

(新聞発表用)

1	販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg ノルディトロピン S 注 10mg
2	一般名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・分量	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg、同 フレックスプロ注 10mg、 同 フレックスプロ注 15mg : 1 筒中にソマトロピン (遺伝子組換え) を 5、10、又は 15 mg 含有 ノルディトロピン S 注 10mg : 1 カートリッジ中にソマトロピン (遺伝子組換え) を 10 mg 含有
5	用法・用量	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg、同 フレックスプロ注 10mg、 同 フレックスプロ注 15mg 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 • 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 • 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 • 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。 成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) • 通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.021 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子 -I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1mg を超えないこと。 骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症 • 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.23 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6~7 回に分けて皮下に注射する。 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長 • 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.23 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6~7 回に分けて皮下に注射する。

		<p>ノルディトロピン S 注 10mg</p> <p>骨端線閉鎖を伴わない<u>成長ホルモン分泌不全性低身長症</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</li> </ul> <p>骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</li> </ul> <p>骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</li> </ul> <p>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子 - I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1 mg を超えないこと。</li> </ul> <p>骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</li> </ul> <p>骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</li> </ul> <p style="text-align: right;">（<u>下線部</u>：今回追加、<u>二重下線部</u>：今回変更）</p>
6	効能・効果	<p>ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg、同 フレックスプロ注 10mg、同 フレックスプロ注 15mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症</li> <li>骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長</li> <li>• 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</li> <li>• 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症</li> <li>• <u>骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長</u></li> </ul> <p>ノルディトロピンS 注 10mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨端線閉鎖を伴わない<u>成長ホルモン分泌不全性低身長症</u></li> <li>• 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長</li> <li>• 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長</li> <li>• 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</li> <li>• 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症</li> <li>• <u>骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長</u></li> </ul> <p style="text-align: right;">（下線部：今回追加、<u>二重下線部</u>：今回変更）</p>
7	備考	<p>本剤は、ソマトロピン（遺伝子組換え）を有効成分とするヒト成長ホルモン製剤であり、「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」に関する効能又は効果について申請を行った。</p> <p>二重下線部は、平成21年9月3日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知（薬食審査発0903第1号、薬食安発0903第4号）に基づく変更である。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付する。</p>

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
5mg	22200AMX00390000	2010年 9月	2010年 10月	
10mg	22200AMX00391000			
15mg	22200AMX00392000			

**ルディトロピン® フレックスプロ® 注5mg**  
**ルディトロピン® フレックスプロ® 注10mg**  
**ルディトロピン® フレックスプロ® 注15mg**

Norditropin® FlexPro®

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

貯 法 : 2~8°C に遮光して保存すること  
使用期限 : 外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること  
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 糖尿病患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

**【組成・性状】**

1筒(1.5 mL)中

		ルディトロピン フレックスプロ注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	ポリオキシエチレン (160)ポリオキシプロピ レン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
識別(キャップ、カートリッジホルダー及び注入ボタンの色)		黄色	青色	緑色
剤形・性状		注射剤 <sup>注)</sup> 本剤は無色澄明の液である。		
pH		6.0~6.3		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8~1.1		

\*\*注)本剤は、予めソマトロピン(遺伝子組換え)製剤を充てんしたカートリッジが専用の医薬品ペン型注入器に装着された注射剤である。

**【効能・効果】【用法・用量】**

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異常症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。
**骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

- \* ◇成長ホルモン分泌不全性低身長症  
本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。
- \* ◇ターナー症候群における低身長  
(1)ターナー症候群における低身長への適用基準  
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の[標準値-2SD]以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。  
(2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。  
1)成長速度  $\geq 4.0\text{cm/年}$   
2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合  
3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$   
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

◇軟骨異栄養症における低身長

- (1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準  
現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合。
- (2)軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
- 1)成長速度  $\geq 4.0\text{cm/年}$
  - 2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合
  - 3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 

2年目	$\geq 2.0\text{cm/年}$
3年目以降	$\geq 1.0\text{cm/年}$

\* ◇成人成長ホルモン分泌不全症

- 本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。
- (1)小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
- 1)2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
  - 2)頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- (2)成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
- 1)成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
  - 2)成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL 以下
GHRP-2	9ng/mL 以下

◇SGA性低身長症

- (1)SGA性低身長症への適用基準  
以下のいずれの基準も満たすこと。
- 1)出生時  
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長がいずれかが在胎週数相当の[標準値-2SD]未満であること。  
なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合には出生体重のみで判定すること。
  - 2)治療の開始条件
    - ・3歳以上の患者であること
    - ・治療開始時点における身長が同性、同年齢の[標準値-2.5SD]未満
    - ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度のOSD未満
  - 3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。
- (2)SGA性低身長症の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- 1)成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
- 2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が  $1.0\text{cm/年}$  以上の場合。
- 3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
 

2年目	$\geq 2.0\text{cm/年}$
3年目以降	$\geq 1.0\text{cm/年}$

 ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が  $2\text{cm}$  を下回るとき、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

\* ◇ヌーナン症候群における低身長

(1)ヌーナン症候群における低身長への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

1)ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。なお、診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。

2)治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること
- ・現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること

(2)ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- 1)成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
- 2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が  $1.0\text{cm/年}$  以上の場合
- 3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
 

2年目	$\geq 2.0\text{cm/年}$
3年目以降	$\geq 1.0\text{cm/年}$

 ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。  
また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。
- (2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

\* ◇SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

\* ◇ヌーナン症候群における低身長

用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会、「ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1)脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]
  - (2)心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]
  - (3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄患

化の不利を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

## 2. 重要な基本的注意

### ◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2)本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3)本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(【禁忌】及び「4. 副作用」の(1)参照)
- (4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

### ◇SGA性低身長症

- (1)治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT<sub>4</sub>、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (2)SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門医もしくはその指導の下で行うこと。

## 3. 相互作用

### 【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

## 4. 副作用

### ◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

### ◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

### ◇軟骨異栄養症における低身長

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

### ◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

### ◇SGA性低身長症

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

### \*\*◇ターナー症候群における低身長

国内臨床試験における安全性評価対象例において51例中10例(19.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が14件認められた。

### (1)重大な副作用

- 1)O脚の悪化(頻度不明):O脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。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。

- 2)けいれん(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわ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。
- 3)甲状腺機能亢進症(頻度不明):甲状腺機能亢進症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)ネフローゼ症候群(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)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。
- 5)糖尿病(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、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

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>(注1)</sup>	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下 <sup>(注2)</sup> 、T <sub>3</sub> 値の増加及び減少、T <sub>4</sub> 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症 <sup>(注3)</sup>	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙縮、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭陥り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直 <sup>(注4)</sup>
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯覚、感覚鈍麻等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 <sup>(注5)</sup>	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、ALP上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1)発現した場合には投与を中止すること。

(注2)定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3)甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4)外国のみで報告

(注5)発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある<sup>1)2)</sup>。

8. 適用上の注意

(1)保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2)皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返して注射しないこと。

(3)その他

1)本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。また、JIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。

[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]

2)使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

3)使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

4)カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

5)1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

(1)ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

(2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

(3)小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。

(4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

(5)連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

(6)ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積m<sup>2</sup>あたり2.5mg(約0.08mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)<sup>3)</sup>。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値;SD)	Tmax(hr) (中央値;SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値;CV)
ノルディトロピン S注5mg <sup>(a)</sup>	24	46.06;14.45	4.12;1.16	406.79;22.55
ノルディトロピン S注10mg	25	45.18;14.05	4.13;1.52	392.18;23.20
ノルディトロピン S注15mg <sup>(a)</sup>	27	42.39;12.96	4.10;1.23	396.90;25.20

注)日本国内では販売していない。

【臨床成績】

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)0.5国際単位(0.175mg)に相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>4)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した<sup>5)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した<sup>6)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

平均±SD

注)試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>7)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

平均±SD

3. 軟骨異常栄養症における低身長

(ノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>8)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)			
		未治療時	前治療時	治療初年度	
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2	
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

平均±SD

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1)比較対照試験

GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始	24週後	変化率(%)	群間差(95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	本剤(n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ(n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	24週後	変化量	群間差(95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	本剤(n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ(n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

平均±SD

2)長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

- ・用量調整群:0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整
- ・固定用量群:0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始	48週後	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	48週後	変化量	群間差 (95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

平均±SD

5. SGA性低身長症

SGA 性低身長小児を対象に 0.033mg/kg/日(0.23mg/kg/週に相当)又は 0.067mg/kg/日(0.47mg/kg/週に相当)を 208週間皮下投与した。

1)身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	52週後	104週後	208週後
Δ身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	-	-

最小二乗平均±SE

2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52週後	104週後	156週後	208週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週	-2.95 ±0.62 (n=33)	-2.43 ±0.67 (n=31)	-2.19 ±0.72 (n=31)	-1.99 ±0.79 (n=27)	-1.88 ±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.90 ±0.67 (n=34)	-2.02 ±0.78 (n=34)	-1.41 ±0.69 (n=32)	-1.12 ±0.71 (n=29)	-0.91 ±0.72 (n=28)
成長速度 SD スコア	0.23 mg/kg/週	-1.70 ±0.99 (n=33)	2.47 ±1.93 (n=31)	1.11 ±1.24 (n=31)	0.69 ±1.09 (n=27)	0.28 ±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.03 ±1.45 (n=34)	4.79 ±1.94 (n=34)	2.89 ±1.13 (n=32)	2.16 ±1.59 (n=29)	1.47 ±1.87 (n=28)

平均±SD

注)ベースライン時の成長速度 SD スコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

\*\*6. ヌーナン症候群における低身長

ヌーナン症候群における低身長小児を対象に 0.033mg/kg/日(0.23 mg/kg/週に相当)又は 0.066mg/kg/日(0.47 mg/kg/週に相当)を 104週間皮下投与した<sup>11)</sup>。

1)身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	104週後	群間差 (95%信頼区間) p値
Δ身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	0.84±0.09	0.63 (0.38, 0.88) p<0.0001
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	1.47±0.09	

最小二乗平均±SE

ANCOVA model、有意水準両側5%

2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52週後	104週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-3.24±0.76	-2.62±0.71	-2.40±0.72
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-3.25±0.71	-2.25±0.84	-1.78±0.94
成長速度 SDスコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-1.70±1.33	5.01±1.92	2.65±1.76

平均±SD

注)ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す<sup>9)</sup>。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている<sup>10)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え) [命名法:JAN] Somatropin (Genetical Recombination)

[命名法:JAN]

化学名:ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

分子式:C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub>

分子量:22,125

構造式:191個のアミノ酸からなるペプチド

性状:本品は白色の粉末である。

\*\*【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ノルデイトロピン フレックスプロ注 5mg : 1筒  
ノルデイトロピン フレックスプロ注 10mg : 1筒  
ノルデイトロピン フレックスプロ注 15mg : 1筒

【主要文献】

- 1) Gustafsson J.: Acta Paediatr Scand Suppl, **362**: 50, 1989
- 2) Randall R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26:Endocrinology, Vol.I, 1989, W.B.Saunders Company
- 3) 海外(英国)において実施された生物学的同等性試験 (社内資料)
- 4) 新美仁男ほか: 小児科臨床, **52**: 923, 1999
- 5) 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71, 1991
- 6) 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
- 7) 高野加寿恵ほか: Progr Med, **9**: 1236, 1989
- 8) 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, **43**: 1041, 1995
- 9) Jørgensen, K.D.: Acta Endocrinol, **114**: 124, 1987
- 10) 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
- \*\*11) ノルデイトロピン 第3相試験(GHLIQUID-4020) (社内資料)

**【文献請求先及び問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1  
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

ノルディトロピン®、Norditropin®、フレックスプロ®及びFlexPro®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# ルディトロピンS注10mg

NORDITROPIN S

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

承認番号	21200AMY00083000
薬価収載	2000年7月
販売開始	2000年7月
効能追加	2017年X月
再審査結果	2014年12月

貯法：2~8℃に遮光して保存すること  
 使用期限：外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること  
 注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 糖尿病患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

### 【組成・性状】

1カートリッジ(1.5 mL)中

有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え)	10mg
添加物	D-マンニトール	60mg
	L-ヒスチジン	1.0mg
	フェノール	4.5mg
	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	4.5mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(カラーキャップの色)		青色
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。	
pH		6.0~6.3
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8~1.1

### 【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。

成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。
** 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて、専用の医薬品ペン型注射器を用いて皮下に注射する。

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- \* ◇成長ホルモン分泌不全性低身長症  
 本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。
- ◇ターナー症候群における低身長  
 (1)ターナー症候群における低身長への適用基準  
 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の[標準値-2SD]以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。  
 (2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準  
 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。  
 1)成長速度 ≥4.0cm/年  
 2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≥1.0cm/年の場合  
 3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
     2年目 ≥2.0cm/年  
     3年目以降 ≥1.0cm/年  
 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

◇軟骨異栄養症における低身長

- (1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準  
現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合。
- (2)軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
- 1)成長速度  $\geq 4.0\text{cm/年}$
  - 2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合
  - 3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
    - 2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$
    - 3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$

\* ◇成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

- (1)小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
- 1)2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
  - 2)頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- (2)成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
- 1)成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
  - 2)成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

◇SGA性低身長症

- (1)SGA性低身長症への適用基準  
以下のいずれの基準も満たすこと。
- 1)出生時  
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の[標準値-2SD]未満であること。  
なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合には出生体重のみで判定すること。
  - 2)治療の開始条件
    - ・3歳以上の患者であること
    - ・治療開始時点における身長が同性、同年齢の[標準値-2.5SD]未満
    - ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0.5SD未満
  - 3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

(2)SGA性低身長症の治療継続基準

- 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
- 1)成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
  - 2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合。
  - 3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
    - 2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$
    - 3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$
 ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回る時、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

\*\* ◇ヌーナン症候群における低身長

(1)ヌーナン症候群における低身長への適用基準

- 以下のいずれの基準も満たすこと。
- 1)ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。なお、診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。
  - 2)治療の開始条件
    - ・3歳以上の患者であること
    - ・現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること

(2)ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準

- 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
- 1)成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
  - 2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合
  - 3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
    - 2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$
    - 3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$
 ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。  
また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。
- (2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

\*\* ◇SGA性低身長症

- 用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

\*\* ◇ヌーナン症候群における低身長

- 用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会、「ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]
- (2)心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]

(3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分にを行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2)本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3)本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(【禁忌】及び「4. 副作用」の(1)参照)
- (4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇SGA性低身長症

- (1)治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT<sub>4</sub>、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (2)SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇軟骨異栄養症における低身長

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇SGA性低身長症

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

\*\*◇ヌーナン症候群における低身長

国内臨床試験における安全性評価対象例において51例中10例(19.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が14件認められた。

(1)重大な副作用

- 1)O脚の悪化(頻度不明):O脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。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。
- 2)けいれん(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわ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。
- 3)甲状腺機能亢進症(頻度不明):甲状腺機能亢進症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)ネフローゼ症候群(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)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。
- 5)糖尿病(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、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

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下(注2)、T <sub>3</sub> 値の増加及び減少、T <sub>4</sub> 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙縮、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭圧り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直(注4)
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍麻等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、ALP上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1)発現した場合には投与を中止すること。

(注2)定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3)甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4)外国のみで報告

(注5)発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある<sup>1)2)</sup>。

8. 適用上の注意

(1)保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2)皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3)その他

1)専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン10)、並びにJIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。他の注射器を用いて使用してはならない。

また、使用済みのカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

[専用の医薬品ペン型注入器の品質はペンニードルを使用して確認している。]

2)本剤の使用にあたっては必ず専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン10)の使用説明書を読むこと。

3)使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

4)カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

5)1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

(1)ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

(2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

(3)小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。

(4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

(5)連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

(6)ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積m<sup>2</sup>あたり2.5 mg(約0.08mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)<sup>3)</sup>。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値;SD)	Tmax(hr) (中央値;SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値;CV)
ノルディロピンS注5mg	24	46.06;14.45	4.12;1.16	406.79;22.55
ノルディロピンS注10mg	25	45.18;14.05	4.13;1.52	392.18;23.20

【臨床成績】

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

(ノルディロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>4)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディロピン24I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した<sup>5)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ノルディロピン注射用4I.U.又はノルディロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した<sup>6)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

平均±SD

注)試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディロピン注射用4I.U.又はノルディロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>7)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

平均±SD

3. 軟骨異常栄養症における低身長

(ノルディロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>8)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)			
		未治療時	前治療時	治療初年度	
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2	
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

平均±SD

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1)比較対照試験

GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始	24週後	変化率(%)	群間差(95%信頼区間)p値
躯幹部体脂肪量(kg)	本剤(n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82(-22.90,-12.74) p<0.0001
	プラセボ(n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	24 週後	変化量	群間差 (95%信頼 区間) p 値
血清 IGF-I SD スコア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

平均±SD

## 2) 長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

- ・用量調整群:0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整
- ・固定用量群:0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始	48 週後	変化率 (%)	群間差 (95%信頼 区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	48 週後	変化量	群間差 (95%信頼 区間) p 値
血清 IGF-I SD スコア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

平均±SD

## 5. SGA性低身長症

SGA性低身長小児を対象に0.033mg/kg/日(0.23mg/kg/週に相当)又は0.067mg/kg/日(0.47mg/kg/週に相当)を208週間皮下投与した。

### 1) 身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	52 週後	104 週後	208 週後
Δ 身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群 (n=15)	0.08±0.08 (n=15)	-	-

最小二乗平均±SE

### 2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52 週後	104 週後	156 週後	208 週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	-2.95 ±0.62 (n=33)	-2.43 ±0.67 (n=31)	-2.19 ±0.72 (n=31)	-1.99 ±0.79 (n=27)	-1.88 ±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	-2.90 ±0.67 (n=34)	-2.02 ±0.78 (n=34)	-1.41 ±0.69 (n=32)	-1.12 ±0.71 (n=29)	-0.91 ±0.72 (n=28)
成長 速度 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	-1.70 ±0.99 (n=33)	2.47 ±1.93 (n=31)	1.11 ±1.24 (n=31)	0.69 ±1.09 (n=27)	0.28 ±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	-2.03 ±1.45 (n=34)	4.79 ±1.94 (n=34)	2.89 ±1.13 (n=32)	2.16 ±1.59 (n=29)	1.47 ±1.87 (n=28)

平均±SD

注) ベースライン時の成長速度 SD スコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

## \*\*6. ヌーナン症候群における低身長

ヌーナン症候群における低身長小児を対象に0.033mg/kg/日(0.23 mg/kg/週に相当)又は0.066mg/kg/日(0.47 mg/kg/週に相当)を104週間皮下投与した<sup>11)</sup>。

### 1) 身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	104週後	群間差 (95%信頼区間) p値
Δ 身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	0.84±0.09	0.63 (0.38, 0.88) p<0.0001
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	1.47±0.09	

最小二乗平均±SE

ANCOVA model、有意水準両側5%

### 2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52週後	104週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-3.24±0.76	-2.62±0.71	-2.40±0.72
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-3.25±0.71	-2.25±0.84	-1.78±0.94
成長速 度SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-1.70±1.33	5.01±1.92	2.65±1.76

平均±SD

注) ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

## 【薬効薬理】

### 1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す<sup>9)</sup>。

### 2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている<sup>10)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え) [命名法:JAN]  
Somatotropin(Genetical Recombination)[命名法:JAN]  
化学名:ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)  
growth hormone human (genetical recombination)  
分子式:C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub>  
分子量:22,125  
構造式:191個のアミノ酸からなるペプチド  
性状:本品は白色の粉末である。

## \*\* 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

ノルデイトロピンS注 10mg: 1カートリッジ

### 【主要文献】

- 1) Gustafsson J.: Acta Paediatr Scand Suppl, **362**: 50, 1989
  - 2) Randall R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26:Endocrinology, Vol.I, 1989, W.B.Saunders Company
  - 3) 海外(英国)において実施された生物学的同等性試験 (社内資料)
  - 4) 新美仁男ほか: 小児科臨床, **52**: 923, 1999
  - 5) 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71, 1991
  - 6) 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
  - 7) 高野加寿恵ほか: Progr Med, **9**: 1236, 1989
  - 8) 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, **43**: 1041, 1995
  - 9) Jørgensen,K.D.: Acta Endocrinol, **114**: 124, 1987
  - 10) 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
- \* \*11) ノルディトロピン 第3相試験(GHLIQUID-4020)  
(社内資料)

### 【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1  
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

ノルディトロピン®、Norditropin®、ノルディペン®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードル®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

(新聞発表用)

1	販売名	ソリリス点滴静注 300 mg																								
2	一般名	エクリズマブ (遺伝子組換え)																								
3	申請者名	アレクシオンファーマ合同会社																								
4	成分・含量	1 バイアル (30 mL) 中にエクリズマブ (遺伝子組換え) を 300 mg 含有する注射剤																								
5	用法・用量	<p><b>発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制</b></p> <p>通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p> <p><b>非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制</b></p> <p>通常、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、下記の用法・用量で点滴静注する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢又は体重</th> <th>導入期</th> <th>維持期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18 歳以上</td> <td>1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td colspan="3">18 歳未満</td> </tr> <tr> <td>40 kg 以上</td> <td>1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>30 kg 以上 40 kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>20 kg 以上 30 kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>10 kg 以上 20 kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>5 kg 以上 10 kg 未満</td> <td>1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)</b></p> <p>通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>	年齢又は体重	導入期	維持期	18 歳以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回	18 歳未満			40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回	30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回	20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回	10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回	5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回
年齢又は体重	導入期	維持期																								
18 歳以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回																								
18 歳未満																										
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回																								
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回																								
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回																								
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回																								
5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回																								

6	効能・効果	<p>発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制          非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制  <u>全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤はヒト化モノクローナル抗体で、終末補体の活性化を阻害する。</li> <li>● 添付文書（案）を別紙として添付</li> </ul>

\*\*201X年 X月改訂 (第9版)  
 \*2017年 9月改訂 (第8版)  
 貯法: 遮光し、凍結を避け、2~8℃で保存すること。  
 使用期限: 製造後2年6ヵ月 (外箱に表示の期限内に使用すること)  
 注) 注意 — 医師の処方箋により使用すること

抗補体 (C5) モノクローナル抗体製剤  
 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

## ソリリス®点滴静注 300mg

Eculizumab (Genetical Recombination)  
 エクリズマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤

日本標準商品分類番号

876399

承認番号	22200AMX00316000
薬価収載	2010年6月
販売開始	2010年6月
効能追加	2013年9月
**効能追加	201X年X月
国際誕生	2007年3月

### \*【警告】

- \*\* 1. 本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、以下の点に十分注意すること (＜効能・効果に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照)。
- (1) 本剤の投与に際しては、髄膜炎菌感染症の初期徴候 (発熱、頭痛、項部硬直等) に注意して観察を十分に行い、髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (2) 緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。必要に応じてワクチンの追加接種を考慮すること。
- (3) 髄膜炎菌感染症は致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで、あるいは髄膜炎菌感染症の診断及び治療が可能な医療施設との連携下で投与すること。
- (4) 髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、当該感染症の初期徴候を確実に理解させ、髄膜炎菌感染症に関連する副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- \*\* 2. 本剤は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、あるいは全身型重症筋無力症に十分な知識を持つ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことを含め、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に十分説明し、同意を得てから投与すること。

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 髄膜炎菌感染症に罹患している患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

1 バイアル (ストッパー付) 30 mL 中	
有効成分	エクリズマブ (遺伝子組換え) 300 mg
添加物	塩化ナトリウム 263.1 mg リン酸二水素ナトリウム 13.8 mg リン酸一水素ナトリウム 53.4 mg ポリソルベート80 6.6 mg
性状	無色澄明な液
pH	pH 6.8~7.2
浸透圧比 (生理食塩液対比)	約1 (日局生理食塩液により希釈後 (5 mg/mL))

\* 本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてウシの血清由来成分 (アルブミン) 及びウシの胎仔由来成分 (血清) を使用している。

### 【効能・効果】

発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制  
 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制  
 \*\* 全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

##### 共通

- 本剤は補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられるため、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。また、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、原則、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。特に小児への本剤投与に際しては、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種状況を確認し、未接種の場合にはそれぞれのワクチンの接種を検討すること (【臨床成績】の項参照)。

##### 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

- フローサイトメトリー法等により検査を行い、発作性夜間ヘモグロビン尿症と確定診断された患者に投与を開始すること。
- 本剤を投与開始する際には、溶血のため赤血球輸血が必要と考えられ、今後も輸血の継続が見込まれる患者を対象とすること。
- 本剤による血栓塞栓症の抑制効果、腎機能改善効果及び延命効果は確認されていない。
- 本剤の急性溶血発作に対する改善効果は確認されていない。
- 本剤投与により PNH 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内容血が認められるおそれがあることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始すること。

##### 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制

- 本剤の適用にあたっては、日本小児科学会及び日本腎臓学会の診断基準等を参考に、非典型溶血性尿毒症症候群と診断された患者を対象とすること。

##### \*\* 全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)

- 本剤は、抗アセチルコリン受容体抗体陽性の患者に投与すること。

**【用法・用量】**

**発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制**

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 600mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 900mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

**非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制**

通常、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、下記の用法・用量で点滴静注する。

年齢又は体重	導入期	維持期
18 歳以上	1 回 900mg を 週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回
18 歳未満		
40kg 以上	1 回 900mg を 週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回
30kg 以上 40kg 未満	1 回 600mg を 週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900mg を 2 週に 1 回
20kg 以上 30kg 未満	1 回 600mg を 週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600mg を 2 週に 1 回
10kg 以上 20kg 未満	1 回 600mg を 週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 2 週に 1 回
5kg 以上 10kg 未満	1 回 300mg を 週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300mg を 3 週に 1 回

**\*\* 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）**

通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 900mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。

**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**

**共通**

1. 本剤を投与する際には、日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を用いて 5mg/mL に希釈すること。（「適用上の注意」の項参照）
2. 本剤は独立した点滴ラインより、希釈した液を 18 歳以上では 25～45 分、18 歳未満では 1～4 時間かけて点滴静注するが、患者の年齢、体重に応じて適宜調整すること。

**発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制**

1. 本剤の血中濃度の低下により急性の溶血発作の発現が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
2. 本剤投与開始 2 週までに血清中乳酸脱水素酵素（LDH）活性の低下が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。

**\*\* 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制**

1. 本剤の血中濃度の低下により、血栓性微小血管障害の増悪が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。

**\*\* 全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）**

1. 本剤の血中濃度低下により症状悪化が懸念されるため、投与間隔を遵守すること。
2. 本剤の全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験では、ほとんどの治療反応例で投与開始後 12 週までに症状の改善が得られた。全身型重症筋無力症患者で他の免疫抑制剤を併用して

いる患者においては、髄膜炎菌感染症のリスクが高い可能性があることから、リスクベネフィットを考慮し、投与開始後 12 週までに症状の改善が認められない患者では、本剤の投与中止を検討すること。

**\*\* 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制及び全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）**

1. 血漿交換により本剤の一部が除去されること、新鮮凍結血漿内には補体 C5 が含まれることから、本剤投与中に血漿交換又は新鮮凍結血漿輸注を施行する必要がある場合は、血漿交換の施行後又は新鮮凍結血漿輸注の施行前に、下表を参考に本剤の補充投与を考慮すること。なお、下表はシミュレーション結果に基づき設定されたものであることから、補充投与後は患者の状態を慎重に観察すること。

	直近の本剤投与量	本剤の補充用量	補充投与の時期
血漿交換	300mg	1 回につき 300mg	施行後 60 分以内
	600mg 以上	1 回につき 600mg	
新鮮凍結血漿輸注	300mg 以上	1 回につき 300mg	施行 60 分前

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- 1) 髄膜炎菌感染症の既往のある患者 [本剤により髄膜炎菌感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]
- 2) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は補体 C5 の開裂を阻害し、終末補体複合体 C5b-9 の生成を抑制すると考えられる。特に荚膜形成細菌（髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等）による感染症に罹患しやすくなる可能性がある。]

**\* 2. 重要な基本的注意**

- (1) 発作性夜間ヘモグロビン尿症においては、本剤投与によりPNH 赤血球クローンが増加するため、本剤を中止した場合に重篤な血管内容血が認められるおそれがある。本剤の投与を中止した患者に対しては、最低 8 週間、血管内容血及びそれに付随する臨床症状の変化を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (2) 非典型溶血性尿毒症症候群においては、本剤投与開始後は血小板数等を定期的にモニタリングし、改善傾向が認められない場合は、本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、本剤を中止した場合に重度の血栓性微小血管障害が発現するおそれがあるため、本剤の投与中止後、最低 12 週間は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

**\*\* 3. 相互作用**

**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
人免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン等)	人免疫グロブリン製剤との併用投与によって本剤の血清中濃度が低下することがあるの で、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤のエンドソームにおけるリサイクリング機構が、人免疫グロブリン製剤との継続的な併用投与により阻害され、本剤の血清中濃度が低下する可能性がある <sup>12)3)</sup> 。

4. 副作用

発作性夜間ヘモグロビン尿症

国内臨床試験の29例中27例(93.1%)に副作用が認められ、主なものは頭痛(51.7%)、鼻咽頭炎(37.9%)及び悪心(20.7%)等であった。(承認時)

海外臨床試験の195例中193例(99.0%)に有害事象が認められ、主なものは頭痛(51.3%)、鼻咽頭炎(42.1%)、上気道感染(30.8%)、悪心(25.1%)、下痢(22.1%)及び背部痛(20.0%)等であった。(承認時)

非典型型溶血性尿毒症候群

国内臨床試験及びレトロスペクティブ調査の3例中2例に副作用が認められた。2例のうち1例に医療機器関連感染及び鼻咽頭炎が複数回認められ、別の1例には悪心、嘔吐、体温上昇、高アルブミン血症、口腔咽頭不快感、脱毛症、多毛症が認められた。(効能追加時)

海外臨床試験の37例中16例(43.2%)に副作用が認められ、主なものは白血球減少症(10.8%)、頭痛(8.1%)等であった。また、海外レトロスペクティブ調査の30例中22例に有害事象が認められ、主なものは発熱(30%)、嘔吐(23%)、咳嗽(23%)、上気道感染(20%)等であった。(効能追加時)

\*\* 全身型重症筋無力症

国際共同試験及びそれに続く長期投与試験の123例(日本人11例を含む)中81例(65.9%)に副作用が認められ、主なものは頭痛(14.6%)、下痢(12.2%)、上気道感染(12.2%)、悪心(9.8%)、鼻咽頭炎(8.9%)等であった。このうち、国内症例は11例中5例に副作用が認められ、鼻咽頭炎(27.3%)、頭痛(18.2%)等であった。(効能追加時)

\* (1) 重大な副作用

\*\* 1) 髄膜炎菌感染症(頻度不明)：髄膜炎菌感染症を誘発することがある。髄膜炎又は敗血症を発生し、急激に重症化することがあるので、本剤の投与に際しては、当該感染症の初期徴候(発熱、頭痛、項部硬直、羞明、精神状態の変化、痙攣、悪心・嘔吐、紫斑、点状出血等)等の観察を十分に行うこと。髄膜炎菌感染症が疑われた場合には、直ちに診察し、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。髄膜炎菌に対するワクチンを接種しても発症した例や、死亡に至った例が認められている。

\*\* 2) infusion reaction(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー等があらわれることがある。発現した場合には本剤の投与を中止し、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あらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
血液	-	白血球減少症	大球性貧血、好中球減少症	貧血、リンパ球減少症、凝固因子異常
耳及び迷路障害	-	耳鳴	-	回響性めまい、耳痛
眼	-	結膜出血	白内障、強膜出血	眼痛、結膜炎
胃腸	悪心、嘔吐	上腹部痛	腸炎	下痢、腹痛、便秘、消化不良、腹部膨満、腹部不快感、歯痛、アフタ性口内炎、嚥下障害、直腸出血、胃の不快感
全身障害及び投与局所	発熱	胸部不快感、疲労	腋窩痛、悪寒、注射部位硬結、倦怠感	インフルエンザ様疾患、無力症、胸痛、注射部位疼痛、溢血、疼痛、冷感

	10%以上	5%~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
			末梢性浮腫	腫脹
肝胆道	-	-	高ビリルビン血症	黄疸
感染症	鼻咽頭炎	インフルエンザ	単純ヘルペス、麦粒腫、口腔ヘルペス、咽頭炎、医療機器関連感染	肺炎、上気道感染、尿路感染、真菌感染、ウイルス感染、気管支炎、膿瘍、蜂巣炎、消化管感染、膀胱炎、感染、副鼻腔炎、菌感染、下気道感染、膿瘍、気道感染、鼻炎、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、限局性感染、耳部感染、扁桃炎、腹膜炎、帯状疱疹、BKウイルス感染、敗血症
臨床検査	-	ALP上昇、ビリルビン上昇	C-反応性蛋白増加、肝酵素増加、白血球数増加、尿中白血球陽性	ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少
代謝	-	-	食欲減退、糖尿病、高アルブミン血症	低カリウム血症、ヘモクロマトーシス
筋骨格	-	筋肉痛	関節痛、四肢痛	筋痙攣、背部痛、頸部痛、関節腫脹、筋骨格痛、側腹部痛、筋骨格系胸痛
神経系	頭痛	-	浮動性めまい、頭部不快感、感覚鈍麻	味覚異常、振戦、失神、嗜眠、片頭痛、知覚障害
生殖系	-	-	陰嚢障害	陰茎出血
呼吸器	-	上気道炎	咳嗽、鼻閉、鼻漏、口腔咽頭不快感	呼吸困難、鼻出血、咽喉頭疼痛、湿性咳嗽、咽喉乾燥
皮膚	湿疹	発疹	皮膚乾燥、紅斑、多形紅斑、脱毛症、多毛症	そう痒症、蕁麻疹、点状出血、発汗、皮膚炎
免疫系	-	-	-	季節性アレルギー
精神系	-	-	-	不眠症、うつ病、不安、憂鬱感
血管・心臓	-	高血圧、動悸	-	進行性高血圧、ほてり、血腫、静脈硬化症
腎及び尿路障害	-	-	-	排尿困難、血尿、腎绞痛
傷害	-	-	-	挫傷、擦傷、転倒・転落、関節捻挫、四肢損傷
** その他	-	皮膚乳頭腫	-	-

\*\*注1) 発現頻度は発作性夜間ヘモグロビン尿症を対象とした国内臨床試験 C07-001、非典型型溶血性尿毒症候群を対象とした国内レトロスペクティブ調査研究試験 C11-0041及び国内臨床試験 C11-005J、ならびに全身型重症筋無力症を対象とした国際共同試験 ECU-MG-301及び ECU-MG-302における日本人患者の結果から集計し、それ以外の海外臨床試験、海外市販後及び国内市販後での報告は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

## \*\*7. 小児等への投与

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者及び全身型重症筋無力症患者において、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（使用経験がない）。

非典型型溶血性尿毒症症候群患者において、低出生体重児、新生児又は2ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

## 8. 適用上の注意

### (1) 調製時

調製後、微粒子及び変色がないか、目視検査を行うこと。（変色、異物、その他異常を認めたものは使用しないこと。）

- 1) 滅菌シリンジでバイアルから全量を抜き取り、必要量を点滴バッグ等に注入する。
- 2) 日局生理食塩液、日局ブドウ糖注射液（5%）又は日局リンゲル液を点滴バッグ等に添加し、本剤を5mg/mLに希釈する。（希釈した液の容量は本剤300mgの場合60mL、600mgの場合120mL、900mgの場合180mL、1200mgの場合240mLである。）
- 3) 希釈した液を含有する点滴バッグ等を静かに倒立させるなど、緩やかに溶解し、混和する。（抗体タンパクが凝集するおそれがあるため、決して激しく振らないこと。）
- 4) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存する場合は、希釈した液は2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること。
- 5) 希釈した液を投与前に室温になるまで放置すること。（加熱しないこと。）

### (2) 投与时

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与をしないこと。
- 2) 本剤は独立したラインより投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと。
- 3) 希釈した液を18歳以上では25～45分、18歳未満では1～4時間かけて点滴静注すること。
- 4) 本剤の投与中に副作用が発現した場合は、医師の判断で投与速度を遅くする又は投与を中止し、投与終了後、患者の症状が安定するまで慎重に観察すること。

## 9. その他の注意

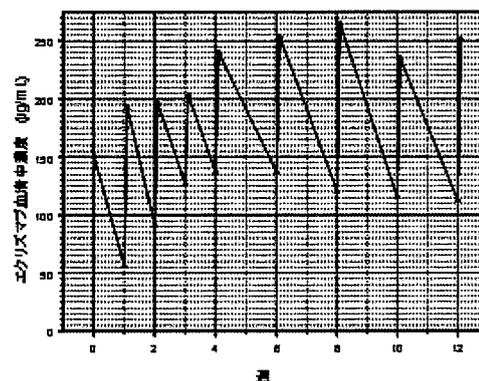
- 1) 臨床試験において抗体反応が検出された患者が認められたが、抗体発現と臨床効果又は有害事象との相関は認められなかった。
- 2) マウスの胚・胎児発生試験（60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、網膜形成異常が認められた<sup>4)</sup>。

### 【薬物動態】

#### 発作性夜間ヘモグロビン尿症患者

##### 1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study<sup>3)</sup>)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計5回静脈内投与した時の血清中濃度は、下図のように推移した。また、投与12週後における血清中トラフ濃度は116.5±10.93µg/mLであった。



図：国内臨床試験におけるエクリズマブの血清中濃度推移

血清中濃度の被験者数は10週のみ28例、他は29例であった。

## 2. 海外臨床試験

### C04-001 (TRIUMPH study<sup>6)</sup>)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（43例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計11回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.1±3.81µg/mL、投与4週時113.5±8.70µg/mL、投与6週時104.3±8.65µg/mL、投与12週時96.5±9.38µg/mL、投与26週時101.8±10.84µg/mLであった（n=40～42）。

### C04-002 (SHEPHERD study<sup>7)</sup>)

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者（97例）に本剤600mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤900mgを2週に1回の頻度で計24回静脈内投与した時の血清中トラフ濃度は、投与1週時45.8±3.00µg/mL、投与4週時104.5±5.08µg/mL、投与6週時100.6±5.77µg/mL、投与12週時92.6±5.36µg/mL、投与26週時98.4±6.63µg/mL、投与52週時110.3±8.92µg/mLであった（n=92～96）。

## 非典型型溶血性尿毒症症候群

### 1. 国内臨床試験 C11-005J

本剤投与中の非典型型溶血性尿毒症症候群患者3例に本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与12週時の血清中濃度を測定した。

年齢	体重	1回投与量	投与12週時の血清中濃度（µg/mL）	
			ピーク濃度	トラフ濃度
8歳	27.3kg	600mg	553.6	352.1
6歳	18.9kg	600mg <sup>a)</sup>	524.1	384.8
31歳	53.9kg	1200mg	517.1	377.1

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

## 2. 海外臨床試験

### C08-002A/B

非典型型溶血性尿毒症症候群患者（17例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は188.3±47.1µg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時152.6±61.8µg/mL、投与26週時194.8±83.1µg/mLであった（n=13～16）。

### C08-003A/B

非典型型溶血性尿毒症症候群患者（20例）に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は222.7±48.9µg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時222.4±53.3µg/mL、投与26週時276.8±101.0µg/mLであった（n=18～20）。

**\*\* 全身型重症筋無力症**

**国際共同試験 ECU-MG-301**

全身型重症筋無力症患者 (62例 (日本人患者3例を含む)) に本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した時の投与1日目の血清中ピーク濃度は336±112µg/mLであり、血清中トラフ濃度は投与4週時373±135µg/mL、投与26週時341±172µg/mLであった (n=57-61)。日本人患者 (3例) の血清中ピーク濃度及び血清中トラフ濃度は、外国人患者の5~95パーセンタイルの範囲内であった。

**【臨床成績】**

**発作性夜間ヘモグロビン尿症**

発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。

**1. 国内臨床試験 C07-001 (AEGIS study<sup>3)</sup>)**

過去2年以内に赤血球輸血が必要と判断され、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン (PNHタイプIII) の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者29例を対象とし、本剤を投与した。ベースラインのLDH (中央値 [最小値、最大値]) は1,814.0U/L [627.8 U/L, 3,642.5 U/L]、投与12週目のLDHは244.0U/L [187.0U/L, 2,715.0U/L] であり、LDHの低下が認められた (p<0.0001、Wilcoxonの符号付順位検定)。

**2. 海外臨床試験 C04-001 (TRIUMPH study<sup>4)</sup>)**

過去1年間に少なくとも4回赤血球輸血を受けており、赤血球中のGPI欠損赤血球クローン (PNHタイプIII) の存在比が10%以上の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者87例を対象とし、本剤又はプラセボを投与した。Hb安定化率はプラセボ群で0.0% (0/44例) 及び本剤群で48.8% (21/43例) の患者で達成された (p<0.001、Fisherの正確検定)。また、濃厚赤血球輸血単位数 (中央値 [最小値、最大値]) は、プラセボ群で10単位 [2単位、21単位]、本剤群で0単位 [0単位、16単位] であった (p<0.001、Wilcoxonの順位和検定)。

\* 各患者において、観察期間中 (定義) における輸血時のHb値を輸血設定値とし、投与期間中にHb値が輸血設定値を上回り、かつ輸血を受けなかった場合にHb安定化が達成されたと定義

**非典型溶血性尿毒症症候群**

非典型溶血性尿毒症症候群患者を対象とした臨床試験はすべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。また、髄膜炎菌ワクチン接種前又は接種後14日以内に本剤が投与される場合には抗菌剤が予防的に投与された。なお、国内臨床試験 (C11-005J) の小児患者では肺炎球菌ワクチン及びインフルエンザ菌 b 型ワクチンの接種下で実施された。

**1. 国内臨床試験 C11-005J**

本剤投与中の非典型溶血性尿毒症症候群患者 3 例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤1回600mg又は1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与したときの血小板数の推移は下表のとおりであり、投与期間中3例とも施設基準下限値以上で推移した。また、投与期間中に血漿療法及び新規の透析を実施した患者は認められず、ベースラインから透析を実施していた1例では透析を離脱した。

年齢	体重	1回投与量	血小板数 (×10 <sup>4</sup> /µL)		
			施設基準値	ベースライン	投与期間中
8歳	27.3kg	600mg	12.0~41.0	23.7	19.1~31.1
6歳	18.9kg	600mg <sup>a)</sup>	13.0~35.0	36.2	24.1~41.2
31歳	53.9kg	1200mg	13.1~36.2	25.9	23.6~27.8

a) 10kg以上20kg未満の患者に対する1回あたりの承認用量は300mgである。

**2. 海外臨床試験**

**C08-002A/B**

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法抵抗性の非典型溶血性尿毒症症候群患者17例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血小板数 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時10.9±3.2×10<sup>4</sup>/µLから投与26週時21.0±6.8×10<sup>4</sup>/µLに増加し、ベースラインから投与26週時の変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は7.3×10<sup>4</sup>/µL [4.0×10<sup>4</sup>/µL, 10.5×10<sup>4</sup>/µL] であった。

**C08-003A/B**

18歳以上、又は12歳以上18歳未満かつ体重40kg以上で血漿療法を8週間以上施行されている非典型溶血性尿毒症症候群患者20例を対象とした非盲検非対照試験において、本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後から本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与した。その結果、血栓性微血管障害イベントフリー<sup>※1</sup>を達成した患者割合は80% (16/20例) であった。

**3. 海外レトロスペクティブ調査 C09-001r**

本剤の投与歴を有する非典型溶血性尿毒症症候群患者30例 (生後2ヵ月以上12歳未満15例、12歳以上15例) を対象としたレトロスペクティブ調査が実施された結果、血小板数の正常化<sup>※2</sup>を達成した患者割合は、12歳未満93.3% (14/15例)、12歳以上73.3% (11/15例) であった。また、血栓性微血管障害イベントフリー<sup>※1</sup>を達成した患者割合は、12歳未満73% (11/15例)、12歳以上60% (9/15例) であった。

※1 ベースライン値からの25%を超える血小板数の減少、血漿療法施行、新規透析施行のいずれも認められなかった状態が12週間以上持続した場合と定義

※2 2回以上の連続した測定で血小板数が15.0×10<sup>4</sup>/µL以上が4週間以上持続した場合と定義

**\*\* 全身型重症筋無力症**

全身型重症筋無力症患者を対象とした臨床試験は、すべて髄膜炎菌ワクチン接種下で実施された。

**1. 国際共同試験 ECU-MG-301**

全身型重症筋無力症患者125例 (日本人患者11例を含む) を対象に、プラセボ又は本剤900mgを週1回で計4回、その1週間後からプラセボ又は本剤1200mgを2週に1回の頻度で静脈内投与するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目であるベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

	MG-ADL総スコア <sup>a)</sup>		変化量	臨床的イベント <sup>b)</sup>	Worst-Rank解析 <sup>c)</sup>	
	ベースライン	投与26週			順位 <sup>d)</sup>	群間比較 <sup>e)</sup>
プラセボ群	99±264 (51) 9.0 (5.18)	70±336 (51) 6.0 (2.16)	-2.8±3.07 (51) -2.0 (-8.7)	レスキュー治療 62.2±55.40 (12) 43.5 (7.178)	70.8±4.38 (63)	-1.66 [-28.90, 4.23] p=0.0088 <sup>f)</sup>
本剤群	10.3±3.06 (56) 10.0 (5.18)	5.6±4.11 (56) 5.5 (0.15)	-4.7±4.20 (56) -4.5 (-15.4)	レスキュー治療 95.7±71.50 (6) 99.5 (1.174)	54.2±4.42 (62)	

a) 上段: 平均値 (標準偏差) (群間比較)、下段: 中央値 (最小値、最大値)、レスキュー治療を必要とした患者が評価対象  
b) イベントまでの期間 (日)、上段: 平均値 (標準偏差) (群間比較)、下段: 中央値 (最小値、最大値)  
c) ①レスキュー治療を受けた患者集団 (レスキュー治療実施日までの日数) 及び、②レスキュー治療を必要とした患者 (投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) に基づく改善が大きい) 群の順序で患者に対して最悪順位から順位付けを行い、その順位を主要評価項目として投与群及びUMGFA分類 (クラス2a又は3a/4a/2b又は3b/4b) を因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく解析  
d) 順位和検定 (平均値と標準偏差 (共分散分析モデル) に基づく) (群間比較)  
e) 上段: 群間差、中段: 群間差の95%信頼区間、下段: 群間比較のp値

また、重症筋無力症患者の病態及びレスキュー治療を受けずに症状悪化により早期中止した患者の影響を考慮して、事後的に順位付け方法を変更した Worst-Rank 解析においても、ベースラインに対する投与26週のMG-ADL総スコアの変化量についてプラセボ群と本剤群の間に統計学的に有意な差が認められた。

	MG-ADL総スコア <sup>a)</sup>			臨床的イベント <sup>b)</sup>		Worst-Rank <sup>c)</sup>	
	ベースライン	投与26週	変化量	MGクラーゼ	レスキュー治療及び中止 <sup>d)</sup>	期間 <sup>e)</sup>	詳細 <sup>f)</sup>
プラセボ群	99±264(51) 90(5.18)	70±136(51) 60(2.16)	-28±307(51) -20(8.7)	0	62±55.40(12) 43.5(7.178)	70.2±4.41(63)	-154 [-27.80,-292] p=0.0160
本剤群	102±298(55) 100(5.18)	56±402(55) 50(0.15)	-47±423(55) -43(15.4)	127(0.1)	80.7±76.64(6) 58.0(1.174)	54.8±4.46(62)	

a) 上段: 平均値(標準偏差) (評価例数)、下段: 中央値(最小値、最大値)。MGクラーゼを投与せず、レスキュー治療を必要とせず26週間の治療投与を終了した患者、及び中止例のうちレスキュー治療の適用基準に該当しなかった患者が評価対象  
b) イベントまでの期間(日)、上段: 平均値(標準偏差) (評価例数)、下段: 中央値(最小値、最大値)  
c) ①投与26週までに死亡した患者群(死亡した日までの日数の平均値)、②MGクラーゼを投与した患者群(1MGクラーゼ投与までの日数の平均値)、③レスキュー治療を受けた患者、又は投与を中止した患者のうちレスキュー治療の適用基準に該当する患者群(レスキュー治療開始日又は中止日(両方のイベントがある場合は早く発現した方)までの日数の平均値)、④レスキュー治療を要しなかった患者、又は投与を中止した患者のうちレスキュー治療の適用基準に該当しなかった患者群(投与26週のMG-ADL総スコアのベースラインからの変化量(LOCF)に基づき改算した)の平均値、⑤診断で患者に対して投与開始から評価日までの期間を必要変数として投与前及びMG-ADL総スコアを因子、MG-ADL総スコアのベースライン値を共変数とした共分散分析モデル  
d) 投与を中止した患者のうちレスキュー治療の適用基準に該当する患者群  
e) 期間(日)の算出(平均値)は患者群(共分散分析モデル)による  
f) 上段: 期間(日)、下段: 期間(日)の95%信頼区間、下段: 詳細<sup>f)</sup>のp値

## 2. 長期投与試験 ECU-MG-302

全身型重症筋無力症患者を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を完了した患者を対象に実施した長期投与試験において、有効性の評価尺度であるMG-ADL総スコアの推移は下表のとおりであった。

	プラセボ本剤集団			本剤-本剤集団		
	評価例数	総スコア	変化量	評価例数	総スコア	変化量
ベースライン (ECU-MG-301 試験)	60	9.9 ± 2.60		56	10.3 ± 3.03	
1週	60	6.0 ± 3.85	-3.9 ± 3.75	55	5.3 ± 3.94	-5.0 ± 4.07
4週	60	5.1 ± 3.74	-4.8 ± 3.73	55	5.5 ± 3.81	-4.9 ± 4.05
12週	60	5.2 ± 3.25	-4.7 ± 3.39	53	5.3 ± 3.50	-4.8 ± 3.38
26週	55	4.7 ± 3.20	-4.9 ± 3.20	49	5.1 ± 3.77	-5.2 ± 3.77
40週	31	3.8 ± 2.76	-5.7 ± 3.55	29	5.2 ± 4.22	-5.1 ± 4.65
52週	20	4.3 ± 3.06	-5.3 ± 3.24	20	5.8 ± 3.73	-4.4 ± 3.53
最終評価時 (LOCF)	60	5.2 ± 3.97	-4.7 ± 4.24	56	6.1 ± 4.36	-4.3 ± 4.11

平均値±標準偏差

### \*\*【薬効薬理】

1. 本剤は抗ニワトリ赤血球抗体で感作させたニワトリ赤血球のヒト血清による溶血を抑制した<sup>9)</sup>。
2. 本剤のヒト C5 に対する解離定数 (平均値±標準偏差) は 46±1.6 pmol/L (25°C)、120±5.5 pmol/L (37°C) であった<sup>9)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エクリズマブ (遺伝子組換え)

Eculizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質: エクリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト補体C5α 鎖抗体の相補性決定部及びヒトフレームワーク部からなる改変部、並びにヒトIgG 由来定常部からなる。L鎖の定常部は鎖に由来する。また、H鎖定常部のCH1部、ヒンジ部及びCH2部の一部はIgG2(γ2鎖)からなり、CH2部の残り及びCH3部はIgG4(γ4鎖)からなる。エクリズマブは、マウス骨髄腫(NS0)細胞により産生される。エクリズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子で構成される糖タンパク質(分子量: 約145,235)である。

### 【承認条件】

#### 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、発作性夜間ヘモグロビン尿症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

### 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微血管障害の抑制

1. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、非典型溶血性尿毒症症候群の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

### \*\* 全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後一定期間は本剤を投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

### 【包装】

ソリス点滴静注 300mg 1バイアル30mL

### \*\*【主要文献】

- 1) Jin F, et al. Hum Immunol. 2005; 66(4): 403-410.
- 2) Wang W, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008; 84(5):548-558.
- 3) Fitzpatrick AM, et al. J Peripher Nerv Syst. 2011; 16(2):84-91.
- 4) 社内資料: Benjamin RF, et al. マウスにおける胚-胎児発生に関する試験(2002年)
- 5) Kanakura Y, et al. Int J Hematol. 2011; 93: 36-46
- 6) Hillmen P, et al. N Engl J Med. 2006; 355:1233-1243
- 7) Brodsky RA, et al. Blood. 2008; 111(4):1840-1847
- 8) 社内資料: Terrie LU, et al. 溶血性試験(2005年)
- 9) 社内資料: Rekha P, et al. ヒト補体 C5 に対する親和性試験(2005年)

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料に関しても下記にご請求下さい。

アレクシオンファーマ合同会社  
 メディカル インフォメーション センター  
 〒150-0013  
 東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号  
 恵比寿ファーストスクエア  
 TEL: 0120-577657

### 【製造販売元】

アレクシオンファーマ合同会社  
 〒150-0013  
 東京都渋谷区恵比寿一丁目18番14号  
 恵比寿ファーストスクエア

(新聞発表用)

1	販 売 名	ナルベイン注 2 mg、同注 20 mg
2	一 般 名	ヒドロモルフォン塩酸塩
3	申 請 者 名	第一三共プロファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 アンプル 1mL 中にヒドロモルフォン塩酸塩 2.3mg (ヒドロモルフォンとして 2mg) 又は 2mL 中にヒドロモルフォン塩酸塩 22.6mg (ヒドロモルフォンとして 20mg) を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはヒドロモルフォンとして 1 日 0.5~25 mg を持続静脈内又は持続皮下投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
6	効 能 ・ 効 果	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
7	備 考	本剤は、 $\mu$ オピオイド受容体作動薬の癌疼痛治療用注射剤であり、今回、中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛の効能・効果について承認申請したものである。 ・ 添付文書案を別紙として添付

貯法	遮光、室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、麻薬、処方箋医薬品※

# ナルベイン®注2mg

# ナルベイン®注20mg

NARUVEIN® INJECTION

ヒドロモルフォン塩酸塩注

	注2mg	注20mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

※注意—医師等の処方箋により使用すること

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 重篤な呼吸抑制のある患者[呼吸抑制を増強する。]
2. 気管支喘息発作中の患者[気道分泌を妨げる。]
3. 慢性肺疾患に続発する心不全の患者[呼吸抑制や循環不全を増強する。]
4. 痙攣状態(てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者[脊髄の刺激効果があらわれる。]
5. 麻痺性イレウスの患者[消化管運動を抑制する。]
6. 急性アルコール中毒の患者[呼吸抑制を増強する。]
7. 本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
8. 出血性大腸炎の患者[腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢のある患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)  
細菌性下痢のある患者[治療期間の延長をきたすおそれがある。]

## 【組成・性状】

## 1. 組成

1 アンブル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ナルベイン 注2mg	ヒドロモルフォン 塩酸塩 2.3mg/1mL (ヒドロモルフォン として2mg/1mL)	塩化ナトリウム、クエン酸 ナトリウム水和物、クエン 酸水和物、pH調節剤
ナルベイン 注20mg	ヒドロモルフォン 塩酸塩 22.6mg/2mL (ヒドロモルフォン として20mg/2mL)	

## 2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
ナルベイン 注2mg	3.5~4.5	約1	無色~ 微黄褐色澄明の液
ナルベイン 注20mg			

## 【効能・効果】

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

## 【用法・用量】

通常、成人にはヒドロモルフォンとして1日0.5~25mgを持続静脈内又は持続皮下投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

## 1. 注20mg使用時

20mg注射液(1.0%製剤)は、2mg注射液(0.2%製剤)の5倍濃度であるので、製剤の切り替えにあたっては、持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。

## 2. 持続投与時

## (1) 初回投与

オピオイド鎮痛剤による治療の有無を考慮して初回投与量を設定すること。

## 1) オピオイド鎮痛剤を使用していない患者

1日0.5~1.0mgから開始し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。

## 2) オピオイド鎮痛剤を使用している患者

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に変更する場合には、前治療薬の投与量等を考慮し、投与量を決めること。本剤の1日用量は、ヒドロモルフォンとして、モルヒネ注射剤1日用量の1/8量を目安とすること。

## 3) ヒドロモルフォン経口剤を使用している患者

ヒドロモルフォン経口剤から本剤に変更する場合には、ヒドロモルフォン経口剤1日用量の1/5量を本剤の1日用量の目安とすること。

## 4) フェンタニル貼付剤を使用している患者

フェンタニル貼付剤から本剤へ変更する場合には、フェンタニル貼付剤剥離後にフェンタニルの血中濃度が50%に減少するまで17時間以上かかることから、剥離直後の本剤の使用は避け、本剤の使用を開始するまでに、フェンタニルの血中濃度が適切な濃度に低下するまでの時間をあけるとともに、本剤の低用量から投与することを考慮すること。

## (2) 増量

本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量の目安は1日用量の25~50%増とする。

## (3) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

## (4) 投与の中止

本剤の投与を中止する場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

## 3. 臨時追加投与として本剤を使用する場合

疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られている患者で突発性の疼痛が発現した場合は、直ちに本剤の1日用量の1/24量(1時間量相当分)を目安とし早送りによる臨時追加投与を行い、鎮痛を図ること。ただし、臨時追加投与を連続して行う場合は、呼吸抑制等の副作用の発現に注意すること。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心機能障害あるいは低血圧のある患者[循環不全を増強するおそれがある。]
- (2) 呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (3) 肝機能障害のある患者[代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。なお、重度の肝機能障害のある患者への使用経験はない。]
- (4) 腎機能障害のある患者[排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがあるため、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。]

- (5) 脳に器質的障害のある患者[呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起すおそれがある。]
- (6) ショック状態にある患者[循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (7) 代謝性アシドーシスのある患者[呼吸抑制を起すおそれがある。]
- (8) 甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者[呼吸抑制や昏睡を起すおそれがある。]
- (9) 副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (10) 薬物依存・アルコール依存又はその既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]
- (11) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (12) 衰弱者[呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。]
- (13) 前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者[排尿障害を増悪することがある。]
- (14) 器質的幽門狭窄又は最近消化管手術を行った患者[消化管運動を抑制する。]
- (15) 痙攣の既往歴のある患者[痙攣を誘発するおそれがある。]
- (16) 胆嚢障害、胆石症又は膀胱炎の患者[オッジ筋を収縮させ症状が増悪することがある。]
- (17) 重篤な炎症性腸疾患のある患者[連用した場合、巨大結腸症を起すおそれがある。]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること(「副作用」の項参照)。
- (2) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (3) 本剤を投与する場合には、以下の対応を念頭におき、副作用に十分注意すること。
  - 1) 便秘に対する対策として緩下剤を併用、悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤を併用する。
  - 2) 鎮痛効果が得られている患者で通常と異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性があるので、本剤の減量を考慮する。
- (4) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- (5) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと(「適用上の注意」の項参照)。

## 3. 相互作用

本剤は主にグルクロン酸抱合により代謝される(「薬物動態」の項参照)。

### 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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 吸入麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 β遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が増強されることがある。	機序不明
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強される。
ブプレノルフィン、ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させることがある。また、退薬症候を起すことがある。	ブプレノルフィン、ペンタゾシン等は本剤の作用するμ受容体の部分アゴニストである。

## 4. 副作用

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、総症例91例中35例(38.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠20例(22.0%)、悪心8例(8.8%)、嘔吐6例(6.6%)、便秘6例(6.6%)等であった。〔承認時〕

### (1) 重大な副作用(頻度不明<sup>注1)</sup>)

- 1) 依存性：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、譫妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。
- 2) 呼吸抑制：呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。
- 3) 意識障害：昏睡、昏迷、錯乱、譫妄等の意識障害があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) イレウス(麻痺性イレウスを含む)、中毒性巨大結腸：イレウス(麻痺性イレウスを含む)があらわれることがある。また、炎症性腸疾患の患者に投与した場合、中毒性巨大結腸があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

下記の副作用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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症			発疹
精神神経系	傾眠	めまい	味覚異常
呼吸器			呼吸困難
消化器	悪心、嘔吐、便秘	食欲不振	腹部不快感
肝臓		肝機能異常	
その他	カテーテル留置部位反応 <sup>注2)</sup>	倦怠感、発熱	異常感、注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹等)

注1) 海外において認められている副作用又はヒドロモルフォン経口剤(ナルサス錠、ナルラピド錠)において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 日本人健康成人を対象とした薬物動態試験より算出した。

## 5. 高齢者への投与

低用量から投与を開始する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おり、特に呼吸抑制の感受性が高い。〕

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔マウス及びハムスターでは胎児奇形(頭蓋奇形、軟部組織奇形、骨格変異)が、ラットにおいて出生児の体重及び生存率の低下が報告されている。〕
- (2) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。
- (3) 分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- (4) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

## 7. 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(使用経験がない)。

## 8. 過量投与

- (1) 徴候・症状：呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮腫、重度の低酸素症による著明な散瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。
- (2) 処置：過量投与时には以下の治療を行うことが望ましい。
  - 1) 投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。
  - 2) 麻薬拮抗剤投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はヒドロモルフォンのもより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
  - 3) 必要に応じて補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

## 9. 適用上の注意

### (1) 患者等に対する指導

- 1) 本剤の投与にあたっては、具体的な投与方法、投与時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
- 2) 本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。
- (2) 投与経路：オピオイド製剤の癌疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、はじめて注射を用いる。
- (3) 投与速度：急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には緩徐に行うことが望ましい。
- (4) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすることが望ましい。
- (5) 調製時の注意：本剤をブドウ糖を含有する輸液に希釈して用いる場合、遮光すること。

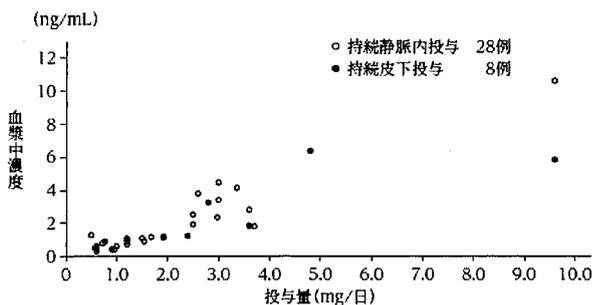
## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 持続投与

日本人がん疼痛患者に持続静脈内投与(28例)又は持続皮下投与(8例)したときの、1日あたりの投与量と定常状態における血漿中ヒドロモルフォン濃度(投与開始72時間後)の関係は次のとおりであった。なお、採血の30時間以内に本剤の投与量変更又は臨時追加投与が行われた患者は除外した<sup>1,2)</sup>。

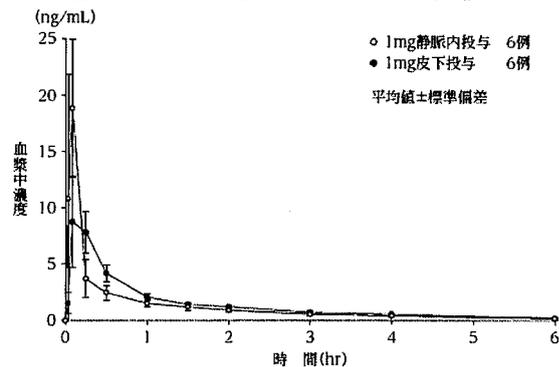
#### 1日あたりの投与量と定常状態の血漿中ヒドロモルフォン濃度



#### (2) 急速単回投与

日本人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩注射剤1mgを静脈内又は皮下に急速単回投与したときの、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった<sup>3)</sup>。

### 急速単回投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移



### 薬物動態パラメータ(急速単回投与時)

投与経路・投与量	例数	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
静脈内投与 1mg	6	8.4±1.3	20±7.2	0.083 (0.033~0.10)	2.5±0.36 <sup>b)</sup>
皮下投与 1mg	6	9.9±1.6	9.8±3.5	0.26 (0.083~0.28)	5.1±3.5

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値~最大値)

b) 例数は4例

注) 本剤の承認された用法は、持続静脈内投与又は持続皮下投与である。

#### (3) 男女差

健康成人男女各18例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤8mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった<sup>4)</sup>。(外国人データ)

#### (4) 高齢者

健康高齢者(65~74歳)及び健康非高齢者(18~38歳)各18例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中ヒドロモルフォン濃度推移に差は認められなかった<sup>5)</sup>。(外国人データ)

#### (5) 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者12例にヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤4mgを単回経口投与したとき、肝機能正常者よりAUCが4倍高かった<sup>6)</sup>。(外国人データ)  
なお、重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。

#### (6) 腎機能障害患者

ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤4mgを単回経口投与したとき、腎機能正常者よりも、中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス40~60mL/min)ではAUCが2倍、重度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)では4倍高かった<sup>7)</sup>。(外国人データ)

## 2. 分布

### (1) 血漿蛋白結合率

平衡透析法で測定したヒト血漿蛋白結合率は24~30%であった<sup>8)</sup>。(in vitro試験データ)

### (2) 母乳中への移行

健康授乳婦8例に、ヒドロモルフォン塩酸塩即放性製剤2mgを経鼻投与したとき、ヒドロモルフォンの乳汁/血漿中のAUCの比は2.56であった<sup>9)</sup>。(外国人データ)

## 3. 代謝

ヒトにおけるヒドロモルフォンの主代謝経路は、3位水酸基のグルクロン酸抱合によるヒドロモルフォン-3-グルクロニドへの代謝である<sup>10)</sup>。

## 4. 排泄

日本人健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩注射剤1mgを急速単回投与したとき、投与後48時間までの尿中に、静脈内投与では投与量の約8%、皮下投与では約11%がヒドロモルフォンとして、静脈内投与では約36%、皮下投与では約27%がヒドロモルフォン-3-グルクロニドとして排泄された<sup>3)</sup>。

## 5. 薬物相互作用

ヒドロモルフォン及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドは、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5を阻害せず<sup>11)</sup>、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しなかった<sup>12)</sup>。(in vitro試験データ)

## 【臨床成績】

承認時の国内臨床試験での中等度から高度のがん疼痛患者に対する臨床試験成績として、持続静脈内投与及び持続皮下投与の非盲検非対照試験(それぞれ69例及び21例)の成績の概要を以下に示す<sup>1,2)</sup>。

### 1. 疼痛コントロール達成率

非オピオイド鎮痛剤では疼痛が改善しないオピオイド鎮痛剤非使用のがん疼痛患者を対象に本剤1日0.5～1.0mgから開始し適宜増減、又は各種オピオイド鎮痛剤(オキシコドン経口剤・注射剤、モルヒネ経口剤・注射剤、トラマドール経口剤又はフェンタニル貼付剤・注射剤)で治療中のがん疼痛患者を対象に前治療のオピオイド鎮痛剤の1日用量に基づき本剤に変更し適宜増減しながら7日間投与した。持続静脈内投与における疼痛コントロール達成率は73.9%であり、95%信頼区間の下限は事前に設定した閾値の70%を上回らなかった。

	持続静脈内投与			持続皮下投与		
	例数	達成例数	達成率(%) [95%信頼区間]	例数	達成例数	達成率(%) [95%信頼区間]
各種オピオイド鎮痛剤から切り替え	61	44	72.1 [59.2～82.9]	19	16	84.2 [60.4～96.6]
オピオイド鎮痛剤非使用	8	7	87.5 [47.3～99.7]	2	2	100 [15.8～100.0]
合計	69	51	73.9 [61.9～83.7]	21	18	85.7 [63.7～97.0]

### 2. 臨時追加投与時の有効性

本剤の持続投与時に発現する一時的な疼痛の増強に対して、本剤を臨時追加投与したところ、投与10分後の鎮痛効果の有効率<sup>※</sup>は、静脈内投与の50例では39.8%(74/186件)、皮下投与の18例では48.5%(33/68件)であった。

※有効率：患者自身による鎮痛評価(0. 全くおさまっていない、

1. 多少おさまった、2. 適度におさまった、3. かなりおさまった、4. 完全におさまった)のうち、2以上であった投与件数の割合

## 【薬効薬理】

### 1. 鎮痛作用

ヒドロモルフォンはマウス及びラットにおいて、試験方法(Hot plate法及びTail flick法は熱刺激、Writhing法は化学刺激による方法)、投与経路(経口、静脈内、皮下)に関わらず、鎮痛作用を示した<sup>13)</sup>。

動物種	試験方法	投与経路	ED <sub>50</sub> (mg/kg) [95%信頼区間]
マウス	Hot plate法	皮下	0.160[0.146～0.174]
	Writhing法		0.210[0.165～0.266]
ラット	Hot plate法	経口	23.0[18.4～28.7]
		静脈内	0.170[0.149～0.193]
	Tail flick法	皮下	0.220[0.191～0.253]
		皮下	0.220[0.166～0.290]

### 2. 作用機序

ヒドロモルフォンは $\delta$ 及び $\kappa$ よりも $\mu$ オピオイド受容体に対し高い親和性を示した<sup>14)</sup>。また、ヒドロモルフォンは $\mu$ オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示し、代謝物のヒドロモルフォン-3-グルクロニドの同活性はその約1/2,280と低かった<sup>15)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒドロモルフォン塩酸塩

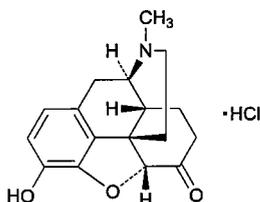
(Hydromorphone Hydrochloride)

化学名：(5R)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>・HCl

分子量：321.80

構造式：



性状：白色～微黄褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

分配係数：0.67(1-オクタノールとpH9の緩衝液)

## 【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

## 【承認条件】

## 【包装】

ナルベイン注2mg 1mL 10アンプル  
ナルベイン注20mg 2mL 10アンプル

## 【主要文献】

- 1) 社内資料：がん疼痛を有する患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相静脈内投与試験
- 2) 社内資料：がん疼痛を有する患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相皮下投与試験
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験
- 4) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc. 2001 ; 44 : 77 - 78
- 5) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc. 2001 ; 44 : 79 - 80
- 6) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc. 2001 ; 44 : 83 - 84
- 7) Durnin C, et al. : Proc West Pharmacol Soc. 2001 ; 44 : 81 - 82
- 8) 社内資料：ヒト血漿を用いた蛋白結合率の検討
- 9) Edwards JE, et al. : Pharmacotherapy 2003 ; 23(2) : 153 - 158
- 10) 社内資料：ヒト血漿及び尿を用いた代謝物プロファイルの検討
- 11) 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP450に対する阻害作用の検討
- 12) 社内資料：ヒト肝細胞を用いたCYP450の発現及び酵素活性増加作用の検討
- 13) Knoll J, et al. : J Pharm Pharmacol. 1975 ; 27(2) : 99 - 105
- 14) 社内資料：ヒトオピオイド受容体に対する親和性
- 15) 社内資料：ヒトオピオイド受容体に対するアゴニスト活性

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-189-132

製造販売元

**第一三共プロファーマ株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売元

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1



(新聞発表用)

1	販 売 名	アレサガテープ 4mg アレサガテープ 8mg
2	一 般 名	エメダスチンフマル酸塩
3	申 請 者 名	久光製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アレサガテープ 4mg (1 枚中エメダスチンフマル酸塩 4mg 含有) アレサガテープ 8mg (1 枚中エメダスチンフマル酸塩 8mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4mg を胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて 1 回 8mg に増量できる。
6	効 能 ・ 効 果	アレルギー性鼻炎
7	備 考	「添付文書 (案)」は、別紙として添付

## 添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

- ◆貯 法：室温保存（遮光した気密容器）
- ◆使用期限：36 カ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号	87449
承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

経皮吸収型 アレルギー性鼻炎治療剤

**アレサガ<sup>®</sup>テープ 4mg**

**アレサガ<sup>®</sup>テープ 8mg**

ALLESAGA<sup>®</sup>TAPE

エメダスチンフマル酸塩経皮吸収型製剤

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌】**（次の患者には使用しないこと）

**本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**

### 【組成・性状】

販売名	アレサガテープ 4mg	アレサガテープ 8mg
有効成分	エメダスチンフマル酸塩	
有効成分含量	本剤1枚中に日局エメダスチンフマル酸塩4mgを含有する。	本剤1枚中に日局エメダスチンフマル酸塩8mgを含有する。
添加物	脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキソトルエン、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他1成分を含有する。	
外観・性状	淡褐色～褐色のテープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。	
外形（模式図）		
大きさ	22.3mm × 36.1mm	31.5mm × 51.0mm
面積	8cm <sup>2</sup>	16cm <sup>2</sup>
識別コード	HP3204T	HP3208T

### 【効能・効果】

アレルギー性鼻炎

### 【用法・用量】

通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として1回4mgを胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて1回8mgに増量できる。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能異常があらわれるおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気を催すことがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。更に、日常生活に支障がみられる場合があるので、本剤使用に際してはこのことを患者に十分説明しておくこと。
- (2) 本剤 4mg 使用時と比べ、本剤 8mg 使用時には眠気の発現率が高い傾向があるため、眠気等の発現に特に注意すること。
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤使用によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤を季節性の患者に使用する場合は、好発季節を考慮して、その直前から使用を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (5) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり使用しないように注意すること。

#### 3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
向精神薬 鎮静剤 催眠剤等 抗ヒスタミン剤	相互に作用を増強するおそれがある。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されると考えられる。
アルコール	本剤の中枢神経系での副作用（主に眠気）を増強するおそれがある。	

#### 4. 副作用

国内臨床試験において、1,060 例中 201 例 (19.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑 116 例 (10.9%)、適用部位痒痒感 48 例 (4.5%)、適用部位丘疹 21 例 (2.0%) 及び眠気 52 例 (4.9%) 等であった。(承認時)

種類	頻度	5%以上	0.1%以上 5%未満	頻度不明
皮膚		適用部位紅斑	適用部位痒痒感、適用部位丘疹、適用部位色素沈着、適用部位発疹	適用部位皮膚炎
精神神経			眠気	脱力感、頭痛・頭重感、頭がボーッとす、ふらつき
肝臓 <sup>注)</sup>			ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
泌尿器・腎臓			血中尿酸増加	
血液			好中球減少、リンパ球増加	
消化器			口渇	腹痛
その他			倦怠感、血中コレステロール増加、鼻乾燥	

注) 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. 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慎重に使用すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の女性には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 7. 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。[使用経験がない。]

#### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はアレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を使用しないこと。

#### 9. 適用上の注意

##### 貼付部位

- (1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

- (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

##### 貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (3) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

##### 貼付期間中

本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。

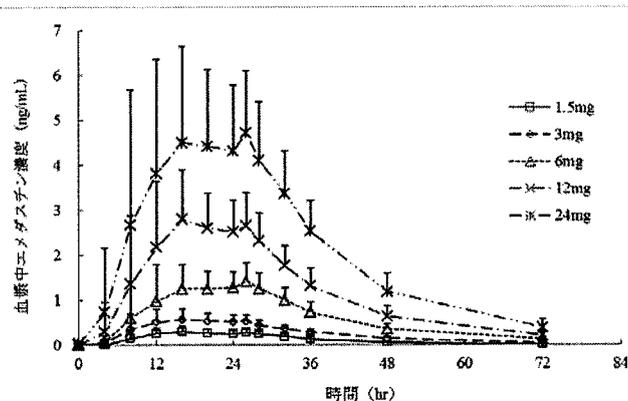
#### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与 (健康成人) <sup>1)</sup>

健康成人男性 12 例に本剤 (エメダスチンフマル酸塩として 1.5、3、6、12 及び 24mg) を胸部に 24 時間単回投与したとき、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) は、1.5~24mg において線形性が確認された。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 4 又は 8mg である。



血漿中エメダスチン濃度推移  
(平均値 + 標準偏差、12 例)

薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1.5mg (12)	0.320 ± 0.112	8.48 ± 3.03	9.15 ± 2.97	26	11.7 ± 3.19
3mg (12)	0.642 ± 0.235	18.4 ± 5.44	19.3 ± 5.41	16, 26	13.2 ± 2.00
6mg (12)	1.59 ± 0.567	43.8 ± 13.2	46.2 ± 13.1	26	13.8 ± 2.29
12mg (12)	3.09 ± 1.01	86.4 ± 25.3	90.5 ± 24.9	16	13.0 ± 2.47
24mg (12)	5.43 ± 1.89	156 ± 53.3	164 ± 52.7	26	13.0 ± 2.84

平均値 ± 標準偏差

a) 最頻値

(2) 単回投与 (健康成人)<sup>2)</sup>

健康成人男性 20 例に本剤 (エメダスチンフマル酸塩として 8mg) を胸部、上腕部、背部、腹部又は腰部に 24 時間単回投与したとき、投与部位間における AUC<sub>0-t</sub> の幾何平均値の比の推定値は、胸部に対して上腕部で 0.930、背部で 1.000、腹部で 0.923、腰部で 0.740 であった。腰部へ投与したときの AUC<sub>0-t</sub> は、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与したときよりも低かった。

(3) 反復投与 (季節性アレルギー性鼻炎患者)<sup>3)</sup>

季節性アレルギー性鼻炎患者に本剤 (エメダスチンフマル酸塩として 4、8 及び 12mg) を胸部に 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub>) は、4~12mg 間で投与量にほぼ比例して増加することが確認された。また、血漿中エメダスチン濃度は投与後 7 日目までに定常状態に到達した。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 4 又は 8mg である。

投与 1、7 及び 14 日目の薬物動態パラメータ

	投与量 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1 日目	4mg (23)	1.16 ± 0.419	16.3 ± 7.54	20	-
	8mg (24)	2.32 ± 0.832	31.7 ± 14.9	20	-
	12mg (24)	2.94 ± 1.49	38.8 ± 24.1	20	-
7 日目	4mg (22)	1.80 ± 0.579	36.0 ± 10.9	16	-
	8mg (24)	3.98 ± 1.18	79.5 ± 23.8	12	-
	12mg (24)	5.49 ± 2.62	112 ± 57.1	16	-
14 日目	4mg (21)	2.03 ± 0.641	40.6 ± 12.3	12, 16	15.5 ± 2.36
	8mg (24)	4.42 ± 1.40	88.8 ± 30.3	12, 16	15.5 ± 1.59
	12mg (24)	6.28 ± 2.86	128 ± 62.1	12	16.2 ± 2.83

平均値 ± 標準偏差

a) 最頻値

2. 分布

(1) 組織分布 (参考: ラット)<sup>4,5)</sup>

[<sup>14</sup>C]エメダスチンフマル酸塩含有経皮吸収型製剤をラットに単回経皮投与したときの組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示し、肝臓、腎臓及び投与部位皮膚が最も高く、次いで脳下垂体及び鼻粘膜で高かった。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は血漿に比べ低かった。投与部位皮膚を除く各組織からの放射能の消失は速やかであった。また、反復経皮投与したときの組織中放射能濃度は、投与 7 回目までにほぼ定常状態に達した。投与部位皮膚の組織中放射能濃度は、いずれの投与回においても他の組織より高い放射能濃度を示した。

(2) 胎児・乳汁移行 (参考: ラット)<sup>6)</sup>

[<sup>14</sup>C]エメダスチンフマル酸塩を妊娠ラットに単回経口投与したとき、胎児中へ放射能の移行が認められた。また、授乳期ラットにおいては乳汁中への移行が認められた。

3. 代謝 (参考: *in vitro*)<sup>7,8)</sup>

エメダスチンは主に肝臓で代謝され、皮膚における代謝は認められなかった。エメダスチンの代謝には CYP1A2、2E1 及び 3A4 が関与することが報告されている。

4. 排泄<sup>1)</sup>

健康成人男性 12 例に本剤 (エメダスチンフマル酸塩として 1.5、3、6、12 及び 24mg) を胸部に 24 時間単回投与したとき、投与開始後 0~96 時間のエメダスチン及びエメダスチンと代謝物 (6-水酸化体、5-水酸化体及び各抱合体) の合計の累積尿中排泄率の平均値は 2.9~4.4% 及び 12.4~15.9% であった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験<sup>9)</sup>

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤 (エメダスチンフマル酸塩として 4 又は 8mg) を 1 日 1 回 2 週間投与した結果、主要評価項目である鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) の合計スコアの変化量において、プラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。

二重盲検比較試験における鼻症状合計スコアの変化量

投与群 (例数)	投与前値	最終 評価時	変化量	プラセボに対する差 <sup>a)</sup> (95%CI)	
プラセボ群 (383)	6.45 ± 1.63	6.16 ± 2.03	-0.29 ± 1.86	-	-
4mg 群 (384)	6.56 ± 1.65	5.46 ± 1.98	-1.10 ± 1.89	-0.77 (-1.02~-0.51)	p < 0.0001 <sup>b)</sup>
8mg 群 (380)	6.47 ± 1.61	5.12 ± 2.13	-1.35 ± 1.98	-1.05 (-1.30~-0.80)	p < 0.0001 <sup>b)</sup>

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び投与前値並びに地域を独立変数とした共分散分析

b) 逐次型 Dunnett 検定による調整済み p 値 (有意水準両側 5%)

## 2. 長期投与試験<sup>10)</sup>

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤(エメダスチンフマル酸塩として4又は8mg)を1日1回、最長52週間投与した結果、主要評価項目である鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)の合計スコアの変化量において、投与開始後1週からスコアの低下が認められ、その後、52週までスコアの低下が維持した。

長期投与試験における鼻症状合計スコアの変化量

投与群(例数)	投与前値	最終評価時	変化量
4mg群(124)	6.45 ± 1.81	3.86 ± 1.99	-2.59 ± 1.93
8mg群(123)	6.35 ± 1.58	3.88 ± 1.84	-2.47 ± 1.99

平均値 ± 標準偏差

## 【薬効薬理】

### 1. 抗ヒスタミン作用

本剤はラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおいて単回投与後24時間まで抗ヒスタミン作用を示し、その作用は用量依存的であった<sup>11)</sup>。

エメダスチンフマル酸塩はヒスタミンによるモルモット摘出回腸収縮反応を抑制した(*in vitro*)<sup>12)</sup>。

### 2. ヒスタミン受容体に対する親和性(*in vitro*)<sup>13)</sup>

モルモット及びラット前脳を用いた結合試験において、エメダスチンフマル酸塩はヒスタミンH<sub>1</sub>受容体が高い親和性を示し、ヒスタミンH<sub>2</sub>及びH<sub>3</sub>受容体にはほとんど親和性を示さなかった。

### 3. ケミカルメディエーター遊離抑制作用(*in vitro*)<sup>14,15)</sup>

ヒト白血球において、エメダスチンフマル酸塩はダニ抗原刺激によるヒスタミン及びロイコトリエンC<sub>4</sub>の遊離を抑制した。またラット腹腔肥満細胞において、サブスタンスPによるヒスタミン遊離を抑制した。

### 4. 好酸球遊走抑制作用(*in vitro*)<sup>16)</sup>

エメダスチンフマル酸塩はロイコトリエンB<sub>4</sub>によるヒト好酸球の遊走を抑制した。

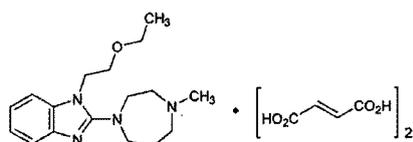
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エメダスチンフマル酸塩(Emedastine Fumarate)(JAN)

化学名: 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-

1H-benzimidazole difumarate

構造式:



分子式: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O · 2C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 534.56

性状: 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エ

タノール(99.5)にやや溶けにくく、酢酸(100)に溶けにくい。本品は結晶多形が認められる。

融点: 149～152℃

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

アレサガテープ 4mg: 70枚(1枚/1袋 × 70袋)

アレサガテープ 8mg: 70枚(1枚/1袋 × 70袋)

## 【主要文献】

- 1) 久光製薬社内資料(第I相単回投与試験)
- 2) 久光製薬社内資料(第I相投与部位検討試験)
- 3) 久光製薬社内資料(第I/II相反復投与試験)
- 4) 久光製薬社内資料(ラット単回投与試験)
- 5) 久光製薬社内資料(ラット反復投与試験)
- 6) Sakai, T., et al.: 薬物動態 1987; 2: 147-154.
- 7) 久光製薬社内資料(*in vitro*代謝試験)
- 8) 石田光裕 他: 基礎と臨床 1997; 31: 3089-3093.
- 9) 久光製薬社内資料(第III相比較試験)
- 10) 久光製薬社内資料(第III相長期投与試験)
- 11) 久光製薬社内資料(ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いた薬効評価)
- 12) Fukuda, T., et al.: Arzneimittelforschung 1984; 34: 801-805.
- 13) Sharif, NA., et al.: J. Ocul. Pharmacol. 1994; 10: 653-664.
- 14) Nishimura, N., et al.: Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1987; 9: 511-521.
- 15) Saito, T., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1993; 62: 137-143.
- 16) 齊藤忠之 他: 西日本皮膚科 1993; 55: 1081-1085.

## 【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

受付時間/9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地



医薬品エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」、同皮下注用 25mg 「MA」、同皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」、同皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」及び同皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

## 1. 概要

医薬品エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」、同皮下注用 25mg 「MA」、同皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」、同皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」及び同皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」は、エンブレル皮下注用 10mg、同皮下注用 25mg、同皮下注用 25mg シリンジ 0.5mL、同皮下注用 50mg シリンジ 1.0mL 及び同皮下注用 50mg ペン 1.0mL を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、既に劇薬に指定されている先行バイオ医薬品と同等/同質であることから原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断され、平成 29 年 11 月 6 日の医薬品第二部会の審議において、本品目の生物由来製品及び劇薬の指定が可とされた。

## 2. 承認申請された医薬品

- 【販売名】 ①エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」  
②エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」  
③エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」  
④エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」  
⑤エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」
- 【一般名】 エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続 1]
- 【申請者名】 持田製薬株式会社
- 【剤形・含量】 エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続 1]を、  
① 1 バイアル中に 10mg 含有する注射剤  
② 1 バイアル中に 25mg 含有する注射剤  
③ 1 シリンジ中に 25mg 含有する注射剤  
④ 1 シリンジ中に 50mg 含有する注射剤  
⑤ 1 キット中に 50mg 含有する注射剤
- 【効能・効果】 ①②  
既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

③④⑤

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

**3. 指定の内容**

医薬品エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」、同皮下注用 25mg 「MA」、同皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」、同皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」及び同皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」について、生物由来製品に指定し、原体及び製剤を劇薬に指定する。

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	タシグナカプセル 50mg, 同カプセル 150mg, 同カプセル 200mg																		
2	一般名	ニロチニブ塩酸塩水和物																		
3	申請者名	ノバルティスファーマ株式会社																		
4	成分・含量	<p>タシグナカプセル 50mg : 1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 55.15mg (ニロチニブとして 50mg) を含有する。</p> <p>タシグナカプセル 150mg : 1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45 mg (ニロチニブとして 150mg) を含有する。</p> <p>タシグナカプセル 200mg : 1 カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60 mg (ニロチニブとして 200mg) を含有する。</p>																		
5	用法・用量	<p>通常, 成人にはニロチニブとして 1 回 400mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回, 12 時間毎を目安に経口投与する。ただし, 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には, 1 回投与量は 300mg とする。なお, 患者の状態により適宜減量する。</p> <p>通常, 小児には体表面積に合わせて次の投与量 (ニロチニブとして 1 回約 230mg/m<sup>2</sup>) を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 2 回, 12 時間毎を目安に経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>体表面積</th> <th>1 回投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>0.32m<sup>2</sup> 以下</u></td> <td><u>50mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>0.33 ~ 0.54m<sup>2</sup></u></td> <td><u>100mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>0.55 ~ 0.76m<sup>2</sup></u></td> <td><u>150mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>0.77 ~ 0.97m<sup>2</sup></u></td> <td><u>200mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>0.98 ~ 1.19m<sup>2</sup></u></td> <td><u>250mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>1.20 ~ 1.41m<sup>2</sup></u></td> <td><u>300mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>1.42 ~ 1.63m<sup>2</sup></u></td> <td><u>350mg</u></td> </tr> <tr> <td><u>1.64m<sup>2</sup> 以上</u></td> <td><u>400mg</u></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>	体表面積	1 回投与量	<u>0.32m<sup>2</sup> 以下</u>	<u>50mg</u>	<u>0.33 ~ 0.54m<sup>2</sup></u>	<u>100mg</u>	<u>0.55 ~ 0.76m<sup>2</sup></u>	<u>150mg</u>	<u>0.77 ~ 0.97m<sup>2</sup></u>	<u>200mg</u>	<u>0.98 ~ 1.19m<sup>2</sup></u>	<u>250mg</u>	<u>1.20 ~ 1.41m<sup>2</sup></u>	<u>300mg</u>	<u>1.42 ~ 1.63m<sup>2</sup></u>	<u>350mg</u>	<u>1.64m<sup>2</sup> 以上</u>	<u>400mg</u>
体表面積	1 回投与量																			
<u>0.32m<sup>2</sup> 以下</u>	<u>50mg</u>																			
<u>0.33 ~ 0.54m<sup>2</sup></u>	<u>100mg</u>																			
<u>0.55 ~ 0.76m<sup>2</sup></u>	<u>150mg</u>																			
<u>0.77 ~ 0.97m<sup>2</sup></u>	<u>200mg</u>																			
<u>0.98 ~ 1.19m<sup>2</sup></u>	<u>250mg</u>																			
<u>1.20 ~ 1.41m<sup>2</sup></u>	<u>300mg</u>																			
<u>1.42 ~ 1.63m<sup>2</sup></u>	<u>350mg</u>																			
<u>1.64m<sup>2</sup> 以上</u>	<u>400mg</u>																			
6	効能・効果	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病																		
7	備考	<p>添付文書 (案) は別紙として添付</p> <p>本剤は, BCR-ABL チロシンキナーゼ活性を ATP 競合的に阻害する慢性期又は移行期の CML の治療薬であり, 今回, 小児の用法・用量追加について申請したものである。</p>																		



貯法：

室温保存（【取扱い上の注意】の項参照）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤  
（チロシンキナーゼインヒビター）

劇薬、処方箋医薬品  
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

\* **タシグナ<sup>®</sup>カプセル 50mg**  
**タシグナ<sup>®</sup>カプセル 150mg**  
**タシグナ<sup>®</sup>カプセル 200mg**

**Tasigna<sup>®</sup> Capsules**

ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

* 承認番号	50mg：22900AMX00950000 150mg：22200AMX01019000 200mg：22100AMX00394000		
	50mg	150mg	200mg
薬価収載	2017年11月	2011年3月	2009年3月
販売開始	2017年12月	2011年3月	2009年3月
国際誕生	2007年7月		

**NOVARTIS**

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤投与後にQT間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

\*【組成・性状】

タシグナカプセル 50mg	成分・含量	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物55.15mg（ニロチニブとして50mg）を含有する。		
	添加物	乳糖、クロスポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムカプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄含有		
	性状	外観	キャップが黄赤色不透明、ボディが淡黄色不透明の硬カプセル	
		内容物	白色～帯黄白色の粉末	
	外形			
	識別コード	NVR ABL		
大きさ（約）	長径：14.5mm 短径：5.3mm 質量：0.14g			
タシグナカプセル 150mg	成分・含量	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物165.45mg（ニロチニブとして150mg）を含有する。		
	添加物	乳糖、クロスポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムカプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄含有		
	性状	外観	黄赤色の不透明の硬カプセル	
		内容物	白色～帯黄白色の粉末	
	外形			
	識別コード	NVR BCR		
大きさ（約）	長径：19.4mm 短径：6.7mm 質量：0.38g			

タシグナカプセル 200mg	成分・含量	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物220.60mg（ニロチニブとして200mg）を含有する。		
	添加物	乳糖、クロスポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムカプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄含有		
	性状	外観	淡黄色の不透明の硬カプセル	
		内容物	白色～帯黄白色の粉末	
	外形			
	識別コード	NVR TKI		
大きさ（約）	長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g			

【効能又は効果】

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

（効能又は効果に関連する使用上の注意）

- (1) 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- (2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3) イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。
- (4) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。（「1. 慎重投与」の項参照）

\*\*【用法及び用量】

通常、成人にはニロチニブとして1回400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

通常、小児には体表面積に合わせて次の投与量（ニロチニブとして1回約230mg/m<sup>2</sup>）を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。



体表面積	1回投与量
0.32m <sup>2</sup> 以下	50mg
0.33~0.54m <sup>2</sup>	100mg
0.55~0.76m <sup>2</sup>	150mg
0.77~0.97m <sup>2</sup>	200mg
0.98~1.19m <sup>2</sup>	250mg
1.20~1.41m <sup>2</sup>	300mg
1.42~1.63m <sup>2</sup>	350mg
1.64m <sup>2</sup> 以上	400mg

**【用法及び用量に関連する使用上の注意】**

- \*\* (1) 成人における本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- (2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。【薬物動態】の項参照)
- (4) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

**\*\* 1) 血液系の副作用と投与量調節の基準**

本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン低下）が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
300mg 1日2回投与中の初発の慢性期の慢性骨髄性白血病 (CML)	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup> 又は ヘモグロビン<8.0g/dL	1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上又はヘモグロビン10.0g/dL以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、300mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。
400mg 1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の慢性期CML	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。
400mg 1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の移行期CML	好中球数<500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<10,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg 1日1回に減量する。
小児のCML	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量する。 4. 減量後に再発した場合は、本剤の投与を中止する。

**2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準**

本剤の投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)）、腎機能検査値（リパーゼ）の上昇、QT間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、次表を参考に投与量を調節すること。

**a) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病**

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常値上限の1.5倍かつ≤3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の2.5倍かつ≤5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 300mg 1日2回の用量で再開する。
肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、300mg 1日2回の用量で再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上の場合は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
<p>グレード2のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、300mg 1日2回の用量で再開する。</p> <p>グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg 1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。</p>		

**b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病**

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
腎機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg 1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、400mg 1日2回の用量で再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上480msec未満の場合は、400mg 1日1回に減量して再開する。 3. 400mg 1日1回に減量して再開した後に、再度、480msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
<p>グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg 1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。</p>		

**\*\* c) 小児の慢性骨髄性白血病**

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT))	ビリルビン値>施設正常値上限の1.5倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値については施設正常値上限の1.5倍未満、AST、ALT値については3倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、4週間以内に上記1の値まで回復しなければ本剤の投与を中止する。

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値 (リパーゼ)	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合、休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開する。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止する。 2週間の休薬以降も、450msec以上の場合は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード2以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合（グレード2の皮疹の初回発現時は、適切な治療を行っても回復しない場合、下痢、嘔吐の発現時は、グレード3以上が発現した場合）は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日2回を投与していた場合は、230mg/m <sup>2</sup> 1日1回に減量して再開すること。休薬前に230mg/m <sup>2</sup> 1日1回を投与していた場合は、本剤の投与を中止すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。		

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕
- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。〕（【薬物動態】の項参照）
- 肺炎又はその既往歴のある患者〔肺炎が悪化又は再発するおそれがある。〕
- イマチニブに忍容性のない患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

#### 2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。本剤投与によって、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査を投与開始前と投与後の2ヵ月間は2週毎、その後は1ヵ月毎に行い、また必要に応じて追加すること。これらの血球減少はイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者において頻度が高く、また慢性期に比べ移行期の慢性骨髄性白血病患者での頻度が高い。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休薬、減量又は中止し、必要に応じてG-CSF製剤の投与、輸血を考慮すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、心電図検査を行うこと。また、本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、電解質異常のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症等）に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）

- 外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。QT間隔延長が寄与因子の可能性はある。
- 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、心タンポナーデ、うっ血性心不全）があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の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。
- 血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加があらわれることがあるので、肝機能や酵素素に関する血液検査を定期的に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 高血糖があらわれることがあるため、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- イマチニブに忍容性のない患者へ本剤を投与する場合には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が発現するおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認し、患者の状態を十分に観察すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- めまい、霧視・視力低下等の視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

#### 3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C8で代謝され、またP糖蛋白（Pgp）の基質であることから、本剤の吸収と消失はCYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

#### 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
CYP3A4を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） リトナビル クラリスロマイシン グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行いQT間隔延長等に注意すること。 また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3倍に上昇したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため、CYP3A4誘導作用が弱い薬剤への代替を考慮すること。 本剤とリファンピシンの併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ1/3及び1/5に低下したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP3A4により代謝される薬剤 ミダゾラム等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とミダゾラムの併用により、ミダゾラムのCmax及びAUCはそれぞれ2.0倍及び2.6倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4、P糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とイマチニブの併用により、イマチニブのAUCは18~39%、本剤のAUCは18~40%上昇したとの報告がある。	これらの薬剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性、及び本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
抗不整脈剤 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペブリジル ビモジド等	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	共にQT間隔延長の副作用を有するため。
胃内のpHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	本剤の吸収が低下することがある。 本剤とエソメプラゾールの併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ27%及び34%減少したとの報告がある。 なお、ファモチジン、制酸剤については、本剤と服用時間をずらすことで、本剤のCmax及びAUCに影響はなかったとの報告がある（ファモチジン：本剤投与10時間前及び2時間後に投与、制酸剤：本剤投与2時間前又は2時間後に投与）。	本剤の溶解度はpHの上昇により低下するため。

#### 4. 副作用

##### \*\* 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病（成人）

国際共同第Ⅲ相試験における副作用は、本剤（300mg 1日2回又は400mg 1日2回<sup>※</sup>）投与556例（日本人51例を含む）中526例（94.6%）にみられた。主な副作用は発疹202例（36.3%）、頭痛108例（19.4%）、血小板減少症103例（18.5%）、悪心97例（17.4%）、高ビリルビン血症93例（16.7%）、そう痒症92例（16.5%）、低リン酸血症76例（13.7%）、好中球減少症72例（12.9%）、脱毛症67例（12.1%）等であった。検査値異常の主な副作用は、ALT（GPT）増加148例（26.6%）、AST（GOT）増加76例（13.7%）、血中ビリルビン増加67例（12.1%）、リパーゼ増加58例（10.4%）等であった。（注1：本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照）（60ヵ月時点（2013年9月）の集計）

##### \*\* イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病（成人）

国内第Ⅱ相試験における副作用は、慢性期、移行期、急性期<sup>※</sup>の慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>※</sup>患者34例中34例（100.0%）にみられた。主な副作用は発疹17例（50.0%）、好中球減少症12例（35.3%）、頭痛、悪心各11例（32.4%）、血小板減少症、嘔吐、高ビリルビン血症各10例（29.4%）、白血球減少症、高血糖各9例（26.5%）、貧血、発熱各8例（23.5%）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加10例（29.4%）、リパーゼ増加8例（23.5%）、ALT（GPT）増加、 $\gamma$ -GTP増加各

6例（17.6%）等であった。（注2：本剤の承認された効能又は効果は、【効能又は効果】の項参照）（効能又は効果の一変承認時までの集計）

##### \*\* 慢性期の慢性骨髄性白血病（小児）

国際共同第Ⅱ相試験における副作用は、初発及びイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者58例（日本人9例を含む）中50例（86.2%）にみられた。主な副作用は頭痛16例（27.6%）、高ビリルビン血症、発疹各12例（20.7%）、悪心9例（15.5%）、斑状丘疹状皮膚疹8例（13.8%）、嘔吐7例（12.1%）、脱毛症6例（10.3%）等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加18例（31.0%）、ALT（GPT）増加17例（29.3%）、AST（GOT）増加14例（24.1%）等であった。（用法及び用量の一変承認時までの集計）

##### (1) 重大な副作用

- \*\*1) 骨髄抑制：汎血球減少（0.3%）、好中球減少（14.5%）、白血球減少（8.6%）、血小板減少（20.4%）、貧血（11.1%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施する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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- \*\*2) QT間隔延長（3.1%）：QT間隔延長があらわれることがあるので、心電図検査を実施する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。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照）
- \*\*3) 心筋梗塞（1.1%）、狭心症（1.4%）、心不全（0.3%）：心筋梗塞、狭心症、心不全があらわれることがあるので、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照）
- \*\*4) 末梢動脈閉塞性疾患（0.9%）：閉塞性動脈硬化症、末梢性虚血、四肢動脈血栓症等の末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあり、壊死に至った例が報告されている。観察を十分に行い、間欠性跛行、疼痛、冷感、しびれ等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) 脳梗塞（頻度不明<sup>※</sup>）、一過性脳虚血発作（0.3%）：脳梗塞、一過性脳虚血発作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。
- \*\*6) 高血糖（6.8%）：高血糖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適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 7) 心膜炎（0.2%）：心膜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。
- 8) 出血（頭蓋内出血（頻度不明<sup>※</sup>）、消化管出血（0.2%）、後腹膜出血（頻度不明<sup>※</sup>））：頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血があらわれることがあり、また出血性ショックに至ることがあるので、定期的に血液検査を実施する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。
- 9) 感染症：肺炎（0.5%）、敗血症（0.2%）等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施する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。

\*\*10) 肝炎 (0.2%)、肝機能障害 (4.8%)、黄疸 (0.6%)：  
肝炎、肝機能障害、黄疸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。(用法及び用量に関連する使用上の注意)、「1. 慎重投与」の項参照)

\*\*11) 肺炎 (2.0%)：肺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。(用法及び用量に関連する使用上の注意)、「1. 慎重投与」の項参照)

12) 体液貯留 (胸水 (0.5%)、肺水腫 (頻度不明<sup>※3</sup>)、心嚢液貯留 (0.3%)、うっ血性心不全 (頻度不明<sup>※3</sup>)、心タンポナーデ (0.2%))：胸水、肺水腫、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心タンポナーデ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. 重要な基本的注意」の項参照)

13) 間質性肺疾患 (0.2%)：間質性肺疾患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。

14) 脳浮腫 (頻度不明<sup>※3</sup>)：脳浮腫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。

15) 消化管穿孔 (頻度不明<sup>※3</sup>)：消化管穿孔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。

16) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明<sup>※3</sup>)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

\*\* (2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>※3</sup>	1%以上	0.5%～1%未満	0.5%未満
皮膚	手足症候群、点状出血、皮膚潰瘍	発疹 (41.4%)、そう痒症 (15.6%)、脱毛症 (11.4%)、皮膚乾燥 (9.7%)、紅斑、皮膚炎、湿疹、皮膚色素過剰、多汗症、寝汗、皮膚剥脱、過角化	蕁麻疹、挫傷、皮膚乳頭腫、皮膚疼痛、ざ瘡	斑状出血、光線過敏、水泡、結節性紅斑、皮膚囊腫、皮膚萎縮、脂腺過形成、皮膚肥厚、皮膚変色、顔面腫脹、剥脱性発疹、多形紅斑
精神障害	-	不眠症	不安、うつ病	不快気分、錯乱状態、失見当識
神経系障害	注意力障害、視神経炎	頭痛 (20.8%)、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常、末梢性ニューロパチー	片頭痛、嗜眠、錯感覚、意識消失、失神、振戦	健忘、知覚過敏、異常感覚、下肢静止不能症候群
眼	複視、眼部腫脹、視神経乳頭浮腫、羞明	眼乾燥、結膜炎、眼瞼浮腫、眼そう痒症、眼充血	光視症、結膜出血、眼痛、視力低下、眼窩周囲浮腫	眼瞼炎、眼刺激、網脈絡膜症、強膜充血、結膜充血、オキユラーサーフェス疾患、霧視、視力障害、眼出血
耳・迷路障害	耳鳴	回転性めまい	-	聴覚障害、耳痛

	頻度不明 <sup>※3</sup>	1%以上	0.5%～1%未満	0.5%未満
筋・骨格系	関節腫脹、投与中止に伴う筋骨格系疼痛	筋骨格痛 (17.1%)、関節痛 (8.6%)、筋痙縮 (8.3%)、背部痛	筋骨格硬直、筋力低下	関節炎、側腹部痛
消化器	吐血、重イレウス	悪心 (18.1%)、上腹部痛 (8.8%)、嘔吐 (9.0%)、便秘 (7.9%)、下痢 (7.6%)、腹痛 (5.6%)、消化不良、腹部膨満、鼓腸、腹部不快感、胃腸炎	口内炎、口内乾燥、痔核、胃食道逆流	食道痛、胃潰瘍、裂孔ヘルニア、メラナ、歯肉炎、歯の知覚過敏、口腔内潰瘍形成、潰瘍性食道炎
肝臓	胆汁うっ滞	ビリルビン増加 (29.9%)、ALT (GPT) 増加 (26.4%)、AST (GOT) 増加 (14.5%)、ALP増加、γ-GTP増加	-	肝腫大
呼吸器	胸膜痛、咽喉刺激感、喘鳴	呼吸困難、咳嗽	鼻出血	発声障害、胸膜炎、肺高血圧症、口腔咽喉痛
心臓障害	心雑音	動悸	心房細動、頻脈、冠動脈疾患、徐脈、期外収縮	駆出率減少、心拡大、チアノーゼ、房室ブロック、不整脈
血液	-	リンパ球減少症	発熱性好中球減少症、好酸球増加症	血小板血症、白血球増加症
血管障害	高血圧クリーゼ	高血圧、潮紅	低血圧	血腫、血栓症
腎臓	尿意切迫、尿失禁、腎不全	血中クレアチニン増加	BUN増加	頻尿、排尿困難、着色尿、血尿
生殖器	-	-	女性化乳房、勃起不全	月経過多、乳頭腫脹、乳房硬結、乳房痛
感染症	尿路感染	毛包炎、鼻咽頭炎、ヘルペスウイルス感染	気道感染、気管支炎、カンジダ症	せつ、皮下組織膿瘍、肛門膿瘍、足部白癬
内分泌障害	甲状腺炎	-	-	甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、続発性副甲状腺機能亢進症
代謝障害	脱水、食欲亢進	高コレステロール血症 (5.4%)、糖尿病、食欲不振、高尿酸血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症	-	痛風、低血糖
全身障害	インフルエンザ様疾患	疲労 (10.8%)、無力症 (6.6%)、末梢性浮腫 (5.6%)、発熱、顔面浮腫、けいん怠感、悪寒、胸部不快感、胸痛、疼痛	-	過敏症、熱感、重力性浮腫、限局性浮腫、口腔乳頭腫、冷感

	頻度不明 <sup>23)</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満
臨床検査	高リン酸血症	低リン酸血症(14.8%)、リパーゼ増加(10.5%)、血中アミラーゼ増加(6.2%)、低カリウム血症、低カルシウム血症、体重増加、体重減少	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、血中インスリン増加、血中非抱合ビリルビン増加、CK(CPK)増加、超低比重リポ蛋白(VLDL)増加、高カリウム血症、高カルシウム血症	血中副甲状腺ホルモン増加、トロポニン増加、LDH増加

(注3：初発の慢性期の慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(60ヵ月時点)、イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病を対象とした国内第Ⅱ相試験及び小児の慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第Ⅱ相試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。)

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ラット、ウサギ)において、母動物に毒性を示す用量で胚・胎児毒性(吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外表及び骨格の変異)が認められたとの報告がある。〕
- 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行したとの報告がある。〕

### \*\* 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 8. 過量投与

徴候、症状：好中球減少症、嘔吐、眠気。  
処置：患者を観察し、適切な処置を行うこと。

### 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

### 10. その他の注意

RasH2トランスジェニックマウスを用いた26週間がん原性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約30倍に相当する300mg/kg/日の用量で経口投与したところ、皮膚乳頭腫、皮膚癌が認められたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度推移

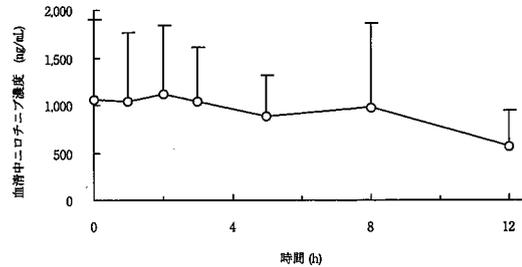
#### (1) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者(8例)にニロチニブ300mgを1日2回(1日用量として600mg)反復経口投与したときの定常状態(投与開始8日目以降)でのCmax及びAUC<sub>0-12</sub>はそれぞれ1,292ng/mL及び11,032ng・h/mLであった。<sup>1)</sup>

### 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者にニロチニブを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	1日用量(mg)	N	Tmax(h)	Cmax(ng/mL)	Cmin(ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
定常状態	600(300×2)	8	2.04(0.0~7.95)	1,292±853	1,056±837	11,032±7,173

Tmaxは中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。



初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者にニロチニブ300mgを1日2回反復経口投与したときの血中ニロチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

#### (2) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない慢性期、移行期、急性期<sup>24)</sup>の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>24)</sup>の日本人患者(42例)にニロチニブ200mgを1日1回<sup>25)</sup>、400mgを1日1回<sup>25)</sup>又は400mgを1日2回(1日用量として800mg)反復経口投与したとき、投与開始6日目には定常状態に到達し、AUCは投与初日のそれぞれ2.1倍、2.0倍及び2.6倍となった。400mgを1日1回<sup>25)</sup>投与したときのCmax及びAUCは、200mgを1日1回<sup>25)</sup>投与したときの2倍であった。また、400mgを1日2回投与したときの定常状態における1日あたりのAUC(AUC<sub>0-12</sub>を2倍したもの)は、400mgを1日1回<sup>25)</sup>投与したときの1.8倍であり、概ね1日用量に比例して増加した。<sup>2,3)</sup>

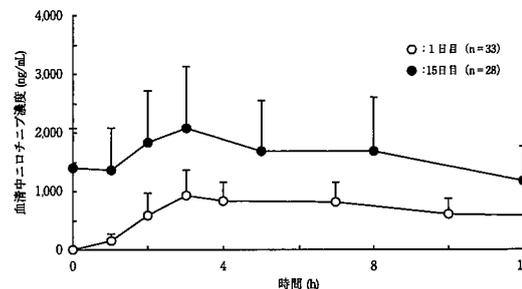
イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期<sup>24)</sup>の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>24)</sup>の日本人患者にニロチニブを1日1回<sup>25)</sup>又は1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

1日用量(mg)	N	Tmax(h)	Cmax(ng/mL)	Cmin <sup>2)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
200(200×1)	4	3.1(3.0~4.0)	491±174	169±96.4	6,410±2,680	-
1日 400(400×1)	4	3.5(1.9~7.0)	818±420	324±164	11,600±5,630	-
800(400×2)	33	3.0(2.0~23.0)	1,070±458	Not measured	-	7,850±2,790
200(200×1)	3	3.0(3.0~7.0)	727±170	322±73.6	11,000±766	-
15日 400(400×1)	4	3.0(2.0~7.1)	1,600±512	575±301	21,200±9,340	-
800(400×2)	28	3.0(1.8~8.0)	2,320±1,070	1,170±588	-	19,000±9,090 <sup>2)</sup>

Tmaxは中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

a) 1日1回投与では投与後24時間の濃度を、1日2回投与では投与後12時間の濃度を示す。

b) N=26



イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期<sup>24)</sup>の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>24)</sup>の日本人患者にニロチニブ400mgを1日2回反復経口投与したときの血中ニロチニブ濃度推移(平均値+標準偏差)

(注4：本剤の承認された効能又は効果は、【効能又は効果】の項参照)  
(注5：本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照)



## 2. 吸収

ニロチニブの絶対バイオアベイラビリティに関するデータは得られていないが、健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブを経口投与したとき、放射能の68.5%が未変化体として糞中に回収されたことから、ニロチニブが消化管では代謝されず、また吸収されたニロチニブは未変化体として消化管に排泄されないと仮定したとき、ヒトにニロチニブを経口投与したときの吸収率は約30%と推定された。<sup>4)</sup> (外国人のデータ)

ニロチニブを通常食摂取30分後及び2時間後に投与したとき、Cmaxは空腹時に比べてそれぞれ1.55倍及び1.33倍に増加し、AUCは1.32倍及び1.19倍に増加した。また、高脂肪食摂取30分後に投与したとき、Cmax及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍に増加した。<sup>5)</sup> (外国人のデータ)

母集団薬物動態解析の結果、胃全摘出及び部分切除を受けた患者では、ニロチニブの吸収(相対バイオアベイラビリティ)がそれぞれ約48%及び22%低下すると推定された。胃を切除していない患者に対する相対バイオアベイラビリティのベイズ推定値(中央値[最小値~最大値])は、胃全摘出を受けた患者(n=14)では53%[27~124%]、部分切除を受けた患者(n=18)では80%[45~193%]であった。<sup>6)</sup> (外国人のデータ)

## 3. 分布

ニロチニブの血漿中蛋白結合率は約98%と高く、また濃度に依存しなかった(*in vitro*)。ニロチニブは血清アルブミン及び $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質に結合し、主結合蛋白は $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質であると考えられた(*in vitro*)。ヒト血液中のニロチニブの血液-血漿中濃度比は0.68であった(*in vitro*)。<sup>7,8)</sup>

## 4. 代謝

健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブ400mgを単回経口投与したとき、血清中のニロチニブ由来放射能の87.5%は未変化体であった。主な代謝経路はメチルイミダゾール環のメチル基の水酸化及び水酸基のカルボン酸への更なる酸化であった。<sup>4)</sup> (外国人のデータ)  
*In vitro*試験の結果から、ニロチニブの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も一部寄与すると考えられた。<sup>9)</sup>

(注6:本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照)

## 5. 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブを経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の90%以上が糞中に排泄され、尿中にはニロチニブ及びその代謝物由来の放射能は検出されなかった。したがって、ニロチニブの主排泄経路は糞中であると考えられた。糞中放射能は主に未変化体由来のものであった(投与量の68.5%)。<sup>4)</sup> (外国人のデータ)

## 6. 肝機能障害患者における薬物動態

ニロチニブの血清中濃度は肝機能障害によりわずかに上昇し、軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害を有する被験者にニロチニブを単回経口投与したときのAUCはそれぞれ健康被験者の1.35倍、1.35倍、1.19倍であった。また、単回投与時の血清中濃度推移データを用いて反復投与時の定常状態におけるニロチニブの濃度推移をシミュレーションした結果、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における定常状態でのニロチニブのCmaxは、健康被験者に比べてそれぞれ1.29倍、1.18倍、1.22倍になると推定された。肝機能障害によるニロチニブの薬物動態への影響は小さいことから、肝機能障害を有する患者における用量調節の必要はないと考えられる。<sup>10)</sup>

(外国人のデータ)

## \*\*7. 小児患者における薬物動態

小児白血病患者にニロチニブを1回230mg/m<sup>2</sup>を50mg単位の用量(最大単回投与量400mg)で投与したとき、定常状態における曝露量は、成人患者に400mgを1日2回投与したときと同程度であった。また、単回投与時、反復投与時のニロチニブの曝露量は、2歳以上12歳未満の小児患者と12歳以上18歳未満の小児患者とで違いはなかった。<sup>11)</sup> (母集団薬物動態解析)

## 【臨床成績】

### \*\*1. 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病(成人)

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者846例(日本人79例を含む)を対象として、国際共同第Ⅲ相試験を実施し、ニロチニブ(300mg 1日2回又は400mg 1日2回<sup>※</sup>)の有効性及び安全性について、イマチニブ400mg 1日1回を対照として比較検討を行った。

(注7:本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照)

#### (1) 分子遺伝学的効果

投与開始12ヵ月時点で分子遺伝学的効果(MMR)が得られた患者の割合は、ニロチニブ300mg 1日2回投与群では44.3%(282例中125例)、イマチニブ400mg 1日1回投与群では22.3%(283例中63例)で、主要評価項目である12ヵ月時点でのMMR率はニロチニブ300mg 1日2回投与群が有意に高かった(p<0.0001)。<sup>1)</sup>

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する分子遺伝学的効果

	ニロチニブ 300mg 1日2回 N=282	イマチニブ 400mg 1日1回 N=283
12ヵ月時点でのMMR 達成率	44.3%(125/282)	22.3%(63/283)
95%信頼区間	38.4~50.3	17.6~27.6

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):ニロチニブ300mg 1日2回投与群18.60ヵ月(0.1~27.9ヵ月)、イマチニブ400mg 1日1回投与群18.09ヵ月(0.03~27.8ヵ月)

MMR:末梢血中のBCR-ABL転写量が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

#### (2) 細胞遺伝学的効果

投与開始12ヵ月時点までに細胞遺伝学的完全寛解(Complete CyR)が得られた患者の割合は、ニロチニブ300mg 1日2回投与群では80.1%(282例中226例)、イマチニブ400mg 1日1回投与群では65.0%(283例中184例)であった。<sup>1)</sup>

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	ニロチニブ 300mg 1日2回 N=282	イマチニブ 400mg 1日1回 N=283
12ヵ月時点までの Complete CyR達成率	80.1%(226/282)	65.0%(184/283)
95%信頼区間	75.0~84.6	59.2~70.6

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):ニロチニブ300mg 1日2回投与群18.60ヵ月(0.1~27.9ヵ月)、イマチニブ400mg 1日1回投与群18.09ヵ月(0.03~27.8ヵ月)

Complete CyR:骨髄中のPh+分裂中期細胞が0%

### \*\*2. イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病(成人)

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない慢性期の慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

#### (1) 細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者16例中15例(93.8%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち11例で完全寛解(Complete CyR)が得られた。<sup>3)</sup>

外国第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者321例中165例(51.4%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち118例(36.8%)で完全寛解(Complete CyR)が得られた。<sup>12)</sup>

イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=16	外国第Ⅱ相試験 N=321
Major CyR(Complete CyR+Partial CyR)	93.8%(15/16)	51.4%(165/321)
95%信頼区間	69.8~99.8	45.8~57.0
Complete CyR	68.8%(11/16)	36.8%(118/321)
Partial CyR	25.0%(4/16)	14.6%(47/321)

初回400mg 1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内410.0日(176~615日)、外国561.0日(1~1,096日)

Major CyR: Complete CyRとPartial CyR両方を含む。

Complete CyR(Ph+分裂中期細胞0%)、Partial CyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

**(2) 血液学的効果**

国内第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者16例中、評価対象の6例全員に血液学的完全寛解 (CHR) が得られた。<sup>3)</sup>

外国第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者321例中、評価対象は207例であった。207例中145例 (70.0%) で血液学的完全寛解 (CHR) が得られた。<sup>12)</sup>

**イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果**

	国内第Ⅱ相試験 (N=16) 評価対象 (N=6)	外国第Ⅱ相試験 (N=321) 評価対象 (N=207)
血液学的完全寛解 (CHR)	100.0% (6/6)	70.0% (145/207)
95%信頼区間	54.1~100.0	63.3~76.2

初回400mg 1日2回経口投与  
 曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値~最大値) : 国内410.0日 (176~615日)、外国561.0日 (1~1,096日)  
 CHR (Complete hematologic response) :  
 白血球 $<10 \times 10^9/L$ 、血小板 $<450 \times 10^9/L$ 、血中の骨髄球+後骨髄球 $<5\%$ 、血中の芽球0及び前骨髄球0、好塩基球 $<5\%$ 、髄外所見なし

**\*\* 3. イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病 (成人)**

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない移行期の慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

**(1) 細胞遺伝学的効果**

国内第Ⅱ相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者7例中1例 (14.3%) で細胞遺伝学的効果 (Major CyR) が得られた。この1例は完全寛解 (Complete CyR) であった。<sup>3)</sup>

外国第Ⅱ相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者137例中41例 (29.9%) で細胞遺伝学的効果 (Major CyR) が得られた。うち、27例 (19.7%) で完全寛解 (Complete CyR) が得られた。<sup>12)</sup>

**イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果**

	国内第Ⅱ相試験 N=7	外国第Ⅱ相試験 N=137
Major CyR (Complete CyR+Partial CyR)	14.3% (1/7)	29.9% (41/137)
95%信頼区間	-	22.4~38.3
Complete CyR	14.3% (1/7)	19.7% (27/137)
Partial CyR	0% (0/7)	10.2% (14/137)

初回400mg 1日2回経口投与  
 曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値~最大値) : 国内84.0日 (56~338日)、外国264.0日 (2~1,160日)  
 Major CyR : Complete CyRとPartial CyR両方を含む。  
 Complete CyR (Ph+分裂中期細胞0%)、Partial CyR (Ph+分裂中期細胞1%~35%)

**(2) 血液学的効果**

国内第Ⅱ相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者7例中5例 (71.4%) に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解 (CHR) が1例、Marrow response/白血病の証拠なし (Marrow response/NEL) が3例、慢性期への回復 (RTC) が1例であった。<sup>3)</sup>

外国第Ⅱ相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者137例中69例 (50.4%) に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解 (CHR) が41例 (29.9%)、Marrow response/白血病の証拠なし (Marrow response/NEL) が13例 (9.5%)、慢性期への回復 (RTC) が15例 (10.9%) であった。<sup>12)</sup>

**イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果**

	国内第Ⅱ相試験 N=7	外国第Ⅱ相試験 N=137
血液学的効果	71.4% (5/7)	50.4% (69/137)
95%信頼区間	-	41.7~59.0
血液学的完全寛解 (CHR)	14.3% (1/7)	29.9% (41/137)
Marrow response/白血病の証拠なし (NEL)	42.9% (3/7)	9.5% (13/137)
慢性期への回復 (RTC)	14.3% (1/7)	10.9% (15/137)

初回400mg 1日2回経口投与  
 曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値~最大値) : 国内84.0日 (56~338日)、外国264.0日 (2~1,160日)  
 CHR (Complete hematologic response) :  
 好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $<5\%$ 、好塩基球 $<5\%$ 、髄外所見なし  
 Marrow response/NEL (No evidence of leukemia) :  
 CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$ と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$  (血小板輸血も出血の証拠もなし)

RTC (Return to chronic phase) :

骨髄中及び末梢血中の芽球 $<15\%$ 、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球 $<30\%$ 、末梢血中の好塩基球 $<20\%$ 、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし

**\*\* 4. 慢性期の慢性骨髄性白血病 (小児)**

国際共同第Ⅱ相試験で初発もしくはイマチニブ又はダサチニブに抵抗性又は不耐容の患者58例 (日本人9例を含む) にニロチニブ230mg/m<sup>2</sup>を1日2回投与した。

**(1) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病 (小児)**

**1) 分子遺伝学的効果**

主要評価項目であるサイクル12時点までに少なくとも1回MMRが得られた患者の割合は、64.0% (25例中16例) であった。<sup>13)</sup>

**初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者 (小児) に対する分子遺伝学的効果**

N=25	
サイクル12時点までに少なくとも1回のMMR達成率	64.0% (16/25)
95%信頼区間	42.5~82.0

1サイクル : 28日間  
 曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値~最大値) : 14.6ヵ月 (1.4~27.6ヵ月)  
 MMR : BCR-ABL1転写量がベースライン標準値から3log以上減少又は末梢血中のBCR-ABL転写量が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

**2) 細胞遺伝学的効果**

主要評価項目であるサイクル12時点で細胞遺伝学的完全寛解 (Complete CyR) が得られた患者の割合は、64.0% (25例中16例) であった。<sup>13)</sup>

**初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者 (小児) に対する細胞遺伝学的効果**

N=25	
サイクル12時点でのComplete CyR達成率	64.0% (16/25)
95%信頼区間	42.5~82.0

1サイクル : 28日間  
 曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値~最大値) : 14.6ヵ月 (1.4~27.6ヵ月)  
 Complete CyR : 骨髄中のPh+分裂中期細胞が0%

**(2) イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病 (小児)**

**分子遺伝学的効果**

MMRが得られた患者の割合は、主要評価項目であるサイクル6時点で39.4% (33例中13例) であった。<sup>13)</sup>

**イマチニブ又はダサチニブ抵抗性又は不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病患者 (小児) に対する分子遺伝学的効果**

N=33	
サイクル6時点でのMMR達成率	39.4% (13/33)
95%信頼区間	22.9~57.9

1サイクル : 28日間  
 曝露期間 (休薬期間を含む) の中央値 (最小値~最大値) : 15.6ヵ月 (0.7~30.9ヵ月)  
 MMR : BCR-ABL1転写量がベースライン標準値から3log以上減少又は末梢血中のBCR-ABL転写量が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

**【薬効薬理】**

**1. 抗腫瘍作用**

**(1) Bcr-Ablを発現した白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用**

*In vitro*細胞培養系において、ニロチニブはヒト白血病細胞株及びBCR-ABL遺伝子を導入し、発現させたマウス骨髄系細胞株の細胞増殖を抑制した。<sup>14)</sup> また、イマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を発現させたマウスBa/F3細胞株33種のうち、32種の細胞増殖を抑制した。<sup>15)</sup>

**(2) Bcr-Abl依存的な白血病動物モデルに対する作用**

ニロチニブは、BCR-ABL遺伝子導入細胞を静脈内移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。<sup>16)</sup>

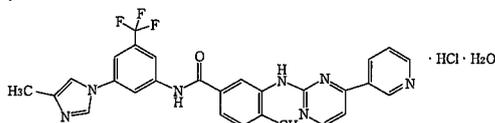
**2. 作用機序**

ニロチニブは、アデノシン三リン酸 (ATP) と競合的に拮抗し<sup>17)</sup>、Bcr-Ablチロシンキナーゼを阻害することによって、Bcr-Abl発現細胞に細胞死を誘導する。<sup>18)</sup> ニロチニブは、Bcr-Ablだけでなく、幹細胞因子(SCF)受容体のc-kit及び血小板由来成長因子 (PDGF) 受容

体チロシンキナーゼを阻害するが、イマチニブよりも Bcr-Abl に対し選択的に作用する。<sup>14,19)</sup> また、ニロチニブは疎水性相互作用によってイマチニブ抵抗性 Bcr-Abl 変異体にも結合することが可能であり<sup>19)</sup>、多くのイマチニブ抵抗性 Bcr-Abl 変異体も阻害する。<sup>15)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ニロチニブ塩酸塩水和物

(Nilotinib Hydrochloride Hydrate)

化学名：4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino] benzamide monohydrochloride monohydrate

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O · HCl · H<sub>2</sub>O

分子量：583.99

性状：白色～帯黄白色又は帯緑黄白色の粉末である。メタノール又はエタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

分配係数：0.08 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)

### 【取扱い上の注意】

高温・高湿を避けて保存すること。

### \*\*【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### \*【包装】

タシグナカプセル50mg	20カプセル (PTP)
タシグナカプセル150mg	20カプセル (PTP)
	120カプセル (PTP)
タシグナカプセル200mg	20カプセル (PTP)
	120カプセル (PTP)

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：初発の慢性期CML患者に対する国際共同第Ⅲ相試験 [TASU00018]
- 2) 社内資料：白血病患者に対する国内第Ⅰ相試験 [TASU00001]
- 3) Tojo, A. et al. : Int. J. Hematol. 89(5), 679, 2009 [TASJ00005]
- 4) 社内資料：外国人における吸収、代謝、排泄試験 [TASU00005]
- 5) Tanaka, C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 87(2), 197, 2010 [TASM00550]
- 6) 社内資料：GIST患者における母集団薬物動態解析 [TASU00017]
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合 [TASU00007]
- 8) 社内資料：血球移行率 [TASU00008]
- 9) 社内資料：代謝酵素の同定 [TASU00009]
- 10) Yin, O. Q. P. et al. : Clin. Ther. 31(Pt2), 2459, 2009 [TASM00551]
- \*\* 11) 社内資料：小児の白血病患者における薬物動態 [20170889]
- 12) 社内資料：イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期CML患者に対する外国第Ⅱ相試験 [TASU00022]
- \*\* 13) 社内資料：小児のCML患者に対する国際共同第Ⅱ相試験 [20170887]
- 14) 社内資料：細胞株を用いた測定系による選択的阻害作用 [TASU00011]
- 15) 社内資料：Bcr-Abl変異体に対する自己リン酸化阻害、細胞増殖阻害 [TASU00012]

- 16) 社内資料：BCR-ABL遺伝子導入細胞を静脈内移植したマウスに対する抗腫瘍効果 [TASU00013]
- 17) 社内資料：Ablキナーゼに対する阻害様式 [TASU00014]
- 18) Fiskus, W. et al. : Blood 108(2), 645, 2006 [TASM00057]
- 19) Manley, P. W. et al. : Biochim. Biophys. Acta 1754(1-2), 3, 2005 [TASS00001]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30  
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(23)

製造販売

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

7417853 D00000

