

薬事・食品衛生審議会
医薬品部会
第1次部会

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品タウリン散98 %「大正」の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品フェインジェクト静注500 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品エボカルセトを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題4 医薬品ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題5 医薬品sutimlimabを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題6 医薬品ラニビズマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ゴナールエフ皮下注用75、同皮下注用150、同皮下注ペン300、同皮下注ペン450及び同皮下注ペン900の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品イムラン錠50 mg及びアザニン錠50 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
(ルナベル配合錠ULD)
(プリディオン静注200 mg及び同静注500 mg)
(ネスブ注射液10 µgプラシリンジ、同注射液15 µgプラシリンジ、同注射液20 µgプラシリンジ、同注射液30 µgプラシリンジ、同注射液40 µgプラシリンジ、同注射液60 µgプラシリンジ、同注射液120 µgプラシリンジ、同注射液180 µgプラシリンジ及び同注射液5 µgプラシリンジ)

4. その他

5. 閉 会

平成31年1月31日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	タウリン散98%「大正」	大正製薬(株)	製 販	一 変	タウリン	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目、希少疾病用医薬品	10年	原体:非該当 製剤:非該当
2	審議	フェインジェクト静注500mg	ゼリア新薬工業(株)	製 販	承 認	カルボキシマルトース第二鉄	鉄欠乏性貧血を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:非該当 製剤:非該当
3	報告	ゴナールエフ皮下注用75 同 皮下注用150 同 皮下注ペン300 同 皮下注ペン450 同 皮下注ペン900	メルクセローノ(株)	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	ホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)	低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導を効能・効果とする用法の変更、及び生殖補助医療における調節卵巣刺激の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	公知申請	なし	原体:非該当 製剤:非該当
4	報告	①イムラン錠50mg ②アザニン錠50mg	①アスペンジャバン(株) ②田辺三菱製薬(株)	製 販 製 販	一 変 一 変	アザチオプリン	自己免疫性肝炎の効能・効果を追加とする新効能医薬品	未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目、事前評価済公知申請	なし	原体:非該当 製剤:非該当

申請者	販売名	新規／一部変更										
大正製薬（株）	タウリン散 98%「大正」	一部変更										
一般名	タウリン											
効能・効果	○高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善 ○うっ血性心不全 ○ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制 (下線部追加)											
用法・用量	○高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善、うっ血性心不全 タウリンとして、成人1回1gを1日3回食後に経口投与する。なお、うっ血性心不全に用いる場合、本剤は強心利尿剤で十分な効果が認められないときに、それと併用すること。 ○ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制 タウリンとして、下表の1回量を1日3回食後に経口投与する。 <table><tr><th>体重</th><th>1回量</th></tr><tr><td>15 kg 未満</td><td>1 g</td></tr><tr><td>15 kg 以上 25 kg 未満</td><td>2 g</td></tr><tr><td>25 kg 以上 40 kg 未満</td><td>3 g</td></tr><tr><td>40 kg 以上</td><td>4 g</td></tr></table> (下線部追加)		体重	1回量	15 kg 未満	1 g	15 kg 以上 25 kg 未満	2 g	25 kg 以上 40 kg 未満	3 g	40 kg 以上	4 g
体重	1回量											
15 kg 未満	1 g											
15 kg 以上 25 kg 未満	2 g											
25 kg 以上 40 kg 未満	3 g											
40 kg 以上	4 g											
申請区分	1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品											
再審査期間	10 年											
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 4 月 16 日）											
承認条件	RMP、市販直後調査											
その他	希少疾病用医薬品（平成 30 年 3 月 20 日付け薬食審査発 0320 第 1 号） 未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目											

概要
【対象疾患】 ・ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（以下、「MELAS」）はミトコンドリアの遺伝的異常による機能低下により発症するミトコンドリア病の病型の一つであり、痙攣、意識障害、片麻痺、視野又は視力障害、頭痛、嘔吐等の脳卒中様発作症状が認められ、反復する脳卒中様発作後遺症により機能障害が進行し、予後が悪化する。 ・ミトコンドリア病に関連した効能・効果を有する薬剤はない。

・本邦では、ミトコンドリア病は指定難病で、平成 26 年度にミトコンドリア病に対し特定疾患医療受給者証の交付を受けた件数は 1439 件であり、2001 年の調査において、MELAS 患者はミトコンドリア病患者のうち 31.4%であったとの報告がある。また、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患実用化研究事業「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発」によると、本邦における MELAS 患者数は 291 名であった。

【開発の経緯】

・タウリンは、ほとんどすべての組織に存在する生体内物質であり、本邦では 1987 年 5 月に「高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善」及び「うっ血性心不全」の効能・効果で承認されている。

【作用機序・特徴】

・正常なミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)}は、転写後にアンチコドン 1 文字目のウラシルにタウリン修飾が生じる。ミトコンドリア DNA の tRNA^{Leu(UUR)}遺伝子領域うち A3243 はミトコンドリア tRNA と MTO1（ミトコンドリア tRNA にタウリンを付加する酵素）の結合に重要であること、A3243G、T3271C、G3244A、T3258C 及び T3291C 変異を有する場合には当該タウリン修飾が生じなくなること、ウラシルのタウリン修飾は翻訳に必要であり、当該修飾が生じないとミトコンドリアタンパクの合成が障害されることから、ミトコンドリアタンパクの翻訳障害が MELAS の基本病態と考えられる。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

・なし

【海外の開発状況】

・なし

申請者	販売名	新規／一部変更
ゼリア新薬工業 (株)	フェインジェクト静注 500 mg	新規
一般名	カルボキシマルトース第二鉄	
効能・効果	鉄欠乏性貧血	
用法・用量	通常、成人に鉄として1回あたり 500 mg を週 1 回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として 1,500 mg とする。	
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 3 月 29 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	なし	

概 要

【対象疾患】

- ・ 鉄欠乏性貧血は、女性の性器出血や消化管出血等により鉄が欠乏し、ヘモグロビン産生が低下することで生じる貧血である。動悸、息切れ、易疲労感等の貧血としての症状の他に、鉄欠乏による匙状爪や舌乳頭萎縮等を認める。
- ・ 鉄剤のうち静注鉄剤は、消化器疾患や副作用により経口鉄剤が服用できない場合、多量の出血等により鉄の損失が多く経口鉄剤では補充が不足する場合等、経口鉄剤の投与が困難又は不適当な場合に選択される。

【開発の経緯・作用機序・特徴】

- ・ 本剤は、カルボキシマルトース第二鉄を有効成分とする静注鉄剤である。1回あたりの投与鉄量が 500 mg であり、必要な鉄量を比較的少ない投与回数で投与することが可能である。
- ・ 本剤投与により鉄を補充することで血中ヘモグロビン値が上昇し、鉄欠乏性貧血に対して効果を発揮する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

静注鉄剤

- ・ フェジン静注（含糖酸化鉄）

経口鉄剤（投与経路は異なるが、同一の作用機序、同一の効能・効果を有する）

- ・ フェロミア錠・顆粒（クエン酸第一鉄ナトリウム）
- ・ フェルムカプセル（フマル酸第一鉄）
- ・ フェロ・グラデュメット錠（乾燥硫酸鉄）

【海外の開発状況】

- ・ 2007 年 7 月に英国で承認され、2018 年 8 月現在、米国及び欧州を含む 70 カ国以上において、鉄欠乏性貧血又は鉄欠乏症を適応として承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
メルクセローノ (株)	ゴナールエフ皮下注用 75、同皮下注用 150、同皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900	一部変更
一般名	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	
効能・効果	生殖補助医療における調節卵巣刺激 視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導 (下線部追加)	
用法・用量	<u>調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として通常 150 又は 225 IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発するために hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与する。</u> 排卵誘発には、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与し排卵を誘起する。 精子形成の誘導には、本剤は hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用投与する。hCG 製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあり、かつ無精子であることを確認した後に、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として 1 回 150 IU を 1 週 3 回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を 1 回に最大 300 IU、1 週 3 回を限度として適宜増量する。 (下線部追加、取消線部削除)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	なし	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 3 月 29 日)	
承認条件	なし	
その他	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号) (以下、「104 号通知」) に基づく公知申請	

【対象疾患】

- ・ 生殖補助医療（以下、「ART」）における調節卵巣刺激（以下、「COS」）を受ける女性
2014 年度の新鮮胚（卵）を用いた治療成績の治療周期総数は 236,516 周期と報告されており（日本産科婦人科学会 平成 27 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告（体外受精・胚移植等の臨床実施成績））、その大部分で COS にゴナドトロピン製剤が使用されていると考えられる。
- ・ 不妊のために精子形成誘導を受ける低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症（以下、「MHH」）患者
平成 26 年度の男性不妊の新規患者の総数は 7253 名であり、そのうち約 1% の 70 名が MHH であったことが報告されている（厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業「我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書）。

【開発の経緯】

- ・ 本邦において、ゴナールエフ皮下注用/皮下注ペン（以下、「本剤」）は、2006 年 1 月に「MHH における精子形成の誘導」の効能・効果で承認され、2009 年 7 月に「視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」の効能・効果が追加されている。
- ・ 申請者は、本剤の「ART における COS」の効能追加及び「MHH における精子形成の誘導」の用法変更について、欧米の承認状況、海外で実施された臨床試験の成績並びに国内外のガイドライン、成書及び公表文献等に基づき検討した結果、いずれも医学薬学上公知であると判断し、今般、104 号通知に基づき、新たな臨床試験を実施することなく、これらの変更のための承認事項一部変更承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・ 本剤は、遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン（r-hFSH）製剤である。卵巣刺激ホルモン（以下、「FSH」）は生殖機能を制御するホルモンの 1 つであり、雌性では卵巣の発育を刺激し、雄性では精子形成を促進する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

FSH 製剤、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）製剤

- ・ フォリスチム注（フォリトロピン ベータ（遺伝子組換え））^a
- ・ ゴナピュール注用（精製 hMG（ヒト尿由来））、HMG 注射用「フェリング」、HMG 注テイズー、HMG 筋注用「F」（hMG（ヒト尿由来））^b

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）製剤

- ・ ゴナトロピン注用（hCG（ヒト尿由来））^c

a：ART における COS に係る効能・効果で承認を有する

b：本邦では ART における COS に係る効能・効果で承認を有しない

c：MHH における精子形成誘導の効能・効果で承認を有する

【海外の開発状況】

- ・ 2018 年 11 月現在、本剤は 121 の国又は地域で承認を取得しており、承認内容に関する情報がある 110 の国又は地域のうち、ART における COS の効能・効果では日本を除く 109 の国又は地域で、MHH における精子形成の誘導の効能・効果では 97 の国又は地域で承認を取得している。

申請者	販売名	新規／一部変更
①アスペンジャ パン (株) ②田辺三菱製薬 (株)	①イムラン錠 50 mg、②アザニン錠 50 mg	一部変更
一般名	アザチオプリン	
効能・効果	- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 - ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持 - 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 - 自己免疫性肝炎 （下線部追加、破線部変更）	
用法・用量	- 移植の場合 通常、成人及び小児において、下記量を 1 日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。 (1) 腎移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5～1 mg/kg 相当量 (2) 肝、心及び肺移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2～3 mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量 - ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合 通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。 - 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合 通常、成人及び小児には、1 日量として 1～2 mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが 1 日量として 3 mg/kg を超えないこと。 - 自己免疫性肝炎の場合 通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1～2 mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100 mg）を経口投与する。 （下線部追加、破線部変更）	

申請区分	1- (4) 新効能医薬品
再審査期間	なし
審査等経過	・承認申請（平成30年8月24日）
承認条件	なし
その他	・未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目 ・事前評価済公知申請（平成30年7月27日開催医薬品第一部会において事前評価済）

概 要
【対象疾患】 ・自己免疫性肝炎の標準療法としてステロイド療法があるものの、ステロイド抵抗性や再燃を繰り返すなどステロイド離脱が困難な場合は治療に難渋する。 ・2005年に行われた全国疫学調査の報告に基づく、自己免疫性肝炎の患者数は約1万人と推定される。
【開発の経緯】 ・一般社団法人 日本肝臓学会より、本薬の自己免疫性肝炎の効能追加に関する開発要望が提出され、「第26回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され開発要請がなされた。その後、検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：アザチオプリン 自己免疫性肝炎」が取りまとめられた。当該報告書に基づき、平成30年7月27日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、「自己免疫性肝炎」に対する効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。
【作用機序・特徴】 ・アザチオプリンは、生体内で6-メルカプトプリンに変換され核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用を示す。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 ・自己免疫性肝炎を効能・効果とする薬剤：なし
【海外の開発状況】 ・欧州等（英、独、仏、豪）で自己免疫性肝炎を効能・効果として、ステロイドとの併用療法及び単独療法が承認されている。 ・米国では自己免疫性肝炎に対して承認はされていないが、米国肝臓学会（American Association for the Study of Liver Diseases、以下、「AASLD」）のガイドライン「AASLD practice guidelines」において、自己免疫性肝炎に対する治療法として、アザチオプリンとステロイドとの併用療法が記載されている。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	エボカルセト
申 請 者	協和発酵キリン株式会社
予定される効能・効果	副甲状腺癌における高カルシウム血症、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症における高カルシウム血症
疾 病 の 概 要	原発性副甲状腺機能亢進症（以下、「PHPT」）は、副甲状腺に発生する腫瘍等から副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）が過剰分泌され、高カルシウム血症、骨病変、腎結石等の種々の異常を生じる疾患であり、その原因疾患には腺腫、過形成、副甲状腺癌が知られている。副甲状腺癌を含む PHPT の治療の第一選択は副甲状腺摘出術（以下、「PTx」）である。しかしながら、合併症等により PTx が施行不能な PHPT、PTx 施行後に再発した PHPT、副甲状腺癌では高カルシウム血症のコントロールが不良となる場合がある。欧米では PHPT 患者は健康成人に比べて死亡率が高く、その主な要因は心血管イベントであるとされている。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	副甲状腺癌は 100 万人に 1 人以下の割合で発生すると報告されている。甲状腺外科学会（現 日本甲状腺外科学会）が 1990～2000 年に実施したアンケート調査において集計された PHPT 患者数は 3,152 例であったと報告されており、PTx 不能又は術後再発の PHPT の患者数は当該報告例数を超えないと考えられる。 以上より、5 万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	PHPT における高カルシウム血症の治療薬として、カルシウム受容体作動薬であるシナカルセト塩酸塩が承認されているが、嘔気、嘔吐等の上部消化管障害の有害事象により、高用量の服用が困難である患者が存在することが報告されている。
開 発 の 可 能 性	現在、国内第 III 相試験が実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
申 請 者	一般社団法人日本血液製剤機構
予定される効能・効果	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
疾 病 の 概 要	末期腎不全患者の中には、輸血、妊娠、過去の移植等によって他人の抗原に感作され、ドナーに対する抗体を獲得している（以下、「抗ドナー抗体陽性」）患者が存在する。このような抗ドナー抗体陽性患者に対し、抗ドナー抗体価を低下（以下、「脱感作」）することなく腎移植を行うと、移植後に急性拒絶反応を起こし、移植腎喪失となる確率が高いことが知られており、抗ドナー抗体陽性患者においては、腎移植前に脱感作することが重要になっている。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ 日本移植学会が実施した脱感作療法に関する態調査によると、2014～2016年の3年間に腎移植を施行した全国157施設のうち回答が得られた141施設において、脱感作療法を施行したのは640例であった。 以上より、5万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ 本邦において抗ドナー抗体の腎移植前脱感作を適応に持つ医薬品は承認されておらず、保険診療下で二重濾過血漿交換療法のみが実施可能である。 ・ 本剤は抗ドナー抗体陽性患者の抗ドナー抗体産生を抑制する作用があることが報告されている。また、「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018」（日本移植学会）において、腎移植前の脱感作療法として、ヒト免疫グロブリン製剤は単独又は血漿交換等と併用で用いることが推奨されている。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 国内第II/III相試験及び日本移植学会において腎移植前の脱感作療法に係る実態調査が実施された。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	sutimlimab
申 請 者	バイオベラティブ・ジャパン株式会社
予定される効能・効果	寒冷凝集素症患者における溶血抑制
疾 病 の 概 要	寒冷凝集素症（以下、「CAD」）は、自己免疫性溶血性貧血（以下、「AIHA」）の一つである。CAD では、赤血球表面上での抗原抗体反応の結果、赤血球が傷害を受け、赤血球の寿命が著しく短縮（溶血）し、貧血を来す病態であり、AIHA は日本において指定難病に指定されている。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ 厚生労働省の調査において、本邦の溶血性貧血の患者数は 2,600 人と推定され、そのうち CAD は 4%であったことから、本邦における CAD の患者数は約 100 人と推定される。 ・ 日本血液学会の 2016 年血液疾患症例登録集計解析結果によれば、2016 年 1 月 1 日～2016 年 12 月 31 日に新たに診断された特発性 CAD 患者は 64 名、続発性 CAD 患者は 14 例であった。 以上より、5万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ 現在、本邦において CAD に対する適応を有する医薬品は承認されておらず、対症療法として赤血球輸血が行われているが、効果は一時的となっている。本剤は、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、古典的補体活性化経路の特異的セリンプロテアーゼと結合することにより、古典的補体の活性を阻害する。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 現在、国際共同第 III 相試験が実施中である。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	ノバルティスファーマ株式会社
予定される効能・効果	未熟児網膜症
疾 病 の 概 要	未熟児網膜症（ROP）は、未熟性に起因した発達途上の網膜血管が血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の過剰産生により異常に増殖する疾患である。ROP を発症しても重症化せず自然寛解するケースが多いが、異常な新生血管及び線維化が進展し、網膜剥離等を経て重篤な視力低下又は失明に至る場合もある。小児における失明の原因に占める ROP の割合は 1990 年までは 10%程度であったものの、周産期医療の進歩により、在胎週数が短く出生体重が極端に低い新生児でも生存が可能となったことに伴い、近年では失明の原因に占める ROP の割合が 40%以上まで上昇し、小児における失明の最大の原因となっている。 ROP の病期は Stage 1 から Stage 5 までの 5 段階に分類され、Stage 1 から Stage 3 の場合は、レーザー光凝固療法が一般に用いられ、Stage 4 以降では網膜剥離に進行するために外科的手術の適応となる。
○希少疾病用医薬品の指定条件 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。	
対 象 患 者 数	・ 本邦における未熟児網膜症（ROP）の患者数は平成 8 年から平成 26 年までの政府統計による患者調査によると、年間 1～2 千人で推移している。また、ラニビズマブが投与される時期は、主に修正在胎 32 週～44 週に限定され、1 年を超える継続的な投与は必要ない。 以上より、5万人未満の要件を満たす。
医 療 上 の 必 要 性	・ レーザー光凝固療法では十分な有効性が得られない患者は存在し、また、レーザー光凝固療法では網膜周辺部を破壊するため、視野障害や近視等を合併する可能性がある。本剤の硝子体内投与はレーザー光凝固療法より、患者の身体的負担が少なく、強度近視の発現が少ない等、治療上のメリットが多いと考えられる。 ・ なお、現時点においても、ROP に係る効能・効果で承認された医薬品はない。 以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	・ 国際共同第Ⅲ相試験が実施された。 以上より、開発の可能性は高いと考えられる。

平成31年1月31日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	ルナベル配合錠ULD	ノーベルファーマ株式会社	ノルエチステロン／エチニルエストラジオール	月経困難症	平成25年6月28日	4年	カテゴリー1	—
2	ブリディオン 静注200mg 同 静注500mg	MSD株式会社	スガマデクスナトリウム	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復	平成22年1月20日	8年	カテゴリー1	—
3	①ネスブ注射液10μgブラシリンジ 同 注射液15μgブラシリンジ 同 注射液20μgブラシリンジ 同 注射液30μgブラシリンジ 同 注射液40μgブラシリンジ 同 注射液60μgブラシリンジ 同 注射液120μgブラシリンジ 同 注射液180μgブラシリンジ ②ネスブ注射液5μgブラシリンジ	協和発酵キリン株式会社	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	腎性貧血	①平成25年9月13日（小児の腎性貧血） ②平成25年9月20日（5μg剤形追加）	① 4年 ② 4年	カテゴリー1	—

(新聞発表用)

1	販売名	① ギナールエフ皮下注用 75 及び同皮下注用 150 ② ギナールエフ皮下注ペン 300、同皮下注ペン 450 及び同皮下注ペン 900
2	一般名	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
3	申請者名	メルクセローノ株式会社
4	成分・含量	① 1 バイアル中、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) を 6 µg 又は 12 µg 含有 ② 1 製剤中、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) を 22.23 µg、33.34 µg、又は 66.69 µg 含有
5	用法・用量	効能・効果① <u>調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として通常 150 又は 225 IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発するために hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与する。</u> 効能・効果② 排卵誘発には、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として通常 1 回 75 IU を連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与し排卵を誘起する。 効能・効果③ 精子形成の誘導には、本剤は hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用投与する。 <u>hCG 製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあること及び無精子であることを確認した後に、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として 1 回 150 IU を 1 週 3 回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を 1 回に最大 300 IU、1 週 3 回を限度として適宜増量する。</u> (下線部は今回追加、取消線部は今回削除)
6	効能・効果	① <u>生殖補助医療における調節卵巣刺激</u> ② 視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発 ③ 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導 (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンであり、今回調節卵巣刺激に関する効能追加及び精子形成の誘導に関する用法・用量の変更について申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付。

※※2019年2月改訂(第10版)

※2013年10月改訂(第9版)

遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン(FSH)製剤

日本標準商品分類番号 872413

生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

ゴナールエフ®皮下注用75

Gonalef® 75

承認番号	21800AMY10002000
薬価収載	2006年4月
販売開始	2006年5月
国際誕生	1995年10月
効能追加	2019年2月
再審査	2018年3月(最新)

貯 法: 室温、遮光保存

使用期限: 3年: 外箱等に表示

(注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【警告】

血栓塞栓症を伴う重篤な卵巣過刺激症候群があらわれることがあるので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2. FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者
3. 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者〔症状を悪化させることがある。〕
4. エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
5. アンドロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、前立腺癌)及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
6. 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者〔症状の悪化のおそれがある。〕
7. 診断の確定していない不正出血のある患者〔悪性腫瘍の疑いがある。〕
8. 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者〔症状を悪化させることがある。〕
9. 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

	成分名	含 量
有効成分	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	6 µg
添 加 物	精製白糖	30mg
	ポリソルベート20	0.05mg
	L-メチオニン	0.1mg
	リン酸ナトリウム塩	1.56mg
	リン酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射剤 白色の凍結乾燥した塊又は粉末	
pH	6.5~7.5	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	0.32~0.44	
添付溶解液	日局注射用水	1 mL

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。また、セルバンクにウシ胎児血清を使用している。

※※【効能又は効果】

生殖補助医療における調節卵巣刺激

視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

※※【用法及び用量】

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)として通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発するためにhCG(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン)製剤を投与する。

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

年齢、基礎FSH濃度等の患者特性により反応性は異なるので、本剤の初期投与量はこれらの因子を考慮して決定(減量又は増量)すること。超音波検査及び血清中エストロジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。用量調節を行う場合は、患者の反応に応じて投与開始5日後から開始し、3日間以上の間隔をあけて行い、増量幅は150IU以下とすること。また、超音波検査及び血清中エストロジオール濃度測定によって卵巣過刺激症候群の兆候がないことを確認し、卵巣過刺激症候群の兆候が認められた場合は、治療の中止等の適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)として通常1回75IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン)製剤を投与し排卵を誘起する。

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

卵巣過刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5IUずつ増量した。(臨床成績参照)

精子形成の誘導には、本剤はhCG(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン)製剤と併用投与する。

ホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)として1回150IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300IU、1週3回を限度として適宜増量する。

【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)
 - 1) 子宮筋腫のある患者〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。〕
 - 2) 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - 3) 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため。〕
 - 4) 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕

- 5) 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 6) 前立腺肥大のある患者〔前立腺肥大が増大するおそれがある。〕

※2. 重要な基本的注意

・女性に使用する場合

- 1) 本剤は不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- 2) 患者の選択
本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

本剤を排卵誘発に使用する場合には、クロミフェン療法が奏効しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤投与により消退出血の認められる第1度無月経、無排卵周期症（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。

3) 卵巣過剰刺激

卵胞発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。次の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG製剤の投与を控えるとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。

- ① 患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐）
- ② 急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）
- ③ 卵巣腫大の有無（内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等）

卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合は、治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行うこと。

4) 血栓塞栓症

本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。

5) 流産

卵胞発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。

6) 子宮外妊娠

卵管疾患の既往のある女性では、不妊治療の有無にかかわらず子宮外妊娠のリスクが高くなる。また、体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では、子宮外妊娠の可能性が高くなる。

7) 多胎妊娠

卵胞発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生し

やすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること。多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例（3.1%）、三胎が42例（0.1%）、四胎が3例（0.04%）であった¹⁾。

8) 生殖器官の腫瘍

卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{2),3)}。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている^{4),5)}。

9) 先天異常

生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受孕後に比べわずかに高いとの報告がある⁶⁾⁻⁹⁾。

・男性に使用する場合

- 1) 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるため、患者を選択する際には次の点に注意すること。

(1) 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。

(2) CTまたはMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。（「禁忌」の項参照）

- 2) 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。

- 3) 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的にCTまたはMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。

- 4) hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

・在宅自己注射

在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

- 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

- 3) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

- 4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

3. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

※※4. 副作用

＜視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発＞

第1度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、313例中123例に副作用が認められた。主な副作用は腹部膨満30例（9.6%）、卵巣過剰刺激症候群22例（7.0%）、下腹

部痛20例（6.4%）、腹水14例（4.5%）、悪心8例（2.6%）、
卵巣腫大8例（2.6%）、腹痛7例（2.2%）及び乳房不快
感7例（2.2%）であった。（効能追加時）

＜低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子 形成の誘導＞

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とし
た国内の臨床試験では、本剤とhCG製剤併用療法におい
て、安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認め
られた。主な副作用は、ざ瘡（2例2件）、脱毛症（2例
2件）、精索静脈瘤（2例2件）、体重増加（2例2件）、
不眠症（1例2件）、注意力障害（1例2件）であった。
下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、
面皰、毛質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリ
ホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原
増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各1件認められ
た。重篤な副作用として精索静脈瘤が1例に1件認めら
れた。（承認時）

・女性における副作用

1) 重大な副作用

- (1) 卵巣過剰刺激症候群（7.0%）：軽度の卵巣過剰刺激
症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、
下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群
の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重
度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重
度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持
続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状
がみられ、臨床の評価では血液量減少症、血液濃縮、
電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼
吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合
がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、
卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、
心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重
篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が
認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処
置を行うこと。
- (2) 血栓塞栓症（頻度不明⁽¹⁾）
- (3) アナフィラキシー反応（頻度不明⁽¹⁾）：アナフィ
ラキシー反応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。

2) その他の副作用

	1%～2%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
血液	白血球数増加	
消化器	腹部不快感	
投与部位	注射部位疼痛	軽度から重度の 注射部位反応 (注射部位の発 赤、内出血およ び腫脹)、浮腫
免疫系		軽度のアナフィ ラキシー反応、 蕁麻疹
代謝	食欲不振	
精神神経系	頭痛	
生殖器	不正子宮出血、 性器出血	卵巣嚢胞
呼吸器		呼吸困難（軽度 の全身性アレ ルギー反応）
皮膚／皮膚付属 器		蕁麻疹 紅斑、発疹、顔面 腫脹（軽度の全 身性アレルギー 反応）

・男性における副作用

1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応（頻度不明⁽¹⁾）：アナフィラ
キシー反応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。

- 2) その他の副作用（海外臨床試験の結果を含む）
海外の市販後調査において軽度の全身性アレルギー反
応が認められたとの報告がある（頻度不明⁽¹⁾）。
海外臨床試験において報告された副作用は以下のとお
りである（安全性評価対象63例）。

	5%以上	5%未満
血液		リンパ節症
消化器	消化不良	胃炎、悪心
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注 射部位紅斑、注射 部位そう痒感
肝臓		血中ビリルビン増加、 肝機能検査異常
筋骨格系		肩関節痛、筋痙攣
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、 浮動性めまい、傾 眠
生殖器		精巣痛、精索静脈 瘤、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房 圧痛	乳房腫痛
皮膚	ざ瘡、脂漏	脱毛症、発疹、多 汗
全身状態	疲労	
その他		良性下垂体腫瘍

注1）自発報告又は海外において報告された頻度を算出で
きない副作用。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は妊婦及び授乳婦には投与しないこと。

〔妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立してい
ない。動物実験（ラット）で、分娩障害、妊娠期間の延
長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。
また、動物実験（ウサギ）で、流産、着床後死亡率の増
加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇
形性は認められていない⁽¹⁾。動物実験（ラット）で乳汁
中への移行が認められている⁽¹⁾。〕

6. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

- 1) 投与経路：本剤は皮下注射でのみ投与すること。
- 2) 調製時：
 - (1) 溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しない
こと。
 - (2) バイアル及び添付の注射用水のアンプルは、異物混
入を避けるため、使用前にエタノール綿等で拭拭す
ること。
- 3) 投与部位：上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動
し、短期間に繰返し同一部位に注射しないこと。

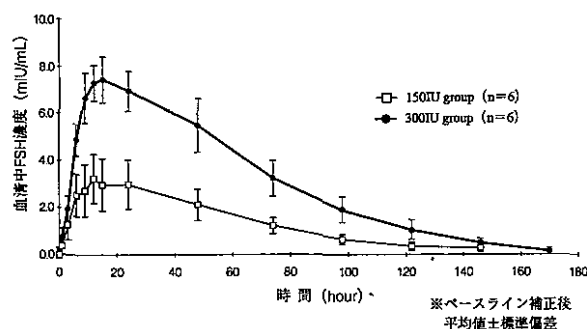
【薬物動態】

・女性における薬物動態^{(2),(3)}

日本人健康成人女性（内因性FSHの一時抑制下）6例に
本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パ
ラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであっ
た。

投与量	150IU	300IU
例数	6	6
Cmax (mIU/mL)	3.3±1.0	7.7±0.9
Tmax (hr)	14.5±4.8	12.5±2.3
T _{1/2} (hr)	28.9±8.5	25.3±3.4
AUC _{0-∞} (mIU・h/mL)	197.6±62.7	514.9±99.8
MRT (hr)	54.3±10.6	52.4±3.2
V _d /F (L)	32.3±14.2	21.6±5.2

（平均値±標準偏差）



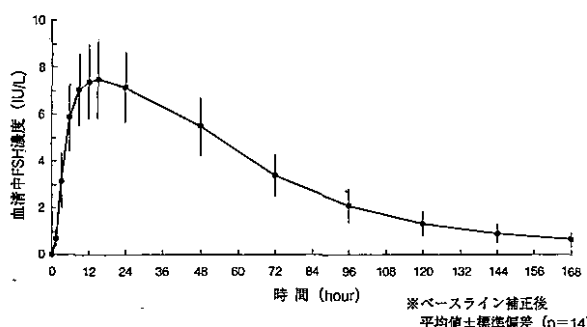
日本人健康成人女性（内因性FSHの一時的抑制下）6例を対象に、本剤150IUを1日1回7日間反復皮下投与した。Cmaxは初回投与後では 4.2 ± 0.7 mIU/mL、最終投与後では 11.7 ± 1.5 mIU/mLを示した。AUC₀₋₂₄から算出した蓄積率は3.3であった。

・男性における薬物動態^{14), 15)}

日本人健康成人男性（内因性FSHの一時的抑制下）14例を対象に、本剤300IU（150IU製剤）を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった（ベースライン補正後のFSH濃度から算出）。

Cmax (IU/L)	t _{1/2} (hr)	AUC (IU·hr/L)
7.8 ± 1.7	34.2 ± 6.8	538 ± 119

(平均値±標準偏差)



日本人健康成人男性（内因性FSHの一時的抑制下）6例を対象に、本剤300IUを週3回2週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中FSH濃度は投与後9～24時間で最高濃度に達し、Cmaxは初回投与後では $5.3 \sim 12.1$ IU/L、最終投与後では $11.0 \sim 17.8$ IU/Lを示した。AUC₀₋₄₈から算出した蓄積率は $1.43 \sim 2.09$ であった。

※※【臨床成績】

<視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>

第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象とした多施設、無作為化、単盲検比較試験を国内で実施した。本剤75IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。129例中102例（79.1%）で排卵が認められ、22例（17.1%）に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた18例において出生児は17例であった¹⁶⁾。他の国内臨床試験では、第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤37.5IU、75IU又は150IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU開始群、75IU開始群、150IU開始群で各々57例中49例（86.0%）、61例中58例（95.1%）、55例中28例（50.9%）に排卵が認められ、各々9例（15.8%）、11例（18.0%）、5例（9.1%）に妊娠が確認された。出生児は23例であった¹⁷⁾。

<低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導>

1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）¹⁸⁾

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者（17～46歳、中央値：32歳）を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3～6ヵ月間hCG製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との併用療法による治療を6～18ヵ月行った。本剤とhCG製剤との併用療法を受けた18例（20～42歳、中央値：32歳）中16例（88.9%）が精子濃度 1.5×10^6 /mL以上に到達し、17例（94.4%）において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

2. 海外臨床試験（第Ⅲ相）【参考】^{19)～21)}

海外（欧州・豪州・米国）で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。本剤とhCG製剤併用療法により46.2～79.3%が精子濃度 1.5×10^6 /mL以上に到達し、69.2～89.7%において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

精子濃度	到達率（患者数）		
	欧州	豪州	米国
$\geq 1.5 \times 10^6$ /mL	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

【薬効薬理】

卵胞刺激ホルモン（FSH）には、以下の作用が認められている。

1. 精子形成に対する作用²²⁾

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤10IUを1日1回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた。

2. 卵胞成熟に関する作用²³⁾

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤30IUを1日2回筋肉内投与した結果、卵胞の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）

follitropin alfa (genetical recombination)

本質：ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノムDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される203個のアミノ酸残基（C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；分子量：22,690.76）からなる糖たん白質（分子量：約31,000）

性状：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）は無色透明の液である。

※※【保険給付上の注意】

本剤を「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に使用した場合には算定できない。

【包装】

10バイアル（溶解液 日局注射用水1mL 10管添付）

※※【主要文献】

- 1) 齊藤英和：日本産科婦人科学会雑誌, 70, 1817 (2018)
- 2) Parazzini F., et al. : Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)
- 3) Burkman R.T., et al. : Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 4) Jensen A., et al. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 5) Rupinder K.R., et al. : The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 6) Hansen M., et al. : N.Engl.J.Med., 346, 725 (2002)
- 7) Bonduelle M., et al. : Hum.Reprod., 17, 671 (2002)

- 8) Peschka B., et al. : Hum.Reprod., 14, 2257 (1999)
- 9) Merlob P, et al. : Eur.J.Medical Genetics, 48 : 5 (2005)
- 10) Bussi R., et al. : 薬理と治療, 23, 1953 (1995)
- 11) メルクセローノ株式会社 社内資料：乳汁中への分泌（ラット）
- 12) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態（単回）
- 13) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態（反復）
- 14) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人男性における薬物動態（単回）
- 15) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人男性における薬物動態（反復）
- 16) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 99 (2010)
- 17) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 91 (2010)
- 18) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 19) Bouloux P., et al. : Fertil.Steril., 77, 270 (2002)
- 20) Liu P. Y., et al. : Hum.Reprod., 14, 1540 (1999)
- 21) Warne DW., et al. : Fertil.Steril., 92, 594 (2009)
- 22) Sinha Hikim A.P. and Swerdloff R.S : Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 23) Zelinski-Wooten M.B., et al. : Hum.Reprod., 10, 1658 (1995)

※【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。

メルクセローノ株式会社 メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

☎0120-870-088

※製造販売元 **メルクセローノ株式会社**
東京都目黒区下目黒1-8-1アルコタワー

供給元 Merck Serono S. A. (スイス)

※※2019年2月改訂（第11版）

※2013年10月改訂（第10版）

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

日本標準商品分類番号 872413

生物由来製品
処方箋医薬品^注

ゴナールエフ[®] 皮下注用150

Gonalef[®] 150

貯 法：室温、遮光保存

使用期限：3年：外箱等に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMY10003000
薬価収載	2006年4月
販売開始	2006年5月
国際誕生	1995年10月
効能追加	2019年2月
再審査	2018年3月（最新）

【警告】

血栓塞栓症を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2. FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者
3. 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者〔症状を悪化させることがある。〕
4. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
5. アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、前立腺癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
6. 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者〔症状の悪化のおそれがある。〕
7. 診断の確定していない不正出血のある患者〔悪性腫瘍の疑いがある。〕
8. 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者〔症状を悪化させることがある。〕
9. 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

	成分名	含 量
有効成分	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）	12μg
添 加 物	精製白糖	30mg
	ポリソルベート20	0.05mg
	L-メチオニン	0.1mg
	リン酸ナトリウム塩	1.56mg
	リン酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射剤 白色の凍結乾燥した塊又は粉末	
pH	6.5～7.5	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	0.32～0.44	
添付溶解液	日局注射用水	1 mL

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。また、セルバンクにウシ胎児血清を使用している。

※※【効能又は効果】

生殖補助医療における調節卵巣刺激

視床下部－下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

※※【用法及び用量】

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発するためにhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与する。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

年齢、基礎FSH濃度等の患者特性により反応性は異なるので、本剤の初期投与量はこれらの因子を考慮して決定（減量又は増量）すること。超音波検査及び血清中エストロジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。用量調節を行う場合は、患者の反応に応じて投与開始5日後から開始し、3日間以上の間隔をあけて行い、増量幅は150IU以下とすること。また、超音波検査及び血清中エストロジオール濃度測定によって卵巣過剰刺激症候群の兆候がないことを確認し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合は、治療の中止等の適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常1回75IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

卵巣過剰刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部－下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5IUずつ増量した。（臨床成績参照）

精子形成の誘導には、本剤はhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。

ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として1回150IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300IU、1週3回を限度として適宜増量する。

【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）

- 1) 子宮筋腫のある患者〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。〕
- 2) 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 3) 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため。〕
- 4) 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕

- 5) 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 6) 前立腺肥大のある患者〔前立腺肥大が増大するおそれがある。〕

※※2. 重要な基本的注意

・女性に使用する場合

- 1) 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- 2) 患者の選択
本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。
本剤を排卵誘発に使用する場合には、クロミフェン療法が奏効しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤投与により消退出血の認められる第1度無月経、無排卵周期症（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。
- 3) 卵巣過剰刺激
卵胞発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。次の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG製剤の投与を控えるとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。
① 患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐）
② 急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）
③ 卵巣腫大の有無（内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等）
卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合は、治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行うこと。
- 4) 血栓塞栓症
本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。
- 5) 流産
卵胞発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。
- 6) 子宮外妊娠
卵管疾患の既往のある女性では、不妊治療の有無にかかわらず子宮外妊娠のリスクが高くなる。また、体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では、子宮外妊娠の可能性が高くなる。
- 7) 多胎妊娠
卵胞発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生し

やすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること。多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例（3.1%）、三胎が42例（0.1%）、四胎が3例（0.04%）であった¹⁾。

- 8) 生殖器官の腫瘍
卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{2),3)}。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている^{4),5)}。
- 9) 先天異常
生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある⁶⁾⁻⁹⁾。

・男性に使用する場合

- 1) 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるため、患者を選択する際には次の点に注意すること。
(1) 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。
(2) CTまたはMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。（「禁忌」の項参照）
- 2) 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。
- 3) 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的にCTまたはMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。
- 4) hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

・在宅自己注射

在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- (1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- (2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- (3) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- (4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

3. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

※※4. 副作用

＜視床下部・下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発＞

第1度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、313例中123例に副作用が認められた。主な副作用は腹部膨満

30例 (9.6%)、卵巣過剰刺激症候群22例 (7.0%)、下腹部痛20例 (6.4%)、腹水14例 (4.5%)、悪心8例 (2.6%)、卵巣腫大8例 (2.6%)、腹痛7例 (2.2%) 及び乳房不快感7例 (2.2%) であった。(効能追加時)

<低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導>

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とした国内の臨床試験では、本剤とhCG製剤併用療法において、安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡 (2例2件)、脱毛症 (2例2件)、精索静脈瘤 (2例2件)、体重増加 (2例2件)、不眠症 (1例2件)、注意力障害 (1例2件) であった。下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、面皰、毛質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各1件認められた。重篤な副作用として精索静脈瘤が1例に1件認められた。(承認時)

・女性における副作用

1) 重大な副作用

- 卵巣過剰刺激症候群 (7.0%) : 軽度の卵巣過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症 (頻度不明⁽¹⁾)
- アナフィラキシー反応 (頻度不明⁽¹⁾) : アナフィラキシー反応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。

2) その他の副作用

	1%～2%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
血液	白血球数増加	
消化器	腹部不快感	
投与部位	注射部位疼痛	軽度から重度の注射部位反応 (注射部位の発赤、内出血および腫脹)、浮腫
免疫系		軽度のアナフィラキシー反応、蕁麻疹
代謝	食欲不振	
精神神経系	頭痛	
生殖器	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
呼吸器		呼吸困難 (軽度の全身性アレルギー反応)
皮膚／皮膚付属器		蕁麻疹、紅斑、発疹、顔面腫脹 (軽度の全身性アレルギー反応)

・男性における副作用

1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応 (頻度不明⁽¹⁾) : アナフィラキシー反応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。

2) その他の副作用 (海外臨床試験の結果を含む)

海外の市販後調査において軽度の全身性アレルギー反応が認められたとの報告がある (頻度不明⁽¹⁾)。

海外臨床試験において報告された副作用は以下のとおりである (安全性評価対象63例)。

	5%以上	5%未満
血液		リンパ節症
消化器	消化不良	胃炎、悪心
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注射部位紅斑、注射部位そう痒感
肝臓		血中ビリルビン増加、肝機能検査異常
筋骨格系		肩胛部痛、筋痙攣
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、浮動性めまい、傾眠
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫痛
皮膚	ざ瘡、脂漏	脱毛症、発疹、多汗
全身状態	疲労	
その他		良性下垂体腫瘍

注1) 自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は妊婦及び授乳婦には投与しないこと。

[妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ラット) で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験 (ウサギ) で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、兩種の動物実験で、催奇形性は認められていない⁽¹⁰⁾。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている⁽¹¹⁾。]

6. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

1) 投与経路：本剤は皮下注射でのみ投与すること。

2) 調製時：

(1) 溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと。

(2) バイアル及び添付の注射用水のアンプルは、異物混入を避けるため、使用前にエタノール綿等で拭拭すること。

3) 投与部位：上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、短期間に繰返し同一部位に注射しないこと。

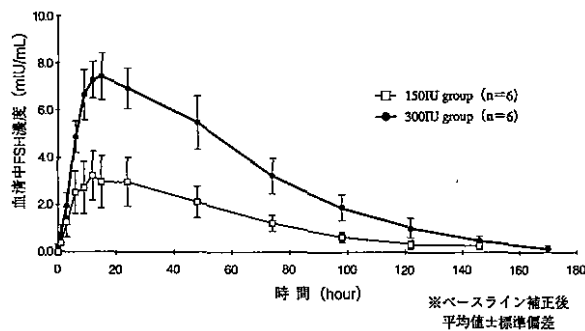
【薬物動態】

・女性における薬物動態^{(12),(13)}

日本人健康成人女性 (内因性FSHの一時抑制下) 6例に本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。

投与量	150IU	300IU
例数	6	6
C _{max} (mIU/mL)	3.3±1.0	7.7±0.9
T _{max} (hr)	14.5±4.8	12.5±2.3
T _{1/2} (hr)	28.9±8.5	25.3±3.4
AUC _{0-∞} (mIU・h/mL)	197.6±62.7	514.9±99.8
MRT (hr)	54.3±10.6	52.4±3.2
V _d /F (L)	32.3±14.2	21.6±5.2

(平均値±標準偏差)



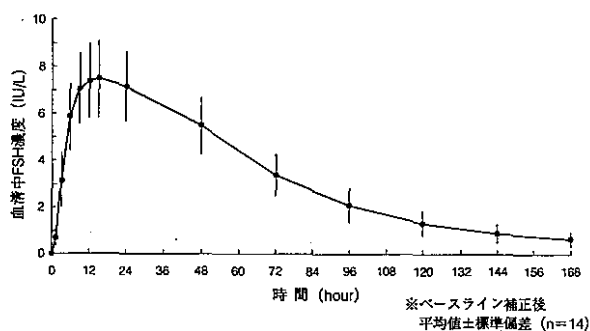
日本人健康成人女性（内因性FSHの一時的抑制下）6例を対象に、本剤150IUを1日1回7日間反復皮下投与した。Cmaxは初回投与後では 4.2 ± 0.7 mIU/mL、最終投与後では 11.7 ± 1.5 mIU/mLを示した。AUC₀₋₂₄から算出した蓄積率は3.3であった。

・男性における薬物動態^{14), 15)}

日本人健康成人男性（内因性FSHの一時的抑制下）14例を対象に、本剤300IU（150IU製剤）を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった（ベースライン補正後のFSH濃度から算出）。

Cmax (IU/L)	t _{1/2} (hr)	AUC (IU·hr/L)
7.8 ± 1.7	34.2 ± 6.8	538 ± 119

(平均値±標準偏差)



日本人健康成人男性（内因性FSHの一時的抑制下）6例を対象に、本剤300IUを週3回2週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中FSH濃度は投与後9～24時間で最高濃度に達し、Cmaxは初回投与後では $5.3 \sim 12.1$ IU/L、最終投与後では $11.0 \sim 17.8$ IU/Lを示した。AUC₀₋₄₈から算出した蓄積率は $1.43 \sim 2.09$ であった。

※※【臨床成績】

＜視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発＞

第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象とした多施設、無作為化、単盲検比較試験を国内で実施した。本剤75IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。129例中102例（79.1%）で排卵が認められ、22例（17.1%）に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた18例において出生児は17例であった¹⁶⁾。他の国内臨床試験では、第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤37.5IU、75IU又は150IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU開始群、75IU開始群、150IU開始群で各々57例中49例（86.0%）、61例中58例（95.1%）、55例中28例（50.9%）に排卵が認められ、各々9例（15.8%）、11例（18.0%）、5例（9.1%）に妊娠が確認された。出生児は23例であった¹⁷⁾。

＜低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導＞

1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）¹⁸⁾

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者（17～46歳、中央値：32歳）を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3～6ヵ月間hCG製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との併用療法による治療を6～18ヵ月行った。本剤とhCG製剤との併用療法を受けた18例（20～42歳、中央値：32歳）中16例（88.9%）が精子濃度 1.5×10^6 /mL以上に到達し、17例（94.4%）において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

2. 海外臨床試験（第Ⅲ相）[参考]^{19)～21)}

海外（欧州・豪州・米国）で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。本剤とhCG製剤併用療法により46.2～79.3%が精子濃度 1.5×10^6 /mL以上に到達し、69.2～89.7%において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

精子濃度	到達率（患者数）		
	欧州	豪州	米国
$\geq 1.5 \times 10^6$ /mL	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

【薬効薬理】

卵胞刺激ホルモン（FSH）には、以下の作用が認められている。

1. 精子形成に対する作用²²⁾

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤10IUを1日1回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた。

2. 卵胞成熟に関する作用²³⁾

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤30IUを1日2回筋肉内投与した結果、卵胞の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）

follitropin alfa (genetical recombination)

本 質：ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノムDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される203個のアミノ酸残基（C₂₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；分子量：22,690.76）からなる糖たん白質（分子量：約31,000）

性 状：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）は無色澄明の液である。

※※【保険給付上の注意】

本剤を「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に使用した場合には算定できない。

【包 装】

10バイアル（溶解液 日局注射用水1 mL 10管添付）

※※【主要文献】

- 1) 齊藤英和：日本産科婦人科学会雑誌, 70, 1817 (2018)
- 2) Parazzini F., et al. : Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)
- 3) Burkman R.T., et al. : Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 4) Jensen A., et al. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 5) Rupinder K.R., et al. : The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 6) Hansen M., et al. : N.Engl.J.Med., 346, 725 (2002)
- 7) Bonduelle M., et al. : Hum.Reprod., 17, 671 (2002)

- 8) Peschka B., et al. : Hum.Reprod., 14, 2257 (1999)
- 9) Merlob P, et al. : Eur.J.Medical Genetics, 48 : 5 (2005)
- 10) Bussi R., et al. : 薬理と治療, 23, 1953 (1995)
- 11) メルクセローノ株式会社 社内資料：乳汁中への分泌（ラット）
- 12) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態（単回）
- 13) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態（反復）
- 14) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人男性における薬物動態（単回）
- 15) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人男性における薬物動態（反復）
- 16) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 99 (2010)
- 17) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 91 (2010)
- 18) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 19) Bouloux P., et al. : Fertil.Steril., 77, 270 (2002)
- 20) Liu P. Y., et al. : Hum.Reprod., 14, 1540 (1999)
- 21) Warne DW., et al. : Fertil.Steril., 92, 594 (2009)
- 22) Sinha Hikim A.P. and Swerdloff R.S : Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 23) Zelinsli-Wooten M.B., et al. : Hum.Reprod., 10, 1658 (1995)

※【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。

メルクセローノ株式会社 メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー
☎0120-870-088

※製造販売元 **メルクセローノ株式会社**
東京都目黒区下目黒1-8-1アルコタワー

供給元 Merck Serono S. A. (スイス)

※※2019年2月改訂（第9版）

※2014年10月改訂（第8版） 遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

日本標準商品分類番号 872413

生物由来製品※
処方箋医薬品※

ゴナールエフ®皮下注ペン 300 ゴナールエフ®皮下注ペン 450 ゴナールエフ®皮下注ペン 900 Gonalef® Pen 300・450・900

貯 法：2～8℃、遮光保存

使用期限：2年（外箱等に表示）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること※

	300国際単位	450国際単位	900国際単位
承認番号	22000AMX02408000	22000AMX02409000	22000AMX02410000
薬価収載	2010年9月	2009年3月	2009年3月
販売開始	2010年12月	2009年4月	2009年4月
国際誕生	1995年10月		
効能追加	2019年2月		
再審査	2018年3月（最新）		

【警告】

血栓塞栓症を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2. FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者
3. 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者〔症状を悪化させることがある。〕
4. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内臓癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
5. アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、前立腺癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
6. 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者〔症状の悪化のおそれがある。〕
7. 診断の確定していない不正出血のある患者〔悪性腫瘍の疑いがある。〕
8. 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者〔症状を悪化させることがある。〕
9. 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

成分名		含 量		
		300IU製剤 (0.5g中)	450IU製剤 (0.75g中)	900IU製剤 (1.5g中)
有効成分	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	22.23μg	33.34μg	66.69μg
	精製白糖	30mg	45mg	90mg
添 加 物	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	0.05mg	0.075mg	0.15mg
	L-メチオニン	0.05mg	0.075mg	0.15mg
	リン酸ナトリウム塩	0.78mg	1.17mg	2.34mg
	m-クレゾール	1.50mg	2.25mg	4.5mg

成分名		含 量		
		300IU製剤 (0.5g中)	450IU製剤 (0.75g中)	900IU製剤 (1.5g中)
添 加 物	リン酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
識別（ラベルの色）		水色	青	赤
剤形・性状		注射剤（カートリッジ非交換式ペン形医薬品注入器に上記成分を含有する薬液カートリッジがあらかじめセットされたプレフィルド製剤） 本剤は無色澄明の液である。		
pH		6.7～7.3		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.70～1.05		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。また、セルバンクにウシ胎児血清を使用している。

※【効能又は効果】

生殖補助医療における調節卵巣刺激

視床下部－下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発
低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

※【用法及び用量】

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵巣最終成熟を誘発するためにhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

年齢、基礎FSH濃度等の患者特性により反応性は異なるので、本剤の初期投与量はこれらの因子を考慮して決定（減量又は増量）すること。超音波検査及び血清中エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。用量調節を行う場合は、患者の反応に応じて投与開始5日後から開始し、3日間以上の間隔をあけて行い、増量幅は150IU以下とすること。また、超音波検査及び血清中エストラジオール濃度測定によって卵巣過剰刺激症候群の兆候がないことを確認し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合は、治療の中止等の適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常1回75IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

卵巣過剰刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部－下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5IUずつ増量した。（臨床成績参照）

精子形成の誘導には、本剤はhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。

ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として1回150IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300IU、1週3回を限度として適宜増量する。

【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）

- 1) 子宮筋腫のある患者〔子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。〕
- 2) 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 3) 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため。〕
- 4) 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発するおそれがある。〕
- 5) 乳癌家族歴が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 6) 前立腺肥大のある患者〔前立腺肥大が増大するおそれがある。〕

※※2. 重要な基本的注意

・女性に使用する場合

- 1) 本剤は不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- 2) 患者の選択
本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。
本剤を排卵誘発に使用する場合には、クロミフェン療法が奏功しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤投与により消退出血の認められる第1度無月経、無排卵周期症（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。

3) 卵巣過剰刺激

卵胞発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。

次の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG製剤の投与を控えるとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。

- ① 患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐）
- ② 急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）
- ③ 卵巣腫大の有無（内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等）

卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時

期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合は、治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行うこと。

4) 血栓塞栓症

本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。

5) 流産

卵胞発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。

6) 子宮外妊娠

卵管疾患の既往のある女性では、不妊治療の有無にかかわらず子宮外妊娠のリスクが高くなる。また、体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では、子宮外妊娠の可能性が高くなる。

7) 多胎妊娠

卵胞発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生しやすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること。多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例（3.1%）、三胎が42例（0.1%）、四胎が3例（0.04%）であった¹⁾。

8) 生殖器官の腫瘍

卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{2),3)}。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている^{4),5)}。

9) 先天異常

生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある⁶⁾⁻⁹⁾。

・男性に使用する場合

- 1) 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるため、患者を選択する際には次の点に注意すること。

- (1) 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。
- (2) CTまたはMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。（「禁忌」の項参照）

- 2) 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。

- 3) 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的にCTまたはMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。

- 4) hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

・在宅自己注射

在宅自己注射を行う場合は、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- 2) 使用済みの注射針を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 3) 使用済みの針及び本剤の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び本剤を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- 4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」及び添付の「取扱説明書」を必ず読むよう指導すること。

3. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

※※4. 副作用

＜視床下部－下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発＞

第1度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、313例中123例に副作用が認められた。主な副作用は腹部膨満30例（9.6%）、卵巣過剰刺激症候群22例（7.0%）、下腹部痛20例（6.4%）、腹水14例（4.5%）、悪心8例（2.6%）、卵巣腫大8例（2.6%）、腹痛7例（2.2%）及び乳房不快感7例（2.2%）であった。（効能追加時）

＜低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導＞

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とした国内の臨床試験では、本剤とhCG製剤併用療法において、安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡（2例2件）、脱毛症（2例2件）、精索静脈瘤（2例2件）、体重増加（2例2件）、不眠症（1例2件）、注意力障害（1例2件）であった。下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、面皰、毛質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各1件認められた。重篤な副作用として精索静脈瘤が1例に1件認められた。（承認時）

・女性における副作用

1) 重大な副作用

- (1) 卵巣過剰刺激症候群（7.0%）：軽度の卵巣過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 血栓塞栓症（頻度不明^{注1)}）
- (3) アナフィラキシー反応（頻度不明^{注1)}）：アナフィラキシー反応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。

2) その他の副作用

	1%～2%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液	白血球数増加	
消化器	腹部不快感	
投与部位	注射部位疼痛	軽度から重度の注射部位反応（注射部位の発赤、内出血および腫脹）、浮腫
免疫系		軽度のアナフィラキシー反応、蕁麻疹
代謝	食欲不振	
精神神経系	頭痛	
生殖器	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
呼吸器		呼吸困難（軽度の全身性アレルギー反応）
皮膚／皮膚付属器		蕁麻疹、紅斑、発疹、顔面腫脹（軽度の全身性アレルギー反応）

・男性における副作用

1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応（頻度不明^{注1)}）：アナフィラキシー反応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。

2) その他の副作用（海外臨床試験の結果を含む）

海外の市販後調査において軽度の全身性アレルギー反応が認められたとの報告がある（頻度不明^{注1)}）。海外臨床試験において報告された副作用は以下のとおりである（安全性評価対象63例）。

	5%以上	5%未満
血液		リンパ節症
消化器	消化不良	胃炎、悪心
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注射部位紅斑、注射部位そう痒感
肝臓		血中ビリルビン増加、肝機能検査異常
筋骨格系		単径部痛、筋痙攣
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、浮動性めまい、傾眠
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫痛
皮膚	ざ瘡、脂漏	脱毛症、発疹、多汗
全身状態	疲労	
その他		良性下垂体腫瘍

注1) 自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は妊婦及び授乳婦には投与しないこと。

〔妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験（ウサギ）で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇形性は認められていない¹⁰⁾。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている¹¹⁾。〕

6. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

1) 保存

- 本剤は2～8℃で遮光して保管すること。
- 本剤を患者に処方した後は2～8℃で遮光して保管させるか、あるいは2年間の使用期限の内3ヵ月以内であれば25℃以下で遮光して保管させることも可能である。
- 使用開始後は25℃以下で遮光して保管し、28日以内に使用すること。
- 凍結しないこと。

2) 投与時

- 注射針を取り付ける前に、本剤のカートリッジ先端をアルコール綿等で消毒すること。
- 投与経路：本剤は皮下注射でのみ投与すること。
- 投与部位：上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、連続して同一部位に注射しないこと。

3) その他

- 使用開始前に添付の「取扱説明書」を必ず患者に読ませて、使用方法について十分に理解させること。
- 本剤の注射には、JIS T 3226-2に適合するA形の注射針（医薬品・ワクチン注入用針、JMDNコード：44127010）を使用すること。使用する注射針の添付文書を読み、使用上の注意等を確認すること。
- 液の変色や濁りが見られた場合は使用しないこと。
- 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。
- 本剤を複数の患者に使用しないこと。

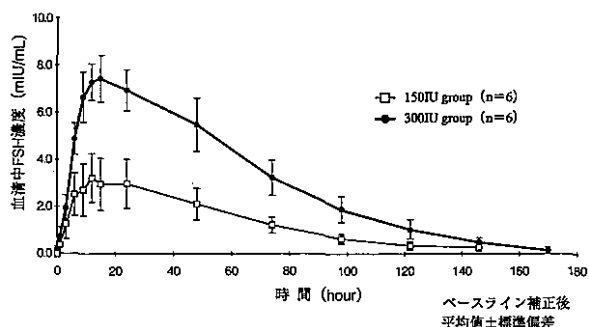
【薬物動態】

・女性における薬物動態^{12), 13)}

日本人健康成人女性（内因性FSHの一時抑制下）6例に本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。

投与量	150IU	300IU
例数	6	6
Cmax (mIU/mL)	3.3±1.0	7.7±0.9
Tmax (hr)	14.5±4.8	12.5±2.3
T _{1/2} (hr)	28.9±8.5	25.3±3.4
AUC ₀₋₂₄ (mIU·h/mL)	197.6±62.7	514.9±99.8
MRT (hr)	54.3±10.6	52.4±3.2
V _{ss} /F (L)	32.3±14.2	21.6±5.2

(平均値±標準偏差)



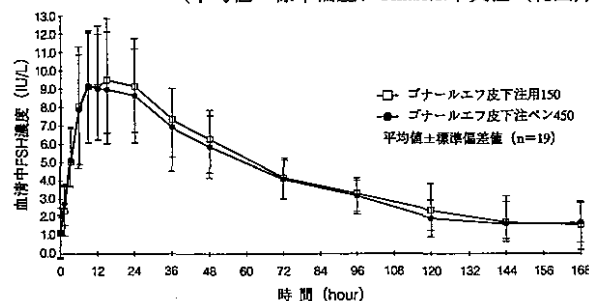
日本人健康成人女性（内因性FSHの一次的抑制下）6例を対象に、本剤150IUを1日1回7日間反復皮下投与した。Cmaxは初回投与後では4.2±0.7mIU/mL、最終投与後では11.7±1.5mIU/mLを示した。AUC₀₋₂₄から算出した蓄積率は3.3であった。

・男性における薬物動態^{14), 15)}

日本人健康成人男性（内因性FSHの一次的抑制下）を対象に、ゴナールエフ皮下注用150およびゴナールエフ皮下注ベン450を、2×2クロスオーバー法を用いて皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。両製剤は生物学的に同等であった。

製剤	例数	投与量 (IU)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (mIU·h/mL)
ゴナールエフ皮下注ベン450	19	300	9.76±3.00	15.0 (6.0-36.0)	75.4±21.1	706.8±215.7
ゴナールエフ皮下注用150	19	300	10.13±3.07	12.0 (9.0-24.0)	79.8±42.0	737.5±220.6

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）)



日本人健康成人男性（内因性FSHの一次的抑制下）6例を対象に、ゴナールエフ皮下注用150を用いてr-hFSH300IUを週3回2週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中FSH濃度は投与後9～24時間で最高濃度に達し、Cmaxは初回投与後では5.3～12.1IU/L、最終投与後では11.0～17.8IU/Lを示した。AUC₀₋₄₈から算出した蓄積率は1.43～2.09であった。

※【臨床成績】

<視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>

第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象とした多施設、無作為化、単盲検比較試験を国内で実施した。本剤75IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。129例中102例（79.1%）で排卵が認められ、22例（17.1%）に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた18例において出生児は17例であった¹⁶⁾。

他の国内臨床試験では、第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤37.5IU、75IU又は150IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU開始群、75IU開始群、150IU開始群で各々57例中49例（86.0%）、61例中58例（95.1%）、55例中28例（50.9%）に排卵が認められ、各々9例（15.8%）、11例（18.0%）、5例（9.1%）に妊娠が確認された。出生児は23例であった¹⁷⁾。

<低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導>

1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）¹⁸⁾

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者（17～46歳、中央値：32歳）を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3～6ヵ月間hCG製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との併用療法による治療を6～18ヵ月行った。本剤とhCGとの併用療法を受けた18例（20～42歳、中央値：32歳）中16例（88.9%）が精子濃度1.5×10⁶/mL以上に到達し、17例（94.4%）において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

2. 海外臨床試験（第Ⅲ相）[参考]^{19)～21)}

海外（欧州・豪州・米国）で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。

本剤とhCG製剤併用療法により46.2～79.3%が精子濃度 $1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 以上に到達し、69.2～89.7%において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

精子濃度	到達率（患者数）		
	欧州	豪州	米国
$\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

【薬効薬理】

卵胞刺激ホルモン（FSH）には、以下の作用が認められている。

1. 精子形成に対する作用²⁰⁾

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤10IUを1日1回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた。

2. 卵胞成熟に関する作用²¹⁾

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤30IUを1日2回筋肉内投与した結果、卵胞の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
follitropin alfa (genetical recombination)

本 質：ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノムDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される203個のアミノ酸残基（ $\text{C}_{975}\text{H}_{1515}\text{N}_{267}\text{O}_{305}\text{S}_{26}$ ；分子量：22,690.76）からなる糖たん白質（分子量：約31,000）

性 状：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）は無色澄明の液である。

※※【保険給付上の注意】

本剤を「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に使用した場合には算定できない。

【包 装】

ゴナールエフ皮下注ペン300：1本／箱

ゴナールエフ皮下注ペン450：1本／箱

ゴナールエフ皮下注ペン900：1本／箱

※※【主要文献】

- 1) 齊藤英和：日本産科婦人科学会雑誌, 70, 1817 (2018)
- 2) Parazzini F., et al. : Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)
- 3) Burkman R.T., et al. : Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 4) Jensen A., et al. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 5) Rupinder K.R., et al. : The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 6) Hansen M., et al. : N.Engl.J.Med., 346, 725 (2002)
- 7) Bonduelle M., et al. : Hum.Reprod., 17, 671 (2002)
- 8) Peschka B., et al. : Hum.Reprod., 14, 2257 (1999)
- 9) Merlob P., et al. : Eur.J.Medical Genetics, 48 : 5 (2005)
- 10) Bussi R., et al. : 薬理と治療, 23, 1953 (1995)
- 11) メルクセローノ株式会社 社内資料：乳汁中への分泌（ラット）
- 12) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態（単回）
- 13) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人女性における薬物動態（反復）
- 14) メルクセローノ株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 15) メルクセローノ株式会社 社内資料：健康成人男性における薬物動態（反復）
- 16) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 99 (2010)
- 17) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 91 (2010)

18) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)

19) Bouloux P., et al. : Fertil.Steril., 77, 270 (2002)

20) Liu P. Y., et al. : Hum.Reprod., 14, 1540 (1999)

21) Warne DW., et al. : Fertil.Steril., 92, 594 (2009)

22) Sinha Hikim A. P. and Swerdloff R.S : Endocrinology, 136, 253 (1995)

23) Zelinsli-Wooten M.B., et al. : Hum.Reprod., 10, 1658 (1995)

【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。

メルクセローノ株式会社 メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

☎0120-870-088

製造販売元 **メルクセローノ株式会社**

東京都目黒区下目黒1-8-1アルコタワー

供 給 元 Merck Serono S. A. (スイス)

(新聞発表用)

1	販売名	① イムラン錠50 mg ② アザニン錠50 mg
2	一般名	アザチオプリン
3	申請者名	① アスペンジャパン株式会社 ② 田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	① 1錠中にアザチオプリン50 mgを含有する割線付きフィルムコート錠 ② 1錠中にアザチオプリン50 mgを含有する割線付き素錠
5	用法・用量	1. 移植の場合 通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。 (1) 腎移植の場合 初期量としてアザチオプリン2～3 mg/kg相当量 維持量としてアザチオプリン0.5～1 mg/kg相当量 (2) 肝、心及び肺移植の場合 初期量としてアザチオプリン2～3 mg/kg相当量 維持量としてアザチオプリン1～2 mg/kg相当量 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合 通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2 mg/kg相当量（通常、成人には50～100 mg）を経口投与する。 3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、<u>多発血管炎性肉芽腫症</u>、<u>結節性多発動脈炎</u>、<u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u>、<u>高安動脈炎</u>等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合 通常、成人及び小児には、1日量として1～2 mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3 mg/kgを超えないこと。 4. <u>自己免疫性肝炎の場合</u> <u>通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2 mg/kg相当量（通常、成人には50～100 mg）を経口投与する。</u> （下線部追加、破線部変更）
6	効能・効果	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植

		2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、<u>多発血管炎性肉芽腫症</u>、結節性多発動脈炎、<u>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</u>、<u>高安動脈炎</u>等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 4. <u>自己免疫性肝炎</u> （下線部追加、破線部変更）
7	備考	取扱区分：1-（4）新効能医薬品 ・「添付文書（案）」は、①別紙-1、②別紙-2として添付 本剤は、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第一部会（平成30年7月27日）における事前評価結果に基づき、今回、自己免疫性肝炎に対する効能・効果を追加するため承認事項一部変更承認申請を行った。

別紙-1

規制区分：

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋
により使用すること）

アザチオプリン錠

イムラン®錠50mg
Imuran® Tablets 50mg

貯 法：遮光した気密容器、室温保存
有効期間：包装に表示

承認番号	21900AMX01133
薬価収載	1970年8月
販売開始	1969年10月
再審査結果	2012年6月
効能追加	20XX年XX月

【警 告】

- (1) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- (2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

※【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 白血球数 3000/mm³ 以下の患者〔白血球数が更に減少することがある。〕
- (3) フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中に日局アザチオプリン 50mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400

2. 性状

本品は淡黄白色の割線付きのフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
イムラン錠 50mg	GX CH1	 (7.4mm)		 (3.0mm)	157.5mg

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- ※※2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
- ※3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- ※※4. 自己免疫性肝炎

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
- ※※(2) 本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における寛解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。
- ※※(4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

【用法・用量】

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1) 腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/kg 相当量

(2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg 相当量
維持量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量

※※2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。

※3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合

通常、成人及び小児には、1日量として 1～2mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として 3mg/kg を超えないこと。

※※4. 自己免疫性肝炎の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1～2mg/kg 相当量（通常、成人には 50～100mg）を経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を慎重に観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮すること（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2年程度を目安に本剤の投与継続の可否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。
- (3) 本剤を治療抵抗性リウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。
- ※※ (4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の可否を検討すること。

【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) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能を更に抑制するおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 出血性素因のある患者〔骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。〕
- (4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者〔肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (5) 腎不全のある患者〔骨髄機能抑制があらわれるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (6) 水痘患者〔致命的な全身症状があらわれるおそれがある。〕
- (7) アロプリノールを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

※ 2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなるおそれがあるので、投与は慎重に行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - 1) 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
 - 2) 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
 - 3) 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるため留意すること。
 - (4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

- (5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。
- (6) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある^{1), 2)}。
- (7) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値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やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生風疹ワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥BCG等	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット（フェブリク） トピロキソスタット（トピロリック、ウリアデック）	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物 6-メルカプトプリン（6-MP）の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MPの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタット及びトピロキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1/3～1/4に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MPの血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン B型肝炎ワクチン インフルエンザワクチン等	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 ペニシラミン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルファピリジン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) を阻害するとの報告がある ^{3), 4)} 。「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照。
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	6-MP の AUC が上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MP と高用量のメトトレキサート (20mg/m ² 経口) と併用した場合、6-MP の AUC が約 31% 上昇したとの報告がある ⁵⁾ 。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は 1～2 週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行之、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

①血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血

②ショック様症状（悪寒、戦慄、血圧降下等）⁶⁾

③肝機能障害、黄疸

④悪性新生物（悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等）

2) 感染症

肺炎、敗血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による肝炎や C型肝炎の悪化があらわれることがある。投与初期は 1～2 週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行之、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

- 次のような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎（発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部 X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う）

4) 重度の下痢

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われ

た報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、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、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	発疹 ^{注1)} 、血管炎 ^{注1)}
腎臓	腎機能障害 ^{注1)}
脾臓	脾炎
消化器	食欲不振 ^{注2)} 、悪心・嘔吐 ^{注2)} 、下痢
循環器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感 ^{注1)} 、筋痛 ^{注1)} 、関節痛 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、悪寒 ^{注1)}
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい ^{注1)}

注1) このような症状があらわれた場合には過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注2) 投与初期にこのような症状があらわれたときには、食後に投与することにより軽減することがある。

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減量するなど注意すること。

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投与すること。妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。[ヒトで胎盤を通過することが報告されている⁷⁾。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある^{7)～10)}。本剤を妊娠期間中に投与された女性（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性が報告されている^{11)～13)}。]

- ※ (2) パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。[細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている^{14)～16)}。]

- (3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。
[授乳婦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

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない。]（「重要な基本的注意」の項参照）

8. 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、更には穿孔をお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）。

9. 過量投与

徴候・症状：本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。
また、本剤 7.5g を服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。
治療：胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが（8時間の血液透析により約43%除去されることが報告されている¹⁷⁾）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

10. その他の注意

- (1) 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット¹⁸⁾、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット¹⁸⁾）が発生したとの報告がある。
- (2) 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある¹⁹⁾。免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること¹⁾。
- (3) 肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある²⁰⁾、²¹⁾。
- (4) TPMT が遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。
- (5) TPMT 活性が遺伝的に欠損している患者に TPMT を阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある（「相互作用」の項参照）。
- (6) 本剤の活性代謝物である 6-MP と細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT 活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
- (7) 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

【薬物動態】^{注1)}

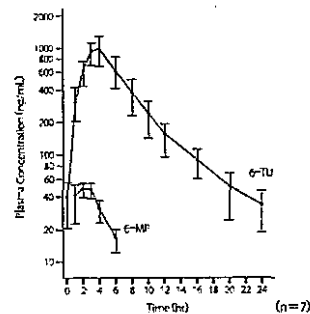
1. 吸収

白血病患者に経口投与された³⁵S 標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される²²⁾、²³⁾。

7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3～2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-MP及び6-チオ尿酸（6-TU）の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった²³⁾。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	—
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)



2. 代謝・排泄

アザチオプリンは生体内で速やかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びTPMTによって代謝された後、尿中に排泄される。³⁵S 標識アザチオプリン（100mg）を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された²²⁾、²³⁾。

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）によってチオイノシン酸に代謝された後、6-TGNあるいはmeTIMPに変換される²⁴⁾。6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた（ $r=-0.785$ 、 $p<0.01$ ）²⁵⁾。

注1) 外国人における成績である。

注2) イムラン錠は白血病の適応は有していない。

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より²⁶⁾

(1) 生体腎移植（3,508例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（1,088例）、本剤とミゾリビンとの併用（32例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（339例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。

(2) 死体腎移植（1,588例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（395例）、本剤とミゾリビンとの併用（9例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（96例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績²⁷⁾、²⁸⁾ アザチオプリン（2mg/kg）にシクロスポリン及びプレドニソンを併用した三剤併用群（98例）とシクロスポリンとプレドニソンを併用した二剤併用群（66例）を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群（21%）に比し三剤併用群（1%）で有意に低く、本剤の有用性が示された（ $p=0.0005$ ）。

3. 心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績²⁹⁾、³⁰⁾ アザチオプリン（2mg/kg/日）にシクロスポリン及びプレドニソンを併用した三剤併用群（23例）とシクロスポリンとプレドニソンを併用した二剤併用群（54例）を比較検討した結果、2年生存率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期（3ヵ月以内）の拒絶反応発現率は有意に低かった（ $p=0.05$ ）。移植後早期（3ヵ月以内）の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった（ $p=0.05$ ）が、重篤なものではなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

4. 肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン（2mg/kg）とシクロスポリン及びプレドニソンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。²⁹⁾、³¹⁾、³²⁾

※※5. クローン病

公表論文の成績より³³⁾、³⁴⁾

アザチオプリン（2.5mg/kg）にプレドニゾン（初期用量として60mg）を併用投与した群（21例）とプレドニゾン単独投与群（21例）を比較検討した。16週後の寛解率はアザチオプリン併用群（76%）がプレドニゾン単独投与群（38%）に比べ有意に高く

($p=0.03$)、また試験期間中の平均プレドニゾン投与量も有意な低値を示した($p=0.02$)。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

※※ 6. 潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より^{31) 注1)}

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって寛解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン(2.5mg/kg/日)を併用した群(17例)とサラゾスルファピリジンのみの群(18例)でアザチオプリンの寛解維持効果を比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した($p=0.05$)。

注1) 外国人における成績である。

注2) 注射剤を用いた成績である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-MPに変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である³²⁾。

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)にアザチオプリン(2mg/kg/日)及びプレドニゾン(1mg/kg)の併用投与群はシクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった³³⁾。

イス同種肺移植モデルにアザチオプリン(2mg/kg/日)及びシクロスポリン(17mg/kg/日)をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した³⁴⁾。モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(100mg/kg/日の腹腔内投与)は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した³⁵⁾。ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(1mg/kg/日の腹腔内投与)は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した³⁶⁾。

2. 作用機序^{24), 32)}

生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸(PRPP)から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知】

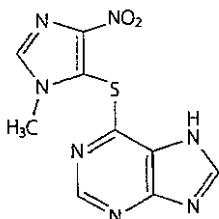
一般名：アザチオプリン (Azathioprine)

化学名：6-(1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-ylthio) purine

分子式： $C_9H_7N_5O_2S$

分子量：277.26

構造式：



性状：淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ピリジン又はN,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。光によって徐々に着色する。

融点：約240°C(分解)

【包装】

イムラン錠 50mg：100錠(10錠×10) PTP

※【主要文献】

- 1) Penn I. : Drug Safety, 23 (2), 101-113 (2000)
- 2) Euvrard S, et al. : N Engl J Med, 348, 1681-1691 (2003)
- 3) Szumlanski CL, et al. : Br J Clin Pharmacol, 39, 456-459 (1995)
- 4) Lowry PW, et al. : Gut, 49, 656-664 (2001)
- 5) Balis FM, et al. : Clinical Pharmacol Ther, 41, 384-387 (1987)
- 6) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum, 24, 1453-1454 (1981)
- 7) Jharap B, et al. : Gut, 63, 451-457 (2014)
- 8) Cleary BJ, et al. : Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 85, 647-654 (2009)
- 9) DeWitte DB, et al. : J Pediatr, 105, 625-628 (1984)
- 10) Ono E, et al. : Am J Transplant, 15, 1654-1665 (2015)
- 11) Tuchmann-Duplessis H, et al. : Compt Rend Soc Biol, 158, 1984-1990 (1964)
- 12) Rosenkrantz JG, et al. : Am J Obstet Gynecol, 97, 387-394 (1967)
- 13) 藤井建男ほか：応用薬理, 2, 401-410 (1968)
- 14) Speck WT, et al. : Cancer Res, 36, 108-109 (1976)
- 15) Henderson L, et al. : Mutat Res, 291, 79-85 (1993)
- 16) van Went GF, et al. : Mutat Res, 68, 153-162 (1979)
- 17) Schuszlar V, et al. : Int J Clin Pharmacol Biopharm, 14, 298-302 (1976)
- 18) Cohen SM, et al. : Cancer Res, 43, 2768-2772 (1983)
- 19) Dalton A, et al. : Cancer Genet Cytogenet, 45, 93-99 (1990)
- 20) Gane E, et al. : Hepatology, 20, 88-94 (1994)
- 21) Gorlag PGG, et al. : Transplant Proc, 19, 3699-3703 (1987)
- 22) Elion GB. : Proc R Soc Med, 65, 257-260 (1972)
- 23) Chan GL, et al. : J Clin Pharmacol, 30, 358-363 (1990)
- 24) Bergan S. : BioDrugs, 8, 446-456 (1997)
- 25) Schütz E, et al. : Eur J Clin Chem Clin Biochem, 34, 199-205 (1996)
- 26) 日本移植学会：移植, 30, 428-449 (1994)
- 27) van Hoek B, et al. : Transplant Proc, 23, 1403-1405 (1991)
- 28) Casale AS, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, 98, 951-955 (1989)
- 29) Cooper JD, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, 107, 460-471 (1994)
- 30) Ewe K, et al. : Gastroenterology, 105, 367-372 (1993)
- 31) Sood A, et al. : J Gastroenterol, 37, 270-274 (2002)
- 32) Elion, GB. : Fed Proc, 26, 898-904 (1967)
- 33) Borleffs JCC, et al. : Transplantation, 32, 161-162 (1981)
- 34) Veith FJ, et al. : Transplantation, 32, 474-481 (1981)
- 35) Norris AA, et al. : Agents Actions, 12, 239-242 (1982)
- 36) Murthy SNS, et al. : Agents Actions, 34, 244-246 (1991)

【資料請求先】

アスペンジャパン株式会社

〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号

カスタマーセンター

TEL: 0120-161-576

FAX: 0120-788-654



製造販売元(輸入)

アスペンジャパン株式会社

東京都千代田区九段北一丁目8番10号

<http://www.aspenpharma.co.jp>

®登録商標

別紙-2

201●年●月改訂（第●版）

日本標準商品分類番号
873999

貯 法：室温保存
開封後は光を避けて保存のこと
使用期限：外箱に使用期限を表示
規制区分：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	21800AMX10001
薬価収載	1978年 4月
販売開始	1978年 8月
再審査結果	2012年 6月
効能追加	201●年●月

免疫抑制剤
日本薬局方

アザチオプリン錠

アザニン®錠50mg

AZANIN® Tablets 50mg

【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 白血球数3,000/mm³以下の患者〔白血球数が更に減少することがある。〕
- フェブキシナット又はトピロキシナットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販 売 名	アザニン錠50mg
成 分・ 含 量 (1錠中)	日局 アザチオプリン 50mg
添 加 物	ステアリン酸マグネシウム、デキストリン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物
剤 形	素錠（割線入）
色 調	淡黄色
外 形	
サイズ(mm)	直径：8.0 厚さ：3.0
重 さ(g)	0.16
識別コード	TA101

【効能・効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
- 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
- 自己免疫性肝炎

効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
- 本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における寛解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。
- 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。
- 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

【用法・用量】

1. 移植の場合

通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。

(1) 腎移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン 0.5～1mg/kg相当量

(2) 肝、心及び肺移植の場合

初期量としてアザチオプリン 2～3mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン 1～2mg/kg相当量

2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。

3. 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合

通常、成人及び小児には、1日量として1～2mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3mg/kgを超えないこと。

4. 自己免疫性肝炎の場合

通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を慎重に観察し、異常を認めた場合に減量を考慮すること。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

- (2) ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2年程度を目安に本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。
- (3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。
- (4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討すること。

【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) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能を更に抑制するおそれがある。〕
- 2) 感染症を合併している患者〔免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。〕
- 3) 出血性素因のある患者〔骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。〕
- 4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者〔肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 5) 腎不全のある患者〔骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 6) 水痘患者〔致命的な全身症状があらわれるおそれがある。〕
- 7) アロプリノールを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 3) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - ① 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
 - ② 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
 - ③ 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるので留意すること。
- 4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。
- 6) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある。^{1,2)}
- 7) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs

抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値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やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット (フェブリク) トピロキソスタット (トピロリック、ウリアデック)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物6-メルカプトプリン(6-MP)の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MPの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタット及びトピロキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

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
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1/3～1/4に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MPの血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には、凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。
不活化ワクチン (B型肝炎ワクチン、インフルエンザワクチン等)	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 (ペニシラミン等)	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。

アミノサリチル酸誘導体 (メサラジン、サラゾスルファピリジン等)	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)を阻害するとの報告がある。 ^{3,4)} [「その他の注意」「薬物動態」の項参照]
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシンーリン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸(meTIMP)が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	6-MPのAUCが上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MPと高用量のメトトレキサート(20mg/m ² 経口)と併用した場合、6-MPのAUCが約31%上昇したとの報告がある。 ⁵⁾

4. 副作用

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
 - ①血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血
 - ②ショック様症状(悪寒、戦慄、血圧降下等)⁶⁾
 - ③肝機能障害、黄疸
 - ④悪性新生物(悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等)
- 感染症
肺炎、敗血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による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- 次のような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う)
- 重度の下痢
クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 進行性多巣性白質脳症(PML)

進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
皮膚	発疹 ^{注1)} 、血管炎 ^{注1)}	
腎臓	腎機能障害 ^{注1)}	
脾臓	脾炎	
消化器	食欲不振 ^{注2)} 、悪心 ^{注2)} 、嘔吐 ^{注2)} 、下痢	
循環器	心悸亢進	
全身症状	全身倦怠感 ^{注1)} 、筋痛 ^{注1)} 、関節痛 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、悪寒 ^{注1)}	
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい ^{注1)}	

注1) このような症状があらわれた場合には、過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注2) 投与初期にこのような症状があらわれた場合には、食後に投与することにより軽減することがある。

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減量するなど注意すること。

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女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。〔ヒトで胎盤を通過することが報告されている。⁷⁾ リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある。^{7~10)} 本剤を妊娠期間中に投与された女性(特に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性が報告されている。^{11~13)}
 - パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。〔細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。^{14~16)}〕
 - 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳婦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
- 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない)。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

8. 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、更には穿孔をお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。〕

9. 過量投与

徴候・症状：

本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。また、本剤7.5gを服用した後、悪心、嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。

治療：

胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが（8時間の血液透析により約43%除去されることが報告されている¹⁷⁾）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

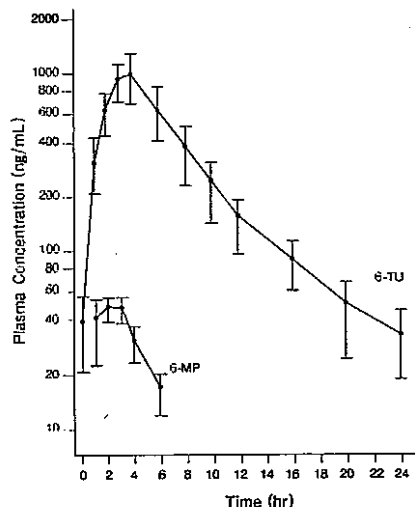
10. その他の注意

- 1) 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット¹⁸⁾、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット¹⁸⁾）が発生したとの報告がある。
- 2) 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常を起こすとの報告がある。¹⁹⁾ 免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること。¹⁾
- 3) 肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある。^{20,21)}
- 4) TPMTが遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕
- 5) TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある。〔「相互作用」の項参照〕
- 6) 本剤の活性代謝物である6-MPと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- 7) 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

【薬物動態】^{注3)}

1. 吸収

白血病患者に経口投与された³⁵S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される。²²⁾ 注4) 7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3～2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-メルカプトプリン（6-MP）及び6-チオ尿酸（6-TU）の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。²³⁾



(n=7)

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)	AUC0-∞ (ng·hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	-
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)

2. 代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びチオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）によって代謝された後、尿中に排出される。³⁵S標識アザチオプリン（100mg）を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された。²²⁾ 注4)

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）によってチオイノシン酸に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド（6-TGN）あるいはメチルチオイノシン-リン酸（meTIMP）に変換される。²⁴⁾ 6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた（ $r=-0.785$, $p<0.01$ ）。²⁵⁾

注3) 外国人における成績である。

注4) アザニン錠は白血病の適応は有していない。

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より²⁶⁾

(1) 生体腎移植（3,508例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（1,088例）、本剤とミゾリピンとの併用（32例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（339例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。

(2) 死体腎移植（1,588例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（395例）、本剤とミゾリピンとの併用（9例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（96例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

2.肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績²⁷⁾ 注5)

アザチオプリン (2mg/kg) にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群 (98例) とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群 (66例) を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群 (21%) に比し三剤併用群 (1%) で有意に低く、本剤の有用性が示された ($p=0.0005$)。

3.心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績²⁸⁾ 注5)

アザチオプリン (2mg/kg/日) にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群 (23例) とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群 (54例) を比較検討した結果、2年生存率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期 (3ヵ月以内) の拒絶反応発現率は有意に低かった ($p=0.05$)。移植後早期 (3ヵ月以内) の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった ($p=0.05$) が、重篤なものはなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

4.肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン (2mg/kg) とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。²⁹⁾ 注5) 注6)

5.クローン病

公表論文の成績より³⁰⁾ 注5)

アザチオプリン (2.5mg/kg) にプレドニゾロン (初期用量として60mg) を併用投与した群 (21例) とプレドニゾロン単独投与群 (21例) を比較検討した。16週後の寛解率はアザチオプリン併用群 (76%) がプレドニゾロン単独投与群 (38%) に比べ有意に高く ($p=0.03$)、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した ($p=0.02$)。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

6.潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より³¹⁾ 注5)

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって寛解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン (2.5mg/kg/日) を併用した群 (17例) とサラゾスルファピリジンのみの群 (18例) でアザチオプリンの寛解維持効果を比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した ($p=0.05$)。

注5) 外国人における成績である。

注6) 注射剤を用いた成績である。

【薬効薬理】

1.薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-メルカプトプリン (6-MP) に変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である。³²⁾

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) にアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びプレドニゾロン (1mg/kg) の併用投与群はシクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった。³³⁾

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びシクロスポリン (17mg/kg/日) をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した。³⁴⁾

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (100mg/kg/日の腹腔内投与) は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した。³⁵⁾

ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (1mg/kg/日の腹腔内投与) は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した。³⁶⁾

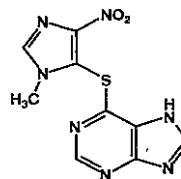
2.作用機序^{24, 32)}

生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-L-ピロリン酸 (PRPP) から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：アザチオプリン (Azathioprine)

○化学名：6-(1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-ylthio) purine



C₉H₇N₇O₂S : 277.26

○性状

- ・淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
- ・ピリジン又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。
- ・水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。
- ・光によって徐々に着色する。
- ・融点：約240℃ (分解)

【包装】

アザニン錠50mg：100錠（10錠 x 10）

【主要文献】

- 1) Penn, I. : Drug Safety 2000 ; **23** (2) : 101-113
- 2) Euvrard, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2003 ; **348** (17) : 1681-1691
- 3) Szumlanski, C. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ; **39** (4) : 456-459
- 4) Lowry, P. W. et al. : Gut 2001 ; **49** (5) : 656-664
- 5) Balis, F. M. et al. : Clinical Pharmacol. Ther. 1987 ; **41** (4) : 384-387
- 6) Keystone, E. C. et al. : Arthritis. Rheum. 1981 ; **24** : 1453-1454
- 7) Jharap, B. et al. : Gut 2014 ; **63**, 451-457
- 8) Cleary, B. J. et al. : Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009 ; **85**, 647-654
- 9) DeWitte, D. B. et al. : J. Pediatr. 1984 ; **105**, 625-628
- 10) Ono, E. et al. : Am. J. Transplant 2015 ; **15**, 1654-1665
- 11) Tuchmann-Duplessis, H. et al. : C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1964 ; **158** : 1984-1990
- 12) Rosenkrantz, J. G. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1967 ; **97** (3) : 387-394
- 13) 藤井建男 他 : 応用薬理 1968 ; **2** (4) : 401-410
- 14) Speck, W. T. et al. : Cancer Res. 1976 ; **36**, 108-109
- 15) Henderson, L. et al. : Mutat. Res. 1993 ; **291**, 79-85
- 16) van Went, G. F. : Mutat. Res. 1979 ; **68**, 153-162
- 17) Schusziarra, V. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1976 ; **14** (4) : 298-302
- 18) Cohen, S. M. et al. : Cancer Res. 1983 ; **43** : 2768-2772
- 19) Dalton, A. et al. : Cancer Genet. Cytogenet. 1990 ; **45** : 93-99
- 20) Gane, E. et al. : Hepatology 1994 ; **20** (1) : 88-94
- 21) Gerlag, P. G. G. et al. : Transplant. Proc. 1987 ; **19** (5) : 3699-3703
- 22) Elion, G. B. : Proc. Roy. Soc. Med. 1972 ; **65** : 257-260
- 23) Chan, G. L. C. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1990 ; **30** : 358-363
- 24) Bergan, S. : BioDrugs 1997 ; **8** (6) : 446-456
- 25) Schütz, E. et al. : Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1996 ; **34** (3) : 199-205
- 26) 日本移植学会 : 移植 1995 ; **30** (4) : 428-449
- 27) van Hoek, B. et al. : Transplant. Proc. 1991 ; **23** (1) : 1403-1405
- 28) Casale, A. S. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989 ; **98** (5) : 951-955
- 29) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994 ; **107** (2) : 460-471
- 30) Ewe, K. et al. : Gastroenterology 1993 ; **105** (2) : 367-372
- 31) Sood, A. et al. : J Gastroenterol. 2002 ; **37** (4) : 270-274
- 32) Elion, G. B. : Fed. Proc. 1967 ; **26** (3) : 898-904
- 33) Borleffs, J. C. C. et al. : Transplantation 1981 ; **32** (2) : 161-162
- 34) Veith, F. J. et al. : Transplantation 1981 ; **32** (6) : 474-481
- 35) Norris, A. A. et al. : Agents Actions 1982 ; **12** (1-2) : 239-242
- 36) Murthy, S. N. S. et al. : Agents Actions 1991 ; **34** (1-2) : 244-246

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10