

## 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 2008 に準拠して作成

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

ウロミテキサン<sup>®</sup>注100mgウロミテキサン<sup>®</sup>注400mgUromitexan<sup>®</sup>

剤形	注射液
製剤の規制区分	処方せん医薬品 <sup>注1)</sup> 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	ウロミテキサン注100mg：1管（1 mL）中 メスナ 100 mg ウロミテキサン注400mg：1管（4 mL）中 メスナ 400 mg
一般名	和名：メスナ 洋名：Mesna
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：1994年10月5日 薬価基準収載年月日：1994年12月2日 発売年月日：1994年12月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携先：ドイツ バクスター社 製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.shionogi.co.jp/med/">http://www.shionogi.co.jp/med/</a>

本 IF は 2009 年 6 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

## 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

## 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。
- ② IF 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】

- ① IF 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。
- ② IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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もあり、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、今後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。

(2008 年 9 月)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>24</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	24
2. 製品の治療学的、製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	24
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	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. 販売名.....	3	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. 一般名.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	24
3. 構造式又は示性式.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	24
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用.....	25
5. 化学名（命名法）.....	3	8. 副作用.....	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	29
7. CAS登録番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	29
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 小児等への投与.....	29
1. 物理化学的性質.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	13. 過量投与.....	30
3. 有効成分の確認試験法.....	6	14. 適用上の注意.....	30
4. 有効成分の定量法.....	6	15. その他の注意.....	31
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	16. その他.....	31
1. 剤形.....	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>32</b>
2. 製剤の組成.....	7	1. 薬理試験.....	32
3. 注射剤の調製法.....	7	2. 毒性試験.....	33
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>35</b>
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	1. 規制区分.....	35
6. 溶解後の安定性.....	9	2. 有効期間又は使用期限.....	35
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	3. 貯法・保存条件.....	35
8. 生物学的試験法.....	10	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	10	5. 承認条件等.....	35
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	10	6. 包装.....	35
11. 力価.....	10	7. 容器の材質.....	35
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	8. 同一成分・同効薬.....	35
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	10	9. 国際誕生年月日.....	35
14. その他.....	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	36
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>	11. 薬価基準収載年月日.....	36
1. 効能又は効果.....	11	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.....	36
2. 用法及び用量.....	11	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	36
3. 臨床成績.....	11	14. 再審査期間.....	36
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>14</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	14	16. 各種コード.....	36
2. 薬理作用.....	14	17. 保険給付上の注意.....	37
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>17</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>38</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	17	1. 引用文献.....	38
2. 薬物速度論的パラメータ.....	19	2. その他の参考文献.....	39
3. 吸収.....	19	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>39</b>
4. 分布.....	20	1. 主な外国での発売状況.....	39
5. 代謝.....	22	2. 海外における臨床支援情報.....	41
6. 排泄.....	23	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>41</b>
7. 透析等による除去率.....	23	その他の関連資料.....	41

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ウロミテキサンは、アスタ・メディカ社（現ドイツ バクスター社）研究所において開発されたメスナを有効成分とする注射剤で、オキサザホスフォリン系薬剤（イホスファミド、シクロホスファミド）投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害等）の発現抑制に用いる薬剤である。

泌尿器系障害はイホスファミドの主たる投与制限因子であり、また造血幹細胞移植の前治療にシクロホスファミドを大量投与した場合にも発現頻度が高くなることが知られている。発現の要因としてイホスファミド及びシクロホスファミドの代謝物であるアクロレイン等が尿中に排泄される際に尿路粘膜を障害するものとされている。この泌尿器系障害の予防策としては、大量の水分補給、炭酸水素ナトリウム投与による尿のアルカリ化、膀胱カテーテルの留置等が行われてきたが、効果が不十分であり、また、手技も煩雑であるため、的確な予防法の出現が待たれていた。

1977年以降アスタ・メディカ社（現ドイツ バクスター社）研究所はイホスファミドの泌尿器系障害を防止する各種化合物の研究を行ってきた。その過程でメスナが組織内移行が少なく急速に腎臓を通して排泄され、尿中にてオキサザホスフォリン系薬剤の尿路障害性代謝物と結合して無障害化することにより、泌尿器系障害を防止することを発見し、製品化に成功した。

国内における開発は塩野義製薬が行い、イホスファミド投与に伴う泌尿器系障害（出血性膀胱炎、排尿障害等）の発現抑制における有用性が認められ、1994年10月に原薬の輸入承認及び製剤の製造承認を得た。

「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」については、1993年9月に日本血液学会、日本臨床血液学会及び日本骨髓移植研究会（現 日本造血幹細胞移植学会）から厚生大臣（現 厚生労働大臣）に要望書が提出されたことから、1995年4月1日に希少疾病医薬品の指定を受けた後、開発を開始し、その有用性が認められ、2003年10月に追加承認された。

1995年1月1日から1177例の使用成績調査を実施し、2000年12月27日に再審査申請を行った結果、2003年11月26日に薬事法第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。

2005年2月14日、イホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現抑制に本剤を投与する場合の1日最大投与量に関する用法・用量及び小児への適応が追加承認された。

これは、抗がん剤併用療法に関する検討会において報告されたイホスファミドの「抗がん剤報告書」に基づく「悪性骨・軟部腫瘍」、「小児悪性固形腫瘍」の適応拡大により、イホスファミドの投与量が従来の投与量より増加する可能性があるため、本剤の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よう設定されたものである。

### 2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) 抗悪性腫瘍剤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）の発現を抑制する。〔ヒト、ラット〕  
(11～12, 15～16頁)

(2) 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、急性白血病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。（26 ～ 28 頁）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ウロミテキサン<sup>®</sup>注100mg

ウロミテキサン<sup>®</sup>注400mg

(2) 洋名

Uromitexan<sup>®</sup>

(3) 名称の由来

アスタ・メディカ社（現ドイツ バクスター社）の国際的な販売名に合わせた。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メスナ（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Mesna（JAN, INN）

(3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式

$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

### 4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_2\text{H}_5\text{NaO}_3\text{S}_2$

分子量：164.18

### 5. 化学名（命名法）

Sodium 2-mercaptoethanesulfonate（IUPAC）

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：S-7878

### 7. CAS登録番号

19767-45-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1992）

##### (1) 外観・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においがある。  
水酸化ナトリウム試液に溶ける。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
水	1.1	溶けやすい
メタノール	23.8	やや溶けやすい
エタノール (95)	92.6	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	442.5	溶けにくい
アセトニトリル	> 10000	ほとんど溶けない
アセトン	> 10000	ほとんど溶けない
酢酸エチル	> 10000	ほとんど溶けない
クロロホルム	> 10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	> 10000	ほとんど溶けない
ヘキサン	> 10000	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

40%RH では吸湿せず、75%RH で強い吸湿性（48 時間放置後の吸湿量：10 ～ 20%）を示した。臨界相対湿度は約 78%RH である。

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

明確な融点は示さない。

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 9.28$ （チオール基）

##### (6) 分配係数

有機溶媒（クロロホルム，酢酸エチル及び 1-オクタノール）と水（pH 3 ～ pH 11）との 2 相間の平衡状態における分配比は下表のとおりで水層に分配しやすい。

表Ⅲ-2 メスナの分配比（25℃，有機層/水層）

緩衝液の pH	クロロホルム	酢酸エチル	1-オクタノール
3	0.018	0.023	0.149
5	0.037	0.037	0.000
7	0.047	0.035	0.000
9	0.057	0.040	0.581
11	0.107	0.115	0.788

(7) その他の主な示性値

pH : 4.0 ~ 6.0 (10%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験及び長期保存試験

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

(3ロットの成績)

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	40℃・密栓・遮光	6ヵ月	褐色ガラス瓶	変化なし*
	60℃・密栓・遮光	3ヵ月	褐色ガラス瓶	変化なし*
	直射日光下	40日	透明ガラス瓶	変化なし*
	25℃・密栓・1万lx	40日	透明ガラス瓶	変化なし*
	25℃, 75%RH・遮光	3週間	シャーレ (開放)	吸湿, クリーム状に変化, 含量は53 ~ 67%に低下
40℃, 75%RH・遮光	3週間	シャーレ (開放)	吸湿, 外観変化なし, 含量は35 ~ 58%に低下	
	100 mg/mL 水溶液 室温・散光	48時間	透明ガラス瓶	変化なし**
長期保存試験	室温・密栓・散光	36ヵ月	透明ガラス瓶	変化なし*

\* : 性状, 確認試験, pH, 溶状, ジメスナ (%), 乾燥減量, 含量 (銀塩生成滴定法) 等において初期値に比し変化がなかった。

\*\* : 外観, pH, 含量 (銀塩生成滴定法), 分解物等において初期値に比し変化がなかった。

奥田秀毅ほか : 塩野義製薬製造本部部内報告 (1992)

(2) 溶液状態での安定性

表Ⅲ-4 溶液状態での有効成分の安定性

(3ロットの成績)

試験区分	保存条件	保存期間	保存状態	結果
苛酷試験	水溶液* 7 ~ 35℃・密栓・散光	0, 24, 48時間	透明ガラス瓶	変化なし**
	0.1 mol/L 塩酸試液溶液 7 ~ 35℃・密栓・散光	0, 24, 48時間	透明ガラス瓶	変化なし**
	希水酸化ナトリウム試液溶液 7 ~ 35℃・密栓・散光	0, 24, 48時間	透明ガラス瓶	変化なし**

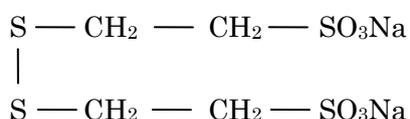
\* : 100 mg/mL の濃度である。

\*\* : 外観, pH, 含量 (銀塩生成滴定法), 分解物等において初期値に比し変化がなかった。

奥田秀毅ほか : 塩野義製薬製造本部部内報告 (1992)

(3) 強制分解による生成物

40℃, 75%RH・遮光の条件下に3週間保存して生成した分解物は, メスナの酸化二量体であるジメスナであった。



### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) ニトロプルシドナトリウム試液による呈色反応
- (2) 赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）
- (3) ナトリウム塩の定性反応

### 4. 有効成分の定量法

沈殿滴定（指示薬：ブロムクレゾールパープル試液）により定量する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

表IV-1 組成・性状

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(1 mL)中 メスナ 100 mg	1管(4 mL)中 メスナ 400 mg
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
性状・剤形	無色澄明の液で, 特異なおいがある。 (注射剤)	無色澄明の液で, 特異なおいがある。 (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
容器中の特殊な気体の有無 及び種類	窒素	窒素

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表IV-1 組成・性状」参照

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

#### (3) 電解質の濃度

該当しない

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

ウロミテキサン注 400 mg

### (1) 苛酷試験

#### 1) 40℃・遮光

**表IV-2 製剤の安定性 (40℃・遮光)**

(3 ロットの平均値)

測定項目	試験開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	無色澄明の液体, 特異臭がある	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.49	7.50	7.50	7.49
含量 (%) *	100	100.1	100.3	99.8

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示, 測定法 ; HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー)

奥田秀毅ほか : 塩野義製薬製造本部部内報告 (1992)

#### 2) 60℃・遮光

**表IV-3 製剤の安定性 (60℃・遮光)**

(3 ロットの平均値)

測定項目	試験開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	無色澄明の液体, 特異臭がある	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.49	7.49	7.50	7.49
含量 (%) *	100	98.8	100.3	100.5

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示, 測定法 ; HPLC

奥田秀毅ほか : 塩野義製薬製造本部部内報告 (1992)

#### 3) 25℃・白色光 1 万 lx

**表IV-4 製剤の安定性 (25℃・白色光 1 万 lx)**

(3 ロットの平均値)

測定項目	試験開始時	10 日	20 日	40 日
性状	無色澄明の液体, 特異臭がある	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.49	7.50	7.49	7.49
含量 (%) *	100	100.0	100.0	98.8

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示, 測定法 ; HPLC

奥田秀毅ほか : 塩野義製薬製造本部部内報告 (1992)

### (2) 長期保存試験

室温・散光保存

**表IV-5 製剤の安定性 (室温・散光保存)**

(3 ロットの平均値)

測定項目	試験開始時	24 ヶ月	30 ヶ月	36 ヶ月
性状	無色澄明の液体, 特異臭がある	変化なし	変化なし	変化なし
pH	7.49	7.50	7.51	7.50
含量 (%) *	100	99.9	99.7	99.6

\* : 初期値に対する残存率 (%) で表示, 測定法 ; HPLC

奥田秀毅ほか : 塩野義製薬製造本部部内報告 (1992)

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

### (1) 配合変化試験

表Ⅳ-6 配合変化試験

分類	商品名	会社名	混合量*	pH	外観変化				pH				含量** (%)			
					混合時	1時間	6時間	24時間	混合時	1時間	6時間	24時間	混合時	1時間	6時間	24時間
抗悪性腫瘍剤	注射用イホマイド1g ※	塩野義	1 g/25 mL	6.46	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.61	7.61	7.52	7.27	100.1	101.0	99.4	97.1
			2 g/25 mL	6.11	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.60	7.56	7.39	6.94	100.3	101.3	98.7	97.2
	注射用エンドキサン100mg	塩野義	100 mg /5 mL	5.03	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.42	7.43	7.42	7.35	99.9	99.7	98.6	94.1
	注射用フィルデシン1mg	塩野義	1 mg /5 mL	5.04	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.46	7.46	7.46	7.46	100.2	99.3	98.3	94.9
	オンコビン注射用1mg	日本化薬	1 mg /10 mL	4.67	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.48	7.50	7.52	7.50	99.7	99.1	99.0	96.1
	エクザール注射用10mg	日本化薬	10 mg /10 mL	4.34	無色 微濁	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.36	7.37	7.40	7.38	99.4	97.7	97.9	95.0
	ラステット注100mg/5mL	日本化薬	100 mg /250 mL	3.81	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	4.38	4.39	4.39	4.40	99.8	101.2	99.1	96.9
	アドリアシン注用10	協和キリン	10 mg /10 mL	5.68	赤色 澄明	赤色 澄明	赤色 澄明	微濁	7.48	7.49	7.50	7.49	100.2	99.2	99.2	95.7
	ブレオ注射用15mg	日本化薬	15 mg /15 mL	5.34	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.43	7.42	7.43	7.40	99.4	100.8	99.0	100.3
生理食塩液	大塚生食注	大塚工場—大塚製薬	50 mL	6.20	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.47	7.46	7.46	7.47	101.0	100.7	99.8	97.1
ブドウ糖注射液	大塚糖液5%	大塚工場—大塚製薬	50 mL	4.74	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.61	7.60	7.59	7.58	100.8	100.4	98.7	98.7
輸液用電解質液	ソリタ・T3号輸液	味の素製薬	50 mL	5.16	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	6.89	6.87	6.87	6.86	100.3	100.2	98.4	95.3
乳酸リンゲル液	ハルトマン液 pH: 8 - 「HD」	ニプロファーマ	850 mL	8.06	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.94	7.92	7.92	7.92	99.3	100.6	99.5	95.8
血漿増量・体外循環灌流液	低分子デキストランL注	大塚工場—大塚製薬	50 mL	5.45	無色 澄明	変化 なし	変化 なし	変化 なし	7.17	7.16	7.15	7.13	100.7	100.2	99.3	96.8

\* : ウロミテキサン注 400 mg/4 mL に上記注射液を混合した。

\*\* : 表示量に対する残存率 (%) で表示

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部内報告（1992）

薬剤の商品名，会社名は2012年12月時点での各社添付文書を参考とした。

使用に際しては各社最新の添付文書情報を確認すること。

※：併用注意

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目（一部抜粋）

### 7. 相互作用

(2) 併用注意とその理由		
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

## (2) pH 変動試験

本剤は pH 変動試験で外観変化がみられなかったことにより、配合後の pH が約 1 ～ 9 の範囲で沈殿生成、結晶析出等の変化は起こらないと考えられる。

表IV-7 pH 変動試験

規格 pH 域	試料 pH	1/10 mol/L HCl (A) mL 1/10 mol/L NaOH (B) mL	最終 pH	移動指数	変化所見
7.0 ～ 8.0	7.52	(A) 10 mL	1.23	6.29	—
		(B) 10 mL	9.16	1.64	—

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（1992）

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ニトロプルシドナトリウム試液による呈色反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

沈殿滴定（指示薬：ブロムクレゾールパープル試液）により定量する。

## 11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

メスナの酸化二量体であるジメスナをわずかに認める。

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 用法及び用量

#### 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。

### 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) 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2 g/m<sup>2</sup>（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（400 mg/m<sup>2</sup>）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2 L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（Wilcoxon順位和検定，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（Wilcoxon順位和検定， $p = 0.0008$ ）。

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（ $p < 0.0001$ ）<sup>1)</sup>。

表V-1 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）			有用度*（%）	検定結果 <sup>注</sup>
		有用	どちらともいえない	有用でない		
メスナ	45	36	5	4	80.0（36/45）	$z = -4.679$ $p < 0.0001$
プラセボ	46	16	5	25	34.8（16/46）	

注：Wilcoxon順位和検定

\*：有用度＝有用例数/有用性評価対象例数×100

Fukuoka, M. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1991, 117, 473

（承認審査資料）

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」の症例は57例，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% [95%信頼区間：84.1-98.2%]）であった。この成績は，従来報告<sup>38)</sup>されているメスナ非併用時の泌尿器系障害(出血性膀胱炎)の非発現率約70%に比べて有意に高かった。

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

イホスファミド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

本試験の用法・用量はドイツでの承認用法・用量を参考にし，本邦においてもイホスファミドの標準投与量（2g）の20%に相当する400mgをメスナの標準1回投与量と設定した。健康成人2～4例に対して本剤200mg\*，400mg，800mgを単回投与した結果，副作用症状及び臨床検査値の異常は認められなかった。

また，健康成人4例に対して本剤400mg，800mgを4時間間隔で1日3回，連続3日間，計9回連続投与した結果，1200mg/日群の1例において，第1日目の第2回投与時に薬液の血管外漏出による刺激痛及び腫脹が認められたが，一過性であり，局所壊死を疑わせる所見はなかった。その他の症例においては副作用症状や臨床検査値異常は認められなかった<sup>2)</sup>。

\*：承認外用法・用量（11頁「2. 用法及び用量」の項参照）

木畑正義ほか（国立療養所南岡山病院内科）：社内資料（第I相臨床試験，1992）

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

### (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

該当資料なし

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 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）

#### 使用成績調査

イホスファミド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

#### ① 収集症例

1995年1月1日から1997年12月31日の3年間にわたり使用成績調査を実施した結果、236施設から1177例を収集した。

#### ② 安全性

使用成績調査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（111件）に発現し、副作用発現率は5.99%（63例/1051例）であり、承認時における0.8%（2例/237例）より有意に高かった（ $p = 0.0032$ ）<sup>#</sup>。この原因は市販後に副作用発現率が上昇したのではなく、使用成績調査と承認時で、副作用と本剤との因果関係の判定基準が異なっていたためと考えられた。実際、判定基準を揃えるために使用成績調査から副作用として集計していた判定基準：因果関係「可能性小」及び「不明」の副作用を除いて集計した結果、副作用発現率は1.81%（19例/1051例）となり、承認時における0.8%（2例/237例）と比べて有意差は認められなかった（ $p = 0.2898$ ）<sup>#</sup>。

主な副作用の種類は、ALT（GPT）上昇，白血球減少（症）の各13例（1.24%），肝機能異常，AST（GOT）上昇の各11例（1.05%），悪心8例（0.76%），嘔吐，ビリルビン値上昇の各7例（0.67%）であった。

27頁「表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況」参照

#### ③ 臨床効果

使用成績調査における安全性評価対象例1051例から有効性評価対象外症例の132例を除いた919例について検討した。

使用成績調査における泌尿器系障害発現率は9.5%（87例/919例）であり、承認時の16.5%（35例/212例）に比べて有意に低かった（ $p = 0.0058$ ）<sup>#</sup>。

<sup>#</sup>： $\chi^2$ 検定

### 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

ジメスナ, *N*-アセチルシステイン等のチオール化合物

### 2. 薬理作用

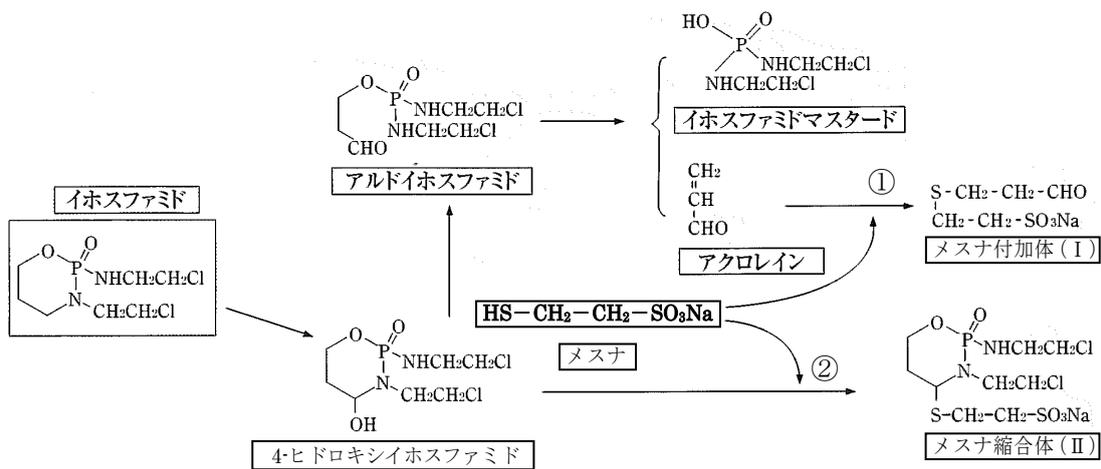
#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位

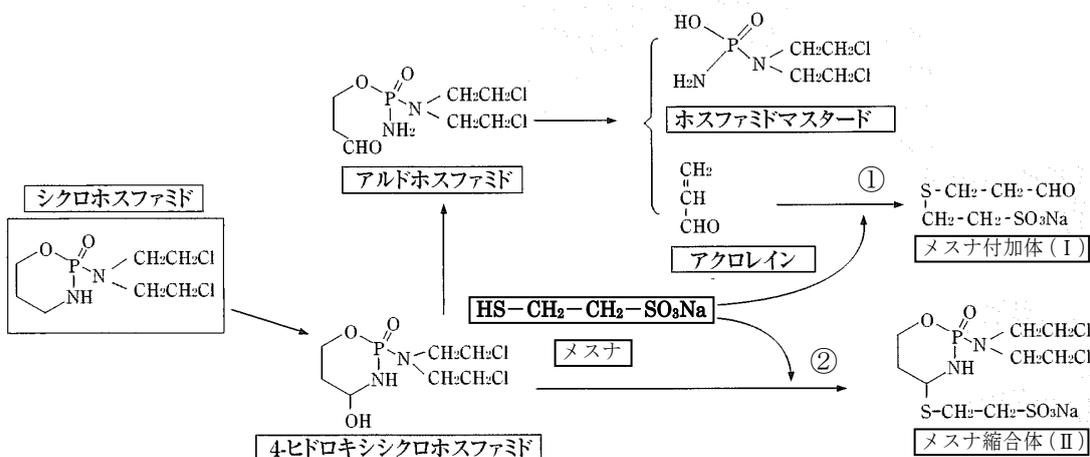
尿路（主に膀胱）

##### 2) 作用機序

ラット（SD系）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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。



図VI-1 イホスファミドの代謝分解経路とメスナによる解毒機構



図VI-2 シクロホスファミドの代謝分解経路とメスナによる解毒機構

- 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〔Ⅰ〕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〔Ⅱ〕を形成することにより、アクロレイン生成が抑制される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) イホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果 (ラット)

イホスファミド 100 mg/kg 投与で誘発されるラット (SD 系) 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、10 mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75 mg/kg 以上の各投与群で 8 例中 8 例に抑制が認められた<sup>3)</sup>。

表VI-1 ラットのイホスファミド誘発膀胱障害に対するメスナの効果

処置	動物数 (n)	膀胱障害 スコア <sup>注1</sup> 平均値 (膀胱障害例数/動物数)	膀胱湿重量 (mg) <sup>注2</sup>
対照群 (無処置)	6	0 (0/6)	113.3 ± 15.0
対照群 (イホスファミド単独 100 mg/kg)	8	2.3 (8/8)	248.3 ± 23.8
メスナ同時投与			
10 mg/kg	8	1.2 (6/8)	223.5 ± 82.7
20 mg/kg	8	0.5 (4/8)	165.4 ± 48.3*
30 mg/kg	8	0.1 (1/8)	147.9 ± 24.7*
50 mg/kg	8	0.1 (1/8)	126.0 ± 11.0*
75 mg/kg	8	0 (0/8)	116.1 ± 13.3*
100 mg/kg	8	0 (0/8)	120.0 ± 10.7*

注1 : 0 ; 所見なし

0.5 ; 膀胱壁の水腫

1 ; 水腫が強く、粘膜表面に点状出血

2 ; 水腫が強く、粘膜表面の約 25% に出血又は変色

3 ; 水腫が強く、粘膜表面の約 25 ~ 50% に出血又は変色

4 ; 水腫が強く、粘膜表面の約 50% 以上に出血又は変色

注2 : mean ± S.D.

\* : p < 0.05 (イホスファミド単独 100 mg/kg 群との比較, Student's t 検定)

2) シクロホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果（ラット）

シクロホスファミド 100 mg/kg 投与で誘発されるラット（SD 系）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、10 mg/kg 投与で効果があらわれ始め、75 mg/kg 以上の各投与群で 8 例中 8 例に抑制が認められた<sup>6)</sup>。

表VI-2 ラットのシクロホスファミド誘発膀胱障害に対するメスナの効果

処置	動物数 (n)	膀胱障害 スコア <sup>注1</sup> 平均値 (膀胱障害例数/動物数)	膀胱湿重量 (mg) <sup>注2</sup>
対照群（無処置）	8	0 <sup>*2</sup> (0/8)	91.9 ± 11.2 <sup>*2</sup>
対照群 （シクロホスファミド単独 100 mg/kg）	8	1.9 (8/8)	205.5 ± 12.7
メスナ同時投与			
10 mg/kg	8	1.0 (8/8)	127.8 ± 19.0 <sup>*2</sup>
20 mg/kg	8	0.6 <sup>*1</sup> (7/8)	110.4 ± 13.0 <sup>*2</sup>
30 mg/kg	8	0.4 <sup>*1</sup> (4/8)	111.4 ± 10.4 <sup>*2</sup>
50 mg/kg	8	0.1 <sup>*2</sup> (1/8)	96.6 ± 12.0 <sup>*2</sup>
75 mg/kg	8	0.0 <sup>*2</sup> (0/8)	98.4 ± 8.6 <sup>*2</sup>
100 mg/kg	8	0.0 <sup>*2</sup> (0/8)	94.1 ± 8.8 <sup>*2</sup>

注1：0；異常所見なし

0.5；膀胱壁の水腫

1；水腫が強く、粘膜表面に点状出血

2；水腫が強く、粘膜表面の約 25%に出血又は変色

3；水腫が強く、粘膜表面の約 25～50%に出血又は変色

4；水腫が強く、粘膜表面の約 50%以上に出血又は変色

Kruskal-Wallis の H 検定後、群間に有意差が認められた場合は Steel-Dwass 法を用いて検定

注2：mean ± S.D.

Barlett 法による等分散検定後、等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は

Tukey 法を用いて検定。等分散でない場合には Kruskal-Wallis の H 検定後、群間に有意差が認められた場合は Steel-Dwass 法を用いて検定

\*1：p < 0.05, \*2：p < 0.01（シクロホスファミド単独 100 mg/kg 群との比較）

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*, ラット等）

ラット（Wistar 系）の吉田肉腫、マウス（DS 系）の Ehrlich 癌、Sarcoma 180 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<sup>7,8)</sup>。

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*, マウス）

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<sup>9)</sup>。

(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

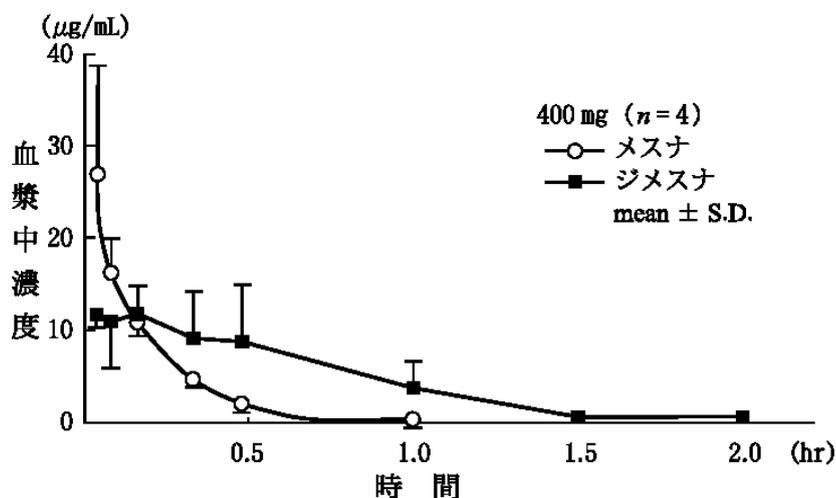
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健康成人男性 4 例に 400 mg を単回静脈内投与した場合、比色法により測定した血漿中メスナは 1 相性で速やかに消失し、投与 1 時間以降ではほぼ定量限界 (1  $\mu\text{g/mL}$ ) 以下になった。一方、メスナの酸化二量体であるジメスナは、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 (2  $\mu\text{g/mL}$ ) 以下となった<sup>10)</sup>。



図VII-1 単回静脈内投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表VII-1 メスナ 400 mg 単回静脈内投与時の血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) (健康成人)

投与後時間	2分	5分	10分	20分	30分	1時間	1.5時間	2時間
メスナ	26.9 ± 11.9	16.1 ± 3.7	10.8 ± 1.5	4.8 ± 0.9	2.2 ± 1.0	0.5 ± 1.0	N.D.	N.D.
ジメスナ	11.9 ± 1.4	11.0 ± 5.2	11.8 ± 3.9	9.1 ± 5.1	8.8 ± 6.1	3.9 ± 2.9	N.D.	N.D.

(測定法: 比色定量法) (mean  $\pm$  S.D.) ( $n = 4$ )

N.D.: 定量限界以下

メスナの消失半減期は約 10 分と短く、これは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<sup>11)</sup>。

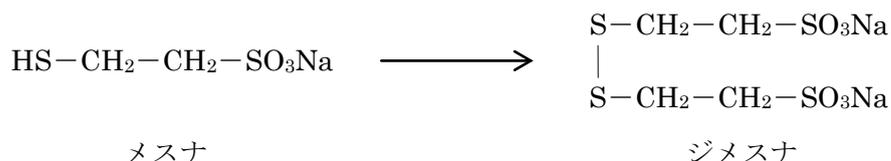
表VII-2 メスナ 400 mg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (mg)	$n$	AUC <sub>0-2</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (min)	V (L)	CL (mL/min)
400	4	5.01 $\pm$ 0.21	12.3 $\pm$ 6.8	18.7 $\pm$ 11.3	1194 $\pm$ 267

V: 分布容積 CL: トータルクリアランス

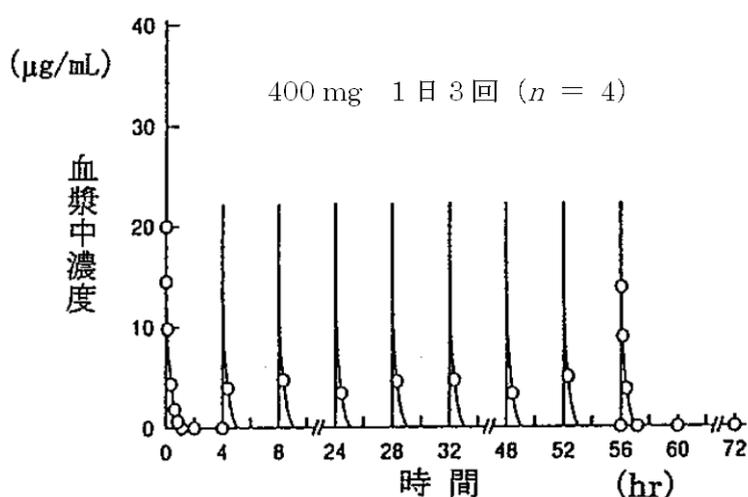
(測定法: 比色定量法) (mean  $\pm$  S.D.)

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。



## 2) 反復投与

健康成人男性 4 例に 400 mg を 1 日 3 回 (9:00, 13:00, 17:00) 3 日間静脈内投与した場合のメスナの平均血漿中濃度及び初回 (1 投目) のデータから算出したシミュレーションカーブを示す。また、初回及び最終回投与後のメスナの薬物速度論的パラメータは下表のとおりで、すべてのパラメータにおいて初回と最終回との間に有意差を認めなかった。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<sup>11)</sup>。



図VII-2 3日間静脈内投与時の平均血漿中濃度 (健康成人)

表VII-3 メスナ 400 mg 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ (健康成人)

投与回	n	AUC (μg · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (min)	V (L)	CL (mL/min)
初回	4	4.45 ± 0.32	8.3 ± 4.8	17.9 ± 10.0	1503 ± 105
最終回	4	3.98 ± 0.79	7.3 ± 2.3	17.5 ± 2.6	1724 ± 342

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.)

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

25 頁「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## (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) コンパートメントモデル

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

17 頁「表 VII-2 メスナ 400 mg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」及び  
18 頁「表 VII-3 メスナ 400 mg 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」参照

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

17 頁「表 VII-2 メスナ 400 mg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」及び  
18 頁「表 VII-3 メスナ 400 mg 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」参照

### (6) 分布容積

17 頁「表 VII-2 メスナ 400 mg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」及び  
18 頁「表 VII-3 メスナ 400 mg 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」参照

### (7) 血漿蛋白結合率

約 50%（ヒト投与後血清，限外ろ過法）<sup>5)</sup>

15 ~ 30%（4%ヒト血清アルブミン-リン酸緩衝液）<sup>12)</sup>

## 3. 吸収

該当しない

[参 考]

ラット（SD 系）に <sup>14</sup>C-標識メスナを 30 mg/kg 単回静脈内投与したとき，全血中放射能は 2 相性で速やかに消失し， $T_{1/2}(\alpha)$  は 0.19 時間， $T_{1/2}(\beta)$  は 1.16 時間，AUC は 32.3  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった<sup>13)</sup>。

表 VII-4 <sup>14</sup>C-標識メスナ 30 mg/kg 単回静脈内投与時のラット全血中メスナ濃度

時間	5 分	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	24 時間	48 時間
濃度* $\mu\text{g/mL}$	53.58 $\pm 1.18$	30.56 $\pm 0.84$	17.91 $\pm 1.08$	7.03 $\pm 0.45$	2.70 $\pm 0.17$	0.71 $\pm 0.04$	0.32 $\pm 0.03$	0.22 $\pm 0.02$	N.D.	N.D.

\*：メスナ換算濃度，測定法；液体シンチレーションカウンター法，mean  $\pm$  S.E. ( $n = 3$ )

N.D.：定量限界以下

ラット（SD 系）に <sup>14</sup>C-標識メスナを 30 mg/kg，1 日 3 回，計 19 回反復静脈内投与したとき，いずれの時点でも投与回数の増加に伴った濃度の変化は示さなかった。19 回投与後の  $T_{1/2}(\alpha)$  は 0.29 時間， $T_{1/2}(\beta)$  は 2.18 時間であり，AUC は 37.5  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった<sup>13)</sup>。

表Ⅶ-5  $^{14}\text{C}$ -標識メスナ 30 mg/kg 反復静脈内投与中のラット全血中メスナ濃度\*

	1回目投与 4時間後	2回目投与 4時間後	3回目投与 1時間後
1日目 ( 0 ~ 24時間)	1.03 ± 0.18	1.16 ± 0.16	0.33 ± 0.04
2日目 ( 24 ~ 48時間)	1.23 ± 0.22	1.19 ± 0.25	0.55 ± 0.34
3日目 ( 48 ~ 72時間)	0.96 ± 0.19	0.71 ± 0.01	0.23 ± 0.01
4日目 ( 72 ~ 96時間)	0.68 ± 0.06	0.93 ± 0.13	0.55 ± 0.16
5日目 ( 96 ~ 120時間)	0.86 ± 0.13	1.06 ± 0.07	0.36 ± 0.05
6日目 (120 ~ 144時間)	1.26 ± 0.39	1.56 ± 0.18	0.85 ± 0.34

\* : メスナ換算濃度 (μg/mL) , 測定法 ; 液体シンチレーションカウンター法, mean ± S.E. (n = 3)

表Ⅶ-6  $^{14}\text{C}$ -標識メスナ 30 mg/kg 単回静脈内投与時のラット全血中メスナ濃度

時間	5分	2時間	4時間	6時間	8時間
濃度*	54.44 ± 4.75	2.46 ± 0.45	0.96 ± 0.22	0.54 ± 0.15	0.41 ± 0.07

\* : メスナ換算濃度 (μg/mL) , 測定法 ; 液体シンチレーションカウンター法, mean ± S.E. (n = 3)

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参 考]

ラット (SD 系) に  $^{14}\text{C}$ -標識メスナ 30 mg/kg 単回静脈内投与後, 大脳内にもわずかに放射活性が検出されたが, 血漿中放射活性の 1/50 ~ 1/30 程度であり, 速やかに消失して 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<sup>13)</sup>。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参 考]

分娩後 11 日目の哺育中のラット (SD 系) に  $^{14}\text{C}$ -標識メスナ 30 mg/kg 単回静脈内投与後, 血漿中放射活性は急速に消失するが, 乳汁では投与 2 時間後に最高濃度 7.73 μg/mL (メスナ換算量) を示し, 以後血漿より高い濃度で推移した。乳汁への放射活性の移行が認められたが比較的速やかに消失し, 24 時間後では血漿中, 乳汁中濃度共定量限界以下となった<sup>13)</sup>。

表Ⅶ-7 乳汁への移行性

	メスナ濃度* (μg/mL)				
	5分	2時間	4時間	8時間	24時間
乳汁	2.34 ± 1.18	7.73 ± 2.26	6.20 ± 1.51	2.48 ± 0.70	N.D.
血漿	83.59 ± 1.88	3.71 ± 1.05	1.33 ± 0.17	0.56 ± 0.05	N.D.
比率**	0.03	2.08	4.66	4.43	—

\* : メスナ換算濃度 (μg/mL) , 測定法 ; 液体シンチレーションカウンター法, mean ± S.E. (n = 3)

\*\* : 乳汁/血漿

N.D. : 定量限界以下

#### (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]

ラット (SD 系) に  $^{14}\text{C}$ -標識メスナを 30 mg/kg 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。

反復投与後、高い濃度を示したのは単回投与時と同様に腎臓、膀胱であった。組織からの消失は単回投与時よりやや緩徐に消失したが、蓄積や残留性は認められなかった<sup>13)</sup>。

表 VII-8  $^{14}\text{C}$ -標識メスナ 30 mg/kg 単回静脈内投与後のラット組織内メスナ濃度

組織	組織内メスナ濃度* (µg/g or mL)				
	5 分	30 分	2 時間	24 時間	120 時間
血漿	75.83 ± 5.93	13.97 ± 0.76	3.94 ± 0.72	0.13 ± 0.02	N.D.
全血	50.38 ± 4.31	8.37 ± 0.48	2.36 ± 0.43	N.D.	N.D.
大脳	1.46 ± 0.11	0.40 ± 0.05	0.14 ± 0.01	N.D.	N.D.
小脳	1.50 ± 0.13	0.41 ± 0.03	0.16 ± 0.01	N.D.	N.D.
下垂体	12.46 ± 1.21	3.76 ± 0.19	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	7.09 ± 0.66	3.54 ± 1.21	0.98 ± 0.05	0.05 ± 0.01	N.D.
ハーダー腺	12.42 ± 1.01	4.59 ± 0.95	1.20 ± 0.18	0.09 ± 0.03	N.D.
甲状腺	14.24 ± 0.86	4.17 ± 0.49	0.96 ± 0.18	N.D.	N.D.
顎下腺	17.04 ± 1.34	3.35 ± 0.30	0.80 ± 0.09	0.07 ± 0.01	N.D.
胸腺	8.34 ± 0.40	3.19 ± 0.27	0.68 ± 0.13	N.D.	N.D.
心臓	13.83 ± 0.68	3.85 ± 0.17	0.79 ± 0.05	N.D.	N.D.
肺	23.72 ± 1.84	5.92 ± 0.30	2.12 ± 0.14	0.18 ± 0.03	N.D.
肝臓	23.63 ± 1.70	3.38 ± 0.02	0.69 ± 0.13	0.06 ± 0.01	N.D.
腎臓	523.2 ± 105.8	57.29 ± 3.11	10.62 ± 3.88	0.54 ± 0.07	N.D.
脾臓	13.38 ± 2.02	3.31 ± 0.31	0.95 ± 0.16	N.D.	N.D.
膵臓	14.43 ± 1.20	3.91 ± 0.27	1.24 ± 0.13	N.D.	N.D.
副腎	14.09 ± 1.11	2.86 ± 0.18	0.70 ± 0.12	N.D.	N.D.
褐色脂肪	17.58 ± 0.81	2.95 ± 0.45	0.84 ± 0.10	N.D.	N.D.
脂肪	5.40 ± 0.91	0.76 ± 0.14	0.37 ± 0.04	N.D.	N.D.
骨格筋	6.69 ± 0.09	1.72 ± 0.38	0.51 ± 0.06	N.D.	N.D.
皮膚	27.27 ± 2.04	5.52 ± 0.77	1.91 ± 0.44	0.23 ± 0.09	N.D.
骨髄	15.08 ± 1.32	3.93 ± 0.09	0.94 ± 0.19	N.D.	N.D.
動脈壁	34.80 ± 7.01	9.00 ± 1.17	4.06 ± 0.16	0.79 ± 0.11	N.D.
精巣	9.17 ± 0.71	2.80 ± 0.18	1.00 ± 0.15	0.10 ± 0.02	N.D.
精巣上体	19.41 ± 1.08	4.40 ± 0.53	1.35 ± 0.21	0.07 ± 0.01	N.D.
前立腺	11.73 ± 1.63	2.30 ± 0.37	1.17 ± 0.15	0.09 ± 0.01	N.D.
胃	16.02 ± 1.61	3.66 ± 0.32	1.10 ± 0.29	N.D.	N.D.
小腸	7.30 ± 0.96	1.68 ± 0.33	0.97 ± 0.36	0.09 ± 0.03	N.D.
大腸	17.64 ± 1.56	3.07 ± 0.16	0.95 ± 0.11	0.24 ± 0.05	N.D.
膀胱	265.9 ± 93.4	38.94 ± 8.70	22.39 ± 0.97	0.23 ± 0.10	N.D.

\* : メスナ換算濃度 (µg/mL) , 測定法 ; 液体シンチレーションカウンター法, mean ± S.E. (n = 3)

N.D. : 定量限界以下

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参考]

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。

ラット (SD 系) に  $^{14}\text{C}$ -標識メスナ 30 mg/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  $\mu\text{g/mL}$ 、ジメスナ濃度は 20.33  $\mu\text{g/mL}$  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<sup>13)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

[参考]

イホスファミド 68.1 mg/kg 投与で誘発されるラット (SD 系) 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<sup>14)</sup>。

**表 VII-9 ラットにおける代謝物 (ジメスナ) のイホスファミド  
誘発膀胱障害に対する抑制効果**

処置	動物数 ( <i>n</i> )	膀胱障害 スコア* 平均値 (膀胱障害例数/動物数)	膀胱湿重量 (mg) **
対照群 (無処置)	105	0 (0/105)	81.0 ± 12.0
対照群 (イホスファミド単独 68.1 mg/kg)	100	2.3 (100/100)	165.0 ± 35.0
ジメスナ 同時投与	10	1.4 (6/10)	137.5 ± 29.1
21.5 mg/kg	10	0.3 (3/10)	101.6 ± 12.4
31.6 mg/kg	10	0.1 (1/10)	86.6 ± 12.4
46.4 mg/kg	10	0 (0/10)	77.5 ± 10.9
68.1 mg/kg	10	0 (0/10)	77.5 ± 10.9
メスナ 同時投与	10	1.5 (6/10)	97.3 ± 22.6
6.81 mg/kg	10	0.5 (2/10)	88.8 ± 5.4
10.0 mg/kg	10	0.3 (0/10)	77.5 ± 10.9
14.7 mg/kg	10	0 (0/10)	77.5 ± 10.9
21.5 mg/kg	10	0 (0/10)	72.6 ± 10.3

\* : 0 ; 所見なし

0.5 ; 膀胱壁の水腫

1 ; 水腫強く、粘膜表面に点状出血

2 ; 水腫強く、粘膜表面の約 25% に出血又は変色

3 ; 水腫強く、粘膜表面の約 25 ~ 50% に出血又は変色

4 ; 水腫強く、粘膜表面の約 50% 以上に出血又は変色

\*\* : mean ± S.E.

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

主要排泄経路は尿中排泄である<sup>11)</sup>。

#### (2) 排泄率

#### (3) 排泄速度

健康成人男性 4 例に 400 mg を単回静脈内投与及び 1 回 400 mg を 1 日 3 回 (4 時間ごと) , 3 日間反復静脈内投与した。

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。反復投与時の 72 時間累積尿中排泄率は 93.1% であった<sup>10)</sup>。

#### [参 考]

<sup>14</sup>C-標識メスナ 30 mg/kg 単回静脈内投与後 120 時間までのラット (SD 系) の尿中には, 投与放射活性の 96.2% が排泄され, そのほとんどは 24 時間以内に排泄された。糞中には 1.2% が排泄された。<sup>14</sup>C-標識メスナ 30 mg/kg を 1 日 3 回, 計 19 回反復静脈内投与したとき, 投与期間中毎日の尿中排泄はほぼ一定の割合 (92.6 ~ 93.2%) であった。最終回投与後 120 時間までの総回収率は尿 93.3%, 糞に 2.1%, その時点の体内に 0.1%, 合計 95.5% であった。反復投与によって排泄の遅延や顕著な体内残留は認められなかった<sup>13)</sup>。

### 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## 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

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

**本剤の成分又は他のチオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者**

（解説）

ウロミテキサンはチオール基を有するので、他のチオール化合物で過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

〔参考〕

主なチオール化合物としてカプトプリル（血圧降下剤）、アセチルシステイン（去痰剤）、グルタチオン（解毒剤）等がある。

### 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

高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることによる。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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。

（解説）

ドイツ、フランス等で本剤を他の用途（喀痰溶解剤等）にも使用されているが、本邦では承認外（効能・効果外）であるため、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定した。

(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。

（解 説）

本剤は必ずイホスファミド又はシクロホスファミドと併用され、またこれらの薬剤が他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に使用される場合には、他の抗悪性腫瘍剤とも併用される可能性がある。このため、本剤の使用は緊急時に適切な処置の実施が可能な施設において、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される必要がある。また、適応患者の選択にあたっては、併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を参照し、禁忌や慎重投与の該当の有無等に十分注意すべきであることから、これらの注意を喚起した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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

（解 説）

脳症は中枢神経障害のうち重篤な意識障害を主症状とするものをいい、診断は臨床所見と脳波所見により行われる。

イホスファミドによる中枢神経障害は高投与量（5 g/m<sup>2</sup>以上）で出現している。その症状は、傾眠、嗜眠等の意識レベルの低下、失見当識、てんかん様の痙攣発作等である。これらの症状は、薬剤投与終了後数時間を経過して起こり、意識障害の場合は1～5日の経過で常態に復するとされている<sup>15)</sup>。

脳症の症例<sup>16)</sup>をイホスファミドの精神神経系の副作用として厚生省（現 厚生労働省）に報告したが、メスナと併用されていたことから「相互作用」として記載することになった。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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、急性白血病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 <sup>注1</sup>
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

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

該当しない

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### 1) イホスファミド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

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。主なものは、ALT（GPT）上昇，白血球減少（症）の各13例（1.24%），肝機能異常，AST（GOT）上昇の各11例（1.05%），悪心8例（0.76%），嘔吐，ビリルビン値上昇の各7例（0.67%）であった。

表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（イホスファミド投与に伴う泌尿器系障害の発現抑制）

対象	時期		承認時までの状況*2		使用成績調査の累計 (1995. 1. 1 ~ 1997. 12. 31)		合計	
調査施設数*1			13		236		248	
安全性評価対象例数			237		1051		1288	
副作用の発現例数			2		63		65	
副作用の発現件数			3		111		114	
副作用の発現率 (%)			0.8		5.99		5.05	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現頻度 (%) *3							
皮膚・皮膚付属器障害	0	—	4	0.38	4	0.31		
紅斑	0	—	1	0.10	1	0.08		
皮膚そう痒症	0	—	1	0.10	1	0.08		
発疹	0	—	2	0.19	2	0.16		
中枢・末梢神経系障害	1	0.4	3	0.29	4	0.31		
意識障害	0	—	1	0.10	1	0.08		
頭痛	1	0.4	2	0.19	3	0.23		
ふらつき (感)	0	—	1	0.10	1	0.08		
自律神経系障害	0	—	1	0.10	1	0.08		
発赤	0	—	1	0.10	1	0.08		
消化管障害	0	—	9	0.86	9	0.70		
悪心	0	—	8	0.76	8	0.62		
嘔吐	0	—	7	0.67	7	0.54		
食欲不振	0	—	1	0.10	1	0.08		
*腹痛	0	—	1	0.10	1	0.08		
胃不快感	0	—	1	0.10	1	0.08		
*便秘	0	—	1	0.10	1	0.08		
肝臓・胆管系障害	0	—	32	3.04	32	2.48		
肝機能異常	0	—	11	1.05	11	0.85		
AST (GOT) 上昇	0	—	11	1.05	11	0.85		
ALT (GPT) 上昇	0	—	13	1.24	13	1.01		
*ビリルビン値上昇	0	—	7	0.67	7	0.54		
γ-GTP 上昇	0	—	6	0.57	6	0.47		
代謝・栄養障害	0	—	6	0.57	6	0.47		
LDH 上昇*4	0	—	1	0.10	1	0.08		
*LDH 上昇*5	0	—	4	0.38	4	0.31		
*低カリウム血症	0	—	1	0.10	1	0.08		
*低クロール血症	0	—	1	0.10	1	0.08		
*低ナトリウム血症	0	—	1	0.10	1	0.08		
赤血球障害	0	—	1	0.10	1	0.08		
*貧血	0	—	1	0.10	1	0.08		
白血球・網内系障害	0	—	14	1.33	14	1.09		
白血球減少 (症)	0	—	13	1.24	13	1.01		
*汎血球減少 (症)	0	—	1	0.10	1	0.08		
血小板・出血凝血障害	0	—	1	0.10	1	0.08		
*血小板減少 (症)	0	—	1	0.10	1	0.08		
泌尿器系障害	0	—	4	0.38	4	0.31		
*血中クレアチニン上昇	0	—	1	0.10	1	0.08		
*BUN 上昇	0	—	4	0.38	4	0.31		
一般的全身障害	0	—	3	0.29	3	0.23		
四肢疼痛	0	—	2	0.19	2	0.16		
倦怠 (感)	0	—	1	0.10	1	0.08		
適用部位障害	1	0.4	2	0.19	3	0.23		
注射部腫脹	1	0.4	1	0.10	2	0.16		
注射部疼痛	1	0.4	2	0.19	3	0.23		

\* : 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

塩野義製薬社内資料 (2003)

\*1：調査施設数は診療科別に集計し、合計施設数は重複施設を1施設とした。

\*2：承認時までの状況には第1相臨床試験の結果を含む。

\*3：器官別大分類集計は症例数を示す。

\*4：「AST (GOT) 上昇」，「ALT (GPT) 上昇」を伴った「LDH 上昇」

\*5：「AST (GOT) 上昇」，「ALT (GPT) 上昇」を伴わない「LDH 上昇」

2) 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

急性白血病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，副作用（自覚・他覚症状）は悪心・嘔吐3例（5%）であった。また，副作用（臨床検査値の異常変動）は4例（6%）に認められ，その内容はALT（GPT）上昇4例（6%），AST（GOT）上昇1例（2%）であった。これらはいずれも一過性であった。

**表Ⅷ-2 副作用の発現状況（造血幹細胞移植の前治療）**

器官分類	副作用の種類	発現例数	程度				転帰			
			1	2	3	4	消失	軽快	不変	悪化
消化器障害	悪心・嘔吐	3	0	1	2	0	3	0	0	0

**表Ⅷ-3 臨床検査値の異常変動（造血幹細胞移植の前治療）**

器官分類	副作用の種類	発現例数	程度				転帰			
			1	2	3	4	消失	軽快	不変	悪化
肝臓・胆管系障害	AST (GOT) 上昇	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	ALT (GPT) 上昇	4	2	2	0	0	1	3	0	0

塩野義製薬社内資料（2003）

(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

安全性に影響を与えると考えられる要因を検討するために，再審査終了時における安全性評価対象例1051例について，患者背景要因と治療要因の各項目ごとに，副作用発現率を比較した。その結果，下記要因のカテゴリー間で有意差が認められ，安全性に影響を与えると考えられる項目として「合併症の有無」と「投与経路」が示唆された。

**表Ⅷ-4 患者背景要因，治療要因別の副作用発現状況（再審査終了時）**

要因	カテゴリー区分	安全性評価対象例数	構成率 (%)	副作用発現例数	副作用発現率 (%)	p 値*
総症例	—	1051	100	63	5.99	—
合併症の有無	あり	202	19.2	19	9.4	p = 0.0230
	なし	849	80.8	44	5.2	
投与経路	静注	848	80.7	43	5.1	p = 0.0088
	点滴静注	201	19.1	20	10.0	
	その他	2	0.2	0	—	

\*： $\chi^2$ 検定

使用成績調査（1995年1月1日～1997年12月31日）

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又は他のチオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

### 副作用

(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 <sup>注1</sup>
過敏症	発疹	そう痒, 紅斑	水疱, 蕁麻疹, 粘膜疹

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

## 9. 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、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。

## 10. 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）で催奇形作用が報告されている<sup>17)</sup>。〕

(解説)

本剤、イホスファミド又はシクロホスファミドの毒性試験成績及び本剤が臨床で必ずイホスファミド又はシクロホスファミドと同時に使用されることを考慮して設定した。

(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<sup>13,18)</sup>、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<sup>19)</sup>。〕

(解説)

本剤、イホスファミド又はシクロホスファミドの毒性試験成績及び本剤が臨床で必ずイホスファミド又はシクロホスファミドと同時に使用されることを考慮して設定した。

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 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。

(解説)

本剤投与患者の尿は、試験紙片上の尿中ケトン体検出試薬と反応して偽陽性を呈する。検査試験紙による尿中ケトン体検査はニトロプルシド反応によって判定するが、メスナのスルホン酸基がこの反応に関与して偽陽性を呈する。この偽陽性は試験紙片上に1滴の氷酢酸を滴下することにより、ケトンに基づく色調に影響を与えないでメスナによる色調を退色することができるので、真の陽性反応との判別が可能である<sup>20-23)</sup>。

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 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。

(解説)

アンブルカット時の使用上の注意（自主申し合わせ）に準じて記載した。

#### (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。

(解説)

本剤等のチオール基を有する薬剤はシスプラチンと反応し、その抗腫瘍作用を低下させる。すなわち、チオール基（陰イオン）がシスプラチンの錯イオン（陽イオン）と結合するため、シスプラチンがDNAと結合できなくなり、抗腫瘍作用が低下する。*in vitro*においてメスナはシスプラチンの抗腫瘍作用を直接不活性化させるようであるが、*in vivo*において別々に投与した場合は、不活性化作用は生じないと考えられる<sup>24)</sup>。

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

(解説)

ナイトロジェンマスタード-*N*-オキシド塩酸塩\*の添付文書の「取扱い上の注意」に「本剤は酸化性であるので、ビタミンC、システイン等の還元薬物と混合しないこと。」とある。カルボコン\*の添付文書の「使用上の注意」における「8. 適用上の注意」に「他の抗悪性腫瘍剤との混合注射を行う際、混合後のpHが酸性（5以下）かアルカリ性（9以上）の場合にはカルボコンが分解しやすい。また被配合剤に還元性物質が含有されている場合にはカルボコンが分解し、カルシウム化合物が含有されている場合にはカルボコンがカルシウムキレートをつくり沈殿するので混注しないこと。」とある。

\*：販売中止

(3) **投与経路**：静脈内注射又は点滴静注で使用する事。

(解 説)

本剤は動物試験での筋肉内注射で刺激性が認められ、臨床適用では静脈内注射又は点滴静注に限定した。

**15. その他の注意**

該当しない

**16. その他**

## Ⅸ. 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

メスナは大量投与（静脈内）したときに中枢神経系、循環器系、腎機能、血液系等に若干の薬理作用を示し、最も低い最大無影響量は、ネコの嘔吐とラットの PSP 排泄試験及び血液凝固時間の延長で得られ、最大無影響量はいずれも 10 mg/kg であった<sup>25)</sup>。

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目	動物種 (n) 系, 性	投与量 (mg/kg, 静脈内)	試験成績	
中枢神経系	一般症状	マウス (10) ddY系, 雄	100, 500, 1000	1000 mg/kg まで影響なし
		ラット (10) Wistar系, 雌雄	100, 500, 1000	500 mg/kg まで影響なし 1000 mg/kg で呼吸促迫, 触反応減弱, 動作緩慢あり
		ネコ (3) 雌雄	10, 30, 100	10 mg/kg で影響なし 30 mg/kg 以上で嘔吐, 社交性消失, 運動失調あり
	体温作用	マウス (10) ddY系, 雄	100, 500, 1000	100 mg/kg まで影響なし 500 mg/kg 以上で軽度下降
		ウサギ (5) 日本白色種, 雄	30, 100, 300	300 mg/kg まで影響なし
	鎮痛作用 (酢酸ライジング法)	マウス (10) ddY系, 雄	100, 500, 1000	1000 mg/kg まで作用なし
脳波パターン	ネコ (3) 雌雄	30, 100, 300	100 mg/kg まで影響なし 300 mg/kg で 1/3 例に脳波振幅, 周波数減少 (1/3 例死亡)	
呼吸器循環器系	呼吸, 血圧, 心電図	ウサギ (3) 日本白色種, 雄	30, 100, 300	100 mg/kg まで影響なし 300 mg/kg で呼吸数増加, 血圧の一過性の上昇後下降
		ネコ (3) 雌雄	30, 100, 300	30 mg/kg で影響なし 100 mg/kg で 1/3 例に呼吸数増加, 心拍数減少, T 波増高 300 mg/kg で呼吸数増加, 心拍数減少, 血圧下降
		イヌ (3) ビーグル, 雌雄	30, 100, 300	100 mg/kg まで影響なし。 300 mg/kg で呼吸数相加, 血圧下降, 血流量増加後, 減少
その他	平滑筋に対する作用	ウサギ (6) 日本白色種, 雄	30, 100, 300	300 mg/kg まで影響なし
		ラット (6) Wistar系, 雌雄	50, 100, 500	500 mg/kg まで影響なし
	尿量, 尿中電解質 に対する作用	ラット (6) Wistar系, 雌雄	100, 500, 1000	500 mg/kg 以上で尿量, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , の増加 1000 mg/kg で Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比上昇, Cl <sup>-</sup> 影響なし
	PSP 排泄試験 に対する作用	ラット (10) Wistar系, 雌雄	10, 50, 100, 500	10 mg/kg で影響なし 50 mg/kg で促進 100 mg/kg 以上で抑制
	血液凝固に対する作用	ラット (6) Wistar系, 雌雄	10, 100, 500, 1000	10 mg/kg で影響なし 100 mg/kg 以上でプロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT) が用量依存的に延長

(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<sup>26)</sup>

表IX-2 急性毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物種	性	n	投与経路		
			静脈内	皮下	経口
マウス (ICR系)	雄	10	1770	2230	7600
	雌	10	1720	2280	7700
ラット (SD系)	雄	10	1840	2660	4900
	雌	10	1810	2313	5300
ラット (Wistar系)	雄	10	1700	—	—
	雌	10	1510	—	—

### (2) 反復投与毒性試験

表IX-3 亜急性毒性試験<sup>27-28)</sup>

動物種	投与期間	投与経路	動物数 (n)	投与量 (mg/kg/日)	毒性学的無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
雌雄ラット (SD系)	35日間	静脈内	24	80	80	200 mg/kg/日以上 の投与群で体重増加の抑制、 摂餌量が減少した。 500 mg/kg/日以上 の投与群で鎮静、腎障害、 貧血、髄外造血亢進（脾臓） がみられた。 1400 mg/kg/日投与群では 雌雄合わせて36例中9例が 投与期間中に死亡した。
			24	200		
			36	500		
			36	1400		
雌雄イヌ (ビーグル)	35日間	静脈内	8	80	160	投与全群で用量依存性の嘔吐 又は嘔吐様動作がみられたが、 投与期間後半には80、160 mg/kg/日投与群におけるこれら 症状は消失した。 320 mg/kg/日投与群では ほかに鎮静、腹臥、貧血が みられたが、諸器官に病 理学的変化はみられな かった。
			8	160		
			12	320		

表IX-4 慢性毒性試験<sup>29)</sup>

動物種	投与期間	投与経路	動物数 (n)	投与量 (mg/kg/日)	毒性学的無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
雌雄ラット (SD系)	6ヵ月間	腹腔内	24	40	40	130 mg/kg/日以上 の投与群で腎障害、髄外 造血亢進（脾臓）、400 mg/kg/日投与群では 貧血がみられた。
			36	130		
			36	400		

〔回復性（慢性毒性試験）〕

ラット（SD系）にメスナ 130 及び 400 mg/kg/日（雌雄各 18 匹/群）を 6 ヶ月間腹腔内投与した際に認められた、脾臓における髓外造血亢進及び重量増加、腎臓における糸球体基底膜の肥厚及びメサンギウムの増大並びに 400 mg/kg/日投与群の雄の前立腺重量の減少及び雌の心臓・肺重量の増加（いずれにおいても組織学的に異常なし）等の変化は 30 日間の休薬により回復又は回復傾向を示した<sup>29)</sup>。

〔併用時の毒性相互作用（ラット）〕

ラット（SD系、Wistar系）にメスナとイホスファミドを単回併用投与（雌雄各 10 匹/群）した際、イホスファミドの LD<sub>50</sub> 値は影響を受けなかった。観察された中毒症状もイホスファミド単独投与時と質的に差は認められなかった<sup>30)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験（ラット，ウサギ）

静脈内投与時のラット（SD系）における妊娠前及び妊娠初期投与試験（80, 160, 320 mg/kg, 各 24 匹/群），ラット及びウサギ（NZW種）における胎児の器官形成期投与試験（ラット：200, 400, 800 mg/kg, 各 30 匹/群，ウサギ：100, 350, 600 mg/kg, 各 10 羽/群）並びにラットにおける周産期及び授乳期投与試験（200, 400, 800 mg/kg, 各 20 匹/群）のいずれにおいても本薬によると考えられる生殖・発生毒性はみられず，胎児，新生児への催奇形作用も認められなかった<sup>31-34)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性（モルモット）

モルモット（Hartley系）を用いた能動アナフィラキシーショック試験並びに血清の PCA 試験（メスナのみによる感作を観察した 8 匹及びメスナの FCA エマルジョン\*による感作を観察した 7 匹での成績）のいずれにおいてもメスナの抗原性は認められなかった<sup>35)</sup>。

\*：メスナ溶液と FCA（Freund's complete adjuvant）の等量混和により調製

#### 2) 変異原性（*in vitro*, マウス）

細菌を用いる復帰突然変異試験，哺乳類の培養細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験及びマウス（ICR系，雄）骨髓細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験（225, 450, 900, 1800 mg/kg/日，各 10 匹/群）においてメスナの変異原性は認められなかった<sup>36-37)</sup>。

#### 3) 局所刺激性（ウサギ）

メスナは，ウサギ（日本白色種，6 羽/群）筋肉内への単回投与試験では 5 ～ 20%溶液は局所刺激性を示したが，1%溶液では局所刺激性を示さなかった。また，ウサギ血管内への 5 日間反復投与試験（2 羽/群）では臨床適用濃度である 10%溶液及びその 2 倍濃度の 20%溶液は軽度の局所刺激性を示したが，5%溶液においては局所刺激性を示さなかった<sup>25)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤 : ウロミテキサン注 100 mg 処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

ウロミテキサン注 400 mg 処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：メスナ 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

（8頁「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

30頁「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ウロミテキサン注 100 mg : 1 mL 10 管

ウロミテキサン注 400 mg : 4 mL 10 管

### 7. 容器の材質

アンプル：ガラス

### 8. 同一成分・同効薬

なし

### 9. 国際誕生年月日

1979年12月5日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	ウロミテキサン注100mg	ウロミテキサン注400mg
承認年月日	1994年10月5日	1994年10月5日
承認番号	20600AMZ01447000	20600AMZ01449000

## 11. 薬価基準収載年月日

1994年12月2日

## 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

一部変更承認年月日：2003年10月9日

追加承認された内容

「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」の効能・効果追加，用法・用量追加

一部変更承認年月日：2005年2月14日

追加承認された内容

イホスファミドの効能追加及び用法用量変更に伴う泌尿器系障害の発現抑制に本剤を投与する場合の1日最大投与量に関する用法・用量及び小児への適応としての用法・用量追加

11頁「V. 1. 効能又は効果」，「V. 2. 用法及び用量」の項参照

## 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

### 14. 再審査期間

- (1) イホスファミド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

再審査期間：1994年10月5日～2000年10月4日

再審査公表年月日：2003年11月26日

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結果を得た。

- (2) 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

再審査は実施されていない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

表X-2 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
ウロミテキサン注100mg	108552501	3929406A1020	640406230
ウロミテキサン注400mg	108553201	3929406A2026	640406231

## 17. 保険給付上の注意

## XI. 文献

(文献請求番号)

### 1. 引用文献

- 1) Fukuoka, M. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1991, **117**, 473 199102640
- 2) 木畑正義ほか (国立療養所南岡山病院内科) : 社内資料 (第 I 相臨床試験, 1992) 199202210
- 3) 村岡義博ほか : 日本薬理学雑誌, 1990, **96**, 73 199001885
- 4) Brock, N. et al. : Arzneim.-Forsch., 1979, **29** (4), 659 197901028
- 5) Manz, I. et al. : Biomed. Mass Spectrom., 1985, **12**, 545 198503897
- 6) 磯和弘一ほか : 社内資料 (ラットにおけるシクロホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果, 1996) 200301710
- 7) 笠井久司ほか : 社内資料 (ラット及びマウスにおけるイホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼす影響, 1983) 198302335
- 8) 杉田憲治ほか : 社内資料 (マウスにおけるイホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼす影響, 1993) 199302141
- 9) 前川隆司ほか : 社内資料 (マウスにおけるシクロホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼす影響, 1996) 200301742
- 10) 天野為之ほか : 社内資料 (メスナ及びジメスナの定量, 1982) 198201891
- 11) 尾熊隆嘉ほか : 社内資料 (健康成人における速度論的検討, 1982) 198201892
- 12) 和泉太郎ほか : 社内資料 (ヒト血清アルブミンに対する蛋白結合, 1982) 198201896
- 13) 菅野浩一ほか : 社内資料 (ラットにおける体内動態, 1989) 198902156
- 14) Brock, N. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1981, **17** (11), 1155 198101585
- 15) 木村郁郎ほか : 最新医学, 1986, **41** (3), 449 198600211
- 16) 村尾正治ほか : 日本小児科学会雑誌, 1990, **94** (2), 392 199000097
- 17) 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (2), 517 198200663
- 18) 高市松夫ほか : 基礎と臨床, 1982, **16** (6), 3009 198201662
- 19) Duncan, J. H. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 1973, **24**, 317 197300586
- 20) Yehuda, A. B. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm., 1987, **21** (6), 547 198702481
- 21) Goren, M. P. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1990, **25** (5), 371 199001944
- 22) Cantwell, B. M. J. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1986, **22** (2), 229 198603479
- 23) Gordon-Smith, E. C. et al. : Lancet, 1982, **1** (8271), 563 198201900
- 24) Dorr, R. T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1989, **115**, 604 198902180
- 25) 西森司雄ほか : 応用薬理, 1990, **39** (5), 529 199001839
- 26) 満園東治ほか : 基礎と臨床, 1991, **25** (1), 5 199102641
- 27) 満園東治ほか : 基礎と臨床, 1991, **25** (1), 34 199102643
- 28) 満園東治ほか : 基礎と臨床, 1991, **25** (1), 63 199102645
- 29) 満園東治ほか : 基礎と臨床, 1991, **25** (1), 91 199102644
- 30) 満園東治ほか : 基礎と臨床, 1991, **25** (1), 19 199102642
- 31) 駒井義生ほか : 基礎と臨床, 1990, **24** (13), 6541 199001840
- 32) 駒井義生ほか : 基礎と臨床, 1990, **24** (13), 6552 199001841

33) 駒井義生ほか：基礎と臨床, 1990, <b>24</b> (13), 6595	199001843
34) 駒井義生ほか：基礎と臨床, 1990, <b>24</b> (13), 6573	199001842
35) 原田 稔ほか：社内資料（抗原性試験, 1981）	198101588
36) 三宅幸雄ほか：社内資料（変異原性試験＜第1報＞, 1990）	199001873
37) 高瀬史朗ほか：社内資料（変異原性試験＜第2報＞, 1982）	198201893
38) Storb, R. et al. : Blood, 1976, <b>48</b> (6), 817	200302017

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

#### 主な外国での発売状況

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

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。

表XII-1 外国での発売状況

国名	ドイツ
会社名	Asta Medica (現 Baxter)
販売名	Uromitexan
剤形・規格	注射液 (400 mg)
承認年月日	1979年12月5日
効能・効果	オキサザホスホリン類 (Holoxan : イホスファミド, Endoxan : シクロホスファミド, Ixoten : トロホスファミド*の有効成分) による尿路障害の予防。 Holoxan による腫瘍療法の場合は Uromitexan を常に投与し, Endoxan 又は Ixoten* による腫瘍治療の場合や高リスク患者では必ず短期大量投与 (10 mg/kg 超) を行う。* リスクが高いのは次に示す場合である : 骨盤内臓器の照射療法を受けている患者, Holoxan, Endoxan 又は Ixoten* による治療を受けていて膀胱炎があらわれた患者, 及び尿路疾患の既往歴がある患者
用法・用量	他の処方となされない限り, 成人ではオキサザホスホリン類の投与量の 20%量の Uromitexan を 0 時間 (オキサザホスホリン類の投与時), 4 時間後及び 8 時間後に静脈内投与する。 小児における治療経験から, 短い投与間隔** (例えば, 3 時間) による Uromitexan の投与が有効であることが示されている (Uromitexan の総投与量が, オキサザホスホリン類の 60%)。非常に高量のオキサザホスホリン類による細胞増殖抑制療法 (例えば骨髄移植前) では, Uromitexan の総投与量は, オキサザホスホリン類の投与量の 120%まで増量**できる。 イホスファミド (Holoxan) の持続点滴では, Uromitexan は, 0 時間 (点滴開始時点, 0 時間) に静脈内投与 (20%) を行った後にイホスファミドの投与量の 100%の量を持続点滴すること, 並びにイホスファミド持続点滴終了後の尿路保護には, 更に 6 ~ 12 時間にわたってイホスファミドの投与量の 50%を維持することが有効であると認められている。**

国名	アメリカ												
会社名	Mead Johnson												
販売名	Mesnex												
剤形・規格	注射液 (400 mg 単回投与用アンプル, 1 g 反復投与用バイアル)												
承認年月日	1988年12月30日												
効能・効果	イホスファミドによる出血性膀胱炎の発現率を低下させる予防薬として有効												
用法・用量	Mesnex はイホスファミド投与時, イホスファミド投与 4 時間後及び 8 時間後にイホスファミド投与量の 20%相当量 (w/w) を静脈内投与する。メスナの 1 日総用量はイホスファミド用量の 60%である。 推奨投与スケジュールは次のとおりである : <table border="1" data-bbox="497 1491 1307 1592"> <thead> <tr> <th></th> <th>0 時間</th> <th>4 時間</th> <th>8 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>イホスファミド</td> <td>1.2 g/m<sup>2</sup></td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Mesnex</td> <td>240 mg/m<sup>2</sup></td> <td>240 mg/m<sup>2</sup></td> <td>240 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>適切な保護作用を維持するために, この投与スケジュールはイホスファミドの投与日ごとに繰り返すこと。イホスファミドの投与量を調整する際 (増量あるいは減量), Mesnex の用量もこれに応じて修正すること。酸素に曝露されると, メスナは酸化されてジスルフィドであるジメスナとなる。このため, アンプルを使用する場合, 投与後のアンプルに未使用のメスナが残っていても廃棄し, 投与のたびに新しいアンプルを使用すること。 Mesnex 反復投与バイアルは 8 日以内なら保管, 使用することができる。</p>		0 時間	4 時間	8 時間	イホスファミド	1.2 g/m <sup>2</sup>	—	—	Mesnex	240 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>
	0 時間	4 時間	8 時間										
イホスファミド	1.2 g/m <sup>2</sup>	—	—										
Mesnex	240 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>										

(上記のほか, イタリア, スペイン, フランス, オランダ, スウェーデン等約 80 カ国で承認・販売されている。)  
(2003年4月現在)

\* : 承認外効能・効果 (11 頁「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

\*\* : 承認外用法・用量 (11 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

## 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

® : バクスター社登録商標

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