

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

禁注射

新生児呼吸窮迫症候群治療剤

生物由来製品
処方箋医薬品**サーファクテン[®] 気管注入用 120mg**

肺サーファクタント製剤

SURFACTEN[®] 120mg

剤形	気管注入剤
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 瓶中 健康なウシ肺抽出物で、一定比率のリン脂質、遊離脂肪酸、トリグリセライドを有するものを 120mg 含有
一般名	和名：該当しない 洋名：該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更による再承認） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（変更銘柄名での収載日） 発 売 年 月 日：1987年11月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2015 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	6	3. 臨床成績	14
1. 開発の経緯	6	VI. 薬効薬理に関する項目	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
II. 名称に関する項目	7	2. 薬理作用	17
1. 販売名	7	VII. 薬物動態に関する項目	20
2. 一般名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	20
3. 構造式又は示性式	7	2. 薬物速度論的パラメータ	21
4. 分子式及び分子量	7	3. 吸収	21
5. 化学名（命名法）	7	4. 分布	21
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	5. 代謝	22
7. CAS 登録番号	7	6. 排泄	23
III. 有効成分に関する項目	8	7. トランスポーターに関する情報	23
1. 物理化学的性質	8	8. 透析等による除去率	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
3. 有効成分の確認試験法	9	1. 警告内容とその理由	24
4. 有効成分の定量法	9	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
IV. 製剤に関する項目	10	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 剤形	10	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
2. 製剤の組成	10	5. 慎重投与内容とその理由	24
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	11	7. 相互作用	25
5. 製剤の各種条件下における安定性	11	8. 副作用	25
6. 溶解後の安定性	11	9. 高齢者への投与	26
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	26
8. 溶出性	12	11. 小児等への投与	26
9. 生物学的試験法	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	26
11. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	26
12. 力価	13	15. その他の注意	27
13. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	27
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	IX. 非臨床試験に関する項目	28
15. 刺激性	13	1. 薬理試験	28
16. その他	13	2. 毒性試験	28
V. 治療に関する項目	14		
1. 効能又は効果	14		
2. 用法及び用量	14		

X. 管理的事項に関する項目	31
1. 規制区分.....	31
2. 有効期間又は使用期限.....	31
3. 貯法・保存条件.....	31
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	31
5. 承認条件等.....	31
6. 包装.....	31
7. 容器の材質.....	31
8. 同一成分・同効薬.....	31
9. 国際誕生年月日.....	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	32
11. 薬価基準収載年月日.....	32
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容.....	32
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	32
14. 再審査期間.....	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	32
16. 各種コード.....	32
17. 保険給付上の注意.....	32
X I. 文献	33
1. 引用文献.....	33
2. その他の参考文献.....	33
X II. 参考資料	34
1. 主な外国での発売状況.....	34
2. 海外における臨床支援情報.....	36
X III. 備考	37
その他の関連資料.....	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

呼吸窮迫症候群（RDS）は、1959年、Averyらによってその成因が肺サーファクタントの欠乏であると報告されて以来、根本的治療法として肺サーファクタントを経気道的に投与する方法が期待され、純合成品あるいは動物の肺や羊水から抽出した天然の肺サーファクタントなど多くの研究が試みられたが、有効性、活性の均一性、安全性の面から臨床応用には至らなかった。

秋田大学小児科の藤原哲郎助教授（現：岩手医科大学名誉教授）と東京田辺製薬（株）（現：田辺三菱製薬（株））との共同研究により、ウシ肺から抽出した肺サーファクタント脂質を原料にその組成の一部を添加して成分調整した肺サーファクタント製剤が開発された。そして国内47施設を対象に実施された臨床試験の結果、高い有用性が確認され、1987年10月に承認を得て発売となった。その後1987年10月2日から1993年10月1日まで、2,092例の使用成績調査を実施し、1993年12月、再審査申請を行った結果、1998年3月、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。また2009年7月に販売名変更に伴う再承認を受け、2009年9月に変更銘柄名で薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1回の投与で早期にRDS児の肺を拡張するので、人工呼吸器は低い圧設定、低い酸素濃度で管理できる。
- (2) 抜管までの時間を短縮できる。
- (3) 人工換気療法に伴う人工的合併症（気胸、間質性肺気腫、脳室内出血）の発生を抑制する。
- (4) 早期に人工呼吸器から離脱できるので、気管支肺異形成など慢性肺疾患への移行を防ぐ。
- (5) 承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において評価された2,409例では、副作用は報告されていない（再審査終了時）。（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-8参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

サーファクテン気管注入用 120mg

(2) 洋名 :

SURFACTEN 120mg

(3) 名称の由来 :

肺サーファクタントに由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

該当しない

(2) 洋名 (命名法) :

beractant (USAN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式

構造式又は示性式で規定されない。

健康なウシ肺抽出物で、一定比率のリン脂質、遊離脂肪酸、トリグリセライドを有する。

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

慣用名 : S-TA (Surfactant TA)

記号番号 : PSF (治験番号)

7. CAS 登録番号

108778-82-1 (beractant)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄色の結晶性の塊又は粉末で、わずかに特異なにおいがある。

(2) 溶解性：

溶媒	1gを溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性
クロロホルム	5.8～6.8	溶けやすい
メタノール	710～820	溶けにくい
エタノール (95)	390～420	溶けにくい
ジエチルエーテル	5,120～7,110	極めて溶けにくい
ヘキサン	4,900～5,990	極めて溶けにくい
水	10,000～	ほとんど溶けない

測定温度 20±5℃

(3) 吸湿性：

本品は吸湿性を示し、相対湿度 43～84%における吸湿率は、約 5.0～13.8%である。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+ 4.56～+ 5.21°

(乾燥後，0.25g，クロロホルム・メタノール混液（2:1）25mL，100mm)

pH：6.41～7.25（生理食塩液に懸濁して測定）

酸価：21.5～25.8

水酸基価：43.8～48.3

けん化価：201.3～207.6

ヨウ素価：21.2～25.9

エステル価：175.8～182.6

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 製剤に関する項目-5. 製剤の各種条件下における安定性」を参照。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) リン酸塩の沈殿反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) Lowry 法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路：

気管注入

(2) 剤形の区別、外観及び性状：

本品は生理食塩液に懸濁する外用液剤で、1 瓶中に一定比率のリン脂質、遊離脂肪酸、トリグリセライドを有するものを 120mg 含有する。性状は白色～微黄色の結晶性の塊又は粉末で、わずかに特異なおいがある。(無色透明瓶入り)

(3) 製剤の物性：

該当資料なし

(4) 識別コード：

該当しない

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等：

pH6.41～7.25 (生理食塩液懸濁)

(6) 無菌の有無：

無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量：

1 瓶中健康なウシ肺抽出物で、一定比率のリン脂質、遊離脂肪酸、トリグリセライドを有するものを 120mg 含有する。

(2) 添加物：

含有しない

(3) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

本剤は用時懸濁して使用する薬剤である。

カテラン針を用いて生理食塩液 4mL を本剤の表面全体に、泡を立てないように静かに振りかけ、直ちに瓶を静かに回転させて (1 秒間に 2～3 回程度)、均一に懸濁させる。通常、1～2 分で小塊は消失し、白濁した液となる。もし小塊が残る場合は、20G のカテラン針を用いて塊ごと吸いとり、次に注射針口を瓶壁にあて、泡立てないように静かにサーファクテン液を押し出す。この操作を 2～3 回繰り返すことにより、小塊は消失する。

26G 注射針又は専用のプラスチック採液針を用いて泡が入らないよう注意して懸濁液を吸い取る (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-14」及び「X III.備考」参照)。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

- ・本剤は界面活性剤であり、その性質上極めて泡立ちやすいため、操作中泡立てないよう十分注意する。
- ・本剤は生理食塩液に懸濁する。本剤を生理食塩液以外の懸濁用液で懸濁すると懸濁不良（粘性が増したり、塊ができる等）となることがある。

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	5℃以下	無色ガラスバイアル（遮光紙巻付け）＋保護ケース＋紙箱＋梱包箱	4年	3年目以降、性状においてわずかに黄色味が強くなる傾向が認められたが、他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	15℃, 遮光*2	無色ガラスバイアル	1年	変化なし
	25℃, 遮光*2	無色ガラスバイアル	6ヵ月	変化なし
	40℃, 遮光*2	無色ガラスバイアル	3ヵ月	1ヵ月目に性状が変化（白色～微黄色→黄色、特異なおいやや強い）し、3ヵ月目に効力試験が規格不適合になった。
	25℃, 75%RH, 遮光*3	無色ガラスバイアル	6ヵ月	変化なし
	人工光*2,4	無色ガラスバイアル	4週	変化なし
シャーレ（開放）		7日	吸湿による水分の増加がみられ、7日目に性状の変化があり効力試験が規格不適合になった。	

*1. 試験項目：性状、水分、抗原性試験、毒性試験、無菌試験、含量

*2. 試験項目：性状、確認試験、水分、抗原性試験、毒性物質試験、無菌試験、効力試験、含量

*3. 試験項目：性状、水分

*4. 東芝健康蛍光灯 FL-20E（20W、主波長 319nm）

＜強制分解による生成物＞

熱又は光強制劣化品を分析した結果：

- ①脂質：わずかに脂肪酸含量、一部のリン脂質含量とそれらの構成脂肪酸は変化していたが、構成脂質はほとんど変化していなかった。
- ②たん白質：活性劣化原因は、分子量 35,000 のたん白質画分の変化によるもので、アミノ酸組成は劣化後も変化していなかった。

6. 溶解後の安定性

＜生理食塩液懸濁状態での安定性＞

本剤は生理食塩液で用時懸濁して使用する薬剤であり、生理食塩液での懸濁状態における安定性を次表に示す。

IV. 製剤に関する項目

懸濁液の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
生理食塩水	温度	25℃, 遮光	無色ガラスバイアル	7日	pHが徐々に低下し、性状が変化（白色→ごく薄い微黄色）した。
		37℃, 遮光	無色ガラスバイアル	7日	pHが徐々に低下し、性状が変化（白色→微黄色, 特異なおおいが強い）した。
	光	人工光*	無色ガラスバイアル	7日	pHが徐々に低下, 性状が変化（白色→微黄色）し、効力試験が規格不適合になった。

* 東芝健康蛍光灯 FL-20E (20W, 主波長 319nm)

試験項目：性状, pH, 効力試験

なお、懸濁後はできるだけすみやかに使用する。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しない。（本剤は保存剤を含有していないため。）（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-14」参照）

<各種 pH 液懸濁状態での安定性>

pH3～11 の各種 pH 液での懸濁状態における安定性を次表に示す。

懸濁液の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
pH 液	25℃, 遮光	無色ガラスバイアル	7日	効力試験が規格不適合になった。
		無色ガラスバイアル	7日	効力が若干低下（規格内）した。
		無色ガラスバイアル	7日	変化なし
		無色ガラスバイアル	7日	変化なし
		無色ガラスバイアル	7日	効力試験が規格不適合になった。

試験項目：性状, pH, 効力試験

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

なお、本剤は生理食塩液で用時懸濁して使用する薬剤であり、生理食塩液以外の懸濁用液で懸濁すると懸濁不良（粘性が増したり、塊ができる等）となることがある（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-14」参照）。

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) リン酸塩の沈殿反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) Lowry 法

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

呼吸窮迫症候群

2. 用法及び用量

生理食塩液（120mg/4mL）によく懸濁して、120mg/kgを気管内に注入する。全肺野に液をゆきわたらせるため、4～5回に分け、1回ごとに体位変換する。1回ごとの注入にあたって、100%酸素でバギングしながら、経皮酸素分圧をモニターし、80mmHg以上にあることを確認する。初回投与の時期は、生後8時間以内が望ましい。

追加投与は、患者の症状に応じて決定する。用量は60～120mg/kgとする。

<解説>

懸濁液調製法についてはIV-3・4、VIII-14、XIII-(1)、補充療法については、VIII-6、XIII-(2)を参照。

呼吸窮迫症候群は進行性の疾患で生後8時間頃までに組織学的な病態（肺硝子膜症）が形成されることから、本剤投与は生後8時間以内が望ましい。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果^{1~4)}：

新生児呼吸窮迫症候群患者を対象とした臨床試験の評価対象317例のうち、承認された用法・用量に従って本剤120mg/kgを投与された269例について集計した。FiO₂（吸入酸素濃度）、MAP（平均気道内圧）、a/APO₂（動脈血肺泡気酸素分圧比）、胸部X線像の改善度などを考慮して、極めて有用、有用、やや有用、有用とはいえない、好ましくない、判定不能の6段階で評価したところ、有用以上の有用率は247例/269例（91.8%）であった。吸入酸素濃度、平均気道内圧などの人工換気条件を早期に改善させることができ、またこのことにより気胸、間質性肺気腫及び脳室内出血の併発を低率に抑えることができた。また、本剤投与による副作用の発現は認められなかった。

1) 藤原哲郎 他：小児科臨床 1987；40（3）：549-568

2) 中村 肇 他：周産期医学 1986；16（10）：1531-1540

3) 竹内 豊 他：周産期医学 1986；16（10）：1541-1548

4) 小西峯生 他：小児科臨床 1986；39（1）：161-174

(3) 臨床薬理試験⁵⁾：

健康成人男子5名に対して、本剤120mgを生理食塩液5mLに懸濁し、ネブライザーを用いて吸入させ、肺機能検査、一般理学的検査、症状観察、血液検査、皮膚テストを行い、1週間後に同一被験者で240mgに増量して同様の検査を行った。結果は自覚症状の訴えは1例もなく、臨床検査項目にも異常は認められなかった。

5) 田辺三菱製薬（株）：PSF（肺サーファクタント）の第I相臨床試験（社内資料）

注）本剤の承認された用法・用量は「生理食塩液（120mg/4mL）によく懸濁して、120mg/kgを気管内に注入する。」である。

(4) 探索的試験⁴⁾ :

新生児呼吸窮迫症候群 56 例に対し、60mg/kg 群 28 例、120mg/kg 群 28 例の 2 群間で比較したところ、120mg/kg 群の効果は持続性であったのに対し、60mg/kg 群では持続時間が短く、6 例が追加投与を必要とした。したがって 60mg/kg の投与では量的にやや不十分で、治療量として 120mg/kg は必要であると判断した。

4) 小西峯生 他：小児科臨床 1986；39（1）：161-174

注) 本剤の承認された用法・用量は「生理食塩液（120mg/4mL）によく懸濁して、120mg/kg を気管内に注入する。」である。

(5) 検証的試験 :

1) 無作為化並行用量反応試験 :

該当資料なし

2) 比較試験¹⁾ :

新生児呼吸窮迫症候群患者 102 例を対象に人工換気療法^{注)}のみの治療を対照として、比較対照試験を行った。サーファクテン群は生後平均 6 時間に 120mg/kg を経気道的に肺内に注入した。除外症例 11 例（先天性肺炎 6 例、一過性多呼吸 3 例、肺低形成 2 例）を除く、サーファクテン群 50 例、対照群 41 例の合計 91 例について検討した。FiO₂、MAP、a/APO₂、胸部 X 線像の改善度を考慮して、極めて有用、有用、やや有用、有用とはいえない、好ましくない、判定不能の 6 段階で評価したところ、有用以上の有用率は対照群で 7.3%であったのに対し、サーファクテン群では 96.0%と極めて高く、本剤の有用性が認められた。

1) 藤原哲郎 他：小児科臨床 1987；40（3）：549-568

注) 本剤と同じ薬理作用あるいは効果をもった薬剤がないため、呼吸窮迫症候群の治療法として通常行われている人工換気療法を対照とした。

新生児呼吸窮迫症候群患者を対象に本剤の生後早期投与の予後に及ぼす影響を検討した。なお、本剤を投与した 84 例において副作用は認められなかった⁶⁾

6) 嶋田泉司 他：日本小児科学会雑誌 2002；106（9）：1251-1260

本剤 1 回投与のみでは、まだ改善が不十分な新生児呼吸窮迫症候群患者に本剤を追加投与^{注)}したときの有用性を検討した。なお、本剤を投与した 151 例において副作用は認められなかった。⁷⁾

7) 千田勝一 他：日本小児科学会雑誌 2002；106（9）：1241-1250

注) なお、本剤の用法・用量では追加投与は原則として 1 回である。

3) 安全性試験 :

本剤はウシ肺を原料とし、必須成分として蛋白質をわずかに含んでいるが、本剤を投与した患者 208 例について酵素免疫法により抗 PSF 抗体を測定した結果、抗 PSF IgG 抗体は検出されなかった（VIII-5、IX-2 参照）。

4) 患者・病態別試験 :

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

以下に示す調査は、「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（1993年6月28日薬安第54号）又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（1997年3月27日薬安第34号）により実施された調査ではない。

1987年10月2日～1993年10月1日までの使用成績調査における有効性評価対象は2,048例であった。a/APO₂, FiO₂, MAP, V.I., 胸部X線像について、性別、在胎週別、出生場所、体重、Apgar score、罹病時間、使用回数、重症度、1回投与量に関して解析を行った。罹病時間、

1回投与量で有意差が認められ、生後8時間までの投与、十分な投与量が必要と考えられた。その他、有意差の認められた項目はあったものの、児の全身的未熟性や症例の管理が有効性に影響を与えたと考えられた。

副作用は報告されていない。

特定使用成績調査、製造販売後臨床試験は実施していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

分類	名称	メーカー名及び発売国	成分又は由来
天然型	Infasurf	ONY, Inc. (アメリカ)	子牛の肺から抽出
	Alveofact	Boehringer Ingelheim (ブラジル), Lyomark (ドイツ)	牛肺から抽出
	Curosurf	Chiesi Farmaceutici (イタリア)	豚肺から抽出

(2011年11月)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

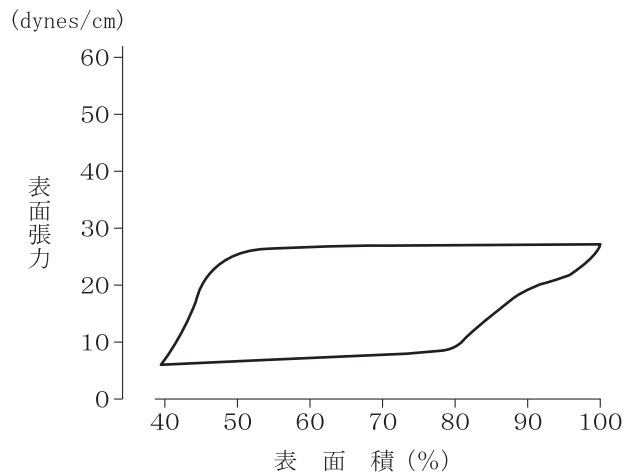
肺サーファクタントは、肺胞の気-液界面の表面張力を低下させて肺の虚脱を防止し、肺の安定した換気能力を維持する。

本剤は、肺サーファクタントの生理的役割を代償し、表面張力を低下させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 表面張力-表面積曲線 (*in vitro*)⁸⁾

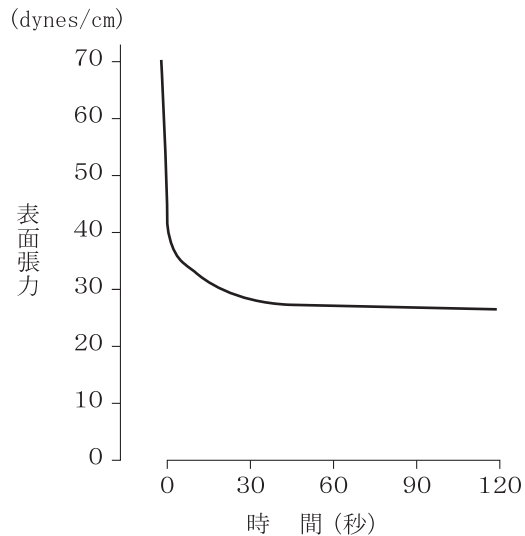
本剤の *in vitro* における活性を測定するため、改良型 Wilhelmy 表面張力計を用いて表面張力-表面積曲線を記録した。本剤 (97 μ g) は最小表面張力 4~6dynes/cm, 最大表面張力 26~30dynes/cm を有し、60%表面積で 5~7dynes/cm と圧縮時に表面張力は速やかに低下した。



VI. 薬効薬理に関する項目

2) 表面拡散速度 (*in vitro*)⁸⁾

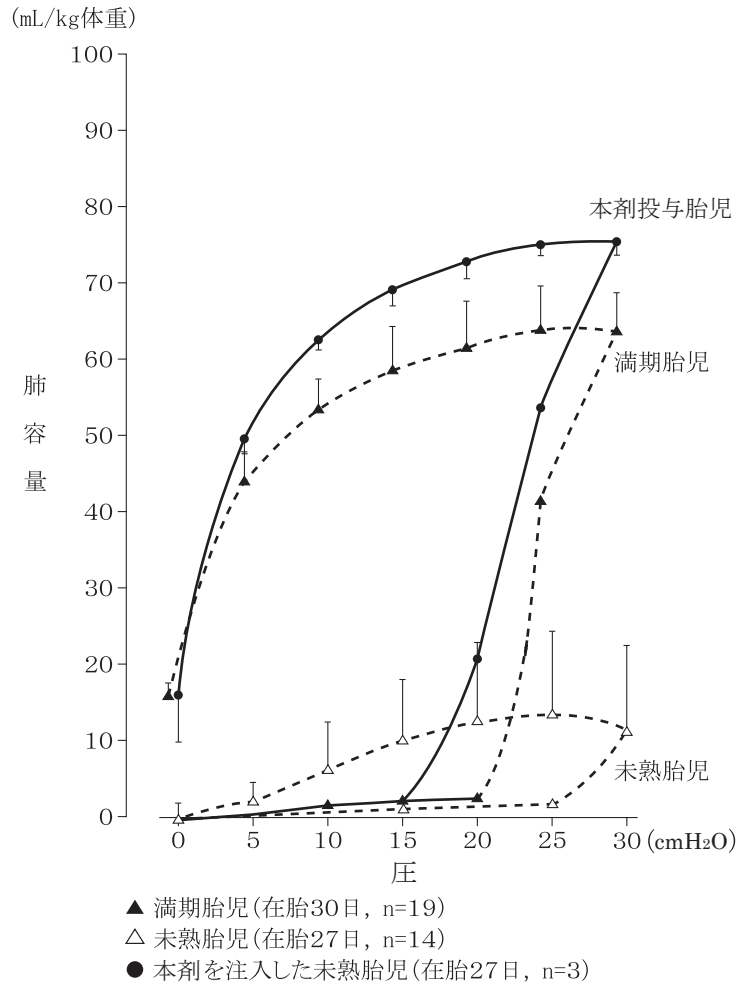
テフロン水槽中の生理食塩液上に本剤 (97 μ g) を静置し、変化する表面張力の低下速度を2分間記録した。表面張力は1分以内に27dynes/cmと急激に低下し、良好な表面拡散を示した。



3) 肺圧-量特性⁸⁾

妊娠27日のウサギを麻酔下に帝王切開して胎児を取り出し、初回呼吸を防ぎながら脱血して屠殺した。その後胎児の気管を切開し、カニューレを通して本剤60mg/kgを投与する。そこにシリンジポンプを用いて空気を送り、圧を30cmH₂Oまで上昇させる。同様にして0cmH₂Oまで下降させ、肺圧-量関係を求めた。肺の機能的残気量として収縮時の5cmH₂O圧における肺容量(LV₅)を読み取った。

同時に同腹の無投与胎児及び30日満期胎児についても試験を行った。在胎30日の妊娠満期胎児は、肺に30cmH₂Oまで空気を入れると約60mL/kgの肺容量を示し、収縮期における5cmH₂O圧においても約40mL/kgと十分な残気量を示している。他方、妊娠27日の肺サーファクタント分泌前の未熟胎児では、30cmH₂Oの圧力を加えても肺に空気はほとんど入らず、無気肺のままに圧-量特性を示さない。この未熟胎児に本剤を投与すると、未熟胎児肺は満期胎児肺と同様の圧-量特性を示し、正常な呼吸機能を発現する。



4) ヒト低出生体重児の肺機能²⁾

呼吸窮迫症候群の低出生体重児（出生時体重 750～1,750g 未満）に，人工換気管理下で本剤 120mg/kg を投与した。動脈血酸素分圧，動脈血二酸化炭素分圧及び pH を生理的的正常範囲内に維持するために必要な最大吸気圧，平均気道内圧，換気回数，吸入酸素濃度などの人工換気条件は人工換気療法のための治療群に比較し有意な改善を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当しない

注) 本剤の有効性と血中濃度は無関係である (VI-2-(1)参照)。

(2) 最高血中濃度到達時間：

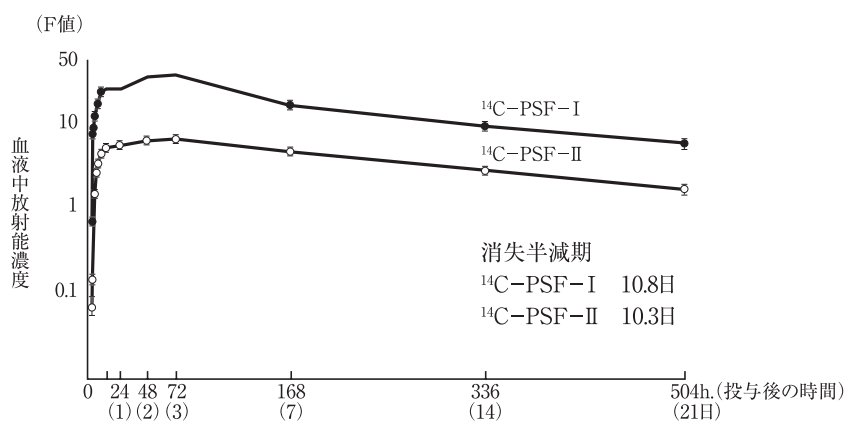
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

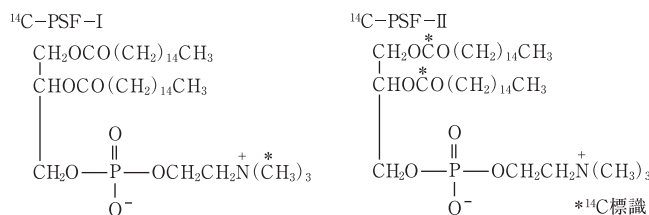
該当資料なし

<参考>動物でのデータ

本剤の主成分であるジパルミトイルホスファチジルコリンを ^{14}C で標識化し (^{14}C -PSF-I, ^{14}C -PSF-II), 各 60mg/kg をラット気管内に投与した。血液中放射能濃度は極めてゆるやかに上昇して、投与 3 日後に最高値を示し、以後も約 10 日の消失半減期でゆるやかに低下した。 ^{14}C -PSF-I と ^{14}C -PSF-II の血液中放射能濃度が異なることから、コリン標識部位を含む部分とパルミトイル標識部位とに分かれて血中に移行すると考えられ、生体成分として再利用されると考えられる⁹⁾。



PSF：サーファクテン



※放射能濃度の結果については各実験系における投与放射能をそろえるために相対値 (F 値) として表現した。

換算式は次のとおりである。

$$\text{F 値}(\%) = \frac{\text{試料中放射能 (dpm)} / \text{試料重 (mL 又は g)}}{\text{投与放射能 (dpm)} / \text{体重 (g)}} \times 100$$

(4) 中毒域：

該当しない

(5) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

該当資料なし

(6) 分布容積：

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

3. 吸収

気管内投与で肺胞より吸収

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

本剤の主成分であるジパルミトイルホスファチジルコリンを¹⁴Cで標識化し（¹⁴C-PSF-I）、60mg/kgをラットに1回気管内投与し、脳内の放射能濃度を測定したところ、以下のとおりであった。

VII. 薬物動態に関する項目

(F 値)

	8 時間	72 時間	168 時間	336 時間
血液	14.35±2.06	33.13±3.95	10.12±0.62	6.65±0.53
血漿	24.01±5.39	36.65±5.05	13.97±0.49	4.64±0.60
大脳	8.30±1.87	14.92±5.14	25.41±4.74	25.55±2.66
小脳	10.93±3.20	18.92±5.96	33.03±6.93	30.31±1.73

Mean±S.D. (n=3)

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当しない

(3) 乳汁への移行性：

該当しない

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

本剤の主成分であるジパルミトイルホスファチジルコリンを ^{14}C で標識化し (^{14}C -PSF-I, ^{14}C -PSF-II), 各 60mg/kg をラットに 1 回気管内投与したときの体組織への分布を観察した。その結果, 肺に最も多く局在し, 肺以外で比較的高濃度であった組織は肝, 腎などであった。なお, パルミトイル部位の ^{14}C は, 脂肪系への移行と残留が特異的にみられた⁹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

本剤の主成分であるジパルミトイルホスファチジルコリンを ^{14}C で標識化し (^{14}C -PSF-I, ^{14}C -PSF-II), 各 60mg/kg をラットに 1 回気管内投与した。いずれも肺では大部分が未変化のジパルミトイルホスファチジルコリンとして存在し, その他に ^{14}C -PSF-I ではコリン, スフィンゴミエリン等, ^{14}C -PSF-II ではリゾホスファチジルコリン, パルミチン酸等の存在が認められた。これらの代謝物は肝臓中の主代謝物と一致していることから, 本剤は主として肺において代謝を受けると考えられる。

また, 大部分は未変化体のままで肺に存在するが, 徐々に代謝されると考えられる。コリン部位は一部は呼気に, 他は全身に生体内基質として転移していくと推察される。一方, パルミチン部位も一部は呼気 CO_2 となり, 他はパルミチン酸又はトリグリセライドとして体内基質中脂肪組織へ組み込まれると推定される¹⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

該当資料なし

<参考>

本剤の主成分であるジパルミトイルホスファチジルコリンは肺で 3 種類以上のエステラーゼによって代謝を受けると考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

本剤の主成分であるジパルミトイルホスファチジルコリンを¹⁴Cで標識化し (¹⁴C-PSF-I, ¹⁴C-PSF-II), 各 60mg/kg をラットに 1 回気管内投与した。主排泄経路は呼気中で, 投与 21 日後の尿中排泄は 10%以下, 糞中排泄は約 2%であった⁹⁾。

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

本剤の主成分であるジパルミトイルホスファチジルコリンを¹⁴Cで標識化し (¹⁴C-PSF-I, ¹⁴C-PSF-II), 各 60mg/kg をラットに 1 回気管内投与した。気管内投与後は徐々に排泄され, 投与 14~21 日後も排泄が認められたが, 呼気中の 1 日あたりの排泄率は, 投与 24 時間後が最も高く, 約 19%であった。また, 投与後 21 日間の呼気中排泄率は¹⁴C-PSF-I が約 66%, ¹⁴C-PSF-II が約 86%であった⁹⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ホスファチジルコリンを¹⁴Cで標識化し (¹⁴C-コリン標識 PC), ウサギに 1 回気管内投与した。24 時間あたりの肺からのクリアランス速度は, 成熟ウサギ (投与量 90mg/kg) では 43%と早く, 肺胞洗液からの回収率は 10%, 生後 3 日のウサギ (投与量 100mg/kg) では 22%, 肺胞洗液からの回収率は 45%であり, 消失速度は幼若ウサギに比べ, 成熟ウサギの方が早い。したがって, くり返し投与した場合は, それぞれ同じような割合でクリアランスがくり返されると考えられるので, わずかずつ蓄積されることが推察される。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない（現段階では定められていない）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

両親、兄弟等がアレルギー症状の既往のある患者〔患者血清中には抗体は検出されていないが、動物実験（モルモット、マウス）で抗体産生が認められている。〕

<解説>

本剤はウシ肺を原料とし、必須成分として蛋白質をわずかに含んでおり、動物実験（モルモット、マウス）で抗体産生が認められているため設定した。

本剤を投与した患者 208 例について酵素免疫法により抗 PSF 抗体を測定した結果、抗 PSF IgG 抗体は検出されなかった（「IX. 非臨床試験に関する項目-2」参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与に際し、患者の循環動態、心機能を正しく評価し、それらの適切な治療を行う。
- (2) 投与直後の換気条件の設定では、吸気時間を長く（0.7～1.0 秒）、換気回数を低く（30～40 回/分）、ある程度の圧（最大吸気圧 20cmH₂O：呼吸終末圧 5cmH₂O）は必要である。
- (3) 投与後、動脈血酸素分圧が改善された場合は、換気条件の前進はまず吸入酸素濃度を下げた後、圧設定、吸気時間、換気回数を調節する。
- (4) 追加投与は、吸入酸素濃度を 0.4 以下、あるいは平均気道内圧を 7cmH₂O 以下に下げられず、かつ胸部 X 線像にて網状顆粒状陰影が認められる場合とする。なお、原則として追加投与は 1 回とする。
- (5) 呼吸窮迫症候群には生後早期より動脈管を介する左右短絡が存在することが知られており、回復期には短絡量が増加して肺うっ血、心不全をもたらす可能性が高く、本剤の効果を減弱させることがあるので、動脈管開存症の発症を念頭におき、特に、超低出生体重児では、投与後早期から動脈管閉鎖を目的とした治療を行うこと。
- (6) 患者の感染に注意すること。
- (7) 用法・用量どおり正しく使用しても、効果が認められない場合は、別の疾患である可能性が考えられる。

<解説>

- (1)～(3), (5)については、本剤投与前後の管理について臨床経験により得られた情報をもとに設定した⁴⁾。
- (4)については、追加投与は患者の状態に応じて行うことが原則であるが、その際の基準として開発時の成績等を参考に設定した。また、開発時の追加投与例は承認用量（120mg/kg）が投与された RDS269 例中 26 例（9.7%）であり、追加投与回数は全例 1 回のみであったことから「原則として追加投与は 1 回とする。」とした。なお、使用成績調査では RDS に投与された 2,048 例中、追加投与例は 343 例（16.7%）で、追加投与 1 回 335 例、2 回 6 例、3 回 2 例であった。
- (6)については、挿管（人工換気）が長期化すると気道の防御機構が低下し、感染のリスクが高くなると考えられることから設定した。
- (7)については、呼吸窮迫症候群は生後早期には先天肺炎等との鑑別が難しく、これらの患者に対する効果は確認されていないため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 2,409 例中副作用は報告されていない。（再審査終了時）

<解説>

Survanta（アメリカで販売されている肺サーファクタント製剤（液剤））では、生後 48 時間以内に 4 回までの投与が認められており、その「反復投与比較対照試験」において、一過性の徐脈が 11.9%に、酸素飽和度の低下が 9.8%にみられた。また、気管内チューブ逆流、蒼白、血管収縮、低血圧症、気管内チューブ閉塞、高血圧症、低炭酸血症、高炭酸血症、無呼吸が投与症例の 1%以下にみられたが、いずれも投与過程において死亡例は認めおらず、すべての副作用は対症療法で軽快している（「X II. 参考資料」参照）。

（Survanta：AbbVie 社の添付文書（2018 年 11 月）から引用）

<参考>

本剤はウシ肺を原料とし、必須成分として蛋白質をわずかに含んでいるが、本剤を投与した患者 208 例について、酵素免疫法により抗 PSF 抗体を測定した結果、抗 PSF IgG 抗体は検出されなかった¹¹⁾。

ただし、動物実験（モルモット、マウス）で抗体産生が認められている（「IX. 非臨床試験に関する項目-2」参照）¹²⁾。

(2) 重大な副作用と初期症状：

該当しない（現段階では定められていない）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用：

該当しない（現段階では定められていない）

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当しない

（本剤は，低出生体重児，新生児が対象の薬剤である。）

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

該当しない

（本剤は，低出生体重児，新生児が対象の薬剤である。）

11. 小児等への投与

該当しない

（本剤は，低出生体重児，新生児が対象の薬剤である。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 投与経路：

1) 用法・用量の記載に従って調製した液を，26G注射針をつけた注射器又は専用のプラスチック採液針を装着したカテーテルチップシリンジに吸いとり，3～4Frの滅菌細管につないで，気管内挿管チューブを介して気管に注入する。

2) 血管内に投与しない。

(2) 調製方法：

1) カテラン針を用いて生理食塩液4mLを本剤の表面全体に，泡を立てないように静かに振りかけ，直ちに瓶を静かに回転させて，均一に懸濁させる。

2) 本剤を生理食塩液以外の懸濁用液で懸濁すると懸濁不良（粘性が増したり，塊ができる等）となることがある。

(3) 投与時：

- 1) 懸濁液は体温程度に温めて使用する。
- 2) 気道内の羊水，粘液等を吸引除去したのち投与する。

(4) 保存時：

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

(5) その他：

本剤は凍結乾燥製品なので通常は塊となっているが，塊が崩れていても効力に影響はない。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験¹³⁾：

正常ラットに本剤 120mg/kg, 240mg/kg を単回気管内投与したところ、あえぎ、呼吸促迫、自発運動の減少などの症状が観察された¹⁴⁾。正常な機能を有する肺内に懸濁液を投与したことにより換気障害が生じて発現したものと考えられる。よって、一般薬理作用の検討では *in vivo* における投与経路として気管内投与は不適と判断し、これに代わる方法として腹腔内投与、静脈内投与を用いた。

試験項目	動物種	投与経路 (投与量 mg/kg)	実験結果
一般症状 (Irwin 法)	マウス	腹腔内投与 (6, 60, 600)	600mg/kg で自発運動を一過性に軽度抑制。
中枢神経系 発熱体温 (ビール酵母誘発)	Wistar 系 雄性ラット	腹腔内投与 (6, 60, 600)	600mg/kg で一過性に軽度下降させたが、正常体温には影響を及ぼさず、その他の項目にも影響は認められなかった。
呼吸・循環器系 血圧・呼吸 ・心拍数 ・心電図	雌雄雑種犬 (ペントバルビタール麻酔)	静脈内投与 (1, 3, 10, 30)	10mg/kg 以上で軽度一過性に血圧下降、心拍数増加、30mg/kg で一過性に呼吸数の増加がみられた。心電図には影響を及ぼさなかった。
摘出心房標本	Hartley 系雄性 モルモット	マグヌス槽内に添加 (10^{-7} ~ 10^{-4} g/mL)	影響なし
体性神経系 局所麻酔作用	Hartley 系雄性 モルモット	点眼 (0.1, 1%)	影響なし
横隔膜神経筋標本	Wistar 系 雄性ラット	マグヌス槽内に添加 (10^{-7} ~ 10^{-4} g/mL)	影響なし
自律神経系 摘出気管筋標本	Hartley 系雄性 モルモット	マグヌス槽内に添加 (10^{-7} ~ 6×10^{-4} g/mL)	ヒスタミン (10^{-6} g/mL) による収縮を 10^{-4} g/mL で軽度抑制。
摘出回腸	雄性白色 ウサギ	マグヌス槽内に添加 (10^{-7} ~ 10^{-4} g/mL)	10^{-4} g/mL で自動運動の律動収縮高を抑制。
	Hartley 系雄性 モルモット	マグヌス槽内に添加 (10^{-7} ~ 10^{-4} g/mL)	各種アゴニストによる収縮に影響なし。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

気管内投与による毒性徴候は、ラットであえぎ、呼吸促迫、自発運動の減少が認められたが、死亡例は認められなかった。幼若ビーグル犬の気管内投与では、投与直後から呼吸困難、チアノーゼ、鎮静状態などがみられ死亡例が発現した。致死量は 360~720mg/kg (投

与容量 6～12mL/kg) と推定された。死因は正常の肺内に大量の懸濁液を投与したことに起因する呼吸障害によるものと推測された。

最小致死量 : g/kg

動物種	性	経口	腹腔内	気管内
マウス	♂	> 3	> 3	—
	♀	> 3	> 3	—
ラット	♂	> 3 (> 3)	> 3 (> 3)	> 240mg/kg
	♀	> 3 (> 3)	> 3 (> 3)	> 240mg/kg
幼若ビーグル犬	♂	—	—	360～720mg/kg

() : 生後 1 日以内の新生児

(2) 反復投与毒性試験 :

(ラット, イヌ)

Wistar 系雌雄ラットに 96, 240, 600mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与したが, 本剤に起因する毒性は認められなかった。

3 週齢の雌雄ビーグル犬に 30, 60, 90mg/kg を生理食塩液に懸濁して 28 日間気管内投与した。60mg/kg 以上の群に死亡例が認められた。死亡例の組織学的検査所見で, 肺炎, 胸膜炎, 肺膿瘍及び気管支炎などの所見が認められ, 死因は, 正常な肺に異物を連続気管内投与したことによる呼吸不全と二次的な感染が原因と考えられた。生理食塩液のみを投与した対照群でも軽度ではあるものの, 肺炎及び気管支炎が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(本剤は低出生体重児, 新生児が対象の薬剤であるため, 生殖に及ぼす影響についての検討は行っていない)。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 抗原性¹²⁾

動物法	試験法	試験結果
ウサギ	PCA 反応	抗原性は認められなかった。
	PHA 反応	抗原性は認められなかった。
モルモット	全身アナフィラキシー反応	腹腔内又は気管内投与して感作した場合, いずれも低用量 (腹腔内 2mg/body, 気管内 12mg/kg) ではアナフィラキシー反応は認められなかったが, 高用量 (腹腔内 20mg/body, 気管内 120mg/kg) では, いずれもショック症状が認められた。
	PCA 反応	腹腔内又は気管内投与して感作した場合, いずれも低用量 (腹腔内 2mg/body, 気管内 12mg/kg) では抗体は検出されなかったが, 高用量 (腹腔内 20mg/body, 気管内 120mg/kg) では, 抗体産生が認められた。
	シュルツディール反応	腹腔内又は気管内投与して感作した場合, 高用量 (腹腔内 20mg/body, 気管内 120mg/kg) において陽性反応が認められた。
マウス	PCA 反応	Alum 懸濁液とともに腹腔内投与して感作すると IgE 抗体が産生された。
ウシ由来物質*	シュルツディール反応	ウシ由来の物質との間に交差抗原性は認められなかった。

* インシュリン, アプロチニン, トロンビン, トロスチン, パロチン, カゼイン, 牛乳, 牛血清

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 遺伝毒性

DNA 修復試験，復帰変異試験，染色体異常試験及び小核試験を実施した結果，変異原性は認められなかった。

3) がん原性

本剤の組成，変異原性試験の結果及び臨床において長期にわたって使用されることがないことから，癌原性試験は行っていない。

4) 肺に対する障害性に関する検討

ラットに 60, 120, 240mg/kg を 1 回気管内投与したところ，投与翌日に血中酸素飽和度の低下並びに炎症が認められた¹⁴⁾。そこで，30, 60, 120mg/kg を 7 日間連続気管内投与したところ，1 回投与時より炎症はより強く認められたものの，肺機能には変化はみられず，炎症はいずれも回復性がみられ，重篤な障害を生じることはなかった¹⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：生物由来製品，処方箋医薬品^注

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光保存，5℃以下に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

該当しない

(3) 調剤時の留意点について：

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1瓶

7. 容器の材質

ガラスバイアル，ゴム栓，ポリプロピレンキャップ，アルミニウム製巻締めキャップ，遮光紙
+保護ケース+紙箱

8. 同一成分・同効薬

該当なし

9. 国際誕生年月日

1987年10月2日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
サーファクテン気管注入用 120mg	2009年7月1日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01654000
サーファクテン (旧販売名)	1987年10月2日	(62AM) 第1444号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
サーファクテン気管注入用 120mg	2009年9月25日 (変更銘柄名での収載日)
サーファクテン (旧販売名)	1987年11月25日 (2010年6月30日経過措置期間終了)

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日: 1998年3月12日

内容: 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

1987年10月2日～1993年10月1日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
サーファクテン気管注入用 120mg	103708103	2219700G1039	620370801

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 藤原哲郎 他：小児科臨床 1987；40（3）：549-568
- 2) 中村 肇 他：周産期医学 1986；16（10）：1531-1540
- 3) 竹内 豊 他：周産期医学 1986；16（10）：1541-1548
- 4) 小西峯生 他：小児科臨床 1986；39（1）：161-174
- 5) 田辺三菱製薬（株）：PSF（肺サーファクタント）の第 I 相臨床試験（社内資料）
- 6) 嶋田泉司 他：日本小児科学会雑誌 2002；106（9）：1251-1260
- 7) 千田勝一 他：日本小児科学会雑誌 2002；106（9）：1241-1250
- 8) 田辺三菱製薬（株）：サーファクテンの薬効薬理に関わる資料（PSF の活性成分の検討に関する資料）（社内資料）
- 9) 田辺三菱製薬（株）：サーファクテンの薬物動態に関わる資料 1（PSF の体内動態（第 1 報）／¹⁴C-phosphatidylcholine, dipalmitoyl の気管内投与後のラットにおける吸収・分布および排泄）（社内資料）
- 10) 田辺三菱製薬（株）：サーファクテンの薬物動態に関わる資料 2（PSF の体内動態（第 3 報）／¹⁴C-phosphatidylcholine, dipalmitoyl の気管内投与後のラットにおける代謝）（社内資料）
- 11) 川島敏男 他：周産期医学 1987；17（3）：473-476
- 12) 田辺三菱製薬（株）：サーファクテンの抗原性（抜粋）（社内資料）
- 13) 田辺三菱製薬（株）：PSF の一般薬理作用（社内資料）
- 14) 田辺三菱製薬（株）：PSF の気管内投与による肺に対する障害性の検討（1）ラットでの単回投与試験による影響（社内資料）
- 15) 田辺三菱製薬（株）：PSF の気管内投与による肺に対する障害性の検討（2）ラットでの 7 日間連続投与試験による影響（社内資料）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アメリカ, カナダ, イギリス, オランダ, スペイン, ポーランド, ギリシャ, マルタ等で発売されている (2018 年)。

分類	名称	発売年	メーカー名及び発売国	成分又は由来
成分活性調整型	Survanta	1991 年	AbbVie (アメリカ, イギリス等)	牛肺からの抽出脂質にその組成の一部を添加して成分調整

なお, Survanta は米国のアボット社に本剤の製造に関して技術の提供を行い, それに基づき, 1991 年に米国で承認された。

本邦における効能・効果, 用法・用量は以下のとおりであり, 外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

呼吸窮迫症候群

【用法・用量】

生理食塩液 (120mg/4mL) によく懸濁して, 120mg/kg を気管内に注入する。全肺野に液をゆきわたらせるため, 4~5 回に分け, 1 回ごとに体位変換する。1 回ごとの注入にあたって, 100%酸素でバギングしながら, 経皮酸素分圧をモニターし, 80mmHg 以上にあることを確認する。初回投与の時期は, 生後 8 時間以内が望ましい。

追加投与は, 患者の症状に応じて決定する。用量は 60~120mg/kg とする。

米国での発売状況

国名	米国
販売名	SURVANTA- beractant suspension
会社名	AbbVie Inc.
承認年月	1991 年 7 月
剤形	気管内注入用懸濁剤
効能・効果	<p>本剤は, 未熟児での呼吸窮迫症候群 (RDS, 肺硝子膜症) の予防と治療 (「救急」) に適応される。本剤は, RDS の発症率, RDS による死亡率, およびエアリーク合併症の発生を有意に軽減する。</p> <p>予防 出生時体重が 1250 g 未満またはサーファクタント欠乏のエビデンスを持つ未熟児では, 本剤をできるだけ早期に (出生 15 分以内) 投与すること。</p> <p>救急 X 線で確認された RDS を持ち, 人工換気を必要としている未熟児の治療にはできるだけ早期に (できれば出生 8 時間までに) 投与すること。</p>
用法・用量	<p>気管内投与のみに使用。</p> <p>本剤は, 気管内挿管, ベンチレーター管理, および未熟児の一般的ケアの経験を持つ臨床医によってまたはその監督下で投与すること。</p> <p>本剤投与の数分以内に酸素状態の顕著な改善が発生する可能性があるため, 頻繁かつ注意深い臨床観察ならびに全身酸素飽和のモニタリングは, 高酸素症を避けるために欠かせない。</p> <p>本剤の使用前に, 用量および投与法を記載した視聴覚教材の検討を推奨する。</p> <p>本剤の各用量は出生時体重 1kg あたり 100mg のリン脂質 (4mL/kg) である。本剤の出生時体重範囲ごとの総投与量を表に示す。</p>

用法・用量	-----		-----	
	体重(g)	総投与量(mL)	体重(g)	総投与量(mL)
	600-650	2.6	1301-1350	5.4
	651-700	2.8	1351-1400	5.6
	701-750	3.0	1401-1450	5.8
	751-800	3.2	1451-1500	6.0
	801-850	3.4	1501-1550	6.2
	851-900	3.6	1551-1600	6.4
	901-950	3.8	1601-1650	6.6
	951-1000	4.0	1651-1700	6.8
	1001-1050	4.2	1701-1750	7.0
	1051-1100	4.4	1751-1800	7.2
	1101-1150	4.6	1801-1850	7.4
	1151-1200	4.8	1851-1900	7.6
	1201-1250	5.0	1901-1950	7.8
	1251-1300	5.2	1951-2000	8.0

	本剤の4回の用量は出生48時間に投与すること。用量は、6時間間隔以上よりも頻繁に与えないこと。			

DailyMed〔Survanta (AbbVie Inc.), 2018年11月改訂(https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7ef9e3a5-fc39-4ae1-0dad-6b47a1684635) 2018年12月13日アクセス〕より

英国での発売状況

国名	英国
販売名	Survanta 25mg/ml suspension
会社名	AbbVie Ltd.
承認年月	1998年10月
剤形	滅菌気管内注入用懸濁剤
効能・効果	本剤は、出生体重700g以上で、気管挿管と人工換気を受けている未熟児における呼吸窮迫症候群(RDS, 肺硝子膜症)の治療に適応される。 本剤は、RDS発症リスクのある妊娠期間32週未満の未熟児の予防的治療にも適応である。
用法・用量	小児 4mL/kgを超えない用量で出生時体重1kgあたり100mgのリン脂質。 治療：本剤はRDSの経過初期(できれば出生8時間未満)に投与すること。臨床経過に応じて、少なくとも6時間の間隔で48時間以内に4回までの反復投与をしてもよい。 予防：本剤の初回投与は、出生後できるだけ早期に(できれば15分以内)行うこと。臨床経過に応じて、少なくとも6時間の間隔で48時間以内に4回までの反復投与をしてもよい。 投与方法 本剤は、5Frカテーテルを用いて気管内投与(気管内チューブを介して薬剤を肺内に導くこと)によって投与すること。カテーテルの先端は気管内チューブの末端に置くこと。乳児は本剤の投与についてのみ気管挿管すべきではない。 本剤は、投与前に室温まで温めること。 人工換気を受けている乳児への本剤の投与前に、呼吸数を60/分にする(吸気時間0.5秒、吸入酸素濃度1.0、この時点で呼吸圧変更は必要ない)。 本剤を肺全体に分布させるために、各用量を少量ずつに分ける。各用量の2分割または4分割を投与する。各分割用量については、以下に示すような異なった体位で乳児に投与する。各体位間で、乳児は30秒間の換気を受けること。

X II. 参考資料

<p>用法・用量</p>	<p><u>4分割用量</u>で推奨される体位： 頭を下げて右側臥位（頭と体が約 15 度の角度で下方に傾斜） 頭を下げて左側臥位（頭と体が約 15 度の角度で下方に傾斜） 頭を上げて右側臥位（頭と体が約 15 度の角度で上方に傾斜） 頭を上げて左側臥位（頭と体が約 15 度の角度で上方に傾斜） 各 4 分割用量の投与の際は、換気装置を外し、カテーテルより投与したのち再び換気装置に接続する。各投与の間に 30 秒間喚起を行う。</p> <p><u>2分割用量</u>で推奨される体位： ・ 乳児は仰臥位で、頭と体は約 45 度右向きに ・ 乳児は仰臥位で、頭と体は約 45 度左向きに</p> <p>本剤の 2 分割用量を投与する場合、2 つの選択投与方法がある： 換気装置を外しての注入 気管内チューブを換気装置から外して各 2 分割用量を投与し、カテーテルを挿入し、2 分割用量を投与する。2 分割用量の投与間には、換気装置を 30 秒間再装着する。 別の方法として、換気装置（吸気口コネクタを通して）を外さずに注入 最初の 2 分割用量は、換気装置を外さずに吸気口コネクタからカテーテルを挿入して投与する。2 分割用量の投与間には少なくとも 30 秒を置き、その間にカテーテルを気管内チューブから引っ込めるが、コネクタからは外さないこと。その後、カテーテルは気管内チューブに再挿入し、2 回目の 2 分割用量を投与する。その後、カテーテルを完全に引き出す。</p> <p>成人の用量 非該当 高齢者の用量 非該当</p>
--------------	---

eMC [Survanta 25mg/ml suspension (AbbVie Ltd.), 2015 年 10 月改訂 <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/834>> 2018 年 12 月 13 日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

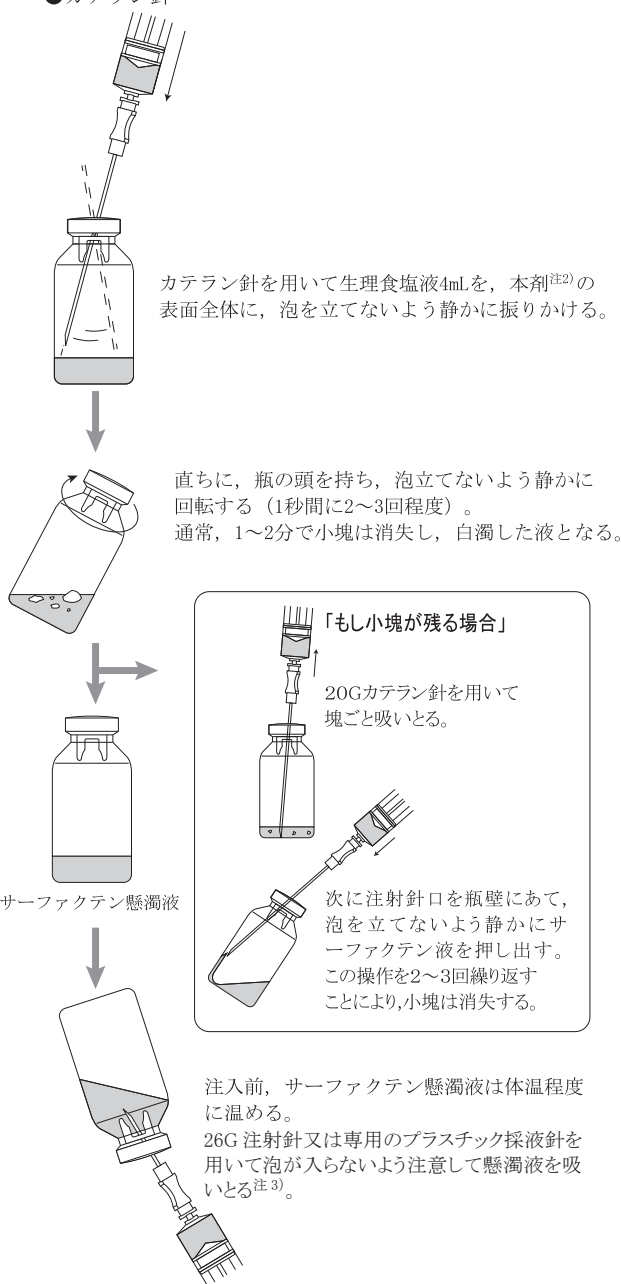
その他の関連資料

(1) 懸濁液調製法

サーファクテンは界面活性剤であり、その性質上極めて泡立ちやすい。操作中泡立てないように十分注意する。

〈調製に必要なもの〉

- サーファクテン気管注入用120mg (1瓶中, 有効成分120mg含有, 投与量120mg/kg)
- 生理食塩液 (4mL/1瓶) 注1)
- 5～10mLのディスポーザブル注射筒
- カテラン針



注1) 「用法・用量」で定められている生理食塩液でよく懸濁すること。本剤を生理食塩液以外の懸濁用液で懸濁すると懸濁不良 (粘性が増したり、塊ができる等) となることがある。

注2) 本剤は凍結乾燥製品なので通常は塊となっているが、塊が崩れていても効力に影響はない。

注3) 懸濁後はできるだけ速やかに使用する。一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しない。(本剤は保存剤を含有していないため。)

(2) 補充療法

注入前の注意

- 児の状態，特に血圧，心拍数， $TcPO_2$ を正確に把握しておく。
- 気道内の分泌物は，あらかじめ除去しておく。

注入法

- 注入操作は，肺胞全体にいきわたるよう体位を変えながら4～5回に分注する。
- 注入後は，圧を十分にかける(注入前の圧より $5cmH_2O$ 程度高く)。
- 注入操作のすべては5分程度を目安に行う。

注入後の注意

- 動脈血酸素分圧 $60\sim 80cmH_2O$ ，二酸化炭素分圧 $50cmH_2O$ 以下を目安に酸素濃度と圧の調節をする。
- 標準的な設定
 吸気時間 0.7～1秒
 最大吸気圧 $20cmH_2O$
 換気回数 30～40回/分
 呼吸終末圧 4～ $5cmH_2O$
- 経過が順調であれば，ふつう酸素濃度を優先して下げる。
- 酸素濃度が40%程度に下がれば，吸気時間，換気回数，圧の設定を調整していく。
- 注入した液が吸収されるまでの1～3時間は，ある程度の吸気圧が必要である。

