

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2018（2019年更新版）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[®]注100mgウロミテキサン[®]注400mgUROMITEXAN[®] Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	注 100 mg : 1 管 (1 mL) 中 メスナ 100 mg 注 400 mg : 1 管 (4 mL) 中 メスナ 400 mg
一般名	和名 : メスナ (JAN) 洋名 : Mesna (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日 : 1994年12月2日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 塩野義製薬株式会社 提携 : ドイツ バクスター社
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 https://med.shionogi.co.jp/

本IFは2023年6月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	24
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	24
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	24
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	25
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	25
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	25
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	27
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	31
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	32
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	32
1. 剤形	7	2. 毒性試験	33
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	35
4. 力価	8	2. 有効期間	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資材	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	35
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	35
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
11. 別途提供される資材類	10	9. 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
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	36
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	36
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	36
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	36
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文献	37
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	37
VI. 薬効薬理に関する項目	15	2. その他の参考文献	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	XII. 参考資料	38
2. 薬理作用	15	1. 主な外国での発売状況	38
VII. 薬物動態に関する項目	18	2. 海外における臨床支援情報	44
1. 血中濃度の推移	18	XIII. 備考	46
2. 薬物速度論的パラメータ	20	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	46
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20	2. その他の関連資料	46
4. 吸収	20		
5. 分布	21		
6. 代謝	23		
7. 排泄	24		

略語表

略語	略語内容
AUC	血中（全血中／血漿中）濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）
CL	トータルクリアランス（total clearance）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography）
LD ₅₀	50%致死量（lethal dose 50%）
T _{1/2}	消失半減期（elimination half-life）
V	分布容積（volume of distribution）

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。その過程でメスナは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株式会社が行い、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（現日本血液学会）及び日本骨髄移植研究会（現日本造血・免疫細胞療法学会）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月に再審査申請を行った結果、2003年11月に薬事法第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再審査結果を得た。

2005年2月、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. 製品の治療学的特性

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〕

（「V. 5. (7) その他」及び「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年7月時点)

希少疾病用医薬品について

「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（現日本血液学会）及び日本骨髄移植研究会（現日本造血・免疫細胞療法学会）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。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ウロミテキサン®注100mg

ウロミテキサン®注 400mg

(2) 洋名

UROMITEXAN® Injection

(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）又は本質

Sodium 2-mercaptoethanesulfonate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：S-7878

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～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*		日本薬局方による溶解性の用語
水	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
エタノール (95)	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(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表Ⅲ-2 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

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温・密栓・散光	36 ヶ月	透明ガラス瓶	規格内*
苛酷試験	40℃・密栓・遮光	6 ヶ月	褐色ガラス瓶	規格内*
	60℃・密栓・遮光	3 ヶ月	褐色ガラス瓶	規格内*
	直射日光下 25℃・密栓・10000 lx	40 日 40 日	透明ガラス瓶 透明ガラス瓶	規格内* 規格内*
	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	規格内**

*：試験項目；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

**：試験項目；外観、pH、含量（銀塩生成滴定法）、分解物等

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

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	規格内
	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	規格内
	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	規格内

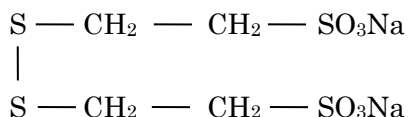
*：100 mg/mL の濃度である。

試験項目；外観、pH、含量（銀塩生成滴定法）、分解物等

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、定量法

(1) 確認試験法

- 1) 本品に水酸化ナトリウム試液を加えて溶かし、ニトロプルシドナトリウム試液を加えるとき、液は赤紫色を呈する。
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
波数 2990 cm^{-1} 、 2940 cm^{-1} 、 2570 cm^{-1} 、 1213 cm^{-1} 、 1179 cm^{-1} 及び 1062 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- 3) 本品の水溶液はナトリウム塩の定性反応を呈する。

(2) 定量法

滴定終点検出法（指示薬：ブロムクレゾールパープル試液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

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	無色澄明の液である。(注射剤)	無色澄明の液である。(注射剤)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性

販売名	ウロミテキサン注100mg	ウロミテキサン注400mg
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

(5) その他

表IV-3 容器中の特殊な気体の有無及び種類

販売名	ウロミテキサン注100mg	ウロミテキサン注400mg
容器中の特殊な気体の有無及び種類	窒素	窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-4 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ウロミテキサン注100mg	ウロミテキサン注400mg
有効成分	1管（1 mL）中 メスナ 100 mg	1管（4 mL）中 メスナ 400 mg
添加剤	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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-5 製剤の安定性

試験区分	保存条件	製剤	保存期間	結果
長期保存試験	室温・散光	注 400 mg	36 ヶ月	規格内
苛酷試験	40℃・遮光		6 ヶ月	規格内
	60℃・遮光		3 ヶ月	規格内
	25℃・白色光 10000 lx		40 日	規格内

測定項目：性状、含量、pH

測定法：高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

塩野義製薬製造本部部内報告（1992）

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合変化試験

表IV-6 配合変化試験

分類	商品名	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**	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 /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 /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 /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 /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 /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 /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 /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	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%	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	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	ハルトマン輸液pH8「NP」	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	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 400mg/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

※：併用注意（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

塩野義製薬製造本部部内報告（1992）

薬剤の商品名は 2023 年 5 月時点での各社電子添文を参考とした。

使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

(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	—

塩野義製薬製造本部部内報告（1992）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ウロミテキサン注 100mg〉

10 管 [1 mL×10]

〈ウロミテキサン注 400mg〉

10 管 [4 mL×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

(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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

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例に対してそれぞれ本剤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例に対してそれぞれ本剤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^[1]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈イホスファミド投与〉

国内二重盲検試験

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/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（400 mg/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）^[2]。

安全性評価対象45例において、副作用は認められなかった。

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 ^注
		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

〈シクロホスファミド（造血幹細胞移植の前治療）投与〉

国内第II相臨床試験

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は1日1回（急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群：60 mg/kg × 2日間、重症再生不良性貧血：50 mg/kg × 4日間）点滴静注を行い、本剤はシクロホスファミド40%相当量を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3～5 L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（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% [95%信頼区間 : 84.1, 98.2]) であった。この成績は、従来報告 [3] 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 (p 値 : near 0)。

安全性評価対象 65 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は、悪心・嘔吐 3 例 (4.6%)、AST 上昇 1 例 (1.5%)、ALT 上昇 4 例 (6.2%) であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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 ($p=0.0032$) #。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 ($p=0.2898$) #。

主な副作用の種類は、ALT 上昇、白血球減少 (症) の各 13 例 (1.24%)、肝機能異常、AST 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)」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 ($p=0.0058$) #。

: χ^2 検定

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

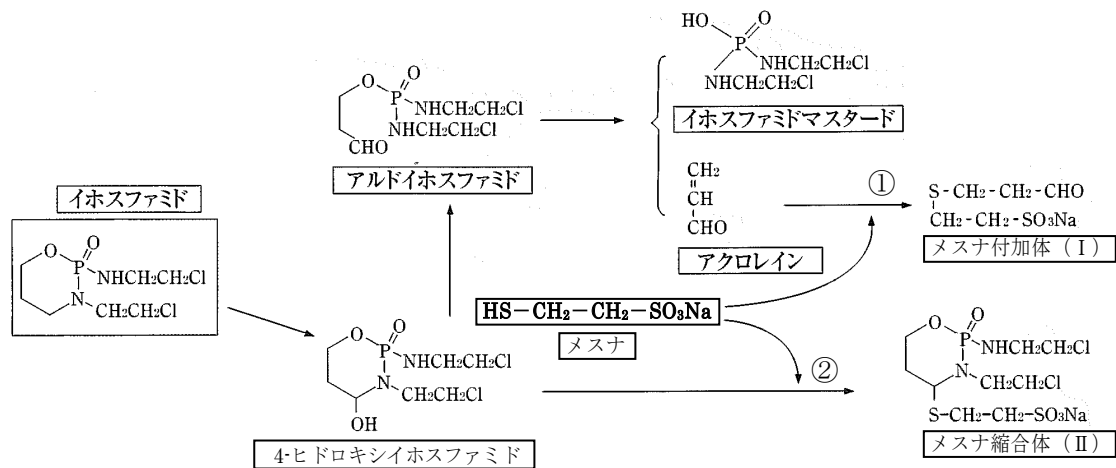
(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

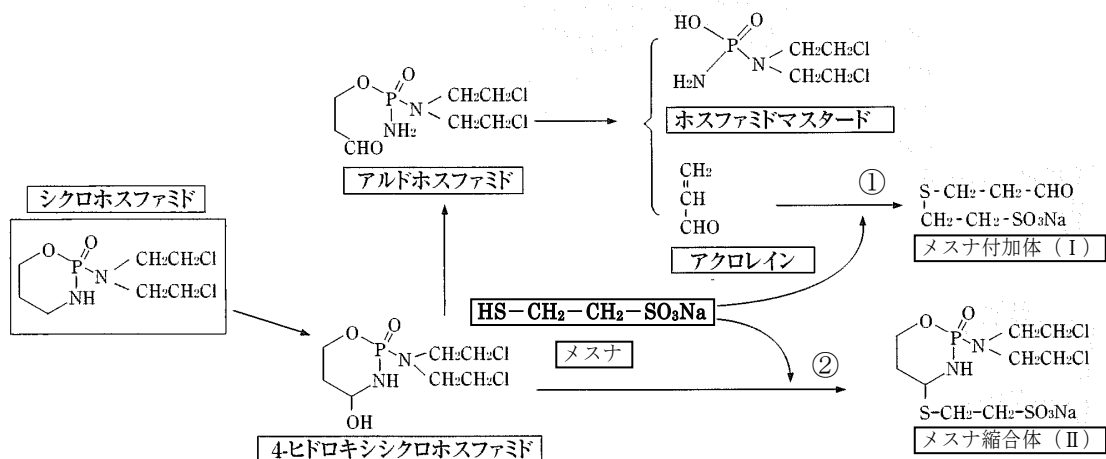
尿路（主に膀胱）

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^[4]。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^{[5] [6]}。



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、無障害性のメスナ付加体（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

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 [4]。

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	n	膀胱障害 スコア ^{注1} 平均値 (膀胱障害例数/動物数)	膀胱湿重量 (mg) ^{注2}
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 : 平均値±標準偏差

* : 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

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 [7]。

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	n	膀胱障害 スコア ^{注1} 平均値 (膀胱障害例数/動物数)	膀胱湿重量 (mg) ^{注2}
対照群 (無処置)	8	0* ² (0/8)	91.9 ± 11.2* ²
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* ²
20 mg/kg	8	0.6* ¹ (7/8)	110.4 ± 13.0* ²
30 mg/kg	8	0.4* ¹ (4/8)	111.4 ± 10.4* ²
50 mg/kg	8	0.1* ² (1/8)	96.6 ± 12.0* ²
75 mg/kg	8	0.0* ² (0/8)	98.4 ± 8.6* ²
100 mg/kg	8	0.0* ² (0/8)	94.1 ± 8.8* ²

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 : 平均値±標準偏差

Barlett 法による等分検定後、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 (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 [8] [9]。

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 [10]。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

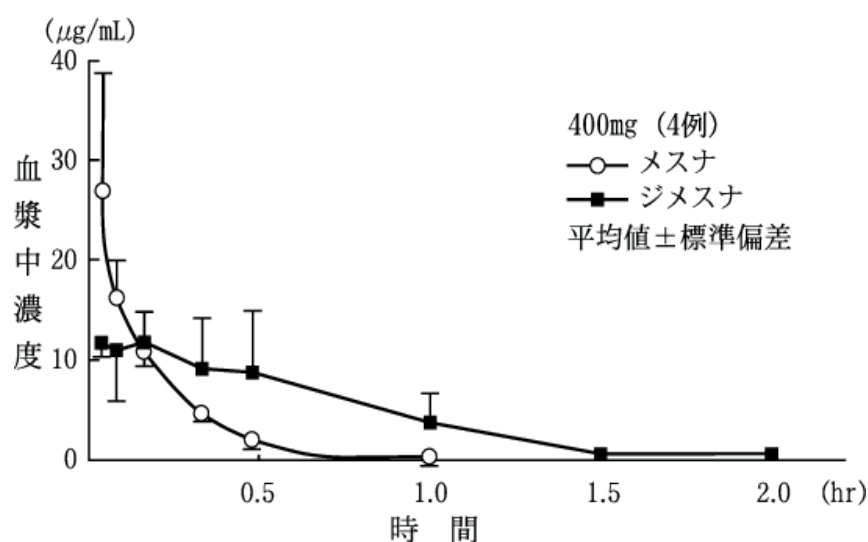
該当資料なし

(2) 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、比色定量法により測定したメスナの血漿中濃度は 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 以下となった [11]。



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 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (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) (平均値±標準偏差) (4例)

N.D.: 定量限界以下

メスナの消失半減期 ($T_{1/2}$) 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 [12]。

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)

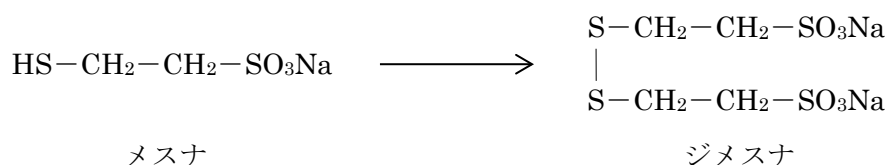
投与量 (mg)	例数	AUC_{0-2} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ (min)	V (L)	CL (mL/min)
400	4	5.01 ± 0.21	12.3 ± 6.8	18.7 ± 11.3	1194 ± 267

AUC_{0-2} : 投与時から 2 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

V: 分布容積 CL: トータルクリアランス

(測定法: 比色定量法) (平均値±標準偏差)

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表 VII-3 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 $T_{1/2}$ 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 [12]。

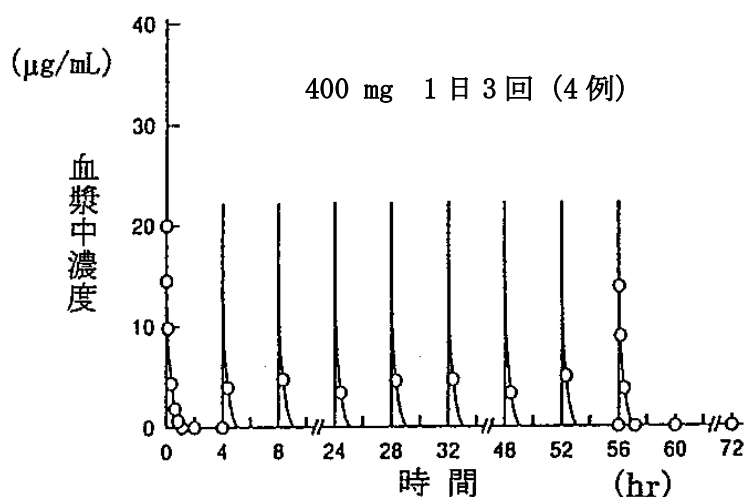


図 VII-2 3 日間静脈内投与時の平均血漿中濃度 (健康成人)

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	例数	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ (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

(測定法：比色定量法) (平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「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
「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

(5) 分布容積

「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
「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) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラット (SD 系) に ^{14}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 [13]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

分娩後 11 日目の哺育中のラット (SD 系) に ^{14}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 $\mu\text{g/mL}$ (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 [13]。

表Ⅶ-4 乳汁への移行性

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

* : 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) [平均値 \pm 標準誤差 ($n=3$)]

** : 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

ラット (SD 系) に ^{14}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 [13]。

表Ⅶ-5 ^{14}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* ($\mu\text{g/g}$ or mL)				
	5 分	30 分	2 時間	24 時間	120 時間
血漿	75.83 \pm 5.93	13.97 \pm 0.76	3.94 \pm 0.72	0.13 \pm 0.02	N.D.
全血	50.38 \pm 4.31	8.37 \pm 0.48	2.36 \pm 0.43	N.D.	N.D.
大脳	1.46 \pm 0.11	0.40 \pm 0.05	0.14 \pm 0.01	N.D.	N.D.
小脳	1.50 \pm 0.13	0.41 \pm 0.03	0.16 \pm 0.01	N.D.	N.D.
下垂体	12.46 \pm 1.21	3.76 \pm 0.19	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	7.09 \pm 0.66	3.54 \pm 1.21	0.98 \pm 0.05	0.05 \pm 0.01	N.D.
ハーダー腺	12.42 \pm 1.01	4.59 \pm 0.95	1.20 \pm 0.18	0.09 \pm 0.03	N.D.
甲状腺	14.24 \pm 0.86	4.17 \pm 0.49	0.96 \pm 0.18	N.D.	N.D.
顎下腺	17.04 \pm 1.34	3.35 \pm 0.30	0.80 \pm 0.09	0.07 \pm 0.01	N.D.
胸腺	8.34 \pm 0.40	3.19 \pm 0.27	0.68 \pm 0.13	N.D.	N.D.
心臓	13.83 \pm 0.68	3.85 \pm 0.17	0.79 \pm 0.05	N.D.	N.D.
肺	23.72 \pm 1.84	5.92 \pm 0.30	2.12 \pm 0.14	0.18 \pm 0.03	N.D.
肝臓	23.63 \pm 1.70	3.38 \pm 0.02	0.69 \pm 0.13	0.06 \pm 0.01	N.D.
腎臓	523.2 \pm 105.8	57.29 \pm 3.11	10.62 \pm 3.88	0.54 \pm 0.07	N.D.
脾臓	13.38 \pm 2.02	3.31 \pm 0.31	0.95 \pm 0.16	N.D.	N.D.
膵臓	14.43 \pm 1.20	3.91 \pm 0.27	1.24 \pm 0.13	N.D.	N.D.
副腎	14.09 \pm 1.11	2.86 \pm 0.18	0.70 \pm 0.12	N.D.	N.D.
褐色脂肪	17.58 \pm 0.81	2.95 \pm 0.45	0.84 \pm 0.10	N.D.	N.D.
脂肪	5.40 \pm 0.91	0.76 \pm 0.14	0.37 \pm 0.04	N.D.	N.D.
骨格筋	6.69 \pm 0.09	1.72 \pm 0.38	0.51 \pm 0.06	N.D.	N.D.
皮膚	27.27 \pm 2.04	5.52 \pm 0.77	1.91 \pm 0.44	0.23 \pm 0.09	N.D.
骨髄	15.08 \pm 1.32	3.93 \pm 0.09	0.94 \pm 0.19	N.D.	N.D.
動脈壁	34.80 \pm 7.01	9.00 \pm 1.17	4.06 \pm 0.16	0.79 \pm 0.11	N.D.
精巣	9.17 \pm 0.71	2.80 \pm 0.18	1.00 \pm 0.15	0.10 \pm 0.02	N.D.
精巣上部	19.41 \pm 1.08	4.40 \pm 0.53	1.35 \pm 0.21	0.07 \pm 0.01	N.D.
前立腺	11.73 \pm 1.63	2.30 \pm 0.37	1.17 \pm 0.15	0.09 \pm 0.01	N.D.
胃	16.02 \pm 1.61	3.66 \pm 0.32	1.10 \pm 0.29	N.D.	N.D.
小腸	7.30 \pm 0.96	1.68 \pm 0.33	0.97 \pm 0.36	0.09 \pm 0.03	N.D.
大腸	17.64 \pm 1.56	3.07 \pm 0.16	0.95 \pm 0.11	0.24 \pm 0.05	N.D.
膀胱	265.9 \pm 93.4	38.94 \pm 8.70	22.39 \pm 0.97	0.23 \pm 0.10	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) [平均値 \pm 標準誤差 ($n=3$)]

N.D. : 定量限界以下

(6) 血漿蛋白結合率

約 50% (ヒト投与後血清、限外ろ過法) [6] [12]

15~30% (4%ヒト血清アルブミン-リン酸緩衝液) [14]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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}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 [13]。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(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活性比、存在比率

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 [15]。

表Ⅶ-6 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	n	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			
21.5 mg/kg	10	1.4 (6/10)	137.5 ± 29.1
31.6 mg/kg	10	0.3 (3/10)	101.6 ± 12.4
46.4 mg/kg	10	0.1 (1/10)	86.6 ± 12.4
68.1 mg/kg	10	0 (0/10)	77.5 ± 10.9
メスナ 同時投与			
6.81 mg/kg	10	1.5 (6/10)	97.3 ± 22.6
10.0 mg/kg	10	0.5 (2/10)	88.8 ± 5.4
14.7 mg/kg	10	0.3 (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

** : 平均値 ± 標準誤差

7. 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 [12]。

(2) 排泄率

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。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 [11]。

[参 考]

¹⁴C-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。¹⁴C-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 [13]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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電子添文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電子添文を参照し、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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

（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 [16]。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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 [13] [17]、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 [18]。

(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。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

(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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	機序は不明である。

(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/m²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 [19]。

脳症の症例 [20] 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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	2%未満	頻度不明
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 上昇、ALT 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

◆ 副作用頻度一覧表等

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 I 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^[1]。

イホスファミドとの併用における第 II 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 上昇、白血球減少（症）の各 13 例（1.24%）、肝機能異常、AST 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 ^{注2}	使用成績調査の累計 (1995. 1. 1~1997. 12. 31)		合計	
調査施設数 ^{注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 (%) ^{注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 上昇	0	—	11	1.05	11	0.85
ALT 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 ^{注4}	0	—	1	0.10	1	0.08
*LDH 上昇 ^{注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

- 注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。
 注2：承認時までの状況には第I相臨床試験の結果を含む。
 注3：器官別大分類集計は症例数を示す。
 注4：「AST上昇」及び「ALT上昇」を伴った「LDH上昇」
 注5：「AST上昇」及び「ALT上昇」を伴わない「LDH上昇」

塩野義製薬社内資料（2003）

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II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上昇4例（6%）、AST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上昇	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	ALT上昇	4	2	2	0	0	1	3	0	0

塩野義製薬社内資料（2003）

3) 患者背景要因、治療要因別の副作用発現状況

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	—	

*： χ^2 検定

使用成績調査（1995年1月1日～1997年12月31日）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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 [21] [22] [23] [24]。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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 [25]。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 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、ネコの嘔吐等とラットの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^[26]。

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目	動物種 (n/群) 系統、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 (各 10/群) ddY 系、雄	100, 500, 1000	1000 mg/kg まで影響なし
		ラット (各 10/群) Wistar 系、雌雄	100, 500, 1000	500 mg/kg まで影響なし 1000 mg/kg で呼吸促進、触反応減弱、動作緩慢あり
		ネコ (各 3/群) 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 (各 10/群) 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 (各 5/群) 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 (各 10/群) ddY 系、雄	100, 500, 1000	1000 mg/kg まで作用なし
脳波パターン	ネコ (各 3/群) 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 (各 3/群) 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 (各 3/群) 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 (各 3/群) ビーグル、雌雄	30, 100, 300	100 mg/kg まで影響なし 300 mg/kg で呼吸数増加、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 (各 6/群) 日本白色種、雄	30, 100, 300	300 mg/kg まで影響なし
		ラット (各 6/群) 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 (各 6/群) Wistar 系、雌雄	100, 500, 1000	500 mg/kg 以上で尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 、の増加 1000 mg/kg で Na ⁺ /K ⁺ 比上昇、Cl ⁻ 影響なし
	PSP 排泄試験 に対する作用	ラット (各 10/群) 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 (各 6/群) 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	

(3) 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

表区-2 急性毒性試験 [27]

(LD₅₀, mg/kg)

動物種 (系統)	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	—	—

LD₅₀: 50%致死量

(2) 反復投与毒性試験

表区-3 亜急性毒性試験 [28] [29]

動物種 (系統)	投与期間	投与経路	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		

表区-4 慢性毒性試験 [30]

動物種 (系統)	投与期間	投与経路	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/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 [30]。

〔併用時の毒性相互作用〕

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/群）した際、イホスファミドの LD₅₀ 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 [31]。

(3) 遺伝毒性試験

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）骨髄細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験（225、450、900、1800 mg/kg/日、各 10/群）においてメスナの変異原性は認められなかった [32] [33]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

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/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/群、ウサギ：100、350、600 mg/kg、各 10/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/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 [34] [35] [36] [37]。

(6) 局所刺激性試験

メスナは、ウサギ（日本白色種、6/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/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 [26]。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

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 [38]。

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

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 100mg 処方箋医薬品^{注)}
ウロミテキサン注 400mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：なし

7. 国際誕生年月日

1979年12月5日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ウロミテキサン注 100mg	1994年10月5日	20600AMZ01447000	1994年12月2日	1994年12月2日
ウロミテキサン注 400mg	1994年10月5日	20600AMZ01449000	1994年12月2日	1994年12月2日

9. 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・効果追加及び用法・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

「V.1. 効能又は効果」及び「V.3.(1) 用法及び用量の解説」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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。

11. 再審査期間

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

6年：1994年10月5日～2000年10月4日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ウロミテキサン注 100mg	3929406A1020	3929406A1020	108552501	640406230
ウロミテキサン注 400mg	3929406A2026	3929406A2026	108553201	640406231

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 社内資料：第 I 相臨床試験 199202210
2. Fukuoka, M. et al. : J. Cancer Res Clin. Oncol. 1991 ; 117 : 473-478
(PMID : 1909700) 199102640
3. Storb, R. et al. : Blood. 1976 ; 48 : 817-841 (PMID : 11859) 200302017
4. 村岡義博ほか : 日薬理誌. 1990 ; 96 : 73-83 199001885
5. Brock, N. et al. : Arzneim.-Forsch. 1979 ; 29 : 659-661 (PMID : 114192) 197901028
6. Manz, I. et al. : Biomed. Mass Spectrom. 1985 ; 12 : 545-553 (PMID : 2932183) 198503897
7. 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 200301710
8. 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 198302335
9. 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 199302141
10. 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 200301742
11. 社内資料：メスナ及びジメスナの定量 198201891
12. 社内資料：健常成人における速度論的検討 198201892
13. 社内資料：ラットにおける体内動態 198902156
14. 社内資料：ヒト血清アルブミンに対する蛋白結合 198201896
15. Brock, N. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1981 ; 17 : 1155-1163
(PMID : 7199463) 198101585
16. 永岡隆晴ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 517-541 198200663
17. 高市松夫ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 3009-3021 198201662
18. Duncan, J. H. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 1973 ; 24 : 317-323
(PMID : 4741053) 197300586
19. 木村郁郎ほか : 最新医学. 1986 ; 41 : 449-457 198600211
20. 村尾正治ほか : 日本小児科学会雑誌. 1990 ; 94 : 392-396 199000097
21. Yehuda, A. B. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm. 1987 ; 21 : 547-548
(PMID : 3111808) 198702481
22. Goren, M. P. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1990 ; 25 : 371-372
(PMID : 2106398) 199001944
23. Cantwell, B. M. J. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1986 ; 22 : 229-230
(PMID : 3084264) 198603479
24. Gordon-Smith, E. C. et al. : Lancet. 1982 ; 1 : 563 (PMID : 6120415) 198201900
25. Dorr, R. T. et al. : J. Cancer Res. Clin Oncol. 1989 ; 115 : 604-605
(PMID : 2514188) 198902180
26. 西森司雄ほか : 応用薬理. 1990 ; 39 : 529-549 199001839
27. 満園東治ほか : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 5-17 199102641
28. 満園東治ほか : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 34-61 199102643
29. 満園東治ほか : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 63-80 199102645
30. 満園東治ほか : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 91-115 199102644
31. 満園東治ほか : 基礎と臨床. 1991 ; 25 : 19-32 199102642
32. 社内資料：変異原性試験<第 1 報> 199001873
33. 社内資料：変異原性試験<第 2 報> 198201893
34. 駒井義生ほか : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 6541-6551 199001840
35. 駒井義生ほか : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 6552-6572 199001841
36. 駒井義生ほか : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 6595-6602 199001843
37. 駒井義生ほか : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 6573-6594 199001842
38. 社内資料：抗原性試験 198101588

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

6. 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	アメリカ (改訂月: 2018年12月)																												
会社名	Baxter Healthcare Corporation																												
販売名	MESNEX																												
剤形・規格	Injection: 1 g (100 mg/mL) Multidose vials Tablets: 400 mg with functional score																												
承認年月日	1988年12月30日																												
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>MESNEX is indicated as a prophylactic agent in reducing the incidence of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis.</p> <p><u>Limitation of Use:</u> MESNEX is not indicated to reduce the risk of hematuria due to other pathological conditions such as thrombocytopenia.</p>																												
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Intravenous Dosing</p> <p>MESNEX may be given on a fractionated dosing schedule of three bolus intravenous injections as outlined below.</p> <p>MESNEX injection is given as intravenous bolus injections in a dosage equal to 20% of the ifosfamide dosage weight by weight (w/w) at the time of ifosfamide administration and 4 and 8 hours after each dose of ifosfamide. The total daily dose of MESNEX is 60% of the ifosfamide dose. The recommended dosing schedule is outlined below in Table 1.</p> <p style="text-align: center;">Table 1. Recommended Intravenous Dosing Schedule</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0 Hours</th> <th>4 Hours</th> <th>8 Hours</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ifosfamide</td> <td>1.2 g/m²</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>MESNEX injection*</td> <td>240 mg/m²</td> <td>240 mg/m²</td> <td>240 mg/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>* The dosing schedule should be repeated on each day that ifosfamide is administered. When the dosage of ifosfamide is increased or decreased, the ratio of MESNEX to ifosfamide should be maintained.</p> <p>2.2 Intravenous and Oral Dosing</p> <p>MESNEX may be given on a fractionated dosing schedule of a single bolus injection followed by two oral administrations of MESNEX tablets as outlined below.</p> <p>MESNEX injection is given as intravenous bolus injections in a dosage equal to 20% of the ifosfamide dosage (w/w) at the time of ifosfamide administration. MESNEX tablets are given orally in a dosage equal to 40% of the ifosfamide dose 2 and 6 hours after each dose of ifosfamide. The total daily dose of MESNEX is 100% of the ifosfamide dose. The recommended dosing schedule is outlined in Table 2.</p> <p style="text-align: center;">Table 2. Recommended Intravenous and Oral Dosing Schedule</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0 Hours</th> <th>2 Hours</th> <th>6 Hours</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ifosfamide</td> <td>1.2 g/m²</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>MESNEX injection*</td> <td>240 mg/m²</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>MESNEX tablets</td> <td>-</td> <td>480 mg/m²</td> <td>480 mg/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>* The dosing schedule should be repeated on each day that ifosfamide is administered. When the dosage of ifosfamide is increased or decreased, the ratio of MESNEX to ifosfamide should be maintained.</p> <p>The efficacy and safety of this ratio of intravenous and oral MESNEX has not been established as being effective for daily doses of ifosfamide higher than 2 g/m².</p> <p>Patients who vomit within two hours of taking oral MESNEX should repeat the dose or receive intravenous MESNEX.</p> <p>2.3 Monitoring for Hematuria</p> <p>Maintain adequate hydration and sufficient urinary output, as required for ifosfamide treatment, and monitor urine for the presence of hematuria. If severe hematuria develops when MESNEX is given according to the recommended dosage schedule, dosage reductions or discontinuation of ifosfamide therapy may be required.</p>		0 Hours	4 Hours	8 Hours	Ifosfamide	1.2 g/m ²	-	-	MESNEX injection*	240 mg/m ²	240 mg/m ²	240 mg/m ²		0 Hours	2 Hours	6 Hours	Ifosfamide	1.2 g/m ²	-	-	MESNEX injection*	240 mg/m ²	-	-	MESNEX tablets	-	480 mg/m ²	480 mg/m ²
	0 Hours	4 Hours	8 Hours																										
Ifosfamide	1.2 g/m ²	-	-																										
MESNEX injection*	240 mg/m ²	240 mg/m ²	240 mg/m ²																										
	0 Hours	2 Hours	6 Hours																										
Ifosfamide	1.2 g/m ²	-	-																										
MESNEX injection*	240 mg/m ²	-	-																										
MESNEX tablets	-	480 mg/m ²	480 mg/m ²																										

用法・用量	<p>2.4 Preparation for Intravenous Administration and Stability</p> <p><u>Preparation</u></p> <p>Determine the volume of MESNEX injection for the intended dose.</p> <p>Dilute the volume of MESNEX injection for the dose in any of the following fluids to obtain a final concentration of 20 mg/mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5% Dextrose Injection, USP • 5% Dextrose and 0.2% Sodium Chloride Injection, USP • 5% Dextrose and 0.33% Sodium Chloride Injection, USP • 5% Dextrose and 0.45% Sodium Chloride Injection, USP • 0.9% Sodium Chloride Injection, USP • Lactated Ringer's Injection, USP <p><u>Stability</u></p> <p>The MESNEX injection multidose vials may be stored and used for up to 8 days after initial puncture.</p> <p>Store diluted solutions at 25°C (77°F). Use diluted solutions within 24 hours.</p> <p>Do not mix MESNEX injection with epirubicin, cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin, and nitrogen mustard.</p> <p>The benzyl alcohol contained in MESNEX injection vials can reduce the stability of ifosfamide. Ifosfamide and MESNEX may be mixed in the same bag provided the final concentration of ifosfamide does not exceed 50 mg/mL. Higher concentrations of ifosfamide may not be compatible with MESNEX and may reduce the stability of ifosfamide.</p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Any solutions which are discolored, hazy, or contain visible particulate matter should not be used.</p>
-------	--

(2023年6月現在)

国名	イギリス (改訂日: 2015年4月1日)
会社名	Baxter Healthcare Ltd
販売名	Mesna
剤形・規格	Injection: 400 mg in 4 ml and 1000 mg in 10 ml
承認年月日	2003年12月15日
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>For the prevention of urothelial toxicity including haemorrhagic cystitis, microhaematuria and macrohaematuria in patients treated with ifosfamide and cyclophosphamide, in doses considered to be urotoxic.</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Sufficient mesna must be given to adequately protect the patient from the urotoxic effects of the oxazaphosphorine.</p> <p>The duration of mesna treatment should equal that of the oxazaphosphorine treatment plus the time taken for the urinary concentration of oxazaphosphorine metabolites to fall to non-toxic levels. This usually occurs within 8-12 hours after the end of oxazaphosphorine treatment but may vary depending on the scheduling of oxazaphosphorine. Urinary output should be maintained at 100 ml/hr (as required for oxazaphosphorine treatment) and the urine monitored for haematuria and proteinuria throughout the treatment period.</p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.</p> <p>Any solutions which are discolored, hazy, or contain visible particulate matter should not be used.</p> <p><i>Where ifosfamide or cyclophosphamide is used as an iv bolus:</i> Mesna is given by intravenous injection over 15-30 minutes at 20% of the simultaneously administered oxazaphosphorine on a weight for weight basis (w/w). The same dose of mesna is repeated after 4 and 8 hours. The total dose of mesna is 60% (w/w) of the oxazaphosphorine dose. This is repeated on each occasion that the cytotoxic agents are used.</p>

Example dosage schedule:

	0 hrs	4 hrs	8 hrs
Cyclophosphamide/Ifosfamide	2 g	-	-
Mesna	400 mg	400 mg	400 mg

If necessary the dose of mesna can be increased to 40% of the oxazaphosphorine dose given four times at three hourly intervals (0, 3, 6 and 9 hours). (Total dose = 160% (w/w) of the oxazaphosphorine dose). This larger dose is recommended in children, in patients whose urothelium may be damaged from previous treatment with oxazaphosphorine or pelvic irradiation, or in patients who are not adequately protected by the standard dose of mesna.

Example dosage schedule:

	0 hrs	3 hrs	6 hrs	9 hrs
Cyclophosphamide/Ifosfamide	2 g	-	-	-
Mesna	800 mg	800 mg	800 mg	800 mg

Where cyclophosphamide is used orally: The same dose regimen of mesna applies as though cyclophosphamide were used as an i.v. bolus.

Where ifosfamide is used as a 24-hour infusion: Mesna can be used as a concurrent infusion. An initial 20% (w/w) of the total ifosfamide dose is given as an i.v. bolus, then an infusion of 100% (w/w) of the ifosfamide over 24 hours, followed by a further 12-hour infusion of 60% (w/w) of the ifosfamide dose. Total mesna dose = 180% of the ifosfamide dose.

Example dosage schedule:

	0 hrs	0-24 hrs	24 hrs	28 hrs	32 hrs	36 hrs
Ifosfamide	-	5 g/m ² infusion	-	-	-	-
Mesna	1 g/m ² iv	5 g/m ² infusion	← 3g/m ² infusion →			
				1 g/m ² iv	1 g/m ² iv	1 g/m ² iv

Where ifosfamide is used as a long-term infusion:

An initial 20% (w/w) of the first 24 hours ifosfamide dose is given as an i.v. bolus as the ifosfamide infusion starts. Then each 24 hour infusion of ifosfamide is given with a concurrent 24 hour infusion (100% w/w) of mesna. A 12 hour infusion of mesna (60% (w/w) of the final 24 hour dose of ifosfamide) should be commenced as the ifosfamide-mesna infusion finishes.

Example dosage schedule:

	Day 1		Day 2	Day 3		Day 4		
	0 hrs	0-24 hrs	0-24 hrs	0-24 hrs	24 hrs	4 hrs	8 hrs	12 hrs
Ifosfamide	-	2 g/m ² infusion	2 g/m ² infusion	2 g/m ² infusion	-	-	-	-
Mesna	0.4g/m ² iv	2 g/m ² infusion	2 g/m ² infusion	2 g/m ² infusion	← 1.2 g/m ² infusion →			
						0.4 g/m ² iv	0.4 g/m ² iv	0.4 g/m ² iv

The final 12-hour infusion of mesna, after long-term or 24 hour infusion of ifosfamide, may be replaced by boluses at 28, 32 and 36 hours, each of 20% (w/w) of the ifosfamide dose, or by oral mesna.

Mesna can be mixed in the same infusion bag as the ifosfamide.

Oral use of mesna ampoules: Mesna has been shown to be effective when taken orally. Compared with intravenous administration, overall availability of mesna in urine after oral administration is approximately 50%; the onset of urinary excretion is delayed by up to 2 hours and is more prolonged than following intravenous dosing.

With the exception of continuous long-term infusions of oxazaphosphorines with mesna, intravenously administered mesna may be replaced by oral administration of mesna. The dosage should be 40% w/w of the dosage of the oxazaphosphorines. The contents of the ampoule should be added to a flavoured soft drink (e.g. orange juice, cola). This mixture is stable when refrigerated in a sealed container for 24 hours.

用法・用量

For intermittent oxazaphosphorine therapy following an initial intravenous injection of mesna at a dose of 20% (w/w) of the oxazaphosphorine dose, oral mesna (40% w/w) should be administered at 2 hours and again at 6 hours after the initial intravenous dose. Alternatively, three oral doses of mesna may be administered, replacing the i.v. dose with an oral dose (40% w/w) 2 hours prior to administration of oxazaphosphorines.

Example dosage schedule:

	- 2 hrs	0 hrs	2 hrs	6 hrs
Cyclophosphamide/Ifosfamide	-	1 g iv	-	-
Mesna	400 mg po	-	400 mg po	400 mg po
		200 mg iv	400 mg po	400 mg po

Where ifosfamide is used as a long-term continuous infusion with concomitant mesna, oral mesna may be taken as the infusion of ifosfamide and mesna finishes, then at 2 hours and 6 hours after the time at the finish of the infusion. All oral mesna doses should be 40% (w/w) of the final 24 hour ifosfamide dose.

Example dosage schedule:

	0 hrs	0-24 hrs	24 hrs	26 hrs	30 hrs
Ifosfamide	-	5 g/m ² infusion	-	-	-
Mesna	1 g/m ² iv	5 g/m ² infusion	2 g/m ² po	2 g/m ² po	2 g/m ² po

Mesna is also available for oral administration as Mesna Tablets. For further information see the Summary of Product Characteristics for Mesna Tablets or contact Baxter Healthcare Limited.

Children

Children generally micturate more frequently than adults and therefore it may be necessary to shorten the interval between doses and/or to increase the number of individual doses.

Elderly

No specific information is available. Clinical trials have included patients over 65 and no adverse reactions specific to this age group have been reported.

(2023年6月現在)

国名	オーストラリア（改訂日：2019年8月29日）
会社名	Baxter Healthcare Pty Ltd
販売名	UROMITEXAN
剤形・規格	Solution for Injection 100 mg/mL
承認年月日	1993年9月16日
効能・効果	<p>4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS</p> <p>For the reduction and prevention of urinary tract toxicity (haemorrhagic cystitis) of oxazaphosphorines (see section 4.8 Adverse Effects (Undesirable Effects) sections of the cyclophosphamide and ifosfamide Product Information).</p>
用法・用量	<p>4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION</p> <p>Sufficient mesna must be given to protect the patient adequately from the urothelial toxic effects of the oxazaphosphorine. When calculating the dose of mesna, the quantity should be rounded up to the nearest whole ampoule.</p> <p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Any solutions which are discoloured or contain visible particulate matter should not be used.</p> <p>Mesna injection should be administered intravenously only, over 15 - 30 minutes, usually at 20% of the respective oxazaphosphorine dose, at each of the times 0 (= administration of the cytostatic agent), 4 hours and 8 hours. The total dose of mesna is 60% of the oxazaphosphorine dose and is repeated on each occasion that the cytotoxic agents are used.</p> <p>Preparation - For intravenous administration. The drug can be diluted by adding the contents of a Uromitexan ampoule to any of the following fluids obtaining final concentrations of 1.5 to 3 mg mesna/mL fluid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucose Injection 5% • Sodium Chloride Injection 0.9% • Sodium Chloride and Glucose Injection, with concentrations ranging from 0 - 0.9% Sodium Chloride, and 0 - 5% Glucose • Lactated Ringer's Injection <p>Solutions of mesna when diluted in the solutions nominated above may be prepared and, if necessary, stored for short periods under refrigeration. However, the diluted solutions do not contain an antimicrobial preservative, and in order to reduce microbial hazards, it is recommended that dilution should be effected as soon as practicable prior to use, and infusion commenced as soon as practicable thereafter.</p> <p>Infusion should be started within 6 to 8 hours of preparation of the admixture and completed within 24 hours, with any residue discarded.</p> <p>Diluted solutions should be inspected visually before use. Any solutions which are discoloured, hazy or contain visible particulate matter should not be used.</p>

(2023年6月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国、英国及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

9.6 授乳婦

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 [13] [17]、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 [18]。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> MESNEX is used in combination with ifosfamide or other cytotoxic agents. Ifosfamide can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Refer to the ifosfamide prescribing information for more information on use during pregnancy. MESNEX injection contains the preservative benzyl alcohol. Because benzyl alcohol is rapidly metabolized by a pregnant woman, benzyl alcohol exposure in the fetus is unlikely [see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.4)]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> MESNEX is used in combination with ifosfamide or other cytotoxic agents. Ifosfamide can cause fetal harm including embryo-fetal lethality. Refer to the ifosfamide prescribing information for more information on use during pregnancy. In embryo-fetal development studies, oral administration of mesna to pregnant rats (500, 1000, 1500, and 2000 mg/kg) and rabbits (500 and 1000 mg/kg) during the period of organogenesis revealed no adverse developmental outcomes at doses approximately 10 times the maximum recommended total daily human equivalent dose based on body surface area.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> MESNEX is used in combination with ifosfamide or other cytotoxic agents. Ifosfamide is excreted in breast milk. Refer to the ifosfamide prescribing information for more information on use during lactation. There are no data on the presence of mesna in human or animal milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. MESNEX injection contains the preservative benzyl alcohol. Because benzyl alcohol is rapidly metabolized by a lactating woman, benzyl alcohol exposure in the breastfed infant is unlikely. However, adverse reactions have occurred in premature neonates and low birth weight infants who received intravenously administered benzyl alcohol-containing drugs [see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations(8.4)].</p>

米国の添付文書 (2018年12月)	Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose of MESNEX or ifosfamide.
-----------------------	--

DAILYMED <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>> (2023/6/13 アクセス)

出典	記載内容
英国の添付文書 (2015年4月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>There are no adequate data from the use of mesna in pregnant or lactating women. Physicians should carefully consider the potential risks and benefits for each specific patient before prescribing mesna.</p> <p>Pregnancy and lactation are contraindications for cytostatic treatment, and consequently Mesna is not likely to be used under these circumstances.</p> <p>Should an individual patient be undergoing oxazaphosphorine therapy during pregnancy then Mesna should be administered to this patient.</p> <p>Mothers should not breast-feed whilst being treated with these drugs.</p> <p>Animal studies have shown no evidence of embryotoxic or teratogenic effects of mesna.</p>

EMC <<https://www.medicines.org.uk/emc>> (2023/6/15 アクセス)

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書 (2019年8月)	<p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION</p> <p>Effects on fertility</p> <p>Animal studies of potential toxicity in a fertility and general reproductive screen have not been carried out. It is not known whether Uromitexan can affect reproductive capacity.</p> <p>Use in pregnancy (Category B1)</p> <p>Teratology studies with oral doses of mesna to rabbits at up to 1000 mg/kg/day and to rats at up to 2000 mg/kg/day have revealed no harm to the foetus. Animal studies of potential toxicity in a peri-/post-natal screen has not been carried out. It is not known whether Uromitexan can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Uromitexan should be given to a pregnant woman only if the benefits clearly outweigh any possible risks.</p> <p>Use in lactation</p> <p>It is not known whether mesna or dimesna are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in breast-fed infants, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>

TGA <<https://www.tga.gov.au/product-information-0>> (2023/6/13 アクセス)

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文に「9.7 小児等」の項は設定されていないが、米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>MESNEX injection contains the preservative benzyl alcohol which has been associated with serious adverse reactions and death when administered intravenously to premature neonates and low birth weight infants. Avoid use of MESNEX injection in premature neonates and low-birth weight infants [see Warnings and Precautions (5.3)].</p>

DAILYMED <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>> (2023/6/13 アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

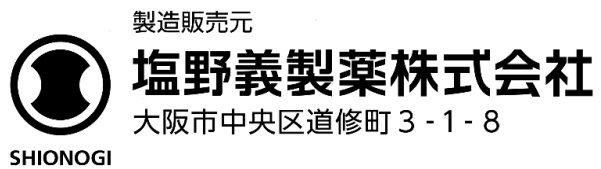
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

® : バクスター社登録商標



提携 ドイツ バクスター社