

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 30200AMX00168

販売開始 2020年6月

蛋白リン酸化酵素阻害剤
ファスジル塩酸塩水和物注射液

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ファスジル塩酸塩点滴静注液 30mg「KCC」

Fasudil for I.V. Infusion

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 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ー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。[2.1、2.2、8.1、11.1.1、17.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 出血している患者（頭蓋内出血）[1. 参照]
- 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）[1. 参照]
- 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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ファスジル塩酸塩点滴静注液30mg「KCC」
有効成分	1管（2mL）中 ファスジル塩酸塩水和物 30.8mg （ファスジル塩酸塩として 30.0mg）
添加剤	塩化ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	ファスジル塩酸塩点滴静注液30mg「KCC」
剤形	水性注射剤
色調	無色澄明の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

4. 効能・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

6. 用法・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。

7. 用法・用量に関連する注意

本剤の投与は、2週間を目安とし、漫然と投与しないこと。

8. 重要な基本的注意

- 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。[1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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。[8.1 参照]
 - 重篤な意識障害のある患者
 - 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
- 腎機能障害患者
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。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。
- 肝機能障害患者
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。
- 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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（腹部閉鎖障害）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。
- 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。
- 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 高齢者
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。一般に高齢者では生理機能が低下している。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%（1798例中215例）であった。
 - 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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 頭蓋内出血 (1.72%)

[1.、8.1、17.1.1 参照]

11.1.2 消化管出血、肺出血、鼻出血、皮下出血 (各0.27%)

11.1.3 ショック (0.02%)

11.1.4 麻痺性イレウス (0.04%)

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。

11.2 その他の副作用

	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、ALT、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

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は点滴静注にのみ使用すること。

14.1.2 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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¹⁾。

16.1.2 反復投与

くも膜下出血術後患者に、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⁾。

16.4 代謝

健康成人における塩酸ファスジルの主代謝物は、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¹⁾。

16.5 排泄

健康成人における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60%以上であった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

塩酸ファスジルにおいて、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³⁾。
- (2) 塩酸ファスジルが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²⁾⁻⁵⁾。
- (3) 副作用は37例 (5.56%) に認められた。主な副作用は、低血圧、頭蓋内出血、肝機能障害等であった。
- (4) 本臨床試験で認められた頭蓋内出血9件の内訳は、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件であった。なお、プラセボを対照とした比較試験では、塩酸ファスジル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。[1.、11.1.1 参照]

17.1.2 国内製造販売後使用成績調査等

塩酸ファスジルの使用成績調査及び特定使用成績調査において、総症例4,903例中、623例 (12.71%) に副作用が認められた。その主なものは、AST、ALT、ALP、LDHの上昇等の肝機能異常、頭蓋内出血、低血圧等であった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

蛋白リン酸化酵素であるRhoキナーゼの阻害作用によるものと考えられている。Rhoキナーゼは、ミオシンホスファターゼの不活化 (リン酸化) を促進することで、それに続くミオシン軽鎖の不活化 (脱リン酸化) を阻害する。Rhoキナーゼは、血管の収縮、炎症性細胞の活性化、血管内皮細胞の損傷など、くも膜下出血に伴う脳血管攣縮及び脳虚血症状発生の原因となっている生体内での諸反応に関与している。

- 18.1.1 ファスジルは、Rhoキナーゼを阻害することで、ミオシンホスファターゼの不活化 (リン酸化) を阻害し、それに続くミオシン軽鎖の不活化 (脱リン酸化) を促進することで、ニワトリ及びウサギの摘出平滑筋、さらに平滑筋細胞の弛緩作用を示した⁷⁾⁻⁹⁾ (*in vitro*)。
- 18.1.2 ヒト好中球及び単球の遊走を抑制した¹⁰⁾¹¹⁾ (*in vitro*)。
- 18.1.3 ヒト好中球の活性酸素産生を抑制した¹²⁾ (*in vitro*)。

18.2 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¹³⁾ 及び緩解¹⁴⁾ した。

18.3 脳循環改善作用

- 18.3.1 イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、大脳皮質血流量を改善した¹⁵⁾。
- 18.3.2 ラット脳虚血モデルにおいて、血液粘度を改善した¹⁶⁾。
- 18.3.3 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¹⁷⁾ (*in vitro*)。

18.4 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¹⁸⁾。

18.5 脳梗塞巣発生抑制作用

- 18.5.1 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¹⁹⁾。
- 18.5.2 ラット脳虚血モデルにおいて、脳浮腫及び脳梗塞巣の発生を抑制し、神経症状を改善した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ファスジル塩酸塩水和物

(Fasudil Hydrochloride Hydrate) (JAN)

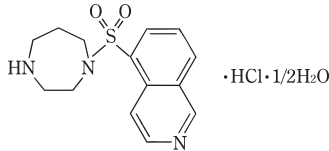
化学名：hexahydro-1-(5-isoquinolinesulfonyl)-1*H*-1, 4-diazepine monohydrochloride hemihydrate (IUPAC)

分子式：C₁₄H₁₇N₃O₂S · HCl · 1/2H₂O

分子量：336.84

性状：白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。
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。

化学構造式：



融点：約220℃ (分解)

22. 包装

2 mL × 10管

23. 主要文献

- 1) 中島光好ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1559-1585
- 2) 高倉公朋ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1587-1607
- 3) 高倉公朋ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1627-1658
- 4) 高倉公朋ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1609-1626
- 5) 高倉公朋ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1659-1676
- 6) 製造販売後調査 (エリル点滴静注液：2010年3月24日、再審査報告書)
- 7) Ito K, et al. : J Physiol. 2003 ; 546. 3 : 823-836
- 8) Nagumo H, et al. : Am J Physiol. 2000 ; 278 : C57-65
- 9) 瀬戸実ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1551-1555
- 10) Satoh S, et al. : Jpn J Pharmacol. 1999 ; 80 : 41-48
- 11) Satoh S, et al. : Eur J Pharmacol. 2002 ; 455 : 169-174
- 12) Arai M, et al. : Biochem Pharmacol. 1993 ; 46 : 1487-1490
- 13) 佐藤真一ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1521-1524
- 14) 生垣一郎ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 (Suppl. 6) : 1515-1519
- 15) Satoh S, et al. : Acta Neurochir. 1991 ; 110 : 185-188
- 16) Hitomi A, et al. : Life Sci. 2000 ; 67 : 1929-1939
- 17) Takemoto M, et al. : Circulation. 2002 ; 106 : 57-62
- 18) Satoh S, et al. : J Clin Neurosci. 1999 ; 6 : 394-399
- 19) Asano T, et al. : Br J Pharmacol. 1991 ; 103 : 1935-1938
- 20) Satoh S, et al. : Br J Pharmacol. 1996 ; 118 : 1592-1596

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ネオクリティケア製薬株式会社 学術情報フリーダイヤル
〒112-0006 東京都文京区小日向4-2-8
TEL 0120-265-321
FAX 03-5840-5145

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ネオクリティケア製薬株式会社

神奈川県厚木市旭町四丁目18番29号