

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

蛋白リン酸化酵素阻害剤

エリル[®]点滴静注液30mg

Eril[®] Inj. 30mg

(ファスジル塩酸塩水和物注射液)

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 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アンプル2mL中 ファスジル塩酸塩水和物 30.8mg（塩酸ファスジルとして30mg）含有
一般名	和名：ファスジル塩酸塩水和物（JAN） 洋名：fasudil hydrochloride hydrate（JAN）
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：2007年3月22日 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 発売年月日：2007年6月15日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 【医薬情報部 くすり相談窓口】 ☎0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.asahikasei-pharma.co.jp

本IFは2018年8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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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料であり、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	2. 用法及び用量	10
1. 開発の経緯	3. 臨床成績	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性		
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 一般名	2. 薬理作用	15
3. 構造式又は示性式		
4. 分子式及び分子量	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	1. 血中濃度の推移・測定法	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2. 薬物速度論的パラメータ	18
7. CAS 登録番号	3. 吸収	18
	4. 分布	19
III. 有効成分に関する項目	5. 代謝	20
1. 物理化学的性質	6. 排泄	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7. トランスポーターに関する情報	22
3. 有効成分の確認試験法	8. 透析等による除去率	22
4. 有効成分の定量法		
IV. 製剤に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 剤形	1. 警告内容とその理由	23
2. 製剤の組成	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
3. 注射剤の調製法	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 溶解後の安定性	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7. 相互作用	24
8. 生物学的試験法	8. 副作用	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9. 高齢者への投与	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
11. 力価	11. 小児等への投与	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13. 過量投与	30
14. その他	14. 適用上の注意	30
	15. その他の注意	30
V. 治療に関する項目	16. その他	31
1. 効能又は効果		

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	32
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月 日及びその内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36
X I. 文献	
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
X III. 備考	
その他の関連資料	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

くも膜下出血は、働きざかりの人を突然襲い、命まで奪う重篤な疾患であるが、早期のクリッピング術や術後管理技術の進歩により、患者の救命率、機能予後の成績は向上しつつある。しかし、くも膜下出血術後数日を経て高頻度に発生する脳血管攣縮は、予後を悪化させる最大の要因であり、ときに死亡の原因ともなる。

脳血管攣縮には、様々な血管収縮物質の関与が考えられているが、いずれの場合も、最終段階では血管平滑筋細胞内のカルシウム濃度が上昇し、ミオシン軽鎖がリン酸化されて異常な血管収縮に至ると考えられている。

本剤は、構造上これまで類を見ない5-イソキノリンスルホンアミドの誘導体で、血管平滑筋収縮機構の最終段階であるミオシン軽鎖のリン酸化を阻害する「世界で初めての蛋白リン酸化酵素阻害剤」である。

本剤は、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状を改善する。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ミオシン軽鎖のリン酸化を阻害する世界で初めての薬剤である。Rho キナーゼを阻害する (*in vitro*)。
2. 遅発性脳血管攣縮を予防及び緩解する。脳血流を改善する (イヌ)。
3. くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状を改善する。
4. エリル注 S 及びエリル注において、総症例 5,569 例中、660 例 (11.85%) に副作用が認められた。その主なものは、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH の上昇等の肝機能異常 431 例 (7.74%)、頭蓋内出血 96 例 (1.72%)、低血圧 33 例 (0.59%) 等であった。(再審査終了時)
なお、重大な副作用として頭蓋内出血 (1.72%)、消化管出血・肺出血・鼻出血・皮下出血 (0.27%)、ショック (0.02%)、麻痺性イレウス (0.04%) が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

エリル®点滴静注液 30mg

(2) 洋名 :

Eril® Inj. 30mg

(3) 名称の由来 :

Eril (エリル) は Epoch-making relaxant for ischemic locality (局所虚血に対する画期的な弛緩薬) の頭文字に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

ファスジル塩酸塩水和物 (JAN)

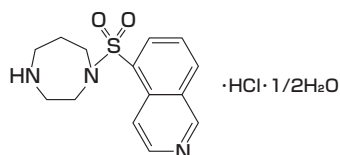
(2) 洋名 (命名法) :

fasudil hydrochloride hydrate (JAN)、fasudil (INN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₇N₃O₂S · HCl · 1/2H₂O

分子量 : 336.84

5. 化学名 (命名法)

hexahydro-1-(5-isoquinolinesulfonyl)-1*H*-1,4-diazepine monohydrochloride hemihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：AT-877（治験番号）、HA1077（前臨床当時の物質コード）

7. CAS 登録番号

186694-02-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

本品は白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。

(2) 溶解性：

本品は水、ギ酸又は酢酸（100）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）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

約 25℃における各種溶媒及び各種 pH 条件に対する溶解度は次のとおりであった。

各種溶媒に対する溶解度

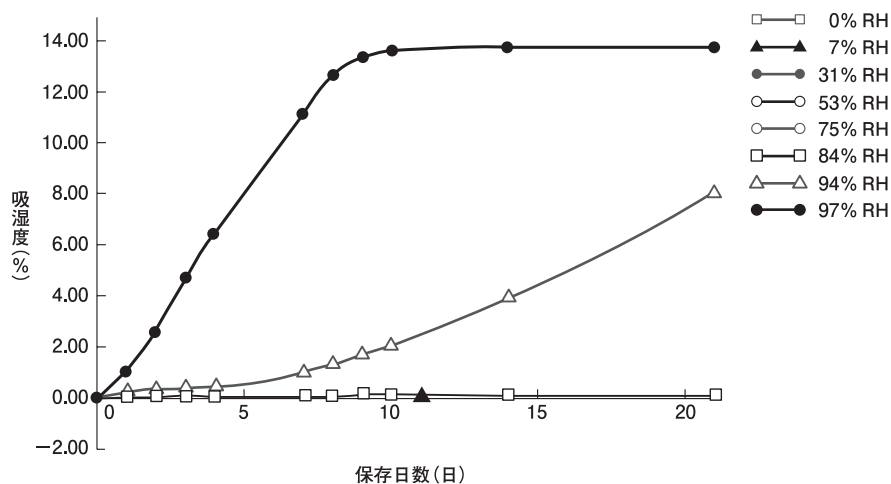
溶媒	溶解度 (mg/mL)
ギ酸	724
水	253
酢酸（100）	158
メタノール	41.4
エタノール（95）	2.65
1-オクタノール	0.56
ジエチルエーテル	0.00077

各種 pH 条件に対する溶解度

溶媒の pH	溶解後の pH	溶解度 (mg/mL)
1.0	3.09	326
3.0	4.80	289
5.0	5.34	264
7.0	6.08	261
9.0	6.68	274
11.0	6.96	296
13.0	7.55	380

(3) 吸湿性 :

25℃において 84%RH 以下では吸湿せず、94%RH 以上で吸湿した。また、約 0%RH の湿度条件でも重量の減少 (脱水) は認められなかった。



(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 :

約 220℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数 :

pKa1 = 3.3 (イソキノリン骨格の窒素)

pKa2 = 8.6 (ホモピペラジンの第二アミン)

(6) 分配係数 :

約 25℃における各種 pH 条件での、水-1-オクタノール系の分配係数は次の通りである。酸性～中性では水相に、アルカリ性では有機相 (1-オクタノール相) に分配された。

水相の pH	分配係数 (1-オクタノール相/水相)
1.0	0
2.0	0
3.0	0.00139
4.0	0.00591
5.0	0.0126
6.0	0.0355
7.0	0.193
8.0	1.06
9.0	6.07

(7) その他の主な示性値 :

pH : 5.7 ~ 6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	試験結果 ^{注)}	
苛酷試験	温度	60℃、 遮光	無色ガラス瓶 (密栓)	6ヵ月保存後、いずれの測定項目にも変化は認められなかった。
	湿度	40℃、 89%RH、 遮光	無色ガラス瓶 (開栓)	6ヵ月保存後、いずれの測定項目にも変化は認められなかった。
	光	240万 lx・hr	無色ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン性 フィルムでカバー)	表面に薄黄色の着色が認められたが、性状以外の項目での変化は認められなかった。
加速試験	40±2℃、 75±5%RH、 遮光	ポリエチレン袋 (密閉)	6ヵ月保存後、いずれの測定項目にも変化は認められなかった。	
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH、 遮光	ポリエチレン袋 (密閉)	18ヵ月保存後、いずれの測定項目にも変化は認められなかった。	

注) 試験項目：性状、確認試験、pH、溶状、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法

1. 第2アミン（呈色反応）

本品を水に溶かし、ニトロプルシドナトリウム試液及びアセトアルデヒド溶液の混液を加え、さらに炭酸ナトリウム試液を加えるとき、液は青色を呈し、徐々に暗だいたい色を呈する。

2. 紫外吸収スペクトル

本品の水溶液の紫外吸収スペクトルを測定し、ファスジル塩酸塩水和物標準品のスペクトルと比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

3. 赤外吸収スペクトル

本品の赤外吸収スペクトルを測定し、ファスジル塩酸塩水和物標準品のスペクトルと比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 塩化物の確認

本品の水溶液は塩化物の定性反応を呈する。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

本品をギ酸に溶かし、0.1N 過塩素酸で非水滴定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

区別：注射剤

規格：1 アンプル 2mL 中にファスジル塩酸塩水和物 30.8mg（塩酸ファスジルとして 30mg）を含有する。

性状：本剤は無色澄明の注射液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

溶液の pH：5.7 ～ 6.3

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

なし。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

1 アンプル 2mL 中にファスジル塩酸塩水和物 30.8mg（塩酸ファスジルとして 30mg）を含有する。

(2) 添加物：

等張化剤を含有する。

(3) 電解質の濃度：

塩化ナトリウム 0.8%（Na：137mEq/L）を含有する。

(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

試験名	保存条件	保存形態	試験結果 ^{注)}	
苛酷試験	加温	60℃	褐色ガラスアンプル、紙箱入り	3 ヶ月保存後、わずかな pH 上昇が認められた以外に変化は認められなかった。
		80℃	褐色ガラスアンプル、紙箱入り	1 ヶ月保存後、わずかな pH 上昇が認められた以外に変化は認められなかった。
	光	240 万 lx・hr	褐色ガラスアンプル	変化は認められなかった。
長期保存試験 (A 法)	室温	褐色ガラスアンプル、紙箱入り	36 ヶ月保存後も、変化は認められなかった。	

注) 試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、エンドトキシン、不溶性異物試験、無菌試験、定量、分解物検索

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）

XⅢ.備考「その他の関連資料」に記載する。

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

1. 第2アミン（呈色反応）

有効成分の確認試験法に同じ。[Ⅲ.「3.有効成分の確認試験法」の項参照。]

2. 紫外吸収スペクトル

有効成分の確認試験法に同じ。[Ⅲ.「3.有効成分の確認試験法」の項参照。]

3. 薄層クロマトグラフ法

ファスジル塩酸塩水和物標準品とスポットの色及び Rf 値が等しいことを確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

ファスジル塩酸塩水和物標準品を対照とした吸光度の測定から定量する（測定波長＝280nm）。

11. 力価

該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

液体クロマトグラフ法による定量試験の結果、検討した全てのファスジル塩酸塩水和物のロットで、類縁物質のイソキノリンスルホン酸は検出されず（検出限界：0.005%）、安定性試験においても分解は認められなかった。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし。

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

2. 用法及び用量

通常、成人には、塩酸ファスジルとして1回30mgを50～100mLの電解質液または糖液で希釈し、1日2～3回、約30分間かけて点滴静注する。

本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましい。

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：

エリル注において、国内延べ190施設で総計666例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は、次のとおりである。

1. プラセボ（生理食塩液）との二重盲検比較試験において、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状を改善した¹⁾。
2. 本剤が90mg/日投与された症例において、有効以上と判定された症例は、74%（373例中276例）であった^{1～4)}。

(3) 臨床薬理試験：

健康成人12名（延べ23名）を対象に30分間静脈内持続投与にて、単回投与（0.025、0.05、0.1、0.2、0.4mg/kg）³⁾及び反復投与（0.2mg/kgを12時間ごとに5回）³⁾を行い、安全性と体内動態を検討した。結果は次のとおりで、忍容性は良好であった⁵⁾。

1. 塩酸ファスジルに起因すると考えられる自覚症状として、軽度の頭重感、熱感などが認められた。
2. 血圧の軽度な低下が認められた。
3. 脈拍数、体温、呼吸数において塩酸ファスジル投与に起因すると思われる異常変動は認めなかった。
4. 臨床検査値において、塩酸ファスジル投与に起因すると思われる異常変動は認めなかった。
5. 心電図、脳波、眼底検査において、塩酸ファスジル投与に起因すると思われる異常変動は認めなかった。

中島 光好 他：薬理と治療、20 (Suppl.6)、1559 (1992)

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人には、塩酸ファスジルとして1回30mgを50～100mLの電解質液または糖液で希釈し、1日2～3回、約30分間かけて点滴静注する。

本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましい。」である。

(4) 探索的試験：

くも膜下出血術後患者（破裂脳動脈瘤患者）191例を対象として1日量20～180mg^注における有効性、安全性、至適用量の探索がなされた。その結果、有効性において用量相関性がみられ、1日量90mg投与群とそれ以上の高用量投与群とで、有効性、安全性、有用性は同程度であったことから、至適用量は1日量90mg（1回30mg、1日3回）と考えられた²⁾。

高倉 公朋 他：薬理と治療、20 (Suppl.6)、1587 (1992)

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人には、塩酸ファスジルとして1回30mgを50～100mLの電解質液または糖液で希釈し、1日2～3回、約30分間かけて点滴静注する。

本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましい。」である。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

至適用量を確認する目的で、くも膜下出血術後患者（破裂脳動脈瘤患者）138例を対象として1日量30mg（1回10mg、1日3回）^注投与群と1日量90mg（1回30mg、1日3回）投与群との二重盲検比較試験を実施した。その結果、有効性、有用性に用量相関性がみられ、安全率も両群間に有意差がなかったことより、至適用量は1日量90mg（1回30mg、1日3回）と確認された³⁾。

高倉 公朋 他：薬理と治療、20 (Suppl.6)、1609 (1992)

有効性、安全性をさらに検討することを目的として、くも膜下出血術後患者（破裂脳動脈瘤患者）201例を対象として1日量90mg（1回30mg、1日3回）投与群及び1日量180mg（1回60mg、1日3回）^注投与群とによるオープン比較試験を実施した。その結果、1日量90mg（1回30mg、1日3回）投与での有用性が認められた。一方、1日量180mg投与群では低血圧の副作用が7.2%（5例/69例）に認められ、1日量180mg（1回60mg、1日3回）投与は一般的な臨床投与量とは言い難いと判断された⁴⁾。

高倉 公朋 他：薬理と治療、20 (Suppl.6)、1659 (1992)

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人には、塩酸ファスジルとして1回30mgを50～100mLの電解質液または糖液で希釈し、1日2～3回、約30分間かけて点滴静注する。

本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましい。」である。

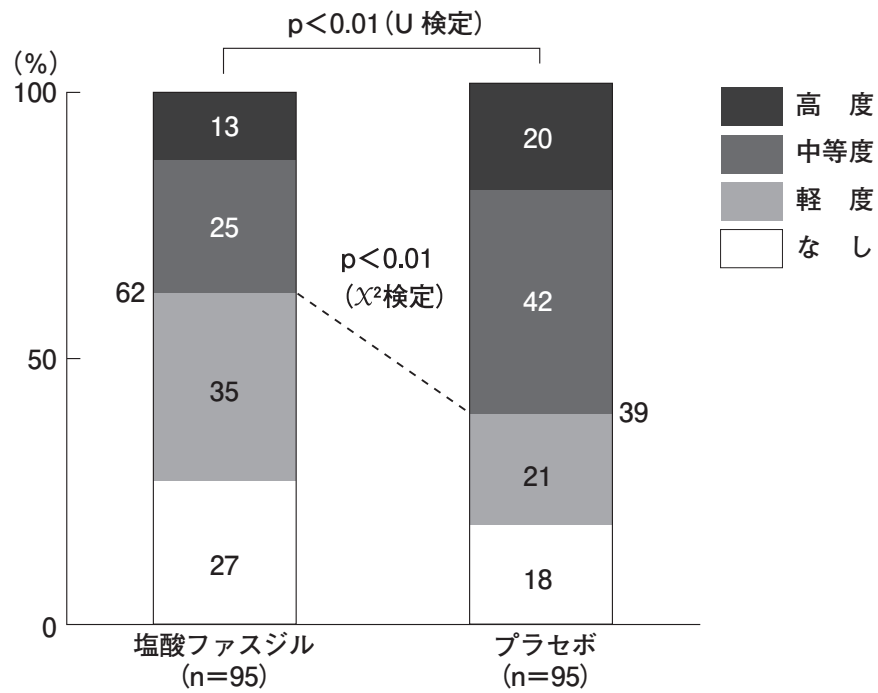
2) 比較試験：

くも膜下出血術後患者（破裂脳動脈瘤患者）276例を対象としてプラセボ（生理食塩液）との二重盲検比較試験を実施した。塩酸ファスジル30mgまたはプラセボを100mLの生理食塩液で希釈し、1回30分間かけて1日3回点滴静注した。投与は手術後可及的速やかに開始し原則として14日間連日投与した。評価項目としては(1) 脳血管撮影上の脳血管攣縮の発生程度、(2) 症候性脳血管攣縮の発生頻度、(3) computed tomography (CT) 上のlow density (LD) の発生程度、(4) くも膜下出血発症1ヵ月後の機能予後の4項目が設定された。その結果、評価した4項目全てにおいて塩酸ファスジル投与群はプラセボ投与群に比べて有意に優れている。

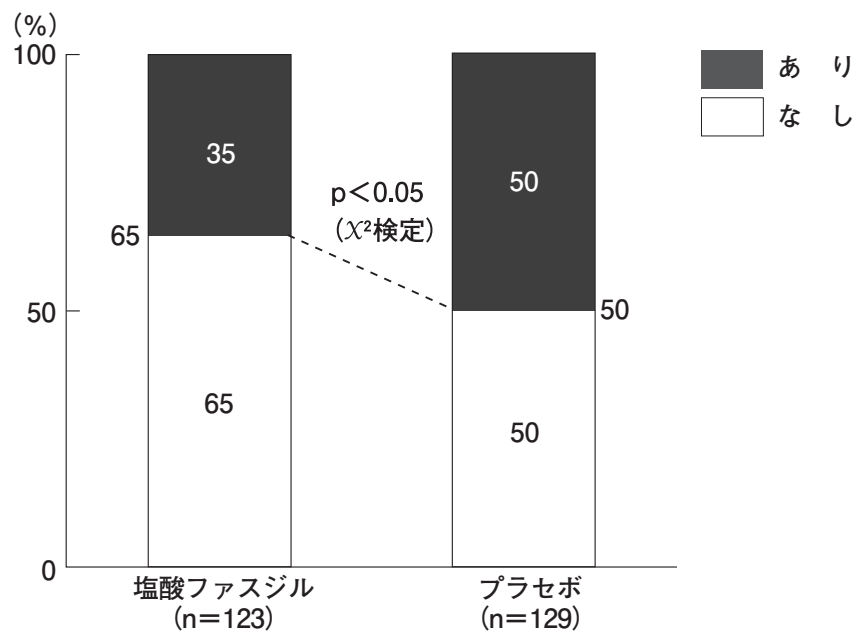
た。副作用発現率は塩酸ファスジル投与群 3.7% (5 例/136 例)、プラセボ投与群 5.7% (8 例/140 例) であった。1 日量 90mg (1 回 30mg、1 日 3 回) 投与で有用性が認められた¹⁾。

高倉 公朋 他：薬理と治療、20 (Suppl.6)、1627 (1992)

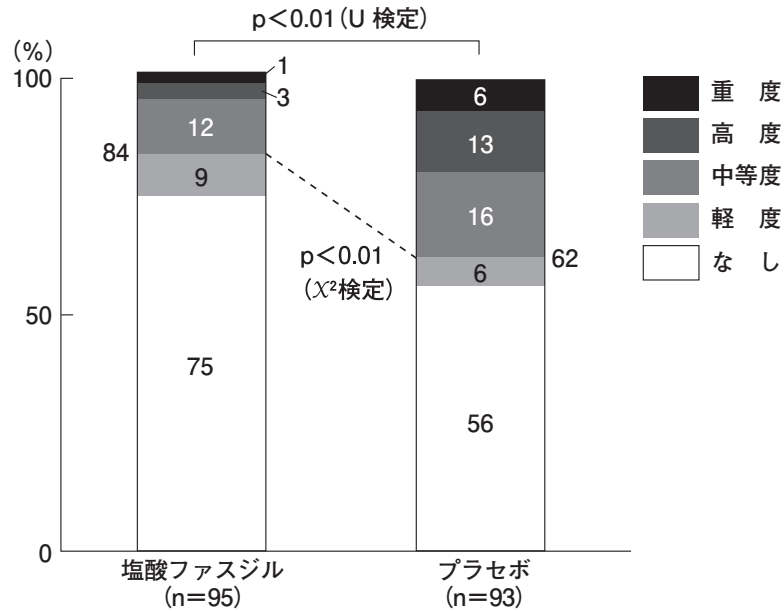
脳血管上の脳血管攣縮



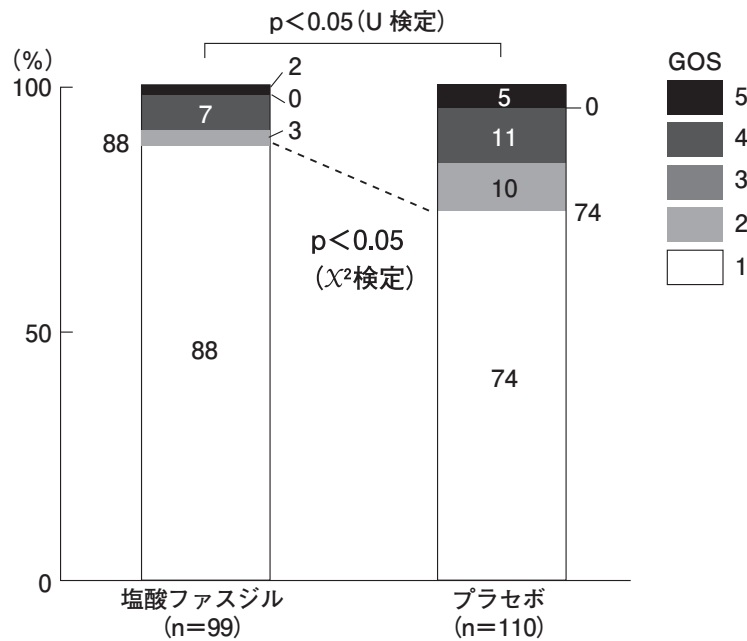
症候性脳血管攣縮



CT上のLD



機能予後



3) 安全性試験 :

該当しない。(本項目は「長期投与試験及び薬物依存性試験について記載する。」と定められている。本剤は承認事項 [V. 「2.用法及び用量」の項参照。] より長期投与は行われないことから、当該試験は実施していない。)

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）：

該当資料なし。

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

薬理的に本剤と同じ作用機序を有する医薬品は、他に存在しない。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

蛋白リン酸化酵素である Rho キナーゼを阻害して、ミオシン軽鎖のリン酸化を阻害する。Rho キナーゼを介して、血管の拡張、炎症性細胞の活性化抑制、血管内皮細胞の損傷改善等をもたらすと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. 脳血管攣縮の予防及び緩解作用

イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、攣縮を予防⁶⁾及び緩解⁷⁾した。

2. 脳循環改善作用

(1) イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、大脳皮質血流を改善した⁸⁾。

(2) ラット脳虚血モデルにおいて、血液粘度を改善した⁹⁾。

(3) ヒト血管内皮細胞において、低酸素負荷による内皮細胞障害を改善した (*in vitro*)¹⁰⁾。

3. 好中球浸潤抑制作用

イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、くも膜下腔への好中球浸潤を抑制した¹¹⁾。

4. 脳梗塞巣発生抑制作用

(1) スナネズミ脳虚血モデルにおいて、遅発性神経細胞死を抑制した¹²⁾。

(2) ラット脳虚血モデルにおいて、脳浮腫および脳梗塞巣の発生を抑制し、神経症状を改善した¹³⁾。

5. 作用機序

(1) Rho キナーゼを阻害し、ミオシンホスファターゼ阻害を抑制し、ミオシン軽鎖のリン酸化体生成を阻害した (*in vitro*)^{14~16)}。

(2) ヒト好中球および単球の遊走を抑制した (*in vitro*)^{17,18)}。

(3) ヒト好中球の活性酸素産生を抑制した (*in vitro*)¹⁹⁾。

(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：

本剤の投与経路は点滴静注であることから、投与終了時に最高血中濃度に到達する。
[VII.1. 「(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

健康成人に塩酸ファスジル 0.4mg/kg^{注)} を単回 30 分間静脈内持続投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与終了時に最高値に達し、速やかに減衰した。消失半減期は、約 16 分であった⁵⁾。

くも膜下出血患者に、塩酸ファスジル 30mg を 1 日 3 回、14 日間反復点滴静注したときの血漿中濃度推移は、健康成人に類似していた²⁾。

Cmax：最高血漿中濃度

T_{1/2}β：消失相半減期

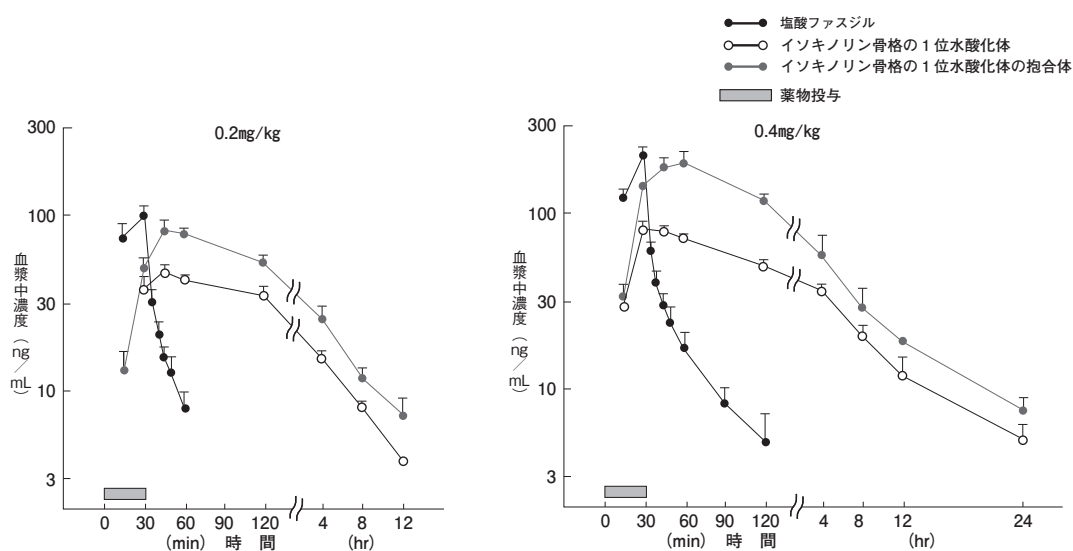
AUC：血漿中濃度 - 時間曲線下面積

Clp：血漿クリアランス

1. 健康成人

単回 30 分間静脈内持続投与 (n = 4、平均値 ± S.E.)⁵⁾

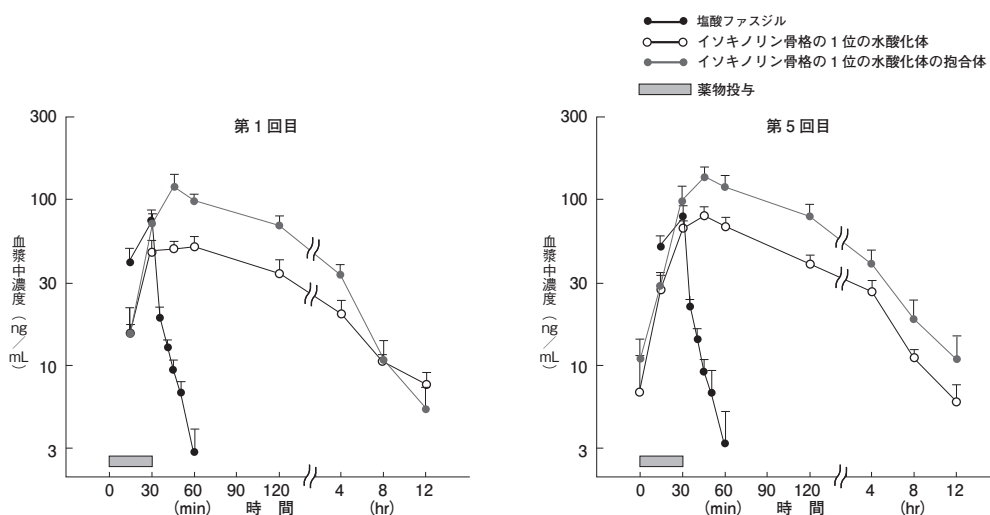
投与量 ^{注)}	Cmax (ng/mL)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} β (min)	Clp (L/hr/kg)
0.2mg/kg	100.4 ± 10.1	46.1 ± 7.4	14.2 ± 1.5	4.69 ± 0.71
0.4mg/kg	215.7 ± 14.7	94.8 ± 10.5	15.6 ± 2.4	4.39 ± 0.52



2. 健康成人

3日間計5回反復30分間静脈内持続投与 (n = 4、平均値±S.E.)⁵⁾

投与量	投与回数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0~2} (ng·hr/mL)	T _{1/2β} (min)	Clp (L/hr/kg)
0.2mg/kg ^{注)} 1日2回	1回目	71.7±9.5	27.2±3.4	10.3±1.6	7.70±1.11
	5回目	74.8±7.1	31.4±3.2	10.6±2.7	6.31±0.79

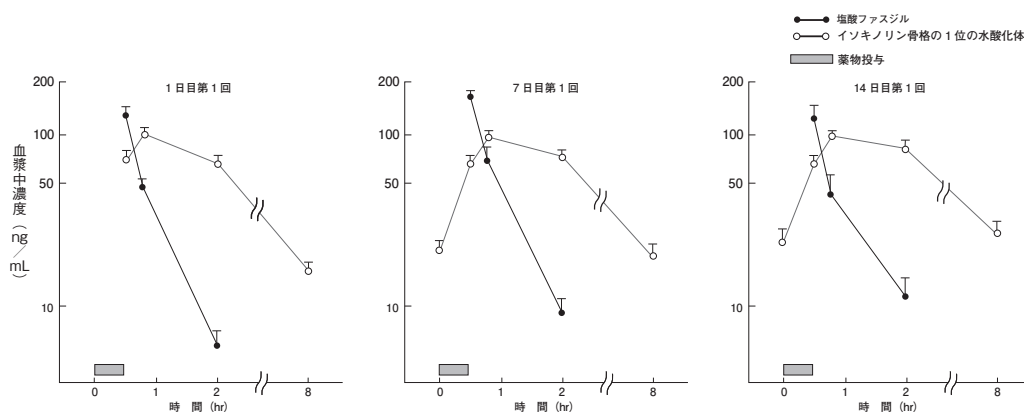


注) 本剤の用法・用量は「通常、成人には、塩酸ファスジルとして1回30mgを50～100mLの電解質液または糖液で希釈し、1日2～3回、約30分間かけて点滴静注する。
本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましい。」である。

3. くも膜下出血患者

1日3回14日間反復30分間静脈内持続投与 (n = 6、平均値±S.E.)²⁾

投与量	投与日	Cmax (ng/mL)	AUC _{0~2} (ng·hr/mL)	T _{1/2β} (min)
30mg/回 1日3回	1日目	125.0±18.0	86.9±12.4	24.4±3.2
	7日目	166.9±16.0	120.0±17.9	21.6±3.3
	14日目	126.9±20.5	89.0±18.0	28.6±6.4



(4) 中毒域 :

該当資料なし。

(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 :

該当しない。

(4) 消失速度定数 :

$K_{el} = 1.29 \pm 0.14 \text{ hr}^{-1}$ (平均値 \pm S.E., $n = 4$)
(健康成人、0.4mg/kg 単回 30 分間静脈内持続投与)

(5) クリアランス :

[VII.1. 「(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。]

(6) 分布容積 :

$V_{d\beta} = 3.43 \pm 0.25 \text{ L/kg}$ (平均値 \pm S.E., $n = 4$)
(健康成人、0.4mg/kg 単回 30 分間静脈内持続投与)

(7) 血漿蛋白結合率 :

血漿蛋白結合率は次のとおりであった⁵⁾。

試験名	結合率 (平均値 \pm S.E.)
<i>in vivo</i> 試験	36.2 \pm 10.5%
<i>in vitro</i> 試験	49.0 \pm 6.9%

試験の条件

in vivo 試験 : 健康成人に 0.2mg/kg を 30 分間静脈内持続投与、 $n = 4$

in vitro 試験 : 健康成人の新鮮血漿を用いて 100ng/mL に調製、 $n = 3$

3. 吸収

該当しない。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし。

＜参考＞ラット、サル

¹⁴C 標識塩酸フェスジルを静脈内投与すると、血液中放射能濃度は投与終了直後より速やかに減少し、消失半減期はラットで約 1 時間、サルでは 1.4 時間であった。放射能は投与後速やかに各組織に移行した。特に腎臓、肝臓に高濃度に分布し、その消失は血漿中濃度に比べ緩徐であった。また脳内への移行が認められた。サルにおいては、ぶどう膜及び皮膚にも分布し、その消失は緩徐であった。乳汁及び胎児への移行が認められたが、消失は速やかであった^{20, 21)}。

ラットの 1 日 1 回反復静脈内投与において、血漿中濃度は 21 回投与時には定常状態に近いと考えられた。尿糞中排泄において反復投与の影響は認められなかった。反復投与時の組織内濃度は投与回数に伴い上昇したが、21 回投与時には定常状態に近いと判断され、また、反復投与後の組織からの消失は血漿中濃度に比べ緩徐であり、単回投与の場合に比べ遅延の傾向が認められた²²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし。

＜参考＞ラット、サル

¹⁴C 標識塩酸フェスジルを静脈内投与すると、血液中放射能濃度は投与終了直後より速やかに減少し、消失半減期はラットで約 1 時間、サルでは 1.4 時間であった。放射能は投与後速やかに各組織に移行した。特に腎臓、肝臓に高濃度に分布し、その消失は血漿中濃度に比べ緩徐であった。また脳内への移行が認められた。サルにおいては、ぶどう膜及び皮膚にも分布し、その消失は緩徐であった。乳汁及び胎児への移行が認められたが、消失は速やかであった^{20, 21)}。

ラットの 1 日 1 回反復静脈内投与において、血漿中濃度は 21 回投与時には定常状態に近いと考えられた。尿糞中排泄において反復投与の影響は認められなかった。反復投与時の組織内濃度は投与回数に伴い上昇したが、21 回投与時には定常状態に近いと判断され、また、反復投与後の組織からの消失は血漿中濃度に比べ緩徐であり、単回投与の場合に比べ遅延の傾向が認められた²²⁾。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし。

＜参考＞ラット、サル

¹⁴C 標識塩酸フェスジルを静脈内投与すると、血液中放射能濃度は投与終了直後より速やかに減少し、消失半減期はラットで約 1 時間、サルでは 1.4 時間であった。放射能は投与後速やかに各組織に移行した。特に腎臓、肝臓に高濃度に分布し、その消失は血漿中濃度に比べ緩徐であった。また脳内への移行が認められた。サルにおいては、ぶどう膜及び皮膚にも分布し、その消失は緩徐であった。乳汁及び胎児への移行が認められたが、消失は速やかであった^{20, 21)}。

ラットの1日1回反復静脈内投与において、血漿中濃度は21回投与時には定常状態に近いと考えられた。尿糞中排泄において反復投与の影響は認められなかった。反復投与時の組織内濃度は投与回数に伴い上昇したが、21回投与時には定常状態に近いと判断され、また、反復投与後の組織からの消失は血漿中濃度に比べ緩徐であり、単回投与の場合に比べ遅延の傾向が認められた²²⁾。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし。

<参考>ラット、サル

¹⁴C 標識塩酸フェスジルを静脈内投与すると、血液中放射能濃度は投与終了直後より速やかに減少し、消失半減期はラットで約1時間、サルでは1.4時間であった。放射能は投与後速やかに各組織に移行した。特に腎臓、肝臓に高濃度に分布し、その消失は血漿中濃度に比べ緩徐であった。また脳内への移行が認められた。サルにおいては、ぶどう膜及び皮膚にも分布し、その消失は緩徐であった。乳汁及び胎児への移行が認められたが、消失は速やかであった^{20, 21)}。

ラットの1日1回反復静脈内投与において、血漿中濃度は21回投与時には定常状態に近いと考えられた。尿糞中排泄において反復投与の影響は認められなかった。反復投与時の組織内濃度は投与回数に伴い上昇したが、21回投与時には定常状態に近いと判断され、また、反復投与後の組織からの消失は血漿中濃度に比べ緩徐であり、単回投与の場合に比べ遅延の傾向が認められた²²⁾。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし。

<参考>ラット、サル

¹⁴C 標識塩酸フェスジルを静脈内投与すると、血液中放射能濃度は投与終了直後より速やかに減少し、消失半減期はラットで約1時間、サルでは1.4時間であった。放射能は投与後速やかに各組織に移行した。特に腎臓、肝臓に高濃度に分布し、その消失は血漿中濃度に比べ緩徐であった。また脳内への移行が認められた。サルにおいては、ぶどう膜及び皮膚にも分布し、その消失は緩徐であった。乳汁及び胎児への移行が認められたが、消失は速やかであった^{20, 21)}。

ラットの1日1回反復静脈内投与において、血漿中濃度は21回投与時には定常状態に近いと考えられた。尿糞中排泄において反復投与の影響は認められなかった。反復投与時の組織内濃度は投与回数に伴い上昇したが、21回投与時には定常状態に近いと判断され、また、反復投与後の組織からの消失は血漿中濃度に比べ緩徐であり、単回投与の場合に比べ遅延の傾向が認められた²²⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

主代謝物は、イソキノリン骨格の1位の水酸化体及びその抱合体であった⁵⁾。

<参考>ラット、サル

主代謝物は、イソキノリン骨格の1位の水酸化体及びその抱合体であり、主たる代謝組織は肝臓であった^{20, 21)}。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし。

<参考>ラット

肝臓のサイトゾール分画におけるアルデヒドオキシダーゼが高い親和性を有することが認められており、水酸化酵素反応を触媒している酵素はアルデヒドオキシダーゼであると推察された²³⁾。

(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 :

イソキノリン骨格の1位の水酸化体は血管弛緩作用を有する。そのみかけの半減期は4～5時間であった⁵⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

イソキノリン骨格の1位の水酸化体は血管弛緩作用を有する。そのみかけの半減期は4～5時間であった⁵⁾。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

健康成人に塩酸ファスジル 0.4mg/kg を単回 30 分間静脈内持続投与したときの未変化体及び代謝物を合わせた投与後 24 時間までの尿中累積排泄率は、投与量の 67%であった⁵⁾。

<参考>ラット、サル

ラット及びサルともに排泄は速やかであり、ラットでは尿及び胆汁に同程度に排泄され、サルでは主に尿に排泄された^{20, 21)}。

(2) 排泄率 :

健康成人に塩酸ファスジル 0.4mg/kg を単回 30 分間静脈内持続投与したときの未変化体及び代謝物を合わせた投与後 24 時間までの尿中累積排泄率は、投与量の 67%であった⁵⁾。

<参考>ラット、サル

ラット及びサルともに排泄は速やかであり、ラットでは尿及び胆汁に同程度に排泄され、サルでは主に尿に排泄された^{20, 21)}。

(3) 排泄速度：

健康成人に塩酸フラスジル 0.4mg/kg を単回 30 分間静脈内持続投与したときの未変化体及び代謝物を合わせた投与後 24 時間までの尿中累積排泄率は、投与量の 67%であった⁵⁾。

<参考>ラット、サル

ラット及びサルともに排泄は速やかであり、ラットでは尿及び胆汁に同程度に排泄され、サルでは主に尿に排泄された^{20, 21)}。

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

【警告】

本剤の臨床試験において、頭蓋内出血（脳内出血、硬膜外血腫、硬膜下血腫、脳室内出血、頭皮下血腫、くも膜下出血）の発現が認められている。本剤の投与は緊急時に十分対応できる医療施設において行うこと。また、本剤の投与に際しては、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 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）

1. 出血している患者：頭蓋内出血〔「警告」の項参照〕
2. 頭蓋内出血の可能性のある患者：出血した動脈瘤に対する十分な止血処置を術中に施すことができなかった患者〔「警告」の項参照〕
3. 低血圧の患者〔本剤の投与により低血圧があらわれることがある。〕

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 術前から糖尿病を合併している患者、術中所見で主幹動脈に動脈硬化がみられた患者〔頭蓋内出血を起こした例がある（「2.重要な基本的注意」の(2)の項参照）。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔排泄が遅延して、血中濃度が持続する可能性があり、低血圧が認められることがあるので、低血圧が観察された場合には減量（例えば1回10mg）すること。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延して、血中濃度が上昇し、作用が強くあらわれる可能性がある。〕
- (4) 重篤な意識障害のある患者〔使用経験が少なく、有効性が確立されていない。〕
- (5) 70歳以上の高齢者〔機能予後の改善がみられない可能性があり、有効性が確立されていない。〕
- (6) くも膜下出血に重症の脳血管障害（モヤモヤ病、巨大脳動脈瘤など）を合併している患者〔使用経験がなく、有効性及び安全性が確立されていない。〕

[理由]

- (2) 本剤は主として肝臓で代謝され、腎臓から排泄される。したがって、腎機能が低下している場合には、排泄の遅延により血中濃度が上昇し、作用が増強される可能性があるため。
- (3) 本剤は主として肝臓で代謝され、腎臓から排泄される。したがって、肝機能が低下している場合には、代謝の遅延により高い血中濃度が持続し、作用が増強される可能性があるため。
- (5) 本剤の臨床試験において、70歳以上の高齢者は70歳未満の患者に比べて機能予後での good recovery の頻度が低かったため。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の臨床試験において、**頭蓋内出血**（666例中8例9件、その内訳は脳内出血3件、硬膜外血腫2件、硬膜下血腫1件、脳室内出血1件、頭皮下血腫1件、くも膜下出血1件）の発現が認められている。なお、プラセボを対照とした比較試験では、本剤での頭蓋内出血の発現率は1.5%（136例中2例）であり、プラセボでの発現率は1.4%（140例中2例）であった。
- (2) 本剤の投与に際しては、**臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察**を十分に行い、頭蓋内出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤の投与により**低血圧**があらわれることがあるので、血圧の変動に注意し、投与速度に注意するなど慎重に投与すること。
- (4) 本剤の投与は、2週間を目安とし、漫然と投与しないこと。

[理由]

- (3) 本剤は血管収縮抑制作用を有し、本剤の臨床試験において副作用として低血圧が報告されているため。
- (4) 承認事項であり [V. 「2.用法及び用量」の項参照。]、漫然とした使用に対して注意を喚起し適正使用を促すため。

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：
該当しない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

エリル注 S 及びエリル注において、総症例 5,569 例中、660 例（11.85%）に副作用が認められた。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH の上昇等の肝機能異常 431 例（7.74%）、頭蓋内出血 96 例（1.72%）、低血圧 33 例（0.59%）等であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用

- 1) **頭蓋内出血**（1.72%） 頭蓋内出血があらわれることがある。〔「2.重要な基本的注意」の（1）及び（2）の項参照〕
- 2) **消化管出血、肺出血、鼻出血、皮下出血**（0.27%） 消化管出血、肺出血、鼻出血、皮下出血等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ショック**（0.02%） ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **麻痺性イレウス**（0.04%） 麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

頻度 分類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		低血圧	顔面潮紅
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH の上昇等)		黄疸
泌尿器		腎機能異常 (BUN、クレアチニンの上昇 等)、多尿	排尿困難
過敏症		発疹等の過敏症状	
消化器			膨満感、嘔気、嘔吐
その他		発熱	頭痛、意識レベル低下、呼吸抑制

<発生原因> 低血圧は本剤の血管拡張作用によるものと考えられる。

<処置方法> 本剤の投与により低血圧があらわれることがあるので、血圧の変動に注意し、投与速度に注意するなど慎重に投与すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	エリル注 承認時迄の調査	エリル注 使用成績調査	エリル注S 特別調査	計
調査症例数①	666	4,241	662	5,569
副作用等の発現症例数②	37	534	89	660
副作用等の発現件数③	42	1,050	202	1,294
副作用発現症例率 (②/①×100)	5.56%	12.59%	13.44%	11.85%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
頭蓋内出血	8(1.20)	72(1.70)	16(2.42)	96(1.72)
脳出血	4(0.60)	25(0.59)	3(0.45)	32(0.57)
出血性脳梗塞		9(0.21)	2(0.30)	11(0.20)
脳幹出血		1(0.02)		1(0.02)
小脳出血		2(0.05)		2(0.04)
くも膜下出血	1(0.15)	8(0.19)	1(0.15)	10(0.18)
硬膜下出血		1(0.02)		1(0.02)
硬膜下血腫	1(0.15)	4(0.09)		5(0.09)
硬膜外血腫	2(0.30)	15(0.35)	3(0.45)	20(0.36)
頭蓋内出血 術後出血	1(0.15)	7(0.17)	6(0.91)	13(0.23)
術後出血		1(0.02)	2(0.30)	4(0.07)
その他の出血		14(0.33)	1(0.15)	15(0.27)
消化管出血		6(0.14)	1(0.15)	7(0.13)
腹腔内出血		1(0.02)		1(0.02)
歯肉出血		1(0.02)		1(0.02)
咽頭出血		1(0.02)		1(0.02)
直腸出血		1(0.02)		1(0.02)
気道出血		1(0.02)		1(0.02)
鼻出血		4(0.09)		4(0.07)
腎出血		1(0.02)		1(0.02)
循環器	14(2.10)	22(0.52)	4(0.60)	40(0.72)
低血圧	13(1.95)	16(0.38)	4(0.60)	33(0.59)
顔面潮紅	1(0.15)			1(0.02)
ショック(状態)		1(0.02)		1(0.02)
心室性期外収縮		2(0.05)		2(0.04)
心室細動		1(0.02)		1(0.02)
上室性期外収縮		1(0.02)		1(0.02)
心不全		1(0.02)		1(0.02)
血液		59(1.39)	13(1.96)	72(1.29)
貧血		26(0.61)	6(0.91)	32(0.57)
溶血性貧血		1(0.02)		1(0.02)
白血球減少(症)		6(0.14)	2(0.30)	8(0.14)
無顆粒球(症)		1(0.02)		1(0.02)
白血球増多(症)		1(0.02)		1(0.02)
血小板減少(症)		25(0.59)	4(0.60)	29(0.52)
血小板増多(症)		1(0.02)		1(0.02)
汎血球減少(症)		1(0.02)		1(0.02)
播種性血管内凝固症候群			1(0.15)	1(0.02)

器官別の小計は、副作用発現件数の合計ではなく、器官別副作用発現症例数 (%) とした。

	エリル注 承認時迄の調査	エリル注 使用成績調査	エリル注S 特別調査	計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
肝 臓	7(1.05)	368(8.68)	56(8.46)	431(7.74)
肝機能異常		4(0.09)		4(0.07)
血清AST(GOT)上昇		273(6.44)	5(7.55)	323(5.80)
血清ALT(GPT)上昇		292(6.89)	48(7.25)	340(6.11)
アルカリフォスファターゼ ^a 上昇		137(3.23)	24(3.63)	161(2.89)
LDH 上昇		48(1.13)	25(3.78)	73(1.31)
γ-GTP 上昇		5(0.12)	1(0.15)	6(0.11)
黄 疸		2(0.05)		2(0.04)
肝機能悪化		1(0.02)		1(0.02)
肝機能障害	7(1.05)	23(0.54)	2(0.30)	32(0.57)
肝機能低下		6(0.14)		6(0.11)
肝障害		8(0.19)		8(0.14)
劇症肝炎			1(0.15)	1(0.02)
血清ビリルビン上昇			1(0.15)	1(0.02)
代謝・栄養障害		1(0.02)		1(0.02)
低蛋白血症		1(0.02)		1(0.02)
泌尿器	2(0.30)	24(0.57)	6(0.91)	32(0.56)
腎機能異常		1(0.02)		1(0.02)
腎障害		1(0.02)		1(0.02)
急性腎不全		2(0.05)	1(0.15)	3(0.05)
血中クレアチニン上昇		8(0.19)	1(0.15)	9(0.16)
BUN 上昇		12(0.28)	4(0.60)	16(0.29)
排尿困難	1(0.15)			1(0.02)
多 尿	1(0.15)	8(0.19)	1(0.15)	10(0.18)
過敏症	2(0.30)	20(0.47)	1(0.15)	23(0.41)
発 疹	2(0.30)	17(0.40)	1(0.15)	20(0.36)
薬 疹		3(0.07)		3(0.05)
消化器	1(0.15)	6(0.14)		7(0.14)
麻痺性イレウス		2(0.05)		2(0.04)
イレウス		1(0.02)		1(0.02)
腹部膨満感		1(0.02)		1(0.02)
嘔 気	1(0.15)	1(0.02)		2(0.04)
嘔 吐	1(0.15)	1(0.02)		2(0.04)
下 痢		1(0.02)		1(0.02)
その他	5(0.75)	17(0.40)	7(1.06)	29(0.52)
発 熱	1(0.15)	9(0.21)	1(0.15)	11(0.20)
頭 痛	2(0.30)	2(0.05)		4(0.07)
昏 迷		1(0.02)		1(0.02)
意識低下	1(0.15)	1(0.02)	1(0.15)	3(0.05)
呼吸抑制	1(0.15)			1(0.02)
呼吸不全		1(0.02)		1(0.02)
間質性肺炎		1(0.02)		1(0.02)
気管支喘息			1(0.15)	1(0.02)
肺 炎			1(0.15)	1(0.02)
肺塞栓症			1(0.15)	1(0.02)
夜間譫妄		1(0.02)		1(0.02)
片麻痺		1(0.02)		1(0.02)
感音難聴			1(0.15)	1(0.02)
不 穏		1(0.02)		1(0.02)
静脈炎			1(0.15)	1(0.02)
反対側脳血管攣縮 ^b	1(0.15)			1(0.02)

器官別の小計は、副作用発現件数の合計ではなく、器官別副作用発現症例数 (%) とした。

※開発時、担当医が後日再検討した結果、因果関係なしと判定。

(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：

項目名		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現率 (%)	検定結果 (検定法)	
性別	男	1784	240	13.45	P=0.247 (χ^2 検定)	
	女	3119	383	12.28		
年齢-1 (歳)	11~39	297	37	12.46	P=0.3181 (U検定)	
	40~49	859	98	11.41		
	50~64	2105	281	13.35		
	65~74	1165	137	11.76		
	75~95	477	70	14.68		
年齢-2 (歳)	11~64	3261	416	12.76	P=0.892 (χ^2 検定)	
	65~95	1642	207	12.61		
重症度	軽症	1766	202	11.44	P<0.01** (U検定)	
	中等症	1907	228	11.96		
	重症	1228	193	15.72		
	不明	2	0	0		
意識 障害度	0	919	97	10.55	P=0.033* (U検定)	
	I	1812	219	12.09		
	II	1291	179	13.87		
	III	879	128	14.56		
	不明	2	0	0		
Hunt& Kosnik 分類	I・Ia	556	79	14.21	P<0.01** (U検定)	
	II	1897	201	10.60		
	III	1313	173	13.18		
	IV	876	131	14.95		
	V	255	39	15.29		
	不明	6	0	0		
Fisher CT 分類	1	107	10	9.35	P=0.024* (U検定)	
	2	1084	117	10.79		
	3	2647	336	12.69		
	4	1058	158	14.93		
	不明	7	2	28.57		
合併症 有無	無	1767	176	9.96	P<0.01** (χ^2 検定)	
	有	2908	411	14.13		
	不明	228	36	15.79		
合併症の 種類	肝機能 障害	無	4325	523	12.09	P<0.01** (χ^2 検定)
		有	501	95	18.96	
		不明	77	5	6.49	
	腎機能 障害	無	4721	603	12.77	P=0.482 (χ^2 検定)
		有	115	17	14.78	
		不明	67	3	4.48	
	糖尿病	無	4363	542	12.42	P=0.361 (χ^2 検定)
		有	356	50	14.04	
		不明	184	31	16.85	
	主幹 動脈 硬化	無	2913	337	11.57	P=0.050 (χ^2 検定)
		有	1671	227	13.58	
		不明	319	59	18.50	
	高血圧	無	3268	399	12.21	P=0.347 (χ^2 検定)
		有	1509	199	13.19	
		不明	126	25	19.84	
1日平均 投与量 (mg)	≤60	656	90	13.72	P=0.473 (U検定)	
	60< ≤90	4229	532	12.58		
	90<	18	1	5.56		
使用期間 (日)	1~7	360	84	23.33	P<0.01** (U検定)	
	8~14	3809	452	11.87		
	15~21	702	84	11.97		
	22~45	32	3	9.38		

項目名		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現率 (%)	検定結果 (検定法)	
手術から投与 までの日数 (日)	手術未実施 または術前投与	75	9	12.00	P=0.506 (U検定)	
	0	997	126	12.64		
	1	2537	307	12.10		
	2	836	123	14.71		
	3	258	35	13.57		
	4~21	200	23	11.50		
発症から手術 までの日数 (日)	手術未実施	29	3	10.34	P=0.856 (U検定)	
	0	1993	255	12.79		
	1	1866	242	12.97		
	2	489	65	13.29		
	3~4	293	34	11.60		
	5~14	173	17	9.83		
発症から投与 までの日数 (日)	0	330	41	12.42	P=0.768 (U検定)	
	1	1525	189	12.39		
	2	1459	198	13.57		
	3~4	1095	138	12.60		
	5~14	452	54	11.95		
	15~47	42	3	7.14		
併用薬 有無		無 有	493 4410	28 595	5.68 13.49	P<0.01** (χ^2 検定)
併用薬の 種類	循環器官 用薬	無	2063	217	10.52	P<0.01** (χ^2 検定)
		有	2840	406	14.30	
	血液・ 体液用薬	無	3234	388	12.00	P=0.042* (χ^2 検定)
		有	1669	235	14.08	
	抗生物質	無	3425	265	7.74	P<0.01** (χ^2 検定)
有	1478	358	24.22	(χ^2 検定)		
その他の 代謝性医薬品	無	3270	419	12.81	P=0.785 (χ^2 検定)	
	有	1633	204	12.49		
中枢神経系 用薬	無	3937	417	10.59	P<0.01** (χ^2 検定)	
	有	966	206	21.33		

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

関連事項として添付文書に以下の記載あり。

VIII.8. 「(3)その他の副作用」の項参照。

頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
分類			
過敏症		発疹等の過敏症状	

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おり、腎機能が低下している可能性があるため、減量する（例えば1回10mg）など注意すること。なお、臨床試験及び市販後調査では、65歳以上の高齢者での副作用発現率は11.96%（1,798例中215例）であった。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[24時間持続静脈内投与によりラットに12日間投与した器官形成期投与試験で、奇形（腹部閉塞障害）を有する仔がみられたとの報告がある。また、24時間持続静脈内投与によりウサギに14日間投与した器官形成期投与試験で、奇形（頭部神経管障害、腹部閉鎖障害）を有する仔が認められたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[ラットに静脈内投与した実験で乳汁中への移行が報告されている。]

<参考>

- (1) [IX.2. 「(3)生殖発生毒性試験」の項参照。]
(2) [VII.4. 「(3)乳汁中への移行性」の項参照。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

13. 過量投与

該当資料なし。

14. 適用上の注意

1. 投与経路
 - 1) 点滴静注にのみ使用すること。
 - 2) ウサギで大槽内投与により痙攣が発現したとの報告があるので、髄腔内には投与しないこと。
2. その他
本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

15. その他の注意

ラット及びサルに静脈内投与した実験で腎障害が認められたとの報告がある。

<参考>

[IX.2. 「(2)反復投与毒性試験」の項参照。]

16. その他

該当資料なし。

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：

本剤は、心筋の収縮力には影響せず、静脈内持続投与において心電図および呼吸運動に影響を与えなかった（イヌ、10mg/kg/30min まで）。10mg/kg 以上の高用量では、痙攣の増強（マウス）、30mg/kg で一般症状観察において軽度の症状変化、自発運動量の低下、協調運動の抑制（マウス）などが認められたが、これは本剤による重度の血圧低下の影響と考える。

その他、一般薬理試験結果より、静脈内投与において、0.3mg/kg で降圧（ラット、イヌ）が、1mg/kg で瞬膜平滑筋弛緩（ネコ）が、3mg/kg で腸間輸送能抑制（マウス）、循環反射抑制（ネコ）がみられた。本剤は、骨格筋、心筋の収縮力には影響せず、平滑筋を特異的に弛緩させる作用を有している²⁴⁾。

(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：

LD₅₀ は次のとおりであった^{25, 26)}。

動物	投与経路	(mg/kg)		
		静脈内	皮下	経口
マウス	雄	67.6	124.5	273.9
	雌	72.5	125.5	277.3
ラット	雄	59.9	123.2	335.0
	雌	63.9	128.3	348.0
サル	雄	20 ~ 28 ^{注)}	—	—
	雌			

注) 概略の致死量

(2) 反復投与毒性試験：

1. 1 ヶ月間反復投与毒性試験

ラットに、6.3、12.5、25 及び 50mg/kg/日を 1 ヶ月間静脈内投与した試験では、6.3mg/kg 以上で薬理作用に基づくと考えられる発赤、25mg/kg 以上で眼瞼下垂、自発運動の抑制及び腹臥位、50mg/kg では流涎、振戦及び痙攣等が認められた。50mg/

kgは致死量であり、更に体重増加及び摂餌の抑制、摂水の増加が認められた。臨床及び病理学的検査の結果、腎障害が25mg/kg以上で認められた。これらの変化は休薬により回復性が認められた。毒性学的無影響量は12.5mg/kgであった²⁷⁾。

サルに、3.125、6.25及び12.5mg/kg/日を1ヵ月間静脈内投与した試験では、6.25mg/kg以上で流涎が、12.5mg/kgで嘔吐、摂餌の抑制が認められた。これらの変化は休薬により回復性が認められた。毒性学的無影響量は3.125mg/kgであった²⁸⁾。

2. 6ヵ月間反復投与毒性試験

ラットに3、9及び25mg/kg/日を6ヵ月間静脈内投与した試験では、9mg/kg以上で薬理作用に基づくと考えられる発赤が、25mg/kgで自発運動の抑制、眼瞼下垂、腹臥位が認められた。また、25mg/kgで体重の増加抑制及び摂水の増加が認められ、臨床及び病理学的検査の結果、腎障害が認められた。これらの変化は休薬により回復性が認められた。毒性学的無影響量は9mg/kgであった²⁹⁾。

サルに、3.125、6.25及び12.5mg/kg/日を6ヵ月間静脈内投与した試験では、6.25mg/kg以上で沈静、流涎、うずくまり姿勢、眼瞼下垂及び薬理作用に基づくと考えられる発赤が認められ、12.5mg/kgでは体重の増加抑制が認められた。また腎障害が6.25mg/kg以上で認められた。これらの変化は休薬により回復性が認められた。毒性学的無影響量は3.125mg/kgであった³⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

ラット及びウサギを用いて静脈内投与により検討した。高用量では親動物において自発運動の抑制、腹臥位及び体重の増加抑制が認められ、病理学的検査の結果、腎障害が認められた。これらの親動物の一般症状の悪化に伴い、妊娠前及び妊娠初期投与試験において排卵数の軽度な減少が認められ、胎児器官形成期投与試験並びに周産期及び授乳期投与試験において次世代児の体重増加の抑制等が軽度に認められたが、催奇形性は認められず、また、その他の生殖能力及び次世代児の観察において影響は認められなかった^{31～34)}。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性

モルモット、ウサギ及びマウスを用いて受動的赤血球凝集反応、全身性アナフィラキシー及び受動的皮膚アナフィラキシーを検討した。

ウサギへのアジュバントとの感作により得られた血清を用いた受動的赤血球凝集反応において弱い陽性反応が認められたが、モルモットPCA反応では特異抗体は検出されず、また、マウスを用いた試験でも陰性であり、抗原性は極めて弱いと考えられた³⁵⁾。

2) 変異原性

復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験を行った結果、染色体異常試験において高濃度で核内倍化体の増加が認められた。そこで各種の追加試験を行ったが、染色体不分離や*in vivo*での核内倍化体を含む四倍体の誘発を疑わせる結果は認められず、かつ一般毒性試験及び生殖・発生毒性試験においても増殖性細胞からなる組織・器官に異常は認められなかったことから変異原性はないと考えられた³⁶⁾。

3) 局所刺激性

ウサギを用いて耳介静脈における3分間貯留法により検討した結果、刺激性は認められなかった³⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エリル点滴静注液 30mg 劇薬、処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ファスジル塩酸塩水和物 劇薬

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

室温保存

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：

該当しない。

(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：

該当しない。

5. 承認条件等

該当しない。

6. 包装

1 アンプル 2mL 中、ファスジル塩酸塩水和物 30.8mg（塩酸ファスジルとして 30mg）：
10 アンプル

7. 容器の材質

褐色ガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：オザグレルナトリウム、フマル酸ニゾフェノン

9. 国際誕生年月日

1995年6月30日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2007年3月22日

承認番号：21900AMX00715000

注) 販売名変更前「エリル注」は1995年6月30日に製造が承認され、その後「エリル注S」が1999年3月15日に製造が承認された。

11. 薬価基準収載年月日

2007年6月15日

注) 販売名変更前「エリル注」は1995年8月25日に薬価基準に収載され、その後「エリル注S」が1999年5月14日に薬価基準に収載された。

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：2010年3月24日

内容：承認内容と同じ

14. 再審査期間

1999年3月15日～2001年6月29日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬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	包装	HOT 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
エリル点滴静注液 30mg	2mL 10 アンプル	1036695010102	2190414A1033	620005150

17. 保険給付上の注意

該当しない。

1. 引用文献

- 1) 高倉 公朋 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1627 (1992)
- 2) 高倉 公朋 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1587 (1992)
- 3) 高倉 公朋 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1609 (1992)
- 4) 高倉 公朋 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1659 (1992)
- 5) 中島 光好 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1559 (1992)
- 6) 佐藤 真一 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1521 (1992)
- 7) 生垣 一郎 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1515 (1992)
- 8) Satoh Sh. et al. : Acta Neurochir., 110, 185 (1991)
- 9) Hitomi A. et al. : Life Sci., 67, 1929 (2000)
- 10) Takemoto M. et al. : Circulation, 106, 57 (2002)
- 11) Satoh S. et al. : J. Clin. Neurosci., 6, 394 (1999)
- 12) Asano T. et al. : Br. J. Pharmacol., 103, 1935 (1991)
- 13) Satoh S. et al. : Br. J. Pharmacol., 118, 1592 (1996)
- 14) Ito K. et al. : Physiol., 546.3, 823 (2003)
- 15) Nagumo H. et al. : Am. J. Physiol., 278, C57 (2000)
- 16) 瀬戸 実 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1551 (1992)
- 17) Satoh S. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 80, 41 (1999)
- 18) Satoh S. et al. : Eur. J. Pharmacol., 455, 169 (2002)
- 19) Arai M. et al. : Biochem. Pharmacol., 46, 1487 (1993)
- 20) 岩崎 正和 他：社内資料 ラットにおける ^{14}C 標識 AT-877 静脈内単回投与時の体内動態
- 21) 岩崎 正和 他：社内資料 サルにおける ^{14}C 標識 AT-877 単回静脈内持続投与時の体内動態
- 22) 岩崎 正和 他：社内資料 ラットにおける ^{14}C -AT-877 静脈内反復投与時の蓄積性
- 23) 野崎 誉士秀 他：社内資料 ラットにおける AT-877 の代謝部位及び代謝酵素について
- 24) 生垣 一郎 他：社内資料 塩酸ファスジル (AT-877) の一般薬理作用
- 25) 古賀 久視 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1433 (1992)
- 26) Markin A. et al. : 社内資料 塩酸ファスジル (HA-1077、AT-877) のカニクイザルにおける急性毒性試験
- 27) 山本 康裕 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1441 (1992)
- 28) 一條 和幸 他：社内資料 塩酸ファスジル (HA-1077、AT-877) のカニクイザルにおける 1 ヶ月間静脈内投与亜急性毒性試験および 1 ヶ月間回復試験
- 29) 矢野 一男 他：社内資料 塩酸ファスジル (HA-1077、AT-877) のラットにおける 6 ヶ月間静脈内投与慢性毒性試験および 1 ヶ月間回復試験
- 30) Markin A. et al. : 社内資料 塩酸ファスジル (HA-1077、AT-877) のカニクイザルにおける 6 ヶ月間静脈内投与慢性毒性試験および 1 ヶ月間回復試験
- 31) 佐々木 眞敬 他：薬理と治療, 22 (1) , 41 (1994)
- 32) 小林 洋四郎 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1469 (1992)

- 33) 中島 幹夫 他：薬理と治療, 22 (1) , 51 (1994)
- 34) 高橋 弘樹 他：薬理と治療, 22 (1) , 61 (1994)
- 35) 中野 雄司 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1491 (1992)
- 36) 園 明 他：薬理と治療, 20 (Suppl.6) , 1501 (1992)
- 37) 小平 輝朋 他：社内資料 塩酸ファスジル (HA-1077、AT-877) の局所刺激性試験

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	商品名 (メーカー)	剤型	規格	効能・効果	用法・用量	発売年月
中国	依立盧 (旭化成ファーマ)	注射剤	1 管 2ml 中 塩酸ファス ジル水和物 30.8mg(塩 酸ファスジ ルとして 30mg)	くも膜下出血 術後の脳血管 攣縮およびこ れに伴う脳虚 血症状の改善	1 回塩酸ファスジルとして 30mg を 50 ～ 100mL の 電解質液または糖液に希釈 し、1 日 2 ～ 3 回約 30 分 かけて点滴静注。術後早期 に投与開始し、2 週間投与 することが望ましい。	2002.5.25

2. 海外における臨床支援情報

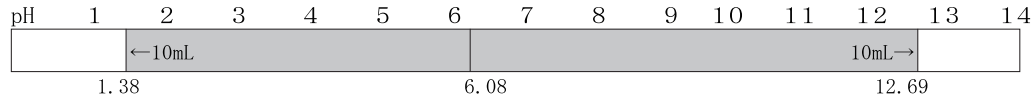
該当資料なし。

XIII. 備考

その他の関連資料

1. pH 変動試験

pH 変動試験による変化所見では、酸性、アルカリ性いずれの領域においても変化は認められなかった。



2. 配合変化試験

〈配合方法〉

エリル注 1 アンプルと配合薬剤 1 アンプル又は 1 バイアルを配合し観察する。

〈保存条件〉

室温、散光下（ペルジピン注射液 10mg、エコナール注、注射用フサン、セファメジン α 注射用、ブロアクト静注用は遮光下）

〈観察項目〉

外観、pH、塩酸ファスジルの含量（パンスポリン静注用、ブロアクト静注用は、透過率：T% 400nm も測定）

〈観察時期〉

配合直後、30 分後、2 時間後、6 時間後、24 時間後

〈試験結果〉

表に記載。

(1) 配合不可品目

アレビアチン注 250mg（配合直後より白濁）

ビタシミン注射液 100mg（配合直後より変色）

(2) 配合注意品目

パンスポリン注射液 1g

（経時的な透過率の低下が認められたが、パンスポリン静注用単剤でも同様の経過を示した。配合後はできるだけ速やかに使用すること。）

ブロアクト静注用

（6 時間後に変色、経時的な透過率の低下が認められたが、ブロアクト静注用単剤でも同様の経過を示した。配合後はできるだけ速やかに使用すること。）

フルマリン静注用 1g

（液体クロマトグラフのチャート上、不明物ピークが 30 分後に出現し、経時的に増加が認められた。配合後は速やかに使用すること。）

〈表の見方〉

1. 変化を認めたもの

2. — 試験を実施しなかったもの

3. 試験成績中の商品名及び会社名は平成 30 年 8 月現在。

※を付した商品名は試験実施時と平成 30 年 8 月で異なっているが現在の商品名を記載した。

※※を付した商品は、現在該当する規格単位がないが、参考情報として記載した。

配合薬剤						観察結果					
薬効分類 (番号)	商品名 (主成分)	会社名	規格 ・ 単位	用時溶解剤 の溶解方法	外観 pH	観察項目	配合 直後	30分後	2時間 後	6時間 後	24時間 後
抗てんかん剤 (113)	アレピアチン注 250mg※ (フェニトイン ナトリウム)	大日本 住友	5% ・ 5mL		無色澄明 11.98	外観	白濁	白濁	白濁	白濁	-
						pH	10.65	10.71	10.74	10.74	-
						含量 (%)	100.0	97.7	101.5	101.3	-
強心剤 (211)	イノバン注 50mg※ (ドパミン塩酸塩)	協和醗酵 キリン	50mg ・ 2.5mL	生理食塩 液に配合 し98mL とする	無色澄明 4.41	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	-
						pH	5.76	5.79	5.81	5.80	-
						含量 (%)	101.5	103.2	101.1	101.4	-
血圧降下 剤 (214)	ペレジピン注射液10mg (ニカルジピン塩酸 塩)	アステラス	10mg ・ 10mL		淡黄色澄明 3.55	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	-
						pH	5.06	5.02	5.02	4.97	-
						含量 (%)	101.4	102.3	100.8	100.3	-
その他の 循環器官 用薬 (219)	ニコリン注射液 500mg (シチコリン)	武田	5% ・ 10mL		無色澄明 7.20	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	-
						pH	7.02	7.02	7.03	7.02	-
						含量 (%)	100.3	99.6	100.6	102.0	-
	マンニゲン注射液※※*1 (D-マンニトール)	日本製薬 -武田	20% ・ 200mL		無色澄明 6.74	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	6.28	6.29	6.25	6.20	6.27
						含量 (%)	101.3	100.7	100.7	100.7	99.3
	エコナール点滴静 注液 5mg※※ (ニゾフェノンフ マル酸塩)	田辺三菱	5mg ・ 2mL		無色澄明 3.66	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	-
						pH	4.57	4.57	4.62	4.61	-
						含量 (%)	103.5	103.1	102.8	104.6	-
	グリセオール注 (濃グリセリン ・果糖)	太陽 ファルマ	200mL		無色澄明 3.94	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	5.13	5.13	5.14	5.15	5.15
						含量 (%)	106.0	106.0	104.7	104.0	108.1
消化性潰 瘍用剤 (232)	タガメット注射液200mg (シメチジン)	大日本 住友	10% ・ 2mL		無色澄明 5.52	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	-
						pH	5.63	5.62	5.62	5.62	-
						含量 (%)	101.6	102.2	102.6	101.1	-
ビタミン C剤 (314)	ビタミン注射液100mg (アスコルビン酸)	武田	100mg ・ 1mL		無色澄明 6.94	外観	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	-
						pH	6.81	6.84	6.88	6.90	-
						含量 (%)	102.2	99.8	97.7	99.9	-
糖類剤 (323)	ブドウ糖注5%PL 「フソー」100mL※ (ブドウ糖)	扶桑	5% ・ 100mL		無色澄明 4.74	外観	無色澄明	-	-	-	無色澄明
						pH	5.08	-	-	-	5.12
						含量 (%)	100.0	-	-	-	99.4
	マルトス輸液 10% ※※ (マルトース水和物)	大塚製薬 工場	10% ・ 100mL		無色澄明 4.57	外観	無色澄明	-	-	-	無色澄明
						pH	4.91	-	-	-	4.91
						含量 (%)	99.4	-	-	-	99.2
血液代用 剤 (331)	大塚生食注(100mL 瓶)※ (生理食塩液)	大塚製薬 工場	100mL		無色澄明 5.96	外観	無色澄明	-	-	-	無色澄明
						pH	6.05	-	-	-	5.98
						含量 (%)	100.1	-	-	-	100.4
	KN 補液 1A※※ (塩化ナトリウム・ ブドウ糖液)	大塚製薬 工場	100mL		無色澄明 4.70	外観	無色澄明	-	-	-	無色澄明
						pH	5.21	-	-	-	5.24
						含量 (%)	100.4	-	-	-	100.0
	KN 補液 3B※※ (乳酸ナトリウム・ 無機塩類・糖類剤)	大塚製薬 工場	100mL		無色澄明 5.44	外観	無色澄明	-	-	-	無色澄明
						pH	5.44	-	-	-	5.45
						含量 (%)	100.2	-	-	-	99.8
	ソリター T2 号 (200mL)※ (乳酸ナトリウム・ 無機塩類・糖類剤)	エイワイ ファーマ	200mL		無色澄明 4.93	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	4.94	4.93	4.93	4.94	4.95
						含量 (%)	104.7	103.4	100.7	104.0	102.0

配合薬剤					観察結果						
薬効分類 (番号)	商品名 (主成分)	会社名	規格 ・ 単位	用時溶解剤 の溶解方法	外観 pH	観察項目	配合 直後	30分後	2時間 後	6時間 後	24時間 後
血液代用 剤 (331)	ソリターT3号 (200mL)※ 〔乳酸ナ トリウム・ 無機塩類・糖類剤〕	エイワイ ファーマ	200mL		無色澄明 5.15	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	5.13	5.13	5.14	5.15	5.15
						含量(%)	104.0	102.7	104.0	104.7	105.4
	ラクテック注※※ (乳酸リンゲル液)	大塚製薬 工場	100mL		無色澄明 6.66	外観	無色澄明	—	—	—	無色澄明
						pH	6.60	—	—	—	5.57
						含量(%)	99.0	—	—	—	99.1
	低分子デキストランL注 〔乳酸リンゲル液(デ キストラン40添加)〕	大塚製薬 工場	250mL		無色澄明 5.46	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
						pH	5.45	5.49	5.48	5.48	5.41
						含量(%)	101.3	101.4	100.6	100.8	100.8
	ポタコールR輸液 ※※ 〔乳酸リンゲル液 (マルトース添加)〕	大塚製薬 工場	100mL		無色澄明 4.94	外観	無色澄明	—	—	—	無色澄明
						pH	4.95	—	—	—	4.96
						含量(%)	99.7	—	—	—	99.5
止血剤 (332)	アドナ注(静脈用) 100mg※ (カルバゾクロム スルホン酸ナトリウム水 和物)	ニプロES ファーマ	100mg ・ 20mL		橙黄色澄明 5.83	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	—
						pH	5.77	5.79	5.80	5.78	—
						含量(%)	100.4	100.1	100.3	100.6	—
	トランサミン注5% ※ (トラネキサム酸)	第一三共	5% ・ 5mL		無色澄明 7.61	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	—
						pH	5.77	5.79	5.80	5.78	—
						含量(%)	100.0	97.6	100.7	101.6	—
他に分類 されない 代謝性医 薬品 (399)	カタクロット注射液 20mg※ (オザグレル ナトリウム)	小野	20mg	注射用水 2mLで 溶解	無色澄明 8.17	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	—
						pH	7.51	7.53	7.47	7.48	—
						含量(%)	100.5	100.7	101.3	102.4	—
	注射用フサン10※ (ナファモスタット メシル酸塩)	鳥居	10mg	注射用水 10mLで 溶解	無色澄明 3.39	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	—
						pH	4.71	4.71	4.74	4.72	—
						含量(%)	103.7	104.2	104.7	102.9	—
抗生物質 (612)	エクサシン注射液400 (イセキサミン硫酸塩)	旭化成 ファーマ	400mg ・ 2mL		無色澄明 6.86	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	—
						pH	6.66	6.66	6.69	6.70	—
						含量(%)	99.3	99.8	96.7	97.9	—
抗生物質 (613)	ファーストシン静注用 1gバッグS※※ ² (セフォゾプラン硫酸塩)	武田	1g ・ 生理 食塩液 100mL	添付生理 食塩液 100mLで 溶解	微黄色澄明 8.05	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
						pH	7.75	7.76	7.82	7.86	7.85
						含量(%)	101.4	100.3	100.7	99.3	99.7
	パンスボリン静注用1g ※※ ³ (セフォチアム硫酸塩)	武田	1g	注射用水 20mLで 溶解	淡黄色澄明 6.46	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	—
						pH	6.42	6.42	6.53	6.61	—
						透過率T%	66.4	60.5	45.8	25.6	—
						含量(%)	99.9	99.9	99.1	98.4	—
	セファメジンα注射 用2g※ (セファゾリン ナトリウム水和物)	LTL ファーマ	2g	注射用水 10mLで 溶解	微黄色澄明 5.25	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	—
						pH	5.26	5.29	5.38	5.38	—
						含量(%)	102.4	100.5	99.3	101.1	—
	ブロアクト静注用 ※※ ⁴ (セフピロム硫酸塩)	サノイ・ パシス -塩野義	1g	注射用水 10mLで 溶解	淡黄色澄明 6.70	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄褐色澄明	—
						pH	7.02	7.07	7.24	7.51	—
					透過率T%	23.0	21.7	18.3	7.0	—	
					含量(%)	100.7	101.0	100.5	100.3	—	
フルマリン静注用1g ※ ⁵ (フロモキセフ ナトリウム)	塩野義	1g	注射用水 10mLで 溶解	微黄色澄明 5.18	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	—	
					pH	5.12	5.20	5.30	5.39	—	
					含量(%)	99.9	99.4	99.1	98.1	—	

配合薬剤						観察結果					
薬効分類 (番号)	商品名 (主成分)	会社名	規格 ・ 単位	用時溶解剤 の溶解方法	外観 pH	観察項目	配合 直後	30分後	2時間 後	6時間 後	24時間 後
機能検査 用試薬 (722)	ヒルトニン 0.5mg 注射液※ (プロチレリン酒石酸 塩水和物)	武田	0.5mg ・ 1mL	注射用水 で10倍 希釈	無色澄明 6.08	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	-
						pH	6.07	6.06	6.04	6.06	-
						含量 (%)	101.4	101.5	101.6	100.4	-

*1. 24時間後に結晶析出を認めたため、加温溶解後室温付近に冷却した後測定した（マンニゲン注射液の添付文書に「結晶の析出を認めるようなことがあれば、40～50℃に加温溶解後、体温付近まで冷却して使用すること」と記載あり。）

*2. ファーストシンキット S の添付文書に「溶解後やむを得ず保存を必要とする場合でも、12時間以内に使用すること」と記載あり。12時間以内に使用すること。

*3. 透過率は、パンスポリン静注用単剤でも同様の経過を示した。配合後はできるだけ速やかに使用すること。

*4. 外観・透過率は、ブロアクト静注用単剤でも同様の経過を示した。配合後はできるだけ速やかに使用すること。

*5. 液体クロマトグラフのチャート上、不明物ピークが30分後に出現し、経時的に増加が認められた。配合後は速やかに使用すること。

旭化成ファーマ株式会社