

- 口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量3000mL以上を確保すること。
- 2) 本剤投与第1日目は、投与終了直後から2000~3000mLの適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
 - 3) 本剤投与中、経口水分摂取困難な場合は、第2日目以降、投与終了の翌日まで、上記2)に準じて輸液を投与すること。
 - 4) 本剤投与中は必要に応じて輸液1000mLあたり40mLの7%炭酸水素ナトリウム注射液を混和し、尿のアルカリ化を図ること。また必要に応じてD-マンニトール等の利尿剤を投与すること。
- (2) 小児の場合
- 本剤投与時には、1日2000~3000mL/m²(体表面積)の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。また、(1)4)に準じ尿のアルカリ化を図り、利尿剤を投与すること。
2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対して確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〔VeIP療法(ピンラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法)〕においては、原則として3週間を1クールとし、各クールの1~5日に本剤を投与する。なお、併用薬剤の添付文書も参照すること。
 3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する本剤単独投与での用法・用量については、文献³⁾⁻⁸⁾を参照すること。
 4. 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
 5. 注射液の調製法：イホスファミド1g(1瓶)に生理食塩液又は注射用水25mLを加えて溶解する。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 肝障害のある患者〔肝障害が増悪するおそれがある。〕
 - (2) 腎又は膀胱に障害のある患者〔腎障害又は出血性膀胱炎が増悪するおそれがある。〕
 - (3) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕
 - (4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
 - (5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれることがある。〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (7) 小児〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがあるので以下の点に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、尿検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
 - 1) 出血性膀胱炎
出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の防止のため、投与終了の翌日まで十分な尿量を確保するように、頻回かつ大量の経口水分摂取を行い、更に輸液を投与するとともにメスナを併用するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
 - 2) 骨髄抑制
本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
 - (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - (3) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、副作用の発現頻度が高くなり、程度も重くなるおそれがあるため、十分に患者の状態を観察しながら投与すること。
 - (4) 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、特に放射線照射を施行するときには、肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease:VOD)の発現に注意すること。

- (5) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。〔「小児等への投与」の項参照〕
- (6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (7) 悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：イホスファミド(悪性リンパ腫)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP3A4で代謝され、活性化される。

(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
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で、類縁薬であるシクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物試験(マウス)においてペントスタチン(臨床用量の10倍相当量)とイホスファミド(LD ₅₀ 前後)又はその類縁薬であるシクロホスファミド(LD ₅₀ 前後)を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁾ 。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり、ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼすATPの代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている ¹⁾ 。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進され、作用が増強される。
インスリン スルフォニル尿素系 製剤	これらの薬剤の血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため、遊離のインスリン量が多くなり、血糖降下作用が増強される。
メスナ	脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。	機序は不明

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例809例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は695例(85.9%)に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例661例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は534例(80.8%)に認められた。主なものは、食欲不振、悪心等の消化器系障害334例(50.5%)、白血球減少266例(40.2%)、出血性膀胱炎、排尿障害等の泌尿器系障害197例(29.8%)であった。

(副作用の発現頻度は承認時、再審査終了時の成績に基づく。)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制(5%以上)：汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、また、出血等があらわれる場合があるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 出血性膀胱炎、排尿障害(5%以上)：出血性膀胱炎、排尿障害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、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) ファンコニー症候群(頻度不明*)、急性腎不全(0.1%未満)：ファンコニー症候群、また、急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値を確認するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。併用薬又は前治療薬として白金製剤の投与を受けた患者、腎機能低下又は片腎の患者、小児には特に注意すること。

- 4) 意識障害(0.1%未満), 幻覚, 錯乱, 錐体外路症状 (0.1~5%未満) : 意識障害, 幻覚, 錯乱, 錐体外路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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 脳症 (0.1%未満) : 意識障害を伴う痙攣発作, 譫妄 (意識障害, 幻覚及び錯乱) があらわれることがあるので, このような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 (0.1~5%未満), 肺水腫 (頻度不明^{*}) : 間質性肺炎, 肺水腫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。
- 7) 心筋障害, 不整脈 (頻度不明^{*}) : 心不全, 心室性期外収縮, 心房細動, 上室性期外収縮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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 抗利尿ホルモン不適合分泌候群 (SIADH) (頻度不明^{*}) : 低ナトリウム血症, 低浸透圧血症, 尿中ナトリウム排泄量の増加, 高張尿, 痙攣, 意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌候群 (SIADH) 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, 水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 9) 急性膀胱炎 (頻度不明^{*}) : 急性膀胱炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 腹痛, 血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明 [*]
肝臓		ビリルビン上昇, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇等	
腎臓	蛋白尿	浮腫, BUN 上昇, 血清電解質の異常 (カリウム, クロール等の一過性的変動)	クレアチニン上昇, クレアチニンクリアランス低下, 多尿
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振	口内炎, 腹痛, 便秘, 下痢等	口渇
過敏症		発疹	
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系	倦怠感	頭痛, 頭重感, 眩暈, 不眠, 脱力感, 焦燥感, 知覚異常, 舌の振戦, 抑うつ, 精神活動低下	
呼吸器		胸内苦悶	
循環器		頻脈, 不整脈, 動悸	
性腺		月経異常	無精子症, 卵巣機能不全
その他		発熱, 悪寒, 血管痛	

※: 国外又は自発報告にて報告された副作用

5. 高齢者への投与

高齢者では, 生理機能が低下していることが多く, 副作用があらわれやすいので, 用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物試験 (ラット) で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。[動物試験 (ラット) で乳汁中に分泌されることが報告されている。]

7. 小児等への投与

(「重要な基本的注意」の項参照)

小児では高用量投与や累積投与量が高くなった場合, ファンコニ一症候群等の腎障害があらわれることがある。3歳以下の乳幼児では特に注意すること。

8. 適用上の注意

- (1) 調製方法 : 溶解後はなるべく速やかに使用し, 保存する必要がある場合には, 冷所保存では24時間以内, 室温保存では6時間以

内に使用すること。

- (2) 投与経路 : 点滴静注又は静脈内注射によって投与すること。
- (3) 投与时 : ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を経由して使用した場合, コネクター部分にひび割れが発生し, 血液及び薬液漏れ, 空気混入等の可能性があるので注意すること。
9. その他の注意
- (1) マウスに腹腔内投与した試験で, 肺に腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に, 二次性悪性腫瘍 (急性白血病, 骨髄異形成症候群等) が発生したとの報告がある。
- (3) 類縁薬シクロホスファミドを投与した雄ラットを, シクロホスファミドを投与しない雌ラットと交配させたところ, 胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある⁹⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用イホマイドを静脈内投与し, 血漿中の活性代謝物 (4-ヒドロキシイホマイド+アルドイホマイド) 濃度を測定した¹⁰⁾。(外国人によるデータ)

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)
20	8	0.39±0.31	1.51±0.89

(測定法: 蛍光法) (mean±S. D.)

2. 代謝

(1) 代謝経路

本剤は, 主に肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され, 活性化される。(in vitro)^{11)~13)}

(2) 主な代謝物

(参考)

ウサギにおける主な代謝物は4-ヒドロキシイホマイド^{*1}, アルドイホマイド^{*1}, イホマイドマスタード^{*1}, アクロレイン, 4-ケトイホマイド, カルボキシイホマイドであった¹⁴⁾。(※1: 活性代謝物)

3. 排泄

- (1) 未変化イホマイドの尿中排泄率は24時間で投与量の約6%であった¹⁰⁾。(外国人によるデータ)
- (2) 活性代謝物 (4-ヒドロキシイホマイド+アルドイホマイド) の尿中排泄率は12時間で投与量の約0.3%であった¹⁰⁾。(外国人によるデータ)
- (3) (参考)
- ラットにおける尿中排泄は大部分が不活性代謝物 (カルボキシイホマイド, 4-ケトイホマイド) であった¹⁴⁾。

4. その他

(参考)

ラットにおけるイホマイドの血清蛋白結合率は17~24%であった¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. 肺小細胞癌, 前立腺癌, 子宮頸癌, 骨肉腫

承認時における一般臨床試験での「固形がん直接効果判定基準」による奏効率は, 表2のとおりであった¹⁶⁾。

表2 臨床成績

疾患名	奏効例数/有効性評価対象例数	奏効率 (%)
肺小細胞癌	14/33	42.1
前立腺癌	7/29	24.1
子宮頸癌	8/36	22.2
骨肉腫	2/21	9.5

2. 胚細胞腫瘍

再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては, VeIP (ピンプラスチン

注射用イホマイド(4)

硫酸塩・イホスファミド・シスプラチン)療法で30%〔奏効例数(30例)/有効性評価対象例数(100例)〕¹⁷⁾、38%〔奏効例数(11例)/有効性評価対象例数(29例)〕¹⁸⁾の奏効率であったとの報告がある。(外国人によるデータ)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)

- (1) 腹水型腫瘍のうち、マウス L1210 白血病、ラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミドよりすぐれ、かつ、カルボコンより明らかにすぐれた延命効果を示した^{19), 20)}。
- (2) ラット腹水肝癌に対して、静脈内投与では他の抗悪性腫瘍剤(カルボコン等)より広いスペクトラムを示した²⁰⁾。
- (3) 固形型腫瘍においても、マウスメラノーマ B16 及びラット吉田肉腫に対して、シクロホスファミド及びカルボコンよりすぐれた腫瘍増殖抑制効果を示した¹⁹⁾。
- (4) 化学療法剤耐性のラット腫瘍(DS 癌肉腫及びTA 腎芽細胞腫)に対して、シクロホスファミドよりも著明にすぐれた抗腫瘍効果を示した²¹⁾。しかし、マウスのシクロホスファミド獲得耐性腫瘍[L1210 (100mg/kg 耐性株)]に対しては、400mg/kg 投与群において対照群に比し25%の生存日数の延長を認めたとせず、シクロホスファミドと不完全交差耐性を示すものと考えられた²²⁾。

2. 作用機序

イホスファミドは生体内で活性化された後、腫瘍細胞のDNA合成を阻害し、抗腫瘍作用をあらわすことが認められている²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：イホスファミド (JAN) [局外規]

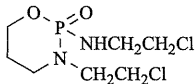
Ifosfamide

化学名：(±)-3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino] tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide

分子式：C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P

分子量：261.09

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、水に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくい。吸湿性である。

融点：47~51°C

分配係数：7.24 [1-オクタノール/水]

【包装】

注射用イホマイド 1g : 10 瓶

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantat., 1993, 12, 217 [199302440]
- 2) Wheeler, B. et al. : J. Clin. Oncol., 1986, 4, 28 [200401719]
- 3) Marti, C. et al. : Cancer Treat. Rep., 1985, 69(1), 115 [198500152]
- 4) Antman, K. H. et al. : J. Clin. Oncol., 1989, 7(1), 126 [200500219]
- 5) Elias, A. D. et al. : J. Clin. Oncol., 1990, 8(1), 170 [200500200]
- 6) Cesne, A. L. et al. : J. Clin. Oncol., 1995, 13(7), 1600 [200500201]
- 7) Patel, S. R. et al. : J. Clin. Oncol., 1997, 15(6), 2378 [200500202]
- 8) Buesa, J. M. et al. : Ann. Oncol., 1998, 9, 871 [200500212]

- 9) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, 316, 144 [198503489]
- 10) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clinic. Oncol., 1981, 100, 95 [198101631]
- 11) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, 53, 5629 [199302712]
- 12) Roy, P. et al. : Drug Metab. Dispos., 1999, 27(6), 655 [200201272]
- 13) Huang, Z. et al. : Biochem. Pharmacol., 2000, 59, 961 [200201282]
- 14) 榎野義博ほか：社内資料(ウサギ及びラットにおける代謝、排泄、1981) [198101427]
- 15) 大槻俊治ほか：社内資料(ラットにおける分布、排泄、代謝、1982) [198201701]
- 16) 塩野義製薬集計；上岡博ほか：癌と化学療法, 1979, 6(5), 1167 [197901023] ほか
- 17) Loehrer, P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 1998, 16(7), 2500 [200201216]
- 18) Farhat, F. et al. : Cancer, 1996, 77(6), 1193 [200400822]
- 19) 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, 16(6), 2997 [198200661]
- 20) 市村宏子：癌と化学療法, 1975, 2(4), 605 [197500555]
- 21) Stekar, J. : Arzneimittel.-Forsch., 1976, 26(10), 1793 [197600591]
- 22) 星野章ほか：第43回日本癌学会総会記事, 1984, 312 [198402409]
- 23) Allen, L. M. et al. : J. Pharm. Sci., 1972, 61(12), 2009 [197200288]

【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。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

ドイツ バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

**2011年8月改訂(第4版)
*2011年6月改訂

製剤	承認番号	*		
ノボセブンHI静注用 1mg	22100AMX01787000	2011年6月	薬価収載	販売開始
ノボセブンHI静注用 2mg	22100AMX01788000			
ノボセブンHI静注用 5mg	22100AMX02273000			

生物由来製品
処方せん医薬品^(注)

ノボセブンHI[®] 静注用 1 mg

ノボセブンHI[®] 静注用 2 mg

ノボセブンHI[®] 静注用 5 mg

NovoSeven[®] HI

遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤

貯法：凍結を避け、室温(1～30℃)で遮光して保存
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

* 本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが、製造工程中にBHK細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品(血液製剤代替医薬品)であるため、血友病、先天性VII因子欠乏症及びگرانツマン血小板無力症の治療においては血液製剤と同様に、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。【組成・性状】、【使用上の注意】2. 重要な基本的注意(1) 患者への説明、【有効成分に関する理化学的知見】及び【取扱い上の注意】記録の保存の項参照)

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

- (1) 敗血症(特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症)患者
[エンドトキシン血症に伴うDIC誘発の危険性を否定できないため]
- (2) 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 バイアル中

製剤	ノボセブンHI静注用			
	1mg	2mg	5mg	
有効成分	1.1mg ^(注)	2.1mg ^(注)	5.2mg ^(注)	
添加物	エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)			
	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg
	L-メチオニン	0.55mg	1.05mg	2.60mg
	精製白糖	11.0mg	21.0mg	52.0mg
	D-マンニトール	27.5mg	52.5mg	130.0mg
	ポリソルベート 80	0.08mg	0.15mg	0.36mg
	塩化カルシウム水和物	1.62mg	3.09mg	7.64mg
	塩化ナトリウム	2.57mg	4.91mg	12.17mg
塩酸	適量	適量	適量	
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	
性状・剤形	本剤は白色の粉末または塊で、添付溶解液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。			
添付溶解液(1バイアル中)	L-ヒスチジン	1.74mg	3.26mg	8.01mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	注射用水	適量	適量	適量
全量	1.1mL	2.1mL	5.2mL	
溶解後の有効成分濃度	1mg/mL			
pH	5.5～6.5(添付溶解液で溶解時)			
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	0.9～1.1(添付溶解液で溶解時)			

注) 有効成分 1mgは50KIUに相当する。

本剤は製造(培養)工程において、BHK細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ臓器由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造(精製)工程において、マウス由来ハイブリドーマ細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。

【効能又は効果】【用法及び用量】

本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2～5分かけて静脈内に注射する。

効能又は効果	用法及び用量
血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制	初回投与量は90 μ g/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60～120 μ g/kg(3～6KIU/kg)を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。
先天性第VII因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	15～30 μ g/kg(0.75～1.5KIU/kg)を止血が得られるまで4～6時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。
* 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるگرانツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	80～120 μ g/kg(4.0～6.0KIU/kg)を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5時間ごとに投与する。

*【効能又は効果に関連する使用上の注意】

◇گرانツマン血小板無力症

血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

*【用法及び用量に関連する使用上の注意】

◇گرانツマン血小板無力症

血小板輸血不応状態ではない患者の場合、گرانツマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

【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）

- ＊ ＊ (1) 大手術後、挫滅創、播種性血管内凝固症候群(DIC)、進行性アテローム硬化症、肝疾患のある患者、冠動脈疾患の既往歴のある患者、高齢者及び新生児
 [これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高くなっている可能性がある。本剤の投与にあたっては治療上の有益性と危険性を十分に考慮すること。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。]
- (2) マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

2. 重要な基本的注意

- ＊ ＊ (1) 患者への説明
- ＊ 本剤の血友病、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性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、理解を得るよう努めること。
- (2) 本剤と他の血液凝固因子製剤との相互作用が生じるリスクについては不明であるため、併用は避けること。
- (3) 血友病患者における注意
- 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。
 - 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。
 - 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者においては、本剤の手術時での使用経験は外国における小手術のみである。
 - 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。
- ＊ ＊ (5) 本剤の承認時(2000年3月)に外国において、承認されていた出血の種類及び程度別の用法・用量は以下のとおりである。

①軽度～中等度の出血

軽度～中等度の関節内出血、筋肉内出血、皮膚粘膜出血に対する在宅治療での初回投与量は90 μ g/kg(4.5 KIU/kg)とする。止血が得られるまで3時間ごとに同量を投与する。ただし、投与回数は1～3回とし、止血後、効果を維持するために更に1回投与を行う。

②重篤な出血

初回投与量は90 μ g/kg(4.5 KIU/kg)とし、それ以降は出血の種類及び重症度により増減する。初期は、臨床的改善が観察されるまで、2時間ごとに投与する。更に治療の継続が必要な場合、1～2日間は投与間隔を3時間ごとに延長する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を徐々に4、6、8、12時間ごとへと延長する。大出血では、2～3週間の治療が必要な場合がある。しかし臨床上に許されるならば、この期間以上に治療することもできる。

③手術時

初回投与量は90 μ g/kg(4.5 KIU/kg)とし、手術直前に投与する。更に2時間後に同量を再投与する。その後、24～48時間は手術の種類あるいは患者の臨床症状に応じて、2～3時間ごとに投与する。大手術後には、最初の6～7日間は2～4時間ごとに投与する。その後2週間は、投与間隔を6～8時間ごとに延長することができる。大手術を行った場合、治療するまで2～3週間の治療を行うことができる。

(4) 先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における注意

- 本剤の投与は先天性第Ⅶ因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。
- 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第Ⅶ因子凝固活性も測定することが望ましい。
- 外国において、本剤を投与した第Ⅶ因子欠乏症患者に第Ⅶ因子に対する抗体¹⁾やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第Ⅶ因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第Ⅶ因子に対するインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。

＊(5) グラントマン血小板無力症患者における注意

本剤の投与はグラントマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

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	機序
抗線溶剤 トラネキサム酸 アミノカプロン酸等	口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。	抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。

4. 副作用

◇血友病患者

国内で承認時までに実施された臨床試験においては、総症例11例中、本剤との関連性が疑われる副作用は認められていない。

なお、外国で実施された血友病A又は血友病B患者を対象とした臨床試験において、総症例298例1,939出血中、本剤との関連性が疑われる副作用が182件/81例(1出血あたりの発現率9.4%)認められた。この内、重篤なものは21件/14例(1出血あたりの発現率1.1%)、重篤でないものは161件/73例(1出血あたりの発現率8.3%)であった。その主なものは発熱、疼痛、頭痛、嘔吐、血圧変動、皮膚過敏症等であった。(承認時)

＊◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

国内で実施中の製造販売後調査にて報告された第Ⅶ因子欠乏症患者12例(5例は先天性か否か不明)において、本剤との関連性が疑われる副作用は2例7件で、その主なものは臨床検査値異常であった。(2008年3月時)

なお、海外6カ国における緊急使用プログラム(32例)において、本剤と関連性が疑われる副作用は4例4件(抗第Ⅶ因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧)であった。

(1)重大な副作用

- ＊ ＊ (1) 血栓塞栓症(頻度不明)：動脈血栓塞栓症(心筋梗塞、脳梗塞、腸管虚血等)、静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等)が起こることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- ＊ ＊ (2) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数及びフィブリンゲンの減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、痒感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮

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ながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回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) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳への移行等のデータがない。]

7. 過量投与

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 用時、添付の溶解液を全量加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振とうしないこと。)
- 2) 溶解後は、直ちに使用すること。

(2) 投与時

- 1) シリンジ接続型フィルター付き移注針を使用しない場合は、投与量とほぼ同量の空気をバイアル内に注入した後、溶解した液を吸引すること。
- 2) 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

(3) 保存時(溶解後)

- 1) 溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用する。(溶解後、凍結した場合は使用しないこと。)
- 2) 溶解した液はプラスチック製のシリンジに入れたまま保存しないこと。

(4) その他

溶解後、完全に溶けなかったり液が無色透明にならない場合は使用しないこと。

* 9. その他の注意

◇グラントマン血小板無力症

本剤を持続注入した症例で、血栓症(肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管血腫)が報告されている^{2),3)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

【薬物動態】

◇血友病患者⁴⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者において、非出血時に本剤を120μg/kg静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである(標準血漿(健康者約50名の血漿プール)の第Ⅶ因子凝固活性を100%とした)。

例数	Cmax(%) ^{注1)}	AUC(%・hr)	t _{1/2} (hr)
8	777±89	2,648±422	3.5 ^{注2)}

平均±SD、注1) 投与前補正值、注2) 調和平均

◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者⁵⁾

(参考)

外国で実施された薬物動態試験の結果、15μg/kg及び30μg/kgを単回投与したとき、2用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは70.8と79.1 mL/hr/kg、定常状態での分布容積は280と290mL/kg、平均滞留時間は3.8と3.75時間、半減期は2.82と3.11時間、血漿回収率18.94と22.2%であった。

【臨床成績】

◇血友病患者⁶⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90μg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60~120μg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率(「有効」以上)は58.0%(91/157出血)であった。

また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率(「有効」以上)は90.0%(36/40出血)であった。

(参考) 外国臨床試験

1. 軽度~中等度の出血(在宅治療)⁷⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者52例614出血において、本剤を原則として90μg/kgを3時間ごとに1~3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

	出血数	有効(%)	やや有効(%)	無効(%)	評価なし(%)	
合計	614	566(92.2%)	31(5.0%)	11(1.8%)	6(1.0%)	
軽度	239	228(95.4%)	7(2.9%)	3(1.3%)	1(0.4%)	
中等度	375	338(90.1%)	24(6.4%)	8(2.1%)	5(1.3%)	
出血部位	関節内	490	452(92.2%)	24(4.9%)	8(1.6%)	6(1.2%)
	筋肉内	116	107(92.2%)	6(5.2%)	3(2.6%)	0
	皮膚粘膜	6	5(83.3%)	1(16.7%)	0	0
	部位不明	2	2(100%)	0	0	0

2. 重篤な出血⁸⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血(CNS出血)において、本剤90μg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与(投与量は必要に応じて120μg/kgまで増量)した。止血後は必要に応じて3~4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%(10/11出血)、無効9.1%(1/11出血)であった。11例中1例(1出血)は、本剤の投与に関係なく死亡した。

3. 手術時⁹⁾

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例(大手術6例、小手術8例)において、90μg/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2~6時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった。

	例数	手術中(%)	手術後(%)						
			0 hr	8 hr	24hr	48hr	3 day	4 day	5 day
大手術	6	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	5(83)
小手術	8	7(88)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)	8(100)

◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

公表文献の13例において10~35μg/kgを2~8時間ごと(その後は適宜延長)に投与したときの有効率は100%であった¹⁰⁾。製造販売後調査の7例(手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例)において、16~35μg/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。

*** (参考) 海外6カ国における緊急使用プログラム**

先天性第Ⅷ因子欠乏症患者を対象とした海外6カ国における緊急使用プログラムの32例(手術26件、出血エピソード43出血)において、推奨用法・用量として15~30 μ g/kg(実投与量6~98 μ g/kg、中央値22 μ g/kg)を4~6時間ごとに投与したとき、手術時の出血では96%(25/26件)、出血エピソードでは86%(37/43出血)が有効であった。

*** ◇ グランツマン血小板無力症患者**

海外14カ国、37施設から、本剤が投与されたグランツマン血小板無力症(ただし、血小板に対する同種抗体や血小板輸血不応状態が確認されていない症例を含む)の症例を集積した結果、重度及び中等度の出血エピソードにおいて80 μ g/kg以上を2.5時間以内の投与間隔で3回以上反復投与した場合、本剤投与後48時間以内に止血できた出血エピソードの割合は78.0%(32/41件)であった²⁾。

【薬効薬理】

止血効果

In vitro 試験において、第Ⅷ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた¹⁾。

また、抗第Ⅷ因子抗体の投与により、血友病Aを誘発させたウサギ²⁾又は、血友病A及びBのイヌ³⁾において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)は、ヒト第Ⅷ因子の遺伝子を導入したBHK細胞株の培養により分泌されたエプタコグアルファ(遺伝子組換え)を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造(培養)工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造(精製)工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。

一般名：エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組換え)
[命名法：JAN]
eptacog alfa (activated) (genetical recombination)
[命名法：JAN]

分子式：C₁₉₈₂H₃₀₅₄N₅₅₀O₆₁₈S₂₈
分子量：45,513.22
構造式：406個のアミノ酸からなる糖たん白質
性状：本品は無色の液である。

【取扱い上の注意】

*** 記録の保存**

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血友病、先天性第Ⅷ因子欠乏症及びグランツマン血小板無力症患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、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】

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

【包装】

ノボセブンH静注用1mg：1バイアル(専用溶解用液1.1mL添付)
ノボセブンH静注用2mg：1バイアル(専用溶解用液2.1mL添付)
ノボセブンH静注用5mg：1バイアル(専用溶解用液5.2mL添付)

【主要文献】

- 1) Nicolaisen, E. M. : Blood Coagulation and Fibrinolysis, **9**, S119 (1998)
- * 2) Poon M-C. et al. : J Thromb Haemost, **2**, 1096 (2004)
- * 3) d'Oiron R. et al. : Thromb Haemost, **83**, 644 (2000)
- 4) 血友病患者における薬物動態(社内資料)
- 5) Berrettini M. et al. : Haematologica, **86**, 640 (2001)
- 6) Shirahata, A. et al. : Int J Hematol, **73**, 517 (2001)
- 7) Key, N. S. et al. : Thromb Haemost, **80**, 912 (1998)
- 8) Arkin, S. et al. : Haemostasis, **28**, 93 (1998)
- 9) Shapiro, A. D. et al. : Thromb Haemost, **80**, 773 (1998)
- 10) 花房秀次ほか：血栓止血誌, **17**, 695 (2006)
- 11) Telgt, D. S. C. et al. : Thromb Res, **56**, 603 (1989)
- 12) ウサギ抗Ⅷ抗体誘発血友病Aモデルにおける止血効果(社内資料)
- 13) Brinkhous, K. M. et al. : Proc Natl Acad Sci USA, **86**, 1382 (1989)
- 14) Diness, V. et al. : Thromb Res, **67**, 233 (1992)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付：月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)
午前9時～午後6時

ノボセブン[®]及びNovoSeven[®]はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

製造販売元 **ノボ ノルディスク ファーマ株式会社**
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp



000000

※2011年7月改訂 7
 ※2011年3月改訂 6

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤
エクザール[®]注射用 10mg
 日本薬局方 注射用ビンブラスチン硫酸塩
 Exal[®] for Inj. 10mg

〈規制区分〉
劇薬、処方せん医薬品*
〈貯法〉
遮光、2～8℃で保存
〈使用期限〉
3年(バイアル及び外箱に表示)

承認番号	21300AMY00372
薬価収載	1968年3月
販売開始	2004年4月
再評価結果	1982年8月
※ 効能追加	2011年3月

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】
 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。

【禁忌】(次の患者又は部位には投与しないこと)
 1. 次の患者には投与しないこと
 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
 2. 次の部位には投与しないこと
 髄腔内
 [適用上の注意](2)投与経路の項参照

【組成・性状】
 1. 組成
 エクザール注射用10mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ビンブラスチン硫酸塩	10mg
----------	------------	------

2. 製剤の性状
 エクザール注射用10mgは、白色～微黄色の凍結乾燥製剤である。

pH	3.5～5.0
浸透圧比	約1 (本剤1バイアルを生理食塩液10mLに溶解時)

(浸透圧比：日局生理食塩液に対する比)

《効能・効果及び用法・用量》
〈ビンブラスチン硫酸塩通常療法〉

※【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症狀の緩解
 悪性リンパ腫、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、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)、ランゲルハンス細胞組織球症

※【用法・用量】

1. 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対しては、白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週1回0.1mg/kgを静脈内に注射する。
 次いで0.05mg/kgずつ増量して、週1回0.3mg/kgを静脈内に注射する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、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、ビンブラスチン硫酸塩として、1日量0.11mg/kgを1日1回2日間静脈内に注射し、19～26日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。
3. ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として1回6mg/m²(体表面積)を、導入療法においては週1回、維持療法においては2～3週に1回、静脈内に注射する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

〈注射液の調製法〉

ビンブラスチン硫酸塩1mg当たり1mLの割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対して、本剤の投与量の決定にあたっては、白血球数を指標として1週間間隔で以下のように段階的に増量し、至適投与量に到達させる。

〈増量の目安〉

増量段階	投与量
第1回目	0.1mg/kg
第2回目	0.15mg/kg
第3回目	0.2mg/kg
第4回目	0.25mg/kg
第5回目	0.3mg/kg

白血球数が3000/ μ Lまで低下した場合は4000/ μ L以上に回復するまでは投与を延期すること。多くの患者における1週間当たりの投与量は0.15～0.2mg/kgになるが、白血球数の減少の程度は一定ではなく、0.1mg/kgの投与で3000/ μ Lまで低下する例もある。維持量としては、約3000/ μ Lの白血球減少を示した投与量より1段階少ない量を1から2週間の間隔で投与する。ただし、白血球数が4000/ μ L以上に回復するまでは、前回の投与より7日間経過していても次回投与は行っていない。1週間1回投与すべき量を分割して少量連日投与しても効果の増強は認められない。
 一方、1週間1回の投与量の数倍量を分割して連日長期に投与した場合には痙攣、重篤かつ不可逆的中枢神経障害を起こし、死に至った例が報告されているため、上記投与方法を厳格に守ること。

- (2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(VeIP療法(ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法))においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

エクザール注射用10mg

〈M-VAC療法〉

【効能・効果】

尿路上皮癌

※【用法・用量】

メトトレキサート、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人1回3mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。

前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg（力価）/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1コースとして4週ごとに繰り返す。

〈注射液の調製法〉

ビンブラスチン硫酸塩1mg当たり1mLの割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者
[本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。]
- (2) 腎障害のある患者
- (3) 骨髄抑制のある患者
[本剤には骨髄抑制作用がある。]
- (4) 感染症を合併している患者
[本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 神経・筋疾患の既往歴のある患者
[神経障害が強くあらわれることがある。]
- (6) 虚血性心疾患のある患者
[心筋虚血症状が強くあらわれることがある。]
- (7) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (8) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）、末梢神経障害等が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告があるので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

本剤の代謝は肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされていることから、肝チトクロームP-450 3Aを阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aにより代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクロームP-450 3Aを阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン	併用により作用が増強したとの報告がある。	本剤は肝チトクロームP-450 3Aで代謝される。エリスロマイシンは肝チトクロームP-450 3Aを阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
白金含有の抗悪性腫瘍剤	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。	ともに神経毒性を有する。
マイトマイシンC	マイトマイシンCとの併用時に呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	ピンカアルカロイド製剤単独で、又は他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞、レイノー現象等が発現したとの報告がある。	機序不明
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。

※4. 副作用[※]

〈概要〉

再評価申請時に検討した臨床論文39報中、副作用の種類と頻度が明らかな症例は2135例であり、そのうち重要な副作用は白血球減少712例（33.3%）、血小板減少（4.6%）、知覚異常（2.2%）、末梢神経炎（1.1%）、痙攣（0.6%）、イレウス（0.5%）、消化管出血（0.2%）であった。

※※(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、致命的な感染症（敗血症、肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。
- 2) 知覚異常、末梢神経炎、痙攣、錯乱、昏睡、昏蒙（頻度不明）：知覚異常、末梢神経炎、痙攣、錯乱、昏睡、昏蒙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量を減量するか投与を中止するなどの処置を行うこと。
- 3) イレウス、消化管出血（0.1～5%未満）：イレウス、消化管出血があらわれることがある。
- 4) 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（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫、血圧低下等）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。
- 5) 心筋虚血（頻度不明）：心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。
- 6) 脳梗塞（頻度不明）：ピンカアルカロイド製剤により、脳梗塞が発現したとの報告がある。
- 7) 難聴（頻度不明）：一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。
- 8) 呼吸困難及び気管支痙攣（頻度不明）：呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- 9) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

※※(2) 重大な副作用（類薬）

間質性肺炎：類薬のビンデシン硫酸塩で、このような副作用があらわれることがあるので異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※※(3) その他の副作用

	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
血液		貧血	
消化器	悪心・嘔吐、口唇炎、消化不良	食欲不振、口渇、口内炎、腹痛、便秘	
過敏症			発疹
皮膚		脱毛、水疱形成	
精神神経系	歩行困難、味覚異常、不安、不眠	深部腱反射の消失、関節痛、筋肉痛、倦怠感、脱力感、頭痛、眩暈、抑うつ、唾液腺痛、排尿障害	
生殖器	無精子症、無月経、性腺（睾丸、卵巣）障害等		

	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	高血圧、レイノー現象	頻脈	
投与部位		注射局所痛・壊死	
その他	眼振等の平衡感覚障害	発熱、静脈炎、腫瘍・リンパ節の疼痛	

注）発現頻度は再評価結果に基づく。

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

(1) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

(2) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。支持療法として次の処置を考慮すること。

(1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の予防（水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿細管に作用する利尿剤の投与）

(2) 抗痙攣剤の投与

(3) イレウスを予防するための洗腸及び下剤の使用（症例によっては腸管減圧を行う）

(4) 循環器系機能のモニタリング

(5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。

必要に応じ気道確保や人工呼吸器による呼吸管理を行うこと。血圧、呼吸、体温等のバイタルサイン、血液ガス、血中電解質等を頻回にモニターすること。過量投与に対して透析やコレステラミン投与が有効であるというデータはない。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

1) 本剤の注射液調製にあたり、注射用水又は生理食塩液以外の溶解液の使用は望ましくない。

2) 注射液調製後はすみやかに使用すること。

[保存剤を含有していないため。]

3) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。

[眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。]

(2) 投与経路

1) 静脈内注射にのみ使用すること。

2) 髄腔内には投与しないこと。

[外国でピンカアルカロイド製剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。]

本剤を誤って髄腔内投与した場合は、通常死に至る可能性があるため、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。

(3) 投与时

1) 1回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により、1分程度をかけて緩徐に投与する。

① 静脈内に補液中の管の途中から注入する。（点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。）

② 直接静脈内に注入する。

- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。
血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、残量は他の静脈から投与すること。

10. その他の注意

本剤と他の抗悪性腫瘍剤及び放射線療法を併用した患者に、二次性悪性腫瘍（白血病、骨髄異形成症候群（MDS）等）が発生したとの報告がある。

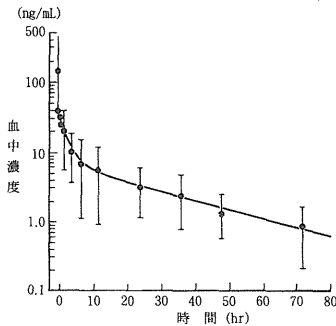
【薬物動態】

1. 血中濃度（外国人のデータ）¹⁾

悪性リンパ腫、悪性黒色腫、ザルコイド（類肉腫）の各1例に本剤7.0～14.0mg（平均10.3mg）を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下する α 期、比較的ゆるやかに低下する β 期、更に非常に緩徐な低下を示す γ 期の3相性のパターンで推移した。（悪性黒色腫、ザルコイドは承認外用法である。）

投与量	n	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	T _{1/2γ} (hr)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
10.3mg i.v.	3	0.062±0.040	1.64±0.34	24.8±7.5	0.190±0.058

(平均±標準偏差)



2. 分布（外国人のデータ）¹⁾

悪性リンパ腫、悪性黒色腫、ザルコイド（類肉腫）の各1例に本剤7.0～14.0mg（平均10.3mg）を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである。（悪性黒色腫、ザルコイドは承認外用法である。）

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)
10.3mg i.v.	3	27.3±14.9	0.740±0.317

(平均±標準偏差)

(参考)

ラットに³H-ビンブラスチン硫酸塩を静脈内注射した場合、各組織における単位重量当たりの放射活性は投与2時間後では、肺、肝、脾、腎、骨髄等に、又、24時間後では、脾、肝、胸腺、腸、骨髄等に高く分布した²⁾。

3. 代謝

主要代謝部位：肝臓

肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされている³⁾。

活性代謝物：デスアセチルビンブラスチン（ビンデシン）

4. 排泄（外国人のデータ）⁴⁾

転移性副腎腫患者に³H-ビンブラスチン硫酸塩10mgを静脈内投与した後、放射活性を調べた結果、72時間以内に尿中には投与量の約13.6%、糞中には約9.9%が排泄され、代謝を受けることが示唆された。（副腎腫は承認外用法である。）

※【臨床成績】

1. 悪性リンパ腫及び絨毛性疾患

再評価申請時に、本剤の国内臨床報告16篇及び外国臨床報告36篇に収載された臨床成績を集計すると次の表のとおりであった。

	単独投与例		他剤併用例		合計		
	症例数	有効率 (%)	症例数	有効率 (%)	症例数	有効率 (%)	
症例数	1062		393		1455		
評価例数	1041		374		1415		
悪性リンパ腫 (有効例数/評価例数)	665/981	67.8	244/351	69.5	909/1332	68.2	
絨毛性疾患 (有効例数/評価例数)	絨毛癌	12/25	48.0	10/18	55.6	22/43	51.2
	破壊胎状奇胎	6/17	35.3			6/17	35.3
	胎状奇胎	7/14	50.0	3/5	60.0	10/19	52.6
	分類不詳	2/4	50.0			2/4	50.0
	合計	27/60	45.0	13/23	56.5	40/83	48.2

2. ランゲルハンス細胞組織球症

18歳未満のランゲルハンス細胞組織球症患者を対象に海外で実施された4つの臨床試験の報告によると、本剤は6mg/m²を導入療法においては1週に1回、維持療法においては3週に1回、プレドニゾン及び他の抗悪性腫瘍剤と併用で6～12ヶ月間投与され、その臨床成績は次の表のとおりであった。

試験名	奏効率	再発率	生存率
DAL-HX 83 ⁵⁾	86% (91/106) ^{注1)}	23% (21/91) ^{注1)}	90% (96/106) ^{注2)}
DAL-HX 83・90 ⁶⁾	79% (50/63) ^{注3)}	30% (15/50) ^{注1)}	81% (51/63) ^{注4)}
LCH-I ⁷⁾	57% (42/74) ^{注3)}	61% ^{注5)}	76% ^{注5)}
LCH-II ⁸⁾	67% (118/175) ^{注3)}	46% ^{注5)}	74～79% ^{注6)}

注1) 評価時期特定不能

注2) 観察期間（中央値）6年9ヶ月

注3) 導入療法開始6週後での評価

注4) 観察期間（中央値）7年6ヶ月

注5) 寛解後3年時での評価

注6) 5年生存率

※【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果^{9),10)}

ビンブラスチン硫酸塩はマウスのP-1534白血病、Ehrlich腹水型腫瘍、Freund腹水型腫瘍、S-180腹水型腫瘍及びB-82A白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらした。また、マウスの乳腺腫瘍（DBA腺癌）、ラットのWalker癌及び横紋筋肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した。

(2) 細胞学的効果¹¹⁾

ビンブラスチン硫酸塩1.0mg/kgをマウスの腹腔内へ投与し経時的に腹水腫瘍細胞の分裂像を観察したところ、マウス腫瘍細胞（Ehrlich腹水型腫瘍及びL1210腹水型腫瘍）において、分裂細胞の増加とともに分裂中期細胞の蓄積がみられた。

2. 作用機序¹²⁾

ビンブラスチン硫酸塩の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビンブラスチン硫酸塩

Vinblastine Sulfate

(初期にはVincalcekoblastineの名称で記載された。)

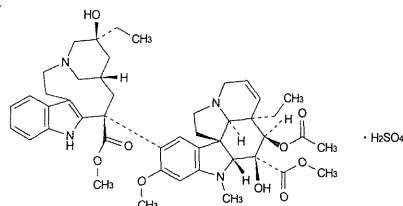
略号：VLB、VBL

化学名：Methyl(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10*bR*,13a*R*)-4-acetoxy-3a-ethyl-9-[(5*S*,7*S*,9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate monosulfate

分子式：C₄₆H₅₈N₄O₉ · H₂SO₄

分子量：909.05

構造式：



性状：ビンブラスチン硫酸塩は、白色～微黄色の粉末である。
水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、
エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
吸湿性である。

【包装】

1バイアル

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Nelson R.L. : Med.Pediatr.Oncol., 10, 115 (1982)
- 2) Beer C.T.et al. : Lloydia, 27 (4), 352 (1964)
- 3) Zhou-Pan X.R.et al. : Cancer Res., 53, 5121 (1993)
- 4) Owellen R.J. : Cancer Res., 37, 2597 (1977)
- 5) Gardner H.et al. : Med. Pediatr.Oncol., 23, 72 (1994)
- 6) Minkov M.et al. : Klin Padiatr, 212, 139 (2000)
- 7) Gardner H.et al. : J. Pediatr., 138, 728 (2001)
- 8) Gardner H.et al. : Blood, 111, 2556 (2008)
- 9) Johnson I.S.et al. : Can.Cancer Conf., 4, 339 (1961)
- 10) Johnson I.S.et al. : Cancer Res., 23, 1390 (1963)
- 11) Cutts J.H. : Cancer Res., 21, 168 (1961)
- 12) Cancer 5th edition, 468-469 (1997), Lippincott-Raven

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 学術情報部 医薬品情報センター
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)
03-3237-5051

® 登録商標

製造販売元  日本化薬株式会社
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

深在性真菌症治療剤

処方せん医薬品^注

日本標準商品分類番号
87629

ジフルカンドライシロップ350mg ジフルカンドライシロップ1400mg

Diflucan[®] Dry Syrup

シロップ用フルコナゾール

貯 法：室温保存
使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

	350 mg	1400 mg
承認番号	22400AMX00173	22400AMX00174
薬価収載	薬価基準収載	
販売開始		
国際誕生	1988年3月	

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1. 組成

1 瓶中：

販売名	ジフルカンドライシロップ350 mg	ジフルカンドライシロップ1400 mg
成分	日局 フルコナゾール 0.350 g	日局 フルコナゾール 1.400 g
有効成分	日局 フルコナゾール 0.350 g	日局 フルコナゾール 1.400 g
添加物	精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料	

2. 性状

白色～黄色の粉末で、オレンジの芳香を有する（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・効果】

カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【用法・用量】

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～100 mgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして50～200 mgを1日1回経口投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400 mgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして400 mgを1日1回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして3 mg/kgを1日1回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして3～6 mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として12 mg/kgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12 mg/kgを1日1回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1日量として400 mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：

- (1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。
- (2) 好中球数が1000/mm³を超えてから7日間投与することが望ましい。

2. 懸濁液調製法：

本剤は1瓶について24 mLの水を加えて懸濁すると、それぞれの濃度は以下の通りとなる。〔「適用上の注意」の項参照〕

フルコナゾール/瓶	懸濁液の濃度
350 mg	10 mg/mL
1400 mg	40 mg/mL

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (3) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (4) 心疾患又は電解質異常のある患者〔心室頻拍（torsades de pointesを含む）、QT延長、心室細動、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕
- (5) 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

本剤は、チトクロームP450 2C9、2C19及び3A4を阻害する¹⁾。

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾラム (ハルシオン等)	トリアゾラムの代謝遅滞による血中濃度の上昇、作用の増強及び作用時間延長の報告がある ²⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
※エルゴタミン (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット等)	アゾール系抗真菌剤等のCYP 3A4を阻害する薬剤とエルゴタミンとの併用により、エルゴタミンの血中濃度が上昇し、血管収縮等の副作用を起こすおそれがある。	
キノジン (硫酸キノジン) ピモジド(オーラップ)	これらの薬剤の血中濃度が上昇することにより、QT延長、torsades de pointesを発現するおそれがある。	

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	プロトンポンプ阻害剤の延長 ³⁾ 及び出血傾向 (挫傷、鼻出血、消化管出血、血尿、下血等) の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
※フェニトイン イブプロフェン フルビプロフェン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある ^{4)~7)} 。	
セレコキシブ	セレコキシブの血中濃度が上昇することがある。本剤を使用中の患者にはセレコキシブの投与を低用量から開始すること。	本剤はロサルタンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用により活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度が減少することがある。
ロサルタン	ロサルタンの血中濃度上昇、及び活性代謝物であるカルボン酸体の血中濃度減少の報告がある ⁸⁾ 。	
HMG-CoA還元酵素阻害薬 フルバスタチン	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある ^{9)~11)} 。	本剤はフルバスタチンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりフルバスタチンの血中濃度が上昇することがある。
アトルバスタチン シンバスタチン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、悪心・嘔吐、めまい、複視等が発現したとの報告がある ¹²⁾³⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
ミダゾラム エプレノン	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある ¹⁴⁾⁵⁾ 。	
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン等 ピンカルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン ビンブラステチン エリスロマイシン	これらの薬剤の血中濃度上昇のおそれがある ¹⁶⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 2C9を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
タクロリムス水和物 ¹⁷⁾ 、 シクロスポリン ¹⁸⁾	これらの薬剤の血中濃度上昇の報告がある。また、併用により腎障害の報告がある。	
リファブチン	リファブチンの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告があり、リファブチンの作用が増強するおそれがある ¹⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リトナビル サキナビル オキシコドン	これらの薬剤の血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇の報告がある ²⁰⁾ 。	
フェンタニル	フェンタニルの血中濃度上昇のおそれがある ²¹⁾ 。	本剤はフェンタニルの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害するので、併用によりフェンタニルの代謝が遅れることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇の報告がある。	本剤はこれらの薬剤の肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊薬	エチニルエストラジオール ²²⁾ 、レボノルゲステレルの血中濃度上昇の報告がある。	
スルホニル尿素系血糖降下薬 (ケロルプロバミド、グリベンクラミド、トルブタミド等)	スルホニル尿素系血糖降下薬の血中濃度上昇の報告がある ²³⁾ 。また、併用により低血糖の報告がある。	本剤はジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。
ナテグリニド	ナテグリニドの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ²⁴⁾ 。	
トレチノイン	中枢神経系の副作用が発現するおそれがある ²⁵⁾ 。	本剤はジアゼパムの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C19を阻害するので、併用によりジアゼパムの代謝が遅れることがある。
ジアゼパム	ジアゼパムの血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) 上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ²⁶⁾ 。	
シクロホスファミド	ビリルビンの上昇、クレアチニンの上昇の報告がある ²⁷⁾ 。	本剤はシクロホスファミドの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450 3A4及び2C9を阻害するので、併用によりシクロホスファミドの血中濃度が上昇することがある。
アミトリプチリン ノルトリプチリン	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある ^{28)~31)} 。	
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度上昇の報告がある ³²⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝を阻害するので、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。
リファンピシン	本剤の血中濃度の低下及び血中濃度半減期の減少の報告がある ³³⁾ 。	
三酸化ヒ素	QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む) を起こすおそれがある。	本剤及び三酸化ヒ素は、いずれもQT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む) を起こすことがある。

4. 副作用³⁴⁾

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

フルコナゾール (カプセル) 開発時及び承認後6年間 (平成元年3月31日~平成7年3月30日) の調査 (再審査終了時) において、989例中63例 (6.37%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。副作用の主なものは、嘔気 (0.30%)、下痢 (0.30%)、発疹 (0.20%)、頭痛 (0.20%)、浮腫 (0.20%) 等であった。臨床検査値異常の主なものは、ALT (GPT) 上昇 (1.52%)、AST (GOT) 上昇 (1.21%)、Al-P上昇 (1.01%) 等であった。

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明³⁵⁾) : ショック、アナフィラキシー様症状 (血管浮腫、顔面浮腫、そう痒等) を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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) (頻度不明³⁶⁾) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 血液障害 (頻度不明³⁷⁾) : 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、貧血等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全 (頻度不明³⁸⁾) : 急性腎不全等の重篤な腎障害が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

注：自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

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

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALPの上昇	LDH、ビリルビンの上昇	黄疸
皮 膚		発疹 ^{注2)}	剥脱性皮膚炎
消 化 器		嘔気、しゃっくり、食欲不振、下痢、腹部不快感、腹痛	口渇、嘔吐、消化不良、鼓腸放屁
精神・神経系		頭痛、手指のこわばり	めまい、傾眠、振戦
腎 臓		BUN、クレアチニンの上昇、乏尿	
代謝異常		低カリウム血症	高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高血糖
血 液		好酸球増多、好中球減少	
そ の 他		浮腫、発熱 ^{注2)} 、倦怠感	熱感、脱毛、味覚倒錯

注1：自発報告のため頻度不明。

注2：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与³⁵⁻³⁷⁾

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

7. 小児等への投与

新生児においては、腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから、投与間隔に留意すること。〔「薬物動態」の項参照〕

8. 過量投与³⁸⁾

症状：

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

処置：

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

9. 適用上の注意

- (1) **調製方法**：粉末の固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、24 mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。それぞれの濃度は以下の通りとなる。

フルコナゾール/瓶	懸濁液の濃度
350 mg	10 mg/mL
1400 mg	40 mg/mL

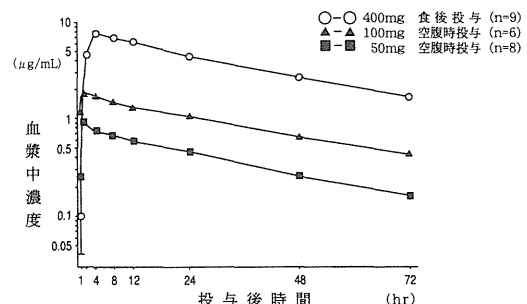
- (2) **投与時**：十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取ること。
- (3) **保存時**：懸濁液に調製後の保存は、凍結を避け、5℃~30℃で保存し、2週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。
- (4) **薬剤交付時**：本剤を懸濁液に調製後、瓶ごと患者に交付し、服用方法、保管方法、残液の廃棄など十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健常成人³⁹⁻⁴¹⁾

健常成人にフルコナゾール (カプセル) 50 mg、100 mg又は400 mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は図に示したとおりで、用量に比例した血漿中濃度が得られ、最高血漿中濃度 (Cmax) はそれぞれ0.92、1.88及び7.95 µg/mLであった。最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は、空腹時投与で1.4~1.7時間であり、血漿中濃度半減期はいずれの用量でも約30時間であった。本剤は消化管からの吸収に優れ、AUCは静脈内投与時の場合と近似していた。また、成人患者2例に本剤400 mgを1日1回31日間経口投与したときの血漿中濃度は投与5日目まで経時的に上昇し、初回投与時の約3倍に達したが、以降は定常状態となることが認められている。



(2) 小児患者 (外国人データ)⁴²⁾

小児患者にフルコナゾールを2~8 mg/kgを経口 (ドライシロップ) 又は静脈内 (静注液) 投与したところ、小児におけるクリアランスは、成人のクリアランスの約2倍高い値であった。

年齢 (症例数)	用量 ^{注1)}	半減期 (時間)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
早産児	反復静注	736 (1日目)	271 (1日目)
生後24時間以内	6 mg/kg	532 (7日目)	490 (7日目)
(n=4~11) ^{注2)}	(3日間隔)	466 (13日目)	360 (13日目)

年齢 (症例数)	用量 ^{注1)}	半減期 (時間)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
11日～11ヵ月 (n=9)	単回静注 3 mg/kg	23	110
9ヵ月～13歳 (n=14)	単回経口 2 mg/kg	25.0 ^{注3)}	94.7
9ヵ月～13歳 (n=14)	単回経口 8 mg/kg	19.5	363
5～15歳 (n=4)	反復静注 2 mg/kg	17.4 ^{注4)}	67.4 ^{注4)}
5～15歳 (n=5)	反復静注 4 mg/kg	15.2 ^{注4)}	139 ^{注4)}
5～15歳 (n=7)	反復静注 8 mg/kg	17.6 ^{注4)}	197 ^{注4)}
平均年齢7歳 (n=11)	反復経口 3 mg/kg	15.5 ^{注5)}	41.6 ^{注5)}

注1: 剤型: 静注は静注液、経口はドライシロップ
 注2: 半減期 (1日目: n=7, 7日目: n=9, 13日目: n=4)
 AUC₀₋₇₂ (1日目: n=11, 7日目: n=10, 13日目: n=4)
 注3: n=16
 注4: 最終投与日の値
 注5: 1日目の値

2. 尿中排泄^{39,40)}

健康成人にフルコナゾール (カプセル) 50、100、400 mgを単回経口投与したときの尿中フルコナゾール最高濃度は、それぞれ12.4、38.7、83.2 μg/mL (投与後8時間以内)に達した。また、投与5日目までの未変化体の尿中排泄率はいずれの用量においても約70%であった。

3. 組織内移行⁴³⁻⁴⁵⁾

フルコナゾール (カプセル) の経口投与により患者の喀痰中、肺組織中、髄液中への良好な移行が認められた。髄液中のフルコナゾール濃度は血漿中濃度の60～80%であった。

4. 代謝⁴⁶⁾

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

5. 蛋白結合率⁴⁷⁾

フルコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、類似化合物に比較して低く、約10%であった。

6. 腎障害患者に対する用量調節の目安⁴⁸⁾

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

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

【臨床成績】

1. 臨床効果^{45,49-51)}

(1)カンジダ症、クリプトコッカス症

開発時の臨床試験ではフルコナゾールを各種深在性真菌症に経口投与し、優れた臨床効果が得られた。

疾患別臨床効果

菌種	疾患名	有効例/症例
カンジダ属	カンジダ血症	4/4
	カンジダ肺・気管支炎	2/2
	カンジダ尿症	7/7
	カンジダ食道・消化管炎	12/12
	その他	1/1
	合計	26/26 (100.0%)
クリプトコッカス属	クリプトコッカス髄膜炎	2/3
	肺クリプトコッカス症	6/9
	合計	8/12 (66.7%)

(有効例=著効+有効)

(2)予防 (外国臨床試験)⁵²⁾

骨髄移植患者357例を対象に無作為化二重盲検比較臨床試験において、フルコナゾール (カプセル又は静注液) として400 mgを1日1回経口又は静脈内投与した群では予防不成功^{注)} 例105/179例 (58.7%)、プラセボ投与群では予防不成功例123/177例 (69.5%)であった。

注: 予防不成功: 全身性感染症確定 (proven) 及び全身性感染症疑い (suspected) を予防投与の不成功とした。

2. 真菌学的効果^{45,49-51)}

*Candida*属では、*C. albicans*18株、*C. tropicalis*4株は全例消失し、*Candida*属全体の消失率は95.7% (22/23)であった。
*Cryptococcus neoformans*5株は全て消失した。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用⁵³⁻⁵⁵⁾

- (1)フルコナゾールは、カンジダ属及びクリプトコッカス属に対し*in vitro*抗真菌活性を示す。
- (2)カンジダ属及びクリプトコッカス属の病原真菌を用いたマウス感染防御実験において、フルコナゾールは従来のイミダゾール系抗真菌剤よりも強い効果を示した。

2. 作用機序⁵⁶⁾

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フルコナゾール (fluconazole)

略号: FLCZ

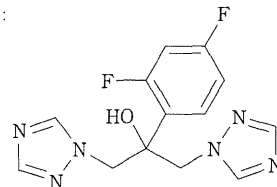
化学名: 2-(2,4-Difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol

分子式: C₁₈H₁₂F₂N₆O

分子量: 306.27

融点: 137～141℃

構造式:



性状: フルコナゾールは、白色～微黄白色の結晶性の粉末である。エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に溶けにくい。希塩酸に溶ける。

【包装】

ジフルカンドライシロップ 350 mg: 1瓶

ジフルカンドライシロップ1400 mg: 1瓶

【主要文献】

- 社内資料: チトクロームP450分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)
[L20031001134]
- 林 昌洋ほか: 皮膚科の臨床 **38**(8 Suppl.36): 1171, 1996 [L19961111412]
- Crussell-Porter, L. L. et al.: Arch Intern Med **153**(1): 102, 1993
[L19961009409]
- Howitt, K. M. et al.: Med J Aust **151**(10): 603, 1989 [L19961021407]
- Hynninen, V. V. et al.: Antimicrob Agents Chemother **50**(6): 1967, 2006 [L20060606012]
- * Greenblatt, D. J. et al.: Clin Pharmacol Ther **79**(1): 125, 2006 [L20060220049]
- * Zgheib, N. K. et al.: Br J Clin Pharmacol **63**(4): 477, 2007 [L20070621012]
- Kaukonen, K. M. et al.: Eur J Clin Pharmacol **53**(6): 445, 1998 [L19980513002]
- Kantola, T. et al.: Eur J Clin Pharmacol **56**(3): 225, 2000 [L20000608039]
- Kahri, J. et al.: Eur J Clin Pharmacol **60**(12): 905, 2005 [L20050506025]
- Shaukat, A. et al.: Ann Pharmacother **37**(7-8): 1032, 2003 [L20031009063]
- Finch, C. K. et al.: South Med J **95**(9): 1099, 2002 [L20021022062]
- Ulivelli, M. et al.: J Neurol **251**(5): 622, 2004 [L20040721064]
- Ahonen, J. et al.: Acta Anaesthesiol Scand **43**(5): 509, 1999 [L19990604002]
- Cook, C. S. et al.: Xenobiotica **34**(3): 215, 2004 [L20040517049]

- 16) Kremens, B. et al. : Br J Clin Pharmacol **47**(6) : 707, 1999 [L19990618007]
- 17) Manez, R. et al. : Transplantation **57**(10) : 1521, 1994 [L19961021403]
- 18) Lopez-Gil, J. A. : Ann Pharmacother **27**(4) : 427, 1993 [L19961009411]
- 19) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med **124**(6) : 573, 1996 [L19971020086]
- 20) Koks, C. H. W. et al. : Br J Clin Pharmacol **51**(6) : 631, 2001 [L20010723057]
- 21) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol **64**(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 22) Sinofsky, F. E. et al. : Am J Obstet Gynecol **178**(2) : 300, 1998 [L19980414012]
- 23) Fournier, J. P. et al. : Therapie **47**(5) : 446, 1992 [L19961021205]
- 24) Niemi, M. et al. : Clin Pharmacol Ther **74**(1) : 25, 2003 [L20030814021]
- 25) Vanier, K. L. et al. : J Pediatr Hematol Oncol **25**(5) : 403, 2003 [L20030609005]
- 26) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol **63**(10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 27) Marr, K. A. et al. : Blood **103**(4) : 1557, 2004 [L20040406082]
- 28) Duggal, H. S. : Gen Hosp Psychiatry **25**(4) : 297, 2003 [L20030917100]
- 29) Robinson, R. F. et al. : Ann Pharmacother **34**(12) : 1406, 2000 [L20010116006]
- 30) Newberry, D. L. et al. : Clin Infect Dis **24**(2) : 270, 1997 [L19970715056]
- 31) Gannon, R. H. et al. : Ann Pharmacother **26**(11) : 1456, 1992 [L20100726071]
- 32) Sahai, J. et al. : J Infect Dis **169**(5) : 1103, 1994 [L19961009112]
- 33) Coker, R. J. et al. : BMJ **301**(6755) : 818, 1990 [L19970528033]
- 34) 厚生省医薬安全局 : 医薬品研究 **29**(12) : 924, 1998 [L19990830005]
- 35) Pursley, T. J. et al. : Clin Infect Dis **22**(2) : 336, 1996 [L19961120106]
- 36) Aleck, K. A. et al. : Am J Med Genet **72**(3) : 253, 1997 [L19971208052]
- 37) Force, R. W. : Pediatr Infect Dis J **14**(3) : 235, 1995 [L19970403009]
- 38) Anaissie, E. et al. : J Infect Dis **172**(2) : 599, 1995 [L19961118316]
- 39) 柴 孝也ほか : Jpn J Antibiot **42**(1) : 17, 1989 [L19961007208]
- 40) 社内資料 : 経口投与時の安全性及び体内動態試験 [L20031105196]
- 41) 中島 道郎 : Jpn J Antibiot **42**(1) : 127, 1989 [L19961118206]
- 42) 社内資料 : 小児薬物動態 [L20110929247]
- 43) 岡 慎一ほか : Jpn J Antibiot **42**(1) : 31, 1989 [L19961007304]
- 44) 松島 敏春ほか : Jpn J Antibiot **42**(1) : 153, 1989 [L19970407006]
- 45) 池本 秀雄ほか : Jpn J Antibiot **42**(1) : 63, 1989 [L19961008406]
- 46) 社内資料 : 代謝経路 [L20031105193]
- 47) 社内資料 : 蛋白結合率 [L20031105195]
- 48) Berl, T. et al. : J Am Soc Nephrol **6**(2) : 242, 1995 [L19961108515]
- 49) 李 永浩ほか : Jpn J Antibiot **42**(1) : 138, 1989 [L19970407010]
- 50) 荒井 祥二郎ほか : Jpn J Antibiot **42**(1) : 165, 1989 [L19970407012]
- 51) 仁藤 博 : Jpn J Antibiot **42**(1) : 171, 1989 [L19961008201]
- 52) 社内資料 : 骨髄移植患者を対象とした感染症予防の比較試験 [L20110929252]
- 53) 山口 英世ほか : Jpn J Antibiot **42**(1) : 1, 1989 [L19961008311]
- 54) 川崎 賢二ほか : Jpn J Antibiot **44**(5) : 552, 1991 [L19961008303]
- 55) Troke, P. F. et al. : J Antimicrob Chemother **19**(5) : 663, 1987 [L19970407002]
- 56) 森田 達也ほか : 真菌と真菌症 **27**(3) : 190, 1986 [L19970407003]

【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。
 ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
003
80216

「小児等の特殊患者に対する医薬品の適正使用に関する研究」

研究分担者 日本小児アレルギー学会 宇理須 厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 小児科

研究要旨

重症心身障害児（者）（重症児（者））は喘鳴を呈する合併症をもっていることが多いため、気管支喘息の診断が困難なことが多い。また、肺機能検査、気道過敏性試験などの検査が実施できない症例も多く、診断のために実施できる検査に限りがある。そのため、重症児（者）において気管支喘息治療が正しく行われにくいと危惧された。そこで、現在の重症児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）の実態の把握を目的にアンケート調査を行った。重症児（者）で気管支喘息の診断が高率になされており、診断指針の必要性が示唆された。また、テオフィリン製剤が約 3 割の患者に使われており、痙攣など神経疾患をもつ小児が多い重症児には慎重投与されることを啓発する必要があると考えられた。

上記から、重症児（者）の喘息の診療は、非重症児（者）とは異なる点が多々あり、重症児（者）においては「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012」に示された標準的治療だけでは不十分な側面があると考えられた。そこで、重症児（者）喘息の適正な診療を進めるためにガイドライン作成にとりかかった。日本小児アレルギー学会、日本小児呼吸器疾患学会、日本重症心身障害学会の 3 学会が協力して平成 23 年度に「重症心身障害児（者）気管支喘息診療の注意点」と平成 24 年度に「重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン 2012」を作成した。

共同研究者

河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院
小児病態学
井上 壽茂 住友病院小児科
岩田 力 東京家政大学家政学部児童学科
栗原 和幸 神奈川県立こども医療センター
アレルギー科
海老澤元宏 国立病院機構相模原病院
臨床研究センター
勝沼 俊雄 東京慈恵医科大学第三病院
小児科
近藤 直実 岐阜大学大学院医学研究科
小児病態学
西間 三馨 国立病院機構福岡病院
森川 昭廣 北関東アレルギー研究所
西牟田敏之 国立病院機構下志津病院

岡田 邦 おかだこどもの森クリニック
佐藤 一樹 国立病院機構下志津病院
小児科
本荘 哲 国立病院機構福岡病院 小児科
藤澤 隆夫 国立病院機構三重病院 小児科
細木 興亜 国立病院機構三重病院 小児科
宮野前 健 国立病院機構南京都病院小児科
多田羅勝義 徳島文理大学 健康福祉学部
看護科
大田 健 国立病院機構東京病院

A. 研究目的

重症心身障害児（者）（以下、重症児（者））は喘鳴を呈することが多く、その原因は基礎疾患の多様性や複合する合併症にも関係し多岐にわたる。重症児（者）は生理的機能の予備能力

が小さく、容易に呼吸不全に陥りやすいため、喘鳴への早期対応を要する。気道の慢性炎症性疾患である喘息は喘鳴の鑑別疾患の中で重要な疾患であり、重症児（者）においても適切な治療が行われなければ、急性増悪による生命リスクばかりでなく、気道リモデリングによる肺機能の低下を招くことが予想される。しかしながら、スパイロメトリーなど診断のための呼吸機能検査が実施できない症例が多く、気管支喘息の診断は困難であると推測される。重症児（者）の約4割は長期にわたり施設で療養し、在宅者のライフスタイルも、非重症児（者）のライフスタイルと異なる点が多いため、気管支喘息発症に及ぼす環境因子が大きく異なると推測される。これまで重症児（者）を対象とした気管支喘息に関する系統的調査がなされたことがなく、重症児（者）の気管支喘息の頻度や特徴など全くわかっていない。重症児（者）の気管支喘息の診断や治療の指針作成も、全く手つかずの分野であった。

そこで、平成22年度は、重症児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握を目的にアンケート調査を行った。

平成23年度は日本小児アレルギー学会、日本小児呼吸器疾患学会、日本重症心身障害学会の3学会が協力して、要点を小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012に掲載するためにまとめた。

平成24年度は、「重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン2012」を作成した。

B. 研究方法

平成22年度

重症児（者）における気管支喘息の診療（診断・治療）実態の把握のためのアンケート調査を実施した。

平成23年度

日本小児アレルギー学会、日本小児呼吸器疾患学会、日本重症心身障害学会の3学会の共同

作業で重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドラインの作成作業を進めた。

その要点を「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012」に「重症心身障害児（者）気管支喘息診療の注意点」を掲載した。

平成24年度

「重症心身障害児（者）気管支喘息診療ガイドライン2012」を発刊した。

C. 研究結果

平成22年度

1. 気管支喘息の診断

全国、196重症心身障害児（者）入所施設に郵送によるアンケート調査を実施し、重症児（者）における気管支喘息の実態調査を行った結果、119施設より回答が寄せられた。

反復する喘鳴を認める入所者は、15歳未満では全入所者の3割以上であり、そのうち約7割が超・準超重心であった。一方15歳以上になると喘鳴を反復するのは全入所者の約1割に減少していた。

また、15歳未満の入所者の約2割に気管支拡張薬が、約1割に吸入ステロイド薬が反復性喘鳴の治療として定時吸入を施行されており、同様に15歳以上では約1割に気管支拡張薬が約3%に吸入ステロイド薬が使用されていた。

気管支喘息と診断されている入所者は、5歳未満で28%、5歳以上15歳未満で20%、15歳以上では6%と年齢によりかなり比率が異なっていた。気管支喘息の診断は、喘鳴の有無のほか、80%がβ2刺激薬の反応性を、次いで60%がアレルギー検査の結果や前医の診断をその根拠としていた。

重症心身障害児（者）の気管支喘息診断は78%が難しいと回答しているが、治療薬の選択が難しいと回答しているのは25%に過ぎず、治療効果の判定も61%の回答者が難しくないと回答している。