

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	注射剤、吸入用剤
規格・含量	1バイアル中ペンタミジンイセチオン酸塩 300mg 含有
一般名	和名：ペンタミジンイセチオン酸塩 (JAN) 洋名：Pentamidine Isetionate (JAN)
製造販売承認年月日	承認年月日：2009年（平成21年）6月26日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2009年（平成21年）9月25日 発売年月日：1989年（平成元年）6月1日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

本 I F は 2014 年 4 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づ き 作成 し た。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の特徴及び有用性	2	9. 容器の材質	9
		10. その他	9
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名	3	(1) 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	3	(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	10
2. 一般名	3	3. 臨床成績	11
(1) 和名(命名法)	3	(1) 臨床効果	11
(2) 洋名(命名法)	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
3. 構造式又は示性式	3	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	11
4. 分子式及び分子量	3	(4) 検証的試験	11
5. 化学名(命名法)	3	(5) 治療的使用	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	11
7. CAS登録番号	4	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	11
III. 有効成分に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 物理化学的性質	5	2. 薬理作用	12
(1) 外観・性状	5	(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 溶解性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(3) 吸湿性	5	VII. 薬物動態に関する項目	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	1. 血中濃度の推移・測定法	13
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(6) 分配係数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(7) その他の主な示性値	5	(3) 通常用量での血中濃度	13
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	14
4. 有効成分の確認試験法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	14
5. 有効成分の定量法	6	(1) 吸収速度定数	14
		(2) バイオアベイラビリティ	14
IV. 製剤に関する項目		(3) 消失速度定数	14
1. 剤形	7	(4) クリアランス	14
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7	(5) 分布容積	15
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	7	(6) 血漿蛋白結合率	15
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7	3. 吸収	15
2. 製剤の組成	7	4. 分布	15
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(1) 血液-脳関門通過性	15
(2) 添加物	7	(2) 胎児への移行性	15
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	(3) 乳汁中への移行性	15
4. 溶解後の安定性	8	(4) 髄液への移行性	15
5. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	(5) その他の組織への移行性	16
6. 混入する可能性のある夾雑物	8		
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

5. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17

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	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
1) 重大な副作用と初期症状	21
2) その他の副作用	21
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22
(3) 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	27
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	30
9. 高齢者への投与	30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	31

14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	31
15. その他の注意	32
16. その他	32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	33
2. 毒性	33
(1) 単回投与毒性試験	33
(2) 反復投与毒性試験	33
(3) 生殖発生毒性試験	34
(4) その他の特殊毒性	34

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	35
2. 貯法・保存条件	35
3. 薬剤取扱い上の注意点	35
4. 承認条件	35
5. 包装	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
9. 薬価基準収載年月日	35
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
12. 再審査期間	36
13. 長期投与の可否	36
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
15. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	38
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	39
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

芳香族ジアミジンの一種であるペンタミジンイセチオン酸塩は、イギリスで1930年代後半に合成され抗原虫剤で、トリパノソーマ症やリーシュマニア症に対して有効であることが見いだされていた。1950～1960年代にはニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*、以下 Pc) によるカリニ肺炎の治療にも有効であることが見いだされ、1984年10月にアメリカ、1988年6月にイギリスで、稀用医薬品として承認され市販された。わが国では1980年代の後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の出現に伴い、その疾患に60～80%で併発するカリニ肺炎の治療にペンタミジンイセチオン酸塩を稀用医薬品として輸入承認される必要性が高まり、1989年3月31日に Pc 肺炎を適応症として(2004年9月現在の適応症はカリニ肺炎)、ペンタミジンイセチオン酸塩製剤「ベナンボックス300」が静脈内及び筋肉内投与で承認を受け発売、使用されてきた。

従来、カリニ肺炎には経口剤で副作用の比較的小さい ST 合剤(スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤)が適用はないものの第一選択薬として用いられてきたが、AIDS 患者におけるカリニ肺炎に対する ST 合剤での治療は、サルファ剤過敏症の出現頻度が高く問題となったため、AIDS 患者におけるカリニ肺炎発症例では ST 合剤投与からペンタミジンイセチオン酸塩投与に切り替えられていた。

しかしながら、ペンタミジンイセチオン酸塩の静脈内・筋肉内投与では毒性の発現リスクが大きく、全身性の副作用が多発することから、気管支肺胞表面での薬剤濃度を増加させ、しかも全身への移行が最小限となる吸入投与法の検討が医師側からの強い要望もあり進められてきた。アメリカをはじめとする13カ国の承認により海外における評価は確立しているが、国内でも有用性が確認され、1993年7月2日「ベナンボックス300」は吸入投与の追加承認を得た。これにより、現場のニーズをより満たすべく、一歩進んだカリニ肺炎治療剤となった。

I. 概要に関する項目

2. 製品の特徴及び有用性

本剤は、カリニ肺炎の効能又は効果をもった治療薬で用時溶解の製剤である。従来注射剤として静脈内・筋肉内にのみ使用されてきたが、吸入投与の追加により従来の注射剤と同等の治療効果が認められ、注射適用時に比べ全身性副作用の軽減が期待できる。

吸入投与は次の特徴をもつ。治療効果についてはカリニ肺炎の病原体である Pc が肺胞細胞の表面に付着し、肺胞腔で生息しているため静脈内・筋肉内投与に比べ、Pc に直接高濃度の薬剤を移行させることができ、十分な治療効果が期待できる。また、副作用については肝臓・腎臓・脾臓等の標的(肺)以外の臓器及び組織への移行が少なくなるため、静脈内・筋肉内投与時に頻発した肝障害、腎障害、血糖値異常、白血球減少等の全身性の副作用の発現頻度及びその程度の軽減が期待できる。

「吸入投与」での承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において、副作用は381例中93例(24.4%)に発現し、主な副作用は咳嗽15例(3.9%)、白血球減少、肝機能異常各11例(2.9%)、悪心10例(2.6%)、嘔吐8例(2.1%)、血小板減少、BUN 上昇各6例(1.6%)等であった。(再審査終了時)

また、「静脈内・筋肉内投与」での承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において、副作用は410例中184例(44.9%)に発現し、主な副作用として悪心30件(7.3%)、BUN 上昇26件(6.3%)、腎機能障害25件(6.1%)、低血糖22件(5.4%)、肝機能障害21件(5.1%)、嘔吐19件(4.6%)、ALT(GPT) 上昇17件(4.1%)、AST(GOT) 上昇17件(4.1%)、クレアチニン上昇15件(3.7%)、Al-P 上昇12件(2.9%)、高カリウム血症12件(2.9%)、白血球減少11件(2.7%)等がみられた。(再審査終了時)

投与経路別の副作用は、吸入投与単独では5例中3例(60.0%)に発現し、蕁麻疹、悪心、嘔吐、食欲不振及び腎障害各1件(20.0%)であった。静脈内・筋肉内投与単独では22例中9例(40.9%)に発現し、主な副作用としては、腎障害4件(18.2%)、嘔吐及び血糖値異常各2件(9.1%)がみられた。また、静脈内・筋肉内投与と吸入投与の混合では8例中5例(62.5%)に発現し、咳嗽4件(50.0%)、白血球減少2件(25.0%)、喘息様症状、咽頭刺激、口のまわりの違和感及び発熱各1件(12.5%)がみられた。(承認時)

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、Stevens-Johnson 症候群(皮膚粘膜眼症候群)、錯乱・幻覚、急性腎不全、低血圧、QT 延長、心室性不整脈、低血糖、高血糖、糖尿病、膵炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベナンボックス®注用300mg

(2) 洋名

Benambax® 300mg for Injection

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

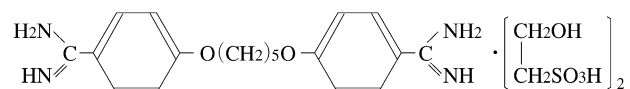
(1) 和名 (命名法)

ペンタミジンイセチオン酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Pentamidine Isetionate (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{19}H_{24}N_4O_2 \cdot 2C_2H_6O_4S$

分子量 : 592.68

5. 化学名 (命名法)

4,4'-(Pentamethylenedioxy) dibenzimidine bis (2-hydroxy-ethanesulfonate) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : RP2512, M&B800A

II. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

140-64-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

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)に溶けにくく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。0.01 mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：188～192℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約11.9

(6) 分配係数

0.05 (pH7)

(7) その他の主な示性値

pH：4.5～6.5 (1.0g を注射用水20mL で溶解後)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. ペンタミジンイセチオン酸塩の各種条件下における安定性

		保存条件	期 間	保存形態	結 果
苛 酷 試 験	固 体 状 態	50℃	3ヵ月	ガラス製気密容器	変化なし
		30℃ RH90%	4週間	ガラス製褐色シャーレ (ふた開放)	8～9%の乾燥減 量がみられた
		直射日光下	24時間	ガラス製無色シャーレ	変化なし
	溶 液 状 態	5w/v%水溶液 室温	24時間	褐色ガラス密閉容器	変化なし
長 期 保 存 試 験		25℃ RH75%	6ヵ月	セキュリテナー気密 (ポリプロピレン)容器	変化なし

2. 強制分解による生成物

上記苛酷試験に生成した分解物：なし

4. 有効成分の確認試験法

1. 呈色試験
2. 吸光度測定法
3. 赤外吸収スペクトル測定法

5. 有効成分の定量法

窒素定量法（マクロケルダール法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1

規格	1バイアル中ペンタミジンイセチオン酸塩300mg
性状・剤形	白色の塊又は粉末（注射剤）

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表IV-2

pH	4.5～6.5（注射用水 6mL で溶解後）
浸透圧比	0.5～0.7（注射用水 6 mLで溶解後の生理食塩液に対する比）
粘度	該当資料なし
比重	〃
安定な pH 域	〃

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中ペンタミジンイセチオン酸塩300mg 含有

(2) 添加物

なし

3. 製剤の各種条件下における安定性

1. 温度に対する安全性

「Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性」参照

2. 光に対する安全性

白色蛍光灯下(5000 lx)で4週間おいたとき安定であった。

IV. 製剤に関する項目

4. 溶解後の安定性

1. 溶液状態における安定性

表IV-3. 溶液状態(室温遮光下)における安定性試験結果

試験項目 放置時間	性状 外観	紫外吸収 スペクトル	薄層クロマトグラ フ法スポット数	pH (平均値)	定量(%) (平均値)
溶解時	無色透明	—	—	5.48	99.8
12時間	変化なし	変化なし	変化なし	5.44	100.9
24時間	変化なし	変化なし	変化なし	5.42	100.0

ただし、溶解後、未使用残留分は廃棄すること。ペンタミジンイセチオン酸塩の溶液は、5w/v%で試験した。

2. 超音波ネブライザー使用時における安定性

超音波ネブライザーにより約30分以内に連続して霧化しても安定であることが確認された。

表IV-4. 吸入投与における安定性試験結果

試験項目 放置時間	性状		紫外吸収 スペクトル	薄層クロマトグラ フ法スポット数	pH (平均値)	定量(%) (平均値)
	外観	におい				
霧化前	無色透明	なし	—	—	5.15	102.1
霧化後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	4.70	101.1

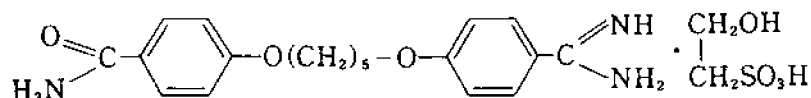
5. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

静脈内・筋肉内注射にあたっては、溶解液をさらに日局生理食塩液や日局ブドウ糖注射液で希釈してもよいが、それ以外の注射液とは混合または希釈して使用しないこと。

吸入投与にあたっては、溶解液を他の薬剤と混合して使用しないこと。

6. 混入する可能性のある夾雑物



4-[5'-(p-aminodophenoxy)-pentoxy]-benzamidinium isetionate

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

「III-4. 有効成分の確認試験法」を準用する。

IV. 製剤に関する項目

8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

9. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル瓶

10. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

ニューモシスチス・カリニ

<適応症>

カリニ肺炎

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

[静脈内・筋肉内投与]

通常、ペントミジンイセチオン酸塩として4mg/kgを1日1回投与する。

(1) 静脈内点滴投与：日局注射用水3～5mLに溶解した後、日局ブドウ糖注射液又は日局生理食塩液50～250mLに希釈し、1～2時間かけて点滴静注する。

(2) 筋肉内投与：日局注射用水3mLに溶解した後、2箇所以上の部位に分けて筋注する。

[吸入投与]

通常、ペントミジンイセチオン酸塩として300～600mgを日局注射用水(1バイアルにつき3～5mL)に溶解し、吸入装置を用いて1日1回30分かけて投与する。吸入装置は5 μ m以下のエアロゾル粒子を生成する能力を有する超音波ネブライザー又はコンプレッサー式ネブライザーを使用すること。なお、吸入装置により霧化能力、薬液槽容量が異なるので、使用する機種に応じて薬液を日局注射用水で適切な量に希釈して用いること。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

生理食塩液やブドウ糖液等で直接溶解すると懸濁・固化するおそれがあるので溶解には必ず日局注射用水を用いること。
--

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1),2)}

国内において、静脈内・筋肉内投与及び吸入投与による臨床試験は35例(うちカリニ肺炎確診14例)を対象として実施され、カリニ肺炎確診14例における治癒率(生存率)は64.3%(14例中9例が生存)であった。なお、全症例の治癒率(生存率)は48.6%(35例中17例)であった。全症例での投与経路別治癒率(生存率)は吸入投与単独では80.0%(5例中4例)、静脈内・筋肉内投与単独では31.8%(22例中7例)、静脈内・筋肉内投与と吸入投与の混合では75.0%(8例中6例)であった。また、AIDS 患者が9例(カリニ肺炎確診7例、カリニ肺炎疑診2例)あり、そのうち8例(確診6例、疑診2例)が救命された。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・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

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{3~5)}

ペントミジンイセチオン酸塩は、*in vitro*において、ニューモシスチス・カリニのグルコース代謝及び蛋白質合成を抑制し、マウス実験腫瘍の DNA 合成、RNA 合成、蛋白質合成、リン脂質合成及びヌクレオチド合成を抑制し、ジヒドロ葉酸脱水素酵素 (DHFR) 活性を *in vitro* 及び *in vivo*(ラット)で抑制した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{6), 7)}

類似薬はないので比較はできないがペントミジンイセチオン酸塩は、*in vitro*において、カリニ肺炎発症ラットの肺より分離されたニューモシスチス・カリニに対して、致死的作用を有することが示唆された。また、ペントミジンの吸入投与はラットのカリニ肺炎の治療及び予防に有効であった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

<参考> 外国人でのデータ

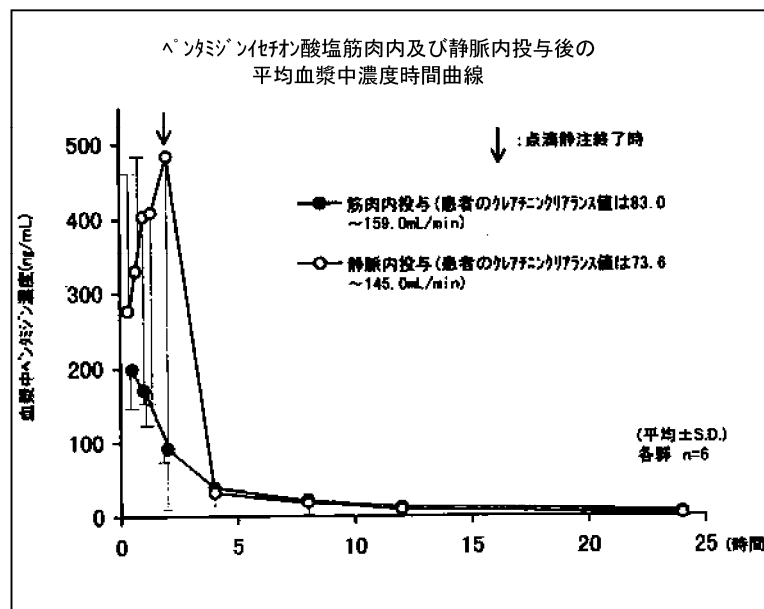
筋肉内・静脈内投与時と吸入投与時の最高血漿中濃度は筋肉内・静脈内投与時(209ng/mL・612 ng/mL)に比べ吸入投与時(0~79.2ng/mL)は極めて低い値であった。

1. 筋肉内及び静脈内単回投与時の血漿中濃度⁸⁾

<参考> 外国人でのデータ(単回投与)

男性 AIDS 患者にペンタミジンイセチオン酸塩4mg/kg を筋肉内投与(n=6)あるいは2時間かけて静脈内投与(n=6)した場合、平均最高血漿中濃度は、それぞれ209ng/mL および612ng/mL であった。両投与とも血漿中濃度は二相性に減少し、投与8時間後には25ng/mL 未満まで低下した。

なお、経時的な変化を下記に示す。



図VII-1. ペンタミジンイセチオン酸塩筋肉内及び静脈内投与後の平均血漿中濃度時間曲線

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-1. AIDS患者へのペンタミジンイセチオン酸塩4mg/kg 単回筋肉内
及び静脈内投与時の薬動学的パラメーター(平均±S. D.)

投与経路	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2 α} (hr)	t _{1/2 β} (hr)
筋肉内投与 (n=6)	209± 48	0.90±0.18	9.36±2.01
静脈内投与 (n=6)	612±371	0.30±0.22	6.40±1.32

2. 連続吸入投与時の血漿中濃度⁹⁾

<参考> 外国人でのデータ

男性 AIDS 患者にペンタミジンイセチオン酸塩4mg/kg をネブライザーを用いて1日1回30～60分間かけて吸入投与 (n=13) した場合、初回吸入投与時の血漿中濃度は0～35ng/mL*の範囲で、気管支肺胞洗浄液中濃度は16.8～149.7ng/mL の範囲であった。それ以外の治療期間中の最高血漿中濃度は5.0～79.2ng/mL であった。

*6名につき最高濃度、7名につき吸入終了時の濃度

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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

該当資料なし

<参考> 外国人でのデータ(単回投与)⁸⁾

血漿クリアランス：筋肉内投与 305±81L/hr (n=6)、静脈内投与 248±91L/hr (n=6)

腎クリアランス：筋肉内投与 15.4L/hr (n=5)、静脈内投与 6.21L/hr (n=4)

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

<参考> 外国人でのデータ(単回投与)⁸⁾

筋肉内投与：924±404L 静脈内投与：140±93L

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

1. 筋肉内・静脈内投与

筋肉内投与、静脈内投与ともに、血漿中から各組織に速やかに移行する。

2. 吸入投与

吸入投与では血漿中にはほとんど吸収されず、全身性にはあまり移行しない。

<参考> [ラット]¹⁰⁾

ペンタミジンイセチオン酸塩をラットに10mg/kg を筋肉内に単回投与したとき、血清中消失半減期は1～2時間であった。また2mg/kg を静脈内に単回投与したとき、血清中消失半減期は2分以下であった。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考> [マウス、ラット]^{11～13)}

マウスに、ペンタミジンイセチオン酸塩を10mg/kg 単回復腔内投与すると、24、72時間後とも腎で最も高く、次に肝で高かった。25日間にわたって組織でのペンタミジン濃度を測定したところ、特に肝、腎に高い濃度で存在し、高い組織結合性が示された。

また5mg/kg を単回静脈内投与した場合は、肺及び肝では投与1時間後に、腎では48時間後にピークに達した。最高濃度で比較すると腎への分布が最も高く、次いで肝、肺の順であった。

VII. 薬物動態に関する項目

また、2mg/kg を単回吸収投与した場合は肺で特に高く、1時間後に、5mg/kg i.v.とほぼ同じレベルに達し、48時間後でも低下はわずかであった。一方、腎・肝での濃度は低く、最高濃度で比較すると腎では肺の約1/4、肝では肺の約1/20にすぎなかった。

ラットにペンタミジンイセチオン酸塩を4mg/kg 単回筋肉投与した場合、肺の濃度は腎の約1/13、肝の1/10であった。また4mg/kg を連続筋肉内投与した場合、肺に比べ腎及び肝での濃度が高く各組織内濃度とも投与日数が増すにつれ上昇した。

また、ペンタミジンイセチオン酸塩20～100mg/kg を単回吸入投与した場合、24時間後の濃度は筋肉内投与時とは逆に、肺で最も高く、腎・肝では100mg/kg 投与時の腎で、肺の約1/7の濃度に認められたのみであった。また、100mg/kg を反復吸入投与した場合、肺、腎、肝の順で高く、2週間後では腎・肝の濃度は24時間後よりも低下したが、肺の濃度は、投与日数1週間以外は逆に上昇した。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> 外国人でのデータ(単回投与)¹⁴⁾

組織(肺)への分布性を静脈内投与と吸入投与において比較した。

AIDS 患者に、ペンタミジンイセチオン酸塩を投与した場合の気管支肺胞洗浄液沈渣中及び上清中ペンタミジン濃度(平均±S.E.)は下表のとおりで、吸入投与した場合は静脈内投与した場合に比べ、有意に高い濃度で肺に分布した。

表VII-2. 組織(肺)への分布性を静脈内投与と吸入投与において比較

投与経路(方法)	対象患者数	上清中濃度(ng/mL)	沈渣中濃度(ng/mL)
静脈内投与 (4mg/kg、単回投与)	3 例	2.64±0.73	9.34±1.74
吸入投与 300mgネブライザーを用いて35～40分間単回投与	5 例	23.2±7.75*	705±242*

* : p<0.05(静脈内投与群との比較)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

6. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

<参考> 外国人でのデータ(単回投与)⁸⁾

男性 AIDS 患者に、ペンタミジンイセチオン酸塩 4 mg/kg を筋肉内投与(n=5)、あるいは2時間かけて静脈内投与(n=4)した場合、初回投与後24時間で尿中に投与量のそれぞれ4.81%、2.51%のペンタミジンが排泄された。24時間までのペンタミジンの平均腎クリアランスは、筋肉内投与、静脈内投与それぞれ15.41L/hr 及び6.21L/hr で、血漿クリアランスのわずか5.0%及び2.5%にすぎなかった。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考> [マウス]¹¹⁾

マウスにペンタミジンイセチオン酸塩10mg/kg を単回腹腔内投与した場合、投与後90時間までに尿中に投与量の37.5%、糞中に12.5%が未変化体として排泄された。しかし投与後90時間後にマウス体内には37.5%が未変化体として残留していた。

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

重篤な低血圧、低血糖及び不整脈があらわれることがある。【用法及び用量】、【使用上の注意】に特に留意し、このような症状が発現した場合は直ちに本薬の投与を中止し、再投与しないこと。

<解説>

ペンタミジンイセチオン酸塩のアメリカにおける添付文書及びイギリスにおける添付文書の「使用上の注意」に準拠して設定した。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者
2. ザルシタビンを投与中の患者 [海外で本剤(静注)との併用により劇症膵炎による死亡例が報告されているので、カリニ肺炎の治療のため本剤が必要になった場合は、ザルシタビンを休薬すること。「7. 相互作用」の項参照]
3. ホスカルネットナトリウムを投与中の患者 [腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤(静注)との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現した死亡例が報告されている。「7. 相互作用」の項参照]
4. 吸入投与は、換気障害が重症の患者(PaO_2 60mmHg以下)には行わないこと。 [換気障害のため、薬剤の十分な拡散が得られないことがある。]
5. アミオダロン(注射剤)を投与中の患者 [併用によりTorsades de pointes のリスクが増加する。「7. 相互作用」の項参照]

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

生理食塩液やブドウ糖液等で直接溶解すると懸濁・固化するおそれがあるので溶解には必ず日局注射用水を用いること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎又は肝機能障害のある患者〔腎又は肝機能障害を悪化させるとともに副作用も発現しやすくなるおそれがある。〕
- (2) 低血圧又は高血圧症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 低血糖又は高血糖症の患者〔膵臓のβ細胞に作用し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 白血球減少、血小板減少、貧血のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 低カルシウム血症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤による重篤な副作用報告があるので、カリニ肺炎と確定診断された患者若しくは臨床的にカリニ肺炎が強く疑われる患者において、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。なお、投与に際しては【使用上の注意】、【用法及び用量】を厳守すること。
- (2) 血液障害、ショック等を予測するため十分な問診を行うこと。
- (3) 本剤投与前、投与中及び投与後を通じて、臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査、心電図検査等）を行うこと。
- (4) 本剤投与後、**突然重度の低血圧**が起こることがあるので、患者の基礎血圧値をあらかじめ測定し、投与時には必ず患者を横臥させること。各回投与時並びに治療期間中一定の間隔で**血圧**を測定すること。
- (5) 本剤投与後、**重度の低血糖、また、高血糖、糖尿病**が起こることがあるので、治療期間中及び治療後も**血糖値**を測定、監視すること。
- (6) 本剤投与後、QT延長及びTorsades de pointesを含む重篤な心室性不整脈が起こることがあるので、冠疾患の患者、心室性不整脈の既往のある患者、低カリウム血症の患者、低マグネシウム血症の患者、徐脈の患者、又はQT延長を起こすおそれのある薬剤を投与中の患者に投与する場合には注意すること。
- (7) 吸入中に**気管支痙攣**が起こることがある。このような場合には、β-刺激性気管支拡張剤の投与が有効である。気管支収縮は喫煙者や気管支喘息の患者で起こりやすく、β-刺激性気管支**拡張剤の前投与**により気管支痙攣が予防できるとの海外での報告がある。
- (8) 本剤吸入投与にあたっては、換気性の良い部屋を使用し、取り扱い者は防護手段（手袋、マスク等）を講じ、できる限り被曝されないようにすること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ザルシタビン ハイビッド	カリニ肺炎の治療のため本剤が必要になった場合は、ザルシタビンを休薬すること。海外で本剤(静注)との併用により劇症肺炎による死亡例が報告されている。	機序不明
ホスカルネットナトリウム ホスカビル	腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤(静注)との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現した死亡例が報告されている。	相加的に副作用(腎障害、低カルシウム血症)が増強する。
アミオダロン(注射剤) アンカロン注	併用によりTorsades de pointesのリスクが増加する。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p>副作用</p> <p><吸入投与></p> <p>承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において、副作用は381例中93例(24.4%)に発現し、主な副作用は咳嗽15例(3.9%)、白血球減少、肝機能異常各11例(2.9%)、悪心10例(2.6%)、嘔吐8例(2.1%)、血小板減少、BUN 上昇各6例(1.6%)等であった。(再審査終了時)</p> <p><静脈内・筋肉内投与></p> <p>承認時までの調査及び市販後の使用成績調査において、副作用は410例中184例(44.9%)に発現し、主な副作用として悪心30件(7.3%)、BUN 上昇26件(6.3%)、腎機能障害25件(6.1%)、低血糖22件(5.4%)、肝機能障害21件(5.1%)、嘔吐19件(4.6%)、ALT(GPT) 上昇17件(4.1%)、AST(GOT) 上昇17件(4.1%)、クレアチニン上昇15件(3.7%)、Al - P上昇12件(2.9%)、高カリウム血症12件(2.9%)、白血球減少11件(2.7%)等が見られた。(再審査終了時)</p> <p>投与経路別の副作用は、吸入投与単独では5例中3例(60.0%)に発現し、蕁麻疹、悪心、嘔吐、食欲不振及び腎障害各1件(20.0%)であった。静脈内・筋肉内投与単独では22例中9例(40.9%)に発現し、主な副作用としては、腎障害4件(18.2%)、嘔吐及び血糖値異常各2件(9.1%)がみられた。また、静脈内・筋肉内投与と吸入投与の混合では8例中5例(62.5%)に発現し、咳嗽4件(50.0%)、白血球減少2件(25.0%)、喘息様症状、咽頭刺激、口のまわりの違和感及び発熱各1件(12.5%)がみられた。(承認時)</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) ショック(0.2%)・アナフィラキシー

ショック・アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、関連する徴候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。

2) Stevens-Johnson 症候群(皮膚粘膜眼症候群)

Stevens-Johnson 症候群(皮膚粘膜眼症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

3) 錯乱・幻覚(0.2%)

錯乱・幻覚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。

4) 急性腎不全(0.7%)

急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

5) 低血圧(2.2%)、QT 延長、心室性不整脈(0.5%)、高度徐脈

重篤な低血圧、QT 延長、心室性不整脈(Torsades de pointes を含む)があらわれることがあるので、このような症状が発現した場合には直ちに本薬の投与を中止し、再投与しないこと。また、高度徐脈があらわれることがあるので、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。

6) 低血糖(5.4%)

重篤な低血糖があらわれることがあるので、このような症状が発現した場合には直ちに本薬の投与を中止し、再投与しないこと。

7) 高血糖、糖尿病

高血糖、糖尿病があらわれることがあるので、このような症状が発現した場合には投与を中止し、インスリンなどの適切な処置を行うこと。

8) 膵炎(0.5%)

膵炎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。

2) その他の副作用

以下のような副作用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。

	5%以上	0.2%以上～5%未満	0.2%未満
心・血管系		心室性頻脈、心電図ST 異常	
血液		白血球減少、血小板減少、貧血	
代謝異常		K・Na・Clの異常	Ca・Mgの異常
過敏症		発疹、発熱	
神経系		しびれ感、めまい	失神、神経痛
呼吸器		吸入投与時に、咳嗽、気管支痙攣、咽頭刺激	
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)}	腹痛、下痢、味覚障害、食欲不振	
腎臓	BUN上昇 ^{注2)}	血清クレアチニン上昇、血尿、無尿、乏尿	
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P 上昇、黄疸	
投与部位		静脈内又は筋肉内投与時に、局所の膿瘍、壊死、疼痛、硬結	静脈内又は筋肉内投与時に、局所の不快感
その他		静脈炎、CK(CPK)上昇、LDH上昇	顔面潮紅

注1) 静脈内・筋肉内投与：12.0%、吸入投与：4.7%

注2) 静脈内・筋肉内投与：6.3%、吸入投与：1.6%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1. 静脈内・筋肉内投与（再審査終了時）

表Ⅷ－1. 副作用発現状況一覧表（静脈内・筋肉内投与）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査症例数	26	384	410
副作用等の発現症例数	12	172	184
副作用等の発現件数	25	410	435
副作用等の発現症例率	46.2%	44.8%	44.9%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1(3.8)	10(2.6)	11(2.7)
発赤	1(3.8)	0	1(0.2)
発疹	1(3.8)	5(1.3)	6(1.5)
膨疹	0	1(0.3)	1(0.2)
癢痒(症)	0	1(0.3)	1(0.2)
色素沈着	0	1(0.3)	1(0.2)
薬疹	0	1(0.3)	1(0.2)
かゆみ	0	1(0.3)	1(0.2)
筋・骨格系障害	0	1(0.3)	1(0.2)
筋(肉)痛	0	1(0.3)	1(0.2)
中枢・末梢神経系障害	1(3.8)	10(2.6)	11(2.7)
口周囲感覚異常	1(3.8)	0	1(0.2)
振戦	0	1(0.3)	1(0.2)
めまい	0	1(0.3)	1(0.2)
テタニー	0	1(0.3)	1(0.2)
舌しびれ	0	2(0.5)	2(0.5)
口唇しびれ(感)	0	1(0.3)	1(0.2)
口内しびれ(感)	0	1(0.3)	1(0.2)
手指しびれ(感)	0	1(0.3)	1(0.2)
頭痛	0	1(0.3)	1(0.2)
しびれ(感)	0	1(0.3)	1(0.2)
腓腸筋痙直	0	1(0.3)	1(0.2)
四肢しびれ(感)	0	1(0.3)	1(0.2)
ふらつき(感)	0	1(0.3)	1(0.2)
自律神経系障害	0	10(2.6)	10(2.4)
低血圧	0	9(2.3)	9(2.2)
動悸	0	2(0.5)	2(0.5)
その他の特殊感覚障害	0	9(2.3)	9(2.2)
異味感	0	2(0.5)	2(0.5)
苦味	0	1(0.3)	1(0.2)
味覚異常	0	6(1.6)	6(1.5)
精神障害	0	2(0.5)	2(0.5)
いらいら感	0	1(0.3)	1(0.2)
幻視	0	1(0.3)	1(0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－1. 副作用発現状況一覧表（静脈内・筋肉内投与）（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
消化管障害	2(7.7)	37(9.6)	39(9.5)
嘔吐	2(7.7)	17(4.4)	19(4.6)
悪心	0	30(7.8)	30(7.3)
食欲不振	0	7(1.8)	7(1.7)
腹痛	1(3.8)	3(0.8)	4(1.0)
下痢	0	1(0.3)	1(0.2)
胃重感	0	1(0.3)	1(0.2)
膵炎	0	2(0.5)	2(0.5)
口内異常感	0	1(0.3)	1(0.2)
アミラーゼ上昇	0	1(0.3)	1(0.2)
イレウス	0	1(0.3)	1(0.2)
しゃっくり	0	1(0.3)	1(0.2)
肝臓・胆管系障害	3(11.5)	45(11.7)	48(11.7)
黄疸	1(3.8)	3(0.8)	4(1.0)
肝機能異常	0	11(2.9)	11(2.7)
肝障害	1(3.8)	8(2.1)	9(2.2)
肝不全	1(3.8)	1(0.3)	2(0.5)
AST(GOT)上昇	0	17(4.4)	17(4.1)
ALT(GPT)上昇	0	17(4.4)	17(4.1)
ビリルビン値上昇	0	2(0.5)	2(0.5)
肝機能検査異常	0	1(0.3)	1(0.2)
代謝・栄養障害	1(3.8)	55(14.3)	56(13.7)
高血糖	1(3.8)	9(2.3)	10(2.4)
低血糖	0	22(5.7)	22(5.4)
Al-P上昇	0	12(3.1)	12(2.9)
LDH上昇	0	8(2.1)	8(2.0)
高カリウム血症	0	12(3.1)	12(2.9)
低ナトリウム血症	0	6(1.6)	6(1.5)
血清カリウム低下	0	1(0.3)	1(0.2)
低クロール血症	0	3(0.8)	3(0.7)
CK(CPK)上昇	0	1(0.3)	1(0.2)
電解質異常	0	1(0.3)	1(0.2)
心・血管障害(一般)	0	3(0.8)	3(0.7)
心拡大	0	1(0.3)	1(0.2)
ST上昇	0	1(0.3)	1(0.2)
ショック(状態)	0	1(0.3)	1(0.2)
心拍数・心リズム障害	0	12(3.1)	12(2.9)
心室性頻拍	0	2(0.5)	2(0.5)
心室性期外収縮	0	5(1.3)	5(1.2)
房室ブロック	0	1(0.3)	1(0.2)
心房性期外収縮	0	1(0.3)	1(0.2)
心房細動	0	1(0.3)	1(0.2)
洞性頻脈	0	1(0.3)	1(0.2)
トルサド ド ポアン	0	1(0.3)	1(0.2)
徐脈	0	1(0.3)	1(0.2)
不整脈	0	2(0.5)	2(0.5)
血管(心臓外)障害	0	2(0.5)	2(0.5)
血管痛	0	1(0.3)	1(0.2)
静脈炎	0	1(0.3)	1(0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－1. 副作用発現状況一覧表（静脈内・筋肉内投与）（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
呼吸器系障害	4(15.4)	4(1.0)	8(2.0)
咳	4(15.4)	0	4(1.0)
咽頭刺激感	0	1(0.3)	1(0.2)
気管支痙攣	1(3.8)	2(0.5)	3(0.7)
低酸素血(症)	0	1(0.3)	1(0.2)
咽頭不快感	0	1(0.3)	1(0.2)
赤血球障害	0	11(2.9)	11(2.7)
ヘモグロビン減少	0	5(1.3)	5(1.2)
貧血	0	6(1.6)	6(1.5)
赤血球減少	0	3(0.8)	3(0.7)
ヘマトクリット値減少	0	3(0.8)	3(0.7)
白血球・網内系障害	4(15.4)	13(3.4)	17(4.1)
白血球減少(症)	3(11.5)	8(2.1)	11(2.7)
骨髄抑制	1(3.8)	0	1(0.2)
汎血球減少(症)	0	3(0.8)	3(0.7)
顆粒球減少(症)	0	2(0.5)	2(0.5)
白血球増多(症)	0	1(0.3)	1(0.2)
血小板・出血凝血障害	1(3.8)	10(2.6)	11(2.7)
播種性血管内凝固症候群	1(3.8)	3(0.8)	4(1.0)
血小板減少(症)	0	6(1.6)	6(1.5)
プロトロンビン活性低下	0	1(0.3)	1(0.2)
泌尿器系障害	4(15.4)	68(17.7)	72(17.6)
腎機能異常	1(3.8)	15(3.9)	16(3.9)
BUN上昇	0	26(6.8)	26(6.3)
腎不全	2(7.7)	5(1.3)	7(1.7)
腎障害	1(3.8)	8(2.1)	9(2.2)
乏尿	0	6(1.6)	6(1.5)
血中クレアチニン上昇	0	15(3.9)	15(3.7)
急性腎不全	0	3(0.8)	3(0.7)
出血性膀胱炎	0	1(0.3)	1(0.2)
腎不全悪化	0	1(0.3)	1(0.2)
無尿	0	1(0.3)	1(0.2)
血尿	0	2(0.5)	2(0.5)
尿検査異常	0	1(0.3)	1(0.2)
排尿困難	0	1(0.3)	1(0.2)
一般的全身障害	1(3.8)	3(0.8)	4(1.0)
発熱	1(3.8)	1(0.3)	2(0.5)
胸内苦悶感	0	1(0.3)	1(0.2)
多臓器不全	0	1(0.3)	1(0.2)
適用部位障害	0	7(1.88)	7(1.7)
注射部膿瘍	0	2(0.5)	2(0.5)
注射部腫脹	0	2(0.5)	2(0.5)
注射部出血斑	0	1(0.3)	1(0.2)
注射部発赤	0	1(0.3)	1(0.2)
注射部壊死	0	1(0.3)	1(0.2)
注射部硬結	0	2(0.5)	2(0.5)
注射部疼痛	0	1(0.3)	1(0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 吸入投与（再審査終了時）

表Ⅷ－2. 副作用発現状況一覧表(吸入投与)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
調査症例数	13	368	381
副作用等の発現症例数	8	85	93
副作用等の発現件数	16	173	189
副作用等の発現症例率	61.5%	23.1%	24.4%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1(7.7)	4(1.1)	5(1.3)
蕁麻疹	1(7.7)		1(0.3)
そう痒(症)		1(0.3)	1(0.3)
発疹		4(1.1)	4(1.1)
中枢・末梢神経系障害	1(7.7)	3(0.8)	4(1.1)
嘔声		1(0.3)	1(0.3)
口周囲感覚異常	1(7.7)		1(0.3)
頭痛		2(0.5)	2(0.5)
その他の特殊感覚障害		6(1.6)	6(1.6)
異臭感		1(0.3)	1(0.3)
苦味		2(0.5)	2(0.5)
味覚異常		3(0.8)	3(0.8)
精神障害		1(0.3)	1(0.3)
幻視		1(0.3)	1(0.3)
消化管障害	1(7.7)	13(3.5)	14(3.7)
嘔気		9(2.5)	9(2.4)
悪心	1(7.7)		1(0.3)
嘔吐	1(7.7)	7(1.9)	8(2.1)
下痢		1(0.3)	1(0.3)
口内炎		1(0.3)	1(0.3)
食欲不振	1(7.7)	3(0.8)	4(1.1)
腹痛		1(0.3)	1(0.3)
肝臓・胆管系障害		23(6.3)	23(6.0)
肝機能異常		3(0.8)	3(0.8)
肝機能障害		8(2.2)	8(2.1)
肝障害		4(1.1)	4(1.1)
AST(GOT)上昇		3(0.8)	3(0.8)
ALT(GPT)上昇		5(1.4)	5(1.3)
ビリルビン値上昇		4(1.1)	4(1.1)
ウロビリノーゲン陽性		1(0.3)	1(0.3)
代謝・栄養障害		12(3.3)	12(3.2)
Al-P上昇		3(0.8)	3(0.8)
LDH上昇		1(0.3)	1(0.3)
高カリウム血症		3(0.8)	3(0.8)
高血糖		2(0.5)	2(0.5)
低クロール血症		1(0.3)	1(0.3)
低血糖		5(1.4)	5(1.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．副作用発現状況一覧表（吸入投与）（つづき）

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
心・血管障害（一般）		3(0.8)	3(0.8)
低血圧		3(0.8)	3(0.8)
心拍数・心リズム障害		5(1.4)	5(1.3)
徐脈		2(0.5)	2(0.5)
頻脈		1(0.3)	1(0.3)
不整脈		2(0.5)	2(0.5)
呼吸器系障害	5(38.5)	26(7.1)	31(8.1)
咽頭刺激感	1(7.7)	4(1.1)	5(1.3)
咽頭不快感		1(0.3)	1(0.3)
気管支痙攣	1(7.7)	1(0.3)	2(0.5)
気管支喘息		1(0.3)	1(0.3)
喘息発作		3(0.8)	3(0.8)
気道閉塞感		1(0.3)	1(0.3)
咳	4(30.8)	11(3.0)	15(3.9)
喘鳴		5(1.4)	5(1.3)
低酸素(症)		1(0.3)	1(0.3)
細気管支炎		1(0.3)	1(0.3)
気腫		1(0.3)	1(0.3)
赤血球障害		9(2.5)	9(2.4)
貧血		5(1.4)	5(1.3)
血色素減少		3(0.8)	3(0.8)
赤血球減少		3(0.8)	3(0.8)
ヘマトクリット値減少		3(0.8)	3(0.8)
白血球・網内系障害	3(23.1)	10(2.7)	13(3.4)
好中球減少		1(0.3)	1(0.3)
骨髓抑制	1(7.7)		1(0.3)
単球増多(症)		1(0.3)	1(0.3)
白血球減少(症)	2(15.4)	9(2.5)	11(2.9)
白血球増多(症)		1(0.3)	1(0.3)
血小板・出血凝血障害		6(1.6)	6(1.6)
血小板減少(症)		6(1.6)	6(1.6)
泌尿器系障害	1(7.7)	14(3.8)	15(3.9)
血中クレアチニン上昇		5(1.4)	5(1.3)
急性腎不全		1(0.3)	1(0.3)
腎機能異常		1(0.3)	1(0.3)
腎機能障害		4(1.1)	4(1.1)
腎不全		1(0.3)	1(0.3)
腎障害	1(7.7)	1(0.3)	2(0.5)
蛋白尿		1(0.3)	1(0.3)
BUN上昇		6(1.6)	6(1.6)
一般的全身障害	1(7.7)	3(0.8)	4(1.1)
ESR亢進		1(0.3)	1(0.3)
発熱	1(7.7)		1(0.3)
けん怠(感)		1(0.3)	1(0.3)
不快感		1(0.3)	1(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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

1. 静脈内・筋肉内投与(再審査終了時)

表Ⅷ－3. 背景別副作用発現状況一覧表(静脈内・筋肉内投与)

要 因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
性別	男	239	111	46.4
	女	144	60	41.7
年齢	≤14歳	45	23	51.1
	15歳≤ <65歳	236	111	47.0
	65歳≤	103	38	36.9
使用理由	カリニ肺炎：確診	73	49	67.1
	カリニ肺炎：疑診	305	120	39.3
	カリニ肺炎：予防	5	2	40.0
罹病期間	<7日	120	59	49.2
	7日≤ <14日	71	30	42.3
	14日≤ <30日	50	20	40.0
	30日≤ <90日	37	17	46.0
	90日≤ <365日	13	6	46.2
	365日≤	14	7	50.0
投与前重症度	軽症	13	6	46.2
	中等度	69	37	53.6
	重症	285	121	42.5
原疾患	AIDS	39	24	61.5
	HIV陽性	8	6	75.0
	白血病	150	64	42.7
	悪性リンパ腫	38	12	31.6
	骨髄移植後	6	3	50.0
	腎移植後	6	2	33.3
	膠原病	19	11	57.9
	腫瘍	36	16	44.4
	その他	77	32	41.6
	合併症	無	152	69
有		222	98	44.1
腎障害	無	335	153	45.7
	有	37	14	37.8
肝障害	無	319	143	44.8
	有	53	24	45.3
総投与量(mg/kg) (注射症例対象)	<4.0	5	0	0.0
	4.0≤ <10.0	24	2	8.3
	10.0≤ <20.0	54	18	33.3
	20.0≤ <30.0	66	28	42.4
	30.0≤ <60.0	104	48	46.2
	60.0≤ <100.0	46	20	43.5
	100.0≤	9	5	55.6
実投与日数 (注射症例象)	<7日	128	36	28.1
	7日≤ <14日	126	60	47.6
	14日≤ <21日	47	21	44.7
	21日≤ <30日	10	4	40.0
	30日≤	4	3	75.0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－3. 背景別副作用発現状況一覧表(静脈内・筋肉内投与)(つづき)

要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
ST合剤による治療	無	144	55	38.2
	既往治療	104	51	49.0
	併用治療	19	13	68.4
	既往治療+併用治療	117	53	45.3
抗生物質との併用	無	42	17	40.5
	有	340	154	45.3
抗真菌剤との併用	無	329	146	44.4
	有	53	25	47.2
抗ウイルス剤との併用	無	275	121	44.0
	有	107	50	46.7
併用療法	無	89	43	48.3
	有	293	127	43.3

2. 吸入投与(再審査終了時)

表Ⅷ－4. 背景別副作用発現状況一覧表(吸入投与)

要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
性別	男	234	53	22.7
	女	134	32	23.9
年齢	≤14歳	45	3	6.7
	15歳≤ <65歳	238	58	24.4
	65歳≤	85	24	28.2
使用理由	カリニ肺炎：確診	72	29	40.3
	カリニ肺炎：疑診	119	35	29.4
	カリニ肺炎：予防	177	21	11.9
	不明	1	0	0
罹病期間	<7日	103	30	29.1
	7日≤ <14日	23	12	52.2
	14日≤ <30日	21	8	38.1
	30日≤ <90日	14	7	50.0
	90日≤ <365日	4	2	50.0
	365日≤	2	0	0
	不明	201	26	12.9
投与前重症度	軽症	36	10	27.8
	中等度	56	19	33.9
	重症	95	34	35.8
	不明	181	22	12.2
投与期間	<14日	250	45	18.0
	14日≤ <28日	70	32	45.7
	28日≤	47	8	17.0
	不明	1	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－４．背景別副作用発現状況一覧表(吸入投与)(つづき)

要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
原疾患	AIDS	45	14	31.1
	HIV陽性	17	4	23.5
	白血病	112	21	18.8
	悪性リンパ腫	32	9	28.1
	骨髄移植後	6	0	0
	腎移植後	14	1	7.1
	膠原病	25	3	12.0
	腫瘍	17	4	23.5
	その他	109	30	27.5
	なし	1	1	100
	不明	3	0	0
合併症	無	107	21	19.6
	有	257	62	24.1
	不明	4	2	50.0
腎障害	無	301	67	22.3
	有	60	16	26.7
	不明	7	2	28.6
肝障害	無	311	68	21.9
	有	50	15	30.0
	不明	7	2	28.6
特異体質	無	332	72	21.7
	有	22	8	36.4
	不明	14	5	35.7
医薬品副作用歴	無	213	37	17.4
	有	75	23	30.7
	不明	80	25	31.3
喫煙歴	無	238	50	21.0
	有	106	26	24.5
	不明	24	9	37.5
既往歴	無	197	34	17.3
	有	165	49	29.7
	不明	6	2	33.3
1日平均投与量(mg)	<300	65	15	23.1
	300 ≤ ≤600	301	70	23.3
	600 <	1	0	0
	不明	1	0	0
累積投与量(mg)	<600	75	13	17.3
	600 ≤ <1500	91	12	13.2
	1500 ≤ <3000	83	24	28.9
	3000 ≤ <6000	49	17	34.7
	6000 ≤	69	19	27.5
	不明	1	0	0
ST合剤による治療 (既往/併用)	無	196	33	16.8
	有	172	52	30.2

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－４．背景別副作用発現状況一覧表(吸入投与)(つづき)

要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
ST合剤による既往 治療中止理由	無効	6	2	33.3
	副作用	43	15	34.9
	その他	36	6	16.7
	無効+副作用	3	3	100
	副作用+その他	4	2	50.0
併用薬	無	7	0	0
	有	361	85	23.6
抗生物質との併用	無	85	15	17.7
	有	283	70	24.7
抗真菌剤との併用	無	324	75	23.2
	有	44	10	22.7
抗ウイルス剤との 併用	無	266	59	22.2
	有	102	26	25.5
β-刺激性気管支 張剤との併用	無	302	60	19.9
	有	66	25	37.9
併用療法	無	165	31	18.8
	有	202	54	26.7
	酸素吸入	103	38	36.9
	人工呼吸	47	14	29.8
	気管内挿管	24	7	29.2
	その他	135	29	21.5
	不明	1	0	0
ネブライザーの霧 化原理	超音波式	230	55	23.9
	ジェット式	86	19	22.1
	その他	21	5	23.8
	不明	31	6	19.4
ネブライザーの粒 子径	≤5μm	64	13	20.3
	5μm<	16	3	18.8
	不明	288	69	24.0

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者

(1) 重大な副作用

1) ショック(0.2%)・アナフィラキシー…ショック・アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、関連する徴候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。

(2) その他の副作用

過敏症（0.2%以上～5%未満）：発疹、発熱

9. 高齢者への投与

定期的に検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、十分に検討した上で、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。[動物実験で母体死亡、胎児毒性(後期死亡児数の増加、化骨の遅延)が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特に定められていない。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (1) 筋肉内注射時
筋肉内注射にあたっては下記の点に注意すること。
1) 神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
2) 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には直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (2) 吸入時
吸入投与に際しては、粒子径は効果に影響を及ぼすので、投与にあたっては注意すること。
- (3) 調製時
1) 本剤を溶解する時は、必ず日局注射用水を用いること。
2) 静脈内・筋肉内注射にあたっては、溶解液をさらに日局生理食塩液や日局ブドウ糖注射液で希釈してもよいが、それ以外の注射液とは混合または希釈して使用しないこと。
3) 吸入投与にあたっては、溶解液を他の薬剤と混合して使用しないこと。
4) 溶解後の未使用残留分は廃棄すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

- (1) 14日間以上の投与は、腎機能障害等の副作用による危険性に対して治療上の有益性が上回ると判断した場合にのみ行うこと。このとき、定期的な臨床観察・臨床検査による監視を続ける必要がある。
- (2) 海外において、リーシュマニア症に対して筋肉内投与した場合に、横紋筋融解症が報告されている。
- (3) 後天性免疫不全症候群（AIDS）患者のカリニ肺炎治療において、本薬を吸入投与した患者では静脈内投与した患者に比べ治療効果が低いとの海外報告がある^{15),16)}。

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{17~21), *1)}

塩酸ペンタミジンは無麻酔ウサギの呼吸機能を抑制し、エーテル麻酔ネコの血圧を低下させ、ウサギ摘出腸管に対しては緊張の上昇及び自発運動の増加、モルモット摘出子宮に対しては筋収縮を引き起こした。ペンタミジンイセチオン酸塩は *in vitro* で、モルモット血清の補体活性を抑制し、ヒト血液の血小板機能及び凝固を抑制した。また、ペンタミジンメシル酸塩は *in vitro* でマウス及びラット膵島のβ細胞に作用し、損傷させた。また、投与経路別にみると、気管内挿管を施したイヌに対し、点滴静注投与すると高用量(8mg/kg)で血圧・心拍数を急激に低下させ、呼吸抑制を生じたが、吸入投与(8及び16mg/kg)では、安定した呼吸・循環動態が保たれた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹⁷⁾

表Ⅹ-1

動物 \ 投与経路	i.v.	s.c.
マウス	28	64

(LD₅₀, mg/kg)

(2) 反復投与毒性試験

1. ラット^{*2)}

ラットに2, 6及び18mg/kgを6週間静脈内投与した試験(各群雌雄各15~25匹使用)では、18mg/kg群においては雄1例が死亡し、雄1例、雌2例が切迫屠殺された。18mg/kg群では体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。血液生化学的検査ではGOT、GPT、ビリルビン量増加がみられ、6mg/kg以上で高血糖、18mg/kg群で低血糖、BUN増加、カリウム量減少等がみられた。尿検査では、尿量増加、尿比重減少、尿中リゾチーム及びN-acetyl-β-Dglucosaminidase(NAG)の増加がみられた。3週間の回復期間では以上の諸変化には可逆性があることが示された。

2. イヌ^{*3)}

ビーグル犬に2,4及び8mg/kgを14~19日間静脈内投与した試験(各群雌雄4~6匹使用)では、8mg/kg群で雄2例が初回投与時に死亡及び切迫屠殺された。薬物投与群では体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。血液学的検査では4mg/kg以上で赤血球沈降速度の増加がみられ、血液生化学的検査及び尿検査では8mg/kg群でBUN、血漿クレアチニン量、尿中LDH、NAG及びリゾチームの増加と尿細管細胞の尿中出現がみられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験 *4)

ウサギ器官形成期に投与を行った試験では、3mg/kg 以上で母体死亡がみられ、また1mg/kg 以上で後期死亡児数及び胎児の軽度発育遅延を示唆する骨格変異の増加が認められた。

(4) その他の特殊毒性

変異原性*5~*7)

遺伝子突然変異誘導発生をネズミチフス菌における復帰変異試験及びマウスリンパ腫 L5178Y 培養細胞における6-thioguanine 抵抗性変異誘発性試験、染色体異常誘発性をヒトリンパ球培養細胞における染色体異常誘発試験により検討した結果、復帰変異試験において肝 S9による代謝活性化系の有無にかかわらず陰性を示したが、6-thioguanine 抵抗性変異誘発性試験においては、250µg/mL の濃度で肝 S9による代謝活性化系の存在下、弱い変異原性が認められた。染色体異常誘発性試験において、肝 S9による代謝活性化系なしでは500µg/mL の濃度で染色体異常出現率がわずかに増加したが、正常範囲内と考えられ、肝 S9による代謝活性化の条件では変化は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
溶解後の未使用残留分は廃棄すること。

4. 承認条件

特になし

5. 包装

5バイアル

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

1988年6月15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：（国内製造承認） 2009年（平成21年）6月26日

承認番号：22100AMX01371000

9. 薬価基準収載年月日

2009年（平成21年）9月25日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量追加年月日：1993年(平成5年)7月2日

吸入投与

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日(静脈内・筋肉内投与)：2000年(平成12年)12月21日

再審査結果通知年月日(吸入投与)：2005年(平成17年)2月24日

12. 再審査期間

10年間：(静脈内・筋肉内投与)

1989年(平成2年)3月31日～1999年(平成11年)3月30日(終了)

(吸入投与)

1993年(平成5年)7月2日～2003年(平成15年)7月1日(終了)

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6419400D1037

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 田辺 清勝 他 : 薬理と治療 **16**(9) : 3897-3921, 1988 [BNX0001]
- 2) 田辺 清勝 他 : 感染症学雑誌 **65**(3) : 299-303, 1991 [BNX0002]
- 3) Pesanti E. L., et al. : Infect. Immun. **34**(3) : 908-914, 1981 [BNX0006]
- 4) Bornstein R. S., et al. : J. Surg. Oncol. **2**(4) : 393-398, 1970 [BNX0007]
- 5) Waalkes T. P., et al. : Natl. Cancer Inst. Monogr. **43** : 171-176, 1976 [BNX0008]
- 6) Pesanti E. L. : J. Infect. Dis. **141**(6) : 775-780, 1980 [BNX0005]
- 7) Girard P. M., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. **31**(7) : 978-981, 1987 [BNX0009]
- 8) Conte J. E., et al. : J. Infect. Dis. **154**(6) : 923-929, 1986 [BNX0003]
- 9) Conte J. E., et al. : Ann. Intern. Med. **107**(4) : 495-498, 1987 [BNX0004]
- 10) Bernard E. M., et al. : J. Infect. Dis. **152**(4) : 750-754, 1985 [BNX0015]
- 11) Waalkes T. P., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. **11**(4) : 505-512, 1970 [BNX0016]
- 12) Waldman R. H., et al. : Am. Rev. Respir. Dis. **108**(4) : 1004-1006, 1973 [BNX0017]
- 13) Debs R. J., et al. : Am. Rev. Respir. Dis. **135**(3) : 731-737, 1987 [BNX0018]
- 14) Montgomery A. B., et al. : Am. Rev. Respir. Dis. **137**(2) : 477-478, 1988 [BNX0010]
- 15) Soo Hoo, G. W., et al. : Ann. Intern. Med. **113**(3) : 195-202, 1990 [BNX0164]
- 16) Conte J. E., et al. : Ann. Intern. Med. **113**(3) : 203-209, 1990 [BNX0088]
- 17) Wien R. : Annals of Tropical Medicine and Parasitology **37** : 1-18, 1943 [BNX0051]
- 18) Kempine S. J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. **12**(4) : 451-454, 1977 [BNX0012]
- 19) Otterness I.G., et al. : Biochem. Pharmacol. **27**(14) : 1873-1878, 1978 [BNX0013]
- 20) Bouchard P. H., et al. : Diabetes **3**(1)1 : 40-45, 1982 [BNX0014]
- 21) Boillot D., et al. : Diabetologia **28**(6) : 359-364, 1985 [BNX0011]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

アメリカ(注射剤：1984年10月、吸入剤：1989年6月)

イギリス(注射剤：1988年6月、吸入剤：1990年5月)、他

ⅩⅡ. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- *1) 岡田和夫 他：社内資料
- *2) Durrani S., et al.：社内資料
- *3) Brentnall D. W.：社内資料
- *4) Copping G. P., et al.：社内資料
- *5) Asquith J. C., et al.：社内資料
- *6) Kirkland D. J., et al.：社内資料
- *7) Kirkland D. J., et al.：社内資料

