

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎⁷⁾

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験(G群:第1期本剤,第2期プラセボ,P群:第1期プラセボ,第2期本剤)において,400mg/kg体重を5日間投与した。その結果,第1期(8週間)における徒手筋力(MMT)合計スコアは下表のとおりであり,G群(本剤)の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定, $p=0.0004$)。なお,第1期でのMMT合計スコア変化量は,G群(本剤)でP群(プラセボ)の変化量を上回った(本試験では,本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)。

表 第1期のG群(本剤)及びP群(プラセボ)におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
G群 (本剤,12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P群 (プラセボ,14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

** 6. 全身型重症筋無力症⁸⁾

既存治療(ステロイド剤,ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術)で症状のコントロールに難渋しており,血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した。本剤400mg/kg体重を5日間投与若しくは血液浄化療法を14日間で3~5回実施した結果,最終評価時(4週後又は中止時)の合計QMGスコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり,本剤群の合計QMGスコアの変化量は投与前に比し有意に改善した(対応のあるt検定, $p<0.0001$)。なお,最終評価時の合計QMGスコアの変化量は,本剤群と血液浄化療法群で同程度であった(本試験では,本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)。

表 ベースラインからの最終評価時の合計QMGスコアの変化量

	ベース ライン	最終 評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤群(23例)	18.0±7.3	14.7±6.1	-3.3±3.4	0.2 [-2.1, 2.4]
血液浄化療法群 (22例)	17.6±7.5	14.1±6.1	-3.5±4.2	

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

1. 抗体活性⁹⁾

本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは,任意多数の健康人血漿をプールしたものとより精製された人免疫グロブリンGであるから,ヒトの間に広くまん延している各種細菌,細菌毒素,ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

2. オプソニン効果¹⁰⁾

本剤のオプソニン効果(食菌促進効果,殺菌促進効果)は, *in vitro*において,対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

3. 補体共存下の殺菌効果¹⁰⁾

本剤はFc部分を完全に保持しているため,補体の正常な活性化能を有する。補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

4. 血小板減少抑制効果¹¹⁾

抗血小板抗体を投与したラットの血小板減少に対する抑制効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

本効果については,①網内系に負担をかけ血小板の取り込みを阻止する,②抗血小板抗体など自己抗体を含めた抗体産生を抑制する,などが作用機序として考えられる。

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果¹²⁾

LCWE (*Lactobacillus casei* から抽出した cell wall extract) 誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し,同種IgGは抑制効果を示した。

6. 筋炎に対する効果¹³⁾

C protein誘導型マウス筋炎モデルにおいて,プレドニゾンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された。

** 7. 実験的重症筋無力症に対する効果¹⁴⁾

本剤投与により,ラット実験の自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて,歩行機能の低下を改善した。

【取扱い上の注意】

記録の保存:本剤は特定生物由来製品に該当することから,本剤を投与した場合は,医薬品名(販売名),その製造番号(ロット番号),投与した日,投与を受けた患者の氏名,住所等を記録し,少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

1. 川崎病

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現,臨床効果等に関するデータを収集する目的で,適切な市販後調査を実施すること。

2. 多発性筋炎・皮膚筋炎

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について,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,原則として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。

** 3. 全身型重症筋無力症

全身型重症筋無力症について,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,原則として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】

献血ヴェノグロブリンIH 5% 静注0.5g/10mL 10mL 1瓶
 献血ヴェノグロブリンIH 5% 静注 1g/20mL 20mL 1瓶
 献血ヴェノグロブリンIH 5% 静注2.5g/50mL 50mL 1瓶
 献血ヴェノグロブリンIH 5% 静注 5g/100mL 100mL 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 兵頭行夫 他:基礎と臨床 1990;24(3):1273-1282
- 2) Liese J. G, et al.: Am J Dis Child 1992;146(3):335-339
- 3) 正岡 徹 他:日本化学療法学会雑誌 2000;48(3):199-217
- 4) 安永幸二郎 他:基礎と臨床 1990;24(3):1295-1301
- 5) 森川良行 他:Acta Paediatrica Japonica 1994;36:347-354

- 6) Newburger JW, et al.: N. Engl. J. Med. 1991; 324(23): 1633-1639
- 7) ㈱ベネシス：社内資料(筋炎患者における二重盲検比較試験)
- ** 8) ㈱ベネシス：社内資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
- 9) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991; 25(13): 3999-4004
- 10) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991; 25(13): 4005-4009
- 11) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991; 25(13): 4011-4013
- 12) 沖津祥子 他：炎症 1996; 16(6): 395-402
- 13) ㈱ベネシス：社内資料(マウス筋炎モデル)
- ** 14) ㈱ベネシス：社内資料(重症筋無力症モデル)

2. 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。

株式会社ベネシス くすり相談室

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話 0120-133-189

この製品は献血血液から製造されています。



販売

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18



製造販売元

株式会社ベネシス

大阪市中央区北浜2-6-18

L

(2011-9)

※2012年4月改訂（第24版）
 ※2010年5月改訂

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤
 静注用免疫グロブリン製剤

献血ベニロン®-I 静注用500mg
 献血ベニロン®-I 静注用1000mg
 献血ベニロン®-I 静注用2500mg
 献血ベニロン®-I 静注用5000mg
 生物学的製剤基準 乾燥スルホ化人免疫グロブリン

特定生物由来製品
 処方せん医薬品^{注)}
 注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

貯 法：30℃以下に凍結を避けて保存
 有効期間：国家検定合格の日から2年
 (最終有効年月日は容器及び外箱に表示)

Kenketsu Venilon-I

承認番号	500mg製剤	22100AMX01040000
	1,000mg製剤	22100AMX01041000
	2,500mg製剤	22100AMX01042000
	5,000mg製剤	22100AMX01043000
薬価収載	2009年9月	
販売開始	500mg製剤	1992年1月
	1,000mg製剤	
	2,500mg製剤	2001年11月
	5,000mg製剤	
再審査結果	2003年6月	
再評価結果	2001年8月	
効能追加	2010年1月	
用量追加	2003年7月	

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。「使用上の注意」の項参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

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

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

本剤は、スルホ化人免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、1バイアル中に各々下記の成分を含有する。

成分	500mg製剤	1,000mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤	
有効成分	スルホ化人免疫グロブリンG 500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	
添加物	グリシン	225mg	450mg	1,125mg	2,250mg
	人血清アルブミン	25mg	50mg	125mg	250mg
	D-マンニトール	100mg	200mg	500mg	1,000mg
	塩化ナトリウム	90mg	180mg	450mg	900mg

添付溶剤：日本薬局方注射用水 10mL 20mL 50mL 100mL

本剤の有効成分であるスルホ化人免疫グロブリンG及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液（採血国：日本、採血方法：献血）を原材料としている。また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥製剤であり添付の溶剤で溶解するとき、微黄色の澄明又はわずかに白濁した液剤となり、肉眼的にほとんど沈殿を認めない。

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約2（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. ギラン・バレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
6. 次の疾患における神経障害の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）
 チャーグ・ストラウス症候群
 アレルギー性肉芽腫性血管炎

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2)川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3)チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害の治療に用いる場合は、ステロイド剤による適切な治療（原則として、副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で40mg/日を4週間以上投与）によっても十分な効果の得られない患者を対象とすること〔「臨床成績」(6)の項参照〕。

※【用法・用量】

本剤は、添付の日局注射用水（500mg製剤では10mL、1,000mg製剤では20mL、2,500mg製剤では50mL、5,000mg製剤では100mL）に溶解して、以下のとおり効能又は効果に応じて投与する。直接静注する場合は、極めて緩徐に行う。

- (1) 低又は無ガンマグロブリン血症
 通常、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 200～600mg（4～12mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
- (2) 重症感染症における抗生物質との併用
 通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50～150mg（1～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (3) 特発性血小板減少性紫斑病
 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- (4) 川崎病
 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 200mg（4mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは2,000mg（40mL）/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。
- (5) ギラン・バレー症候群
 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注する。
- (6) チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善
 通常、1日にスルホ化人免疫グロブリンG 400mg（8mL）/kg体重を5日間点滴静注する。

- ※ (用法・用量に関連する使用上の注意)
- 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある。(特に低又は無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること。)
 - 投与速度¹⁾:
 - 初日の投与開始から30分間は0.01~0.02mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06mL/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。
 - 川崎病に対し2,000mg (40mL) /kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安としては12時間以上かけて点滴静注すること。
 - 低又は無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清IgGトランプ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
 - チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害の治療において、本剤投与後4週間は再投与を行わないこと(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - IgA欠損症の患者〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
 - 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
 - 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
 - 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
 - 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
 - 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
 - 心機能の低下している患者〔大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある。〕
- 重要な基本的注意

〔患者への説明〕

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、その理解を得よう努めること。

 - 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の本剤の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、スルホ化処理及びウイルス除去膜処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスの除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
 - ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。(用法・用量に関連する使用上の注意)の項参照)

- 本剤は抗A及び抗B血液型抗体を有する。したがって、血液型がO型以外の患者に大量投与したとき、溶血性貧血を起こすことがある。
- 本剤による特異性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
- 小児の急性特異性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。
- ギラン・バレー症候群においては、筋力低下の改善が認められた後、再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を含め、適切な処置を考慮すること。
- チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎の神経障害において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化や新たな神経症状の発現等が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること(本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない)。

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
非経口用生ワクチン 〔麻疹ワクチン おたふくぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等〕	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特異性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、ギラン・バレー症候群、チャージ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎に対する大量療法 (200mg/kg以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上)延期すること ²⁾³⁾ 。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

※ 4. 副作用

- ベニロンの承認時及びベニロン、献血ベニロン-Iの使用成績調査等の総症例13,339例中165例 (1.24%) に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は次のとおりである。主な副作用は、発熱33件 (0.25%)、頭痛27件 (0.20%)、発疹20件 (0.15%) 等であった。いずれも一過性で自然に消失するか、又は抗ヒスタミン剤、ステロイド剤等で治癒している。
- 低又は無ガンマグロブリン血症¹⁾:

264症例中11例 (4.17%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱3件 (1.14%)、悪寒2件 (0.76%)、血圧低下2件 (0.76%) 等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)

注「通常、成人に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 2,500~5,000mg (50~100mL) を、小児に対しては、1回にスルホ化人免疫グロブリンG 50~150mg (1~3mL) /kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。」に従って投与された際の副作用発現状況である。
 - 重症感染症における抗生物質との併用:

10,881症例中37例 (0.34%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹8件 (0.07%)、悪寒6件 (0.06%)、発熱6件 (0.06%)、蕁麻疹5件 (0.05%)、呼吸困難5件 (0.05%)、悪心5件 (0.05%) 等であった。(承認時及び使用成績調査終了時)
 - 特異性血小板減少性紫斑病:

709症例中53例 (7.48%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛18件 (2.54%)、発熱17件 (2.40%)、そう痒症5件 (0.71%)、悪心5件 (0.71%)、嘔吐4件 (0.56%)、発疹4件 (0.56%) 等であった。(承認時及び再審査終了時)
 - 川崎病:

1,389症例中15例 (1.08%) に副作用が認められた。主な副作用は、チアノーゼ3件 (0.22%)、蕁麻疹3件 (0.22%)

%)、ALT (GPT) 上昇 3 件 (0.22%)、AST (GOT) 上昇 3 件 (0.22%)、振戦 2 件 (0.14%)、悪寒 2 件 (0.14%)、発熱 2 件 (0.14%)、血圧低下 2 件 (0.14%) 等であった。(承認時及び再審査終了時)

5) ギラン・バレー症候群：

65例中30例(46.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、白血球数減少 8 件 (12.3%)、ALT (GPT) 上昇 8 件 (12.3%)、AST (GOT) 上昇 7 件 (10.8%)、発疹 6 件 (9.2%)、顆粒球数減少 6 件 (9.2%) 等であった。(承認時)

6) チャーグ・スト劳斯症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎：

31例中19例(61.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 5 件 (16.1%)、ALT (GPT) 上昇 3 件 (9.7%)、血小板減少症 2 件 (6.5%)、倦怠感 2 件 (6.5%)、白血球数減少 2 件 (6.5%) 等であった。(承認時)

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は1.14% (12例/1,053例) で、そのうちショック 0% (0例0件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等) 0.28% (3例4件) であり、重篤な副作用の発現率は 0% (0例0件) であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は2.8例/1,000kg (7例12件) で、そのうちショック1.6例/1,000kg (4例4件)、ショック又はショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等) 1.6例/1,000kg (4例4件) であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、不安感、胸内苦悶、血圧低下、チアノーゼ等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。

2) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、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、適切な処置を行うこと。

3) 無菌性髄膜炎 (頻度不明)：大量投与により無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)があらわれることがあるので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 急性腎不全 (頻度不明)：急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値(BUN、血清クレアチニン等)の悪化、尿量減少が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。

5) 血小板減少 (頻度不明)：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。

6) 肺水腫 (頻度不明)：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難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。

7) 血栓塞栓症 (頻度不明)：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状(めまい、意識障害、四肢麻痺等)、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔慎重投与〕(3)(4)および「高齢者への投与」(2)の項参照)

8) 心不全 (頻度不明)：主として川崎病への大量投与例で、循環血漿量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少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。

なお、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔慎重投与〕(7)の項参照)

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{*)}	発赤、腫脹、水疱、汗疱	発疹	熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等
循環器	血圧低下、血圧上昇		
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇	
消化器			悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛
血液	白血球減少、好中球減少、好酸球増多、溶血性貧血、貧血		
その他	胸痛、体温低下、CK (CPK) 上昇、喘息様症状	頭痛、発熱、悪寒、戦慄	倦怠感

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

(1) 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ながら慎重に投与すること。

(2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B 19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

投与時：

1) 溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。また、一度溶解したものはできるだけ速やかに使用を開始すること。なお、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるため再使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。

2) 他の製剤との混注は避けること。

【薬物動態】

1. 低又は無ガンマグロブリン血症患者 7 例にスルホ化人免疫グロブリン G を 100mg/kg 体重投与した場合の平均血中濃度(投与前 149mg/dL)は投与 24 時間後では 313mg/dL、2 週間後では 206mg/dL であった⁹⁾。

2. 健康成人及び低又は無ガンマグロブリン血症の患者における投与試験から、スルホ化人免疫グロブリン G の血中半減期は約 25 日であることが確認されている⁹⁾。

※【臨床成績】

1. 臨床効果

(1) 低又は無ガンマグロブリン血症：

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用免疫グロブリン (IVIG) (3 週間ごとに 350～600mg/kg) の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが、未治療、筋注用免疫グロブリンもしくは低用量 IVIG (3 週間ごとに 200mg/kg 未満) で治療され、血清 IgG トラフ値が 151mg/dL 以上 500mg/dL 未満だった患者では、1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある⁹⁾。

(2) 重症感染症における抗生物質との併用：

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を 3 日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者 682 例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン 5g/日、3 日間との併用

群 (IVIG群) 又は抗生物質単独投与群 (対照群) に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見 (炎症マーカーであるCRP値の推移) を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べて有意に優れており、有効率はIVIG群61.5% (163/265)、対照群47.3% (113/239) であった⁷⁾。

- (3) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) :
- ITP患者で副腎皮質ステロイド剤が無効な症例及び摘脾後再発し、薬剤が無効な症例又は主治医が適当と認めた症例の計177症例 (成人75例、小児102例) のうち400mg/kg/日の5日間投与された93例 (成人33例、小児60例) での成績の概要は以下の通りであった。
- 1) 有効率は68.8% (64例/93例) であった。
 - 2) 血小板数は、投与前2.7万/mm³、投与1日後3.8万/mm³、投与2日後6.6万/mm³、投与3日後7.8万/mm³、投与4日後10.2万/mm³、投与5日後13.2万/mm³、投与7日後12.8万/mm³と増加した。
 - 3) 93例のうち、副腎ステロイド剤が無効であった60例に対する有効率は63.3% (38例/60例) であった。また、摘脾の効果が一過性あるいは無効であった12例に対する有効率は66.7% (8例/12例) であった。

(4) 川崎病 :

- 1) 200mg/kg/日、5日間投与された151症例のうち冠動脈障害が認められなかった有効以上の症例は127例であり、有効率は84.1% (127例/151例) であった。上記川崎病に対する効果はベニロンとアスピリンを併用した100症例 (有効率84.0%)、ベニロン単独の51症例 (有効率84.3%) から得られたものである。
- 2) 信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例 (95.8%) であった⁸⁾。

(5) ギラン・バレー症候群 :

- 1) 400mg/kg体重/日、5日間投与された重症成人患者23例において、Hughesの運動機能尺度が1段階以上改善した治療開始4週目の改善率は60.9% (14例/23例) であった⁹⁾。
- 2) 重症小児患者11例では、同じく治療開始4週目の改善率は81.8% (9例/11例) であった。

(6) チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎 :

ステロイド抵抗性 (ステロイド剤を寛解導入療法としてプレドニゾロン換算で40mg/日以上を4週間以上投与、漸減後に維持療法としてプレドニゾロン換算で5~20mg/日の一定用量を4週間以上投与) で、MMTスコア合計が130以下、かつMMTスコアが3以下となる神経障害箇所を有する患者23例に本剤400mg/kg/日を5日間投与した。その結果、本剤投与開始2週間後の徒手筋力検査 (MMT) スコア合計変化量が本剤投与前に比し有意に改善した (表1)。なお、第1期でのMMTスコア合計変化量は本剤群でプラセボ群の変化量を上回った (本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない) (表2)¹⁰⁾。

表1 本剤投与開始2週間後のMMTスコア合計の変化量

本剤投与開始直前	本剤投与開始2週間後	変化量	p値*
113.37±16.02	120.50±11.91	7.13±9.76	0.002

平均値±標準偏差 (23例)

*対応のあるt検定

表2 第1期の本剤及びプラセボ投与開始2週間後のベースラインからのMMTスコア合計変化量

第1期投与薬剤	ベースライン	投与開始2週間後	変化量	群間差 [95%信頼区間]
本剤 (A群、8例)	110.00±12.56	118.13±11.15	8.13±9.49	4.99 [-0.64, 10.63]
プラセボ (B+C群、15例)	109.97±16.95	113.10±17.42	3.13±3.52	

平均値±標準偏差

本試験では、3つの投与期を設定し、A、B及びC群の各投与期における投与薬剤は以下のとおり設定した。

A群: 第1期 本剤、第2期 プラセボ、第3期 プラセボ

B群: 第1期 プラセボ、第2期 本剤、第3期 プラセボ

C群: 第1期 プラセボ、第2期 プラセボ、第3期 本剤

2. 反復投与

本剤を1年以上にわたってくり返し投与した症例においても本剤に対する特異的な抗体産生は見られていない¹¹⁾。

【薬効薬理】

1. 抗体活性

10,000人以上の健康成人血漿から精製濃縮された高純度の免疫グロブリンGを原料としているため、種々の細菌、毒素、ウイルス等に対する抗体を有している¹²⁾。

2. オプソニン効果

大腸菌を用いて検討した結果、スルホ化人免疫グロブリンGは生体本来の免疫グロブリンGと同様、食細胞の食能、殺菌能の増強効果等のオプソニン効果が認められている¹³⁾¹⁴⁾。

3. 溶菌活性

スルホ化人免疫グロブリンGは正常な補体の活性化にもとづく溶菌活性を有している¹⁵⁾¹⁶⁾。

4. 血小板減少抑制効果

抗血小板抗血清を投与したラットの実験的血小板減少症において、スルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより、血小板減少抑制作用が認められている¹⁷⁾。

5. 冠動脈障害抑制効果

離乳期ウサギに馬血清をくり返し投与することによって作成した冠動脈障害モデルに対して冠動脈障害抑制効果が認められている¹⁸⁾。

6. 末梢神経障害抑制効果

ウシ末梢神経抗原の免疫により惹起されたラットアレルギー性神経炎モデルにおいて、ラット免疫グロブリン又はスルホ化人免疫グロブリンGを投与することにより末梢神経障害の抑制作用が認められている¹⁹⁾²⁰⁾。

【取扱い上の注意】

【記録の保存】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号又は製造記号 (ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

1. 急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。
2. チャーグ・ストラウス症候群又はアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善について、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、原則として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】

献血ベニロン-1 静注用500mg: 1バイアル

溶剤 (日本薬局方注射用水) 10mL添付

献血ベニロン-1 静注用1000mg: 1バイアル

溶剤 (日本薬局方注射用水) 20mL、薬液調整用針 (溶解移注針)、通気針添付

献血ベニロン-1 静注用2500mg: 1バイアル

溶剤 (日本薬局方注射用水) 50mL、薬液調整用針 (溶解液注入針)、通気針添付

献血ベニロン-1 静注用5000mg: 1バイアル

溶剤 (日本薬局方注射用水) 100mL、薬液調整用針 (溶解液注入針)、通気針添付

※ 【主要文献】

- 1) USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998
- 2) Hall, C.B. et al.: Pediatrics, 93(4)682, 1994
- 3) 蘭部友良: 小児内科, 26(11)1929, 1994
- 4) 安部 亘ほか: 臨牀小児医学, 26(2)147, 1978
- 5) 岸本 進ほか: 基礎と臨床, 12(3)493, 1978
- 6) Liese, J. G. et al.: Am J Dis Child, 146(3)335, 1992
- 7) 正岡 徹ほか: 日本化学療法学会雑誌, 48(3)199, 2000
- 8) Sato, N. et al.: Pediatr. Int., 41(1)1, 1999
- 9) 野村恭一ほか: 神経治療学, 18(1)69, 2001
- 10) 社内資料: 臨床試験 (チャーグ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎), 2009
- 11) 小菅啓司ほか: 日本小児科学会雑誌, 83(10)1356, 1979
- 12) 岩村善利ほか: 臨牀と研究, 55(6)1900, 1978
- 13) 増保安彦ほか: 臨牀と研究, 55(11)3722, 1978
- 14) 笹田昌孝ほか: 日本血液学会雑誌, 46(3)671, 1983

- 15) 鈴木洋二ほか：日本薬学会第101年会，講演要旨集 p306，1981
 16) 新井俊彦：感染症学雑誌，59(1)41，1985
 17) 斉藤典之ほか：ITPに対する免疫グロブリン療法、ライフサイエンス・メディカ（東京），p59，1982
 18) 田宮 寛ほか：Prog. Med.，9(1)49，1989
 19) 社内資料：末梢神経障害抑制効果（ラット），1996
 20) Miyagi, F. et al.：J.Neuroimmunol.，78(1)127，1997

【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。

帝人ファーマ株式会社 学術情報部
 〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
 ☎03-3506-4053

〈溶解方法〉

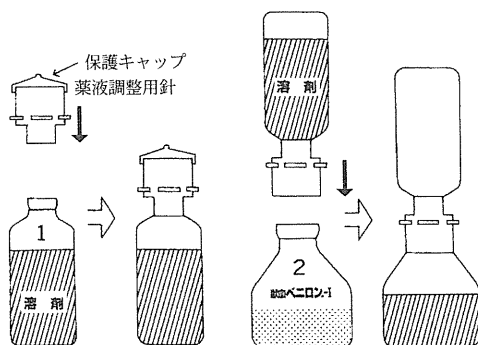
冷蔵保存をしていた場合は製剤及び添付の溶剤（日本薬局方注射用水）バイアルを冷蔵庫から取り出し、室温にもどす。製剤バイアルは陰圧となっているため、必ず下記の順序に従って溶解すること。

500mg製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 注射器で溶剤を全量抜き取り、製剤バイアルに突き刺し、溶剤の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
3. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する（激しく振盪しないこと）。

1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤

1. 製剤及び溶剤バイアルのゴム栓を消毒する。
2. 添付の薬液調整用針の保護キャップのついている側を上にし、針に指を触れないようにして溶剤バイアル1にまっすぐにさし込む（図1）。
3. 薬液調整用針の保護キャップを外した後、薬液調整用針を溶剤バイアルにさしたまま逆さまにし、針に指を触れないようにして製剤バイアル2にまっすぐにすばやくさし込む（図2）。
4. 溶剤が全量注入されたら、製剤バイアルから薬液調整用針を溶剤バイアルとともに抜き去る。
5. 製剤バイアルをできるだけ泡をたてないようゆるやかに回転振盪しながら完全に溶解する（激しく振盪しないこと）。



（図1）

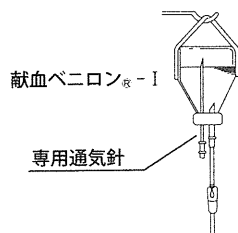
（図2）

注：なお、誤って、先に製剤バイアルに薬液調整用針を取り付けると、製剤バイアル内の陰圧が解除され、溶剤を移注出来ません。この場合は500mg製剤の溶解方法に準じて、注射器を使用して移注して下さい。

〈通気針の使用法〉

（1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤）

1. 製剤バイアルに点滴チューブの針を刺し、バイアルを逆さまにするしておく。
2. 通気針のフィルター部分を指で蓋をした状態のまま、通気針を製剤バイアルに差し込み、先端が液面上に出たことを確認してからフィルター部分の指を放す。



* 1,000mg、2,500mg、5,000mg製剤に添付している通気針は、献血ベニロン-Iを点滴静注する時に気泡が生じないように、特別に軸が長く設計されたものです。

* 市販の輸液セットに組み込まれた通気針は針が短く、液面から出ないために点滴の際気泡が生じますので、添付の通気針をご使用下さい。

この製品は献血血液から製造されています。

一般財団法人
化学及血清療法研究所
熊本県北区大窪一丁目6番1号

※※製造販売

販売 帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

(300076) 1203-2

※※2013年2月改訂(——部分、第9版)
 ※2011年3月改訂(-----部分、第8版)

日本標準商品分類番号
87 3999

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)

XD31X2B05

※〔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。

※※＜参考＞

本剤は、レボカルニチン塩化物1,800mgでレボカルニチン1.5g(エルカルチンFF内用液10% 15mL)に相当する。

※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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。

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)。

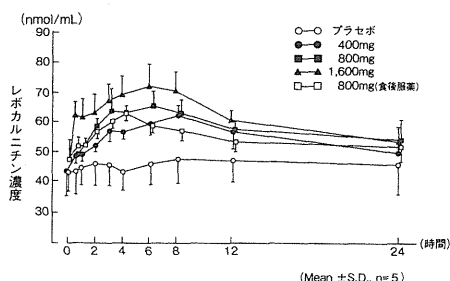
7. 適用上の注意

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。

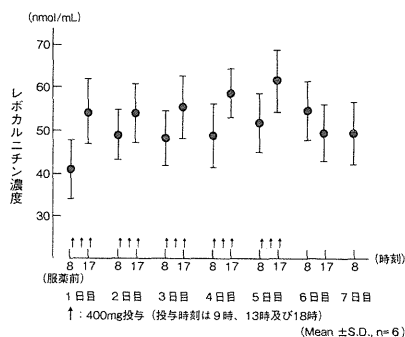
※※〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

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。



2. 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¹⁾。

※〔臨床成績〕

臨床効果^{2,3)}

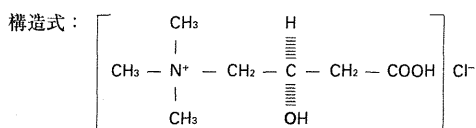
プロピオン酸血症患児8例、メチルマロン酸血症患児13例を対象に、30mg/kg/日を4週間経口投与した。そして、効果が発現し副作用が認められなければ更に4週間投与を継続し、また、効果及び副作用が認められなければ60mg/kg/日に増量し、更に4週間投与した。服薬しなかったプロピオン酸血症患児1例を除外し、20例について評価を行った結果、全般改善度は中等度改善以上が85.0% (17/20例)、有用度は有用以上が85.0% (17/20例)であった。レボカルニチン塩化物は、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症患児に対して、投与量30~60mg/kg/日の範囲で尿中へのプロピオニルカルニチンの排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

〔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：〔SP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

エルカルチン錠300mg：〔SP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 2) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌, 93(8), 1808-1817, 1989
- 3) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌, 93(8), 1818-1827, 1989
- 4) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, 93(5), 305-313, 1989

文献請求先

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
品川グラントセントラルタワー
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

XD31X2B05

レボカルニチン製剤

日本標準商品分類番号

87 3999

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

承認番号	22400AMX01482
薬価収載	2013年2月
販売開始	2013年2月
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)

TD108X2B04

〔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。

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

アンプルカット時：本品はイーザ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拭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。

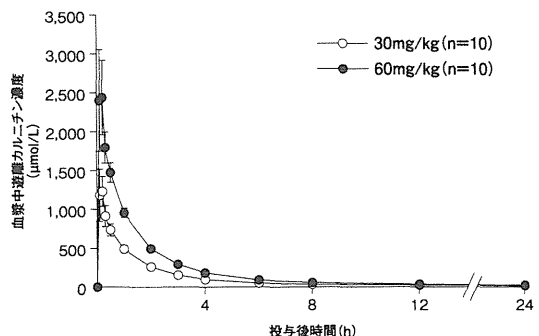


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

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ポーター(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

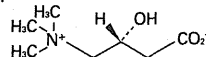
- 非糖尿病性の安定期維持透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血清中尿素窒素(SUN)、クレアチニン及び無機リン値の減少、透析中の筋肉痙攣及び低血圧の発現率の減少、身体持久力等の臨床症状の改善が認められた⁵⁾。
- 末期腎不全の血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血漿中カルニチン濃度が上昇し、倦怠感の改善が認められた⁶⁾。
- 慢性腎不全の安定した血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の上昇が認められた⁷⁾。
- 血液透析患者にレボカルニチン15mg/kg/日 静脈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

- 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。
- 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。
- 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、平成26年2月末日までは、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

平成 25 年 2 月 11 日

厚生労働省保険局医療課
課長

殿

一般社団法人日本小児神経学会 理事長 大野 耕策
薬事委員会委員長 大澤 真木子

前略

このたびはデュシェンヌ型筋ジストロフィーへのプレドニソロンの効能・効果及び用法・用量において 2 月 7 日付けで保険適用としていただきありがとうございました。
進行性の難病に対して、治療薬が 1 つ保険適用となりましたことは患者およびご家族にとって朗報であり、厚生労働省の速やかな結論に感謝申し上げます。
今後ともよろしくお願いいたします。

草々

2013. 2. 8

事務連絡
平成25年2月7日

一般社団法人日本小児神経学会 御中

厚生労働省保険局医療課

公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて

標記について、別添のとおり地方厚生（支）局医療課長、都道府県民生主管部（局）国民健康保険主管課（部）長及び都道府県後期高齢者医療主管部（局）後期高齢者医療主管課（部）長あて送付したのでお知らせします。



保医発0207第1号
平成25年2月7日

地方厚生（支）局医療課長
都道府県民生主管部（局）
国民健康保険主管課（部）長
都道府県後期高齢者医療主管部（局）
後期高齢者医療主管課（部）長 } 殿

厚生労働省保険局医療課長

公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて

本日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、別添1の1成分1品目の適応外使用に係る公知申請についての事前評価が行われた結果、当該品目について公知申請を行っても差し支えないとの結論が得られたところです（別添2：平成25年2月7日付け薬食審査発0207第7号・薬食安発0207第1号）。

これを踏まえ、別添1の1成分1品目について、今般追加される予定である効能・効果及び用法・用量において、本日より保険適用を可能とすることといたしましたので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いいたします。

(別添1)

1. 一般名：プレドニゾロン
販売名：プレドニン錠5mg
会社名：塩野義製薬株式会社
追記される予定の効能・効果：
デュシエンヌ型筋ジストロフィー
対象の用法・用量：
通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

薬食審査発 0207 第 7 号
薬食安発 0207 第 1 号
平成 25 年 2 月 7 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する
事前評価を受けた医薬品の適応外使用について

薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品については、平成 22 年 8 月 30 日付薬食審査発 0830 第 9 号・薬食安発 0830 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び安全対策課長連名通知「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」（以下「連名通知」という。）にて各都道府県衛生主管部（局）長宛て通知しましたが、平成 25 年 2 月 7 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、別添の医薬品について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議報告書に基づき、公知申請についての事前評価が行われ、公知申請を行っても差し支えないとされました。

つきましては、別添の医薬品について、連名通知における取扱いと同様の取扱いを行っていただきますよう、貴管下関係医療機関及び関係製造販売業者に対する周知徹底及びご指導方よろしくお願いたします。

(別添)

1. 一般名：プレドニゾロン
販売名：プレドニン錠5mg
会社名：塩野義製薬株式会社
追記される予定の効能・効果：
デュシエンヌ型筋ジストロフィー
対象の用法・用量：
通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

「優先順位表・チェックリストの作成等」

研究分担者 日本小児血液学会・日本小児がん学会 牧本 敦 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

研究要旨

小児血液腫瘍分野において必要かつ有望や未承認薬や適応外医薬品の適応拡大を目指し、平成 23 年度に厚生労働省「第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に新たな優先順位で薬剤を要望した結果、3 薬剤の適応拡大が認められる事が内定した。一方、独自に治験・臨床試験を推進して薬事行政に貢献する 2 方向の活動を行った。

共同研究者

黒岩 実	東邦大学医療センター	小児外科
加藤 俊一	東海大学医学部	小児科
真部 淳	聖路加国際病院	小児科
逸見 仁道	東邦大学医療センター	小児外科
菱木 知郎	千葉大学医学部	小児外科
浅見 恵子	新潟県立がんセンター	小児科
沖本 由理	千葉こども病院	血液腫瘍科
嶋 緑倫	奈良県立医科大学	小児科
杉山 正彦	東京大学医学部	小児外科
陳 基明	日本大学板橋病院	小児科
富澤 大輔	東京医科歯科大学	小児科
堀部 敬三	名古屋医療センター	臨床研究センター
正木 英一	国立成育医療センター	放射線診療部
麦島 秀雄	日本大学医学部	小児科
永利 義久	国立病院機構福岡病院	小児科

A. 研究目的

小児の血液・腫瘍疾患に用いられる医薬品は、主に成人領域で開発された薬剤が多く、年齢に関わりなくその適応疾患名によって承認されている。しかしながら、小児患者に対しては「安全性は確立されていない」「慎重投与」と明記されるなど、十分な安全性情報が存在しないのが現状である。

さらに当該分野では、良性血液腫瘍から悪性固形腫瘍まで、幅広い疾患を対象とするのみならず、治療に伴う悪心嘔吐や感染症、免疫不全などの多くの合併症に対する治療薬も必要となるため、このような薬剤を含めると、上記の問題は非常に幅広い領域にわたる。

本研究では、このような小児血液・腫瘍疾患分野において、なお残存する未承認薬、適応外医薬品、保険未収載の医療技術などの臨床導入と適応拡大を目的として、様々な方向から実効性のある研究活動を行って行政への反映を図る。

B. 研究方法

1. 適応外薬・未承認薬問題

平成 22 年度及び 23 年度、2 回の厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、以下の薬剤を含む優先順位表を提出した。

【第 1 回】

1. エルウィニア L-アスパラギナーゼ
2. パリピズマブ
3. グルカルピターゼ
4. エプタコグ アルファ（活性型）
5. イソトレチノイン（13-cis retinoic acid）
6. テモゾロミド

7. イホスファミド
8. フルコナゾール懸濁液
9. ビンブラスチン

【第2回】

1. グルカルピターゼ
2. L-アスパラギナーゼ
3. イソトレチノイン (13-cis retinoic acid)
4. ミファミルチド
5. イリノテカン
6. ノギテカン
7. テモゾロミド
8. ビノレルビン
9. ピラルビシン

2. 治験・臨床試験推進

従来より、学会内で必要と考えられている薬剤の治験と臨床試験を推進するよう、他の研究班と協働して医師主導治験、研究者主導臨床試験を行うと共に、関係企業に働きかけ、治験実施と症例登録推進を促した。また、医療上必要な未承認薬剤で、企業主導の治験が困難な場合には、医師主導治験の計画を前提に、医薬品医療機器総合機構に対する薬事戦略相談を実施した。

C. 結果

1. 適応外薬・未承認薬問題

第1回検討会では、9薬剤のうち、3薬剤で臨床開発が開始され、1薬剤（フルコナゾール懸濁液）で要望通りの剤形変更を達成、3薬剤（イホスファミド-悪性リンパ腫、エプタコグアルファ-血小板無力症、ビンブラスチン-ランゲルハンス細胞組織球症）で適応拡大が実現した。
〔関連薬剤の添付文書を報告書に添付〕

第2回検討会では、9薬剤のうち、3薬剤で企業への開発要請が出され、ワーキンググループで以下の公知申請が認められた。

- (1)塩酸イリノテカン
- (2)塩酸ノギテカン
- (3)L-アスパラギナーゼ

2. 治験・臨床試験推進

以下の薬剤に対する企業主導治験の準備および実施に積極的に協力した。

(1)現在実施中の企業治験

- ① カスポファンギン（抗真菌剤）
- ② アプレピタント（制吐剤）
- ③ クロファラビン（抗悪性腫瘍剤）
- ④ エルウィニア L-アスパラギナーゼ

（抗悪性腫瘍剤）

(2)現在準備中の企業治験

- ① PEG-アスパラガーゼ（抗悪性腫瘍剤）
- ② ペリフォシン（抗悪性腫瘍剤）

(3)医師主導治験の準備と薬事戦略相談

- ① 抗GD2抗体 ch14.18（抗悪性腫瘍剤）
- ② メルファラン眼動脈注（抗悪性腫瘍剤）
- ③ デフィプロタイド（支持療法薬剤）
- ④ テムシロリムス（抗悪性腫瘍剤）

(4)研究者主導臨床試験の推進

平成20年度厚生労働科学研究（医療技術実用化総合研究事業）牧本班にて、テモゾロミド、経口エトポシド、ビノレルビンを含む併用療法の臨床試験を実施しており、本治療についても高度医療申請の相談を実施した。これらは、公的研究費を用いた信頼性の高いデータを還元することで、2課長通知を利用した適応拡大も目標とする。

D. 考察

小児血液・腫瘍疾患領域への必要な薬剤導入と適応外使用薬剤の適応拡大について、必要な方略を検討し、根拠情報の収集、治験および臨床試験への支援と協力、行政との共同歩調など、多方面からの活動を支援、または直接実行して成果を上げてきた。

しかし、依然、適応外医薬品問題が解決したとは言い難い状況であり、厚生労働省の新プロジェクト「医療上の必要性が高い医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」等

の行政事業や、薬事戦略相談及び医師主導治験を利用し、今後も問題を図っていく。

E. 結論

小児血液・腫瘍疾患領域に含まれる疾患とそれに関連する薬剤は多岐にわたるため、適切な戦略を持って問題解決に当たる必要がある。

F. 研究発表

1. Kikuchi A, Makimoto A, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol* 2009;90:492-500.
2. Kimura T, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Investigation of Irinotecan hydrochloride in Pediatric Patients with Recurrent or Progressive Solid Tumors. *Int J Clin Pharmacol* 2009 [submitted].
3. 牧本 敦、青年急性リンパ性白血病に対して小児用レジメンを適用すべきか？：臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス、神田善伸（編）、文光堂、2009
4. 牧本 敦、小児がん、がん化学療法・分子標的治療 update、西條長宏、西尾和人（編）、中外医学社、2009
5. 牧本 敦、小児がん、新臨床腫瘍学、日本臨床腫瘍学会（編）、南江堂、2009
6. 堀部敬三， 牧本敦， 他。
再発・難治性 T 細胞性急性リンパ性白血病および T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫に対するネララビンの第 I 相試験
臨床血液 52 巻 6 号 p406-415(2011)
7. 牧本敦，小川淳。
難治性固形腫瘍に対する適応外薬剤の臨床試験
小児外科 43 巻 11 号 p1159-1164 (2011)

*2012年3月改訂 (第11版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
*2009年6月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯法: 室温保存 (高温保存では変色・融解することがある。)
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

抗悪性腫瘍剤

劇薬, 処方せん医薬品^{注1)}*

注射用イホマイト[®] 1g

注射用イホスファミド
Ifomide[®]

承認番号	16000AMY00050
薬価収載	1985年7月
販売開始	1985年7月
再審査結果	1992年6月
効能追加	2012年3月

シオノギ製薬

【警告】

- 本剤とベントスタチンを併用しないこと。[外国において類縁薬であるシクロホスファミドとベントスタチンとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されている¹⁾。]
- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤を小児悪性固形腫瘍に使用する場合は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- ベントスタチンを投与中の患者¹⁾ [「相互作用」の項参照]
- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 腎又は膀胱に重篤な障害のある患者 [腎障害又は出血性膀胱炎を増悪する。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用イホマイト 1g
成分・含量 (1瓶中)	イホスファミド 1g

2. 性状

販売名	注射用イホマイト 1g
性状・剤形	白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。(注射剤)
pH	4.5~6.5 40mg/mL 水溶液
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.6 40mg/mL 水溶液

【効能・効果】**

下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の寛解

肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫, 再発又は難治性の胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍), 悪性リンパ腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨・軟部腫瘍, 小児悪性固形腫瘍 (ニューイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤を再発又は難治性の胚細胞腫瘍に投与する場合には、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。[本剤単独投与での有効性は確立していない。精巣腫瘍に対し本剤を単独投与した場合、奏効率が低く効果持続期間が短いとの報告がある²⁾。]

【用法・用量】**

- 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫の場合
通常, 成人にはイホスファミドとして1日 1.5~3g (30~60mg/kg) を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
- 再発又は難治性の胚細胞腫瘍の場合
確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い, 通常, 成人にはイホスファミドとして1日 1.2g/m² (体表面積) を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 患者の状態により適宜減量する。
- 悪性リンパ腫の場合
(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, イホスファミドとして1日 0.8~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 年齢, 併用薬, 患者の状態により適宜減量する。
(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m²以下, 小児では全治療コース 80g/m²以下とする。
- 悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法及び本剤単独投与の場合
(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において, 成人には, 通常1コースは, イホスファミドとして1日 1.5~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
総投与量は, イホスファミドとして1コース 10g/m²以下とする。
なお, 年齢, 患者の状態により適宜減量する。
(2) 本剤の単独投与において, 成人には, 1コースは, イホスファミドとして総投与量 14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。
- 小児悪性固形腫瘍 (ニューイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 通常, イホスファミドとして1日 1.5~3g/m² (体表面積) を3~5日間連日点滴静注する。これを1コースとし, 末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。
なお, 年齢, 併用薬, 患者の状態により適宜減量する。
(2) 総投与量はイホスファミドとして1コース 10g/m²以下, 全治療コース 80g/m²以下とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の投与時には十分な尿量を確保し, 出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のために下記の処置を行うこと。
(1) 成人の場合
1) 本剤投与時の1時間前から, できるだけ頻回に, かつ大量の経

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること