

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

褐色細胞腫用 α ブロッカー

レギチン[®] 注射液 5mg

Regitin[®] injection 5mg

フェントラミンメシル酸塩注射液

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品
規格・含量	1バイアル（1mL）中フェントラミンメシル酸塩 5mg
一般名	和名：フェントラミンメシル酸塩（JAN） 洋名：Phentolamine Mesilate（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：2018年2月15日 薬価基準収載年月日：2018年6月15日 発売年月日：2018年6月15日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス 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	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.novartis.co.jp/medical/

®：登録商標

本 IF は 2018 年 4 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新 の 添付 文書 情報 は、 医薬品 医療 機器 総合 機構 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。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

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

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

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

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ①規格は A 4 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、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F 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」により作成された I F 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。

【I F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、「I F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 I F が改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「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 I F 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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I Fの利用率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、I F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、I F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。I F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、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-14 その他	5
I-1 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	6
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	V-1 効能又は効果	6
II. 名称に関する項目	2	V-2 用法及び用量	6
II-1 販売名	2	V-3 臨床成績	6
(1) 和名	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(2) 洋名	2	(2) 臨床効果	6
(3) 名称の由来	2	(3) 臨床薬理試験	6
II-2 一般名	2	(4) 探索的試験	6
(1) 和名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	7
(2) 洋名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
(3) システム	2	2) 比較試験	7
II-3 構造式又は示性式	2	3) 安全性試験	7
II-4 分子式及び分子量	2	4) 患者・病態別試験	7
II-5 化学名 (命名法)	2	(6) 治療的使用	7
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造	
II-7 CAS登録番号	2	販売後臨床試験	7
III. 有効成分に関する項目	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施	
III-1 物理化学的性質	3	した試験の概要	7
(1) 外観・性状	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
(2) 溶解性	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
(3) 吸湿性	3	VI-2 薬理作用	8
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(1) 作用部位・作用機序	8
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	8
(6) 分配係数	3	(3) 作用発現時間・持続時間	8
(7) その他の主な示性値	3	VII. 薬物動態に関する項目	9
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	9
III-3 有効成分の確認試験法	3	(1) 治療上有効な血中濃度	9
III-4 有効成分の定量法	3	(2) 最高血中濃度到達時間	9
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	9
IV-1 剤形	4	(4) 中毒域	9
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(5) 食事・併用薬の影響	9
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、 安定な pH 域等	4	(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	9
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	9
IV-2 製剤の組成	4	(1) 解析方法	9
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4	(2) 吸収速度定数	9
(2) 添加物	4	(3) バイオアベイラビリティ	9
(3) 電解質の濃度	4	(4) 消失速度定数	9
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(5) クリアランス	9
(5) その他	4	(6) 分布容積	9
IV-3 注射剤の調製法	4	(7) 血漿蛋白結合率	9
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	VII-3 吸収	9
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	4	VII-4 分布	9
IV-6 溶解後の安定性	4	(1) 血液-脳関門通過性	9
IV-7 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	4	(2) 血液-胎盤関門通過性	9
IV-8 生物学的試験法	4	(3) 乳汁への移行性	10
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(4) 髄液への移行性	10
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	5	(5) その他の組織への移行性	10
IV-11 力価	5	VII-5 代謝	10
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	10
IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	10

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	10	(4) その他の薬理試験	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	10	IX-2 毒性試験	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	10	(1) 単回投与毒性試験	15
VII-6 排泄	10	(2) 反復投与毒性試験	15
(1) 排泄部位及び経路	10	(3) 生殖発生毒性試験	15
(2) 排泄率	10	(4) その他の特殊毒性	15
(3) 排泄速度	10		
VII-7 トランスポーターに関する情報	10	X. 管理的事項に関する項目	16
VII-8 透析等による除去率	10	X-1 規制区分	16
		X-2 有効期間又は使用期限	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11	X-3 貯法・保存条件	16
VIII-1 警告内容とその理由	11	X-4 薬剤取扱い上の注意点	16
VIII-2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	11	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	16
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	11	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	11	(患者等に留意すべき必須事項等)	16
VIII-5 慎重投与内容とその理由	11	(3) 調整時の留意点について	16
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12	X-5 承認条件等	16
VIII-7 相互作用	12	X-6 包装	16
(1) 併用禁忌とその理由	12	X-7 容器の材質	16
(2) 併用注意とその理由	12	X-8 同一成分・同効薬	16
VIII-8 副作用	12	X-9 国際誕生年月日	16
(1) 副作用の概要	12	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	16
(2) 重大な副作用と初期症状	12	X-11 薬価基準収載年月日	16
(3) その他の副作用	12	X-12 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日	
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常		及びその内容	16
一覧	12	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	17
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等		X-14 再審査期間	17
背景別の副作用発現頻度	12	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	17
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	12	X-16 各種コード	17
VIII-9 高齢者への投与	12	X-17 保険給付上の注意	17
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13		
VIII-11 小児等への投与	13	XI. 文献	18
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	13	XI-1 引用文献	18
VIII-13 過量投与	13	XI-2 その他の参考文献	18
VIII-14 適用上の注意	13		
VIII-15 その他の注意	14	XII. 参考資料	19
VIII-16 その他	14	XII-1 主な外国での発売状況	19
		XII-2 海外における臨床支援情報	19
IX. 非臨床試験に関する項目	15		
IX-1 薬理試験	15	XIII. 備考	20
(1) 薬効薬理試験	15	XIII-1 その他の関連資料	20
(2) 副次的薬理試験	15		
(3) 安全性薬理試験	15		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

本剤の成分であるフェントラミンメシル酸塩 (Phentolamine mesilate) は、1948 年 Urech らにより合成され、CIBA 社 (現ノバルティスファーマ社、スイス) によって開発された α -アドレナリン遮断薬である。

国内では 1958 年 10 月にレギチーン注射液 (旧販売名) として製造承認されており、1983 年 4 月に再評価の通知を受領している。

海外では 1951 年 4 月にスイスで承認されて以降、多くの国で処方されてきたが、海外では代替薬として phenoxybenzamine が存在することから、レギチーン注射液 10mg の供給停止が終了している。一方、国内では代替薬の phenoxybenzamine が承認されておらず、また後発品も販売されていないことから、国内での供給を継続するため Sandoz Canada Inc. (サンドカナダ社) で製造されている Phentolamine Mesylate Injection Sandoz Standard を導入し、レギチーン注射液 10mg の追加剤形として本剤が承認された。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. フェントラミンメシル酸塩は特異的な α -アドレナリン遮断作用を有するため、褐色細胞腫の診断薬として使用されている。その診断法は「フェントラミン試験」の名で知られている。また、褐色細胞腫の術前・術中の血圧管理に有効である。

2. 国内唯一の α 遮断薬の注射剤である。

II. 名称に関する項目

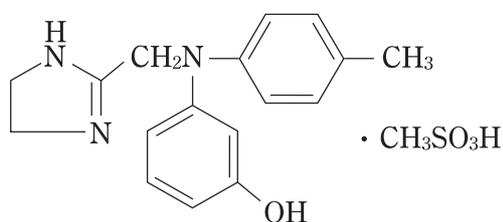
II-1. 販売名

- (1) 和名 レギチーン®注射液 5mg
(2) 洋名 Regitin® injection 5mg
(3) 名称の由来 不明

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) フェントラミンメシル酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法) Phentolamine Mesilate (JAN)
phenolamine (INN)
(3) ステム 不明

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$
分子量：377.46

II-5. 化学名 (命名法)

化学名：*m*-[*N*-(2-Imidazolin-2-ylmethyl)-*p*-toluidino]phenol
Methanesulfonate (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

特になし

II-7. CAS登録番号

65-28-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色の結晶性の粉末である。
(2) 溶解性	該当資料なし
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	該当資料なし
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	該当資料なし
Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法	呈色反応 赤外吸収スペクトル測定法
Ⅲ-4. 有効成分の定量法	電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- (1) 剤形の区別、外観及び性状
 区別：注射剤
 外観及び性状：無色～黄色澄明の液である。
- (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
 pH : 3.5～5.0
 浸透圧比 : 0.8～1.0 (生理食塩液に対する比)
 安定な pH 域：不明
- (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
 窒素

IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量
 1 バイアル (1mL) 中フェントラミンメシル酸塩 5mg
- (2) 添加物
 ブドウ糖水和物 38.3mg
 ピロ亜硫酸ナトリウム 0.6mg
 氷酢酸 0.13mg
 無水酢酸ナトリウム 0.26mg
- (3) 電解質の濃度
 該当しない
- (4) 添付溶解液の組成及び容量
 該当しない
- (5) その他
 特記事項なし

IV-3. 注射剤の調製法

該当しない

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	褐色ガラスバイアル	18 ヶ月	18 ヶ月まで安定
加速試験	25±2℃ /60± 5%RH	褐色ガラスバイアル	6 ヶ月	6 ヶ月まで安定
光安定性試験	—	褐色ガラスバイアル	120 万 lux·h, ≥200W h/m ²	光に対して安定

測定項目：性状、pH、含量など

IV-6. 溶解後の安定性

該当しない

IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-8. 生物学的試験法

該当しない

IV-9.	製剤中の有効成分の確認試験法	沈殿反応 紫外可視吸光度測定法
IV-10.	製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
IV-11.	力価	該当しない
IV-12.	混入する可能性のある夾雑物	本剤に混入する可能性のある主な類縁物質は、フェントラミンの加水分解物である。
IV-13.	治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	特記事項なし
IV-14.	その他	特記事項なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整、褐色細胞腫の診断

V-2. 用法及び用量

褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整

手術前に、フェントラミンメシル酸塩として、通常、成人には 5mg (1mL)、小児には 1mg (0.2mL) を、静脈内又は筋肉内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

手術中、フェントラミンメシル酸塩として、通常、成人には血圧の状態から判断して、1~5mg (0.2~1mL) を適時静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

褐色細胞腫の診断 (フェントラミン試験)

フェントラミンメシル酸塩として、通常成人には 5mg (1mL) を静脈内又は筋肉内に注射する。通常小児には静脈内注射の場合 1mg (0.2mL)、筋肉内注射の場合 3mg (0.6mL) を投与する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

鎮静剤、鎮痛剤等すべての投薬を、フェントラミン試験の少なくとも 24 時間前、できれば 48~72 時間前に中止すること。

降圧剤が投与されている場合には、投与前の血圧値に戻ってから試験を実施すること。本試験を正常血圧の患者で実施することは意味がない。

(手技)

静脈内注射：

- a. 患者を仰臥、安静にし、血圧を安定させる。
- b. 静脈内に注射針を刺入し、穿刺による血圧の動揺が消失するのを待って本剤を投与する。
- c. 本剤静注後、直ちに血圧の測定を開始し、最初の 3 分間は 30 秒毎、次の 7 分間は 60 秒毎に血圧を測定する。

筋肉内注射：

静脈内注射の場合に準じて実施する。

投与後の血圧測定は、5 分毎に 45 分間行う。

(判定)

収縮期圧 35mmHg 以上、拡張期圧 25mmHg 以上の血圧降下を示し、かつ血圧降下が静注後では 2 分以内、筋注後では 20 分以内に最大となった場合は、褐色細胞腫を示唆するものとする。

本試験はかなり確実なスクリーニング法であるが、偽陽性 (特に尿毒症や、鎮静剤等の投薬を受けている患者の場合) 又は偽陰性 (特に発作性血圧上昇型の患者の場合) の結果を示すことがある。

V-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

参考：フェントラミン試験の評価結果は次の通りである。

疾患名	判定			小計	陽性率 又は 陰性率
	陽性	偽性	陰性		
褐色細胞腫	235	46	—	281	83.6%
非褐色細胞腫	—	74	760	834	91.1%
計	235	120	760	1,115	89.2%

(37 論文の集計結果)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験	
1) 無作為化並行用量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	該当しない
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	なし
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	フェントラミンは α -受容体遮断作用及び血管拡張作用により、過剰の循環アドレナリンやノルアドレナリンを生じる褐色細胞腫（クロム親和細胞腫）の診断や、褐色細胞腫の術前・術中の発作性高血圧の血圧降下に用いられる。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	<ol style="list-style-type: none">1. α-受容体遮断作用^{1)、2)} ネコ、イヌによる実験でフェントラミンはアドレナリンによる昇圧反応を遮断又は逆転する。ノルアドレナリンに対する昇圧反応に対しても遮断効果を示すが、降圧反応は起こらない。典型的なアドレナリン反転は 0.1~1.0mg/kg の静注又は皮下注でみられている。2. 血管拡張作用³⁾ 健康成人及び高血圧患者において、フェントラミン 5mg 静注により急激な血管抵抗の減少が認められており、フェントラミンが血管拡張作用を有することを示している。この血管拡張作用は主として血管平滑筋に対する直接作用によると考えられている。
(3) 作用発現時間・持続時間	該当資料なし

<参考>
静注：効果発現時間：1~2分
静注：作用持続時間：3~10分
(高血圧治療ガイドライン 2014、p110)

VII. 薬物動態に関する項目

VII-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	該当資料なし
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	フェントラミン 30mg (0.5mg/kg) 静注後の血中濃度推移 ⁴⁾ (外国人患者のデータ)
(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
VII-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) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-3. 吸収	該当しない
VII-4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし

(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
VII-5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	主要な尿中代謝物として p-tolyl 基の酸化された p-carboxyphenyl 体が認められている ⁵⁾ 。(外国人のデータ)
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	主に尿中
(2) 排泄率	健康成人に ¹⁴ C 標識フェントラミンを用い、10mg 静注後 24 時間までの総放射性物質濃度から得られた総尿中排泄率は 70%である ⁶⁾ 。また糞中にも排泄が認められている。(外国人のデータ)
(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-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

VIII-1. 警告内容とその理由	該当しない
VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 心筋梗塞、狭心症等の冠動脈疾患のある患者〔本剤のシナプス前でのα_2受容体遮断作用に基づくノルアドレナリン遊離増加による心刺激作用及び血管拡張作用に基づく反射性の頻脈により、症状を悪化させることがある。〕 3. 低血圧のある患者〔本剤の降圧作用により低血圧を更に悪化させることがある。〕 4. 亜硫酸塩に過敏症の患者〔本剤は添加物としてピロ亜硫酸ナトリウムを含有しているため、急性喘息発作等の過敏反応が誘発されるおそれがある。〕 <p>[解説] 1～3. 上記のとおり</p> <p>4. 亜硫酸塩による過敏症の報告は、多くは食物摂取後のものであるが、亜硫酸塩含有の薬剤による報告もある。喘息及び喘息でない患者での報告があり、喘息患者での症状が最も重篤である。症状は種々の程度の喘息発作の他に、そう痒、皮膚発赤、蕁麻疹、血圧低下、血管浮腫、呼吸困難、気管支痙攣、アナフィラキシーショック等である⁷⁾。</p>
VIII-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
VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V-2. 用法及び用量」の項参照
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	<p>(1) 胃炎及び消化性潰瘍のある患者〔本剤の副交感神経刺激様作用及びヒスタミン様作用に基づく胃液分泌等の消化管刺激作用により、症状を悪化させることがある。〕</p> <p>(2) 腎障害のある患者〔本剤は主として腎臓から排泄されるため、作用が増強するおそれがある。〕</p> <p>[解説] (1) 本剤は薬理作用として、消化管の平滑筋刺激作用、胃液（酸及びペプシン）分泌作用を有しており、胃炎や消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。 (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8thed, P227-228, 1990)</p> <p>(2) 本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。腎障害のある患者に投与する場合は、用量の調節を行うなど慎重に投与すること。（「VII-6. 排泄」の項参照）</p>

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 褐色細胞腫の診断に当たっては、まず尿中又は血漿中のカテコラミン等の測定を行うこと。これらの検査によって褐色細胞腫が診断されたならば、フェントラミン試験は行う必要がない。
- (2) 急激な血圧低下によるショック様症状があらわれることがあるので、あらかじめノルアドレナリン（アドレナリンは不可）を用意するなど救急処置の準備をしておくこと。
- (3) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等 危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

[解説]

(1) 褐色細胞腫診断のためのフェントラミン試験は、1952年にGiffordらにより 提唱され、褐色細胞腫の診断に有用と報告されたが、今日、血中・尿中カテコラミン測定、各種画像診断が進歩し、その重要性は相対的に低下し、積極的には推奨されない傾向にある。しかし、今日でも補助診断の一つとして有用との考えもある⁸⁾。

(2) 上記の通り

(3) 上記の通り

VIII-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

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	頻度不明
循環器	急激な血圧低下によるショック様症状 ^{注1)} 、頻脈、心拍数減少、不整脈、胸内苦悶、狭心症様発作、心筋梗塞、起立性低血圧、鼻閉、皮膚潮紅
過敏症 ^{注2)}	過敏症状
精神神経系	熱感、頭痛、めまい、脱力感、背痛、発汗
消化器	悪心・嘔吐、下痢

注1) 観察を十分に行い、このような場合には適切な処置を行うこと。

注2) このような場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

VIII-9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス、ラット）において、胎児の骨化遅延が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。</p>
	<p>[解説]</p> <p>(1) 妊娠マウス（用量：0、20、60、150mg/kg）及び妊娠ラット（用量：0、30、120、450mg/kg）の妊娠 6 日～15 日、もしくは妊娠ウサギ（用量：0、10、50、100mg/kg）の妊娠 6 日～18 日に、それぞれ本剤を経口投与した。試験の結果、胎児の骨格検査において、マウスでは 150mg/kg 群で、ラットでは 120mg/kg 以上の群で、胎児の骨化遅延を示唆する結果が認められた。ウサギでは、本剤投与による胚・胎児への影響はみられなかった。いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。</p> <p style="text-align: right;">（ノバルティスファーマ社内資料）</p> <p>(2) 本剤の母乳中への移行を検討したデータはないが、移行した場合の乳児に対する影響を考慮し、本剤の投与を中止するか、授乳を中止するかの判断が必要である。</p>
VIII-11. 小児等への投与	該当資料なし
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当資料なし</p> <p>（「V-2. 用法及び用量」の項参照）</p>
VIII-13. 過量投与	<p>徴候・症状：主な臨床像は血圧低下、反射性頻脈、心刺激、不整脈、全身静脈容量の増加で、ショックがみられることがある。また、頭痛、過興奮、視力障害、発汗、胃運動性の増大、嘔吐、下痢、低血糖がみられることもある。</p> <p>処置：</p> <p>○低血圧、過剰な末梢血管拡張には拮抗剤であるノルアドレナリンを点滴静注する。ノルアドレナリン投与に際しては、フェントラミンの作用時間が短いので、適切な調整が必要である。昇圧剤の使用時に不整脈が発現することがあるので、心電図によるモニターが必要である。また、両下肢の挙上や血漿増量剤の投与等の方法も同時に行う。アドレナリンを使用してはならない。</p> <p>○過剰な心刺激、高血圧発作にはβ遮断剤を静注する。</p> <p>○心リズム障害には、不整脈に応じた治療を行う。</p> <p>○低血糖には、効果がみられるまでグルコースを静注する。</p>
VIII-14. 適用上の注意	<p>(1) 筋肉内注射時：筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。</p> <p>1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。</p> <p>また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には特に注意すること。</p> <p>2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p>3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</p> <p>(2) 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、1バイアルは1回のみ使用とし、再使用しないこと。</p> <p>[解説]</p> <p>(1) 日本人を含め本剤を筋肉内投与した経験が乏しい。</p>

VIII-15. その他の注意

外国において、過度の降圧に伴う心筋梗塞、脳血管攣縮、脳血管閉塞が起こることがあるとの報告がある⁹⁾。

[解説]

症例は高血圧（240/120mmHg）のため入院。フェントラミン試験でフェントラミンを5mg 静注 3 分後、血圧が 70/60mmHg に急激に低下、胸痛を訴え、皮膚は冷たく、湿っぽく、嘔吐がみられた。ECG は急性下壁心筋梗塞の所見を示した。

Meperidine、Heparin、Evaeterenol による治療にて順調に回復し、1 ヶ月後に退院した。

VIII-16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-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）
 フェントラミンのβ刺激作用により、心臓では inotropic、chronotropic 作用が現われるが、このβ刺激作用は直接的なものでなく、α遮断作用により間接的にノルアドレナリンが遊離するためと思われる^{10)、11)}。
- (2) 副次的薬理試験
 該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
 該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
 該当資料なし

IX-2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
 急性毒性 (LD₁₀₀ mg/kg)¹²⁾
- | | ラット | ウサギ |
|-----|-----|-------|
| 静注 | 75 | 35 |
| 皮下注 | 275 | 約 200 |
- (2) 反復投与毒性試験
 雑種犬にフェントラミン 20～60mg/kg を経口的に1日2回、週6回、12週間にわたり投与して慢性毒性試験を行った。
 1日 50mg/kg 未満では中毒症状はほとんど現われなかった。但し、20mg/kg 投与群のうち幼若動物（6～7 ヶ月齢）2頭では、試験期間中ずっと中等度の中毒症状を示し、うち1頭は投薬開始10日目に死亡した。また、30mg/kg 投与群のうち妊娠動物1頭は14日目に死亡した。
 50 および 60mg/kg 投与群は投薬時に軽度の中毒症状を1～2時間にわたり発現したが死亡例はなかった¹³⁾。
- (3) 生殖発生毒性試験
 該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
X-2.	有効期間又は使用期限	18 ヶ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）
X-3.	貯法・保存条件	遮光し、凍結を避け、2～8℃に保存
X-4.	薬剤取扱い上の注意点	
	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	特記事項なし
	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（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	特記事項なし
X-5.	承認条件等	該当しない
X-6.	包装	レギチーン®注射液 5mg 5バイアル
X-7.	容器の材質	褐色ガラスバイアル
X-8.	同一成分・同効薬	なし
X-9.	国際誕生年月日	1951年 4月 17日（スイス）
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：2018年 2月 15日 承認番号：23000AMX00205000 <参考：レギチーン®注射液 10mg> レギチーン®注射液 10mg 製造承認年月日：2007年 3月 22日 承認番号：21900AMX00710000 <旧販売名> レギチーン注射液 製造承認年月日：1958年 10月 28日 承認番号：阪薬第 9788号
X-11.	薬価基準収載年月日	2018年 6月 15日 <参考：レギチーン®注射液 10mg> レギチーン注射液®10mg 2007年 6月 15日 <旧販売名> レギチーン注射液 1959年 3月 1日
X-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

X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

<参考：レギチーン注射液>

再評価申請年月日：1979年1月31日

再評価通知年月日：1983年4月22日

再評価内容：カテゴリ1（有用性が認められる）

判定結果カテゴリ：

カテゴリ1：有用性がみとめられるもの

カテゴリ2：適応の一部について有用性が認められるもの

カテゴリ3：有用性を示す根拠がないもの

X-14. 再審査期間

該当しない

X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投与期間に上限が設けられている医薬品に該当しない

X-16. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 処理コード	HOT 番号
7290404A2026	622639501	1263954010101

X-17. 保険給付上の注意

なし

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|--|------------|
| 1) Meier, R. et al.:Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 71, 70, 1949 | 【19981028】 |
| 2) Walker, H.A. et al.:Arch. Int. Pharmacodyn. 82(4), 395, 1950 | 【19981029】 |
| 3) Taylor, S.H. et al.:Circulation 31(5), 741, 1965 | 【19981030】 |
| 4) Bros, F. et al.:Anal. Chem. 50(3), 521, 1978 | 【19981159】 |
| 5) Godbillon, J. et al.:J. Chromatogr. 222(3), 461, 1981 | 【19953324】 |
| 6) Imhof, P.R. et al.:Phentolamine in Heart Failure and other Cardiac Disorders. Proc. of an Internat. Workshop, London, Nov. 1975 | 【19981031】 |
| 7) Vinnars, E.:Laekartidningen(S); 85(16), 1404-1405, 1988 | 【19883333】 |
| 8) 高崎泉 他:日本臨床 55(S), 363-366, 1997 | 【19980111】 |
| 9) Gollub M.J.:New England Journal of Medicine273(1), 37-38, 1965 | 【20003039】 |
| 10) Chatterjee, K. et al.:Circulation, 48, 1183, 1976 | 【19981033】 |
| 11) Gould, L. et al.:Amer. Heart J. 92, 397, 1976 | 【19981032】 |
| 12) Gross, F. et al.:Schweiz Med. Wschr. 81(15), 352, 1951 | 【19981034】 |
| 13) Trapold, J.H. et al.:J. Pharmacol. Exper Therap. 100, 119, 1950 | 【19981035】 |

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

カナダで承認されている。(2018年1月現在)

X II-2. 海外における臨床支援情報

<妊婦における海外情報(オーストラリア分類)>

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

5. 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、本剤投与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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(マウス、ラット)において、胎児の骨化遅延が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	B1(2018年1月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XIII. 備考

XⅢ-1 その他の関連資料

特になし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

REG00007ZG0001
'18.06