

<国内臨床試験における成績>

国内臨床試験では本剤を 20 ppm から開始したが、血中 MetHb 濃度は全 11 例で 2%を超えることはなかった。¹⁾

【臨床成績】

<国内臨床試験における成績>

在胎期間 34 週以上で生後 7 日未満の、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者 11 例を対象に、臨床試験 (INOT12 試験¹⁾) を実施した。本剤 20 ppm を 4 時間吸入させ、吸入開始後 4 時間以降に PaO₂>60 mmHg 又は SpO₂>92%の条件を満たした場合は本剤吸入濃度を 5 ppm に減量した。また、FiO₂=0.4~0.6 で PaO₂>70 mmHg になるまで 5 ppm で維持した。臨床的に安定していることが確認されれば NO 吸入濃度を徐々に減量しながら終了し、終了前には FiO₂ を 0.1 増量してもよいこととした。投与期間は最長 14 日間とした。

その結果、有効性解析対象例となった 10 例において、吸入後 30 分、1 時間及び 24 時間の酸素化指数 (OI) の変動 (平均値±SD) はそれぞれ-21.3±37.0、-19.7±37.9 及び-27.2±33.0 であり、海外臨床試験と同様酸素化の改善を示した。本試験では NO 吸入開始後、除外基準に抵触していることが明らかになった 1 例が死亡したが、本剤吸入による副作用は認められなかった。

<海外臨床試験における成績>

在胎期間 34 週以上で生後 4 日以内の新生児遷延性肺高血圧症患者 186 例 (プラセボ吸入群: 89 例、本剤吸入群: 97 例) を対象に、プラセボ対照無作為割付比較試験 (CINRGI 試験²⁾) を実施した。本剤を 20 ppm より開始し、4 時間以降 24 時間までに PaO₂≥60 mmHg かつ pH 7.35~7.55 であれば吸入濃度を 5 ppm に減量し、FiO₂ が 0.7 未満となるか、96 時間又は生後 7 日までのいずれか早い時期まで吸入を継続した。ただし、吸入中止後に PaO₂≥60 mmHg を維持するために FiO₂>0.8 にする必要がある場合には、NO 吸入を再開した。最初の吸入開始後 24 時間以内に再開する場合は 20 ppm で、24 時間以降の場合は 5 ppm で再開した。NO 吸入を再開しても効果がみられない場合や (FiO₂=1.0 で PaO₂<60 mmHg)、血中 MetHb>4%又は吸気中 NO₂ 濃度>5 ppm の場合は NO 吸入を中止した。その結果、ECMO 適用例は、プラセボ吸入群 (57.3%) に比較して本剤吸入群 (30.9%) で有意に少なかった (P=0.001)。

ECMO 適用率

	プラセボ吸入群	本剤吸入群	P 値
ECMO 適用	51/89 例 (57.3%)	30/97 例 (30.9%)	0.001 (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)
ECMO 非適用	38/89 例 (42.7%)	67/97 例 (69.1%)	

さらに、本剤吸入群ではプラセボ吸入群に比べ、OI、PaO₂、肺胞気・動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、動脈血・肺胞気酸素分圧比 (a/A) を指標とした酸素化の有意な改善がみられた (いずれも分散分析で P≤0.001)。

【薬効薬理】

肺血管拡張作用

NO は吸入投与によりラット (5~40 ppm)¹⁴⁾、ヒツジ (8~512 ppm)¹⁵⁾、イヌ (17~47 ppm)¹⁶⁾ 及びブタ (5~40 ppm)¹⁷⁾ を用いた *in vivo* 低酸素性肺血管収縮モデル、ヒツジを用いた U-46619 誘発肺血管収縮モデル (5~80 ppm)¹⁸⁾ 並びにラットモノクロータリン誘発肺高血圧症モデル (20~100 ppm)¹⁹⁾ において、いずれも最低濃度から迅速かつ濃度依存的な肺血管拡張作用を示した。また、ヒツジ新生児遷延性肺高血圧症モデル (6~100 ppm)²⁰⁾ においても NO 吸入は最低濃度より濃度依存的な血管拡張作用を示し、細菌及び LPS 注入によるブタ敗血症/エンドトキシショックモデルに対しても二相性の肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した^{21,22)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 一酸化窒素 (Nitric Oxide)

化学名: Nitric Oxide

分子式: NO

分子量: 30.01

構造式: $\cdot \text{N}=\text{O} \cdot$

性状: 一酸化窒素は室温において無色のガスであり、水素と共に熱したときのみ燃焼する。

沸点: 一酸化窒素の沸点は気圧 101.3 kPa において -151.7°C (-241.1°F、121.5 K) である。

臨界温度: 一酸化窒素の臨界温度は-92.9°C (-135.2°F、180.3 K) である。

臨界圧: 一酸化窒素の臨界圧は 6,550 kPa (65.5 bar、949.4 psia、64.6 atm) である。

比体積: 一酸化窒素の比体積は温度 21.1°C、気圧 101.3 kPa において 811,600 cm³/kg (13 ft³/lb) である。

溶解性: 一酸化窒素 1 mL は温度 0°C、気圧 101.3 kPa で水 13.55 mL に溶ける。

【取扱い上の注意】

本剤は、高圧ガスの状態で充てんされているので、高圧ガス保安法に則り下記のことにご注意すること。

1. 取扱い時の注意

- ・容器は転落・転倒、打撃などの衝撃を与えないよう静かに取扱うこと。
- ・本剤の有効成分である NO は空気中の酸素と結合し、人体に有害な NO₂ に変化するため、本剤の使用及び保管に際しては換気等に十分注意すること。

2. 保管 (貯蔵) 時の注意

- ・容器は、「高圧ガス容器置場」であることを明示した所定の場所に、充填容器と空容器に区別し、直立させ、固定して保管すること。
- ・容器は、直射日光を避け、通風・換気の良いところに貯蔵し、常に 40°C 以下に保つこと。
- ・容器置場には作業に必要な用具以外のものは置かないこと。
- ・容器置場には関係者以外の立ち入りを禁止すること。
- ・容器は湿気水滴等による腐食を防止する措置を講じること。
- ・バルブは損傷を防止する措置を講じること。

3. 使用 (消費) 時の注意

- ・本剤使用中の医療従事者への NO 及び NO₂ 曝露について試験が行われ、NO 及び NO₂ 曝露は短時間かつ米国の労働安全衛生局 (OSHA) 等の基準値より十分に低かったと報告されているが²³⁾、本剤投与中室内の換気には十分に注意すること。
- ・本剤を他の医療用ガスの代わりに使用しないこと。
- ・容器が転落、転倒しないようロープ等で固定して使用すること。
- ・使用に当たっては、ラベル等により本剤であることを確かめること。
- ・使用に先立って、ガス漏れ、その他異常のないことを確認すること。
- ・NO に適した材質の圧力調整器を使用すること。
- ・バルブの開閉は静かに行い、使用時は全開にすること。
- ・バルブ、圧力調整器、一酸化窒素ガス管理システム、呼吸器の回路等、本剤と接触する部分に油脂類、または塵埃等の付着がないことを確かめること。
- ・パッキン類は所定のものを使用すること。
- ・パッキン等を破損する恐れがあるため、バルブや継ぎ手を工具等で締めないこと。
- ・容器の授受に際しては、あらかじめ容器を管理する者を定め、その者が立会い、容器の記号番号による管理を行うこと。
- ・使用後はバルブを閉じ、アウトレットキャップをつけること。
- ・使用済みの容器は販売業者が回収するため廃棄しないこと。

4. ガス漏洩時の注意

- ・容器からガス漏れのある場合は直ちにバルブを閉じてガスの使用を中止すること。
- ・安全弁からのガス噴出の場合は、通風の良い安全な場所に容

器を移動すること。

5. 搬送時の注意

- ・容器は、直射日光を避け 40℃以下に保ち、固定して安全に運搬すること。

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

[88 型耐圧金属製密封容器]

アルミニウムボンベ (ボンベ内容積 15.7L)

【主要文献】

- 1) 社内資料 / 第三相オープン試験 (INOT12 試験)
- 2) R H Clark, *et al.* Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. New Eng J Med.* 2000; 342(7): 469-74.
- 3) D Davidson, *et al.* Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics* 1998; 101(3): 325-34.
- 4) 社内資料 / 海外臨床試験 (INOT22 試験)
- 5) Huang QW, Sun B, Gao F, Zhang Y, Wu Y, Zhu LW, Lindwall R. Effects of inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation in rabbits with meconium aspiration. *Biol Neonate.* 1999; 76(6): 374-82.
- 6) Hedenstierna G, Högman M, Frostell C, Arnberg H, Sandhagen B. Inhaled nitric oxide prolongs bleeding time in rabbits and humans. *Abstract A657 Anaesthesiology.* 1993; 78: 1.
- 7) Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(13): 5193-7.
- 8) 社内資料 / 臨床薬力学試験 (ICR 013402 試験)
- 9) 社内資料 / 復帰突然変異試験 (1303/001-1052)
- 10) 社内資料 / 染色体異常試験 (1303/5-1052)
- 11) 社内資料 / マウスリンフォーマ TK 試験 (遺伝子突然変異試験、1303/002-1052)
- 12) Wennmalm A, Benthin G, Petersson AS. Dependence of the metabolism of nitric oxide (NO) in healthy human whole blood on the oxygenation of its red cell haemoglobin. *Br J Pharmacol.* 1992; 106(3): 507-8.
- 13) Westfelt UN, Benthin G, Lundin S, Stenqvist O, Wennmalm A. Conversion of inhaled nitric oxide to nitrate in man. *Br J Pharmacol.* 1995; 114: 1621-4.
- 14) Kouyoundjian C, Adnot S, Levame M, Eddahibi S, Bousbaa H, Raffestin B. Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest.* 1994; 94: 578-84.
- 15) Young JD, Dyar OJ, Xiong L, Zhang J, Gavaghan D. Effect of methylene blue on the vasodilator action of inhaled nitric oxide in hypoxic sheep. *Br J Anaesth.* 1994; 73: 511-6.
- 16) Romand JA, Pinsky MR, Firestone L, Zar HA, Lancaster JR. Inhaled nitric oxide partially reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1350-5.
- 17) Jacob TD, Nakayama DK, Seki I, Exler R, Lancaster JR, Sweetland MA, *et al.* Hemodynamic effects and metabolic fate of inhaled nitric oxide in hypoxic piglets. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1794-801.
- 18) Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation.* 1991; 83: 2038-47.
- 19) Katayama Y, Hatanaka K, Hayashi T, Onoda K, Yada I, Namikawa S, *et al.* Effects of inhaled nitric oxide in rats with chemically induced pulmonary hypertension. *Respir Physiol.* 1994; 97: 301-7.


- 20) Zayek M, Cleveland D, Morin FC. Treatment of persistent pulmonary hypertension in the newborn lamb by inhaled nitric oxide. *J Pediatr.* 1993; 122: 743-50.
- 21) Berger JL, Gibson RL, Redding GJ, Standaert TA, Clarke WR, Truog WE. Effect of inhaled nitric oxide during group B streptococcal sepsis in piglets. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1080-6.
- 22) Ogura H, Cioffi WG, Offner PJ, Jordan BS, Johnson AA, Pruitt BA. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary function after sepsis in a swine model. *Surgery.* 1994; 116: 313-21.
- 23) Margaret L. Phillips, PhD, Thomas A. Hall, PhD; Krishnamurthy Sekar, MD, Jeanine L. Tomey, MS. Assessment of medical personnel exposure to nitrogen oxides during inhaled nitric oxide treatment of neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 1999; 104(5): 1095-100.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

エア・ウォーター株式会社
医療カンパニー 医薬品安全部
〒105-0001
東京都港区虎ノ門3丁目18番19号
TEL 03-3578-7812
FAX 03-3578-7819


選任製造販売業者

 **エア・ウォーター株式会社**
東京都港区虎ノ門3丁目18番19号

外国特例承認取得者


アイノ セラピューティックス エルエルシー (米国)

製造(輸入)業者

 **住友精化株式会社**
兵庫県加古郡播磨町宮西 346 番地の 1

**2012年1月改訂(第10版)

*2010年10月改訂

貯法：凍結を避け2～8℃で保存

使用期限：製造後3年(最終使用年月をラベル、外箱に表示)

日本標準商品分類番号
87625承認番号：シナジス筋注用50mg
21400AMY0009000
シナジス筋注用100mg
21400AMY0008000
薬価収載：2002年4月
販売開始：シナジス筋注用50mg
2002年9月
シナジス筋注用100mg
2002年5月
効能追加：2005年10月
国際誕生：1998年6月
**再審査結果：2011年12月

抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)シナジス[®]筋注用50mg

<筋肉内注射用乾燥パリビズマブ(遺伝子組換え)製剤>

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)シナジス[®]筋注用100mg

<筋肉内注射用乾燥パリビズマブ(遺伝子組換え)製剤>

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標
(アボット ラボラトリーズ所有)Synagis[®]■禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	シナジス筋注用50mg	シナジス筋注用100mg
有効成分	パリビズマブ(遺伝子組換え)	
含量	73mg(1バイアル中)	122mg(1バイアル中)
添加物	L-ヒスチジン 5.2mg グリシン 0.16mg D-マンニトール 40.5mg	L-ヒスチジン 8.7mg グリシン 0.27mg D-マンニトール 67.5mg
性状	白色の塊(白色の均一乾燥ケーキ状物質)	
剤形	注射剤(バイアル)	
溶解液	日局注射用水 1mL	
日局注射用水により50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解(100mg/mL)した場合の性状は以下のとおり		
pH	: 5.0~7.0	
浸透圧比	: 0.8~1.2(生理食塩液に対する比)	
溶 状	: 澄明又はわずかに白濁した液である	

本剤はマウスミエロマ細胞を使用して製造されている。製造工程における培地成分の一部にウシ血液由来成分(トランスフェリン、リポプロテイン、アルブミン)及び羊毛由来成分(濃縮リビッド)を使用している。

■効能・効果

下記的新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制

RSウイルス感染流行初期において

- ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児及び乳児
- ・在胎期間29週~35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児及び乳児
- ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児及び幼児
- ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児及び幼児

■用法・用量

パリビズマブ(遺伝子組換え)として体重1kgあたり15mgをRSウイルス流行期を通して月1回筋肉内に投与する。なお、注射量が1mLを超える場合には分割して投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)添付の日局注射用水で50mg製剤は0.6mL、100mg製剤は1.0mLに溶解(100mg/mL)する。溶解後の投与量は以下による。
1 回投与液量(mL) = 体重(kg) × 15mg/kg ÷ 100mg/mL
(調製方法は「適用上の注意」の項参照)。
- (2)本剤投与中に患者がRSウイルスに感染した場合においても、再感染による重篤な下気道疾患の発症を抑制するためにRSウイルスの流行期間中は本剤を継続投与することが推奨される。
- (3)心肺バイパス施行により本剤の血中濃度が低下するので、心肺バイパス施行後は前回投与から1ヵ月を経過していても速やかに本剤の投与を行うことが望ましい。以後、その投与を基点とし、通常どおりの間隔で投与すること(「薬物動態」の項参照)。

■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)

血小板減少症あるいはその他の凝固障害等により出血傾向のある患者。[出血により重篤な状態を招くおそれがある。止血を確認できるまで投与部位を押さえるなど慎重に投与すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与により、重篤な過敏症を発現するおそれがあるので、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(「重大な副作用」の項参照)。
- (2)過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、投与に際しては、適用上の注意を守り、十分に注意すること(「適用上の注意」の項参照)。
- (3)中等度から重度の急性感染症又は発熱性疾患がある場合は、本剤の投与による有益性が危険性を上回ると医師が判断した場合を除き、本剤の投与を延期すること。一般に、軽度上気道感染症等の軽度な発熱性疾患は本剤の投与延期の理由とはならない。
- (4)既に発症したRSウイルス感染症に対する本剤の治療効果は確立されていない。

3. 副作用***

承認時：

・早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児及び幼児
海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験(総症例数1,222例)では、
主な副作用として注射部位反応、発熱、神経過敏等が認めら
れたが、多くは軽度であり、本剤投与群とプラセボ群との副
作用発現率はほぼ同等であった。

国内における早産又は気管支肺異形成症(BPD)の新生児、
乳児及び幼児31例を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験において
は、副作用は認められなかった。

・先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及び幼児
海外の第Ⅲ相臨床試験(総症例数639例)では、主な副作用と
して注射部位反応、発熱、発疹等が認められたが、本剤投与
群とプラセボ群との副作用発現率はほぼ同等であった。

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及
び幼児を対象とした第Ⅲ相臨床試験(安全性評価対象71例)
では、主な副作用として注射部位反応、咳、鼻漏、発疹、嘔
吐、発熱等が認められた。

再審査終了時：

製造販売後調査の総症例570例中19例(3.3%)に副作用が認め
られ、主な副作用として気管支炎、上気道の炎症等が認めら
れた。

(1)重大な副作用

ショック、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があらわれることがある。観
察を十分行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、
喘鳴、頻脈等があらわれた場合には投与を中止し、エピネ
フリン(1:1000)の投与による保存的治療等の適切な処
置を行うこと。

注)国内外の臨床試験では認められず、頻度が明確とならない調査(海
外報告等)において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切
な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	神経過敏	傾眠	痙攣
消化器	下痢、嘔吐		
循環器		不整脈、頻脈、 徐脈	
呼吸器	喘鳴、呼吸困難、 咳、上気道感染、 鼻炎、鼻漏	肺炎、細気管支 炎	
血液	白血球減少		血小板数減少
皮膚	発疹	真菌性皮膚炎、 湿疹	
肝臓	肝機能検査値異常		
その他	発熱、注射部位 反応、疼痛、ウ イルス感染	悪寒、哺乳障害、 中耳炎	

4. 適用上の注意

感染性疾患の伝播を避けるため、調製及び投与には必ず使い
捨ての注射針及び注射筒を使用し、また再利用しないこと。

(1)調製時：

50mg製剤、100mg製剤とも以下の操作をした際に100mg/mL
がそれぞれ抜き取れるように表示量以上のバリビズマップが
含有されている。

1)調製には添付の日局注射用水以外の溶解液は使用しない
こと。

2)バイアルのキャップを取り去り、ゴム栓をエタノール綿
等で清拭すること。

3)50mg製剤の場合は0.6mL、100mg製剤の場合には1.0mL
の日局注射用水を徐々に添加する。泡立てないように注
意しながらバイアルの内容物が渦を巻くように回しながら

ら30秒間静かに溶解させること。この際バイアルを振盪
しないこと。

4)調製した本剤は溶液が澄明になるまで少なくとも20分
以上室温で静置すること。

5)本剤は保存剤を含有していないため、用時調製とし、調
製後6時間以内に使用すること。

6)バイアルからの採取は一回のみとし、残液は廃棄すること。

(2)投与時：

新生児、乳児及び幼児への投与であることから特に組織、神
経に対する影響には十分注意しながら慎重に投与すること。

1)筋肉内投与のみとし、静脈内投与は避けること。

2)他の薬剤との混合注射をしないこと。

3)筋肉内、好ましくは大腿前外側部に注射する。臀筋への投
与は坐骨神経を損傷する危険性があるため、避けること。

4)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

5)同一部位への反復注射は行わないこと。

6)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。

5. その他の注意

(1)本剤の5回を超える投与に関する海外市販後報告では、RS
ウイルス流行期間内での6回もしくはそれを超える回数の
投与後における有害事象の特性は、5回までの投与後にみ
られるものと同様であると示唆されている。

(2)がん原性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験は実施されて
いない。

(3)本剤は成人に適用されない。本剤を妊婦、産婦、授乳婦等
へ投与した場合の影響は不明である。

(4)他のヒト化抗体、ヒト・マウスキメラ抗体、マウス抗体の
投与を経験した新生児、乳児及び幼児に対して本剤を投与
した場合の安全性は確立されていない。このような新生児、
乳児及び幼児に対して本剤を投与する場合には過敏症等
について十分注意すること。

(5)海外における臨床試験では本剤投与により、一部の新生児、
乳児及び幼児で抗イデオタイプ抗体が検出されているが、
現在までに、この抗体による副作用、体内動態への影響は
報告されていない。

(6)在胎期間33から35週で出生し、RSウイルス流行期の開始時
に生後6ヵ月齢以下の新生児及び乳児、24ヵ月齢以下の先
天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及び幼児につい
ては、学会等から提唱されているガイドラインやRSウイル
ス感染症のリスクファクターを参考とし、個々の症例ごと
に本剤の適用を考慮する。

■薬物動態

1. 薬物動態

国内における早産(在胎期間35週未満、6ヵ月齢未満)又は気
管支肺異形成症(BPD)の新生児、乳児及び幼児(24ヵ月齢未
満)を対象にした臨床試験(月1回、15mg/kg筋肉内2回反
復投与)では、初回及び2回目投与後30日目の本剤の平均血清
中濃度は以下のとおりであった。

投与回数	30日目(n)	平均濃度(μg/mL)
初回投与後	30日目(n=31)	50.5 ± 17.5
2回目投与後	30日目(n=31)	76.8 ± 17.6

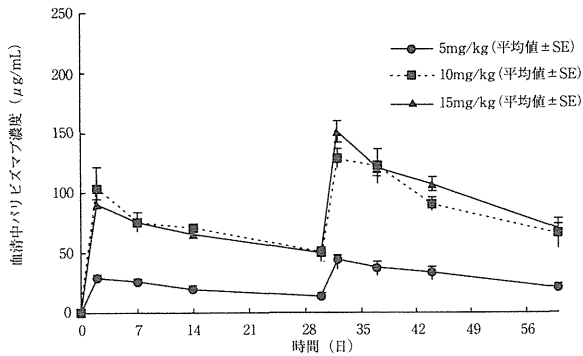
(数値は平均値 ± SD)

国内における先天性心疾患(CHD)を有する新生児、乳児及
び幼児(24ヵ月齢以下)を対象にした第Ⅲ相臨床試験(月1
回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与)では、初回及び
4回目投与後30日目の本剤の平均血清中濃度は以下のとおり
であった。

投与回数	30日目(n)	平均濃度(μg/mL)
初回投与後	30日目(n=67)	57.2 ± 11.7
4回目投与後	30日目(n=67)	90.2 ± 23.7

(数値は平均値 ± SD)

海外における早産（6ヵ月齢以下）又は気管支肺異形成症（BPD）の新生児、乳児及び幼児（24ヵ月齢以下）を対象とした臨床試験（本剤5, 10, 15mg/kgを30日間隔で2回筋肉内投与）では、本剤の平均血清中濃度推移及び投与後30日目の平均血清中濃度は以下のとおりであった。



反復筋肉内投与後の平均血清中濃度推移

反復筋肉内投与後の平均血清中濃度 (µg/mL)

	5mg/kg	10mg/kg	15mg/kg
初回投与後 30日目 (n=9)	12.5 ± 2.4	48.5 ± 5.4	49.2 ± 3.6
2回目投与後 30日目 (n=10)	20.2 ± 3.5	65.9 ± 12.7	69.4 ± 4.3

(数値は平均値 ± SE)

本剤は投与後7日までに最大に達し、以降穏やかに血中から消失した。初回投与後30日目の平均血清中濃度は5mg/kg投与で12.5 µg/mL (4.2~26.2 µg/mL)、10mg/kg投与で48.5 µg/mL (28.7~65.7 µg/mL)、15mg/kgで49.2 µg/mL (13.5~132.0 µg/mL) であり、10~15mg/kgで目標濃度である30 µg/mLを上回った。消失半減期は18.1~43.8日であった。

24ヵ月齢以下の先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児及び幼児を対象とした海外臨床試験（15mg/kgを30日間隔で計5回筋肉内投与）での平均血清中濃度（トラフ値）は2回目投与前（1回目投与後）が55.5 ± 19 µg/mL、5回目投与前（4回目投与後）が90.8 ± 35 µg/mLであった（n=639）。また、そのうち投与期間中に心肺バイパスを伴う開心術を行った症例（n=139）の平均血清中濃度は、バイパス前98.0 ± 52 µg/mLからバイパス後41.4 ± 33 µg/mLと58%減少した¹⁾

2. 薬物相互作用

(1)薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

海外における第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ投与群及び本剤投与群の患者はいずれも同様の割合で通常の小児予防接種ワクチン、インフルエンザワクチン、気管支拡張剤、ステロイドの投与を受けていたが、副作用発現率の上昇は認められなかった。なお、日本脳炎ウイルスワクチン及びBCGワクチンとの併用投与に関する知見は得られていない。

(2)本剤はRSウイルスに特異的に作用するため、ワクチン接種による免疫応答を妨げないと考えられる。

■臨床成績

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において在胎期間35週以下で6ヵ月齢以下の新生児、乳児ならびに24ヵ月齢以下の気管支肺異形成症（BPD）の新生児、乳児及び幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した（月1回15mg/kg、合計5回筋肉内投与）。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた²⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性（海外第Ⅲ相試験）

検討項目	本剤投与群 (n=1,002)	プラセボ投与群 (n=500)	
RSウイルス感染による入院患者数**	48 (4.8%)	53 (10.6%)	
上記患者内訳	BPD罹患児*	39/496 (7.9%)	34/266 (12.8%)
	早産児**	9/506 (1.8%)	19/234 (8.1%)

* : p<0.05 ** : p<0.001

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において24ヵ月齢以下の先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児及び幼児を対象に、RSウイルス感染による入院を指標として本剤の有効性について検討した（月1回15mg/kg、合計5回筋肉内投与）。本剤はRSウイルス感染による入院率をプラセボ群に比べて有意に減少させた¹⁾。

RSウイルス感染による入院を指標とした本剤の有効性（海外CHD試験）

検討項目	本剤投与群 (n=639)	プラセボ投与群 (n=648)
RSウイルス感染による入院患者数†	34 (5.3%)	63 (9.7%)

† : p=0.003

国内における先天性心疾患（CHD）を有する新生児、乳児及び幼児（24ヵ月齢以下）を対象にした第Ⅲ相臨床試験（月1回、15mg/kg筋肉内4ないし5回反復投与）では本剤のRSウイルス感染による入院率は4.5%（有効性評価対象67例中3例）であった。

■薬効薬理

1. 作用機序

本剤はRSウイルスのFたん白質上の抗原部位A領域に対する特異的ヒト化モノクローナル抗体である。本剤はRSウイルスが宿主細胞に接着・侵入する際に重要な役割を果たすFたん白質に結合してウイルスの感染性を中和し、ウイルスの複製及び増殖を抑制する。

2. 臨床分離株に対する作用

米国で得られたRSウイルスのサブタイプA及びBを含む臨床分離株の57株（サブタイプA：34株、B：23株）すべてに対して本剤は中和活性を示した³⁾。

さらに、米国、ヨーロッパ及び南アメリカより計491株のRSウイルス臨床分離株に対する結合性を検討した結果、全株に対して本剤は結合した。

国内で得られたRSウイルス臨床分離株の23株（サブタイプA：13株、B：9株、不明：1株）すべてに対して本剤は結合した。

3. RSウイルス感染予防試験

コトットラットを用いたRSウイルス感染予防試験において、ウイルス感染前に本剤2.5mg/kgを静脈内投与した場合、本剤を投与したラットにおける肺組織中のRSウイルス量は本剤を投与しなかったラットの100分の1以下に減少した。また、このときの本剤の平均血清中濃度は約30 µg/mLであった³⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：パリビズマブ（遺伝子組換え）

Palivizumab (genetical recombination) [JAN]

本質：マウス抗RSウイルスモノクローナル抗体⁴⁾の相補性決定部位、ならびにヒトIgG1定常部及び可変部フレーム配列^{5,6,7)}からなる抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体であり、アミノ酸213個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖たん白質である。

分子式：軽鎖 (C₁₀₂₆H₁₅₈₉N₂₆₉O₃₂₉S₈)

重鎖 (C₂₂₆₆H₃₄₃₈N₅₈₁O₆₇₅S₁₇)

分子量：約148,000

■包装

シナジス筋注用50mg (73mg) : 1バイアル
日局注射用水 (1 mL) : 1アンプル 添付

シナジス筋注用100mg (122mg) : 1バイアル
日局注射用水 (1 mL) : 1アンプル 添付

■主要文献

- 1) Feltes TF., et al. : J. Pediatr. 2003; 143: 532-540.
- 2) The IMPact RSV Study Group: Pediatrics 1998; 102: 531-537.
- 3) Johnson S., et al. : J. Infect. Dis. 1997; 176: 1215-1224.
- 4) Beeler J.A., et al. : J. Virology 1989; 63: 2941-2950.
- 5) Press E., et al. : Biochem. J. 1970; 117: 641-660.
- 6) Takahashi N., et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984; 81: 5194-5198.
- 7) Bentley D., et al. : Nature 1980; 288: 730-733.

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6303 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

 **Abbott**
アボット ジャパン株式会社
製造販売元 東京都港区三田3-5-27

S112191R18

**2012年5月改訂(第8版)
*2011年1月改訂

日本標準商品分類番号
87316

ビタミンK₂シロップ剤

ケイツー[®]シロップ0.2% Kaytwo[®]

〈メナテトレノン製剤〉

承認番号	21800AMX10431000
薬価収載	2006年12月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	1984年11月
効能追加	2012年5月
再審査結果	1990年9月

*〔貯法〕 室温保存
〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 mL中にメナテトレノン2 mgを含有する黄色澄明のシロップ剤である。

添加物として安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物、ゴマ油、水酸化ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、D-ソルビトール液、パラオキシ安息香酸エチル、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、香料を含有する。

2. 製剤の性状

本剤は、黄色澄明の液で、オレンジようのにおいを有するシロップ剤である。

pH : 3.0~5.0

**【効能・効果】

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療
新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

**【用法・用量】

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療
通常1日1回、1 mL(メナテトレノンとして2 mg)を経口投与する。

なお、症状に応じて3 mL(メナテトレノンとして6 mg)まで増量する。

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1 mL(メナテトレノンとして2 mg)を経口投与する。その後、2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期、3回目として生後1カ月にそれぞれ1回1 mLを経口投与する。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防投与において、1カ月健診時にビタミンK欠乏が想定される症例では、生後1カ月を超えて投与を継続すること等を考慮する。

**【使用上の注意】

**1. 重要な基本的注意

新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療の適用対象は、例えばトロンボテスト値20%以下又はヘパプラスチンテスト値30%以下の症例をいう。

2. 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
クマリン系抗凝薬 (ワルファリン ンカリウム)	併用に注意すること。	ワルファリンの作用を減弱する。

3. 小児等への投与

(1)低出生体重児への投与

低出生体重児に対する安全性は確立していない。
(使用経験が少ない)

** (2)出生後早期の新生児への投与

本剤は、シロップ剤が高浸透圧になっているため、出生後早期の新生児への投与は白湯で10倍程度に薄めるか、又は哺乳確立後に投与を行うこと。

**4. 適用上の注意

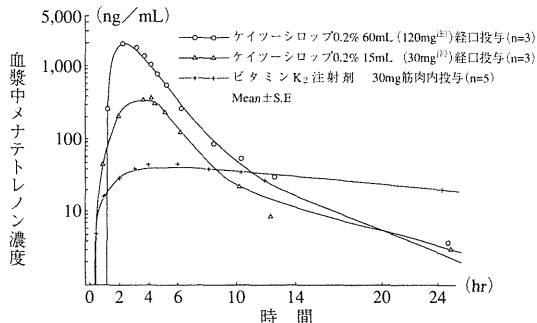
新生児又は乳児では、スティック包装から哺乳瓶やスプーン等に移して服用させること。(スティック包装から直接服用させると誤嚥や口唇が傷付くおそれがある。)

**5. その他の注意

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防投与においては国内のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

【薬物動態】

メナテトレノンとして30mg^(注)を健康成人男子6名に単回経口投与したときの体内薬物動態はビタミンK₂注射剤の筋肉内投与と比較して最高血漿中濃度到達時間(t_{max})3.7時間、最高血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_(0-∞))1,463ng・hr/mLでありほぼ同等、最高血漿中濃度(C_{max})325ng/mLは筋肉内投与と比較し約7倍高かった。(①)



ケイツーシロップ0.2%及びビタミンK₂注射剤投後の血漿中メナテトレノン濃度

注)メナテトレノンとして30mg、120mg単回経口投与は承認外用量である。

【臨床成績】

臨床効果

1.新生児低プロトロンビン血症(トロンボテスト値20%未満)を対象とした148症例の二重盲検試験で本剤の有効性が認められている。

投与群	有効率(%)	
	有効以上	やや有効以上
6 mg投与群	63%	91%
2 mg投与群	59%	84%
プラセボ投与群	26%	43%

K₂投与群はプラセボ投与群に比較して有意に優れていた。また、高ビリルビン血症などの副作用は認められなかった。(②)

(裏面につづく)

2. 新生児出血(吐血、下血、臍出血)にK₂ 2 mg経口投与したところ、出血症状は1回投与で13例中10例が治癒し、K₂ 2 mg追加投与で残りの3例のうち2例が、K₂ 6 mg追加投与で1例が止血し、本剤投与後トロンボテスト値、ヘパラスチンテスト値も有意に改善した。(3)

【薬効薬理】

1. 作用機序

ビタミンK₂ (以下K₂)は、血液凝固因子(プロトロンビン、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)の蛋白合成過程で、グルタミン酸残基が、生理活性を有するγ-カルボキシグルタミン酸に変換する際のカルボキシ化反応に関与する。

すなわち、K₂は、正常プロトロンビン等の肝での合成を促進し、生体の止血機構を賦活して生理的に止血作用を発現する。(4)

2. 低プロトロンビン血症改善作用

(1)健康成人男子5名にワルファリンカリウム40mgを経口投与して低プロトロンビン血症を誘発させ、低下した凝血能に対する回復効果をクロスオーバー法でビタミンK₁ (以下K₁) 30mgあるいはビタミンK₂ (以下K₂) 30mg(注)を単回経口投与して比較検討した。プロトロンビン時間(%)の回復はK₂投与群がK₁投与群より速やかであった。(5)

(2)抗凝血薬ワルファリンカリウムにより低プロトロンビン血症を誘発した雄ウサギにビタミンK₁ (以下K₁) 又はK₂を1, 2 mg/kg経口投与したところ、K₂はK₁より速やかに低プロトロンビン血症を改善した。(6)

3. 止血作用

抗凝血薬ジクマロール50mg/kg/日を10日間反復投与によるマウスの出血死を、K₁群は5 mg/kg/日経口投与の併用により50%阻止したのに対して、K₂群ではK₁群と同量経口投与で100%阻止した。(7)

【有効成分に関する理化学的知見】

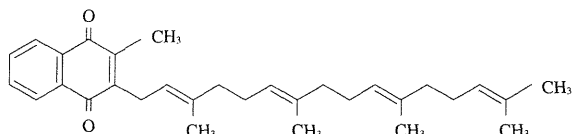
一般名：メナテトレノン(Menatetrenone)

化学名：2-Methyl-3-[(2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-tetramethylhexadeca-2, 6, 10, 14-tetraen-1-yl]-1, 4-naphthoquinone

分子式：C₃₁H₄₀O₂

分子量：444.65

構造式：



物理化学的性状：

メナテトレノンは黄色の結晶、結晶性の粉末、ろう様の塊又は油状である。本品はヘキサンに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって分解し、着色が強くなる。

融点：約37℃

***【包装】**

*ケイツーシロップ0.2%(1 mL) ……………50包

****【保険給付上の注意】**

本剤を「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防」の目的で使用した場合には、保険給付の対象とはなりません。

【主要文献】

文献請求番号

- ① 森下亘通ら：基礎と臨床, 15, 2081 (1981) KTZ-0177
- ② 真木正博ら：医学のあゆみ, 120, 222 (1982) KTZ-0202
- ③ 浮田昌彦ら：産科と婦人科, 51, 1367 (1984) KTZ-0329
- ④ Stenflo. J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, 2730 (1974) KY-0071
- ⑤ 森口尊文ら：新薬と臨床, 30, 1687 (1981) KTZ-0138
- ⑥ 田島鉄弥ら：日薬理誌, 67, 412 (1971) KTZ-0030
- ⑦ 田島鉄弥ら：日薬理誌, 67, 406 (1971) KTZ-0029

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

製造販売元



サンノーバ株式会社
群馬県太田市世良田町3038-2

販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

S14633-4

CODE DI-T-KZ210

レボカルニチン製剤

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

エルカルチン錠100mg

エルカルチン錠300mg

レボカルニチン塩化物錠

L-Cartin® tablets 100mg・300mg

	エルカルチン錠100mg	エルカルチン錠300mg
承認番号	21900AMX00030	21900AMX00031
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	1990年6月	1990年6月
再審査結果	2002年3月	2002年3月

※※貯法：室温保存（吸湿性が強いので、SP包装開封後は速やかに使用すること。）
 使用期限：製造後5年（外箱に表示）

XD31X2B04

※※〔**禁忌（次の患者には投与しないこと）**〕
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチン錠100mg	1錠中レボカルニチン塩化物100mg	ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン
エルカルチン錠300mg	1錠中レボカルニチン塩化物300mg	

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
エルカルチン錠100mg	白色のフィルムコーティング錠		7.2	3.2	約130	OG53
エルカルチン錠300mg			10.3	4.9	約390	OG52

※※〔**効能・効果**〕

カルニチン欠乏症

《**効能・効果に関連する使用上の注意**》

- 本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。
- 本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

※※〔**用法・用量**〕

通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1kgあたり30～120mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

《**用法・用量に関連する使用上の注意**》

- 本剤の投与に際しては、低用量から投与を開始し、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- 血液透析患者への本剤の投与に際しては、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- 小児への投与に際しては、原則として、成人用量を超えないことが望ましい。

※※〔**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）

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患

患者〔本剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕

2. 重要な基本的注意

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査）、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

3. 副作用

調査症例293例中9例（3.07%）に副作用が認められている。（承認時及び再審査終了時）

種類/頻度	1%未満
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感
その他	顔面浮腫、血尿、貧血

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

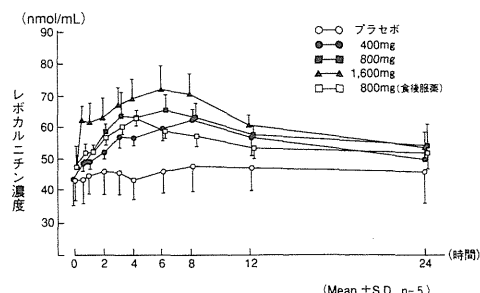
低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

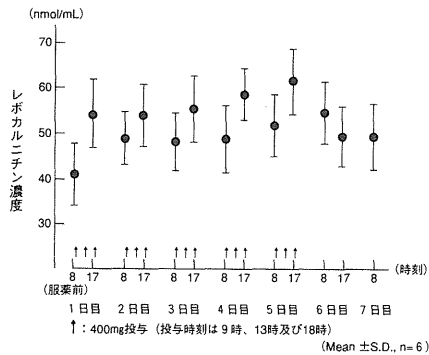
錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。

〔**薬物動態**〕

単回投与：健康成人男子各5例にそれぞれ400mg、800mg、1,600mgを空腹時に、また、800mgを食後に単回経口投与した。血漿中レボカルニチン濃度は図に示すように服薬量と用量依存的な関係がみられた。また、食事の影響は認められなかった。



連続投与：健康成人男子6例に1回400mg、1日3回合計1,200mgを5日間連続経口投与した。血漿中レボカルニチン濃度は図に示すように推移した。



※※〔臨床成績〕

臨床効果^{1,2)}

プロピオン酸血症患児8例、メチルマロン酸血症患児13例を対象に、30mg/kg/日を4週間経口投与した。そして、効果が発現し副作用が認められなければ更に4週間投与を継続し、また、効果及び副作用が認められなければ60mg/kg/日に増量し、更に4週間投与した。服薬しなかったプロピオン酸血症患児1例を除外し、20例について評価を行った結果、全般改善度は中等度改善以上が85.0% (17/20例)、有用度は有用以上が85.0% (17/20例)であった。レボカルニチン塩化物は、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症患児に対して、投与量30～60mg/kg/日の範囲で尿中へのプロピオニルカルニチンの排泄促進及び臨床症状の改善に効果がみられた。

※※〔薬効薬理〕

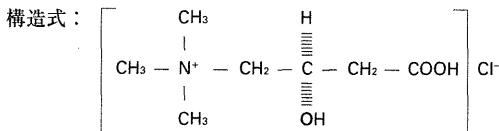
1. 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
2. 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外（尿中）へ排泄する。
3. 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する³⁾。
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物 (l-体) を光学異性体であるd-カルニチン塩化物及びdl-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、l-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した³⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レボカルニチン塩化物〔Levocarnitine Chloride (JAN)〕

化学名：(-)-(R)-(3-carboxy-2-hydroxypropyl)

trimethylammonium chloride



分子式：C₇H₁₆ClNO₃

分子量：197.66

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。水に極めて溶けやすく、メタノール、酢酸(100)又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。水溶液(1→20)のpHは2.0～2.5である。

融点：137～141℃

旋光度：〔α〕_D²⁰：-22.7～-24.0°
(乾燥後、1g、水、50mL、100mm)

※※〔取扱い上の注意〕

本剤の主成分は潮解性を有するので、服用直前にSP包装（アルミシート）から錠剤を取り出すこと。

〔包装〕

エルカルチン錠100mg：100錠・500錠（SP）

エルカルチン錠300mg：100錠・500錠（SP）

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

1)杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌，93，1808-1817，1989

2)杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌，93，1818-1827，1989

3)藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌，93，305-313，1989

文献請求先

大塚製薬株式会社
信頼性保証本部 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

製造販売元
大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

XD31X2B04

レボカルニチン製剤

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

エルカルチン® FF内用液 10%

レボカルニチン内用液

L-Cartin® FF oral solution 10%

承認番号 22400AMX01483

薬価収載 薬価基準未収載

販売開始

国際誕生 1969年 9月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後5年(外箱等に表示)

TD109X2B01

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチンFF内用液10%	1 mL中レボカルニチン100mg	DL-リンゴ酸(pH調整剤)、希塩酸(pH調整剤)、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、精製水

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の液である。pHは4.3～4.7である。

〔効能・効果〕

カルニチン欠乏症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。
- 本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

〔用法・用量〕

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日1.5～3g(15～30mL)を3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチンとして、1日体重1kgあたり25～100mg(0.25～1mL)を3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 本剤の投与に際しては、低用量から投与を開始し、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- 血液透析患者への本剤の投与に際しては、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。(「1. 慎重投与」の項参照)
- 小児への投与に際しては、原則として、成人用量を超えないことが望ましい。

〔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)

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者[本剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。]

2. 重要な基本的注意

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査)、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

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
糖尿病用薬 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤等	低血糖症状があらわれるおそれがある。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)において、調査症例293例中9例(3.07%)に副作用が認められている。(エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時)

種類/頻度	1%未満	頻度不明*
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感	悪心・嘔吐、腹痛
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

*：レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。[レボカルニチン塩化物を投与した動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。]

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与試験²⁾

健康成人に、本剤30～90mg/kgを空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチン濃度の推移を図1に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表1に示す。遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h})は用量依存的に増加したが、用量比例的な増加ではなかった。

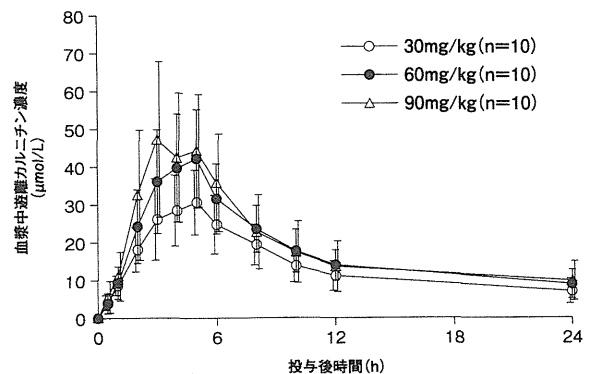


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C _{max} (μmol/L)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離カルニチン	30mg/kg	31.59 (8.87)	334.91 (98.74)	5.000 (4.00-6.00)	41.57 (47.38)
	60mg/kg	43.89 (14.47)	432.32 (130.56)	5.000 (3.00-5.00)	34.45 (21.26)
	90mg/kg	51.06 (19.80)	466.09 (188.10)	3.500 (2.00-5.00)	24.71 (13.33)
総カルニチン	30mg/kg	37.89 (12.56)	391.18 (120.71)	5.000 (3.00-5.00)	45.73 (76.93)
	60mg/kg	53.71 (18.34)	501.14 (160.86)	5.000 (4.00-5.00)	22.94 (14.03)
	90mg/kg	67.43 (26.12)	565.24 (227.38)	5.000 (2.00-5.00)	24.83 (25.13)
アシルカルニチン	30mg/kg	7.54 (3.92)	56.84 (28.80)	5.000 (2.00-24.00)	40.61 (46.51) ^a
	60mg/kg	11.84 (4.69)	70.81 (34.77)	4.500 (2.00-8.00)	8.73 (7.48) ^b
	90mg/kg	18.36 (7.98)	102.23 (81.23)	4.500 (2.00-8.00)	112.14 (290.52) ^c

平均値、()内は標準偏差、ただしt_{max}のみ中央値(最小値-最大値)10例(a: 7例、b: 9例、c: 8例)
投与後の血漿中濃度は、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度(「投与後の測定値」-「ベースラインでの測定値」)として示した。

(2) エルカルチン錠との薬物動態比較試験³⁾

健康成人に、本剤(レボカルニチン内用液)1000mg及びエルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)1200mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチンの濃度推移を図2に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表2に示す。
本剤及びエルカルチン錠のいずれにおいても、投与後5時間にピークに達し、以降緩徐に減少した。遊離カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h}、t_{max})は、両製剤でほぼ類似していた。

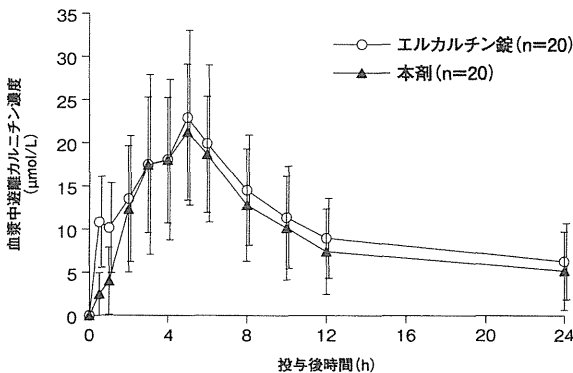


図2 健康成人における単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C _{max} (μmol/L)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離カルニチン	本剤(1000mg)	23.06 (8.02)	228.34 (107.30)	5.000 (2.00-6.00)	46.08 (77.86)
	エルカルチン錠(1200mg)	24.74 (9.98)	265.49 (123.68)	5.000 (0.50-8.00)	64.93 (119.83)
総カルニチン	本剤(1000mg)	27.06 (9.94)	176.91 (78.62)	5.000 (2.00-6.00)	48.72 (146.13)
	エルカルチン錠(1200mg)	29.82 (12.63)	201.30 (90.51)	5.000 (0.50-5.00)	22.74 (25.01) ^a
アシルカルニチン	本剤(1000mg)	5.61 (3.67)	41.43 (40.49)	5.000 (1.00-12.00)	39.09 (43.58) ^b
	エルカルチン錠(1200mg)	6.69 (3.50)	38.62 (30.46)	5.000 (4.00-24.00)	15.93 (28.92) ^c

平均値、()内は標準偏差、ただしt_{max}のみ中央値(最小値-最大値)20例(a: 19例、b: 10例、c: 13例)
投与後の血漿中濃度は、薬剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度(「投与後の測定値」-「ベースラインでの測定値」)として示した。
エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物)1200mgは、分子量よりレボカルニチンとして978.7mgに換算され、本剤1000mgにほぼ相当する。

2. 尿中排泄

健康成人に、本剤30、60及び90mg/kg空腹時単回経口投与した時の24時間までのベースラインで補正した遊離カルニチンの平均累積尿中排泄率(fe_{24h})は、それぞれ6.92±3.02%、5.92±1.88%及び5.59±1.85%と用量の増加に伴い低下した²⁾。

3. その他

レボカルニチンは、有機カチオン/カルニチントランスポーター(OCTN2)の基質である⁴⁾。

〔臨床成績〕

本剤での臨床試験は実施していないので、公表論文の成績を以下に示す(外国人による成績)。

一次性的カルニチン欠乏症

一次性的(全身性)カルニチン欠乏症患者に、レボカルニチン1回1g1日3回経口投与したところ、筋萎縮の減少、筋力の改善が認められた⁵⁾。

先天性代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

- カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症患児にレボカルニチン200mgを1日2回(30mg/kg/日)経口投与したところ、低血糖症や重度のアンモニア血症等の症状は発現せず、正常な発育がみられた⁶⁾。
- プロピオン酸血症患児にレボカルニチン25mg/kg/日、メチルマロン酸血症患児にレボカルニチン100mg/kg/日を単回経口投与したところ、血漿中遊離カルニチン、短鎖・長鎖アシルカルニチン濃度が上昇した。また尿中遊離カルニチン及びアシルカルニチン濃度が上昇した⁷⁾。
- イソ吉草酸血症患児にレボカルニチン60~100mg/kg/日を投与したところ、血漿中総カルニチン、遊離カルニチンはほぼ基準値まで上昇し、治療期間中持続した。投与開始後30ヵ月時には運動発達もほぼ正常となり、成長及び発達は正常な状態に回復した⁸⁾。

透析患者での二次性カルニチン欠乏症

透析患者での二次性カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン2g/日経口投与により、筋力の回復、筋痛、筋痙攣等の臨床症状の改善が認められた⁹⁾。

薬剤性の二次性カルニチン欠乏症

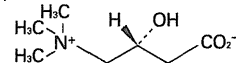
バルプロ酸投与による二次性カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン50mg/kg/日経口投与により、高蛋白摂取時の血漿中アンモニア濃度の上昇抑制が認められた¹⁰⁾。

〔薬効薬理〕

1. 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
2. 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
3. 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する¹⁰⁾。
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物(*l*-体)を光学異性体である*d*-カルニチン塩化物及び*dl*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した¹¹⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: レボカルニチン[Levocarnitin(JAN)]
化学名: (R)-3-Hydroxy-4-trimethylammonioibutanoate
構造式:



分子式: C₇H₁₅NO₃
分子量: 161.20

性状: 白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。
水溶液(1→20)のpHは6.5~8.5である。

融点: 約200°C(分解)

〔取扱い上の注意〕

小児の手の届かない所に保管すること。

〔包装〕

エルカルチンFF内用液10%: 10mL×10瓶

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, 19(2), 324-340, 1988
- 2) 桐生千花：社内資料(単回経口投与試験), 2011
- 3) 桐生千花：社内資料(レボカルニチン塩化物錠との薬物動態比較試験), 2012
- 4) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 5) Levitan, M. D. et al. : Can. J. Neurol. Sci., 14(1), 50-54, 1987
- 6) Pierre, G. et al. : J. Inherit. Metab. Dis., 30(5), 815, 2007
- 7) Chalmers, R. A. et al. : Pediatr. Res., 18(12), 1325-1328, 1984
- 8) Mayatepek, E. et al. : Pediatr. Neurol., 7(1), 137-140, 1991
- 9) Giovenali, P. et al. : Kidney Int., 46(6), 1616-1619, 1994
- 10) Gidal, B. E. et al. : Pediatr. Neurol., 16(4), 301-305, 1997
- 11) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, 93(5), 305-313, 1989

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ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

本剤は新医薬品であるため、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。



製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

製造
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., イタリア

レボカルニチン製剤

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

エルカルチン® FF 静注 1000mg

レボカルニチン注射液

L-Cartin® FF injection 1000mg

日本標準商品分類番号

87 3999

承認番号 22400AMX01482

薬価収載 薬価基準未収載

販売開始

国際誕生 1969年9月

貯法：室温保存

使用期限：製造後4年(外箱等に表示)

TD108X2B01

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチンFF 静注1000mg	1管(5mL)中レボカルニチン1000mg	希塩酸(pH調整剤)

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の注射液である。

pH：6.0～6.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約7

〔効能・効果〕

カルニチン欠乏症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- (1)本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。
- (2)本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

〔用法・用量〕

通常、レボカルニチンとして1回体重1kgあたり50mgを3～6時間ごとに、緩徐に静注(2～3分)又は点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日の最大投与量は体重1kgあたり300mgとする。

血液透析に伴うカルニチン欠乏症に対しては、通常、レボカルニチンとして体重1kgあたり10～20mgを透析終了時に、透析回路静脈側に注入(静注)する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1)本剤の投与に際しては、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- (2)血液透析患者への本剤の投与に際しては、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。(「1. 慎重投与」の項参照)

〔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)

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者[レボカルニチン経口剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。]

2. 重要な基本的注意

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査)、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

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
糖尿病用薬 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤等	低血糖症状があらわれるおそれがある。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)において、調査症例293例中9例(3.07%)に副作用が認められている。(エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時)

種類/頻度	1%未満	頻度不明*
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感	悪心・嘔吐、腹痛
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

*：レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。[レボカルニチン塩化物を投与した動物実験(ラット：経口)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。]

7. 適用上の注意

アンブルカット時：本品はイージーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度²⁾

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを5分間かけて、空腹時単回静脈内投与した時の血漿中遊離カルニチン濃度の推移を図1に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表1に示す。遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h})は用量増加に伴い上昇した。

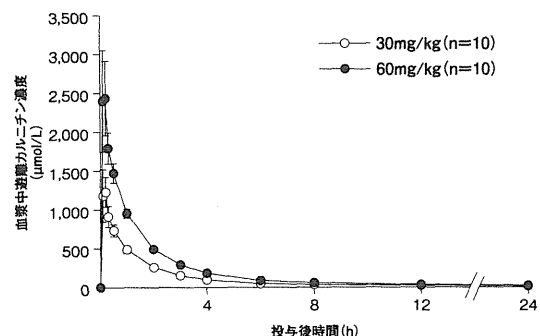


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C _{max} (μmol/L)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離カルニチン	30mg/kg	1326.19 (266.07)	2059.39 (216.80)	0.170 (0.08-0.17)	25.73 (11.41)
	60mg/kg	2606.30 (552.44)	3856.16 (294.28) ^a	0.125 (0.08-0.17)	23.73 (5.78)
総カルニチン	30mg/kg	1347.52 (271.69)	2190.86 (243.38)	0.170 (0.08-0.17)	20.82 (8.69)
	60mg/kg	2582.45 (549.67)	4066.51 (319.84) ^a	0.125 (0.08-0.17)	21.72 (4.52)
アシルカルニチン	30mg/kg	32.81 (10.04)	131.47 (32.04)	0.170 (0.08-2.00)	18.46 (17.80) ^a
	60mg/kg	24.06 (10.58) ^a	213.91 (70.69) ^a	1.000 (0.08-6.00) ^a	18.19 (13.31)

平均値、()は標準偏差、ただし、t_{max}のみ中央値(最小値-最大値)、10例(a: 9例)

投与後の血漿中濃度は、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度〔投与後の測定値〕-〔ベースラインでの測定値〕として示した。

2. 尿中排泄

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを空腹時単回静脈内投与した時の24時間までのベースラインで補正した遊離カルニチンの平均累積尿中排泄率(fe,24h)は、それぞれ75.80±5.42%、75.20±3.82%であった²⁾。

3. その他

レボカルニチンは、有機カチオン/カルニチントランスポーター(OCTN2)の基質である³⁾。

〔臨床成績〕

本剤での臨床試験は実施していないので、公表論文の成績を以下に示す(外国人による成績)。

先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症患児にレボカルニチン200mg/kg/日を静脈内投与したところ、血漿中遊離カルニチン濃度の上昇及び長鎖アシルカルニチン濃度の低下が認められ、心機能が正常化し、不整脈が消失した⁴⁾。

透析患者での二次性カルニチン欠乏症

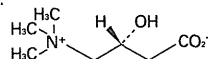
- 非糖尿病性の安定期維持透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血清中尿素窒素(SUN)、クレアチニン及び無機リン値の減少、透析中の筋肉痙攣及び低血圧の発現率の減少、身体持久力などの臨床症状の改善が認められた⁵⁾。
- 末期腎不全の血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血漿中カルニチン濃度が上昇し、倦怠感の改善が認められた⁶⁾。
- 慢性腎不全の安定した血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の上昇が認められた⁷⁾。
- 血液透析患者にレボカルニチン15mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘマトクリット値は上昇し、ヒトエリスロポエチン投与量は減少した⁸⁾。

〔薬効薬理〕

1. 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
2. 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
3. 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する⁹⁾。
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物(*l*-体)を光学異性体である*d*-カルニチン塩化物及び*dl*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した⁹⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レボカルニチン〔Levocarnitine(JAN)〕
化学名：(R)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate
構造式：



分子式：C₇H₁₅NO₃

分子量：161.20

性状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。

水溶液(1→20)のpHは6.5~8.5である。

融点：約200°C(分解)

〔包装〕

エルカルチンFF静注1000mg：5 mL×5管(ガラスアンプル入り)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, 19(2), 324-340, 1988
- 2) 桐生千花：社内資料(単回静脈内投与試験), 2011
- 3) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 4) Iacobazzi, V. et al. : Am. J. Med. Genet. A., 126A(2), 150-155, 2004
- 5) Ahmad, S. et al. : Kidney Int., 38(5), 912-918, 1990
- 6) Brass, E. P. et al. : Am. J. Kidney Dis., 37(5), 1018-1028, 2001
- 7) Arduini, A. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 21(9), 2671-2672, 2006
- 8) Veselá, E. et al. : Nephron, 88(3), 218-223, 2001
- 9) 藤澤茂樹ほか：日本薬理雑誌, 93(5), 305-313, 1989

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ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

本剤は新医薬品であるため、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。



製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

製造
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., イタリア

TD108X2B01



**2012年1月改訂(第3版)
*2011年11月改訂

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 3 2

抗けいれん剤

劇薬
処方せん医薬品[※]

ホストイン[®] 静注750mg

(ホスフェニトインナトリウム注射液)

Fostoin[®] 750mg for Injection

承認番号	22300AMX00594000
* 薬価収載	2011年11月
** 販売開始	2012年1月
国際誕生	1996年8月

貯 法: 2~8℃保存

使用期限: 外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

(注)注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
3. タグラフィル (アドシルカ) を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販 売 名	ホストイン静注750mg
成分・含量	1バイアル10mL中に ホスフェニトインナトリウム750mg (ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg)
添 加 物	トロメタモール121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色~微黄色澄明の注射液
pH	8.5~9.1
浸透圧比	約1.9 (生理食塩液を1として)

【効能・効果】

1. てんかん重積状態
2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

【効能・効果に関連する使用上の注意】

フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

【用法・用量】

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. てんかん重積状態
初回投与
ホスフェニトインナトリウムとして22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
維持投与
ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制
初回投与
ホスフェニトインナトリウムとして15~18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
維持投与
ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕
2. 維持投与は、初回投与から12~24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
3. 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
4. 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕
5. 本薬 (ホスフェニトインナトリウムとして) の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。
6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
7. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。

【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) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
 - (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
 - (3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
 - (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
 - (5) 薬物過敏症の患者
 - (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
 - (7) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
 - (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
 - (3) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
 - (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
3. 相互作用
本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9¹⁾及び一部CYP2C19²⁾で代謝される。また、CYP3A4及びCYP2B6の誘導作用を有する³⁾。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル (アドシルカ)	タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導による。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス		(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
チオリダジン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	(1)、(2)機序は不明である。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。 機序は不明である。
ジアゾキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等		
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤(続き) 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(シアリス) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム バンクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。

注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3：フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のでんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は29例(61.7%)で、主な副作用は、血圧低下8例(17.0%)、眼振4例(8.5%)、ふらつき4例(8.5%)、そう痒症3例(6.4%)、発熱3例(6.4%)、肝機能障害3例(6.4%)、尿蛋白陽性3例(6.4%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) **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)**
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、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。

2) 過敏症症候群

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) SLE様症状

SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、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。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、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) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 心停止、心室細動、呼吸停止

投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕

8) 強直発作

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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

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、減量するなど適切な処置を行うこと。

10) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

12) 急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎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。

13) 悪性症候群

悪性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、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

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

分類	頻度	5%以上 (注1)	0.1~5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
過敏症			アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮膚疹
感染症				敗血症
血液及びリンパ系			白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系				尿崩症
代謝及び栄養			血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクロームス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応		脳症、せん妄
眼			複視、弱視	
耳			耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下		心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
呼吸器			呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
胃腸			悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害
肝胆道系	肝機能異常		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織	そう痒症		水疱、発疹、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮膚疹、紅斑、血管浮腫
筋骨格系			筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK (CPK) 上昇
腎及び尿路	尿蛋白陽性			乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱		疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渴、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血症

注1：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。
注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいため、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

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（母体でのてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。

- 1) 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
- 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
- 3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
- 4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
- 5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。

(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。

- 1) 妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
- 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。

(3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

- (1) 症状：
本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。

(2) 処置：
特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) 調製方法
1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。
2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
3) 希釈後の残液は廃棄すること。
- (3) 投与
投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。
- (4) 配合変化
本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍（2.5mg/mL）で希釈したとき、室温で8時間、冷所（5~8℃）で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重碳酸リンゲル液又は維持液に5倍（15mg/mL）で希釈したとき、室温で24時間安定であった。

10. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。〔ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。〕

11. その他の注意

- (1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン (IgA, IgG等) の異常があらわれることがある。
- (2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。
- (3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。
- (4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く (抗てんかん薬服用群: 0.43%, プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された (95%信頼区間: 0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

健康成人に本剤750mgを25mg/分又は75mg/分の速度で静脈内投与したときの血漿中の未変化体濃度 (図1)、総フェニトイン濃度 (図2) 及び非結晶型フェニトイン濃度 (図3) の推移 (平均±標準偏差)、及びそれぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

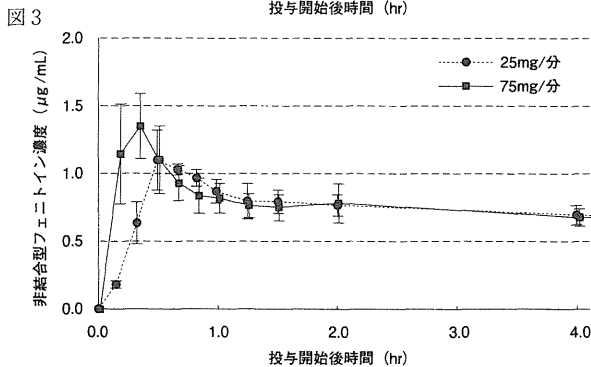
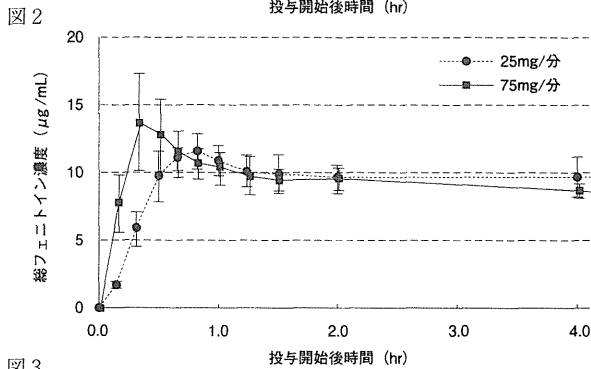
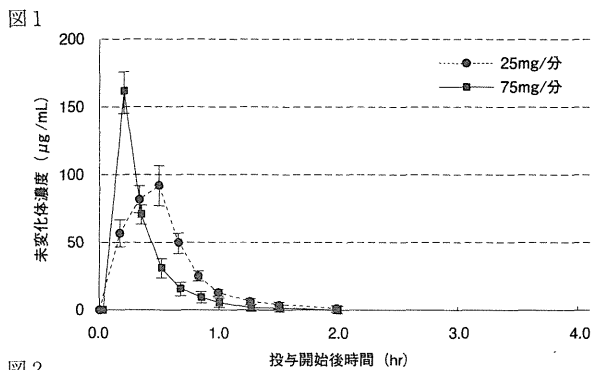


表1 本剤750mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与速度	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	75mg/分	161±15	50.4±4.9	0.17±0.00	0.30±0.07
	25mg/分	90±15	56.1±6.3	0.53±0.07	0.28±0.04
総フェニトイン	75mg/分	13.7±3.5	283±33	0.33±0.00	16.5±1.8
	25mg/分	11.8±1.2	290±59	0.75±0.09	15.7±3.9
非結晶型フェニトイン	75mg/分	1.33±0.24	19.8±1.3	0.30±0.07	16.4±2.2
	25mg/分	1.14±0.16	19.9±3.8	0.53±0.08	17.3±3.5

(平均±標準偏差)

健康成人に本剤375mg (10名、平均体重64.5kg) 及びフェニトインナトリウム注射液250mg (10名、平均体重63.9kg) を、それぞれ30分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 本剤375mg及びフェニトインナトリウム注射液250mgを30分間で静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与薬剤	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
総フェニトイン	本剤	5.97±0.70	104±27	0.82±0.17	12.6±2.9
	PHT	7.60±1.99	118±32	0.45±0.11	16.0±3.8
非結晶型フェニトイン	本剤	0.46±0.08	5.36±1.72	0.77±0.16	15.9±3.8
	PHT	0.55±0.16	6.93±2.45	0.43±0.09	17.7±5.5

PHT: フェニトインナトリウム注射液

(平均±標準偏差)

2. 血漿蛋白結合率⁵⁾

日本人患者における血漿中フェニトインの蛋白結合率は85.7~88.1%であり、年齢により大きな差異は認められなかった。

3. ジアゼパムとの併用 (外国人)^{6~8)}

健康成人9名 (平均体重77.2kg) を対象に本剤 (1,125mg) とジアゼパム (10mg) を静脈内に併用投与した時、血漿中フェニトインのC_{max}及びAUC_tは、ジアゼパム非併用時と比較してそれぞれ7.8%及び1.8%減少した。一方、血漿中ジアゼパムのC_{max}は、本剤非併用時と比較して10%減少し、AUC_tは16%増加した。

4. 肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態 (外国人)⁹⁾

健康成人、肝硬変患者及び腎不全患者各4例に、本剤375mg (投与速度12.5mg/分) を投与したときの血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

パラメータ	健康成人	肝硬変	腎不全
C _{max} (µg/mL)	4.20±0.62	4.41±1.33	4.59±1.20 ^a
t _{1/2} (h)	21.3±4.8	26.5±11.2	17.6±5.0
AUC _t (µg·h/mL)	62.2±9.4	50.4±11.1	59.9±17.4

a: n=3, (平均±標準偏差)

5. 代謝酵素

本剤投与後に、アルカリホスファターゼによりフェニトインの他、ホルムアルデヒド及びリジン酸塩が生成し、ホルムアルデヒドはすみやかにギ酸塩に変化する。フェニトインは、主としてCYP2C9により代謝を受け¹⁾、また一部CYP2C19によっても代謝を受ける²⁾。

6. 代謝及び排泄 (外国人)^{10,11)}

本剤投与後、体内でホスフェニトインは2時間以内にフェニトインにほぼ完全に交換され、フェニトインは、肝で主として5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH) 及びそのグルクロン酸抱合体に代謝され、尿中に排泄される。尿中には未変化体のホスフェニトインは検出されず、フェニトインは投与量の2%未満であった。

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験 (非盲検試験)⁵⁾

1. てんかん重積状態

てんかん重積状態の患者26例を対象に、非盲検下で、本剤18又は22.5mg/kgを3mg/kg/分 (150mg/分を超えない) の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与日における本剤投与前後、初回投与前後2日間での発作消失又は50%以上の発作回数減少を認めた症例の割合は、それぞれ64.0% (16/25例) 及び65.4% (17/26例) であった。

2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制

脳外科手術又は頭部外傷の患者21例を対象に、非盲検下で、本剤15又は18mg/kgを1mg/kg/分の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与前後7日間において、14/21例においては投与前後ともにてんかん発作は認められず、6/21例ではてんかん発作の消失又は減少が認められた。また、投与前にてんかん発作が認められなかった1例において、本剤投与後にてんかん発作の発現が認められた。