

- 5) 潰瘍等による消化管出血（吐血、下血等）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。
- 6) 赤芽球癆があらわれることがあるので、貧血があらわ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。
- 7) 肝機能障害（AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等）、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。
- 8) 頻呼吸、高血糖症があらわれることがある。

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------|---|
| 過敏症 | 発疹、痒痒感、蕁麻疹、紅斑（多形滲出性紅斑等）、固定薬疹 |
| 精神神経系 | 頭痛、不眠、神経過敏（興奮、不機嫌、いらいら感）、不安、めまい、耳鳴、振戦、しびれ、不随意運動、筋緊張亢進 |
| 循環器 | 顔面潮紅、動悸、頻脈、顔面蒼白、不整脈（心室性期外収縮等） |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、腹部膨満感、消化不良（胸やけ等）、しゃっくり |
| 泌尿器 | 蛋白尿、頻尿 |
| 代謝異常 | 血清尿酸値上昇、CK (CPK) の上昇 |
| 肝臓 | AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇 |
| 血液 | 貧血 |
| その他 | むくみ、倦怠感、関節痛、四肢痛、胸痛、発汗、低カリウム血症 |

5. 過量投与

(1) 症状

早産・低出生体重児においては、テオフィリン血中濃度が高値になると、血中濃度の上昇に伴い、消化器症状（嘔吐、下痢）や精神神経症状（興奮、痙攣、昏睡、振戦）、心・血管症状（頻脈、心室頻拍、血圧低下、心不全）、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、呼吸促進等の中毒症状が発現しやすくなる。

一方、小児・成人においては、消化器症状（特に悪心、嘔吐）や精神神経症状（頭痛、不眠、不安、興奮、痙攣、せん妄、意識障害、昏睡等）、心・血管症状（頻脈、心室頻拍、心房細動、血圧低下等）、低カリウム血症、その他の電解質異常、呼吸促進、横紋筋融解症等の中毒症状が発現しやすくなる。

なお、軽微な症状から順次発現することなしに重篤な症状が発現することがある。

(2) 処置

過量投与時の処置には、テオフィリンを除去する方法と、出現している中毒症状に対する対症療法がある。消化管内に残存するテオフィリンの除去として、胃洗浄、活性炭の経口投与等があり、血中テオフィリンの除去として活性炭を吸着剤とした血液灌流、血液透析、交換輸血等がある。なお、テオフィリン血中濃度が低下しても、組織に分布したテオフィリンにより血中濃度が再度上昇することがある。

1) 痙攣の発現がある場合

気道を確保し、酸素を供給しながら、必要に応じて抗痙攣薬等（ジアゼパム静注等）の処置を行う。

2) 不整脈の発現がある場合

不整脈治療として、抗不整脈薬の投与等適切な処置を行う。

6. 適用上の注意

(1) 保存時

開封後はできるだけ速やかに使用する。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。（本剤は保存剤を含有していない。）

(2) 投与経路

経口用であるため血管内に投与しないこと。

(3) 投与時

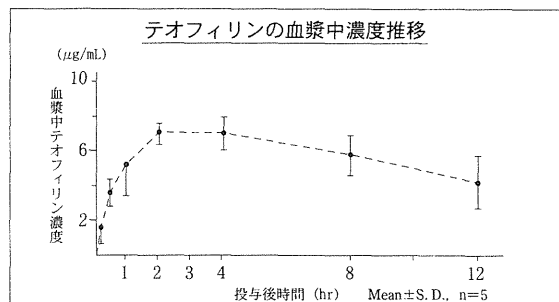
- 1) アミノフィリンの静脈内投与から本剤に切り換える場合は、投与量を変更する必要はない。（アミノフィリンはテオフィリンを80%含有するが、早産・低出生体重児にテオフィリンを経口投与したときの生物学的利用率は80%程度であると報告されている。）^{1), 2)}
- 2) 過量投与を避けるため、予め余分な薬液を排出後、投与することが望ましい。
- 3) 本剤は冷所で保存した場合、過飽和となるため、結晶を析出することがある。析出した場合は温める等の操作を行い、溶解させた後に使用すること。

薬物動態^{3~12)}

1. 血中濃度（外国人のデータ）

(1) 血中濃度推移³⁾

早産・低出生体重児に本剤とほぼ同じ濃度である0.5w/v% テオフィリン水溶液4~7mg/kg¹³⁾を経口投与した場合、投与後2~4時間にCmax (6.4~8 μ g/mL)に達する。また、1日3.6~8mg/kg¹³⁾を反復経口投与したとき、定常状態における血漿中濃度は5~14.5 μ g/mLである。



Mean \pm S. D., n=5

テオフィリンの薬物動態パラメータ

| 在胎週数 (週) | 出生体重 (g) | t _{1/2} (hr) | Vd (L/kg) | CL (mL/kg/hr) |
|--------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 31.8 (29~36) | 1656 (1050~2600) | 22.3 \pm 3.7 (16.3~30.3) | 0.90 \pm 0.16 (0.71~1.20) | 28.3 \pm 6.4 (20.1~40.1) |

Mean \pm S. D., n=11, () 内は最小値~最大値

注) 本剤の承認された初回投与量は4~6mg/kg、維持投与量は2~6mg/kg/日である。

(2) 代謝・排泄^{4~6)}

早産・低出生体重児のデータによると、尿中代謝物の割合は未変化のテオフィリン43~71%、1,3-ジメチル尿酸15~34%、1-メチル尿酸7.9~14%、3-メチルキサンチン0.1~1.3%、カフェイン6.5~11%、テオプロミン2.0~3.8%である。小児・成人とは異なり、早産・低出生体重児では、肝薬物代謝酵素が未発達であり、未変化のテオフィリンのまま腎から排泄される割合が高い。代謝に関与する主な代謝酵素は、小児・成人と同様にCYP1A2であると推察される。その他、代謝物として、小児・成人では認められないカフェイン及びテオプロミンが検出されている。

(3) TDM

有効血中濃度：5~15 μ g/mL

2. 血中濃度と臨床効果、副作用との関係^{7~10)}

本剤をはじめとするテオフィリン製剤の投与にあたっては、テオフィリン血中濃度を測定しながら投与量を調節することが望ましい。多くの児では、投与開始から6~10日で定常状態に至るが、有効血中濃度に達していない場合においても慎重に投与する。有効血中濃度は通常5~15 μ g/mL（中毒域：20 μ g/mL以上）とされているが、血中濃度の上昇に伴い中枢神経興奮症状や消化器症状等の副作用が発現しやすくなるので、症状をよく観察しながら投与する必要がある。また、血中には代謝物であるカフェインがテオフィリン濃度の約1/3 (1/8~1/2) 存在するため、テオフィリン血中濃度が有効血中濃度の範囲内であっても、カフェインが臨床効果及び副作用の発現に影響する可能性がある。これらのことから、症状

をよく観察しながら投与する必要がある。

(参考：外国人のデータ)

1. 胎盤通過性¹¹⁾

母体の血清中テオフィリン濃度が $9.69 \pm 1.62 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm S.E., $n=9$) のとき、臍帯血の血清中テオフィリン濃度は $10.21 \pm 1.71 \mu\text{g/mL}$ ($n=12$) である。

2. 乳汁移行性¹²⁾

母体の血清中テオフィリン濃度と母乳中のテオフィリン濃度比は約 1 : 0.7 ($n=4$) である。

薬効薬理^{13~18)}

ヒトの早産・低出生体重児にテオフィリンを投与した結果、中枢性作用として呼吸中枢の刺激作用及び CO_2 応答能の増強作用、末梢性作用として横隔膜筋の収縮力増強作用及び横隔膜筋の疲労回復作用が報告されている。

それらの作用機序としては、アデノシン拮抗作用並びにPDE阻害作用等の説がある。

有効成分に関する理化学的知見

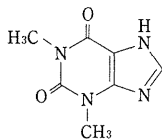
一般名：テオフィリン (Theophylline)

化学名：1, 3-Dimethyl-1*H*-purine-2, 6(3*H*, 7*H*)-dione

分子式： $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$

分子量：180.16

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。N, N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

取扱い上の注意

1. シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
2. プリスター包装内は滅菌されているので使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用すること。
3. 開封後の使用は1回限りとし、使用済みシリンジは速やかに廃棄し、再使用しないこと。
4. プリスター包装の内側に水滴が付着しているものや薬液の漏出があるものは使用しないこと。
5. 注射筒が破損又は薬液が変色しているものは使用しないこと。
6. キャップ(ゴム栓)が破損又は外れているものは使用しないこと。

包装

2.5mL×10シリンジ

主要文献

- 1) Al-Omran, A. et al. : Am. J. Perinatol., 14, 147(1997)
- 2) Reese, J. et al. : Arch. Dis. Child., 71, F51(1994)
- 3) Riechert, M. et al. : Monatsschr. Kinderheilkd., 129, 697(1981)
- 4) Tserng, K.-Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 33, 522(1983)
- 5) Tserng, K.-Y. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 29, 594(1981)
- 6) Bonati, M. et al. : Pediatr. Res., 15, 304(1981)
- 7) 飯島 健志 : 日本新生児学会雑誌, 18, 198(1982)
- 8) 吉岡 栄子 ほか : 臨床薬理, 11, 9(1980)
- 9) 新生児医療連絡会 : NICUマニュアル 第3版(金原出版), 127(2001)

- 10) Hargreaves, D. B. et al. : J. Clin. Hosp. Pharm., 8, 133(1983)
- 11) Labovitz, E. et al. : J. Am. Med. Assoc., 247, 786(1982)
- 12) Yurchak, A. M. et al. : Pediatrics, 57, 518(1976)
- 13) Peabody, J. L. et al. : Pediatrics, 62, 698(1978)
- 14) Gerhardt, T. et al. : Pediatrics, 63, 537(1979)
- 15) Heyman, E. et al. : Acta. Paediatr. Scand., 80, 308(1991)
- 16) Lopes, J. M. et al. : Pediatr. Res., 16, 355A(1982)
- 17) Hedner, T. et al. : Eur. J. Respir. Dis., 65, 153(1984)
- 18) Howell, L. L. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 254, 786(1990)

**文献請求先

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部
〒103-8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

**製品情報お問い合わせ先

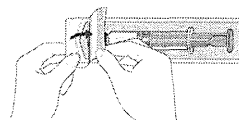
興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター
電話 0120-508-514

03-3279-7587

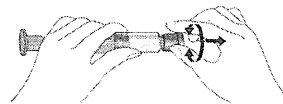
受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日を除く)

アブネカット[®]経口10mgの使用方法

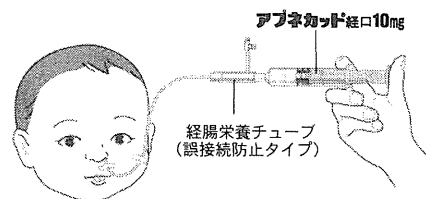
1. プリスター包装(シリンジを覆っている袋)のゴム栓側の未シール部から剥離して開封して下さい。



2. ゴム栓をつまんで回しながら引き抜いて下さい。



3. 予め、投与すべき薬液をシリンジ内に残し、余分な薬液を排出して下さい。
4. シリンジを経腸栄養チューブに装着し、再度、用法・用量を確認の上、ご使用下さい。



**製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

**販売元 興和創薬株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

07.06.27.1D 5

プロスタグランジンE₁製剤

劇薬、処方せん医薬品^注

注射用プロスタンディン[®]20

《PROSTANDIN[®]》

*

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：外箱に表示(3年)

注射用アルプロスタジル アルファデクス

| | |
|-------|--------------------------|
| 承認番号 | 21700AMZ00211 |
| 薬価収載 | 2006年7月 |
| 販売開始 | 2006年8月 |
| 再審査結果 | 1988年1月 (注射用プロスタンディン) |
| 効能追加 | 2011年2月 |
| 国際誕生 | 1979年8月 |

〔警告〕

- 動脈管依存性先天性心疾患に投与する場合には、本剤投与により無呼吸発作が発現することがあるので、呼吸管理設備の整っている施設で投与すること。
- 勃起障害の診断で投与する場合
 - 本剤投与により4時間以上の勃起の延長又は持続勃起症(6時間以上持続する勃起)が発現することがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、速やかに適切な処置を行うこと。持続勃起症に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがある。
 - 本剤投与により勃起の延長又は持続勃起症、不整脈、一過性の低血圧等が発現することがあるので、本剤を用いた勃起障害の診断は、勃起障害の診断及び治療に精通し、本剤投与時の副作用への対処が可能な医師が、緊急時の対応が可能な状況で行うこと。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 重篤な心不全、肺水腫のある患者(ただし、動脈管依存性先天性心疾患の患者は除く)〔心不全、肺水腫を増悪させることがある。〕
- 出血(頭蓋内出血、出血性眼疾患、消化管出血、咯血等)している患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

| | |
|-------------------|--|
| 販売名 | 注射用プロスタンディン20 |
| 成分・含量 (1バイアル中) | アルプロスタジル20 μ gをアルプロスタジルアルファデクスとして含有する。 |
| 添加物 (1バイアル中) | マルトース水和物 50mg |
| 剤形 | 注射剤(バイアル) |
| pH | 4.0~6.0 (本品5バイアルを生理食塩液3mLに溶かした液) |
| 浸透圧比 | 1.1~1.2 (本品1バイアルを生理食塩液5mLに溶かした液) |
| 性状 | 白色の塊又は粉末、凍結乾燥品 |

〔効能・効果〕

I. 動脈内投与

慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

II. 静脈内投与

- 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復
- 血行再建術後の血流維持
- 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善
- 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存

*III. 陰茎海綿体内投与

勃起障害の診断

〔用法・用量〕

I. 動脈内投与

慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善

- 本品1バイアル(アルプロスタジル20 μ g)を生理食塩液5mLに溶かし、通常成人1日量アルプロスタジルとして10~15 μ g(およそ0.1~0.15ng/kg/分)をシリンジポンプを用い持続的に動脈内へ注射投与する。
- 症状により0.05~0.2ng/kg/分の間で適宜増減する。

II. 静脈内投与

- 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復
- 血行再建術後の血流維持
- 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症(バージャー病、閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善
 - 通常成人1回量本品2~3バイアル(アルプロスタジル40~60 μ g)を輸液500mLに溶解し、2時間かけて点滴静注する(5~10ng/kg/分)。
なお、投与速度は体重1kg2時間あたり1.2 μ gをこえないこと。
 - 投与回数は1日1~2回。
 - 症状により適宜増減する。
- 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存
通常、アルプロスタジルとして50~100ng/kg/分の速度で静脈内投与を開始し、症状に応じて適宜増減し、有効最小量で持続投与する。

*III. 陰茎海綿体内投与

勃起障害の診断

本品1バイアル(アルプロスタジル20 μ g)を生理食塩液1mLに溶かし、通常、成人1回量アルプロスタジルとして20 μ gを陰茎海綿体へ注射する。

-----〔用法・用量に関連する使用上の注意〕-----

動脈管依存性先天性心疾患に対し投与する場合は、観察を十分行い慎重に投与量の調整を行うこと。効果が得られた場合には減量し、有効最小量で投与を持続すること。動脈管開存の維持には10ng/kg/分でも有効な場合がある。

(注)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

〔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) 心不全のある患者〔心不全の増強傾向があらわれるとの報告があるので、循環状態に対する観察を十分に行い、慎重に投与すること。〕
- (2) 重症糖尿病患者〔網膜症等、脆弱血管からの出血を助長することがある。〕
- (3) 出血傾向のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (4) 胃潰瘍の合併症及び既往歴のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (5) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (6) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。〕¹⁾
- (7) 腎不全の患者〔腎不全を増悪することがある。〕
- (8) 高齢者(「重要な基本的注意」の項参照)
- * (9) 勃起障害の診断で投与する場合には、陰茎の構造上欠陥(屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等)のある患者〔陰茎痛を伴うおそれがある。〕
- * (10) 勃起障害の診断で投与する場合には、持続勃起症の素因となり得る疾患(鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等)のある患者

2. 重要な基本的注意

- ・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症
- (1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後再燃することがあるので注意すること。
- (2) 心不全、肺水腫、胸水があらわれることがあるので、輸液量に留意するとともに、循環状態(血圧、脈拍等)を十分に観察すること。また、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫等の症状があらわ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。特に高齢者は心機能等生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (3) 慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍の改善を治療目的とする場合、静脈内投与は動脈内投与に比し治療効果がやや劣るので、動脈内投与が非適応と判断される患者(高位血管閉塞例等)又は動脈内投与操作による障害が、期待される治療上の効果を上まわると判断される患者に行うこと。

・動脈管依存性先天性心疾患

- (1) 本剤による治療は対症療法であり投与中止後症状が悪化することがあるので注意すること。
- (2) 本剤の投与を継続しても、状態の改善がみられなければ、緊急手術等、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の高用量投与により、副作用発現率が高まるおそれがあるため、有効最小量にて使用すること。
- (4) 本剤の長期投与により長管骨膜に肥厚、多毛及び脱毛がみられるとの報告があるので観察を十分に行い、必要以上の長期投与は避けること。

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・危険因子 |
|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| 抗血小板剤 アスピリン チクロピジン シロスタゾール | これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 | 本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強することが考えられる。 |
| 血栓溶解剤 ウロキナーゼ | 観察を十分に行い、用量を調節するなど注意すること。 | |
| 抗凝血剤 ヘパリン ワルファリン | | |

4. 副作用

〈動脈内投与〉

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった465例中220例(47.3%)に408件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは注射部位では浮腫・腫脹145件(31.2%)、鈍痛・疼痛115件(24.7%)、発赤57件(12.3%)、熱感・発熱51件(11.0%)、及び注射部位以外では発熱11件(2.4%)等であった。(承認時及び1982年10月までの副作用頻度報告結果)

〈静脈内投与〉

・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症
承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった2,200例中221例(10.0%)に318件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは注射部位では血管痛77件(3.5%)、静脈炎13件(0.6%)、疼痛16件(0.7%)、発赤97件(4.4%)、及び注射部位以外では悪心・嘔吐16件(0.7%)、頭痛・頭重11件(0.5%)等であった。(再審査終了時)

・動脈管依存性先天性心疾患

承認時までの調査及び市販後調査において無呼吸発作は23.0%(53/230例)に認められた。無呼吸発作以外では、副作用集計の対象となった343例中75例(21.9%)に114件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、主なものは発熱31件(9.0%)、低ナトリウム血症9件(2.6%)、CRP上昇6件(1.7%)、頻脈4件(1.2%)等であった。(承認時及び2007年9月の特別調査報告結果)

*〈陰茎海綿体内投与〉

本対象疾患については、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、海外からの自発報告、国内及び海外の文献等を参考にした。(承認時)

(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(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害、呼吸困難、発疹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。
- 2) 心不全、肺水腫
心不全、肺水腫、胸水(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、動悸、胸苦しさ、呼吸困難、浮腫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。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 脳出血、消化管出血
脳出血(頻度不明*)、消化管出血(0.05%)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こと。
- 4) 心筋梗塞
心筋梗塞(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、胸部圧迫感、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 無顆粒球症、白血球減少
無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明*)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。
- 6) 肝機能障害、黄疸
AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸(いずれも頻度不明*)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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎
間質性肺炎(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 無呼吸発作

動脈管依存性先天性心疾患に投与した場合、無呼吸発作(23.0%)があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。なお、発現した場合は、人工呼吸器の装着、皮膚への刺激等、適切な処置を行うこと。

注) 動脈管依存性先天性心疾患への投与において、上記等の副作用が発現した場合には、患者の状態を観察し、本剤の投与継続の必要性について考慮した上で、適切な処置を行うこと。

*9) 持続勃起症

勃起障害の診断で投与した場合、持続勃起症(頻度不明^{*})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合にはα刺激剤の投与、脱血と生理食塩水による洗浄等、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

〈動脈内投与〉

| | 10~35%未満 | 3%未満 | 頻度不明 [*] |
|-----|-------------|----------|-------------------|
| 注射部 | 疼痛、腫脹、発赤、発熱 | 脱力感、痒痒 | |
| その他 | | 頭痛、発熱、動悸 | 血漿蛋白分画の変動 |

〈静脈内投与〉

・振動病、血行再建術後の血流維持、慢性動脈閉塞症

| | 0.5~5%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 [*] |
|--------------------|-----------------------|------------------------------------|---|
| 過敏症 ^{注)} | | 痒痒 | 発疹、蕁麻疹 |
| 循環器 ^{注)} | | 胸部絞扼感、 血圧降下、 顔面潮紅、 動悸、発赤 | |
| 出血傾向 ^{注)} | | | 眼底出血、 皮下出血 |
| 注射部 | 血管痛、 静脈炎、 疼痛、発赤 | 腫脹、痒痒 | |
| 呼吸器 | | | 咳嗽、喘息 ^{注)} |
| 消化器 | 悪心・嘔吐 | 胃部不快感、 食欲不振、 下痢、腹痛 | |
| 精神神経系 | | 発熱、めまい | 悪寒 |
| 肝臓 | | AST(GOT)・ ALT(GPT)の 上昇等 | |
| 腎臓 ^{注)} | | | 腎不全の増悪 |
| 血液 ^{注)} | | | 血小板減少、 貧血 |
| その他 | 頭痛・頭重 | 熱感、浮腫、 乳房硬結、 四肢疼痛(増強 を含む) | 関節痛、 しびれ、 CRP 上昇、 低ナトリウム 血症 |

注): 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

・動脈管依存性先天性心疾患

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

| | 1~10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 [*] |
|-------|---------------------------------|--|---------------------------------|
| 循環器 | 頻脈、浮腫、 発赤 | 低血圧、徐脈 | 肺動脈中膜の 菲薄化 |
| 中枢神経系 | 発熱、 多呼吸 | | 痙攣、振戦 |
| 注射部 | | | 血管痛、 静脈炎、疼痛、 発赤、腫脹、 痒痒 |
| その他 | 低ナトリウム血症、 低クロール血症、 CRP 上昇 | 胃粘膜肥厚、 下痢、骨膜肥 厚、低カリウム 血症、口腔内・ 気道分泌液の増 加、出血傾向、 アシドーシス | 脱毛、多毛、 腹水 |

*〈陰茎海綿体内投与〉

本剤の投与により副作用が発現した場合には、患者の状態を観察しながら、適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 [*] |
|--------|---------------------------|
| 過敏症 | 発疹、痒痒 |
| 泌尿・生殖器 | 勃起の延長、陰茎痛、陰茎腫脹 |
| 注射部 | 疼痛、血腫、出血、腫脹、灼熱感、発赤、 痒痒 |
| 循環器 | 低血圧、胸部絞扼感、発赤 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐、腹痛 |
| その他 | めまい、発熱、頭痛、悪寒 |

※: 頻度不明は自発報告又は文献等の報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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。〔アルプロスタジルには子宮収縮作用が認められている。²⁾〕

7. 小児等への投与

動脈管依存性先天性心疾患以外の低出生体重児、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. 適用上の注意

- 投与速度: 本剤投与により、副作用があらわれた場合には、すみやかに投与速度を遅くするか又は投与を中止すること。
- 調製方法: シリンジポンプ使用に際しては、シリンジ内に気泡が混入しないように注意すること。

9. その他の注意

- 本剤の投与により脳梗塞がみられたとの報告がある。
- 適応外であるが、勃起障害の治療目的でPGE₁製剤を複数回投与した症例において、陰茎海綿体の線維化が生じたとの報告がある。
- 適応外であるが、勃起障害の治療目的でPGE₁製剤をパバペリン等の勃起不全治療剤と併用投与した症例において、勃起の延長又は持続勃起症があらわれたとの報告がある。

＜静脈内投与＞

心カテーテル中の3例に³H-PGE₁ 0.03ng/kg/分を静脈内投与した実験では全血代謝クリアランス率は2,686±654L/日/m²であり、肺での代謝は投与量の67.8±6.8%であった。すなわち、人では静注されたPGE₁は肺で完全に代謝されることなく、およそ、その1/3は全身循環すると考えられる。³⁾

*＜陰茎海綿体内投与＞

- (1) 勃起障害患者にPGE₁ 20μgを陰茎海綿体投与後、PGE₁及び代謝物15-keto-13,14 dihydro-PGE₁濃度は陰茎海綿体で上昇したが、速やかに減少した。⁴⁾
- (2) 勃起障害患者にPGE₁ 20μgを陰茎海綿体投与後、PGE₁濃度は末梢血で投与4.8分後をピークに上昇したが速やかに減少し、投与60分以内に投与前まで減少した。⁵⁾

〔参考〕動物における吸収・分布・代謝・排泄〔ラット〕

³H標識PGE₁・¹⁴C標識CDをラットに動脈又は静脈内に投与を行った実験では、いずれもPGE₁血中濃度は2相性を示し、6分で血中から速やかに消失する。静脈内投与5分後の主要臓器内のPGE₁は、肺12%、腎16%、肝25%であり、投与24時間以内に投与量の30～40%が尿中に、25～30%が糞中に排泄される。この時の主代謝物は8-[(1R,2R,5R)-2-(2-Carboxyethyl-1-yl)-5-hydroxy-3-oxocyclopentyl]-6-oxooctanoic acidである。一方、CDは代謝を受けずに、そのままの形で90～100%が尿中に排泄される。なお、7日間連続静脈内投与した場合、PGE₁及びCDとも各臓器への蓄積は認められない。⁶⁾

〔臨床成績〕

＜動脈内投与＞

- (1) 慢性動脈閉塞症患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤による治療効果が認められている。⁷⁾
- (2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験161例において、患肢の冷感や安静時疼痛の軽減、潰瘍の治癒あるいは縮小が認められ、有効率67.5%を示す。⁸⁾

＜静脈内投与＞

(1) 慢性動脈閉塞症

四肢に虚血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症196例において、虚血性潰瘍の改善率は64.3%、安静時疼痛の改善率は78.1%を示す。⁹⁾

(2) 振動病

- 1) 振動病患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤による治療効果が認められている。¹⁰⁾
- 2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験266例において、自覚症状の改善と末梢循環・神経・運動機能障害の回復が認められ、有効率57.5%を示す。¹¹⁾

(3) 血行再建術後の補助療法

慢性動脈閉塞症で動脈血行再建術施行52例において、血行再建部血管の開存率は退院時で91%、術後7カ月経過時で83%である。¹²⁾

(4) 動脈管依存性先天性心疾患

- 1) 国内文献で動脈管依存性先天性心疾患患者において、有効であったとの報告がある。¹³⁾
- 2) 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に対して、維持用量として10ng/kg/分以下でも有効なことがある。^{13,14)}

*＜陰茎海綿体内投与＞

勃起障害の診断

海外文献で勃起障害患者において、勃起反応による診断で有用であったとの報告がある。¹⁵⁾

1. 作用機序

PGE₁は血管平滑筋弛緩作用を有し血流量を増加させ、さらに、血小板凝集抑制作用を示し、慢性動脈閉塞症、振動病、及び血行再建時に効果が認められている。また、PGE₁は動脈管拡張作用を有し、動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存に有効であることが認められている。

* 勃起障害の診断においては、陰茎海綿体平滑筋弛緩作用が認められている。

2. 薬理作用

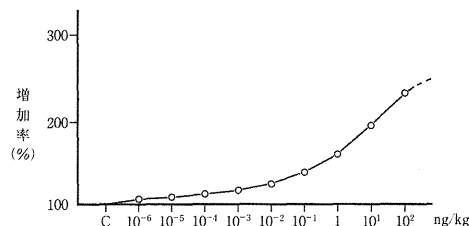
(1) 血管平滑筋に対する作用(血流量に対する作用)

ウサギの摘出血管平滑筋に対してPGE₁は大動脈のような太い血管では収縮、腸管動脈のような細い血管では低用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻⁷～5×10⁻⁶g/mL)で弛緩、高用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻⁵g/mL以上)で収縮の2相性の作用を示す(*in vitro*)。²⁾

イヌでは血管平滑筋を直接弛緩し、用量に依存した血流量の増加が認められるが、血圧が著しく下降する高用量では灌流圧の低下により血流量の増加率は小さくなる(*in vivo*)。¹⁶⁾

1) 動脈内投与

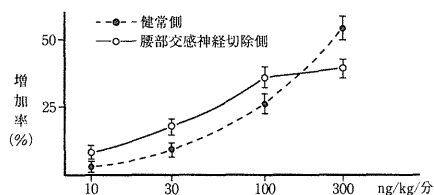
① 大腿動脈内への1回投与において、用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻⁶～10²ng/kg)に依存した後肢血流量の増加が認められている。また、持続動注においても用量(PGE₁・CDをPGE₁として10⁻²～7ng/kg/分)に依存した血流量の増加が認められている(イヌ)。¹⁷⁾



- ② 後肢の皮膚及び筋血流量の増加が認められている(イヌ、PGE₁・CDをPGE₁として1～30ng/kg)。¹⁸⁾
- ③ 血流量増加作用はアトロピン、プロプラノロール、ジフェンヒドラミン等により影響を受けず、交感神経節切除によっても影響されない(イヌ)。¹⁸⁾
- ④ 慢性動脈閉塞症患者の前脛骨筋血流量の増加が認められている(PGE₁・CDをPGE₁として0.1ng/kg/分)。¹⁹⁾

2) 静脈内投与

① 持続静注により大腿動脈血流量は用量(PGE₁・CDをPGE₁として10～300ng/kg/分)に依存した増加が認められている。100ng/kg/分以下では血圧の下降は10mmHgの範囲内である(イヌ)。²⁰⁾



- ② 持続静注により交感神経刺激時の皮膚血流量の減少を抑制する(イヌ、PGE₁・CDをPGE₁として50～200ng/kg/分)。²⁰⁾
- ③ 持続静注により慢性動脈閉塞症患者の足背及び後脛骨動脈血流量の増加が認められている(PGE₁・CDをPGE₁として5～8ng/kg/分)。²¹⁾

(2) 血小板凝集抑制作用

1) PGE₁は種々の凝集剤によるヒト血小板凝集を抑制する。ADP、トロンビン、コラーゲン凝集に対するPGE₁・CDの50%抑制濃度はそれぞれ19、3、61ng/mLである(*in vitro*)。¹⁸⁾

- 2) 動脈内投与(PGE₁・CDをPGE₁として0.1～1.0ng/kg/分)により末梢動脈閉塞症患者の局所静脈血中の血小板凝集能の抑制が認められている。²²⁾
- 3) 静脈内投与(PGE₁・CDをPGE₁として5～10ng/kg/分)により慢性閉塞性動脈疾患患者の血小板凝集能の抑制が認められている。²³⁾
- (3) 動脈管拡張作用
- 1) ラット新生児及びブウサギ新生児に対し、PGE₁はそれぞれ200～1,000μg/kg及び1,000μg/kgの投与により、動脈管拡張作用が認められている。²⁴⁾
- 2) ラット新生児に対し、PGE₁を1～1,000μg/kgの投与により、動脈管拡張作用が認められている。²⁵⁾
- * (4) 陰茎海綿体平滑筋弛緩作用
- 1) ヒトの摘出陰茎海綿体及び陰茎海綿体動脈標本に対して、PGE₁はノルアドレナリンやPGF_{2α}による収縮を減少させる(*in vitro*)。²⁶⁾
- 2) ヒトの摘出陰茎海綿体標本に対して、PGE₁ 2.0μg/mLの用量により弛緩作用が認められている(*in vitro*)。²⁷⁾

- 21) 本間浩樹ほか：現代医療, 13:445, 1981
- 22) 西島早見：現代医療, 9:195, 1977
- 23) 原田英之ほか：外科, 44:1069, 1982
- 24) Sharpe G. L. et al. : Prostaglandins, 9:703, 1975
- 25) 門間和夫ほか：日本新生児学会雑誌, 21:396, 1985
- *26) Hedlund H. et al. : J. Urol., 134:1245, 1985
- *27) Tamura M. et al. : Int. J. Impoten. Res., 2(Suppl. 1):141, 1990

〔文献請求先〕

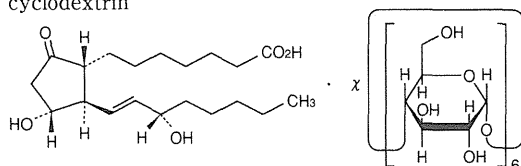
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

**小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アルプロスタジル アルファデクス(AlprostadiI Alfadex)
化学名：7-((1R,2R,3R)-3-Hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-5-oxocyclopentyl)heptanoic acid-α-cyclodextrin

構造式：



分子式：C₂₀H₃₄O₅・x C₃₆H₆₀O₃₀

分子量：354.48(アルプロスタジルとして)

性状：本品は白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール(95)、酢酸エチル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

融点：114～118℃(アルプロスタジルとして)

〔包装〕

注射用プロスタンディン 20(20μg)：10バイアル

〔主要文献〕

- 1) Chiang T. S. et al. : Arch. Ophthalm., 88:418, 1972
- 2) 川崎晃義ほか：応用薬理, 17:859, 1979
- 3) Golub M. et al. : J. Clin. Invest., 56:1404, 1975
- *4) Ahlen H. et al. : J. Urol., 151:1227, 1994
- *5) Cawello W. et al. : J. Urol., 158:1403, 1997
- 6) 宮本 積ほか：現代医療, 10:589, 1978
- 7) 阪口周吉ほか：VASA, 7:263, 1978
- 8) 小野薬品工業：動脈内投与〈慢性動脈閉塞症〉臨床成績集計(社内資料)
- 9) 小野薬品工業：静脈内投与〈慢性動脈閉塞症〉臨床成績集計(社内資料)
- 10) 阿岸祐幸ほか：現代医療, 13:839, 1981
- 11) 小野薬品工業：静脈内投与〈振動病〉臨床成績集計(社内資料)
- 12) 田辺達三ほか：外科, 42:152, 1980
- 13) 佐地 勉ほか：日本小児循環器学会雑誌, 20:663, 2004
- 14) 小川 潔ほか：日本小児科学会雑誌, 109:990, 2005
- *15) Linet O. I. et al. : Clin. Investig., 72:139, 1994
- 16) 西村昭男ほか：現代医療, 11:1491, 1979
- 17) 三島好雄：代謝, 12:1727, 1975
- 18) 川崎晃義ほか：応用薬理, 17:1043, 1979
- 19) 塩野谷恵彦ほか：外科治療, 34:213, 1976
- 20) 桶川忠夫ほか：現代医療, 13:2132, 1981

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 878219 |

| | |
|----|---|
| 貯法 | 室温保存 |
| 注意 | 同一患者に対する一回の手術時の使用で残液がでた場合には、麻薬に関する所定の手続きにしたがって廃棄すること。 |

麻酔用鎮痛剤

劇薬、麻薬、処方せん医薬品※

| | | |
|-------|---------------|---------------|
| | 0.1mg | 0.25mg |
| *承認番号 | 22100AMX00476 | 22100AMX00477 |
| *薬価収載 | 2009年11月 | 2009年11月 |
| *販売開始 | 2009年11月 | 2009年11月 |
| *効能追加 | 2004年2月 | — |

フェンタニル注射液0.1mg「第一三共」
フェンタニル注射液0.25mg「第一三共」

FENTANYL INJECTION “DAIICHI SANKYO”

フェンタニルクエン酸塩注射液

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【 警 告 】

本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

○印は各投与方法での該当する項目

| 項目 | 投与方法 | | |
|---|-------|-------|--------|
| | 静脈内投与 | 硬膜外投与 | くも膜下投与 |
| 1.注射部位又はその周辺に炎症のある患者[硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。] | | ○ | ○ |
| 2.敗血症の患者[硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。] | | ○ | ○ |
| 3.中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等)の患者[くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。] | | | ○ |
| 4.脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者[くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。] | | | ○ |
| 5.筋弛緩剤の使用が禁忌の患者(「副作用」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.頭部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者[フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある。] | ○ | ○ | ○ |
| 8.痙攣発作の既往歴のある患者[麻酔導入中に痙攣が起こることがある。] | ○ | ○ | ○ |
| 9.喘息患者[気管支収縮が起こることがある。] | ○ | ○ | ○ |

【組 成 ・ 性 状】

1.組 成

1 アンプル中にそれぞれ次の成分を含有

| 販売名 | 有効成分 |
|---------------------------|--|
| フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 | フェンタニルクエン酸塩(日局) 0.157mg/ 2 mL (フェンタニルとして0.1mg/ 2 mL) |
| フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 | フェンタニルクエン酸塩(日局) 0.3925mg/ 5 mL (フェンタニルとして0.25mg/ 5 mL) |

2.製剤の性状

| 販売名 | pH | 浸透圧比 (生理食塩液対比) | 外 観 |
|---------------------------|---------|-------------------|--------|
| フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 | 4.5~6.5 | 約0.01 | 無色澄明な液 |
| フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」 | | | |

【効 能 ・ 効 果】

- 1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
- 2.局所麻酔における鎮痛の補助
- 3.激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

【用 法 ・ 用 量】

- 1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。
[バランス麻酔に用いる場合]
麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.03~0.16mL/kg(フェンタニルとして1.5~8µg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記(1)又は(2)により投与する。
(1)間欠投与：フェンタニル注射液として0.5~1 mL(フェンタニルとして25~50µg)ずつ静注する。
(2)持続投与：フェンタニル注射液として0.01~0.1mL/kg/h(フェンタニルとして0.5~5 µg/kg/h)の速さで点滴静注する。
[大量フェンタニル麻酔に用いる場合]
麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.4~3 mL/kg(フェンタニルとして20~150µg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
麻酔維持：必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として0.4~0.8mL/kg/h(フェンタニルとして20~40µg/kg/h)の速さで点滴静注する。

通常、小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。

[バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合]

麻酔導入時：フェンタニル注射液として0.02～0.1mL/kg(フェンタニルとして1～5 μg/kg)を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として2 mL/kg(フェンタニルとして100 μg/kg)まで投与できる。麻酔維持：フェンタニル注射液として0.02～0.1mL/kg(フェンタニルとして1～5 μg/kg)ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

2. 局所麻酔における鎮痛の補助

通常、成人には、フェンタニル注射液として0.02～0.06mL/kg(フェンタニルとして1～3 μg/kg)を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。

3. 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。

[静脈内投与の場合]

術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として0.02～0.04mL/kg(フェンタニルとして1～2 μg/kg)を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として0.02～0.04mL/kg/h(フェンタニルとして1～2 μg/kg/h)の速さで点滴静注する。

癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として1日2～6 mL(フェンタニルとして0.1～0.3mg)から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。

[硬膜外投与の場合]

単回投与方法：フェンタニル注射液として1回0.5～2 mL(フェンタニルとして1回25～100 μg)を硬膜外腔に注入する。

持続注法：フェンタニル注射液として0.5～2 mL/h(フェンタニルとして25～100 μg/h)の速さで硬膜外腔に持続注入する。

[くも膜下投与の場合]

単回投与方法：フェンタニル注射液として1回0.1～0.5mL(フェンタニルとして1回5～25 μg)をくも膜下腔に注入する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. バランス麻酔においては、適宜、全身麻酔剤や筋弛緩剤等を併用すること。
2. 大量フェンタニル麻酔の導入時(開心術においては人工心肺開始時まで)には、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら補助呼吸下で緩徐に投与すること。また、必要に応じて、局所麻酔剤、静脈麻酔剤、吸入麻酔剤、筋弛緩剤等を併用すること。
3. 硬膜外投与及びくも膜下投与時には局所麻酔剤等を併用すること。
4. 患者の状態(呼吸抑制等)を観察しながら慎重に投与すること。特に癌性疼痛に対して追加投与及び他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与薬剤の投与量、効力比及び鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量調節を行うこと(ガイドライン*参照)。
5. 癌性疼痛に対して初めてオピオイド製剤として本剤を静注する場合には、個人差も踏まえ、通常よりも低用量(ガイドライン*参照)から開始することを考慮し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。

** ※日本麻酔科学会—麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン¹⁾(抜粋)

3) 使用法(フェンタニル注射液について)

(3) 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

① 静注

- a) 術後痛◆術後痛に対しては、初回投与量として1～2 μg/kgを静注し、引き続き1～2 μg/kg/hrで持続静注する。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛(PCA)を行う場合は、4～60 μg/hrで持続投与を行い、痛みに応じて5～10分以上の間隔で7～50 μg(10～20 μg)を用いることが多い)の単回投与を行う。

- b) 癌性疼痛◆癌性疼痛に対して、経口モルヒネ製剤から切り替える場合は、1日量の1/300量から開始する。持続静注の維持量は、0.1～3.9mg/dayと個人差が大きいため、0.1～0.3mg/dayから開始し、投与量を滴定する必要がある。

【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)

○印は各投与方法での該当する項目

| 項目 | 投与方法 | 静脈内投与 | 硬膜外投与 | くも膜下投与 |
|---|------|-------|-------|--------------------|
| (1) 中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等)の患者[硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。] | | | ○ | (禁忌) ^{注)} |
| (2) 脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者[硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。] | | | ○ | (禁忌) ^{注)} |
| (3) 血液凝固障害のある患者又は抗凝固剤を投与中の患者[出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。] | | | ○ | ○ |
| (4) 脊柱に著明な変形のある患者[硬膜外投与及びくも膜下投与により脊髄や神経根の損傷のおそれがある。] | | | ○ | ○ |
| (5) 重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者[血圧低下や病状の悪化が起こりやすい。] | | ○ | ○ | ○ |
| (6) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。] | | ○ | ○ | ○ |
| (7) MAO阻害剤の投与を受けている患者(「相互作用」の項参照) | | ○ | ○ | ○ |
| (8) 肝・腎機能障害のある患者[血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険性が増加する。] | | ○ | ○ | ○ |
| (9) 不整脈のある患者[徐脈を起こすことがある。] | | ○ | ○ | ○ |
| (10) poor risk状態の患者(適宜減量すること。)[作用が強くあらわれることがある。] | | ○ | ○ | ○ |
| (11) 薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。] | | ○ | ○ | ○ |
| (12) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) | | ○ | ○ | ○ |
| (13) 低出生体重児・新生児・乳児(「小児等への投与」の項参照) | | ○ | ○ | ○ |

注)「禁忌」の項参照

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、厳重な管理の下に使用すること。特に全身麻酔時は麻酔医の管理の下に使用すること。
- (2) まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに救急処置のとれるよう、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。
- (3) バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸、意識レベル)及び麻酔高に注意し、患者の全身状態の観察を十分にを行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (4) 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。
- (5) 硬膜外投与及びくも膜下投与の場合には、重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。
- (6) 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。
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 |
|--|---|---|
| 中枢神経系抑制剤 フェノチアジン系 薬剤、ベンゾジ アゼピン系薬剤、 バルビツール酸 系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤 | 中枢神経抑制作用 が増強されることが あるので、減量投与 など注意すること。 | 相加的に中枢神経 抑制作用が増強さ れる。 |
| リトナビル | 本剤のAUCが上昇 するおそれがある。 | 肝代謝酵素CYP3A4 に対する阻害作用 により、本剤の代謝 が阻害される。 |
| ** CYP3A4誘導作用を 有する薬剤 リファンピシシ、 カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン等 | 本剤の血中濃度が 低下し、治療効果が 減弱するおそれがある。 必要に応じて 本剤の用量調整を 行うこと。 | 肝代謝酵素CYP3A4 に対する誘導作用 により、本剤の代謝 が促進される。 |

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

成人

総症例7,249例中副作用が報告されたのは1,174例(16.20%)であった。その主なものは、発汗(3.31%)、悪心・嘔吐(2.44%)、
血圧降下(1.77%)、呼吸抑制(1.36%)等であった。

[承認時及び承認後3年間の市販後調査結果]

小児

総症例103例中副作用が報告されたのは20例(19.4%)であった。その主なものは、嘔吐(5.8%)、そう痒症(4.9%)、呼吸抑制(2.9%)等であった。 [小児適応追加時]

(1) 重大な副作用

- 依存性(頻度不明)：モルヒネ様の薬物依存を起こすことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 呼吸抑制(1.39%)、無呼吸(頻度不明)：呼吸抑制、無呼吸があらわれることがある。
術中の場合は補助呼吸、調節呼吸を、また術後の場合は麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与又は補助呼吸等の処置を行うこと。
- 換気困難(頻度不明)：筋強直による換気困難がみられることがある。
このような場合には筋弛緩剤の投与及び人工呼吸等の処置を行うこと。
- 血圧降下(1.77%)：血圧降下がみられることがある。このような場合には輸液を行い、更に必要な場合は昇圧剤(アドレナリンを除く)又は麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行うこと。なお、本剤を腰椎麻酔、硬膜外麻酔に併用すると、更に血圧降下を招くおそれがあるので、このような場合には慎重に投与すること。
- ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(血圧低下、蕁麻疹等)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。
- 不整脈(頻度不明)、期外収縮(頻度不明)、心停止(頻度不明)：不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。
- 興奮(0.1%未満)、筋強直(0.1%未満)：興奮、筋強直があらわれることがある。
- チアノーゼ(0.48%)：チアノーゼがあらわれることがある。

(2) その他の副作用

| | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|------|----------|--------|----------------|
| 過敏症 ^{注1)} | | | 蕁麻疹 | そう痒症、 発疹、紅斑 |

| 循環器系 | | 血圧上昇 | | 起立性低血圧 ^{注2)} 、 頻脈、徐脈 |
|-------|--------------|---|--|----------------------------------|
| 精神神経系 | | 頭痛、 ふるえ | 錐体外路症状、 精神症状、 不眠、後睡眠、 気分の動揺、 眩暈、 四肢振戦 | 視力障害、 多幸症、 譫言、傾眠、 しびれ |
| その他 | 悪心・嘔吐、 発汗 | 咽頭痛、 喀痰排出増加、 喀痰排出困難、 体温降下・悪寒、 四肢冷感、 喘鳴、吃逆、 口渇 | 嘔声、 発熱 | 尿閉、咳嗽 |

注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 術後患者を動かしたり、体位を変えるときには注意すること。

5. 高齢者への投与

減量するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

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。[妊婦に対する安全性は確立されていない。また、動物実験(マウス、ラット)で生児平均体重の低下が報告されている。]

(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。[ヒトで母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び乳児に自発呼吸下で投与する場合は、低用量から開始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。[呼吸抑制を起こしやすい。]

8. 過量投与

(1) 症 状：フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

(2) 処 置：過量投与時には以下の治療を行うこと。

- 換気低下又は無呼吸の場合には酸素吸入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。必要に応じて麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて当該麻薬拮抗剤の追加投与を行う。
- 筋強直による呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸の補助又はコントロールを行う。
- 患者を注意深く観察し、保温及び適切な水分摂取を維持する。
- 重度かつ持続的な低血圧が続く場合には、循環血液量減少の可能性を考慮し、循環血液量減少が見られた場合には、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

(1) 硬膜外投与時：

- 注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。
- 試験的に注入(test dose)し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。

(2) くも膜下投与時：

- 髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること。(脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。)
- まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出てく場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。

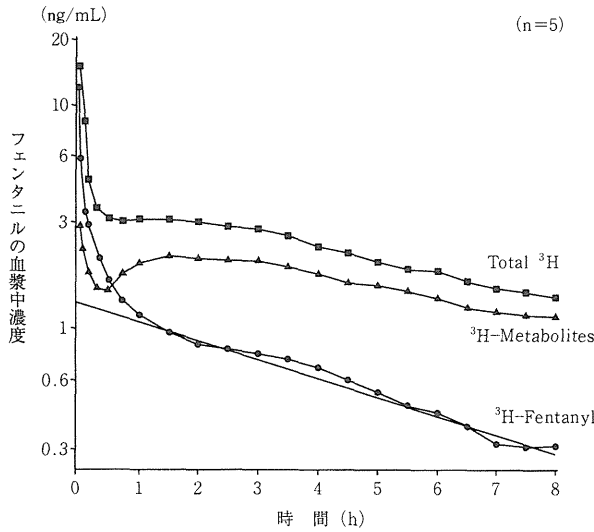
(3) アンブルカット時：本品はワンポイントアンブルであるが、アンブルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度²⁾

健康男子5例に³H-フェンタニル6.4μg/kgを静注投与した場合、フェンタニルの血漿中濃度は投与後60分以内に急速に低下し、投与量の約98%が消失した。その後は徐々に低下した。また、AUC(0-8)は平均約551ng/mL・minを示し、半減期は平均約3.6時間であった。(外国人のデータ)

健康人³H-フェンタニル6.4μg/kg静注投与时血漿中濃度



2. 代謝・排泄²⁾

健康男子5例に³H-フェンタニル6.4μg/kgを静注投与した場合、72時間以内に投与量の約85%が代謝物として尿糞中に排泄され、未変化体は8%未満であった。(外国人のデータ)

3. 薬物代謝酵素³⁾

フェンタニルは主に肝臓で代謝され、主代謝物はノルフェンタニルである。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験において、フェンタニルはCYP3A4によりノルフェンタニルに代謝されるとの報告がある。

【臨床成績】

一般臨床試験⁴⁻⁷⁾

ドロペリドールとの併用すなわちNeuroleptanalgesiaは国内7施設にて1,413例について、導入麻酔、維持麻酔及び局所麻酔の補助剤としてなどの臨床試験が実施された結果、すぐれた鎮静効果と鎮痛効果が認められた。本剤の鎮痛作用は通常用量では30~45分持続するが、麻酔導入後麻酔深度の低下を示す症状が発現した場合、本剤2~4μg/kgずつの追加投与により、良好な麻酔状態の持続が得られる。

なお、成人においては、全身麻酔・全身麻酔における鎮痛[バランス麻酔・大量フェンタニル麻酔に用いる場合]、局所麻酔における鎮痛の補助、激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛[静脈内投与・硬膜外投与及びくも膜下投与の場合]に関する臨床試験は実施されていない。

小児を対象とした臨床試験⁸⁾

フェンタニル注射液を全身麻酔時の鎮痛に使用した6歳以下の小児患者103例を対象に、医師主導治験が実施された。フェンタニル注射液は静脈内投与により、初回時にフェンタニルとして1.9~6.0μg/kg、追加時にフェンタニルとして1回あたり0.6~5.2μg/kgが用いられ(総量1.9~12.1μg/kg)、評価対象症例84例中77例(91.7%)が有効^{*}と判定された。

※初回投与後の最初の外科・処置侵襲開始後20分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍数(心拍数)を指標とした医師の総合判定による

【薬効薬理】^{9,10,11)}

1. 鎮痛作用：本剤の鎮痛作用は、マウスによる動物実験(Haffner変法)でモルヒネと比較すると約200倍に相当する効力を示す。また、フェンタニルクエン酸塩の治療係数(LD₅₀/ED₅₀)^{*}は775であり、モルヒネの31.3に比べ大である。

※ $\frac{\text{毒性(マウスLD}_{50}\text{値)}}{\text{有効量(マウスHaffner変法によるED}_{50}\text{値)}}$ により算出

2. 効果の発現と持続：作用の発現は、静注では投与後ただちにあらわれ、通常用量(成人0.5~1.0mg)では、効果は30~45分(surgical analgesiaの状態)持続する。
3. 本剤は上記のような作用から、麻酔用鎮痛剤として、手術侵襲時における鎮痛剤としてのみでなく、神経遮断剤ドロペリドールとの併用により、いわゆるNeuroleptanalgesia^{注)}の状態を得ることができる。

注) Neuroleptanalgesiaの特長は、意識の消失なしに鎮痛効果と鎮静効果の得られることで、無痛状態を得ると同時に、安静、周囲の環境に対する無関心、自律神経系の安定、さらに高度の非被刺激性が得られ、精神科領域でいうMineralizationの状態——無生物のように情動表出のなくなった状態——となり、この状態では、患者は手術に伴う苦痛もなく、患者と術者との間に意志の疎通のある状態で手術を行うことができる。

【有効成分に関する理化学的知見】

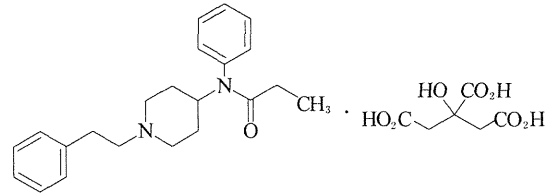
一般名：フェンタニルクエン酸塩(Fentanyl Citrate)

化学名：N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide monocitrate

分子式：C₂₂H₂₈N₂O・C₆H₅O₇

分子量：528.59

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

フェンタニル注射液0.1mg「第一三共」 2mL 10アンプル
 フェンタニル注射液0.25mg「第一三共」 5mL 5アンプル

【主要文献】

- **1) 日本麻酔科学会-麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第3版 2012:59-61
- 2) Deborah A McClain, et al.: Clin Pharmacol Ther 1980;28(1):106-114
- 3) Labroo RB, et al.: Drug Metab Dispos 1997;25(9):1072-1080
- 4) 池田重政ほか：麻酔 1968;17(7):673-679
- 5) 高橋長雄ほか：麻酔 1968;17(13):1311-1319
- 6) 岩月賢一ほか：麻酔 1968;17(6):580-588
- 7) 西邑信男ほか：麻酔 1968;17(11):1177-1185
- 8) 第一三共社内資料
- 9) Gardocki JF, et al.: Toxicol Appl Pharmacol 1964;6:48-62
- 10) Gardocki JF, et al.: Toxicol Appl Pharmacol 1964;6:593-601
- 11) 岩月賢一ほか：麻酔 1967;16(11):933-945

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター
 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
 TEL: 0120-189-132

製造販売元

第一三共プロファーマ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

新生児けいれん及びてんかん重積状態治療薬

「ノーベルバル®静注用 250mg」新発売

ー日本初の静脈注射用フェノバルビタール製剤、世界初の新生児けいれん適応ー

2008年12月15日

ノーベルファーマ株式会社

ノーベルファーマ株式会社（本社：東京都中央区、代表取締役社長：塩村仁）は、2008年12月16日、新生児けいれん及びてんかん重積状態の治療薬「ノーベルバル®静注用 250mg」（一般名：フェノバルビタールナトリウム）を新発売いたします。

「ノーベルバル®静注用 250mg」は、日本で初めての静脈注射用フェノバルビタール製剤で、世界で初めて新生児けいれんの適応を取得し、12月12日に薬価収載されました。本剤は、提携先のアルフレッサファーマ株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役：久禮 哲郎）を通じ、独占的に販売されます。

● 「ノーベルバル®静注用 250mg」の特徴

- ① 世界で初めて“新生児けいれん”に適応を取得した薬剤です。
- ② 小児から成人までのてんかん重積状態に投与可能です。
- ③ 日本で初めての静脈注射用フェノバルビタール製剤で添加物を一切含んでおりません。

本剤は、新生児けいれんやてんかん重積状態の治療には不可欠であり、医療現場からの強い要望を受け、2005年に薬事法に定められた希少疾病用医薬品（オーファン・ドラッグ）の指定を受け、開発されました。なお第Ⅲ相試験は、医師主導治験として社団法人日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業にて実施されました。

フェノバルビタール静脈注射用製剤は、新生児けいれん、てんかん重積状態の治療薬として、国際的に標準とされる教科書や治療ガイドラインで推奨されておりますが、これまで日本国内においては適切な注射用製剤がなく、アンメットメディカルニーズの状態でありました。本剤の発売により、わが国においても新生児けいれん及びてんかん重積状態の国際的な標準治療が可能となり、医療ニーズに貢献できるものと期待しています。

以上

【本件に関する問合せ先】

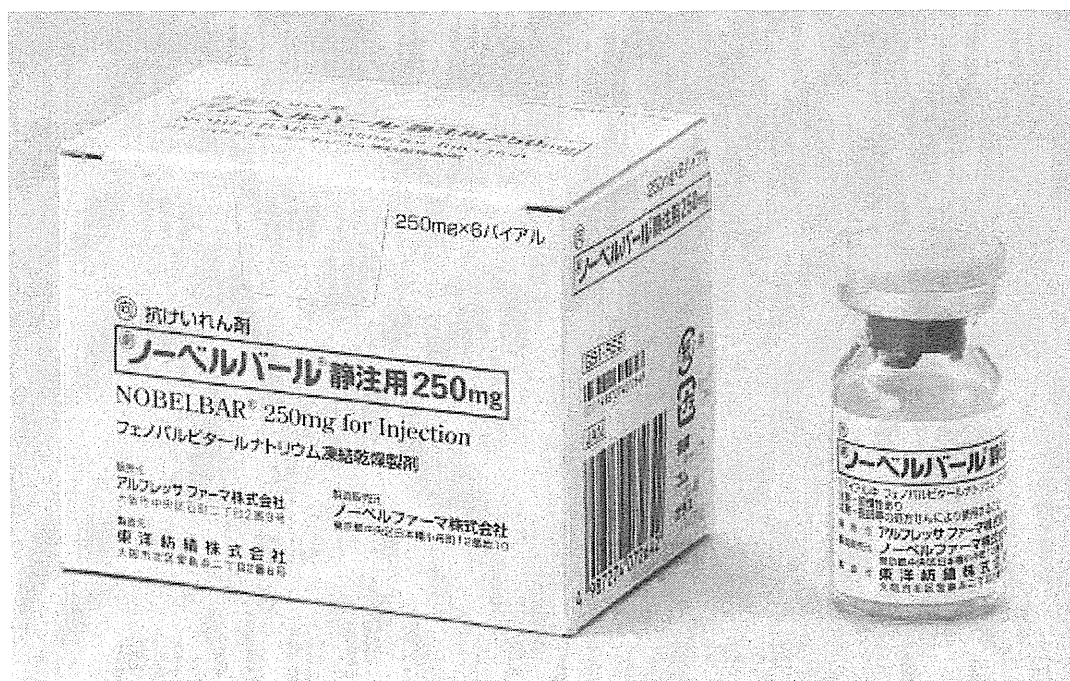
ノーベルファーマ株式会社 経営企画部長 菅谷 勉

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番10号

Tel: 03-5651-1160

【ノーベルバル®静注用 250mgの概要】

| | |
|-----------|---|
| 製品名 | ノーベルバル®静注用 250mg |
| 一般名 | フェノバルビタールナトリウム |
| 薬価 | 250mg 1 バイアル 2,060 円 |
| 製造販売承認取得日 | 2008 年 10 月 16 日 |
| 薬価収載日 | 2008 年 12 月 12 日 |
| 発売日 | 2008 年 12 月 16 日 |
| 成分・含量 | 1 バイアル中にフェノバルビタールナトリウム 274mg 含有 (フェノバルビタールとして 250mg) |
| 効能・効果 | 新生児けいれん、てんかん重積状態 |
| 用法・用量 | <p>新生児けいれん</p> <p>初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kg を静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に投与する。</p> <p>維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</p> <p>てんかん重積状態</p> <p>フェノバルビタールとして、15～20mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。</p> |
| 包装 | 6 バイアル/箱 |
| 製造販売元 | ノーベルファーマ株式会社 |
| 販売元 | アルフレッサ ファーマ株式会社 |
| 製造元 | 東洋紡績株式会社 |



【ノーベルファーマについて】

ノーベルファーマは、2003年創業の製薬会社で、患者さんや医療現場からの要望が強い医薬品だけを開発しています。本剤を含め3品目の製造販売承認を取得していますが、いずれもアンメットニーズ医薬品です。

会社概要（平成20年9月30日現在）

| | | |
|----|-------|--|
| 1 | 商号 | ノーベルファーマ株式会社 |
| 2 | 事業内容 | 医薬品の輸入、製造、販売 |
| 3 | 設立年月日 | 2003年（平成15年）6月6日 |
| 4 | 本店所在地 | 東京都中央区日本橋小舟町12番10号 |
| 5 | 代表者 | 代表取締役社長 塩村 仁（しおむら じん） |
| 6 | 資本金 | 162百万円 |
| 7 | 株主資本 | 1,181百万円 |
| 8 | 総資産 | 3,442百万円 |
| 9 | 売上高 | 230百万円（2007年12月期） 1,806百万円（2008年12月期中間決算） |
| 10 | 従業員数 | 52名 |
| 11 | 主要製品 | ルナベル®配合錠、ノベルジン® |

規制区分:

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)

※※注射用アシクロビル
ゾビラックス®点滴静注用250
Zovirax® for I.V.infusion 250

| | |
|-------|---------------|
| 承認番号 | 21800AMX10232 |
| 薬価収載 | 2006年6月 |
| 販売開始 | 1985年8月 |
| 再審査結果 | 1992年6月 |
| ※効能追加 | 2010年6月 |

貯法: 室温保存
使用期限: 包装に表示

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分あるいはバラシクロビル塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

※※【組成・性状】

| | |
|-------|--|
| 成分・含量 | 1バイアル中に日局アシクロビル250mgを含有 |
| 添加物 | 水酸化ナトリウム |
| 性状 | 本剤は、白色～微黄白色の軽質の塊又は粉末を注射用バイアルに充てんした注射剤である。本剤1バイアルを日局生理食塩液100mLに溶かしたときのpH、浸透圧比は、次のとおりである。 pH: 約10.4 浸透圧比: 約1.1 |

※※【効能・効果】

単純ヘルペスウイルス及び水痘・带状疱疹ウイルスに起因する下記感染症
免疫機能の低下した患者(悪性腫瘍・自己免疫疾患など)に発症した単純疱疹・水痘・带状疱疹
脳炎・髄膜炎
新生児単純ヘルペスウイルス感染症

※※【用法・用量】

単純ヘルペスウイルス及び水痘・带状疱疹ウイルスに起因する下記感染症:
免疫機能の低下した患者(悪性腫瘍・自己免疫疾患など)に発症した単純疱疹・水痘・带状疱疹
脳炎・髄膜炎

【成人】

通常、成人にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。
なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり10mgまでとする。

【小児】

通常、小児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。
なお、必要に応じて増量できるが、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。
さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長もできる。

新生児単純ヘルペスウイルス感染症:

通常、新生児にはアシクロビルとして1回体重1kg当たり10mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、10日間点滴静注する。
なお、必要に応じて投与期間の延長もしくは増量ができる。ただし、上限は1回体重1kg当たり20mgまでとする。

【注射液の調製法】

1バイアル(アシクロビル250mgを含有)を日局注射用水又は日局生理食塩液10mLに溶解し、投与量に相当する量を1バイアル当たり100mL以上の補液で希釈する(用時調製)。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

腎障害のある患者又は腎機能の低下している患者、高齢者では、精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するか又は減量するなど注意すること。なお、本剤の投与間隔及び減量の標準的な目安は下表のとおりである(参考)^(注)〔「慎重投与」〕、〔「重要な基本的注意」〕、〔「高齢者への投与」〕、〔「過量投与」〕及び〔「薬物動態」〕の項参照)。

| クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²) | 標準1回投与量に 対応する百分率(%) | 投与間隔 (時間) |
|--|------------------------|--------------|
| >50 | 100 | 8 |
| 25~50 | 100 | 12 |
| 10~25 | 100 | 24 |
| 0~10 | 50 | 24 |

注) 外国人における成績である。

【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)

- 腎障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」〕、〔「重要な基本的注意」〕及び〔「薬物動態」〕の項参照]
- 肝障害のある患者[肝障害が増悪するおそれがある。]
- 高齢者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」〕、〔「重要な基本的注意」〕、〔「高齢者への投与」〕及び〔「薬物動態」〕の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 点滴静注によってのみ投与すること。
- 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始することが望ましい。
- 本剤は、主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔又は投与量を調節すること(〔「用法・用量に関連する使用上の注意」〕及び〔「過量投与」〕の項参照)。また、これら患者においては、精神神経系の副作用が発現する危険性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(〔「副作用」〕の項参照)。なお、一般にこれら精神神経系の副作用は本剤の投与中止により回復する。
- 腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと(〔「高齢者への投与」〕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 |
|---------------|---|--|
| プロベネシド | 本剤の排泄が抑制され、本剤の平均血漿中半減期が18%延長し、平均血漿中濃度曲線下面積が40%増加するとの報告がある。 ^{注)} | プロベネシドは尿細管分泌を阻害するため、本剤の腎排泄が抑制されるとの報告がある。 |
| シメチジン | アシクロビルの排泄が抑制され、アシクロビルの平均血漿中濃度曲線下面積が27%増加するとの報告がある(パラシクロビル塩酸塩でのデータ)。 ^{注)} | シメチジンは尿細管分泌を阻害するため、アシクロビルの腎排泄が抑制されるとの報告がある。 |
| ミコフェノール酸モフェチル | 本剤及びミコフェノール酸モフェチル代謝物の排泄が抑制され、両方の平均血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告がある。 ^{注)} | 本剤とミコフェノール酸モフェチル代謝物が尿細管分泌で競合すると考えられる。 |
| テオフィリン | 本剤との併用によりテオフィリンの中毒症状があらわれることがある。 | 機序は不明であるが、本剤がテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。 |

注) 特に腎機能低下の可能性のある患者(高齢者等)には慎重に投与すること。

※※※ 4. 副作用

総症例4951例中、228例(4.60%)に臨床検査値の変動を含む副作用が報告されている。その主なものは、ALT(GPT)上昇51例(1.03%)、AST(GOT)上昇41例(0.82%)、嘔気22例(0.44%)、嘔吐15例(0.30%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

次のような症状がまれに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。

- ①アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難(0.06%)、血管浮腫等)
- ②汎血球減少(頻度不明^{注1)})、無顆粒球症(頻度不明^{注1)})、血小板減少(頻度不明^{注1)})、播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.02%)、血小板減少性紫斑病(頻度不明^{注1)})
- ③急性腎不全(頻度不明^{注1)})
- ④精神神経症状：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、幻覚、錯乱、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等(0.2%)
- ⑤中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明^{注1)})
- ⑥呼吸抑制(頻度不明^{注1)})、無呼吸(0.02%)
- ⑦間質性肺炎(頻度不明^{注1)})
- ⑧肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明^{注1)})
- ⑨急性膵炎(頻度不明^{注1)})

(2) その他の副作用

次のような症状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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|--------------------|--------------|--------|---------------------|
| 過敏症 ^{注2)} | 発熱、発疹、紅斑、蕁麻疹 | 瘙癢 | 水疱、固定薬疹、光線過敏症 |

| | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注1)} |
|-------|---------------------------------|--|---|
| 血液 | 貧血 | 紫斑、血小板減少、顆粒球減少、好酸球增多、リンパ球增多 | 出血、白血球增多、好塩基球增多、リンパ球減少、血小板增多 |
| 肝臓 | 肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇) | | 肝腫大 |
| 腎臓 | BUN上昇、血清クレアチニン値上昇 | 蛋白尿、血尿、尿円柱 | 乏尿、膿尿、結晶尿 |
| 消化器 | 嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、心窩部痛、胃不快感 | 下痢、軟便、食欲不振 | 胃炎、消化不良、舌炎、口渇、便秘、鼓腸放屁 |
| 精神神経系 | | 意識障害、傾眠、見当識障害、情動失禁、そう状態、多弁、不安、れん縮、しびれ感、振戦、めまい、眠気 | 感情鈍麻、うつ状態、集中力障害、徘徊、離人症、興奮、健忘、不眠、言語障害、独語、異常感覚、運動失調、歩行異常、不随意運動、眼振等 |
| 循環器 | 胸痛 | 頻脈、動悸、血圧上昇 | 不整脈、血圧低下 |
| 筋骨格 | | | 関節痛、筋肉痛 |
| 泌尿器 | | | 尿閉、排尿困難 |
| 全身症状 | 全身倦怠感、発熱、頭痛 | 蒼白、ほてり、悪寒 | 失神、浮腫、脱力感、筋力低下 |
| 適用部位 | | 注射部壊死 | 注射部炎症 |
| その他 | | 呼吸困難、血清トリグリセライド値上昇、血清コレステロール値上昇、血清蛋白低下、尿糖 | 肺炎、咽頭炎、喘鳴、胸水、疼痛、難聴、結膜炎、視力異常、味覚障害、脱毛、発汗、低ナトリウム血症、血清アルブミン低下、血清カリウム値上昇 |

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 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

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、投与間隔又は投与量を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)。また、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

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。[動物実験(ラット)の妊娠10日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。]
- (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。[ヒト母乳中への移行が報告されている(「薬物動態」の項参照)。]

7. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与の場合は、血清クレアチニン及びBUNの上昇に続き腎不全の発現が認められて

いる。また、過量静脈内投与後に、精神神経症状(錯乱、幻覚、興奮、てんかん発作、昏睡等)が認められている。処置：患者の状態を注意深く観察すること。血液透析により、アシクロビルを血中より効率的に除去することができるので、過量投与により症状が発現した場合は、処置の一つとして血液透析を考慮すること(「薬物動態」の項参照)。

8. 適用上の注意

- (1) 投与時：点滴静注に際し、ときに投与部位の血管痛を訴えたり、血管の脆弱化(血管外へ漏れやすくなる)があらわれることがあるので、薬液が血管外へ漏れないように慎重に投与すること。
- (2) 調製方法：溶液の調製後は速やかに使用し、使用残りの溶液は廃棄すること。なお、補液で希釈する際、補液によっては白濁あるいは結晶が析出する場合があるのでそのような場合には使用しないこと。希釈溶液を含め、調製溶液の冷却は結晶の析出をまねきやすいので冷却しないこと。
- (3) 調製時：本剤はアルカリ性を呈し、pH等の変化により配合変化が起こりやすいので、他剤との混注は可能な限り避けること。

9. その他の注意

- (1) 骨髄小核試験において、高用量(マウス腹腔内投与、180mg/kg以上)で染色体異常の誘発性を疑わせる所見が得られている。
[Ames試験、マウス優性致死試験等では陰性であったが、マウスに180, 360, 720mg/kgを腹腔内1回投与した骨髄小核試験では、小核出現頻度に用量相関性の有意な増加が認められた。]
- (2) 高度の肥満を有する女性7例(標準体重の203±20.6%)に5mg/kgを投与したところ標準体重の女性5例(標準体重の96.3±15.4%)に比しアシクロビル血中濃度(C_{max}及び投与後12時間値)が約2倍となったが、体重あたりのアシクロビルの全身クリアランス及び分布容積をそれぞれ標準体重で補正した値は両者間に差がなかった。このような高度の肥満患者に本剤を投与する場合には、標準体重に基づいた用量で投与すべきとの報告がある²⁾。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人への5又は10mg/kg 1時間点滴静注時の平均血漿中半減期は、約2.5時間、全身クリアランスは、336.6±26.9mL/min、定常状態の分布容積は、47.0±3.7Lであった³⁾。

1日3回、8時間毎の1時間点滴静注終了時における血漿中濃度は、5又は10mg/kgでそれぞれ5.6~9.2又は8.3~13.9μg/mL、また各回点滴開始後8時間の濃度はそれぞれ0.5又は0.8~1.3μg/mLであった。

薬物動態は、外国人とほぼ同等であった。(参照：5. 小児等における薬物動態)

2. 分布(外国人における成績)

- (1) ヘルペス群ウイルス感染症の患者への投与では、水疱液中のアシクロビル濃度は血漿中濃度と同程度であり⁴⁾、髄液中濃度は血漿中濃度の約1/2であった⁵⁾。
- (2) アシクロビル200mgの1日5回経口投与後、乳汁中アシクロビル濃度は血漿中濃度の0.6~4.1倍を示し、最高約1.31μg/mL(200mg投与3時間後)であった⁶⁾。

3. 代謝・排泄

健康成人へ5又は10mg/kgを1時間点滴静注した時、48時間以内にそれぞれ68.6%又は76.0%が未変化体として尿中排泄された³⁾。主たる尿中代謝体は9-カルボキシメトキシメチルグアニン(投与量の約7%)であった。

4. 腎機能障害者における薬物動態(外国人における成績)

重症腎機能障害患者への2.5mg/kg 1時間点滴静注時の平均血漿中半減期は、約19.5時間であった。また、6時間の血液透析により血漿中濃度は約60%減少した⁷⁾。

腎機能障害のある患者では、点滴静注時にアシクロビルの生体内半減期の延長及び全身クリアランスの低下が認められた。

これらの結果から、患者の腎機能に対応する本剤の投与間隔及び減量の標準的な目安を算出した³⁾(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

5. 小児等における薬物動態(外国人における成績)^{8),9)}

小児と成人の薬物動態の比較は下表に示したとおりである。小児患者へ、250又は500mg/m²(約5又は10mg/kgに相当) 1時間点滴静注時の最高血漿中濃度は10.3又は20.7μg/mLであり、薬物動態は成人とほぼ同等であった。新生児患者では、血漿中半減期は成人や小児の約1.5倍であり、やや長かったが、最高血漿中濃度は、5又は10mg/kgを1時間点滴静注時に、6.8又は13.8μg/mLであり、成人や小児とほぼ同等であった。

小児と成人の薬物動態の比較

| | 症例数 | 投与量 (mg/kg /回) | 半減期 (hr) | 全身クリアランス (mL/min /1.73m ²) | V _{dss} (L/1.73m ²) |
|----------------|-----|----------------------|-------------|--|---|
| 新生児 (0~3ヵ月) | 11 | 5, 10 | 4.05±1.22 | 105±42 | 28.8±9.3 |
| 小児 1~2才 | 4 | 5, 10 | 1.86±0.42 | 325±76 | 31.6±4.2 |
| 2~7才 | 5 | | 2.16±1.08 | 366±101 | 42.0±13.0 |
| 7~12才 | 6 | | 2.81±1.10 | 353±142 | 51.2±18.3 |
| 12~17才 | 3 | | 3.58±0.59 | 263±95 | 53.6±14.6 |
| 成人 (平均58才) | 14 | 2.5~15 | 2.63±0.52 | 292±82 | 46.6±8.5 |

V_{dss}：定常状態の分布容積

【臨床成績】

1. 国内延べ150余施設において511例について実施された臨床試験の結果^{10)~12)}

- (1) 免疫機能の低下した患者(悪性腫瘍・自己免疫疾患など)に発症した単純疱疹、水痘、帯状疱疹に対する有効率は、それぞれ85.1%(40/47)、94.4%(68/72)、90.6%(144/159)であった。
- (2) 単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する脳炎及び髄膜炎に対する有効率は、それぞれ68.4%(13/19)、90.0%(9/10)であった。

2. 小児等について実施された臨床試験の結果

- (1) 小児
国内で実施された511例の内、小児での有効率は91.5%(183/200)であった^{13),14)}。
その内訳は、1才未満86.7%(13/15)、1~3才90.2%(37/41)、4~6才89.3%(50/56)、7~9才94.3%(33/35)、10~12才96.9%(31/32)、13~14才90.5%(19/21)で、副作用は3.2%(7/219)にみられた。

(2) 新生児

1) 国内^{11),13)~15)}

新生児患者10例(1日~1ヵ月齢、体重1.6~4.0kg)に対し、5mg/kg(7例)、10mg/kg(2例)、11mg/kg→5.5mg/kg(1例)、1日3回、3~12日間の投与が行われた。

この内、単純ヘルペスウイルスに起因する全身感染症には4/5、重症の水痘には2/2が有効であった。

副作用は、全身感染症の1例に一過性のAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇がみられた。

2) 外国(外国人における成績)¹⁶⁾

低出生体重児を含む9例の新生児患者(4日~60日齢、体重0.88~4.55kg)に対し、5~15mg/kg、1日3回、5~10日間投与された。

単純ヘルペスウイルスに起因する全身感染症においては3/4が有効であった。

本剤に起因する副作用は認められなかった。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

(1) 単純ヘルペスウイルスに対する作用

アシクロビルは、単純ヘルペスウイルス1型及び2型のin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀はそれぞれ0.01~1.25μg/mL及び0.01~3.20μg/mLであった^{17),18)}。また、ウサギの角膜に単純ヘルペスウイルス1型を接種して脳炎を発生させ、6日目から10日間アシクロビル15mg/kgを1日2回静脈内投与した実験では、30日目における生存率はアシクロビル投与群90%(9/10)、対照(生理食塩液)群30%(3/10)であり、また、アシクロビル投与による眼及び神経症状の改善が認められた。



- (2) 水痘・帯状疱疹ウイルスに対する作用
アシクロビルは、水痘・帯状疱疹ウイルスのin vitroにおける増殖を抑制し、IC₅₀は0.17~7.76μg/mLであった^{19)~21)}。
2. 作用機序^{19), 22)~26)}
アシクロビルは単純ヘルペスウイルスあるいは水痘・帯状疱疹ウイルスが感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼにより一リン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され、アシクロビル三リン酸(ACV-TP)となる。ACV-TPは正常基質であるdGTPと競合してウイルスDNAポリメラーゼによりウイルスDNAの3'末端に取り込まれると、ウイルスDNA鎖の伸長を停止させ、ウイルスDNAの複製を阻害する。アシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス性チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する障害性は低いものと考えられる。

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

※※【有効成分に関する理化学的知見】

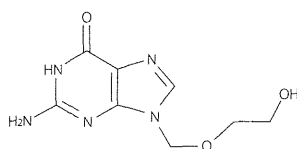
一般名：アシクロビル(Aciclovir)

化学名：2-Amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-one

分子式：C₈H₁₁N₅O₃

分子量：225.20

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液又は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

ゾピラックス点滴静注用250：250mg×5バイアル

【主要文献】

- 1) Stahlmann, R., et al. : Infection, **15**, 261-262 (1987)
- 2) Davis, R. L., et al. : Program and Abstracts of the 31th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 226 (1991)
- 3) 笹 征史ほか：臨床薬理, **14**, 471-479 (1983)
- 4) Spector, S. A., et al. : Am J Med, **73** (1A), 275-280 (1982)
- 5) Blum, M. R., et al. : Am J Med, **73** (1A), 186-192 (1982)
- 6) Lau, R. J., et al. : Obstet Gynecol, **69**, 468-471 (1987)
- 7) Laskin, O. L., et al. : Am J Med, **73** (1A), 197-201 (1982)
- 8) Hintz, M., et al. : Am J Med, **73** (1A), 210-214 (1982)
- 9) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス, **11**, 263-271 (1983)
- 10) 正岡 徹ほか：癌と化学療法, **10** (PART I), 944-952 (1983)
- 11) 正岡 徹ほか：臨床とウイルス, **11**, 272-278 (1983)
- 12) 大谷杉士ほか：臨床とウイルス, **11**, 282-295 (1983)
- 13) 辻野儀一ほか：小児科, **25**, 393-397 (1984)
- 14) 西村昂三ほか：小児科診療, **46**, 1151-1156 (1983)
- 15) 増田英子ほか：小児科診療, **46**, 253-257 (1983)
- 16) Yeager, A. S. : Am J Med, **73** (1A), 205-209 (1982)
- 17) Al-Hasani, A. M., et al. : J Antimicrob Chemother, **18** (Suppl. B), 113-119 (1986)
- 18) McLaren, C., et al. : Am J Med, **73** (1A), 376-379 (1982)
- 19) Biron, K. K., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 443-447 (1980)
- 20) 武藤茂生ほか：小児科臨床, **36**, 2785-2790 (1983)
- 21) Machida, H. : Antimicrob Agents Chemother, **29**, 524-526 (1986)
- 22) Biron, K. K., et al. : Herpesvirus NY, NY : Alan R Liss, Inc. 677-685 (1984)
- 23) Furman, P. A., et al. : J Virol, **32**, 72-77 (1979)
- 24) Furman, P. A., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **20**, 518-524 (1981)
- 25) St. Clair, M. H., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **18**, 741-745 (1980)
- 26) Miller, W. H., et al. : J Biol Chem, **255**, 7204-7207 (1980)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

11000000006451

®登録商標



* : [2010年2月改訂(第2版)]
[2008年7月作成(第1版)]

規制区分: 劇薬、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)

貯法: 40°C以下
使用期限: 容器に表示

* 肺血管拡張剤(吸入用ガス)
アイノフロー® 吸入用 800ppm
INOflo® for inhalation 800ppm

*一酸化窒素

日本標準商品分類番号

*872190

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22000AMI00004000 |
| 薬価収載 | *対象外 |
| 販売開始 | 2010年1月 |
| 国際誕生 | 1999年12月 |

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

右-左シャントに依存している心疾患を有する患者[右-左シャントの血流を減少させ、致命的になる恐れがある。]

【組成・性状】

有効成分 : 一酸化窒素 800 ppm
添加物 : 窒素 999,200 ppm

【効能・効果】

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること。
- (2) 在胎期間34週未満の早産児における安全性及び有効性は確立していない。
- (3) 肺低形成を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。
- (4) 先天性心疾患を有する患者(動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く)における安全性及び有効性は確立していない。
- (5) 開心術後の肺高血圧クリーゼをきたした患者における安全性及び有効性は確立していない。
- (6) 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

- ・出生後7日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は4日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
- ・本剤は吸入濃度20ppmで開始し、開始後4時間は20ppmを維持する。
- ・酸素化の改善に従い、5ppmに減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム(アイノVENT又はアイノVENTと同等以上の性能を有する装置)を用いること。[「適用上の注意」の項参照]
- (2) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度(FiO₂)は1.0である。
- (3) 本剤の吸入濃度は20ppmを超えないこと。吸入濃度が20ppmを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素(NO₂)濃度増加の危険性が増加する。
- (4) 吸入開始後4時間以降に動脈血酸素分圧(PaO₂)>60mmHg又は経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)>92%になれば本剤の吸入濃度を5ppmに減量していく。
- (5) FiO₂を減量し、FiO₂=0.4~0.6でPaO₂>70mmHgになるまで本剤の吸入濃度は5ppmで維持する。
- (6) 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前にはFiO₂を0.1増量してもよい。[「重要な基本的注意」の項参照]
- (7) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を1ppmまで徐々に減量すること。1ppm投与中、酸素化に変化がみられない場合はFiO₂を0.1増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を5ppm

で再開し、12~24時間後に本治療の中止を再考すること。
(8) 本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることがある。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、新生児の呼吸不全治療に十分な経験を持つ医師が使用すること。投与に際しては緊急時に十分な措置ができる医療機関で行うこと。
- (2) 本剤の使用によっても酸素化の改善が認められない場合は、体外式膜型人工肺(ECMO)等の救命療法を考慮すること。
- (3) 本剤の効果を最大限に発揮するため、十分な呼吸循環管理等を行うこと。
- (4) 離脱の際には、吸気中NO濃度、吸気中NO₂濃度、PaO₂、血中メトヘモグロビン(MetHb)濃度等のモニタリング項目の他、心エコー検査による右-左シャント消失の確認等、血行動態の評価も参考にすること。

2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名 | 臨床症状・処置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|-------------------------|
| 低酸素性呼吸不全の治療に用いられNOを供給する薬剤 ・ニトロプリドナトリウム ・ニトログリセリン ・スルフォンアミド | これらの薬剤との併用により、血中MetHb濃度が増加し、血液の酸素運搬能が低下する可能性がある。併用する場合、血中MetHb濃度を十分観察すること。 | 相加作用により血中MetHb濃度を増加させる。 |

3. 副作用

国内:

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験(INOT12試験¹⁾)において、安全性解析対象例11例中、副作用は認められなかった。

海外:

新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験(CINRGI²⁾及びINO-01/02試験³⁾)において、安全性解析対象例224例中85例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症19例(8.5%)、メトヘモグロビン血症15例(6.7%)、低カリウム血症10例(4.5%)、ビリルビン血症8例(3.6%)、痙攣8例(3.6%)、無気肺8例(3.6%)及び低血圧7例(3.1%)であった。

(1) 重大な副作用

メトヘモグロビン血症: 本剤投与中にメトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
[「適用上の注意」の項参照]

徐脈: 本剤投与中に徐脈がときにあらわれることがある(2例/224例、0.9%)⁴⁾ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

心停止: 本剤投与中に心停止がときにあらわれることがある(1例/224例、0.4%)⁵⁾ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重篤なビリルビン血症: 本剤投与中に重篤なビリルビン血症がときにあらわれることがある(1例/224例、0.4%)⁶⁾ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

気胸：本剤投与中に気胸がときにあらわれることがある（1例/224例、0.4%⁸⁾）ので、このような場合は、減量又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

本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。

| | 1~10%未満 ⁸⁾ | 1%未満 ⁸⁾ |
|-----------|-------------------------------------|---|
| 一般全身障害 | | 発熱 全身性浮腫 多臓器不全 過量投与 周産期障害 |
| 心臓・血管系障害 | 徐脈 高血圧症 低血圧 | 不整脈 二段脈 心血管障害 心停止 出血 頻脈 |
| 消化器系障害 | | 胆汁うっ滞性黄疸 胃腸障害 吐血 メレナ 胃潰瘍 嘔吐 |
| 血液・リンパ球障害 | 白血球増加症 メトヘモグロビン血症 血小板減少症 | 貧血 凝固障害 白血球減少症 血小板血症 |
| 代謝・栄養障害 | ビリルビン血症 浮腫 高カリウム血症 低カリウム血症 | アシドーシス 高カルシウム血症 高カリウム血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低ナトリウム血症 NPN（非蛋白性窒素）増加 |
| 神経系障害 | 痙攣 | 脳出血 脳梗塞 脳血管障害 高血圧 頭蓋内出血 |
| 呼吸器系障害 | 無気肺 低酸素血症 | 喘息 過換気 肺障害 肺水腫 肺出血 胸水 気胸 喘鳴 |
| 皮膚・付属器官障害 | | 発疹 |
| 特殊感覚障害 | | ろう 耳の障害 聴覚過敏 網膜障害 |
| 泌尿・生殖器障害 | 血尿 | 腎尿管管壊死 |

注：頻度については海外臨床試験（CINRG1²⁾及びINO-01/02試験³⁾より算出した。

4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない。

6. 小児等への投与

国内臨床試験では、出生後21日齢未満（出生後7日未満に吸入開始し、最長14日まで）の新生児について試験が行われた¹⁾。海外臨床試験では、出生後7日まで（生後96時間以内に開始し、最長96時間又は生後7日までのどちらか早い時期まで）の新生児について²⁾、及び出生後17日齢未満（出生後72時間以内に開始し最長14日間）の新生児について³⁾試験が行われた。その他の年齢における安全性及び有効性は確立していない。

7. 過量投与

過量投与により血中MetHb濃度及び吸気中NO₂濃度が増加することがある。[「適用上の注意」の項参照]
血中MetHb濃度の増加により血液の酸素運搬能が低下する。

吸気中NO₂濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。

8. 適用上の注意

- 本剤は、吸気中NO濃度、吸気中NO₂濃度、PaO₂、血中MetHb濃度をモニターしながら投与すること。
- 血中MetHb濃度は、本剤吸入開始後1時間以内に測定し、以降12時間以内は頻回に測定すること。また、24時間以降は少なくとも1日毎に測定すること。
- 本剤の吸入濃度は吸気回路の患者近位で測定すること。吸気中NO₂濃度及び吸気中酸素濃度についても同じ場所でアラームがついたモニタリング装置を用いて測定すること。
- 血中MetHb濃度が2.5%を超える場合は、本剤吸入濃度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミンC、メチレンブルー又は輸血で対処すること。
- 吸気中NO₂濃度は、可能な限り定常状態において0.5ppm未満を維持すること。濃度が0.5ppmを超えた場合は、一酸化窒素ガス管理システムを点検し、原因を精査すること。可能であれば本剤又はFiO₂を減量すること。
- 本剤治療の不慮の中断を避け、適時に交換できるように本剤の容器残圧を表示し、予備の薬剤を用意しておくこと。吸引、患者の搬送及び救急蘇生法などの用手換気でも本剤を使用できるようにしておくこと。
- NO₂の吸入を防ぐため、使用開始時には必ず圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システム等の中の空気を本剤で置換すること。圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システムの使用にあたっては、それぞれの取扱説明書や添付文書を参照すること。
- 停電や一酸化窒素ガス管理システムの故障に備え、補助発電機による電力供給や予備の医療機器が利用できるようにしておくこと。

9. その他の注意

- * (1) 生後4週から18歳までの特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症、先天性肺疾患の患者を対象とした海外臨床試験において、左心不全の既往のある患者では、肺水腫等を伴う心不全が発症するおそれがあると報告されている。⁴⁾
- (2) ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告されている^{5,6)}。ヒト成人を対象とした試験では一貫したデータが得られておらず^{7,8)}、新生児遷延性肺高血圧症におけるプラセボ対照二重盲検比較試験では、出血性合併症が増加することはなかった^{2,3)}。
- (3) 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000ppmで有意な復帰変異体数の増加がみられ⁹⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では、1,650ppm以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した¹⁰⁾。また、マウスリンフォーマTK試験では、4.23mM（2,062ppm）以上で濃度依存性のある突然変異頻度の増加がみられた¹¹⁾。

【薬物動態】

吸入されたNOは肺血管から血中に移行すると、速やかにヘモグロビンと結合しニトロシルヘモグロビンを形成し、酸化により硝酸塩及び亜硝酸塩に代謝不活化される¹²⁾。吸入量の73±5%が硝酸塩として尿中に排泄される¹³⁾。形成されたニトロシルヘモグロビンも酸化により、速やかにMetHbに変換される。このようにNOの代謝は速やかにおこるため、NO自体の血中濃度を直接測定するのは困難である。しかし、NOにより産生される血中MetHb濃度がNOの代替指標となると考えられ、海外および国内の試験では、血中MetHb濃度が測定されている。

＜海外薬物動態試験結果＞

新生児遷延性肺高血圧症と診断された新生児患者では本剤の吸入濃度が高いほど血中MetHb濃度は増加し、本剤を80ppm吸入した36例中13例（36%）で血中MetHb濃度が7%を超えた。血中MetHb濃度が7%を超えた患者から得られた血中MetHb濃度のピーク到達時間は平均10.5±9.5時間であった³⁾。