吸障害 (多呼吸等)	胎児頻脈	

注1) このような症状があらわれた場合には注入速度を遅らせ、減量するなど適切な処置を行うこと。

注2) 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。

注3) 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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠16週未満の症例に関する安全性及び有効性は確立していないので、投与しないこと（使用経験が少ない）。
- (2) 出産直前に本剤を投与した場合には、出産直後の授乳を避けることが望ましい。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

6. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプ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) 希釈溶液として5%ブドウ糖注射液、10%マルトース注射液がある。電解質溶液の使用は肺水腫防止のため避けること。
- 3) 塩酸セフメノキシム、フロセミド、塩酸セフォチアム、セファロチンナトリウムとは配合変化を起こすので、混注しないこと。

(2) 投与時

薬剤投与中は、患者の心臓への負担軽減を図るため半側臥位又は側臥位とすることが望ましい。

7. その他の注意

早産児にみられる脳室内・周辺出血の発生頻度が、β-刺激剤を切迫早産に使用した症例において高かったという外国の報告がある。

— 薬 物 動 態 —²⁾

1. 血中濃度

本剤を健康成人5例に注入薬量100μg/分で1時間点滴静注した際の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

健康成人に1時間点滴静注(100μg/分)した際の薬物動態パラメータ

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
0.67	31.7	52.62	0.15及び4.66

2. 尿中排泄

本剤を健康成人に注入薬量100μg/分で1時間点滴静注した際、投与開始から48時間以内に投与量の50%が尿中に排泄され、そのほとんどは12時間以内に排泄された。

— 臨 床 成 績 —

国内で実施した切迫流・早産患者、総計566例の二重盲検比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 二重盲検比較試験により検討した結果、切迫流・早産患者に対する本剤の有用性が認められた。^{3~5)}
2. 切迫流・早産患者に対する有効率は83.3% (464/557)であった。^{3~21)}

— 薬 効 薬 理 —

1. 生体位子宮運動抑制作用^{22~25)}

妊娠後期のラット、ウサギ、ヒツジ及びアカゲザ

ルの自発性子宮運動ならびにPGF₂α, オキシトシンなどの薬物誘発子宮運動亢進反応をリトドリン塩酸塩は用量依存的に抑制した。

2. 摘出子宮運動抑制作用²²⁾

妊娠ラット摘出子宮筋の自発運動ならびにアセチルコリン, オキシトシン, PGF₂α, KCl及び電気刺激による誘発子宮収縮をリトドリン塩酸塩は濃度依存的に著明に抑制した。

3. 子宮筋への選択性²⁶⁾

ラット摘出妊娠子宮筋及びモルモット摘出右心房標本を用いた実験で, リトドリン塩酸塩は塩酸イソプロテレノール, 塩酸イソクスプリンに比し優れた子宮筋への選択性を示した。

4. 作用機序^{26, 27)}

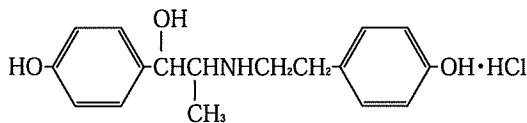
薬理学的な分析 (in vitro実験) より, リトドリン塩酸塩はβ-受容体に対する選択的な刺激効果に基づきc-AMP含量を増加させ, Ca⁺⁺の貯蔵部位への取り込みを促進して子宮運動抑制をきたすと考えられるとともに, 膜の過分極, 膜抵抗減少及びスパイク電位発生抑制をきたし, 子宮収縮抑制作用を発揮する。

— 有効成分に関する理化学的知見 —

一般名: リトドリン塩酸塩 (Ritodrine Hydrochloride)

**化学名: (1RS,2SR)-1-(4-Hydroxyphenyl)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]propan-1-ol monohydrochloride

構造式:



分子式: C₁₇H₂₁NO₃ · HCl

分子量: 323.81

**性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。本品は水, メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすい。本品は0.01mol/L塩酸試液に溶ける。本品の水溶液 (1→10) は旋光性を示さない。本品は光により徐々に淡黄色となる。

**融点: 約196℃ (分解)

— 包 装 —

ウテメリン注 50mg 10アンプル
50アンプル

- 1) Ferguson, J. E. II. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 148(2), 166, 1984.
- 2) 伊古美文雄: キッセイ薬品資料.
- 3) 坂元正一ほか: 医学のあゆみ, 133(8), 558, 1985.
- 4) 鈴木雅洲ほか: 医学のあゆみ, 131(4), 270, 1984.
- 5) 坂元正一ほか: 産科と婦人科, 58(11), 2263, 1991.
- 6) 坂元正一ほか: 周産期医学, 13(7), 1157, 1983.
- 7) 石川雅嗣ほか: 産婦人科の世界, 42(6), 573, 1990.
- 8) 佐藤郁夫ほか: 産婦人科の実際, 39(5), 791, 1990.
- 9) 成田喜代司ほか: 周産期医学, 20(7), 1125, 1990.
- 10) 綱脇 現ほか: 産婦人科の実際, 41(2), 209, 1992.
- 11) 藤本征一郎ほか: 臨床婦人科産科, 39(2), 129, 1985.
- 12) 竹内正七ほか: 産科と婦人科, 52(1), 133, 1985.
- 13) 高橋茂雄ほか: 診療と新薬, 22(1), 219, 1985.
- 14) 岩崎まり子ほか: 産科と婦人科, 52(2), 265, 1985.
- 15) 萩庭一元ほか: 産婦人科の世界, 37(1), 75, 1985.
- 16) 稲垣克久ほか: 周産期医学, 14(4), 679, 1984.
- 17) 馬島秀泰ほか: 周産期医学, 15(2), 383, 1985.
- 18) 永松幹一郎 : 診療と新薬, 21(12), 2603, 1984.
- 19) 内野直樹ほか: 周産期医学, 14(12), 1979, 1984.
- 20) 成田喜代司ほか: 産婦人科の世界, 37(1), 81, 1985.
- 21) 関場 香ほか: 産婦中四会誌, 33(2), 135, 1985.
- 22) 池田 滋ほか: Japan. J. Pharmacol., 35(3), 319, 1984.
- 23) 池田 滋ほか: 日本産科婦人科学会雑誌, 35(11), 1963, 1983.
- 24) 藤本征一郎ほか: Asia-Oceania. J. Obstet. Gynaecol., 9(3), 325, 1983.
- 25) 飯塚宏美ほか: 実中研・前臨床研究報, 9(1), 1, 1983.
- 26) 池田 滋ほか: Japan. J. Pharmacol., 36(4), 477, 1984.
- 27) 和泉秀隆ほか: Br. J. Pharmacol., 76(3), 463, 1982.

— 文 献 請 求 先 —

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号
TEL. 03-3279-2304

® 登録商標

製造販売元  キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

QUICKVUE[®] ADVANCE

pH and Amines TEST

For the Clinical Evaluation of Infectious Vaginitis

In Vitro Diagnostic(um)

CLIA Complexity: WAIVED

INTENDED USE:

The QuickVue Advance pH and Amines test contains two qualitative, colorimetric tests for use in the characterization of a vaginal fluid sample: (1) a pH test that differentiates vaginal fluid pH < pH 4.7 from vaginal fluid pH ≥ 4.7; and (2) a test that detects alkali volatilizable amines in vaginal fluid. The test is intended for use by healthcare professionals.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST:

Vaginal discharge and odor are among the most frequent gynecological complaints and two of the most common reasons for an adult woman to visit a physician (1-3). Because vulvovaginal infections can result in serious clinical sequelae (4-9), vulvovaginal symptoms and signs warrant careful evaluation and appropriate therapy. The diagnostic approach to a patient with vaginal discharge should include a detailed sexual history and ascertainment of the source of the discharge (i.e., cervical or vaginal) (1, 10, 11). The clinical evaluation of vaginal discharge should include examination of the following parameters: appearance (color, amount and consistency); pH; release of a fishy amines odor upon the addition of 10% KOH (the whiff test); the presence of clue cells; and wet mount microscopy (1, 10-12).

Elevated vaginal fluid pH (pH 4.7 or higher) and the detection of a fishy odor upon adding 10% KOH to vaginal fluid represent two of the four Amsel criteria (13). The other two Amsel criteria include examination of the vaginal discharge for color, amount and consistency, and microscopic evaluation of vaginal fluid for clue cells. The QuickVue Advance pH and Amines test is designed to provide indications of elevated vaginal fluid pH and the presence of volatile vaginal fluid amines. The formation of a blue plus sign within each test circle indicates a positive test result; a blue minus sign within each test circle indicates a negative test result.

PRINCIPLES OF THE TEST:

Principle of the pH Test

The QuickVue Advance pH test contains a colorimetric pH indicator, nitrazine yellow, which produces a visual, geometric color change within two minutes of sample application. When contacted with a vaginal fluid sample at or above pH 4.7, the pH test produces a blue plus sign against a yellow background. When contacted with a vaginal fluid sample below pH 4.7, the pH test produces a blue minus sign against a yellow background.

Principle of the Amines Test:

The QuickVue Advance Amines test contains a colorimetric pH indicator, bromocresol green (BCG), which produces a visual, geometric color change within two minutes of sample application. The test employs a film of BCG in the yellow test circle that is surrounded by a thick black ring covered with a dried alkali analogous to the potassium hydroxide (KOH) used to perform the whiff test. The BCG on the yellow amines test circle produces a visual color change (blue plus sign against a yellow background) when contacted with a vaginal fluid specimen containing amines volatilized by contact with the dried alkali on the black ring. The amines test detects volatile amines at concentrations above 0.50 mM. When contacted with a vaginal fluid specimen that does not contain alkali volatilizable amines, the amines test produces a blue minus sign against a yellow background.

REAGENTS AND MATERIALS SUPPLIED:

- Individually Foil Wrapped Tests (25)
 - ▶ Contains nitrazine yellow (pH test) and bromocresol green (amines test)
- Sterile Amine Controlled Cotton Swabs (25).
- Package Insert (1)
- Procedure Card (1)

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED:

- Timer

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

- Do not use kit contents after the expiration date printed on the outside of the kit.
- Do not remove the test from foil pouch until ready to use. Do not use if the foil pouch is not sealed.
- If a blue plus sign (+) or blue minus sign (-) appears in either test circle prior to use, the test should be discarded.
- This product is intended only for vaginal fluid use. Do not touch or collect vaginal fluid near the cervix. Do not use vaginal fluid specimens that contain blood.
- Do not expose unprotected skin to the thick black ring surrounding the yellow amines test circle. It contains an alkali that may cause skin irritation.
- Dispose of patient samples, containers and used contents in accordance with Federal, State and Local requirements (14).
- Patient vaginal swabs are not appropriate for any other purpose, including bacterial culture, after performing the test.
- Use only the amine controlled cotton swabs provided to collect the sample and perform the test.
- To obtain accurate results, you must follow the Package Insert instructions.

KIT STORAGE AND STABILITY:

Store kit at 2-30°C, out of direct sunlight, to ensure that the test remains stable until the expiration date printed on the outer box.

SPECIMEN COLLECTION:

Collect an undiluted vaginal fluid sample using the sterile amine controlled cotton swab provided with the test. The swab can be moistened with vaginal fluid by gently stroking the walls of the vagina. Moisten the swab thoroughly with the sample. The sample should be tested immediately.

TEST PROCEDURE:

NOTE: Apply the swab first to the pH test and then to the amines test. The alkali in the thick black ring surrounding the yellow amines test circle may interfere with pH test results if the amines test is run first.

1. Remove the test from the foil pouch just before use.
2. Perform the pH test first. Using a circular motion, gently rub the moistened swab over the entire surface of the pH test. Rub approximately 10 times until the entire surface is completely wetted.
The same swab should be used to perform the amines test.
3. Perform the amines test second. Using a circular motion, gently rub the same swab over the entire surface of the amines test. Rub approximately 10 times, starting from the outside black ring and moving towards the center of the yellow amines test circle until the entire surface is completely wetted. The alkali is picked up on the swab which is then rubbed over the surface of the yellow amines test circle.
4. The results of the pH test and the amines test are read within 2 minutes after addition of the vaginal sample to both tests.

NOTE: Volatilized amines are transient and the amines test is correctly interpreted as positive even if the blue plus sign forms and subsequently fades within 2 minutes.

INTERPRETATION OF RESULTS:

pH Test:

Positive Result:

The formation of a blue PLUS sign (+) within the pH test circle indicates a positive pH test. A positive pH test is indicative of elevated vaginal fluid pH (pH ≥ pH 4.7).

Negative Result:

A blue MINUS sign (-) within the pH test circle indicates a negative pH test. A negative pH test is indicative of normal vaginal fluid pH (pH < pH 4.7).

Invalid Result:

If at 2 minutes the blue MINUS sign (-) does not appear, the test result is considered invalid. If the test result is invalid, repeat the test with a new patient sample and new pH and Amines test.

Amines Test:

Positive Result:

The formation of a blue PLUS sign (+) within the amines test circle indicates a positive amines test. A positive amines test is indicative of the presence of alkali volatilized amines. The amines test detects volatile amines concentrations above 0.50 mM.

Negative Result:

A blue MINUS sign (-) within the amines test circle indicates a negative amines test. A negative amines test is indicative of the absence of alkali volatilized amines.

Invalid Result:

If at 2 minutes the blue MINUS sign (-) does not appear, the test result is considered invalid. If the test result is invalid, repeat the test with a new patient sample and new pH and Amines test.

QUALITY CONTROL:

Built-In Quality Control Features

The QuickVue Advance pH and Amines test contains both built-in positive and negative control features with each test run. For daily quality control, Quidel recommends documenting these controls for the first sample tested each day.

The formation of a blue minus sign (-) in each test circle within 2 minutes is the internal positive procedural control. This indicates that the test was working properly. For the pH test this internal positive control contains nitrazine yellow specifically formulated to change color (from yellow to blue) regardless of whether the pH of the vaginal fluid specimen is normal or elevated. For the Amines test this internal positive control contains BCG specifically formulated to change color (from yellow to blue) regardless of whether the vaginal fluid specimen contains alkali volatilizable amines.

A clear background is an internal background negative control. If the test has been performed correctly and is working properly, the background of each test should not change color although there may be some minor color variations or darkening of the background color as a result of wetting the test with the vaginal fluid specimen. If a substantial change in background color occurs which interferes with the reading of the test, the result is considered invalid. Test results should be disregarded and/or that test repeated.

External Quality Control Testing

External controls also may be used to demonstrate that the reagents and assay are performing properly. For this purpose, we recommend using the QuickVue Advance pH and Amines Control Set (Catalog Number 20147).

Quidel recommends that positive and negative controls be run every 25 tests, and as deemed necessary by your internal quality control procedures.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE:

- Test results may be affected by improper specimen collection and/or handling.
- A negative pH and/or amines test result does not exclude the possibility of bacterial vaginosis.
- Results should be evaluated in conjunction with other clinical data available to the physician.

EXPECTED VALUES:

The QuickVue Advance pH test can differentiate vaginal fluid pH < 4.7 from vaginal fluid pH ≥ 4.7. The QuickVue Advance Amines test can detect volatile vaginal fluid amines at a concentration above 0.50 mM. Elevated vaginal fluid pH is one of the four clinical (Amsel) criteria. The presence of volatile vaginal fluid amines is one of the four clinical (Amsel) criteria.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS:

The QuickVue Advance pH and Amines test was evaluated in a multi-center study conducted by 12 site personnel at 5 geographically separate clinical sites. While a total of 629 women were enrolled and consecutively tested, individual tables and analyses utilize fewer than 629 women when incomplete data was available on individual women. The only protocol exclusion criteria was the presence of blood in the vagina. Site personnel performed the following: the QuickVue Advance pH and Amines test; the four clinical or Amsel criteria - vaginal fluid homogeneity, pH test, whiff test and clue cells on microscopy; wet mount for candidiasis and trichomoniasis; and preparation of a microscope slide for subsequent Gram stain analysis.

Among the women enrolled in the clinical study, 416 were symptomatic (had vaginal complaints); 40 were pregnant; 88 had candidiasis; 43 had trichomoniasis; and 94 had engaged in sexual intercourse or used vaginal products within 24 hours of testing (some women had more than one of these conditions). There were no statistically significant differences in performance of the QuickVue Advance test among the subpopulations of women with these conditions.

In the first analysis, the results of the QuickVue Advance pH and Amines test were substituted in the clinical criteria for the results of the pH test strip and whiff test. The study subjects were again categorized as BV positive or BV negative. Discordant results were reconciled with the Gram stain. Only those women with a Gram stain score of 7 or above were considered BV positive. Table 1 shows the agreement, unreconciled and reconciled, of this analysis.

TABLE 1
QuickVue Advance vs. pH Test Strip and WHIFF Test Clinical Criteria

COMPARATIVE METHOD	RESULT	UNRECONCILED CLINICAL CRITERIA		GRAM RECONCILED
		Positive	Negative	
QuickVue Advance Clinical Criteria	Positive	95.0%	95.8%	
	Negative	97.7%	99.5%	
	Overall	97.0%	98.5%	

In the second analysis, the results of the QuickVue Advance pH and Amines test were directly compared to the results of the clinical criteria. The QuickVue Advance test result was considered positive only when both tests (pH and amines) were positive. The QuickVue Advance test result was considered negative in all other instances. Discordant results were reconciled with the Gram stain to diagnose BV. Table 2 shows the agreement, unreconciled and reconciled, of this analysis.

TABLE 2
Combined QuickVue Advance pH and Amines Test Results vs. the Amsel Criteria, Discordants Reconciled with Gram Stain

COMPARATIVE METHOD	RESULT	REFERENCE METHOD AMSEL CRITERIA		N
		Positive	Negative	
QuickVue Advance Combined pH and Amines	Positive	139	37	607
	Negative	23	408	

COMPARATIVE METHOD	RESULT	REFERENCE METHOD AMSEL CRITERIA GRAM RECONCILED		N
		Positive	Negative	
QuickVue Advance Combined pH and Amines	Positive	163	13	607
	Negative	19	412	

QuickVue Advance Test Results Reconciled with Gram stain	Analytical %
Sensitivity	89.6
Specificity	96.9
Overall Accuracy	94.7

Comparison to Clue Cells and the Clinical Criteria: Vaginal fluid specimens from 363 of the 629 women were quantitatively analyzed for trimethylamines (TMA). TMA was detectable in 132 specimens with a mean and median concentration of 6.95 and 4 mM, respectively (range 0.07–29.6 mM). Of the 104 specimens positive for BV by Gram stain, 100 contained TMA concentrations between 0.5 and 29.6 mM and 45% contained 5 mM TMA or less. Regression analyses of these data showed excellent correlation between the results of the QuickVue Advance Amines test and the clinical criteria ($R^2=0.998$), and between the QuickVue Advance Amines test and clue cells ($R^2=0.995$).

QuickVue Advance pH Test Compared to a pH Test Strip: The performance of the QuickVue Advance pH test was established by comparison to a commercial pH test strip (ColorpHast® pH test strip). Any result equal to or greater than pH 4.7 on the pH test strip was considered a positive test; any result less than pH 4.7 was considered a negative test. Discordant results between QuickVue Advance pH test and the pH test strip were reconciled using both the clinical criteria and Gram stain. Applying the Mann-Whitney Rank Sum Test, no statistically significant differences were found between the results of the QuickVue Advance pH test and the pH test strip (Table 3).

TABLE 3
QuickVue Advance pH Test vs. pH Test Strip

COMPARATIVE METHOD	RESULT	UNRECONCILED pH Test Strip	AMSEL RECONCILED	GRAM RECONCILED
QuickVue Advance pH test	Positive	85.1%	98.5%	96.2%
	Negative	86.6%	88.8%	92.7%
	Overall	85.8%	93.1%	94.4%

Comparison to Whiff Test: The performance of the QuickVue Advance Amines test was established by comparison to the whiff test. Applying the Mann-Whitney Rank Sum Test, no statistically significant differences were found between the results of the whiff test and the QuickVue Advance Amines test. Discordant results between the QuickVue Advance Amines test and the whiff test were reconciled using both the clinical criteria and Gram stain (Table 4).

Table 4
QuickVue Advance Amines Test vs. WHIFF Test
Comparison of Combined pH Test Strip and Whiff Test:

COMPARATIVE METHOD	RESULT	UNRECONCILED WHIFF Test	AMSEL RECONCILED	GRAM RECONCILED
QuickVue Advance Amines test	Positive	84.7%	91.2%	87.2%
	Negative	91.4%	91.7%	94.0%
	Overall	89.3%	91.6%	91.7%

The performance of the QuickVue Advance pH and Amines test was established by comparison to the results of the combined pH test strip and whiff test. The QuickVue Advance test result was considered positive only when both tests (pH and amines) were positive. The QuickVue Advance test result was negative in all other instances. Likewise, the reference tests were considered positive only when both reference tests (pH test strip and whiff test) were positive. In all other instances, the reference tests were considered negative. Discordant results were reconciled using both the clinical criteria and Gram stain (Table 5).

Table 5
Combined QuickVue Advance pH and Amines Test vs. the Combined Reference Tests

COMPARATIVE METHOD	RESULT	UNRECONCILED pH and WHIFF	AMSEL RECONCILED	GRAM RECONCILED
QuickVue Advance Combined tests	Positive	85.3%	90.3%	88.0%
	Negative	95.7%	96.3%	98.5%
	Overall	82.5%	94.5%	95.2%

CUTOFF PRECISION:

QuickVue Advance pH Test: The QuickVue Advance pH test produces a positive result when the pH of the vaginal fluid is \geq pH 4.7. This performance was defined in laboratory studies employing coded buffer solutions at eight different pH values: pH 4.0, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 and 5.0. Overall agreement of the QuickVue Advance pH test to coded buffer solutions was 98%.

QuickVue Advance Amines Test: The QuickVue Advance Amines test produces a positive result for volatile vaginal fluid amines at concentrations above 0.50 mM. This sensitivity was defined in laboratory studies employing serially diluted test solutions of individual amines and control solutions containing no amines. Amines were tested at eleven different concentrations: 0, 0.05 mM, 0.10 mM, 0.25 mM, 0.5 mM, 1.0 mM, 2.0 mM, 3.0 mM, 4.0 mM, 5.0 mM and 10.0 mM. When compared to standardized amines solutions, the QuickVue Advance Amines test produced an overall agreement of 100%.

Clinical Samples - Quantitative Amines Analysis: The performance of the QuickVue Advance Amines test was verified by quantitating TMA in vaginal fluid specimens. 109 of the 363 specimens tested contained TMA at concentrations above 0.50 mM. The results of the QuickVue Advance Amines test were compared to the results of the whiff test in these 109 vaginal fluid specimens with quantitatively determined volatile amines concentrations above 0.50 mM to verify the cutoff precision of the test in clinical samples. Positive agreement between the QuickVue Advance Amines test and the whiff test was 98%; negative agreement was 100%; and overall total agreement was 98%.

REPRODUCIBILITY STUDY:

Analytical Samples: The reproducibility of the QuickVue Advance pH and Amines test was evaluated in three separate studies performed at three different sites by different types of users (1) at 3 physician offices by 4 first time users; (2) at 2 clinical sites by 2 experienced, trained health care providers; and (3) in-house by 3 trained users. The study was conducted following the general guidelines outlined in the National Committee for Laboratory Standards (NCCLS) EP5-T2 (Vol. 12 No. 4). The samples tested contained different levels of volatile amines and pH buffers corresponding to a negative and positive test result. The results of this study confirm that first time users, trained clinicians and trained in-house users are able to perform and interpret QuickVue Advance pH and Amines tests accurately.

TABLE 6
Reproducibility Study

EXPECTED RESULT	pH	AMINES CONCENTRATION	OBSERVATIONS	RESULTS	
				CORRECT	%
Positive	4.7		111	111	100
Positive	5.5		111	111	100
Negative	4.0		111	111	100
Negative		0.0	111	109	98.2
Positive		1.0	111	110	99.1
Positive		5.0	111	111	100

Clinical Samples:

The reproducibility of the QuickVue Advance pH and Amines test was also tested using duplicate vaginal fluid specimens obtained from 94 women at two separate clinical sites. Each of the two swabs was used to perform a QuickVue Advance pH and Amines test. Excellent agreement >94% was obtained between the two QuickVue Advance test results using duplicate vaginal fluid specimens.

ASSISTANCE

If you have any questions regarding the use of this product, please call Quidel's Technical Support number, 800-874-1517 (toll-free in the U.S.) or 858-552-1100, Monday through Friday, between 7:00 am and 5:00 pm, Pacific Standard Time. Outside the United States, contact your local distributor.

REFERENCES:

1. Wasserheit, J.N. and Holmes, K.K. 1985. *Em. Med. Clin. North America*: 3: 47-74.
2. Holmes, K.K. In Holmes, K.K., Mardh, P-A, Sparring, P.F. et al eds. *Sexually Transmitted Diseases*, McGraw-Hill, New York, 1990. Chapter 46; 527-545.
3. Sobel, J.D. 1985. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152: 924-935.
4. Eschenbach, D.A., Hillier, S., Critchlow, C., Stevens, C., DeRouen, T., Holmes, K.K. 1988. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158 (4): 819-828.
5. Soper, D.E. Bump, R.C., Hurt, W.G.: 1990. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163: 1016-1023.
6. Martius, J., Krohn, M., Hillier, S., Stamm, W., Holmes, K.K. and Eschenbach, D.A. 1988. *Obstet Gynecol.*, 71: 89-95.
7. Holst, E. 1990. *J. Clin. Microbiol.*, 28: 2035-2039.
8. Spiegel, C.A., Amsel R., Holmes, K.K. 1983. *J. Clin. Microbiol.*, 18: 170-177.
9. Hillier, S.L., Nugent, R.P., Eschenbach, D.A., Krohn, M.A., Gibbs, R.S., Martin, D.H., Cotch, M.F., Edelman, R., Pastorek, J.G., Rao, A.V., McNellis, D., Regan, J.A., Carey, C., Klebanoff, M.A. 1995. *N. Eng. J. Med.*, 333: 1737-1742.
10. Sweet, R.L., Gibbs, R.S. (eds.). *Infectious Diseases of the Female Genital Tract*. Williams & Wilkins, Baltimore 3rd Edition, Chapter 12.
11. Schwabke, J. and Hillier, S.L. In: Weatherall, D.J., Ledingham, J.G.G., Warrel, D.A. (eds). *Oxford Textbook of Medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1996. Volume 3, Section 21.4.
12. Sobel, J.D. In Mandell, G.L., Rein, M.F. (eds). *Atlas of Infectious Diseases*, Current Medicine, Inc, Philadelphia, Volume V, Chapter 7.
13. Amsel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., Chen, K.C.S., Eschenbach, D.A. and Holmes, K.K. 1983. *Am J. Med.*, 74: 14-22.
14. Recommendations for the Prevention of HIV Transmission in Health Care Settings, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, Centers for Disease Control and Prevention, August 21, 1987.

Covered by U.S. Patent Nos. 5,671,684, 5,660,790, 5,897,834, 5,910,447, 6,089,801 and 6,113,856 and 6,200,817; European Patent No. 0791071; other patents pending.

Catalog No. 20146 – QuickVue Advance pH and Amines 25 Test



Authorized representative
Quidel Deutschland GmbH
Betrieb Marburg
Emil-v.-Behring-Straße 76
Gebäude M 213
35041 Marburg
+49-6421-39-4328



Quidel Corporation
Worldwide Headquarters
10165 McKellar Court
San Diego, CA 92121 USA
www.quidel.com

For other Quidel locations,
log onto our website.



体外診断用医薬品	
日本標準商品分類番号	877449

ご使用前に本添付文書をよく読んでください

※2006年9月改訂(第2版、発売元変更に伴う改訂)	
2005年10月作成(新様式第1版)	
承認番号	21100AMZ00013000

顆粒球エラスターゼキット

エラスターゼ テスト テイザー®

■全般的な注意■

測定結果に基づく臨床診断は、臨床症状や他の検査結果等と合わせて担当医師が総合的に判断して下さい。

■形状・構造等(キットの構成)■

1. 試験片

10枚

1枚当たり

抗ヒト顆粒球エラスターゼ マウスモノクローナル抗体……………0.73 µg

抗ヒト顆粒球エラスターゼ マウスモノクローナル抗体感作ラテックス……………9.5 µg



抽出液への浸漬部 テストライン判定窓 コントロールライン判定窓

2. 子宮頸管粘液採取用綿棒

10本

3. 抽出液

1 mL × 10個

4. 操作法

1枚

■使用目的■

子宮頸管粘液中の顆粒球エラスターゼの検出

■測定原理■

1. 測定原理

本品は、赤色ラテックス着色法により、子宮頸管粘液中の遊離顆粒球エラスターゼ及び α_1 プロテアーゼインヒビター(以下、 α_1 PI)と結合して複合体を形成している顆粒球エラスターゼ(以下、顆粒球エラスターゼ複合体)の両者を合算した量として検出する定性試薬です。

検体として測定する子宮頸管粘液中には遊離顆粒球エラスターゼと顆粒球エラスターゼ複合体の両者が共存しますが、遊離顆粒球エラスターゼは抽出液に含まれる α_1 PIにより顆粒球エラスターゼ複合体に変換されます。顆粒球エラスターゼは全て複合体となり、クロマト担体上の抗ヒト顆粒球エラスターゼマウスモノクローナル抗体を感作した赤色ラテックス(以下、抗体感作赤色ラテックスという)と結合します。これがクロマト担体上を展開していき、テスト部に固相化されている抗ヒト顆粒球エラスターゼマウスモノクローナル抗体(以下、固相抗体という)に捕捉されると [固相抗体] - [顆粒球エラスターゼ複合体] - [抗体感作赤色ラテックス] の結合体が形成され、赤色のラインが現れます。

更に、コントロール部には抗マウス抗体ウサギポリクローナル抗体が固定されているので、抗体感作赤色ラテックスが正常に展開された場合には、未反応の抗体感作赤色ラテックスが捕捉されて同様に赤色のラインが現れます。

2. 特徴

- (1)測定操作が簡単な定性試薬です。
- (2)結果判定が容易です。
- (3)測定時間は約3分です。

■操作上の注意■

1. 検体採取の注意事項

- (1)検体の採取は、十分習熟した人が実施して下さい。
- (2)綿棒は滅菌済み(EOG滅菌)です。包装を開封した後は、速やかに使用して下さい。
- (3)綿棒の包装に破れやピンホールなどがあつた場合や、綿棒の破損・折れ・曲がり・異常などを認めた場合には使用しないで下さい。
- (4)子宮頸管部より採取して下さい。
- (5)検体採取は膣部洗浄前に行って下さい。
- (6)綿棒が外子宮口周辺の分泌物や粘液に接触しないようにして下さい。
- (7)綿棒の先が初めて接触する部分が頸管内腔であるように挿入して下さい。
- (8)綿棒1回転あたり約5秒をかけ、自然に粘液(滲出液)をしみ込ませるようにして下さい。
- (9)少量の固形物が付着した場合には、接子等で取り除いて下さい。又、大量の固形物が付着した場合には、検体採取をやり直して下さい。
- (10)採取した検体は15分以内に抽出操作を行って下さい。

2. 妨害物質

ヘモグロビン(430 µg/mL)、総ビリルビン(21.5 µg/mL)、リウマチ因子(1024倍)は、判定結果に影響を与えません。

■用法・用量(操作方法)■

1. 試液の調製

そのまま使用します。

2. 測定操作方法

【検体採取法】

- (1)子宮膣部の粘液を綿球で丁寧に拭き取ります。
- (2)綿棒を子宮頸管内腔に挿入します。
- (3)綿棒をゆっくりと2回転させ、頸管粘液(滲出液)を採取します。

【抽出方法】

- (1)抽出液の入った抽出容器の青色キャップをはずします。
- (2)頸管粘液(滲出液)を採取した綿棒を抽出液に浸けて2~3分間放置します。
- (3)綿棒を約30回細かく上下させて検体を抽出します。
- (4)検体抽出液がしみ込んだ綿棒を抽出容器壁面に軽く押しつけて抽出液が滴らない程度にした後、取り除きます。

【測定方法】

- (1)アルミ袋から試験片を取り出し、抽出を完了した抽出液に浸けます。
- (2)試験片を抽出液に浸けたまま約3分間放置します。
- (3)蛍光灯等の明るい光の下で、目視によりコントロールライン及びテストラインの有無を確認します。

■測定結果の判定方法■

1. 判定方法

- (1)テストラインとコントロールラインが共に呈色した場合は陽性と判定して下さい。わずかでもテストラインに呈色が認められた場合は全て陽性と判定して下さい。
- (2)コントロールラインのみ呈色した場合は陰性と判定して下さい。

(3)コントロールラインが呈色しない場合は再検査して下さい。

2. 判定時の注意事項

- (1)判定しづらい場合は、暫く放置してから判定して下さい。但し、初回の確認後10分以内に判定して下さい。
- (2)試験片を抽出液に浸けたままでも、又、取り出して放置しても判定可能です。

3. 参考正常値

妊娠37週未満の妊婦143症例（396検体）における測定値の95パーセンタイルを正常値上限とした場合、カットオフ値は1.6 μg/mLとなりました¹⁾。

■臨床的意義■

顆粒球エラスターゼは、体内に侵入した病原性微生物による感染部位に早期に遊走する好中球から放出される中性プロテアーゼであり、異物や細菌の破壊、殺菌に直接働きますが、基質特異性が低く、自己組織をも同様に破壊して炎症反応を起こすことから、生体内における炎症の存在を示す指標として有用であることが知られています²⁾。

切迫早産や前期破水(Premature Rupture of the Membranes：PROM)又はそれらを成因とする早産は、絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis：CAM)が原因となり発生することが多いとされています^{3,4)}。

このCAMは、頸管炎・膣炎の上行波及により発生するため、CAM発生前の顆粒球エラスターゼの検出により頸管炎・膣炎を診断し、早期に抗菌的治療を施すことで切迫早産、PROM、早産を防止することが可能と言われております¹⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

■性 能■

1. 検出感度

抽出液中の顆粒球エラスターゼ濃度が1.6 μg/mL未満の場合は陰性(-)、1.6 μg/mL以上の場合は陽性(+)と判定されます。

2. 感度試験

抽出液(顆粒球エラスターゼ濃度0 μg/mL)及び顆粒球エラスターゼ濃度が0.8 μg/mL、1.4 μg/mLの管理検体を試料として操作するときテストラインを認めず陰性(-)と判定されました。1.6 μg/mL、3.2 μg/mLの管理検体を試料として操作するときテストラインを認め陽性(+)と判定されました。

3. 特異性試験・同時再現性試験

自社施設において本品を用い、下記の管理検体を6回測定したところ、結果は以下の通りでした。

	管理検体A	管理検体B	管理検体C
表示値	0.7 μg/mL	1.6 μg/mL	2.4 μg/mL
判定	(-)	(+)	(+)
一致率	6/6	6/6	6/6

4. 相関性

自社施設において子宮頸管粘液中の顆粒球エラスターゼ測定試薬である(株)三和化学研究所製のファグノス・エラスターゼ(承認番号：20900 AMZ 00435000号)との相関性について検討したところ下記の相関結果が得られました。

	本 品		
	陰性 (-)	陽性 (+)	
ファグノス・エラスターゼ	陰性 (-)	53	0
	陽性 (+)	0	27

感 度：{27/(27+0)}×100=100%

特異度：{53/(53+0)}×100=100%

有効度：(27+53)/(27+53+0+0)×100=100%

■使用上又は取扱い上の注意■

1. 取扱い上の注意

本品のうち試験片及び抽出液にはアジ化ナトリウムが含有されています。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けて下さい。

2. 使用上の注意

- (1)測定に際しては用法・用量の記載事項を厳守して下さい。記載された使用目的及び用法・用量以外での使用については、誤った結果が得られる場合があります。
- (2)期限切れの試薬は使用しないで下さい。又、製造番号の異なる試験片と抽出液を組み合わせ使用しないで下さい。
- (3)本品の構成成分は測定の目的以外には、使用しないで下さい。
- (4)冷蔵庫で保管した試験片及び抽出液は、室温に戻してから(10分以上放置)使用して下さい。
- (5)使用直前にアルミ袋を開封して試験片を取り出して下さい。
- (6)試験片の抽出液への浸漬部には直接手を触れないで下さい。
- (7)本品の抽出液は、他法での顆粒球エラスターゼ測定には使用できません。

3. 廃棄上の注意

未使用の抽出液の残液を廃棄する場合には多量の水で流して下さい。

4. その他の注意

全ての検体は病原菌に汚染されているものとして十分注意して取扱して下さい。

■貯蔵方法、有効期間■

1. 貯蔵方法

2～8℃

2. 有効期間

製造後1年3カ月(使用期限は外箱に記載)

■包装単位■

10回用

■主要文献■

- 1)寺尾俊彦 他：妊婦子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ測定の臨床的意義—CAMの早期診断について—。産婦人科の実際 42：2021, 1993
- 2)小川道雄：好中球の活性化と臓器障害—エラスターゼの作用を中心に—。腫瘍と感染 2：67, 1989
- 3)Romero R et al：Infection and Preterm Labor. Clin Obstet Gynecol 31：553, 1988
- 4)今井史郎 他：早期(妊娠32週未満)早産の成因と胎盤病理の相関性に関する研究。日本産科婦人科学会雑誌 40：861, 1988
- 5)佐川 正 他：前方視的観察による妊娠時の頸管炎と頸管粘液中顆粒球エラスターゼ量との関連。産婦人科の世界 46：295, 1994
- 6)小栗久典 他：子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ測定と経膈超音波を用いた早産予防の試み。産婦人科の世界 51：761, 1999
- 7)金山尚裕：早産原因に関連する病態とその管理。産科と婦人科 12：1807, 2003
- 8)山本 暖 他：子宮頸管粘液エラスターゼを指標とした切迫早産の管理。周産期医学 35：283, 2005

※ ■問い合わせ先■

協和メデックス株式会社 学術部
〒104-6004 東京都中央区晴海1-8-10
フリーダイヤル 0120-17-4898

■製造販売業者の氏名又は名称及び住所■

株式会社三和化学研究所
〒461-8631 名古屋市中区東外堀町35番地
TEL (052)951-8130

顆粒球エラストーゼキット

ファグノス®エラストーゼDip

■開発の経緯■

顆粒球エラストーゼは、体内に侵入した病原性微生物による感染部位に早期に遊走する好中球から放出される中性プロテアーゼであり、異物や細菌の破壊、殺菌に直接働きますが、基質特異性が低く、自己組織をも同様に破壊して炎症反応を起こすことから、生体内における炎症の存在を示す指標として有用であることが知られています。

切迫早産や前期破水(Premature Rupture of the Membranes: PROM)又はそれらを成因とする早産は、絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis: CAM)が原因となり発生することが多いとされています。

このCAMは、頸管炎・膣炎の上行波及により発生するため、CAM発生前の顆粒球エラストーゼの検出により頸管炎・膣炎を診断し、早期に抗菌的治療を施すことで切迫早産、PROM、早産を防止することが可能と言われております。

本品は、子宮頸管部より採取した粘液を検体として用い、好中球から放出される顆粒球エラストーゼを迅速・簡便に検出する試薬であり、頸管炎・膣炎の有無の判定を補助することを目的として開発されたものです。

■特徴■

- ①測定操作が簡単な定性試薬です。
- ②結果判定が容易です。
- ③測定時間は約3分です。

■組成■

- ①試験片 10枚
1枚当たり
抗ヒト顆粒球エラストーゼマウスモノクローナル抗体 0.73 μg
抗ヒト顆粒球エラストーゼマウスモノクローナル抗体感作ラテックス 9.5 μg
- ②子宮頸管粘液採取用綿棒 10本
- ③抽出液 1mL×10個
- ④操作法 1枚

■使用目的■

子宮頸管粘液中の顆粒球エラストーゼの検出

■測定原理■

本品は、赤色ラテックス着色法により、子宮頸管粘液中の遊離顆粒球エラストーゼ及びα1プロテアーゼインヒビター(以下、α1PI)と結合して複合体を形成している顆粒球エラストーゼ(以下、顆粒球エラストーゼ複合体)の両者を合算した量として検出する定性試薬です。

検体として測定する子宮頸管粘液中には遊離顆粒球エラストーゼと顆粒球エラストーゼ複合体の両者が共存しますが、遊離顆粒球エラストーゼは抽出液中に含まれるα1PIにより顆粒球エラストーゼ複合体に変換されます。顆粒球エラストーゼは全て複合体となり、クロマト担体上の抗ヒト顆粒球エラストーゼマウスモノクローナル抗体を感作した赤色ラテックス(以下、抗体感作赤色ラテックスという)と結合します。これがクロマト担体上に展開していき、テスト部に固相化されている抗ヒト顆粒球エラストーゼマウスモノクローナル抗体(以下、固相抗体という)に捕捉されると[固相抗体]-

[顆粒球エラストーゼ複合体]-[抗体感作赤色ラテックス]の結合体が形成され、赤色のラインが現れます。

更に、コントロール部には抗マウス抗体ウサギポリクローナル抗体が固定されているので、抗体感作赤色ラテックスが正常に展開された場合には、未反応の抗体感作赤色ラテックスが捕捉されて同様に赤色のラインが現れます。

■用法・用量■

1. 試液の調製

そのまま使用します。

2. 測定操作方法

操作にあたっては、本書(添付文書)及び「操作法」を参照して下さい。

(1) 検体採取法

- 1) 子宮膣部の粘液を綿球で丁寧に拭き取ります。
- 2) 綿棒を子宮頸管内腔に挿入します。
- 3) 綿棒をゆっくりと2回転させ、頸管粘液(滲出液)を採取します。

[検体採取の注意事項]

- ※ 検体の採取は、十分習熟した人が実施して下さい。
- ※ 綿棒は滅菌済みです。包装を開封した後は、速やかに使用して下さい。
- ※ 綿棒の包装に破れやピンホールなどがあった場合や、綿棒の破損・折れ・曲がり・異常などを認めた場合には使用しないで下さい。
- ・ 子宮頸管部より採取して下さい。
- ・ 検体採取は膣部洗浄前に行ってください。
- ・ 綿棒が外子宮口周辺の分泌物や粘液に接触しないようにして下さい。
- ・ 綿棒の先が初めて接触する部分が頸管内腔であるように挿入して下さい。
- ・ 綿棒1回転あたり約5秒をかけ、自然に粘液(滲出液)をしみ込ませるようにして下さい。
- ・ 少量の固形物が付着した場合には、接子等で取り除いて下さい。又、大量の固形物が付着した場合には、検体採取をやり直して下さい。
- ・ 採取した検体は15分以内に抽出操作を行ってください。

(2) 抽出方法

- 1) 抽出液の入った抽出容器の青色キャップをはずします。
- 2) 頸管粘液(滲出液)を採取した綿棒を抽出液に浸けて2~3分間放置します。
- 3) 綿棒を約30回細かく上下させて検体を抽出します。
- 4) 検体抽出液がしみ込んだ綿棒を抽出容器壁面に軽く押しつけて抽出液が滴らない程度にした後、取り除きます。

(3) 測定方法

- 1) アルミ袋から試験片を取り出し、抽出を完了した抽出液に浸けます。
- 2) 試験片を抽出液に浸けたまま約3分間放置します。
- 3) 蛍光灯等の明るい光の下で、目視によりコントロールライ

ン及びテストラインの有無を確認します。

(4)判定方法

- 1)テストラインとコントロールラインが共に呈色した場合は陽性と判定して下さい。わずかでもテストラインに呈色が認められた場合は全て陽性と判定して下さい。
- 2)コントロールラインのみ呈色した場合は陰性と判定して下さい。
- 3)コントロールラインが呈色しない場合は再検査して下さい。

注意)判定しづらい場合は、暫く放置してから判定して下さい。但し、初回の確認後10分以内に判定して下さい。尚、試験片を抽出液に浸けたままでも、また、取り出して放置しても判定可能です。

■妨害物質■

ヘモグロビン(430 μg/mL)、総ビリルビン(21.5 μg/mL)、リウマチ因子(1024倍)は、判定結果に影響を与えません。

■性能■

1. 感度試験

抽出液(顆粒球エラスターゼ濃度 0 μg/mL)及び顆粒球エラスターゼ濃度が 0.8 μg/mL、1.4 μg/mLの管理検体を試料として操作するときテストラインを認めず陰性(-)と判定されました。1.6 μg/mL、3.2 μg/mLの管理検体を試料として操作するときテストラインを認め陽性(+)と判定されました。

2. 特異性試験・同時再現性試験

自社施設において本品を用い、下記の管理検体を6回測定したところ、結果は以下の通りでした。

	管理検体A	管理検体B	管理検体C
表示値	0.7 μg/mL	1.6 μg/mL	2.4 μg/mL
判定	(-)	(+)	(+)
一致率	6/6	6/6	6/6

■相関性■

自社施設において子宮頸管粘液中の顆粒球エラスターゼ測定試薬である(株)三和化学研究所製のファグノス・エラスターゼ(承認番号: 20900 AMZ 00435000号)との相関性について検討したところ下記の相関結果が得られました。

		本品	
		陰性(-)	陽性(+)
ファグノス・エラスターゼ	陰性(-)	53	0
	陽性(+)	0	27

感度: $(27 / (27 + 0)) \times 100 = 100\%$

特異度: $(53 / (53 + 0)) \times 100 = 100\%$

有効度: $(27 + 53) / (27 + 53 + 0 + 0) \times 100 = 100\%$

■使用上又は取扱上の注意■

1. 一般的注意

- (1)測定に際しては用法・用量の記載事項を厳守して下さい。
- (2)期限切れの試薬は使用しないで下さい。また、製造番号の異なる試験片と抽出液を組み合わせ使用しないで下さい。
- * (3)本品の構成成分は測定目的以外には、使用しないで下さい。
- (4)本品のうち試験片及び抽出液にはアジ化ナトリウムが含有されています。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けて下さい。また、未使用の抽出液の残液を廃棄する場合には多量の水で流して下さい。
- * (5)全ての検体は病原菌に汚染されているものとして十分注意して取扱して下さい。

2. 測定に際しての注意

- (1)冷蔵庫で保管した試験片及び抽出液は、室温に戻してから(10分以上放置)使用して下さい。
- (2)使用前にアルミ袋を開封して試験片を取り出して下さい。
- (3)試験片の抽出液への浸漬部には直接手を触れないで下さい。
- (4)本品の抽出液は、他法での顆粒球エラスターゼ測定には使用できません。

■検出感度■

顆粒球エラスターゼ濃度が 1.6 μg/mL 未満の場合は陰性(-)、1.6 μg/mL 以上の場合は陽性(+)と判定されます。

■貯法■

2~8℃

■有効期間■

製造後1年3ヶ月

■包装単位■

10回用

■主要文献■

- 1)Baugh R, Travis J : Human Leukocyte Granule Elastase : Rapid isolation and characterization, Biochemistry 15 : 836, 1976.
- 2)Sakamoto S, Terao T : How to lower perinatal mortality? Perinatal care in Japan. Croatian Medical Journal, 39 : 197, 1998.
- 3)寺尾俊彦 他 : 妊婦子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ測定の臨床的意義—CAMの早期診断について—。産婦人科の実際, 42 : 2021, 1993.
- 4)Iams JD, et al : The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. NEJM 334 : 567, 1996.
- 5)小栗久典, 柴田清住 : 子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ測定と経膈超音波を用いた早産予防の試み。産婦人科の世界, 51, 761, 1999.
- 6)Mercer BM, et al : Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. JAMA, 278 : 989, 1997.
- 7)Mercer BM, Arheart KL : Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. The Lancet, 346 : 1271, 1995.
- 8)佐川正 他 : 前方視的観察による妊娠時の頸管炎と頸管粘液中顆粒球エラスターゼ量との関連。産婦人科の世界, 46:295, 1994.
- 9)古武英憲 他 : 子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ迅速試薬の基礎評価及び臨床評価。基礎と臨床, 31 : 3043, 1997.
- 10)金山尚裕 他 : 子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ定性測定試薬の基礎的性能および臨床的有用性の評価。基礎と臨床, 31 : 3163, 1997.

※※■問い合わせ先■

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町 35番地
TEL(052)951-8130 FAX(052)950-1305

■製造販売業者の氏名又は名称及び住所■

株式会社三和化学研究所
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町 35番地
TEL(052)951-8130

処方せん医薬品^{※)}

マグセント[®]注100mL

貯法 室温保存
使用期限 製造後3年(外箱及びラベルに表
示の使用期限内に使用すること)

Magsent[®] Injection 100mL

承認番号	21800AMZ10002000
薬価収載	2006年4月
販売開始	2006年6月

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 本剤の投与により高マグネシウム血症が起り、マグネシウム中毒^{1,2)}(血圧低下、中枢神経抑制、心機能抑制、呼吸麻痺等)が惹起されることがあるため、投与中は、慎重な観察(膝蓋腱反射、呼吸数の変動の確認あるいは血中マグネシウム濃度の測定等)を行うこと。
2. 本剤を投与する場合には、出産にあたって新生児に対する気管内挿管を含む必要十分な蘇生を実施できる体制等、新生児及び母体を含めた適切な周産期管理が可能な体制を確保すること³⁾。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重症筋無力症の患者〔アセチルコリン放出抑制による骨格筋弛緩をおこすおそれがある〕
2. 心ブロックの既往歴のある患者〔洞房結節インパルス生成速度の遅延と伝導時間の持続を助長するおそれがある〕⁴⁾
3. 低張性脱水症の患者〔低張性脱水症が悪化するおそれがある〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1瓶(100mL)中に下記成分を含有する。

日本薬局方 硫酸マグネシウム 10 g

日本薬局方 ブドウ糖 10 g

※1 瓶中に81mEqのマグネシウムを含有する。

2. 性状

無色澄明な注射液

pH:3.5~6.0

浸透圧比(0.9%生理食塩液に対する比):約4

本剤はプラスチック瓶入り製剤である。

【効能又は効果】

切迫早産における子宮収縮の抑制

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 1) 切迫早産における妊娠の延長に関する硫酸マグネシウムの有効性及び安全性は確立されていない^{5,6)}。
- 2) 本剤は、副作用等により塩酸リトドリンの投与が制限される場合、又は塩酸リトドリンで収縮が抑制されない場合に投与すること。

【用法及び用量】

初回量として、40mL(硫酸マグネシウムとして4g)を20分以上かけて静脈内投与した後、毎時10mL(1g)より持続静脈内投与を行う。なお、子宮収縮が抑制されない場合は毎時5mL(0.5g)ずつ増量し、最大投与量は毎時20

mL(2g)までとする。子宮収縮抑制後は症状を観察しながら漸次減量し、子宮収縮の再発がみられないことが確認された場合には中止する。

本剤は持続注入ポンプを用いて投与すること。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 本剤をプラスチック瓶のまま初回投与量として使用してはならない。初回量として使用する場合は、40mL(硫酸マグネシウムとして4g)をシリンジに吸引して使用するものとし、残液は持続注入ポンプを用いて静脈内に持続投与する。
- 2) 本剤の投与は48時間を原則とし、継続して投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り投与することとし、漫然とした投与は行わないこと^{5,6)}。
- 3) 本剤の投与中は、血中マグネシウム濃度をモニターしながら、副作用に注意して使用すること。
- 4) 本剤の投与中は、マグネシウム中毒を防止するため慎重な観察を行うこと。
・投与前及び増量時の膝蓋腱反射の検査、呼吸数の変動の確認、尿量の測定

【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) 腎機能障害のある患者^{4,7)}〔マグネシウム排泄障害による高マグネシウム血症を惹起するおそれがある〕
- (2) 塩酸リトドリンを投与している患者^{8,9)}〔併用により副作用が増強するおそれがある〕(「相互作用」の項参照)
- (3) 高マグネシウム血症の患者〔マグネシウム中毒〕
- (4) 低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症を助長するおそれがある〕
- (5) カリウム欠乏傾向のある患者〔低カリウム血症が誘発されるおそれがある〕
- (6) 糖尿病の患者〔ブドウ糖含有〕
- (7) 尿崩症の患者〔水、電解質異常が悪化又は誘発されるおそれがある〕
- (8) 貧血症の患者〔貧血症を助長するおそれがある〕(「その他の注意」の項参照)
- (9) 心疾患のある患者〔洞房結節インパルス生成速度の遅延と伝導時間の持続〕
- (10) 高齢者〔腎機能が低下しているおそれがある〕(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与中は、慎重な観察(膝蓋腱反射、呼吸数の変動の確認あるいは血中マグネシウム濃度の測定等)を行うこと。

- (2) 本剤の投与中に、眼瞼下垂、膝蓋腱反射の消失、筋緊張低下、心電図異常(房室ブロック、伝導障害)、呼吸数低下、呼吸困難等の異常が認められた場合には、マグネシウム中毒の可能性があるため、直ちに投与を中止する等適切な処置を行うこと(「過量投与」の項参照)。
- (3) 本剤は、原則として、妊娠35週以下又は推定胎児体重2500g未満の切迫早産に使用することが望ましい。
- (4) 妊娠22週未満の切迫流産における有効性及び安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- ※(5) 本剤を他の子宮収縮抑制剤と併用する場合には、呼吸抑制⁸⁾及び循環器関連の副作用の増強(胸痛、心筋虚血)⁹⁾が報告されており、注意深く監視を行うこと(「相互作用」の項参照)。
- ※(6) 本剤を分娩直前まで持続静脈内投与した場合、出生した新生児に高マグネシウム血症を起こすことがあるため、分娩前2時間は本剤を静脈内投与しないこと^{3,4)}。
- (7) 本剤を投与する場合には、出産にあたって新生児に対する気管内挿管を含む必要十分な蘇生を実施できる体制等、新生児及び母体を含めた適切な周産期管理が可能な体制を確保すること³⁾。
- (8) 投与中血糖値が一過性に上昇することがあるので注意すること。

3. 相互作用

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
スルファミン剤	スルフヘモグロビン血症を起こすことがある。	機序不明
競合性(ツボクラリン等)及び脱分極性(サクシニルコリン等)筋弛緩剤	作用持続時間を延長することがある。	機序不明
塩酸リトドリン	CK(CPK)上昇 ¹⁰⁾ 、悪心、嘔吐、心室頻拍等があらわれることがある。	機序不明
※ 塩酸リトドリン	呼吸抑制作用の報告がある ⁸⁾ 。	機序不明
※ 塩酸リトドリン	心筋虚血の発生が増加したとの報告がある ⁹⁾ 。	機序不明
※ カルシウム拮抗剤(ニフェジピン)	高度の低血圧 ³⁾ 及び神経筋伝達遮断 ¹¹⁾ が増大する。	併用により神経筋遮断作用が増強される。
カルシウム塩	マグネシウムの作用を減弱させる ¹²⁾ 。	マグネシウム拮抗作用による。
バルビツレート、催眠剤、麻酔剤	呼吸抑制作用が増強することがある ¹²⁾ 。	併用により呼吸抑制作用が増強される。
アミノグリコシド系抗生剤	神経筋遮断作用が増強される。マグネシウムを投与した母体から出生した新生児において、併用により呼吸停止を来した症例の報告がある ¹³⁾ 。	併用により神経筋遮断作用が増強される。

4. 副作用

国内臨床試験^{8,14)}において副作用集計の対象となった124例に対し89例(71.8%)、延べ197件の副作用が発現し

た。このうち、主なものは従来よりマグネシウムの作用として知られている熱感64件(51.6%)、口渇36件(29.0%)、潮紅33件(26.6%)、倦怠感・無力症25件(20.2%)で全体の80.2%を占め、その多くは投与開始日に発現した。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- ① マグネシウム中毒: 眼瞼下垂、膝蓋腱反射の消失、筋緊張低下、心電図異常(房室ブロック、伝導障害)、呼吸数低下、呼吸困難等
血中マグネシウム濃度の上昇により、マグネシウム中毒を引き起こすことがあるため、眼瞼下垂、膝蓋腱反射の消失、筋緊張低下、心電図異常(房室ブロック、伝導障害)、呼吸数低下、呼吸困難等が認められた場合には直ちに投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- ② 心(肺)停止、呼吸停止、呼吸不全
高用量の硫酸マグネシウム急速投与により発現した報告があり^{1,2)}、投与に際しては用法及び用量を遵守すること。なお、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。
- ③ 横紋筋融解症
筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれたとの症例の報告がされている¹⁵⁾。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。
- ④ 肺水腫
本剤の投与により肺水腫が報告^{16,17)}されているので、呼吸困難、胸部圧迫感、頻脈等に十分に注意し、肺水腫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。
- ⑤ イレウス(腸管麻痺)
本剤の投与によりイレウス(腸管麻痺)が報告されている¹⁴⁾。嘔吐、腹部膨満等の症状に十分に注意し、イレウス(腸管麻痺)があらわれた場合には直ちに投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%	頻度不明*
血液		鼻出血	凝血異常
呼吸器		呼吸困難	
循環器	潮紅	心悸亢進、不整脈	胸痛、うっ血性心不全
消化器	口渇	嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢	
肝臓		肝機能障害[AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇]	肝不全
腎臓			急性腎不全
精神神経系	熱感、倦怠感、無力症	頭痛、視力異常、調節障害、複視、反射減退、知覚減退	意識障害
代謝異常			低カルシウム血症、高マグネシウム血症、高カリウム血症、電解質異常

	5%以上	0.1~5%	頻度不明*
過敏症			中毒疹
投与部位		血管痛	
女性生殖			乳房うっ滞、乳汁漏出、外陰浮腫
その他			尿管症、乏尿、踵骨骨折

*自発報告による副作用については頻度不明とした。

これらの症状があらわれた場合には、投与中止、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

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、用量に留意して慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) マグネシウムイオンは容易に胎盤を通過するため、本剤を分娩前24時間以内に投与した場合は、新生児に呼吸障害、筋緊張低下、腸管麻痺等の高マグネシウム血症を引き起こす場合があるので、生後から24時間まで、もしくは48時間までの間は監視を行う。なお、このような症状があらわれた場合には、カルシウム剤の投与、蘇生及び気管内挿管法、間欠的陽圧換気法等により処置すること¹⁸⁾。
- (2) 本剤の投与中止後24時間は乳汁中のマグネシウム濃度が増大することがあるので注意すること⁴⁾。
- (3) ラット生殖発生毒性試験の3×1000mg/kg/日投与群において、出生児の低体重、分化遅延及び波状肋骨の増加が認められた¹⁹⁾。

※7. 過量投与

過量投与の場合に、母体及び新生児に高マグネシウム血症を引き起こし、熱感、潮紅、口渇、血圧低下、中枢神経抑制、心機能抑制、呼吸麻痺、骨格筋弛緩等の症状があらわれることがある^{1,2)}。

なお、治療にはカルシウム剤(グルコン酸カルシウム)が有効であるとの報告がある^{20,21)}。

血清マグネシウム濃度と中毒症状には下表の相関が知られている^{3,6,7,14,18,22,23)}。

濃度(mg/dL)	症状
4~7.5	治療域
8.4~12	膝蓋腱反射消失
12~14.4	呼吸抑制
14.4以上	呼吸麻痺、呼吸停止、不整脈(房室ブロック、伝導障害)

8. 適用上の注意

(1) 投与速度

急速、大量投与により電解質喪失又は血栓性静脈炎を起こすことがあるので、徐々に静脈内投与すること。

(2) 投与部位

皮下大量投与により、血漿中から電解質が移動して循環不全を招くおそれがあるので皮下投与しないこと。

(3) 調製時

本剤とサルファ剤、アルカリ炭酸塩・重炭酸塩、酒石酸塩、可溶性リン酸塩、ヒ酸塩、臭化カリウム、臭化アンモニウム、水酸化アルカリ、カルシウム塩、サリチル酸塩、アミノフィリン等を含む製剤と混合した場合、沈殿を生じることがあるので混合を避けること³⁾。

9. その他の注意

- (1) 本剤の投与による新生児への影響について、低カルシウム血症、哺乳力不良、呼吸抑制、呼吸停止、心停止、尿量減少、傾眠、筋緊張低下、急性腎不全、心室細動、心機能障害、壊死性腸炎、三尖弁閉鎖不全症、上皮小体ホルモン(PTH)減少、胎便栓症候群、痙攣発作、死亡率の上昇²⁴⁾、脳室内出血の増強²⁵⁾、脳性麻痺の増加²⁶⁾、一過性と考えられる骨の異常所見(上腕骨近位側骨幹端に放射線透過性の横断像や皮質の菲薄化等)^{27,28)}が認められたとの報告がある。
- (2) 本剤とバルビツレート、催眠剤、麻酔剤及びアミノグリコシド系抗生剤との併用により、新生児において、呼吸抑制作用や神経筋遮断作用が増強される報告があるので併用には十分に注意すること^{12,13)}。
- (3) イヌ持続静脈内投与による2週間及び4週間反復投与毒性試験において、100mg/kg/時投与群に軽度の貧血傾向、血清カルシウム量の低下及び血清無機リン量の増加、刺激伝導遅延等が認められている^{29,30)}。
- (4) イヌを用いた一般薬理試験において、100mg/kgの投与量で血圧低下、刺激伝導遅延が認められている³¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 切迫早産患者10例に硫酸マグネシウム4gを30~40分で静脈内投与後、1g/時を維持量として持続静脈内投与した。血清マグネシウム濃度は投与前1.91±0.06mg/dLから30分後に4.6±0.71mg/dLと急激に上昇した後、徐々に低下し、1時間後3.97±0.31mg/dL、3時間後3.65±0.26mg/dL及び48時間後3.88±0.54mg/dLの間を推移した³²⁾。
- (2) 切迫早産患者81例に対し、硫酸マグネシウム静脈内投与1時間後に血清マグネシウム濃度を測定した結果は、下記のとおりである¹⁴⁾。

時期	例数	(mg/dL)	
		平均±SD(範囲)	
投与前	81	2.2±0.7(1.3~5.0)	
初回量(4g)	71	4.0±0.8(1.6~6.0)	
維持量	1.0g/時	4.0±0.8(2.4~6.6)	
	1.5g/時	4.3±0.7(2.4~5.7)	
	2.0g/時	5.0±0.8(3.2~7.0)	
	2.5g/時	6.0±2.5(3.9~13.4)	
	3.0g/時	8	6.4±1.4(4.8~9.5)

2. 分布

ウサギに投与されたMg²⁸は容易に胎盤組織に移行し、次いで胎児の各組織に取り込まれる。胎児組織におけるMg²⁸の取り込みは、骨、腎臓、筋肉、肝臓、そして肺の順

に高かった³³⁾。

【臨床成績】

切迫早産患者を対象とした国内臨床試験¹⁴⁾において効果判定の基準となった子宮収縮回数の推移及び投与開始後4時間及び8時間の子宮収縮の状態(子宮収縮回数及び程度)を投与前と比較し5段階で評価判定された子宮収縮抑制効果の改善率は、下表のとおりであった。

判定時間	子宮収縮回数 (平均±SD)	改善率(%) [中等度改善以上]
開始時	11.0±8.8回/時	-
4時間	3.7±4.3回/時	67.8%(59/87例)
8時間	2.4±3.0回/時	83.5%(71/85例)

【薬効薬理】

1. 子宮収縮抑制作用³⁴⁾

硫酸マグネシウムは単独投与で妊娠後期ラットの子宮自動運動及びアセチルコリン又はPGF_{2α}による誘発子宮収縮を抑制した。更に硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンの併用により、子宮平滑筋の収縮抑制作用は増強された(in vitro, in situ)。

2. 硫酸マグネシウムを筋注又は静注すると、血中のMg²⁺が増加してCa²⁺との平衡が破れて、中枢神経系の抑制と骨格筋弛緩が起こる。

本剤の急速静注の際に見られる麻酔様状態は、Mg²⁺が神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出を阻害し、神経インパルスの伝達を遮断して骨格筋弛緩を起こすことによると考えられている。

また、この神経筋に対する作用は、カルシウムで拮抗される³⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般名:硫酸マグネシウム³⁵⁾

分子式: MgSO₄·7H₂O

分子量: 246.47

性状: 無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。

水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

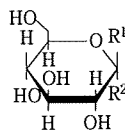
2. 一般名:ブドウ糖³⁶⁾

分子式: C₆H₁₂O₆

分子量: 180.16

化学名: D-glucopyranose

化学構造式:



α-D-グルコピラノース: R¹=H, R²=OH

β-D-グルコピラノース: R¹=OH, R²=H

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。

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

【包装】

100mL×5瓶

※【主要文献】

- 1) McCubbin, J. H., et al.: Lancet, 1, 1058(1981).
- 2) Wax, J. R., et al.: Int. J. Gynecol. Obstet., 48, 213~214(1995).
- 3) AHFS DRUG INFORMATION 2004, 2142~2145.
- 4) Martindale 2004, 1228~1230.
- 5) Crowther, C. A., et al.: The Cochrane Library-2002, Issue 4, Software Ltd.
- 6) Ramsey, P. S., et al.: Sem. Perinatol., 25(4), 236~247(2001).
- 7) Winkler, A. W., et al.: J. Clin. Invest., 21, 207~216(1942).
- 8) 東亜薬品工業社内資料(1998).
- 9) Ferguson II, J. E., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 148(2), 166~171(1984).
- 10) 岩崎竜彦, 他: 栃木産婦医報, 24, 94~96(1997).
- 11) Snyder, S. W., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 161(1), 35~36(1989).
- 12) Rote Liste 62 120(2002).
- 13) L'Hommedieu, C. S., et al.: Crit. Care Med., 11(1), 55~56(1983).
- 14) 佐藤和雄, 他: 産科と婦人科, 67(1), 122~139(2000).
- 15) 小柴寿人, 他: 産科と婦人科, 64(7), 1034~1039(1997).
- 16) 原田明, 他: 産婦人科の進歩, 53(6), 587(2001).
- 17) Elliott, J. P., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 134, 717~719(1979).
- 18) PDR Generics 1777~1778(1998).
- 19) 勝亦芳裕, 他: J. Toxicol. Sci., 23, Suppl., I, 67~79(1998).
- 20) 福島雅典, 他: メルクマニュアル第17版日本語版, 2061~2062(1999).
- 21) Cao, T. Z., et al.: Clin. Chim. Acta, 285, 191~193(1999).
- 22) 大重智広, 他: ICUとCCU, 20(5), 365~373(1996).
- 23) Hollander, D. I., et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 156(3), 631~637(1987).
- 24) Mittendorf, R., et al.: Lancet, 350, 1517~1518(1997).
- 25) Mittendorf, R., et al.: J. Pediatr., 140, 540~546(2002).
- 26) Lemons, J. A., et al.: Pediatr. Res., 49(4), 388A, (2001).
- 27) 松田義雄: Clin. Cal., 9(12), 1569~1575(1999).
- 28) 二階堂香織, 他: 小児科, 45(1), 9~15(2004).
- 29) 赤木圭介, 他: J. Toxicol. Sci., 23, Suppl., I, 51~65(1998).
- 30) 赤木圭介, 他: J. Toxicol. Sci., 23, Suppl., I, 37~49(1998).
- 31) 小田切則夫, 他: 応用薬理, 54(4), 217~226(1997).
- 32) 武内享介, 他: 日本産科婦人科学会雑誌, 44(11), 1443~1449(1992).
- 33) Aikawa, J. K., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 105, 95~98(1960).
- 34) 趙学慧, 他: 応用薬理, 54(4), 209~215(1997).
- 35) 第十四改正日本薬局方解説書 C-3170~C-3173(2001).
- 36) 第十四改正日本薬局方解説書 C-2428~C-2433(2001).

【文献請求先】

東亜薬品工業株式会社 学術情報部
〒151-0073 東京都渋谷区笹塚2丁目1番11号
TEL ☎(3375)0511 FAX ☎(3375)0539



製造販売元

東亜薬品工業株式会社

東京都渋谷区笹塚2丁目1番11号



発売元

東亜新薬株式会社

東京都渋谷区笹塚2丁目1番11号



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

** 2007年7月改訂(第6版, 使用上の注意の項の自主改訂)
* 2005年4月改訂

日本標準商品分類番号
872454

貯法: 遮光・凍結を避け冷所保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間2年)

合成副腎皮質ホルモン剤
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液
指定医薬品, 処方せん医薬品^{注1)}*

リンデロン[®]注2mg(0.4%) ①*

リンデロン[®]注4mg(0.4%) ②*

リンデロン[®]注20mg(0.4%) ③*

シオノギ製薬

Rinderon[®]

	①	②	③
承認番号	21700AMZ00532	21700AMZ00533	21700AMZ00534
薬価収載	2005年6月	2005年6月	2005年6月
販売開始	1964年9月	1964年9月	1974年8月
再評価結果	1990年12月	1990年12月	1990年12月

【禁忌(次の患者又は部位には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 感染症のある関節腔内, 滑液嚢内, 腱鞘内又は腱周囲[免疫機能抑制作用により, 感染症が増悪することがある。]
3. 動揺関節の関節腔内[関節症状が増悪することがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症, 全身の真菌症の患者[免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]
2. 消化性潰瘍の患者[肉芽組織増殖抑制作用により, 潰瘍治癒(組織修復)が障害されることがある。]
3. 精神病の患者[大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え, 症状が増悪することがある。]
4. 結核性疾患の患者[免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]
5. 単純疱疹性角膜炎の患者[免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]
6. 後嚢白内障の患者[症状が増悪することがある。]
7. 緑内障の患者[眼圧の亢進により, 緑内障が増悪することがある。]
8. 高血圧症の患者[電解質代謝作用により, 高血圧症が増悪することがある。]
9. 電解質異常のある患者[電解質代謝作用により, 電解質異常が増悪することがある。]
10. 血栓症の患者[血液凝固促進作用により, 症状が増悪することがある。]
11. 最近行った内臓の手術創のある患者[創傷治癒(組織修復)が障害されることがある。]
12. 急性心筋梗塞を起こした患者[心破裂を起こしたとの報告がある。]
13. ウイルス性結膜・角膜炎, 結核性眼疾患, 真菌性眼疾患及び急性化膿性眼疾患の患者に対する眼科的投与[免疫機能抑制作用により, 症状が増悪することがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	リンデロン注 2mg (0.4%)	リンデロン注 4mg (0.4%)	リンデロン注 20mg (0.4%)
成分・含量	1管(0.5mL)中 ベタメタゾンリン酸 エステルナトリウム 2.65mg (ベタメタゾンとし て2mgに相当)	1管(1mL)中 ベタメタゾンリン酸 エステルナトリウム 5.3mg (ベタメタゾンとし て4mgに相当)	1管(5mL)中 ベタメタゾンリン酸 エステルナトリウム 26.5mg (ベタメタゾンとし て20mgに相当)

販売名	リンデロン注 2mg (0.4%)	リンデロン注 4mg (0.4%)	リンデロン注 20mg (0.4%)
添加物	D-ソルビトール 15mg 乾燥亜硫酸ナトリウ ム 0.5mg リン酸水素ナトリウ ム水和物, 結晶リン 酸二水素ナトリウ ム, 注射用水	D-ソルビトール 30mg 乾燥亜硫酸ナトリウ ム 1mg リン酸水素ナトリウ ム水和物, 結晶リン 酸二水素ナトリウ ム, 注射用水	D-ソルビトール 150mg 乾燥亜硫酸ナトリウ ム 5mg リン酸水素ナトリウ ム水和物, 結晶リン 酸二水素ナトリウ ム, 注射用水

2. 性状

販売名	リンデロン注 2mg (0.4%)	リンデロン注 4mg (0.4%)	リンデロン注 20mg (0.4%)
性状・剤形	無色澄明の液である。(注射剤)	無色澄明の液である。(注射剤)	無色澄明の液である。(注射剤)
pH	7.0 ~ 8.0	7.0 ~ 8.0	7.0 ~ 8.0
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約1	約1	約1

【効能・効果】

☆印の付されている投与法は以下のような条件でのみ使用できる。(その事由がなくなった場合は, 速やかに他の投与法に切り替えること。)

1. 静脈内注射及び点滴静脈内注射: 経口投与不能時, 緊急時及び筋肉内注射不適時
2. 筋肉内注射: 経口投与不能時

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
1. 内科・小児科領域				
(1) 内分泌疾患				
慢性副腎皮質機能不全(原発性, 続発性, 下垂体性, 医原性)			○	
急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)	○	○	○	
副腎性器症候群, 亜急性甲状腺炎, 甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症			○☆	
甲状腺中毒症(甲状腺(中毒性)クリーゼ)	○	○	○☆	
(2) リウマチ疾患				
慢性関節リウマチ, 若年性関節リウマチ(スチル病を含む)			○	関節腔内注射
リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む)	○☆	○☆	○	
リウマチ性多発筋痛			○	
(3) 膠原病				
エリテマトーデス(全身性及び慢性円板状), 全身性血管炎(大動脈炎症候群, 結節性動脈周囲炎, 多発性動脈炎, ヴェゲナ肉芽腫症を含む), 多発性筋炎(皮膚筋炎)	○☆	○☆	○	
強皮症			○☆	

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
(4) 腎疾患 ネフローゼ及びネフローゼ症候群	○*	○*	○*	
(5) 心疾患 うっ血性心不全	○*	○*	○*	
(6) アレルギー性疾患 気管支喘息（ただし、筋肉内注射は他の投与方法では不適当な場合に限る） 喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む） 喘息発作重積状態、アナフィラキシーショック 薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む） 血清病	○ ○ ○ ○*	○ ○ ○ ○*	○ ○* ○ ○*	ネブライザー ネブライザー
(7) 重症感染症 重症感染症（化学療法と併用する）	○	○	○*	
(8) 血液疾患 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因 髄膜白血病	○ ○	○ ○	○* ○*	脊髄腔内注入
(9) 消化器疾患 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎	○*	○*	○*	注腸
(10) 重症消耗性疾患 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む）	○*	○*	○*	
(11) 肝疾患 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む） 胆汁うっ滞型急性肝炎 肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）	○ ○ ○	○ ○*	○* ○*	
(12) 肺疾患 びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）	○*	○*		ネブライザー
(13) 結核性疾患（抗結核剤と併用する） 結核性髄膜炎 結核性胸膜炎				脊髄腔内注入 胸腔内注入
(14) 神経疾患 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む） 末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む） 小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄網膜炎	○ ○*	○ ○*	○* ○*	脊髄腔内注入 脊髄腔内注入
(15) 悪性腫瘍 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、歯状肉肉症）及び類似疾患（近縁疾患） 好酸性肉芽腫 乳癌の再発転移	○ ○	○ ○	○* ○*	脊髄腔内注入
(16) その他の内科的疾患 特発性低血糖症 原因不明の発熱	○ ○	○ ○	○* ○*	

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
2. 外科領域 副腎摘除 臓器・組織移植、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） 侵襲後肺水腫 外科的ショック及び外科的ショック様状態、脳浮腫、輸血による副作用、気管支痙攣（術中）	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○*	ネブライザー
3. 整形外科領域 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎、変形性関節症（炎症症状がはっきり認められる場合）、外傷後関節炎、非感染性慢性関節炎、痛風性関節炎 関節周囲炎（非感染性のものに限る）、腱周囲炎（非感染性のものに限る） 腱炎（非感染性のものに限る） 腱鞘炎（非感染性のものに限る） 滑液包炎（非感染性のものに限る）			○ ○ ○ ○ ○	関節腔内注射 軟組織内注射 腱鞘内注射 腱鞘内注射 滑液嚢内注入
4. 産婦人科領域 卵管閉塞症（不妊症）に対する通水療法 卵管整形術後の癒着防止 副腎皮質機能障害による排卵障害				卵管腔内注入 ○* ○*
5. 泌尿器科領域 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結			○*	
6. 皮膚科領域 △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感受性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ヒダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし、重症例以外は極力投与しないこと） △痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（ただし、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい） △類乾癬（重症例に限る）、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色靴襠疹（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症〔△多形滲出性紅斑（重症例に限る）、結節性紅斑〕、レイノー病、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレーマ			○*	

【用法・用量】

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症（尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、積留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型）（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、皮膚粘膜眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、△紅皮症（ヘブラ紅色靴癬疹を含む）		○☆	○☆	
7. 眼科領域				
内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）	○☆		○☆	結膜下注射 球後注射 点眼
外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）	○☆		○☆	結膜下注射 球後注射
眼科領域の術後炎症	○☆		○☆	結膜下注射 点眼
8. 耳鼻咽喉科領域				
急性・慢性中耳炎	○☆	○☆	○☆	中耳腔内注入
滲出性中耳炎・耳管狭窄症	○☆	○☆	○☆	中耳腔内注入 耳管内注入
メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、口腔外科領域手術後の後療法	○	○	○	
血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）			○	ネブライザー 鼻腔内注入 鼻甲介内注射
副鼻腔炎・鼻茸			○	ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 鼻茸内注射
進行性壞疽性鼻炎	○	○	○	ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 喉頭・気管注入
喉頭炎・喉頭浮腫	○	○	○	ネブライザー 喉頭・気管注入
喉頭ポリープ・結節	○☆	○☆	○☆	ネブライザー 喉頭・気管注入
食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後	○	○	○	ネブライザー 食道注入
耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法	○	○	○	軟組織内注射 ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 鼻甲介内注射 喉頭・気管注入 中耳腔内注入 食道注入
難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）				軟組織内注射
嗅覚障害	○☆	○☆	○☆	ネブライザー 鼻腔内注入
急性・慢性（反復性）唾液腺炎	○☆	○☆	○☆	ネブライザー 唾液腺管内注入

（静脈内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回2～8mgを3～6時間ごとに静脈内注射する。

（点滴静脈内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回2～10mgを1日1～2回点滴静脈内注射する。

（筋肉内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回2～8mgを3～6時間ごとに筋肉内注射する。

（関節腔内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを関節腔内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。

（軟組織内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを軟組織内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。

（腱鞘内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを腱鞘内注射する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。

（滑液嚢内注入）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを滑液嚢内注入する。原則として投与間隔を2週間以上とすること。

（脊髄腔内注入）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを週1～3回脊髄腔内注入する。

（胸腔内注入）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを週1～3回胸腔内注入する。

（卵管腔内注入）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.4～1mgを卵管腔内注入する。

（注腸）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.4～6mgを直腸内注入する。

（結膜下注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.4～2mgを結膜下注射する。その際の液量は0.2～0.5mLとする。

（球後注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.8～4mgを球後注射する。その際の液量は0.5～1.0mLとする。

（点眼）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.25～1mg/mL溶液1～2滴を1日3～8回点眼する。

（ネブライザー）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.1～2mgを1日1～3回ネブライザーで投与する。

（鼻腔内注入）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.1～2mgを1日1～3回鼻腔内注入する。

（副鼻腔内注入）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.1～2mgを1日1～3回副鼻腔内注入する。

（鼻甲介内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを鼻甲介内注射する。

（鼻茸内注射）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～5mgを鼻茸内注射する。

（喉頭・気管注入）
通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.1～2mgを1日1～3回喉頭あるいは気管注入する。

(中耳腔内注入)

通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.1～2mgを1日1～3回中耳腔内注入する。

(耳管内注入)

通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.1～2mgを1日1～3回耳管内注入する。

(食道注入)

通常、成人にはベタメタゾンとして1回1～2mgを食道注入する。

(唾液腺管内注入)

通常、成人にはベタメタゾンとして1回0.5～1mgを唾液腺管内注入する。

なお、上記用量は年齢、症状により適宜増減する。

【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) 感染症の患者 [免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (2) 糖尿病の患者 [糖新生成作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。]
- (3) 骨粗鬆症の患者 [蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
- (4) 腎不全の患者 [薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。]
- (5) 甲状腺機能低下のある患者 [血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
- (6) 肝硬変の患者 [代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。]
- (7) 脂肪肝の患者 [脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
- (8) 脂肪塞栓症の患者 [大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。]
- (9) 重症筋無力症の患者 [使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。]
- (10) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
 - 1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
 - 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
 - 3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

- c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
- 4) 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- 5) 眼科用に用いる場合には原則として、2週間以上の長期投与は避けること。
- (2) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、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、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。
- (3) 本剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させることがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である。

3. 相互作用

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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が减弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはチトクローム P-450 を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生成を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く) フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が减弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 3324 例中、副作用は 346 例 (10.41%) に認められた。主なものは、静脈内及び筋肉内注射では、副腎皮質機能低下が 18

件、17-OHCS 低下が 14 件等であった。静脈内及び筋肉内以外の投与では、眼圧上昇が 210 件、満月様顔貌が 23 件等であった¹⁾。

(1) 重大な副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満) : 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、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹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。
- 2) 誘発感染症、感染症の増悪 (頻度不明)
- 3) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 (頻度不明)
- 4) 消化管潰瘍、消化管穿孔 (頻度不明) : 消化管潰瘍、消化管穿孔があらわれるとの報告があるので、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) 肺炎 (頻度不明)
- 6) 精神変調、うつ状態、痙攣 (頻度不明)
- 7) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー (頻度不明)
- 8) 緑内障、後嚢白内障 (頻度不明) : 連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 9) 血栓症 (頻度不明) : 血栓症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。
- 10) 喘息発作の増悪 (頻度不明) : 気管支喘息患者の喘息発作を増悪させることがあるので十分注意すること。

(2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
投与部位	関節の不安定化 (関節腔内注射時) ^{注1} 、疼痛・腫脹・圧痛の増悪 (関節腔内注射時)、局所組織の萎縮による陥没 (筋肉内注射時)
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状等
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい等
筋・骨格	筋肉痛、関節痛等
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出等
血液	白血球増多等
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化、しゃっくり

注1 : 症状があらわれた場合には投与を中止すること。これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので、投与後は患者をしばらく安静にさせること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、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、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。[新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある。動物試験 (マウス、ラット) で催奇形作用が報告されている²⁾。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- (2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。
- (3) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では、特に投与部位の組織の萎縮 (陥没) を起こしやすいので、筋肉内注射はなるべく避けること。

8. 適用上の注意

- (1) アンプルカット時 : アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの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) 静脈内注射時 : 静脈内注射により、血管痛、静脈炎を起こすことがあるので、これを予防するため、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射速度はできるだけ遅くすること。
- (3) 筋肉内注射時 : 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - 1) 筋肉内注射はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。
 - 2) 神経走行部位を避けること。
 - 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、部位をかえて注射すること。
 - 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

9. その他の注意

- (1) 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン (種痘等) を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。
- (2) プレドニゾロン経口製剤の投与中に、腸管嚢胞様気腫症、縦隔気腫が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人にベタメタゾンとして 8mg に相当するベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注を単回静脈内注射したとき、血中ベタメタゾン濃度は、投与 1 時間後 95.5 ± 12.5ng/mL で、その後極めて徐々に減少した³⁾。(測定法 : RIA)

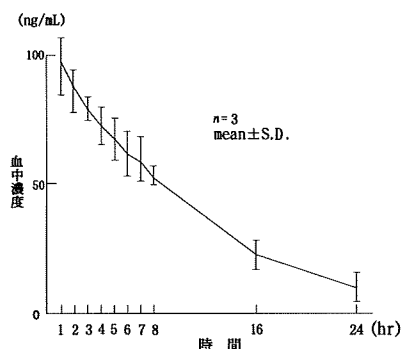


図1 静注時の血中濃度

(2) 健康成人 8 例にベタメタゾンとして 8mg に相当するベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注 10.6mg を単回静脈内注射したとき、ベタメタゾンの $T_{1/2}$ は $335 \pm 51\text{min}$, $AUC_{0-\infty}$ は $46.3 \pm 8.6 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ であった⁴⁾。(測定法:HPLC) (mean \pm S.D.) (外国人によるデータ)

2. 分布

脳腫瘍患者 5 例にベタメタゾンとして 8mg に相当するベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注を単回静脈内注射したとき、脳脊髄液中のベタメタゾン濃度は、投与 1 時間後では血中濃度の 1/10 ~ 1/20, 6 時間後では 1/2 ~ 1/3 であった⁵⁾。(測定法:RIA)

3. 代謝

ベタメタゾンの一部は C-6 位が代謝され 6 β -水酸化体になる。その主な代謝酵素はチトクローム P-450 3A4 である^{6),7)}。

4. 排泄

健康成人 8 例にベタメタゾンとして 8mg に相当するベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注 10.6mg を単回静脈内投与したとき、投与開始から 24 時間までの尿中にベタメタゾンとして投与量の 4.8 \pm 1.4% が排泄された⁴⁾。(測定法:HPLC) (mean \pm S.D.) (外国人によるデータ)

5. その他

血漿蛋白結合率: $64 \pm 6.0\%$ ⁴⁾ (測定法:HPLC) (mean \pm S.D., 10 例) (外国人によるデータ)

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は 1432 例であり、有効率は 80.9% (1159 例) であった¹⁾。

【薬効薬理】

薬理作用

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム (JAN)

[日局]

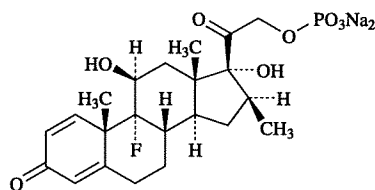
Betamethasone Sodium Phosphate

化学名: Disodium 9-fluoro-11 β , 17, 21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-phosphate

分子式: $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$

分子量: 516.40

化学構造式:



性状: 白色~微黄白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

融点: 約 213 °C (分解)

【包装】

リンデロン注 2mg (0.4%) : 0.5mL10 管

リンデロン注 4mg (0.4%) : 1mL10 管

リンデロン注 20mg (0.4%) : 5mL10 管

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計; 高岸直人: 臨牀と研究, 43 (2), 363 (1966) を含む計 102 文献 [196600061]
- 2) 長谷川靖彦ほか: 応用薬理, 8 (6), 705 (1974) [197400194]
- 3) 魚住徹ほか (広島大学医学部脳神経外科): 塩野義製薬社内資料 (1977) [197700689]
- 4) Petersen, M. C. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 25 (5), 643 (1983) [198302347]
- 5) 楠忠樹ほか: 脳神経外科, 9 (3), 247 (1981) [198100300]
- 6) 千葉寛: 治療, 76 (9), 2214 (1994) [199401231]
- 7) 宮崎達男: ステロイドホルモン (清水直容編), pp. 50-51, 中外医学社, 東京 (1988)

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

F A X (06) 6202-1541

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

シェリング・プラウ社提携

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