

※2009年6月改訂（第8版、指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂）

※2005年4月改訂

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

日本標準商品分類番号

873929

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

処方せん医薬品^{注1}***、*

ウロミテキサン[®]注100mg ①

ウロミテキサン[®]注400mg ②

メスナ注射液

Uromitexan[®]

〔規制区分から「指定医薬品」を削除〕

シオノギ製薬

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又は他のチオール化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ウロミテキサン注100mg	ウロミテキサン注400mg
成分・含量	1管(1mL)中 メスナ100mg	1管(4mL)中 メスナ400mg
添加物	水酸化ナトリウム、注射用水	水酸化ナトリウム、注射用水

2. 性状

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

【効能・効果】

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

【用法・用量】

1. イホスファミド投与

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

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. シクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

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

(2) 本剤は必ず抗悪性腫瘍剤（イホスファミドあるいはシクロホスファミド等）と併用されるため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イホスファミド	併用により脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。	機序は不明

4. 副作用

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

イホスファミドとの併用における第2相臨床試験の安全性評価対象例223例中、おそらく関連ありとされた副作用は、中等度の頭痛1例（0.4%）であった。これは一過性であった。

再審査終了時における安全性評価対象例1051例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は63例（5.99%）に認められた。また、急性白血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 ^{注1}
血液	白血球減少		
過敏症	発疹	そう痒、紅斑	水疱、蕁麻疹、粘膜疹
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振	下痢、味覚異常
肝臓	AST（GOT）上昇、 ALT（GPT）上昇		
精神神経系	頭痛		
筋・骨格	四肢疼痛		
投与部位	注射部疼痛、注射部腫脹		
循環器			血圧低下、頻脈
その他	倦怠感		脱力感、浮腫、発熱

注1：文献又は外国の添付文書等に記載されている副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物試験（ラット）で本剤の胎児毒性及び催奇形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。〕

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

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

試験紙による尿中ケトン体検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

8. 適用上の注意

- (1) **アンプルカット時**: アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプル首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) **調製時**
 - 1) シスプラチンとの混注はシスプラチンの活性低下を来すので、配合しないこと。併用する場合はそれぞれ別経路で投与すること。
 - 2) 本剤は還元性であるので、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。
- (3) **投与経路**: 静脈内注射又は点滴静注で使用する。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性 4 例に 400mg を単回静脈内投与及び 1 回 400mg を 1 日 3 回 (4 時間ごと)、3 日間反復静脈内投与した^{4),5)}。

(1) 単回投与

血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す。

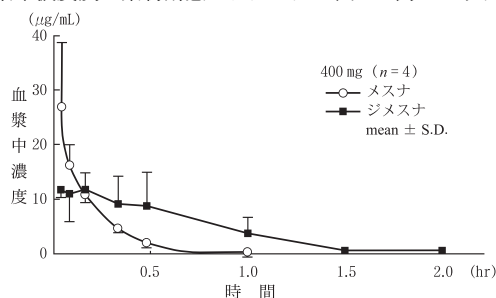


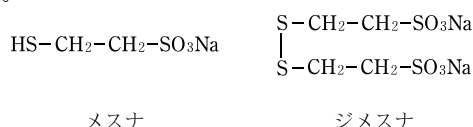
図 1 単回静脈内投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

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

V: 分布容積 CL: トータルクリアランス (測定法: 比色定量法) (mean±S.D.)

メスナは生体内で容易に酸化されて二量体であるジメスナを形成する。



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

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

(2) 反復投与

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

2. 分布

(参考)

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

3. 代謝

(参考)

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

(2) 代謝物の活性の有無

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

4. 排泄

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

5. その他

血清蛋白結合率: 限外ろ過法にて測定したヒト血清蛋白結合率は約 50% であった³⁾。

【臨床成績】

1. イホスファミドによる泌尿器系障害に対する臨床効果

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

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

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

表2 二重盲検比較試験における有用度

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

注1: Wilcoxon順位和検定

2. シクロホスファミド (造血幹細胞移植の前治療) による泌尿器系障害に対する臨床効果

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

本剤の有効性評価対象 61 例中血尿に対する抑制効果では「血尿なし」又は「顕微鏡的血尿」症例は 57 例 (93.4%)、排尿障害に対する抑制効果では「障害なし」又は「軽度障害あり」の症例は

59例(96.7%)で、これらを合わせて判定した泌尿器系障害発現抑制の総合効果では有効57例(93.4%)であった。この成績は、従来報告されているメスナ併用時の泌尿器系障害(出血性膀胱炎)の非発現率70%に比べて有意に高かった(p値: near 0)。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) イホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果

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

(2) シクロホスファミド誘発膀胱障害に対する抑制効果

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

2. 作用機序

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

(1) イホスファミド及びシクロホスファミドの尿中代謝物アクロレインが膀胱障害を誘発するが、アクロレインの二重結合にメスナが付加し、無障害性の付加体を形成する。

(2) イホスファミド及びシクロホスファミドの抗腫瘍活性物質4-ヒドロキシ体がメスナと縮合して、無障害性のメスナ縮合体を形成することにより、アクロレインの生成が抑制される。

3. イホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (in vivo)

ラットの吉田肉腫、マウスのEhrlich癌、Sarcoma180及びLewis肺癌等の実験腫瘍に対するイホスファミドの抗腫瘍作用は、イホスファミド投与量の60又は200%量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった^{12), 13)}。

4. シクロホスファミドの抗腫瘍作用に及ぼすメスナの影響 (in vivo)

ヌードマウス移植腫瘍株LM-2-JCK(T細胞リンパ腫)、Lu-99(非小細胞肺癌)に対するシクロホスファミドの抗腫瘍作用は、シクロホスファミド投与量の60又は200%量のメスナを併用投与しても何ら影響を受けなかった¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: メスナ (JAN)

Mesna

化学名: Sodium 2-mercaptoethanesulfonate

分子式: $C_2H_5NaO_3S_2$

分子量: 164.18

化学構造式: $HSCH_2CH_2SO_3Na$

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

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

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

吸湿性である

分配係数: 0 [pH7, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

ウロミテキサン注 100mg: 1mL 10管

ウロミテキサン注 400mg: 4mL 10管

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 高市松夫ほか: 基礎と臨床, 1982, 16(6), 3009 [198201662]
- 2) 菅野浩一ほか: 社内資料 (ラットにおける体内動態, 1989) [198902156]
- 3) Duncan, J. H. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 1973, 24, 317 [197300586]
- 4) 天野為之ほか: 社内資料 (メスナ及びジメスナの定量, 1982) [198201891]
- 5) 尾熊隆嘉ほか: 社内資料 (健常成人における速度論的検討, 1982) [198201892]
- 6) Brock, N. et al.: Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1981, 17(11), 1155 [198101585]
- 7) Fukuoka, M. et al.: J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1991, 117, 473 [199102640]
- 8) 村岡義博ほか: 日薬理誌, 1990, 96, 73 [199001885]
- 9) 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]
- 10) Brock, N. et al.: Arzneim.-Forsch., 1979, 29(4), 659 [197901028]
- 11) Manz, I. et al.: Biomed. Mass Spectrom., 1985, 12, 545 [198503897]
- 12) 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]
- 13) 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]
- 14) 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]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

ドイツ バクスター社提携

製造販売元*

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

