

** 2005年2月改訂(第8版、医薬品輸入承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)
* 2004年12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

注射用イホスファミド

劇薬、指定医薬品、要指示医薬品^{注1)}

注射用 **イホマイト[®] 1g** ①

Ifomide[®]

シオノギ製薬

	①
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	2005年2月

【警告】**.*

1. 本剤とペ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ペ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⁾。〕
2. 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。
3. 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)】

1. ペントスタチンを投与中の患者¹⁾〔3. 相互作用〕の項参照]
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 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)

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(ユ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】**.*

1. 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。
2. 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。
3. 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) 塩酸ドキシゾルピシンとの併用において、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。
4. 小児悪性固形腫瘍(ユ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＞

1. 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、できるだけ頻りに、かつ大量の経口水分摂取を行い、投与終了の翌日まで1日尿量3000mL以上を確保すること。

注1) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

- 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) に準じて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 (硫酸ビンブラスチン、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 ケールとし、各ケールの 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), 4), 5), 6), 7), 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 [「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - (7) 小児 [「2. 重要な基本的注意」及び「7. 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。[「7. 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。
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
ベントスタチン 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ベ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) においてベントスタチン (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、ベ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薬剤	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^注)、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^注): 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^注): 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症候群 (SIADH) (頻度不明^注): 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症候群 (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) 急性膵炎 (頻度不明^注): 急性膵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 ^注
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の変動)	クレアチニン上昇, クレアチ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	

注) 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) で催奇形性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

(「2. 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, ファンコニー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) 投与時: 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, コネクタ一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	C _{max} (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), 12), 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*, アルドイホマイド*, イホマイドマスタード*, 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⁾。(※: 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⁾。

【包装】

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	42.4
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、VelP (硫酸ビンブラスチン・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 (CPA) 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/CPA (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すぎず、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]

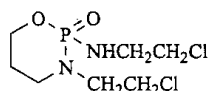
Ifosfamide

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]

1g 注射用：10 瓶

【主要文献及び文献請求先】* * *

[文献請求番号]

- 1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantat., 12, 217(1993) [199302440]
- 2) Wheeler, B. et al. : J. Clin. Oncol., 4, 28(1986) [200401719]
- 3) Marti, C. et al. : Cancer Treat. Rep., 69(1), 115(1985) [198500152]
- 4) Antman, K. H. et al. : J. Clin. Oncol., 7(1), 126(1989) [200500219]
- 5) Elias, A. D. et al. : J. Clin. Oncol., 8(1), 170(1990) [200500200]
- 6) Cesne, A. L. et al. : J. Clin. Oncol., 13(7), 1600(1995) [200500201]
- 7) Patel, S. R. et al. : J. Clin. Oncol., 15(6), 2378(1997) [200500202]
- 8) Buesa, J. M. et al. : Ann. Oncol., 9, 871(1998) [200500212]
- 9) Trasler, J. M. et al. : Nature, 316, 144(1985) [198503489]
- 10) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clinic. Oncol., 100, 95(1981) [198101631]
- 11) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 53, 5629(1993) [199302712]
- 12) Roy, P. et al. : Drug Metab. Dispos., 27(6), 655(1999) [200201272]
- 13) Huang, Z. et al. : Biochem. Pharmacol., 59, 961(2000) [200201282]
- 14) 榎野義博ほか：塩野義製薬研究所所内報告 (1981) [198101427]
- 15) 大槻俊治ほか：第一化学薬品社内資料 (1982) [198201701]
- 16) 塩野義製薬集計；上岡博ほか：癌と化学療法, 6(5), 1167 (1979) ほか [197901023]
- 17) Loehrer, P. J. et al. : J. Clin. Oncol., 16(7), 2500(1998) [200201216]
- 18) Farhat, F. et al. : Cancer, 77(6), 1193(1996) [200400822]
- 19) 山口健二ほか：基礎と臨床, 16(6), 2997(1982) [198200661]
- 20) 市村宏子：癌と化学療法, 2(4), 605(1975) [197500555]
- 21) Stekar, J. : Arzneim.-Forsch., 26(10), 1793(1976) [197600591]
- 22) 星野草ほか：第 43 回日本癌学会総会記事, 312(1984) [198402409]
- 23) Allen, L. M. et al. : J. Pharm. Sci., 61(12), 2009(1972) [197200288]

塩野義製薬株式会社 イホマイド係

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 (06)6202-2161

F A X (06)6202-1541

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

ドイツ バクスター社提携

輸入発売元

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

** 2005年2月改訂(第6版, 医薬品製造承認事項一部変更承認に基づく用法・用量の項等の改訂)
* 2003年11月改訂

日本標準商品分類番号
873929

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

イホスファミド, シクロホスファミド 泌尿器系障害発現抑制剤
メスナ注射液

指定医薬品, 要指示医薬品^{注1)}

ウロミテキサン[®]注100mg ①

ウロミテキサン[®]注400mg ②

Uromitexan[®]

シオノギ製薬

	①	②
承認番号	20600AMZ01447	20600AMZ01449
薬価収載	1994年12月	1994年12月
販売開始	1994年12月	1994年12月
再審査結果	2003年11月	2003年11月
効能追加	2003年10月	2003年10月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又は他のテオール化合物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	ウロミテキサン注 100mg	ウロミテキサン注 400mg
成分・含量	1管(1mL)中 メスナ 100mg	1管(4mL)中 メスナ 400mg
添加物	水酸化ナトリウム, 注射用水	水酸化ナトリウム, 注射用水

2. 性状

販売名	ウロミテキサン注 100mg	ウロミテキサン注 400mg
性状・剤形	無色澄明の液で, 特異なにおいがある。(注射剤)	無色澄明の液で, 特異なにおいがある。(注射剤)
pH	7.0 ~ 8.0	7.0 ~ 8.0
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約 4	約 4

【効能・効果】

イホスファミド投与又はシクロホスファミド(造血幹細胞移植の前治療)投与に伴う泌尿器系障害(出血性膀胱炎, 排尿障害等)の発現抑制

【用法・用量】**

1. イホスファミド投与

通常, メスナとして, イホスファミド1日量の20%相当量を1回量とし, 1日3回(イホスファミド投与時, 4時間後, 8時間後)静脈内注射するが, メスナ1日量としてイホスファミド1日量の最大100%相当量まで投与することができる。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

2. シクロホスファミド(造血幹細胞移植の前治療)投与

通常, 成人にはメスナとして, シクロホスファミド1日量の40%相当量を1回量とし, 1日3回(シクロホスファミド投与時, 4時間後, 8時間後)30分かけて点滴静注する。

【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)

高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は泌尿器系障害を発現させるイホスファミド又はシクロホスファミド投与の場合に限り使用すること。

(2) 本剤は必ず抗悪性腫瘍剤(イホスファミドあるいはシクロホ

注1) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

スファミド等)と併用されるため, 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使用すること。

また, 適応患者の選択にあたっては, 各併用抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照して十分注意すること。

3. 相互作用

(1) 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
イホスファミド	併用により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

第1相臨床試験14例中, 副作用は注射部位の刺激症状(疼痛, 腫脹)が1例(7%)に認められた。

イホスファミドとの併用における第2相臨床試験の安全性評価対象例223例中, おそらく関連ありとされた副作用は, 中等度の頭痛1例(0.4%)であった。これは一過性であった。再審査終了時における安全性評価対象例1051例中, 臨床検査値の異常変動を含む副作用は63例(5.99%)に認められた。また, 急性白血球等の造血幹細胞移植の前治療に用いられたシクロホスファミドとの併用における第2相臨床試験の安全性評価対象例65例中, 悪心・嘔吐3例(5%), AST(GOT)上昇1例(2%), ALT(GPT)上昇4例(6%)が認められた。これらはいずれも一過性であった。

(副作用の発現頻度は, 承認時及び効能・効果の追加承認時, 再審査終了時の成績に基づく。)

種類\頻度	0.1 ~ 2%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液	白血球減少		
過敏症	発疹	そう痒, 紅斑	水疱, 蕁麻疹, 粘膜疹
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振	下痢, 味覚異常
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇		
精神神経系	頭痛		
筋・骨格	四肢疼痛		
投与部位	注射部疼痛, 注射部腫脹		
循環器			血圧低下, 頻脈
その他	倦怠感		脱力感, 浮腫, 発熱

注1: 文献又は外国の添付文書等に記載されている副作用

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, イホスファミド又はシクロホスファミドの減量に応じて, 本剤を減量し投与すること。

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投与しないことが望ましい。[動物試験(ラット)で本剤の胎児毒性及び催奇形性作用は認められない。しかし, 本剤はイホスファミド又はシクロホスファミドと併用され, イホスファミドあるいは

シクロホスファミドでは動物試験(ラット)で催奇形性作用が報告されている。]

(2) 本剤、イホスファミド又はシクロホスファミドの投与中は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で本剤及びイホスファミドの乳汁移行が認められ^{1),2)}、ヒトにおけるシクロホスファミドの乳汁移行が報告されている³⁾。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

試験紙による尿中ケトン体検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

8. 適用上の注意

(1) アンブルカット時: アンブルカット時に異物の混入を避けるため、アンブル首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。

(2) 調製時

1) シスプラチンとの混注はシスプラチンの活性低下を来すので、配合しないこと。併用する場合はそれぞれ別経路で投与すること。

2) 本剤は還元性であるので、塩酸ナイトロジェンマスタード-M オキシド、カルボコン等の酸化性薬物と混合しないこと。

(3) 投与経路: 静脈内注射又は点滴静注で使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子 4 例に 400mg を単回静脈内投与及び 1 回 400mg を 1 日 3 回 (4 時間ごと)、3 日間反復静脈内投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す^{4),5)}。

(1) 単回投与

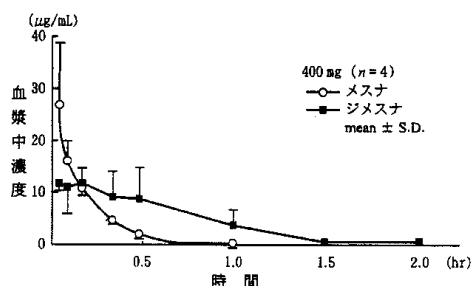


図1 単回静脈内投与時の血漿中濃度

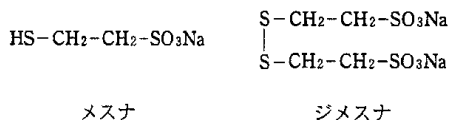
表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	AUC ₀₋₂ (µg · hr/mL)	T _{1/2} (min)	V (L)	CL (mL/min)
400	4	5.01 ± 0.21	12.3 ± 6.8	18.7 ± 11.3	1194 ± 267

V: 分布容積 CL: トータルクリアランス

(測定法: 比色定量法) (mean ± S.D.)

メスナは生体内で容易に酸化されて二量体であるジメスナを形成する。



メスナの血漿中濃度は速やかに消失し、投与 1 時間以降ではほぼ定量限界 (1 µg/mL) 以下になった。代謝物ジメスナは投与直後から検出され、約 20 分以降ではメスナより高濃度に推移したが、1.5 時間以降では定量限界以下となった。

メスナの消失半減期は約 10 分と短く、メスナとしての腎排泄に加え、ジメスナへの二量化によるものと考えられる。

(2) 反復投与

メスナの消失半減期は約 10 分であり、メスナ、ジメスナ共に血漿中の蓄積は認められなかった。

2. 分布 (参考)

ラットに ¹⁴C- 標識メスナ 30mg/kg を単回静脈内投与したときの体内分布は、排泄経路にあたる腎臓、膀胱が最も高い濃度を示したが、他の組織ではいずれも血漿中濃度、全血中濃度より低かった。その中では動脈壁、皮膚、肺、肝臓の濃度は比較的高く、全血中濃度の約 1/2 程度であった。これらの組織内放射活性は時間と共に速やかに消失し、24 時間後に極めて低くなり、120 時間後には定量限界以下となった²⁾。

3. 代謝 (参考)

(1) ラットに ¹⁴C- 標識メスナ 30mg/kg を単回静脈内投与した場合、5 分後の血漿中メスナ濃度は 45.60 µg/mL、ジメスナ濃度は 20.33 µg/mL であり、血漿中総放射活性に占める割合は、それぞれ約 62% 及び 28% に相当した。時間と共にメスナ、ジメスナ以外の未知の代謝物あるいは分解物の割合が増加し、メスナとジメスナの血漿中からの消失は速かった²⁾。

(2) 代謝物の活性の有無

イホスファミド 68.1mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、ジメスナの同時投与により投与量に依存して抑制されるが、メスナの同時投与に比べてやや弱い⁶⁾。

4. 排泄

メスナの主要排泄経路は尿中排泄であり、単回投与時の 12 時間までにメスナ投与量の 82.5% がメスナ、ジメスナとして尿中に回収された。また、反復投与時の 72 時間累積尿中排泄率は 93.1% であった⁴⁾。

5. その他

血清蛋白結合率: 限外ろ過法にて測定したヒト血清蛋白結合率は約 50% であった⁵⁾。

【臨床成績】

1. イホスファミドによる泌尿器系障害に対する臨床効果
イホスファミドによる泌尿器系障害に対する有効性、安全性及び有用性を評価する目的で、プラセボを対照とする二重盲検比較試験を実施した。

イホスファミドは 1 日 2g/m² (体表面積)、5 日間の連日点滴静注を行い、本剤はイホスファミドの 20% 相当量 (400mg/m²) を 1 日 3 回 (直後、4 時間後、8 時間後)、5 日間静注した。なお、両群共に 1 日 2L の輸液を併用した。

91 例の完全例 (メスナ群: 45 例、プラセボ群: 46 例) 中、メスナ群では中等度以上の排尿痛及び残尿感の発現が認められなかったのに対し、プラセボ群では各々 19.6% (9 例)、15.2% (7 例) の頻度で発現し、メスナ群の発現率は有意に低かった (排尿痛: p=0.0003, 残尿感: p=0.0009)。また、中等度以上の血尿の発現率はメスナ群が 6.7% (3 例) であり、プラセボ群の 32.6% (15 例) よりも有意に低かった (p=0.0008)。有用度判定では、「有用である」としたものがメスナ群では 80.0% (36 例) であり、プラセボ群の 34.8% (16 例) に比べ有意に高かった (p < 0.0001)⁷⁾。

表2 二重盲検比較試験における有用度

群	有用性評価対象例数	有用度判定 (例数)			有用例数 / 有用性評価対象例数	有用度 (%)	検定結果注1
		有用	どちらともいえない	有用でない			
メスナ	45	36	5	4	36/45	80.0	z=-4.679
プラセボ	46	16	5	25	16/46	34.8	p < 0.0001

注1: Wilcoxon 順位和検定

2. シクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) による泌尿器系障害に対する臨床効果
急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群及び重症

再生不良性貧血の造血幹細胞移植の前治療におけるシクロホスファミド投与時の泌尿器系障害発現に対する本剤の有効性を検討した。シクロホスファミド投与による泌尿器系障害の発現抑制のために、シクロホスファミド 40%相当量の本剤を、1日3回(投与時、4時間後、8時間後)それぞれ30分かけて点滴静注した。なお、シクロホスファミド投与終了後24時間まで1日3~5Lの補液を施行した。

本剤の有効性評価対象61例中血尿に対する抑制効果では「血尿なし」又は「顕微鏡的血尿」症例は57例(93.4%)、排尿障害に対する抑制効果では「障害なし」又は「軽度障害あり」の症例は59例(96.7%)で、これらを合わせて判定した泌尿器系障害発現抑制の総合効果では有効57例(93.4%)であった。この成績は、従来報告されているメスナ併用時の泌尿器系障害(出血性膀胱炎)の非発現率70%に比べて有意に高かった(p値:near 0)。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) イホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果
イホスファミド 100mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、メスナの同時投与により投与量に依存して抑制され、10mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75mg/kg 以上の投与で完全に抑制された⁸⁾。
- (2) シクロホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果
シクロホスファミド 100mg/kg 投与で誘発されるラットの膀胱障害は、メスナの同時投与により投与量に依存して抑制され、10mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75mg/kg 以上の投与で完全に抑制された⁹⁾。

2. 作用機序

ラットにおけるイホスファミド及びシクロホスファミドによる膀胱障害は、これらの尿中代謝物が膀胱粘膜と接触して発現する局所障害であり、血行を介する全身性の毒性ではない。この膀胱障害のメスナによる抑制機構としては、次の経路が推定されている^{10),11)}。

- (1) イホスファミド及びシクロホスファミドの尿中代謝物アクロレインが膀胱障害を誘発するが、アクロレインの二重結合にメスナが付加し、無障害性の付加体を形成する。
 - (2) イホスファミド及びシクロホスファミドの抗腫瘍活性物質4-ヒドロキシ体がメスナと縮合して、無障害性のメスナ縮合体を形成することにより、アクロレインの生成が抑制される。
3. イホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (*in vivo*)
ラットの吉田肉腫、マウスの Ehrlich 癌、Sarcoma180 及び Lewis 肺癌等の実験腫瘍に対するイホスファミドの抗腫瘍作用は、イホスファミド投与量の60又は200%量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった^{12),13)}。
4. シクロホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (*in vivo*)
ヌードマウス移植腫瘍株 LM-2-JCK (T細胞リンパ腫)、Lu-99 (非小細胞肺癌) に対するシクロホスファミドの抗腫瘍作用は、シクロホスファミド投与量の60又は200%量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称:メスナ (JAN)

Mesna

化学名: Sodium 2-mercaptoethanesulfonate

分子式: C₂H₅NaO₃S₂

分子量: 164.18

UMX 8 DA

化学構造式: HSCH₂CH₂SO₃Na

性状: 白色~淡黄白色の結晶性の粉末又は塊で、においはないか、又はわずかに特異なおいがある。

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

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

吸湿性である。

分配係数: 0 [pH7, 1-オクタノール / 緩衝液]

【包装】

100mg 注射液: 1mL10 管

400mg 注射液: 4mL10 管

【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) 高市松夫ほか: 基礎と臨床, 16(6), 3009(1982) [198201662]
- 2) 菅野浩一ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1989) [198902156]
- 3) Duncan, J. H. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 24, 317(1973) [197300586]
- 4) 天野為之ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1982) [198201891]
- 5) 尾熊隆嘉ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1982) [198201892]
- 6) Brock, N. et al.: Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 17(11), 1155 (1981) [198101585]
- 7) Fukuoka, M. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 117, 473 (1991) [199102640]
- 8) 村岡義博ほか: 日薬理誌, 96, 73(1990) [199001885]
- 9) 磯和弘一ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1996) [200301710]
- 10) Brock, N. et al.: Arzneim.-Forsch., 29(4), 659(1979) [197901028]
- 11) Manz, I. et al.: Biomed. Mass Spectrom., 12, 545(1985) [198503897]
- 12) 笠井久司ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1983) [198302335]
- 13) 杉田憲治ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1993) [199302141]
- 14) 前川隆司ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1996) [200301742]

塩野義製薬株式会社 ウロミテキサン係

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 (06)6202-2161

FAX (06)6202-1541

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

ドイツ バクスター社提携

製造発売元

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