

(報道発表用)

1	販売名	レメロン錠 15mg (シェリング・プラウ株式会社) リフレックス錠 15mg (明治製菓株式会社)
2	一般名	ミルタザピン
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社/明治製菓株式会社
4	成分・含量	1錠中にミルタザピン 15mg を含有
5	用法・用量	通常、成人にはミルタザピンとして1日 15mg を初期用量とし、15~30mg を1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日 45mg を越えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mg ずつ行うこと。
6	効能・効果	うつ病・うつ状態
7	備考	本剤はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬である。 添付文書(案)を別紙として添付

2009年5月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

871179

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

<規制区分>

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

Schering-Plough

レメロン®錠 15 mg
Remeron® tablets 15mg
ミルタザピン錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	年 月
国際誕生	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者(【相互作用】の項参照)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

【組成・性状】

1. 組成

1錠中に次の成分を含有

販売名	レメロン錠15 mg
有効成分	ミルタザピン15 mg
添加物	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

黄色のフィルムコート錠

販売名	識別コード	外形等
レメロン錠 15 mg	TZ 3/ TZ 3	 重さ (mg)・短径×長径 (mm)・厚さ (mm) 約 154 約 6×10 約 3.5

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

<効能・効果に関連する使用上の注意>

抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。(「その他の注意」の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日45mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。

【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) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕
- (3) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- (4) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (5) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (6) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすことがある。〕
- (8) 心疾患(心筋梗塞、狭心症、伝導障害等)又は低血圧のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (9) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (10) 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (12) 小児(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるため、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易

刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

- (5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、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注意すること。（「その他の注意」の項参照）
- (6) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

(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
MAO 阻害剤 セレギリン 塩酸塩 (エフビー)	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後 MAO 阻害剤に切り替える場合は、2 週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

(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
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール等） エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等）の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール（飲酒）	鎮静作用が増強されるおそれがある。本	相加的・相乗的な鎮静作用を示

	剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール リネゾリド 炭酸リチウム等 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	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比（INR）をモニターすることが望ましい。	機序不明

4. 副作用

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 330 例中 273 例（82.7%）、914 件に臨床検査値を含む副作用が報告された。その主なものは傾眠 165 例（50.0%）、口渇 68 例（20.6%）、倦怠感 50 例（15.2%）、便秘 42 例（12.7%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 41 例（12.4%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

1) セロトニン症候群（頻度不明）：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロスム、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

2) 無顆粒球症、好中球減少症（頻度不明）：無顆粒球症、好中球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。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。

3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、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し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）

5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
全身症状	体重増加、倦怠感	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏(運動過剰症)、嗜眠、口の錯感覚
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器			しゃっくり	
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	Al-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン 上昇	
泌尿器		頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	
生殖器			不正子宮出血	
骨格筋・結合組織		関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振	

注)：海外の市販後データによる。

5. 高齢者への投与

高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、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

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、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。妊娠及び授乳期のラットに100 mg/kg/日を経口投与（ヒトに45 mgを投与したときの全身曝露量（AUC）の約2倍に相当）すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。〕
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている¹⁾。〕

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有効性及び安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕
- 他の抗うつ薬（パロキセチン塩酸塩水和物）において、海外で実施された7~18歳における大うつ病性障害（DSM-IV^{注)}における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

注) DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル）

8. 過量投与

徴候、症状：主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。

処置：対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の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

- 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。
- ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある²⁾。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある³⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁴⁾

日本人健康成人男性にミルタザピン15又は30 mgを単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ31.7、32.7時間であった。

表 健康成人に 15 mg 又は 30 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータ

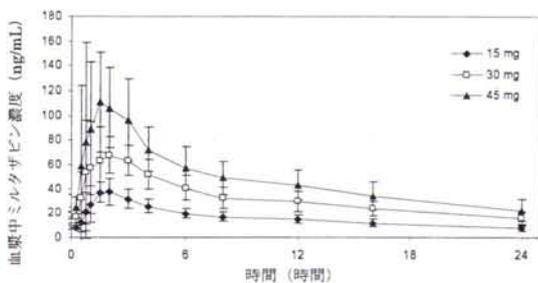
用量 (mg)	n	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
15	4	1.1±0.3	38.1±5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

平均値±標準偏差

(2) 反復投与⁵⁾

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45 mg を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与後 1.5 時間 (中央値) で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はこれらの用量で線形性を示した。45 mg 最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。

各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった。



n=9、平均値±標準偏差

図 日本人健康成人男性における最終反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表 健康成人に反復投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg/日)	n	t _{max} ¹⁾ (h)	C _{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
15	9	1.5 (0.75~3)	43.4±9.44		393±84.6
30	9	1.5 (0.75~3)	83.2±27.5		778±178
45	9	1.5 (0.75~3)	146±49.8	23.2±6.06	1147±288

平均値±標準偏差, 1) 中央値(最小値~最大値)

2. 食事の影響(海外データ)⁶⁾

健康成人にミルタザピン*15 mg を絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取時には t_{max} がわずかに遅延した(絶食時 1.6 時間、高脂肪食摂取時 2.4 時間)が、C_{max}、AUC_{0-∞} 及び半減期には食事の影響は認められなかった。

*: 本剤と処方異なるものの、溶出試験成績等から同等とみなせる製剤を使用。

3. 蛋白結合(海外データ)⁶⁾

in vitro 試験において、本剤のヒト血漿蛋白への結合率は、0.01~10 µg/mL の濃度範囲で平均 85%であった。

4. 代謝・排泄(海外データ)⁶⁾

健康成人に [¹⁴C] で標識した本剤 20 mg を投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 80~94%が、ほとんどが代謝物として尿及び糞中に排泄された(尿中に約 75%、糞中に約 15%)。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の 5%以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった。

本剤は広範に代謝され、その主要代謝経路は、8 位の水酸化、N-2 位の脱メチル化、N-2 位の酸化及びグルクロン酸抱合による第 4 級アミン化であると推定された。8 位水酸化には CYP2D6 及び CYP1A2 が主に関与し N-2 位脱メチル化及び N-2 位酸化には主に CYP3A4、また CYP1A2 も関与しているものと考えられた。また、ミルタザピンの CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用は弱

いものと考えられた。

5. 肝機能障害時の血漿中濃度(海外データ)⁷⁾

ミルタザピン 15 mg を単回投与したときの半減期は肝機能低下高齢者群で健康高齢者群に比べ約 40%長かった。また、AUC_{0-∞} は健康高齢者群に比べ肝機能低下高齢者群で 57%高く、体重で補正したクリアランスは肝機能低下高齢者群で 33%低かった。

6. 腎機能障害時の血漿中濃度(海外データ)⁸⁾

ミルタザピン 15 mg を単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群(クレアチニンクリアランス値が 40 mL/min 未満)における AUC_{0-∞} は、腎機能正常者群に比べてそれぞれ 54%及び 116%増加し、クリアランスは有意に低下した。しかし、軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群に比べて差はなかった。

7. 高齢者の血漿中濃度(海外データ)⁸⁾

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった(男性: 1.8 倍, 女性: 1.1 倍)。

8. 男女における血漿中濃度(海外データ)⁸⁾

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、男性に比べ女性で高かった(非高齢者: 2.0 倍, 高齢者: 1.2 倍)。また、半減期は男性に比べて女性で有意に長かった(非高齢者: 1.6 倍, 高齢者: 1.3 倍)。

9. 薬物相互作用⁹⁾

(1) ケトコナゾール(外国人データ)

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30 mg をケトコナゾール^{注)}(CYP3A4 阻害薬) 1 日 2 回 200 mg の 7 日間反復経口投与の投与 3 日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 42%及び 52%増加した。

注) 経口剤国内未発売

(2) カルバマゼピン(外国人データ)

健康成人男性にカルバマゼピン(CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200 mg を 21 日間反復経口投与後ミルタザピン 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン 30 mg を 7 日間反復経口投与後カルバマゼピン 1 日 1 回 200 mg を 21 日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンの AUC₀₋₂₄ はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約 60%減少した。一方カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった。

(3) フェニトイン(外国人データ)

健康成人男性にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与後フェニトイン(CYP3A4 誘導薬) 1 日 1 回 200 mg を 10 日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 30%及び 46%減少した。一方フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(4) シメチジン(外国人データ)

健康成人男性 12 例にシメチジン(CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 等の阻害薬) 1 日 2 回 800 mg を 5 日間反復経口投与後ミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は単独投与時と比べてそれぞれ 24%及び 63%増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(5) ジアゼパム(外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン 15 mg とジアゼパム 15 mg を併用で単回経口投与したところ、ミルタザピンの血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移した。一方ジアゼパムの血漿中濃度には併用による影響は認められなかった。

(6) エタノール(外国人データ)

健康成人男性 6 例にミルタザピン 1 日 1 回 30 mg を 7 日間反復経口投与後、8 日目にミルタザピン 15 mg 単回経口投与後 30 分にエタノール 60 g の単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移

する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUCはエタノール単独投与時と比較し低かった。

(7) ワルファリン (外国人データ)

プロトロンビン時間が1.4~2.0 INRとなるようにワルファリンを経口投与した健康成人男性16例にミルタザピン1日1回30 mgを7日間反復経口投与で併用したところ、プロトロンビン時間はワルファリン単独投与時と比較し、わずかではあるが有意に延長した(ワルファリン単独投与時: 1.6±0.1 INR, ミルタザピン併用時: 1.8±0.3 INR)。

(8) パロキセチン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30 mgとパロキセチン(CYP2D6阻害薬)1日1回40 mgを9日間反復経口投与を併用したところ、ミルタザピンのAUC₀₋₂₄は単独投与時と比べ18%増加した。一方パロキセチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は併用により影響を受けなかった。

(9) アミトリプチリン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30 mgの9日間反復経口投与とアミトリプチリン1日1回75 mgを9日間反復経口投与を併用したところ、併用により男性ではミルタザピンのC_{max}は36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方併用により女性ではアミトリプチリンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性ではC_{max}が23%増加した。

(10) 炭酸リチウム (外国人データ)

健康成人男性にミルタザピン30 mgの単回経口投与を単独又は炭酸リチウム1日1回600 mgの反復経口投与の10日目に単回経口投与したところ、併用によるミルタザピンの薬物動態への影響は認められなかった。

(11) リスペリドン (外国人データ)

統合失調症患者にミルタザピン1日1回30 mgの反復経口投与とリスペリドン1日2回1~3 mgの反復経口投与(いずれも1週間以上)を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった。

【臨床成績】

1. プラセボ対照比較試験¹⁰⁾

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべての本剤投与群で初期用量は15 mg/日とし、30 mg/日群及び45 mg/日群は2週目に30 mgへ強制増量、45 mg/日群は3週目に45 mgへ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持した。本剤15 mg/日投与群及び30 mg/日投与群の、投与終了(中止時)のHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量(LOCF)はプラセボ群に比較して有意に大きかった。

表 HAM-D 合計スコア(17項目)の投与終了(中止時)の変化量(LOCF)

投与群	症例数	HAM-D 変化量 ¹⁾	差 ²⁾
プラセボ群	70	-10.4 (7.5)	
15 mg/日群	65	-13.3 (6.8) *	-2.8 (-5.3~-0.4)
30 mg/日群	66	-13.8 (6.9) *	-3.4 (-5.8~-1.0)
45 mg/日群	69	-11.9 (7.6)	-1.6 (-4.2~-0.9)

1): 平均(標準偏差), *: p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)
2): プラセボに対する最小2乗平均の差の推定値及びその95%信頼区間

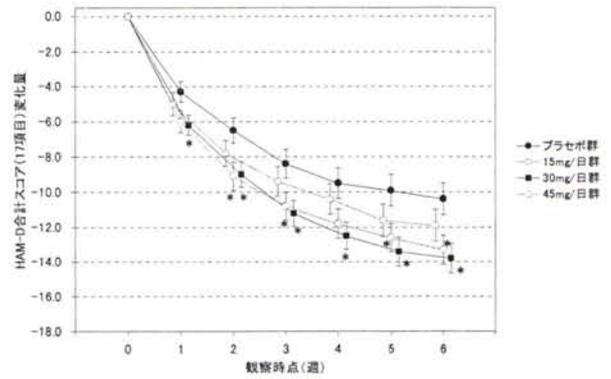


図 HAM-D 合計スコア(17項目)変化量の推移(LOCF)

平均値±標準誤差を示す。*: p<0.05(ANCOVA)

2. フルボキサミン対照比較試験¹¹⁾

うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群(15~45 mg/日)の投与終了(中止)時におけるHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量(LOCF)は-13.8±7.3(n=95)であった。一方フルボキサミンマレイン酸塩群(50~150 mg/日)では-11.7±8.1(n=98)であり、変化量の差とその95%信頼区間は-2.20(-4.35~-0.04)であった(p=0.0462)。

3. 長期投与試験¹²⁾

うつ病患者を対象とした52週間投与(15~45 mg/日)により、HAM-D合計スコア(17項目)は、投与開始前の10.2±6.5(n=107)から投与開始6週では、6.9±5.1となった(OC)。投与6週後以降、投与52週後(4.0±5.2)まで7未満で安定して推移し、本剤の長期投与での効果が確認された。

表 HAM-D 合計スコア(17項目)(OC)

観察時点	投与開始前	投与6週後	投与12週後	投与24週後	投与52週後
症例数	107	100	97	83	71
HAM-D 合計スコア ¹⁾	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)

1) 平均(標準偏差)

【薬効薬理】

1. 抗うつ作用

- 1) 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した²⁾。
- 2) ラットを用いたDRL72オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた¹³⁾。
- 3) 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した¹⁴⁾。
- 4) 反復投与でラットを用いた強制水泳試験における不動時間を短縮させた¹⁵⁾。

2. 作用機序^{2,16)}

本剤は中枢のシナプス前α₂アドレナリン自己受容体及びβ₂受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。本剤は5-HT₂及び5-HT₃受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に5-HT₁受容体が活性化される。本剤のS(+)-鏡像異性体はα₂受容体と5-HT₂受容体を主に阻害し、R(-)-鏡像異性体は5-HT₃受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、α₂受容体、5-HT₂受容体及び5-HT₃受容体への親和性は本剤と同程度であった。

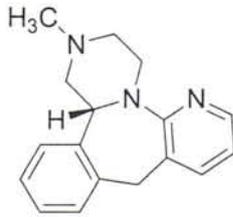
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミルタザピン (Mirtazapine)

化学名：

(1*b*R*S*)-1,2,3,4,10,14*b*-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-*a*]-pyrido[2,3-*c*][2]benzazepine

化学構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

性状：白色～乳白色の結晶又は粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

<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ください。

シェリング・プラウ株式会社 カスタマーセンター

〒163-1033 東京都新宿区西新宿3-7-1

フリーダイヤル：0120-275-189

FAX:03-6901-1288

®:登録商標

製造販売元

シェリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

【包装】

レメロン錠 15mg 100錠 (PTP10錠×10)

500錠 (PTP 10錠×50)

1,000錠 (PTP 10錠×100)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Kristensen, JH et al.: Br J Clin Pharmacol 2007, 63(3), 322
- 2) シェリング・プラウ資料 (薬理試験)
- 3) Ruigt, GSF et al.: Eur J Clin Pharmacol 1990, 38(6), 551
- 4) 大谷義夫ほか:基礎と臨床 1990, 24(10), 5365
- 5) シェリング・プラウ資料 (反復投与試験)
- 6) Timmer, CJ et al.: Clin Pharmacokinet 2000, 38(6), 461
- 7) シェリング・プラウ資料 (肝機能障害)
- 8) Bengtsson, F et al.: Hum Psychopharmacol Clin Exp 1998, 13, 357
- 9) シェリング・プラウ資料 (薬物相互作用)
- 10) 木下利彦:臨床精神薬理 2009, 12(2), 289
- 11) シェリング・プラウ資料 (比較臨床試験)
- 12) 木下利彦:臨床精神薬理 2009, 12(3), 503
- 13) Andrews, JS et al.: Drug Dev Res 1994, 32(2), 58
- 14) O'Connor, WT et al.: Neuropharmacology 1986, 25(3), 267
- 15) Nowakowska, E et al.: Pol J Pharmacol 1999, 51(6), 463
- 16) Haddjeri, N et al.: J Pharmacol Exp Ther 1996, 277(2), 861

2009年5月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
871179

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

劇薬、処方せん医薬品^(注)リフレックス[®]錠 15 mgREFLEX[®] tablets 15 mg

ミルタザピン錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者（【相互作用】の項参照）

【組成・性状】**(1) 組成**

リフレックス[®]錠 15 mg は、1 錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	ミルタザピン	15 mg
添加物	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄	

(2) 製剤の性状

剤形	色	外形			重量 (mg)
		表	裏	側面	
フィルムコート錠	黄色				154

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

効能・効果に関連する使用上の注意

抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはミルタザピンとして 1 日 15 mg を初期用量とし、15～30 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 45 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 15mg ずつ行うこと。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

【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) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕
 - (2) 腎機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）〕
 - (3) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
 - (4) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
 - (5) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
 - (6) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
 - (7) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を起こすことがある。〕
 - (8) 心疾患（心筋梗塞、狭心症、伝導障害等）又は低血圧のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (9) 緑内障又は眼内圧亢進のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (10) 排尿困難のある患者〔本剤はノルアドレナリン放出を促進するため、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (12) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
 - (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穩、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

- (3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、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注意すること。[「その他の注意」の項参照]
- (6) 投与中止(突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

(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
MAO 阻害剤 セレギリン 塩酸塩 (エフピー)	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後 MAO 阻害剤に切り替える場合は、2 週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

(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
CYP3A4 阻害剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬 (ケトコナゾール等) エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4 の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4 の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 等) の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。

鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール (飲酒)	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール リネゾリド 炭酸リチウム等 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	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリン	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) をモニターすることが望ましい。	機序不明

4. 副作用

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験において、総症例 330 例中 273 例 (82.7%)、914 件に臨床検査値を含む副作用が報告された。その主なものは傾眠 165 例 (50.0%)、口渇 68 例 (20.6%)、倦怠感 50 例 (15.2%)、便秘 42 例 (12.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 41 例 (12.4%) であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクロヌス、自律神経不安定等のセロトニン症候群 (頻度不明) があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること (「相互作用」の項参照)。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症、好中球減少症 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。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。
- 3) 痙攣 (頻度不明) があらわれることがあるので、異

常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明) 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。〔慎重投与〕の項参照〕
- 5) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
全身症状	体重増加、倦怠感	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏 (運動過剰症)、嗜眠、口の錯感覚
消化器	便秘、口渇	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	—
循環器	—	動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器	—	—	しゃっくり	—
血液	—	—	ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚	—	—	紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	—
感覚器	—	—	視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	—
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇	Al-P 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇	—
泌尿器	—	頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	—
生殖器	—	—	不正子宮出血	—
骨格筋・結合組織	—	関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	—
その他	—	過食、食欲亢	食欲不振	—

		進、コレステロール上昇		
--	--	-------------	--	--

*: 海外の市販後データによる。

5. 高齢者への投与

高齢者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、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〕

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠及び授乳期のラットに 100 mg/kg/日を経口投与 (ヒトに 45 mg を投与したときの全身曝露量 (AUC) の約 2 倍に相当) すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕

(2) 他の抗うつ薬 (パロキセチン塩酸塩水和物) において、海外で実施された 7~18 歳における大うつ病性障害 (DSM-IV*における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

*DSM-IV: American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

8. 過量投与

徴候、症状: 主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。

処置: 対症療法を実施し、必要に応じて胃洗浄、活性炭投与等の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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の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

(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳

以上においてはそのリスクが減少した。

(2) ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある²。また、健康成人においても、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある³。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁴

日本人健康成人男性にミルタザピン 15 又は 30 mg を単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ 31.7、32.7 時間であった。

表 健康成人に 15 mg 又は 30 mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	n	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
15	4	1.1±0.3	38.1±5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

Mean±S.D.

(2) 反復投与⁵

日本人健康成人男性にミルタザピン 15、30 又は 45 mg を空腹時に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与後 1.5 時間 (中央値) で最高血漿中濃度に達し、AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はこれらの用量で線形性を示した。45 mg 最終投与後の半減期は 23.2 時間であった。各投与量ともに、7 日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった。

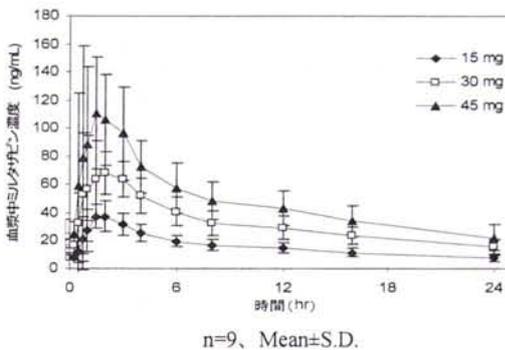


図 日本人健康成人男性における最終反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表 健康成人に反復投与したときの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg/日)	n	t _{max} ¹⁾ (h)	C _{max} (ng/mL)	半減期 (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)
15	9	1.5 (0.75~3)	43.4±9.44	/	393±84.6
30	9	1.5 (0.75~3)	83.2±27.5		778±178
45	9	1.5 (0.75~3)	146±49.8		23.2±6.06

1) 中央値 (最小値~最大値)

Mean±S.D.

2. 食事の影響 (海外データ)⁶

健康成人にミルタザピン*15 mg を絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取時には t_{max} がわずかに遅延した (絶食時 1.6 時間、高脂肪食摂取時 2.4 時間) が、C_{max}、AUC_{0-∞} 及び半減期には食事の影響は認められなかった。

*: 本剤と処方異なるものの、溶出試験成績等から同等とみなせる製剤を使用。

3. 蛋白結合 (海外データ)⁶

in vitro 試験において、本剤のヒト血漿蛋白への結合率は、0.01~10 µg/mL の濃度範囲で平均 85% であった。

4. 代謝・排泄 (海外データ)⁶

健康成人に [¹⁴C] で標識した本剤 20 mg を投与したとき、投与後 168 時間までに投与した放射能の 80~94% が、ほとんどが代謝物として尿及び糞中に排泄された (尿中に約 75%、糞中に約 15%)。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の 5% 以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった。

本剤は広範に代謝され、その主要代謝経路は、8 位の水酸化、N-2 位の脱メチル化、N-2 位の酸化及びグルクロン酸抱合による第 4 級アミン化であると推定された。8 位水酸化には CYP2D6 及び CYP1A2 が主に関与し N-2 位脱メチル化及び N-2 位酸化には主に CYP3A4、また CYP1A2 も関与しているものと考えられた。また、ミルタザピンの CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害作用は弱いものと考えられた。

5. 肝機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)⁷

ミルタザピン 15 mg を単回投与したときの半減期は肝機能低下高齢者群で健康高齢者群に比べ約 40% 長かった。また、AUC_{0-∞} は健康高齢者群に比べ肝機能低下高齢者群で 57% 高く、体重で補正したクリアランスは肝機能低下高齢者群で 33% 低かった。

6. 腎機能障害時の血漿中濃度 (海外データ)⁸

ミルタザピン 15 mg を単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群 (クレアチニンクリアランス値が 40 mL/min 未満) における AUC_{0-∞} は、腎機能正常者群に比べてそれぞれ 54% 及び 116% 増加し、クリアランスは有意に低下した。しかし、軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群に比べて差はなかった。

7. 高齢者の血漿中濃度 (海外データ)⁶

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった (男性: 1.8 倍、女性: 1.1 倍)。

8. 男女における血漿中濃度 (海外データ)⁶

ミルタザピン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの定常状態における AUC₀₋₂₄ は、男性に比べ女性で有意に高かった (非高齢者: 2.0 倍、高齢者: 1.2 倍)。また、半減期は男性に比べ女性で有意に長かった (非高齢者: 1.6 倍、高齢者: 1.3 倍)。

9. 薬物相互作用⁹

(1) ケトコナゾール (外国人データ)

健康成人男性 22 例にミルタザピン 30 mg をケトコ

ナゾール[®] (CYP3A4 阻害薬) 1日2回 200 mg の7日間反復経口投与の投与3日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 42%及び 52%増加した。

注)経口剤国内未発売

(2) カルバマゼピン (外国人データ)

健康成人男性にカルバマゼピン (CYP3A4 誘導薬) 1日1回 200mg を 21日間反復経口投与後ミルタザピン 30mg を 7日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン 30mg を 7日間反復経口投与後カルバマゼピン 1日2回 200mg を 21日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンの AUC_{0-24} はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約 60%減少した。一方カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった。

(3) フェニトイン (外国人データ)

健康成人男性にミルタザピン 1日1回 30mg を 7日間反復経口投与後フェニトイン (CYP3A4 誘導薬) 1日1回 200mg を 10日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 30%及び 46%減少した。一方フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(4) シメチジン (外国人データ)

健康成人男性 12 例にシメチジン (CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 等の阻害薬) 1日2回 800 mg を 5日間反復経口投与後ミルタザピン 1日1回 30mg を 7日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は単独投与時と比べてそれぞれ 24 %及び 63 %増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった。

(5) ジアゼパム (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン 15 mg とジアゼパム 15mg を併用で単回経口投与したところ、ミルタザピンの血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移した。一方ジアゼパムの血漿中濃度には併用による影響は認められなかった。

(6) エタノール (外国人データ)

健康成人男性 6 例にミルタザピン 1日1回 30mg を 7日間反復経口投与後、8日目にミルタザピン 15mg 単回経口投与後 30分 にエタノール 60g の単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUC はエタノール単独投与時と比較し低かった。

(7) ワルファリン (外国人データ)

プロトロンビン時間が 1.4~2.0 INR となるようにワルファリンを経口投与した健康成人男性 16 例にミルタザピン 1日1回 30mg を 7日間反復経口投与で併用したところ、プロトロンビン時間はワルファリン単独投与時と比較し、わずかではあるが有意に延長した (ワルファリン単独投与時: 1.6±0.1 INR、ミルタザピン併用時: 1.8±0.3 INR)。

(8) パロキセチン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン 1日1回 30mg とパロキセチン (CYP2D6 阻害薬) 1日1回 40mg を 9日間反復経口投与したところ、ミルタザピンの AUC_{0-24} は単独投与時と比べ 18%増加した。一方パロ

キセチンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は併用により影響を受けなかった。

(9) アミトリプチリン (外国人データ)

健康成人男性及び女性にミルタザピン 1日1回 30mg の 9日間反復経口投与とアミトリプチリン 1日1回 75mg を 9日間反復経口投与したところ、併用により男性ではミルタザピンの C_{max} は 36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方併用により女性ではアミトリプチリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 23%及び 13%減少したが、男性では C_{max} が 23%増加した。

(10) 炭酸リチウム (外国人データ)

健康成人男性にミルタザピン 30mg の単回経口投与を単独又は炭酸リチウム 1日1回 600mg の反復経口投与の 10日目に単回経口投与したところ、併用によるミルタザピンの薬物動態への影響は認められなかった。

(11) リスペリドン (外国人データ)

統合失調症患者にミルタザピン 1日1回 30mg の反復投与とリスペリドン 1日2回 1~3mg の反復経口投与 (いずれも 1週間以上) を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった。

【臨床成績】

1. プラセボ対照比較試験¹⁰

うつ病患者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべての本剤投与群で初期用量は 15 mg/日とし、30 mg/日群及び 45 mg/日群は 2 週目に 30 mg へ強制増量、45 mg/日群は 3 週目に 45 mg へ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持した。本剤 15 mg/日投与群及び 30 mg/日投与群の、投与終了 (中止時) の HAM-D 合計スコア (17 項目) の投与開始前からの変化量 (LOCF) はプラセボ群に比較して有意に大きかった。

表 HAM-D 合計スコア (17 項目) の投与終了 (中止時) の変化量 (LOCF)

投与群	症例数	HAM-D 変化量 ¹⁾	差 ²⁾
プラセボ群	70	-10.4 (7.5)	
15 mg/日群	65	-13.3 (6.8) *	-2.8 (-5.3~-0.4)
30 mg/日群	66	-13.8 (6.9) *	-3.4 (-5.8~-1.0)
45 mg/日群	69	-11.9 (7.6)	-1.6 (-4.2~0.9)

1): Mean (S.D.), *: p<0.05 プラセボ群に対して有意差あり (ANCOVA)

2): プラセボに対する最小 2 乗平均の差の推定値及びその 95%信頼区間

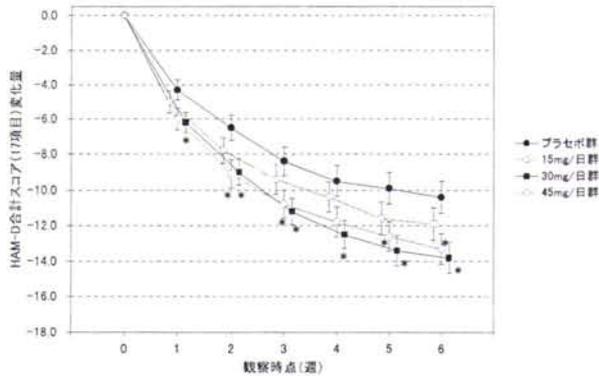


図 HAM-D 合計スコア (17 項目) 変化量の推移 (LOCF)
Mean±S.E.を示す。*: p<0.05 (ANCOVA)

2. フルボキサミン対照比較試験¹¹

うつ病患者を対象とした 6 週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群 (15~45 mg/日) の投与終了 (中止) 時における HAM-D 合計スコア (17 項目) の投与開始前からの変化量 (LOCF) は -13.8 ± 7.3 (n=95) であった。一方フルボキサミンマレイン酸塩群 (50~150 mg/日) では -11.7 ± 8.1 (n=98) であり、変化量の差とその 95%信頼区間は -2.20 ($-4.35 \sim -0.04$) であった (p=0.0462)。

3. 長期投与試験¹²

うつ病患者を対象とした 52 週間投与 (15~45 mg/日) により、HAM-D 合計スコア (17 項目) は、投与開始前の 10.2 ± 6.5 (n=107) から投与開始 6 週では、 6.9 ± 5.1 となった (OC)。投与 6 週後以降、投与 52 週後 (4.0 ± 5.2) まで 7 未満で安定して推移し、本剤の長期投与での効果が確認された。

表 HAM-D 合計スコア (17 項目) (OC)

観察時点	投与開始前	投与 6 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
症例数	107	100	97	83	71
HAM-D 合計スコア ¹⁾	10.2 (6.5)	6.9 (5.1)	5.7 (4.9)	4.1 (4.1)	4.0 (5.2)

1) Mean (S.D.)

【薬効薬理】

1. 抗うつ作用

- 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した²。
- ラットを用いた DRL72 オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた¹³。
- 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した¹⁴。
- 反復投与でラットを用いた強制水泳試験における不動時間を短縮させた¹⁵。

2. 作用機序^{2,16}

本剤は中枢のシナプス前 α_2 アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。本剤は 5-HT₂ 及び 5-HT₃ 受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に 5-HT₁ 受容体が活性化される。本剤の S(+)-鏡像異性体は α_2 受容体と 5-HT₂ 受容体を主に阻害し、R(-) 鏡像異性体は 5-HT₃ 受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、 α_2 受容体、5-HT₂ 受容体及び 5-HT₃ 受容体への親和性は本剤と同程度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：ミルタザピンは白色~乳白色の結晶又は粉末である。メタノール及びエタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

一般名：ミルタザピン Mirtazapine

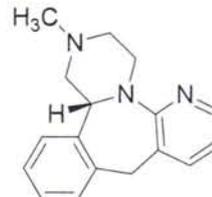
化学名：

(14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazepine

分子式：C₁₇H₁₉N₃

分子量：265.35

構造式：



及び鏡像異性体

【包装】

1錠中 15mg 含有

PTP 包装

100錠 (10錠×10シート)

500錠 (10錠×50シート)

1000錠 (10錠×100シート)

【主要文献】

- Kristensen, J.H., *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol., 63 (3) : 322, 2007
- 薬理試験 (社内資料)
- Ruigt, G.S.F., *et al.* : Eur. J. Clin. Pharmacol., 38 (6) : 551, 1990
- 大谷義夫ほか：基礎と臨床, 24 (10) : 745, 1990
- 反復投与試験 (社内資料)
- Timmer, C.J., *et al.* : Clin. Pharmacokinet., 38 (6) : 461, 2000
- 肝機能障害 (社内資料)
- Bengtsson, F., *et al.* : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp., 13 : 357, 1998
- 薬物相互作用 (社内資料)
- 木下利彦：臨床精神薬理, 12 (2) : 289, 2009
- 比較臨床試験 (社内資料)
- 木下利彦：臨床精神薬理, 12 (3) : 503, 2009

- 13 Andrews, J.S., *et al.* : Drug Dev. Res., 32 (2) : 58, 1994
14 O'Connor, W.T., *et al.* : Neuropharmacology, 25 (3) : 267, 1986
15 Nowakowska, E., *et al.* : Pol. J. Pharmacol., 51 (6) : 463, 1999
16 Haddjeri, N., *et al.* : J. Pharmacol. Exp. Ther., 277 (2) : 861, 1996

【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。

明治製菓株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

明治製菓株式会社 くすり相談室 電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

製造販売元 **明治製菓株式会社**
104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

1	販売名	レミケード点滴静注用 100
2	一般名	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1 バイアル (20mL) 中にインフリキシマブとして 100mg を含有する。
5	用法・用量	<p><関節リウマチ> 通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 <u>なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</u></p> <p><クローン病> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p><u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u></p> <p>関節リウマチ <u>(関節の構造的損傷の防止を含む)</u></p> <p>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</p> <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p>中等度から重度の活動期にある患者</p> <p>外瘻を有する患者</p> <p>(下線部は今回追加、波線部は今回変更)</p>

7	備 考	<p>取扱区分：1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品 ・添付文書（案）を別紙として添付。</p> <p>本剤はヒト TNFα (tumor necrosis factor α: 腫瘍壊死因子) に特異的な結合能を有するモノクローナル抗体製剤であり、今回、関節リウマチに関する効果不十分時の用量追加、及び、関節リウマチにおける関節の構造的損傷の防止に関する効能追加について申請したものである。</p> <p>規制区分：生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品</p> <p>輸入先国名：アメリカ 製造業者名：Centocor, Inc.</p>
---	-----	---

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号

87239

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全に否定し得ない**ので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 11) 参照〕

承認番号	21400AMY00013
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年5月
効能追加	
国際誕生	1998年8月

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：外箱、容器に使用期限を表示

規制区分：生物由来製品、劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

【警 告】

1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、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、本剤の投与において、重篤な副作用により、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投与し、本剤投与後に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) 感染症

①重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

②結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3) 本剤投与に関連する反応

①Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重

篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。【重要な基本的注意】の項 6) 参照】

②遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。【重要な基本的注意】の項 6) 参照】

- 4) 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 6) ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勘案すること。また、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。
- 7) クロウン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクロウン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者
- 4) 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
- 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。【その他の注意】の項 2) 参照】

【組成・性状】

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

販売名		レミケード点滴静注用100	
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え) 100mg	
	添加物	精製白糖 : 500mg ポリソルベート80 : 0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 : 2.2mg リン酸水素二ナトリウムニ水和物 : 6.1mg その他の添加物として pH調整剤を含有する	
容器		20mLバイアル	
製剤の性状		白色の塊(凍結乾燥ケーキ)	

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)及び血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)を使用している。

【効能・効果】

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)

ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

次のいずれかの状態を示すクロウン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

- 中等度から重度の活動期にある患者
- 外瘻を有する患者

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

【関節リウマチ】

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎】

過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

【クローン病】

栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

なお、緩解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。また本剤を初回投与後、2週、6週と投与しても効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果がない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【用法・用量】

＜関節リウマチ＞

通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

＜クローン病＞

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1) 溶解及び希釈方法

本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約250mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

2) 投与方法

本剤は独立した点滴ラインにより、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）

国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。

4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項4)参照〕

【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕
- 2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕
- 3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕
- 4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
- 5) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3）参照〕
- 6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 7) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/kg 投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。
- 2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与された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が報告されている。B型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の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- 4) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。また、投与後は、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない）。
- 6) 本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 7) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項4参照〕
- 8) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性もある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。
- 9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。
- 10) クローン病患者において、維持療法として継続投与する場合に、次回投与まで効果が

維持できない場合があるが、このような患者に対する用法・用量は本邦において確立していない。

- 11) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分^{註)}を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会(EDQM)の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活性化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。

注)：血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分)

3. 副作用

国内で実施された関節リウマチ、クローン病及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の臨床試験で、本剤が投与された 708 例(関節リウマチ 561 例、クローン病 122 例、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 25 例)中、副作用が報告されたのは 629 例(88.8%)であり、その主なものは鼻咽頭炎(19.6%)、発熱(11.0%)、発疹(8.8%)、頭痛(5.8%)、咳嗽(5.1%)等であった。また、主な臨床検査値異常変動は ALT (GPT) 増加(12.6%)、AST (GOT) 増加(9.9%)、LDH 増加(9.3%)、尿沈渣(7.5%)、白血球数増加(7.3%)、尿潜血(6.9%)、 γ -GTP 増加(6.2%)、ALP 増加(5.8%)等であった。また、海外における関節リウマチ、クローン病及びその他の疾患の臨床試験で、本剤が投与された 5,780 例中、副作用が報告されたのは 3,128 例(54.1%)であり、その主なものは頭痛(9.2%)、上気道感染(8.7%)、悪心(5.6%)等であった。
(関節リウマチの用法・用量追加時(増量等))

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症等の日和見感染症(頻度不明^{註)})：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。
- 2) 結核(頻度不明^{註)})：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後 2 ヶ月間は可能な限り 1 ヶ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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。
- 3) 重篤な infusion reaction (頻度不明^{註)})：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用)があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。
- 4) 間質性肺炎(頻度不明^{註)})：メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β -D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。
- 5) 肝機能障害(頻度不明^{註)})：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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) 遅発性過敏症 (頻度不明^{注)}) : 遅発性過敏症 (3日以上経過後) が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 (頻度不明^{注)}) : 抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

8) 白血球減少、好中球減少 (頻度不明^{注)}) : 白血球減少、好中球減少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

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上~5%未満	1%未満	頻度不明 (注)
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚、傾眠 (眠気)	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱	中枢神経系の脱髄疾患 (多発性硬化症、視神経炎)、ギラン・バレー症候群、ニューロパシー、てんかん発作、多発性神経障害、横断性脊髄炎
血液		貧血 (鉄欠乏性貧血、溶血性貧血)、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、血小板減少症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常 (異形リンパ球)、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP 増加	汎血球減少症、特異性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎、咳嗽、鼻炎	呼吸困難、気管支炎、KL-6 増加	扁桃炎、発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線 (CT) 異常、PaO ₂ 低下	間質性肺線維症・間質性肺臓炎
肝臓	ALT (GPT) 増加、LDH 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加	肝細胞障害 (肝機能異常)	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿 (尿潜血)、尿沈渣	尿路感染、クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加、膀胱炎	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、胃不快感、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲瘻、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎	
		口内炎、歯周病	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇	
皮膚	発疹 (膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粗糠疹、丘疹、血管炎性皮疹)	白癬、皮膚炎 (脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎)、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑 (発赤)、多汗症、皮膚真菌感染	麦粒腫、せつ、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、さ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症	
投与部位		注射部位反応 (注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感)		
眼		結膜炎	眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感 (耳閉感)、耳感染 (外耳炎、中耳炎、迷路炎)	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加	

抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（带状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎	非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症、ニューモシステイス症、サルモネラ症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	陰感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、 <u>リビドー減退</u>	

注) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 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、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。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト TNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕
- 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。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

- 投与器具**：本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用いて投与すること。
- 投与経路及び投与速度**：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。
- 溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）
 - ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。）
 - バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。）
 - 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。）
 - 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。
- 希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を約 250mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4 mg/mL とすること。

8. その他の注意

- 本剤の臨床試験は、国内では54週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評

価における死亡例は、10mg/kg 群で8例であったのに対し、5mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。

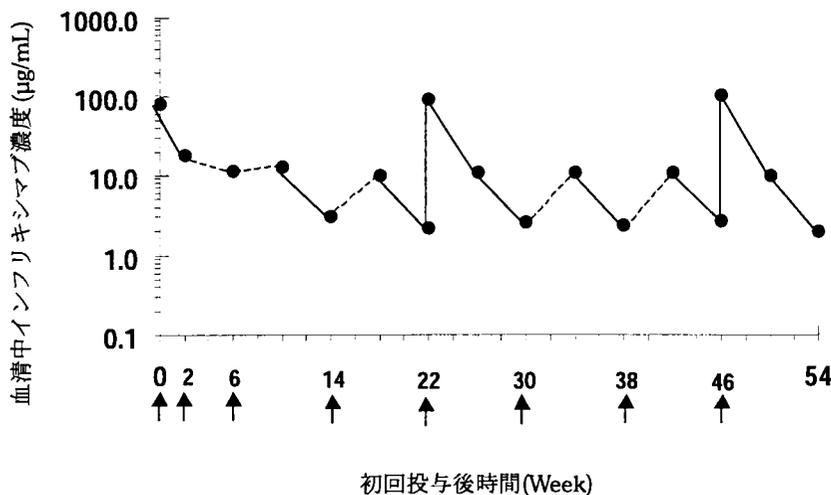
- 3) 本剤はヒト及びチンパンジーの TNF α のみに結合能を有し、ラットやカンクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNF α と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10mg/kg を投与された患者では、3mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 臨床試験成績

1) クロウン病（日本人における成績）

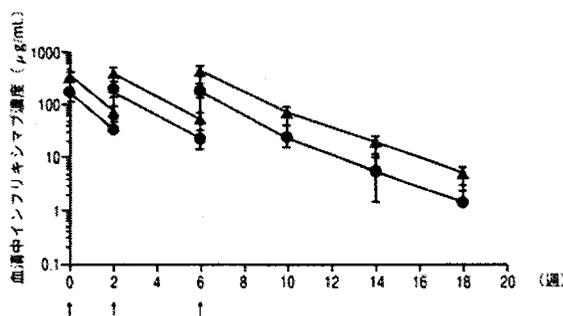
国内クローン病患者にレミケードを 5 mg/kg の用量で 3 回（0、2、6 週）持続静脈内投与後、10 週評価時に効果が認められた患者を対象に 14 週以降 8 週間隔で投与し、効果が消失した場合は 4 週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8 週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。4 週間隔投与例の移行前のトラフ値は低値を示したが、移行すると高濃度を維持した。



クローン病患者にレミケード 5 mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の 8 週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン, n=31-38, 0, 22, 46 週は投与前および投与終了 1 時間後も表示）↑：レミケード投与

2) クロウン病（外国人における成績）

5 mg/kg の単回投与では最高血中濃度 (Cmax) の中央値は 118 µg/mL、分布容積 (Vd 値) の中央値は 3.0L、消失半減期は 9.5 日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対して Vd 値の有意な増加 (17%) が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5 mg/kg の単回投与を受けた 20 例では 2 例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいは AST (GOT)、ALT (GPT) と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5 mg/kg の反復投与を受けた 31 例では 1 例に本剤に対する抗体が検出された。



外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン±四分位間領域)

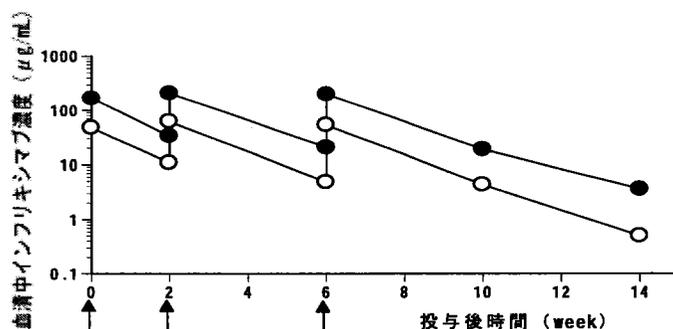
↑: 投与
 -●-: 5mg/kg (n=28~30)
 -▲-: 10mg/kg (n=29~32)

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	14週
投与量	5mg/kg (n=28~30)	メジアン 168 四分位間領域 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n=29~32)	メジアン 359.5 四分位間領域 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

3) 関節リウマチ(日本人における成績)

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤 3、10mg/kg を初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した(二重盲検比較試験)。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度(BMI)の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。3mg/kgの反復投与を受けた49例では2例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では4例に、本剤に対する抗体が検出された。



関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)

↑: 投与
 -○-: 3mg/kg (n=49)
 -●-: 10mg/kg (n=48~51)

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	14週
投与量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差 47.9±11.3 メジアン 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n=48~51)	平均値±標準偏差 168.4±48.6 メジアン 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤 3mg/kg を初回、2週後、6週後に投与し、引き続き 3mg/kg、6mg/kg あるいは 10mg/kg を8週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した(増量試験)。3mg/kg投与を受けた99例では27例、6mg/kg投与を受けた104例では24例、10mg/kg投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	14週 C _{1H}	22週 C _{pre}	54週	
投与量	3mg/kg (n=86~99)	平均値±標準偏差	57.77±14.23	60.82±13.60	0.85±0.98	0.90±1.13
		メジアン	58.14	60.35	0.50	0.44
	6mg/kg (n=91~104)	平均値±標準偏差	58.86±11.74	110.94±23.83	2.18±2.30	2.88±2.80
		メジアン	58.52	113.41	1.81	2.28
	10mg/kg (n=95~104)	平均値±標準偏差	58.23±11.34	188.70±39.61	4.73±4.78	6.50±6.26
		メジアン	57.16	186.12	3.13	5.47

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値

($\mu\text{g/mL}$)

本剤 3 mg/kg あるいは 6 mg/kg を 8 週間隔で反復投与したとき、投与 22 週時点で ACR 基準 20% 改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を 4 週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度 (定常状態の血清中トラフ濃度)^{注)} は、3 mg/kg で 3.35 [0.83 ~ 10.46]、6 mg/kg で 7.19 [1.27 ~ 21.62] $\mu\text{g/mL}$ (中央値 [最小値 ~ 最大値]) であった。

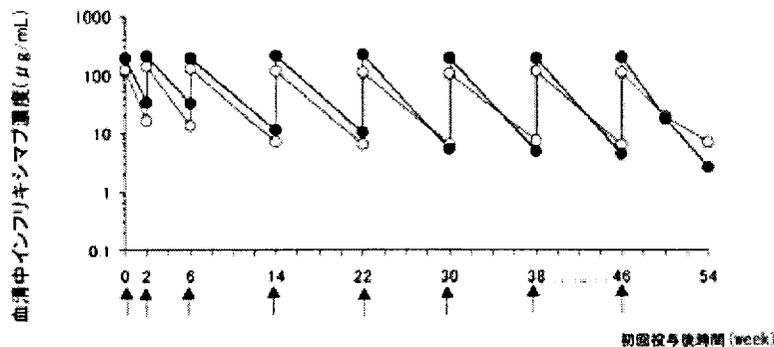
注) 増量試験の患者 (327 例、5104 点) を対象とした母集団薬物動態解析 (NONMEM version VI) に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

4) 関節リウマチ (外国人における成績)

欧米第三相試験 (ATTRACT 試験) において、メトトレキサート併用下 (12.5mg/週以上) で、本剤 3、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 4 週間隔あるいは 8 週間隔で 102 週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。3mg/kg の反復投与 (4 週間隔) を受けた 73 例では 10 例、3mg/kg の反復投与 (8 週間隔) を受けた 71 例では 8 例、10mg/kg の反復投与 (4 週間隔) を受けた 74 例では 1 例、10mg/kg の反復投与 (8 週間隔) を受けた 77 例では 6 例に、本剤に対する抗体が検出された。

5) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 (日本人における成績)

本剤 5、10mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では 5、10mg/kg の反復投与を受けた 8 例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移 (メジアン)
 ↑: 投与、○: 5mg/kg (n=3~4)、●: 10mg/kg (n=3~4)

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	30週 C _{pre}	54週	
投与量	5mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5	6.8±4.7
		メジアン	119.0	15.7	13.3	6.3	7.0
	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差	193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3	4.8±6.1
		メジアン	185.9	32.9	32.1	5.2	2.6

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値

($\mu\text{g/mL}$)

2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

ヒト TNF α トランスジェニックマウスに ³⁵S 標識体インフリキシマブ 10mg/kg を静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、尿及び糞中に存在する放射能は低く (総排泄率は 23.7%)、ヒト IgG と同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

【臨床成績】

1. クロウン病

1) 国内で実施された臨床試験

単回投与²⁾

活動期クローン病患者 25 例を対象とし、本剤 1、3、5、10mg/kg を単回投与した。本剤 5 mg/kg を投与した群のうち、IOIBD 指標（投与 4 週後の値が投与前より 2 点以上減少もしくは 1 点以下）では 5 例中 4 例、CDAI 指標（投与 4 週後の値が投与前より 70 ポイント以上減少）では 4 例中 3 例が有効であった。

維持投与

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し 10 週までに改善（CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者 57 例に 6 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降 4 週間隔で 50 週まで投与した。54 週後の改善率は 82.5%（47 例/57 例）、緩解率（CDAI 値が 150 未満）は 61.4%であった（国内未承認用量の 4 週間隔投与を行った症例も含む）。なお、投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。

2) 海外で実施された臨床試験

〈中等度から重度の活動期にある患者〉

単回投与³⁾

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を単回投与した。その結果、有効率（投与 4 週後における CDAI 値が投与前より 70 ポイント以上減少）はプラセボ群 17%（4 例/24 例）に対して、5 mg/kg 群では 81%（22 例/27 例）であり、有意差が認められた。

維持投与⁴⁾

本剤 5 mg/kg を単回投与し、2 週に改善（CDAI 値が 25%以上かつ 70 ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後 2、6 週、以降は 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは実薬 5 mg/kg 又は 10mg/kg（国内未承認用量）を投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く（ $p=0.002$ ）、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5 mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週（ $p=0.002$ ）、54 週以上（ $p<0.001$ ）であった。なお、本邦における 10mg/kg への増量の有効性及び安全性は確立していない。

〈外瘻を有する患者〉

3 回投与⁵⁾

既存治療で効果不十分な外瘻を有する患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）投与した。その結果、有効率（連続した 2 回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群 26%（8 例/31 例）に対して、5 mg/kg 群では 68%（21 例/31 例）であり、有意差が認められた。

維持投与⁶⁾

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、10 週、14 週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは本剤 5 mg/kg を投与した。その結果、14 週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群 14 週間に対して、5 mg/kg 維持群は 40 週間を超え、5 mg/kg 維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（ $p<0.001$ ）。

2. 関節リウマチ

1) 国内で実施された臨床試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ群 23.4%（11 例/47 例）に対して、本剤投与群 61.2%（30 例/49 例）であり、有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き 3mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与し、初回投与後 54 週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与 8 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 53.3%（24 例/45 例）であり、有効性の維持が認められた。

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤 3 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 3 mg/kg、6 mg/kg あるいは 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与した（増量試験）。成績は以下のとおりであった。

①増量による効果：54 週後の ACR-N 改善（平均値±SD）は 3mg/kg 群（99 例）51.3±32.1、6mg/kg 群（104 例）53.8±34.4、10mg/kg 群（104 例）58.3±31.3 であり、10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた（ $p=0.024$ ）。10 週後に ACR 基準 20%以

上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20%以上改善率は3mg/kg投与37.5% (9/24例)、6mg/kg投与61.5% (16/26例)、10mg/kg投与61.5% (16/26例)であった。

②関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Sharp Score)で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00(いずれも中央値)であった。

2) 海外で実施された臨床試験 <欧米第三相試験 (ATTRACT 試験) 21>

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下(12.5mg/週以上)で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった。

①症状の軽減：54週後のACR基準20%以上改善率は、プラセボ投与群(MTX単独群)17.0% (15/88例)に対し、本剤投与群では41.9% (36/86例)であり、有意差が認められた($p < 0.001$)。

②関節破壊進展の防止：投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Sharp Score)で評価した結果、プラセボ群が4.00(中央値)悪化したのに対して、本剤投与群は0.50(中央値)であり、有意に関節破壊の進行が抑制された($p < 0.001$)。

③身体機能障害の改善：投与前から54週までの日常生活動作(ADL)の改善をHAQスコア(活動制限と介護の必要性等を評価する指標)で評価した結果、プラセボ群0.1(中央値)に対して本剤投与群0.3(中央値)で有意差が認められた($p < 0.001$)。また、健康関連QOL(SF-36)の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6(中央値)に対して本剤投与群1.2(中央値)であり、有意差が認められた($p = 0.002$)。

3. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

1) 国内で実施された臨床試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数(平均値±SD)は、投与前 10.17 ± 10.60 回から投与後 0.66 ± 0.98 回となり、有意に減少した($p < 0.001$)。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

4. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が34件(33例)報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1~3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEERデータベース(National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database)から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数4.88例に対し観察例数は10例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.19例に対し観察例数は2例であった。

表1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^a	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	94.8	0	0.01	1646.2	2	0.21
b.非黒色腫性皮膚癌	94.8	0	NA	1646.2	3	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	94.8	2	0.18	1646.2	8	4.66
悪性腫瘍計(a+c) ^b	94.8	2	0.19	1646.2	10	4.88

^a:既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

^b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数13.3例に対し観察例数は15例、プラセボ群では、予測例数2.06例に対し観察例数は2例であった。

表2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 ^a	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	309.9	0	0.07	1755.8	4	0.42
b.非黒色腫性皮膚癌	309.9	1	NA	1755.8	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	309.9	2	1.99	1755.8	11	12.87
悪性腫瘍計(a+c) ^b	309.9	2	2.06	1755.8	15	13.3

^a:既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

^b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数18.27例に対し観察例数は25例、プラセボ群では予測例数2.27例に対して観察例数が4例であった。

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^a	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間(人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	411.7	0	0.08	3445.2	6	0.64
b.非黒色腫性皮膚癌	411.7	1	NA	3445.2	9	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	411.7	4	2.20	3445.2	19	17.63
悪性腫瘍計(a+c) ^b	411.7	4	2.27	3445.2	25	18.27

^a:既に終了した試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

^b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

【薬効薬理】

- 本剤は *in vitro* 試験において、可溶性及び膜結合型 TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
 - ①可溶性 TNF α への結合定数は $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ であった⁹⁾。
 - ②TNF α 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した⁹⁾。
 - ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害 (ADCC) により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を傷害した⁹⁾。
 - ④TNF 受容体に結合した TNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
- ヒト TNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ (遺伝子組換え)

[infiximab (genetical recombination)]

本質：ヒト IgG1 定常領域及び TNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

分子量：約 149,000

【承認条件】

<関節リウマチ>

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

レミケード点滴静注用 100 : 100mg×1バイアル

【主要文献】

- 1) Westhovens R et al : Arthritis Rheum 54 1075 (2006)
- 2) Asakura H et al : J Gastroenterol Hepatol 16 763 (2001)
- 3) Targan SR et al : N Engl J Med 337 1029 (1997)
- 4) Hanauer SB et al : Lancet 359 1514 (2002)
- 5) Present DH, et al : N Engl J Med 340 1398 (1999)
- 6) Sands BE et al : N Engl J Med 350 876 (2004)
- 7) Lipsky P et al : N Engl J Med 343 1594 (2000)
- 8) Scallon BJ et al : Cytokine 7 251 (1995)
- 9) Siegel SA et al : Cytokine 7 15 (1995)

【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丁目2番10号
お問い合わせ先 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元

Centocor

ペンシルバニア州（アメリカ）

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丁目2番10号

(新聞発表用)

1	販 売 名	ラジレス錠 150mg
2	一 般 名	アリスキレンフマル酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中, アリスキレンフマル酸塩 165.75mg (アリスキレンとして 150mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはアリスキレンとして 150mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお, 効果不十分な場合は, 300mg まで増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	添付文書(案)は別紙として添付 取扱区分: 新有効成分含有医薬品 本剤は, 高血圧症を効能効果とする直接的レニン阻害剤である。

日本標準商品分類番号 872149

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

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

直接的レニン阻害剤

処方せん医薬品

（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ラジレス錠 150mg

Rasilez Tablets 150mg

アリスキレンフマル酸塩錠

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2007年 3月


NOVARTIS

【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）
3. シクロスポリンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【組成・性状】

品名	ラジレス錠150mg		
成分・含量	1錠中アリスキレンフマル酸塩165.75mg （アリスキレンとして150mg）		
添加物	ポビドン、クロスポビドン、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄		
性状	うすい赤色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NVR IL		
大きさ（約）	直径：11.2mm 厚さ：4.1mm 質量：0.357g		

【効能又は効果】

高血圧症

【用法及び用量】

通常、成人にはアリスキレンとして150mgを1日1回経口投与する。

なお、効果不十分な場合は、300mgまで増量することができる。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤の空腹時投与は、食後投与に比べてCmax及びAUCがそれぞれ約3.9倍及び約2.2倍高くなるため、本剤服用時期を患者ごとに空腹時又は食後のいずれかに規定し、可能な限り毎日同じ条件で服用すること。（「2. 重要な基本的注意」（3）の項参照）

【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）両側性若しくは片側性の腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔両側性若しくは片側性の腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者に本剤を投与したデータはない。これらの

患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。〕

- （2）高カリウム血症の患者〔高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与は避けること。また、レニン-アンジオテンシン系阻害薬併用時、腎機能障害及び糖尿病の患者、高齢者等では血清カリウム値が高くなりやすく、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。〕
- （3）腎機能障害のある患者〔血清カリウム値及び血清クレアチニン値が上昇するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〕
- （4）高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- （1）体液量又は塩分が明らかに減少している患者（例えば、血液透析中の患者、高用量の利尿薬の投与を受けている患者、嚴重な減塩療法中の患者）では、本剤の投与によって、症候性の低血圧を起こすおそれがある。症候性低血圧が生じた場合には適切な処置を行うこと。
- （2）降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- （3）本剤の空腹時投与は、食後投与に比べてCmax及びAUCがそれぞれ約3.9倍及び約2.2倍高くなるため、本剤服用時期を変更する場合には症状の変化に特に注意すること。（【薬物動態】の項参照）
- （4）本剤はバイオアベイラビリティが低く個体間変動が大きいと、種々の要因により臨床用量で推定される血中濃度を上回る可能性がある。本剤の投与に際しては患者ごとの背景を十分に考慮し、本剤適用の可否を慎重に判断すること。（【薬物動態】の項参照）

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
シクロスポリン（サンディミュン、ネオール等）	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用投与（空腹時）により本剤のCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のPgpを介した排出がシクロスポリンにより抑制されると考えられる。

(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
フロセミド	フロセミドの効果が減弱されるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。併用投与(空腹時)によりフロセミドのCmaxが49%、AUCが28%低下した。 ²⁾	機序は不明である。
アトルバスタチン	併用により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用投与(空腹時)により本剤のCmax及びAUCがそれぞれ約1.5倍に上昇した。 ³⁾	本剤のPgpを介した排出がアトルバスタチンにより抑制されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム等	血清カリウム値が上昇するおそれがあるので血清カリウム値に注意すること。	本剤のアルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害、糖尿病

4. 副作用

国内で実施された高血圧患者に対する臨床試験において、副作用が報告されたのは869例中225例(25.9%)であり、そのうち自他覚的副作用は139例(16.0%)、臨床検査値異常は113例(13.0%)であった。主な自他覚的副作用は頭痛11例(1.3%)、下痢9例(1.0%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT(GPT)増加21例(2.4%)、血中尿酸増加20例(2.3%)等であった。

(1) 重大な副作用

血管浮腫(頻度不明¹⁾)：顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 承認時までの国内臨床試験で認められなかった副作用

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
血液及びリンパ系障害	—	貧血
代謝及び栄養障害	血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加	—
神経系障害	頭痛	—
胃腸障害	下痢	—
肝胆道系障害	肝機能異常、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加	—
皮膚及び皮下組織障害	—	発疹
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性	—
その他	CK(CPK)増加	血中カリウム増加

5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (2) 高齢者の薬物動態試験で、本剤の血漿中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。(【薬物動態】の項参照)

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投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊婦への投与に関する情報は得られていない。アンジオテンシンII受容体拮抗薬並びにアンジオテンシン変換酵素阻害薬で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害薬におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、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

徴候・症状：過量投与に関するデータは少ないが、過量投与時にみられる主な症状は本剤の降圧作用による低血圧であると考えられる。

処置：症候性低血圧が生じた場合には、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)

服用時：本剤の薬物動態は食事の影響を受けるため、毎日同じ条件で服用するよう注意を与えること。(【薬物動態】の項参照)

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人男子に本剤150及び300mgを単回経口投与(空腹時)したとき、アリスキレンは速やかに吸収され、血漿中薬物濃度は投与後1.5時間(中央値)で最高濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは300mg投与まで投与量の増加にほぼ比例して増大し、平均消失半減期は約33.5～37.0時間であった。⁴⁾
- (2) 健康成人男子に本剤300mgを1日1回7日間反復経口投与(空腹時)したとき、投与5～7日後に定常状

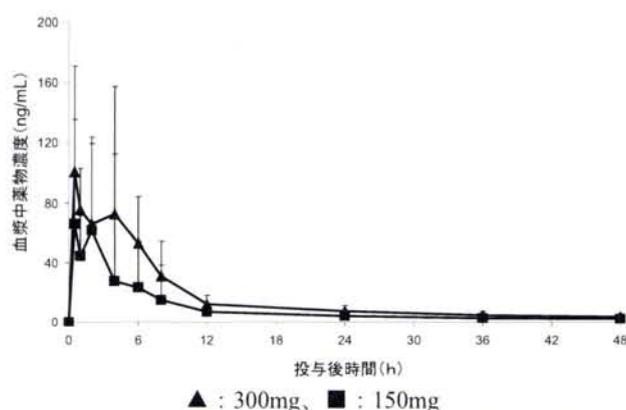
態に達し、単回投与と比べ約2倍の累積が認められた。⁵⁾

- (3) 健康成人男子に本剤150mgを食後に反復経口投与したときのCmax及びAUCは、空腹時投与に比べ、それぞれ75%及び55%低下した。また、食後投与ではTmaxは延長した。⁶⁾
- (4) 本剤の絶対バイオアベイラビリティは約2~3%であった。健康成人(空腹時)の個体内変動の変動係数(CV%)はCmaxで53%、AUCで34%であり、個体間変動のCV%はCmaxで76%、AUCで54%であった。^{7,8)} (外国人のデータ)

健康成人男子に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ(空腹時)

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) ^⑤	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
150mg	83.7±71.4	1.5 (0.5~6)	388±236	37.0±7.2
300mg	150±67	1.5 (0.5~6)	696±369	33.5±5.1

n = 6、平均±標準偏差、※：中央値(範囲)



健康成人男子に本剤を単回経口投与したときの平均血漿中薬物濃度推移(空腹時)(平均値+標準偏差、n=6)

2. 分布⁹⁾

ヒトにおける本剤の血漿蛋白結合率は約50%であった。*in vitro* 試験では10~500ng/mLの濃度で、濃度依存性は認められなかった。

3. 代謝・排泄^{10,11)}

健康成人にアリスキレンの¹⁴C標識体300mgを単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中には主として未変化体が存在し、投与後168時間までに、投与量の約0.6%が尿中に、約91%が糞中に排泄された。アリスキレンを経口投与したとき、ほとんど体内で代謝を受けないが、代謝には主にCYP3A4が関与した。
(外国人のデータ)

4. 薬物間相互作用(Pgp阻害作用を有する薬剤との薬物間相互作用)

(1) シクロスポリン¹⁾

健康成人にシクロスポリン200mg又は600mgと本剤75mgを併用投与(空腹時)したとき、アリスキレンのCmaxは約2.5倍、AUCは約5倍増加した。
(外国人のデータ)

(2) アトルバスタチン³⁾

健康成人にアトルバスタチン80mgと本剤300mgを併用投与(空腹時)したとき、アリスキレンのCmax及びAUCは約1.5倍増加したが、アトルバスタチン及びその代謝物の薬物動態に大きな変化はみられなかった。
(外国人のデータ)

(3) ケトコナゾール(経口剤は国内未発売)³⁾

健康成人にケトコナゾール200mgと本剤300mgを併用投与(空腹時)したとき、アリスキレンのCmax及びAUCは約1.8倍増加した。
(外国人のデータ)

5. 患者背景の影響

(1) 腎機能障害患者での試験¹²⁾

腎機能障害患者(軽症~重症)に本剤300mgを経口投与(空腹時)したとき、アリスキレンの暴露量(Cmax及びAUC)は、単回投与及び定常状態において、健康被験者の約0.8~2.3倍であり、暴露量と腎機能障害の重症度との関連はみられなかった。
(外国人のデータ)

(2) 肝機能障害患者での試験¹³⁾

肝機能障害患者(軽症~重症)に本剤300mgを経口投与(空腹時)したとき、軽症、中等症及び重症肝機能障害患者との間に薬物動態パラメータの差は認められなかった。また、健康被験者と比較して薬物動態パラメータに差は認められなかった。
(外国人のデータ)

(3) 高齢者での試験¹⁴⁾

65歳以上の外国人高齢者に本剤300mgを単回経口投与(空腹時)したとき、アリスキレンの暴露量(Cmax及びAUC)は、外国人非高齢者(18~45歳)の約1.3~1.6倍であった。消失半減期には年齢による差はみられなかった。高齢者において暴露量が増加する傾向が認められたものの、非高齢者と比べて有効性及び安全性に差はみられなかった。
(外国人のデータ)

6. 薬力学的効果¹⁵⁾

軽症から中等症の本態性高血圧患者に本剤150又は300mgを経口投与(食後)したとき、血漿レニン活性(PRA)は低下した。

【臨床成績】

(1) 病態別血圧変化量

国内で実施された臨床試験成績における臨床効果の概要は次のとおりである。
軽症から中等症本態性高血圧患者を対象とした二重盲検比較試験で、本剤の有効性が確認された。なお、軽症から中等症本態性高血圧患者を対象とした用量設定試験で、最大降圧効果の80~90%は投与開始2週間後に得られ、投与開始4~6週間間で最大降圧効果に達した。

本剤のベースラインに対するトラフ時平均坐位血圧の变化（最終投与時）

疾患名	投与期間	食前/食後	投与量 (1日1回)	症例数	トラフ時平均坐位血圧の変化 ²²⁾ (単位: mmHg)	
					投与前	投与後
軽症から中等症の本態性高血圧 ⁽²¹⁾	8週間	食前	300mg/日	113	-14.09(1.18)	-10.72(0.75)
本剤単独療法			150mg/日	112	-8.72(1.18)	-7.75(0.76)
（用量依存的効果）			プラセボ	115	-2.85(1.17)	-3.26(0.75)
軽症から中等症の本態性高血圧 ⁽²¹⁾	8週間	不問	150mg/日	302	-10.4(0.72)	-8.9(0.49)
本剤単独療法			プラセボ	156	-2.0(0.99)	-3.0(0.69)
（投与量非依存的効果）						
軽症から中等症の本態性高血圧 ⁽²¹⁾	8週間	不問	75~300mg/日	40	-13.9(16.57)	-11.6(9.73)
併用療法						
軽症から中等症の本態性高血圧 ⁽²¹⁾	8週間	不問	150~300mg/日	39	-20.6(11.97)	-12.9(10.43)

注) 用量設定試験、検証試験：ベースライン値を共変量とし共分散分析モデルに基づいて求めた最小二乗平均値（標準偏差）、その他の試験：平均値±標準偏差

(2) 長期投与試験²⁰⁾

軽症から中等症本態性高血圧患者に、本剤を1日1回52週間経口投与（食前）した際、本剤単独療法、利尿薬若しくはカルシウム拮抗薬又はその両方の併用療法のいずれにおいても150~300mgで耐薬性を認めることなく、安定した降圧効果が得られた。

(3) 血圧日内変動（降圧効果の持続性）²¹⁾

軽症から中等症本態性高血圧患者を対象に本剤を8週間投与し（食前/食後不問）、自由行動下血圧測定（ABPM）による24時間血圧日内変動を検討した結果、本剤は1日1回投与において、24時間の安定した降圧効果を示すことが確認された。本剤150~300mgのトラフ/ピーク比（T/P比）は0.64~0.98であった。

（外国人のデータ）

(4) 休薬期における血圧推移¹⁶⁾

軽症から中等症本態性高血圧患者を対象に本剤を8週間投与後1週間休薬し、血圧推移を検討した結果、休薬期における急激な血圧の上昇は認められず、また血圧の回復も緩徐であった。1週間休薬後の血圧が、投与開始前の血圧値より低値であった被験者の割合は、本剤150mgで77.1%、300mgで82.9%であった。

【薬効薬理】

アリスキレンは、直接的レニン阻害薬であり、レニン-アンジオテンシン系（RAS）サイクルの起点となるレニンを強力かつ選択的に阻害することにより、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンIへの変換を遮断し、PRA、アンジオテンシンI及びアンジオテンシンIIの濃度を低下させ、持続的な降圧効果を発揮する。

1. ヒトレニン選択的阻害作用^{22,23)}

アリスキレンは、ヒト遺伝子組換えレニンを強力に阻害したが（IC₅₀値；0.6nM）、ヒトアスパラギン酸プロテイナーゼ及びHIV-1プロテイナーゼに対する阻害作用は、IC₅₀値として5,000nM以上であった。ヒト以外の動物種のレニンに対する阻害作用（IC₅₀値）は、マーモセット（2nM）とマウス（4.5nM）において比較的強力であった。

2. 降圧作用

(1) ヒトレニン及びヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックラット（dTGR）における降圧作用²⁴⁾

アリスキレンの降圧効果は速やかに発揮され、かつ用量依存的であった。また、10日間連続して反復経口投与したときの降圧作用は、減弱又は増強等の変動なしに安定して発揮された。

(2) 重度低ナトリウム処置マーモセットにおける降圧作用²⁵⁾

アリスキレンの降圧効果は速やかに発揮され、かつ用量依存的であった。血漿中レニン活性は、アリスキレン投与後ほぼ完全に阻害され、その持続時間は用量に依存して延長した。

(3) 自然発症高血圧ラット（SHR）における降圧作用²⁵⁾

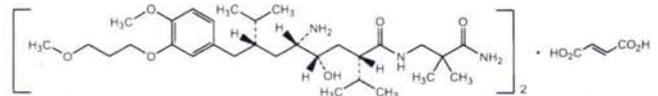
アリスキレンを2週間連続皮下投与したとき、用量依存的な降圧作用が認められた。

(4) 併用効果²⁵⁾

SHRにアリスキレンとともにバルサルタン、もしくはベナゼプリルを併用投与したとき、降圧作用の増強が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：アリスキレンフマル酸塩（Aliskiren Fumarate）

化学名：Bis[(2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-(1-methylethyl)-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide] monofumarate

分子式：2C₃₀H₅₃N₃O₆ · 4C₄H₄O₄

分子量：1219.59

性状：白色～微黄白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は吸湿性が高いため、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。
2. PTPシートから取り出して調剤しないこと（服用時にPTPから取り出すよう指示すること）。
3. 本剤を分割、粉碎しないこと。

【包装】

ラジレス錠150mg 100錠（PTP） 140錠（PTP）
500錠（PTP） 700錠（PTP）

【主要文献】

- 1) 社内資料：外国人健康成人におけるシクロスポリンとの薬物間相互作用
- 2) Vaidyanathan, S. et al. : Cardiovasc. Ther. 26(4), 238, 2008
- 3) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(11), 1323, 2008
- 4) 社内資料：日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験
- 5) Vaidyanathan, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 62(6), 690, 2006
- 6) 社内資料：日本人健康成人男子における食事の影響
- 7) 社内資料：外国人健康成人男子における絶対バイオアベイラビリティ
- 8) 社内資料：生物学的同等性

- 9) 社内資料: *In vitro*における血球移行及び蛋白結合
- 10) Waldmeier, F. et al.: Drug. Metab. Dispos. 35(8), 1418, 2007
- 11) Vaidyanathan, S. et al.: Clin. Pharmacokinet. 47(8), 515, 2008
- 12) Vaidyanathan, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 46(8), 661, 2007
- 13) Vaidyanathan, S. et al.: J. Clin. Pharmacol. 47(2), 192, 2007
- 14) Vaidyanathan, S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(4), 453, 2007
- 15) 社内資料: 高血圧患者における薬物動態及び薬力学
- 16) Kushiro, T. et al.: Hypertens. Res. 29(12), 997, 2006
- 17) 社内資料: 二重盲検法による軽症から中等症の高血圧患者に対する有効性及び安全性
- 18) 社内資料: 腎機能障害を伴う日本人高血圧患者に対する安全性、有効性及び薬物動態
- 19) 社内資料: 重症高血圧患者に対する安全性及び有効性
- 20) Kushiro, T. et al. : Hypertens. Res. 32(3), 169, 2009
- 21) Oh, B. H. et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 49(11), 1157, 2007
- 22) Wood, J. M. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 308(4), 698, 2003
- 23) 社内資料: レニンに対する阻害作用
- 24) 社内資料: ダブルトランスジェニックラットにおける降圧作用
- 25) Wood, J. M. et al.: J. Hypertens. 23(2), 417, 2005

【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 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販 売 名	①ゴナールエフ皮下注用 75 ②ゴ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 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	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>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。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	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 <u>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</u> (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、今回排卵誘発に関する効能追加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。

※※200X年X月改訂(第x版)
※ 2009年1月改訂(第5版)

日本標準商品分類番号 872413

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(FSH)製剤

生物由来製品
処方せん医薬品^{注)}

ゴナールエフ[®] 皮下注用75

Gonalef[®] 75

貯 法：室温、遮光保存
使用期限：3年：外箱等に表示
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

※※

	75国際単位
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	xxxx年xx月

※※【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。

※※【効能又は効果】

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

※※【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. 生殖管及び付属器の性ホルモン依存性腫瘍がある患者〔症状を悪化させることがある。〕
5. 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。〕
6. 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。〕
7. 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。〕
8. 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〕

※※【用法及び用量】

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。

(用法・用量に関する使用上の注意)

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37.5 IU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。

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。

(用法・用量に関する使用上の注意)

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者を対象に精子形成誘導を目的とした国内臨床試験では、3~6ヵ月間hCG製剤を皮下投与し、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製剤との皮下投与による併用治療を6~18ヵ月行った。(臨床成績参照)

【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	30 mg
	ポリソルベート20	0.05 mg
	L-メチオニン	0.1 mg
	リン酸ナトリウム塩	1.56 mg
	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。

【使用上の注意】

1. 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。

本剤は、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に投与すること。

3) 卵巣過剰刺激

卵巣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、少なくとも4日間は性交を控えるか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

卵巣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。

7) 多胎妊娠

卵巣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、妊娠中毒症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14年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数14,542例中、双胎が2,184例（15.0%）、三胎が222例（1.5%）、四胎が11例（0.1%）であった¹⁾。

また、全国60施設における性腺刺激ホルモン製剤を用いた排卵誘発法の調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数716例中123例（17.2%）で、そのうち、双胎が102例（14.2%）、三胎が18例（2.5%）、四胎が3例（0.4%）、五胎以上が0例（0.0%）であったとの報告がある²⁾。

8) 生殖器官の腫瘍

卵巣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^{3) 4)}。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^{5) 6)}。

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^{7) 10)}。

※※・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なうこと。

- 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。

2. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

3. 副作用

※※・女性における副作用

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）

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

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）

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		肩径部痛、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、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫瘍
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。

※※4. 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¹³⁾。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている¹²⁾。〕

※※5. 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。

※※6. 適用上の注意

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

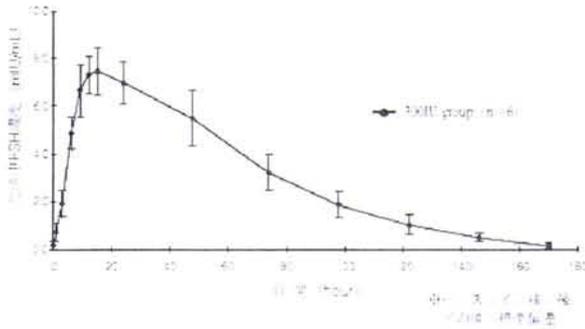
【薬物動態】

※※・女性における薬物動態^{13), 14)}

日本人健康成人女性（内因性 FSH の一時抑制下）6 例に本剤 150 IU 及び 300 IU 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	150 IU	300 IU
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 ₀₋₄ (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)	42.2±17.4	30.8±4.7

(平均値±標準偏差)



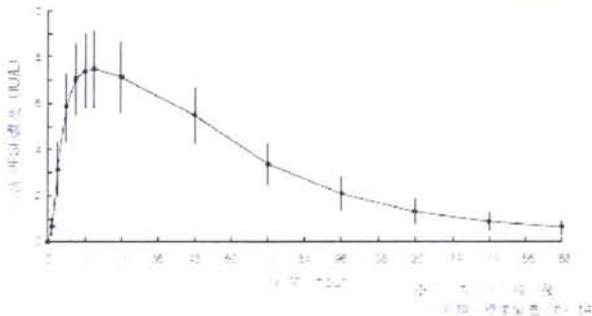
日本人健康成人女性（内因性 FSH の一時的抑制下）6 例を対象に、本剤 300 IU を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した。C_{max} は初回投与後では 4.2 ± 0.7 mIU/mL、最終投与後では 11.7 ± 1.5 mIU/mL を示した。AUC₀₋₂₄ から算出した蓄積率は 3.3 であった。

※※・男性における薬物動態^{15) 16)}

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 300 IU（150 IU 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）。

C _{max} (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 300 IU 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、C_{max} は初回投与後では 5.3～12.1 IU/L、最終投与後では 11.0～17.8 IU/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】

※※・女性における成績

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 75 IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11 mm 以上）が認められない場合には 7 日ごとに 37.5 IU ずつ増量した。主席卵胞径が 18 mm に到達した後、hCG 製剤を投与して排卵を誘起した。125 例中 99 例（79.2%）で排卵が認められ、22 例（17.6%）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¹⁷⁾。

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 37.5 IU、75 IU 又は 150 IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11 mm 以上）が認められない場合には 7 日ごとに 37.5 IU ずつ増量した。主席卵胞径が 18 mm に到達した後、hCG 製剤を投与して排卵を誘起した。37.5 IU 開始群、75 IU 開始群、150 IU 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¹⁸⁾。

※※・男性における成績

1. 国内臨床試験（第 III 相）¹⁹⁾

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 カ月間 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 カ月行った。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〕^{20)～22)}

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 × 10⁶/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
≥1.5 × 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²³⁾

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤 10 IU 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²⁴⁾

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤 30 IU 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遺伝子 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）は無色澄明の液である。

※※【承認条件】

（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に関する承認条件）

国内での治験症例が極めて限られていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

10パイアル（溶解液 日局注射用水 1 mL 10管添付）

※※

※ 【主要文献】

- 1) 久保春海：日本産科婦人科学会雑誌, 57, 118 (2005)
- 2) 水口弘司ら：日本産科婦人科学会雑誌, 47, 1298 (1995)
- 3) Parazzini F., et al.: Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)
- 4) Burkman R.T., et al.: Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 5) Jensen A., et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 6) Rupinder K.R., et al.: The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 7) Hansen M., et al.: N.Engl.J.Med.346, 725 (2002)
- 8) Bonduelle M., et al.: Hum.Reprod.17, 671 (2002)
- 9) Peschka B., et al.: Hum.Reprod.14, 2257 (1999)
- 10) Melob P., et al.: Eur J Medical Genetics, 48: 5 (2005)
- 11) Bussi, R., et al.: 薬理と治療, 23, 115 (1995)
- 12) 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）
- 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（単回）
- 14) 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）
- 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（単回）
- 16) 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）
- 17) メルクセローノ株式会社 社内資料：国内第Ⅲ相試験（排卵誘発）
- 18) メルクセローノ株式会社 社内資料：国内第Ⅱ相試験（排卵誘発）
- 19) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 20) Bouloux, P., et al.: Fertil Steril, 77, 270 (2002)
- 21) Liu, P. Y., et al.: Hum Reprod., 14, 1540 (1999)
- 22) メルクセローノ株式会社 社内資料：外国第Ⅲ相試験（精子形成）
- 23) Sinha Hikim, A.P. and Swerdloff, R.S : Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 24) 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・インフィメーション
〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-13-17
 0120-870-088



製造販売元 メルクセローノ株式会社
〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-13-17 目黒東急ビル

※供給元 Merck Serono S.A.（スイス）

※ 200X年X月改訂（第2版）
2009年4月作成（初版）

日本標準商品分類番号

872413

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

生物由来製品
処方せん医薬品^注

ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 300/450/900

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－医師等の処方せんにより使用すること

	300 IU	450 IU	900 IU
承認番号	22000AMX02408000	22000AMX02409000	22000AMX02410000
薬価収載	未収載	2009年3月	2009年3月
販売開始	未発売	2009年4月	2009年4月
国際誕生	1995年10月		
効能追加	xxxx年xx月		

※【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. 生殖管及び付属器の性ホルモン依存性腫瘍がある患者〔症状を悪化させることがある。〕
5. 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。〕
6. 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。〕
7. 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。〕
8. 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			
	300 IU 製剤 (0.5 g 中)	450 IU 製剤 (0.75 g 中)	900 IU 製剤 (1.5 g 中)	
有効成分				
ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え)	22.23 µg	33.34 µg	66.69 µg	
添 加 物	精製白糖	30 mg	45 mg	90 mg
	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	0.05 mg	0.075 mg	0.15 mg
	L-メチオニン	0.05 mg	0.075 mg	0.15 mg
	リン酸ナトリウム塩	0.78 mg	1.17 mg	2.34 mg
	m-クレゾール	1.50 mg	2.25 mg	4.5 mg
	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（本体の色）	水色	青	赤	
剤形・性状	注射剤（カートリッジ非交換式ペン型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】

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】

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（ヒト絨毛性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

（用法・用量に関する使用上の注意）

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37.5 IU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。

（用法・用量に関する使用上の注意）

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者を対象に精子形成誘導を目的とした国内臨床試験では、3～6ヵ月間hCG製剤を皮下投与し、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製剤との皮下投与による併用治療を6～18ヵ月行った。（臨床成績参照）

【使用上の注意】

1. 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。

本剤は、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に投与すること。

3) 卵巣過剰刺激

卵巣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、少なくとも4日間は性交を控えるか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

卵巣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。

7) 多胎妊娠

卵巣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、妊娠中毒症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14年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数14,542例中、双

胎が2,184例（15.0%）、三胎が222例（1.5%）、四胎が11例（0.1%）であった¹⁾。

また、全国60施設における性腺刺激ホルモン製剤を用いた排卵誘発法の調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数716例中123例（17.2%）で、そのうち、双胎が102例（14.2%）、三胎が18例（2.5%）、四胎が3例（0.4%）、五胎以上が0例（0.0%）であったとの報告がある²⁾。

8) 生殖器官の腫瘍

卵巣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^{3),4)}。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^{5),6)}。

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⁷⁾⁻¹⁰⁾。

※・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なうこと。

- 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「使用説明書」を必ず読むよう指導すること。

2. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

3. 副作用

※・女性における副作用

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)

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、腹腔腔出血、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

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)

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		鼠径部痛、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、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。

※4. 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¹¹⁾。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている¹²⁾。]

※5. 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。

※6. 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「使用説明書」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。

- (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) 本剤を複数の患者に使用しないこと。

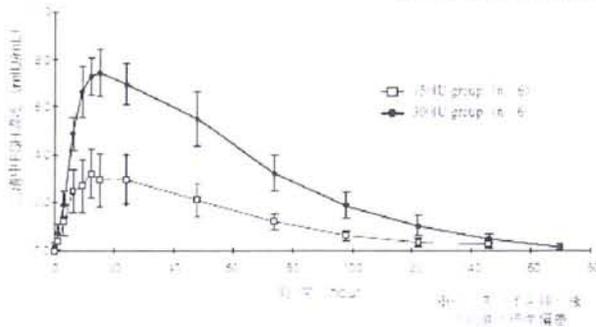
【薬物動態】

※・女性における薬物動態^{13)・14)}

日本人健康成人女性（内因性 FSH の一時的抑制下）6 例に本剤 150 IU 及び 300 IU 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 例数	150 IU 6	300 IU 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 ₀₋₇ (mIU*hr/mL)	197.6 ± 62.7	514.9 ± 99.8
MRT (hr)	54.3 ± 10.6	52.4 ± 3.2
V _{ss/F} (L)	42.2 ± 17.4	30.8 ± 4.7

(平均値 ± 標準偏差)



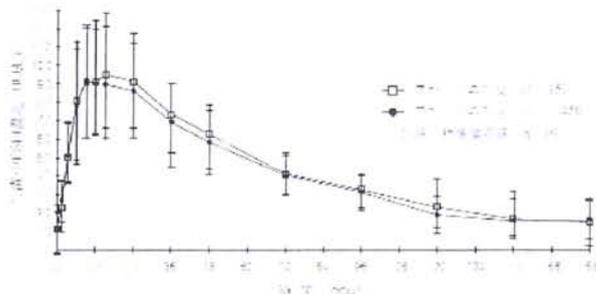
日本人健康成人女性（内因性 FSH の一時的抑制下）6 例を対象に、本剤 300 IU を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した。C_{max} は初回投与後では 4.2 ± 0.7 mIU/mL、最終投与後では 11.7 ± 1.5 mIU/mL を示した。AUC₀₋₂₄ から算出した蓄積率は 3.3 であった。

※・男性における薬物動態^{15)・16)}

日本人健康成人男性（内因性 FSH の一時的抑制下）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ペン 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)	C _{max} (mIU/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (mIU*hr/mL)
ゴナールエフ皮下注ペン 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、T_{max} は中央値 (範囲))



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、ゴナールエフ皮下注用 150 を用いて r-hFSH 300 IU 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、C_{max} は初回投与後では 5.3~12.1 IU/L、最終投与後では 11.0~17.8 IU/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】

※・女性における成績

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 75 IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11 mm 以上）が認められない場合には 7 日ごとに 37.5 IU ずつ増量した。主席卵胞径が 18 mm に到達した後、hCG 製剤を投与して排卵を誘起した。125 例中 99 例 (79.2%) で排卵が認められ、22 例 (17.6%) 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¹⁷⁾。

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 37.5 IU、75 IU 又は 150 IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11 mm 以上）が認められない場合には 7 日ごとに 37.5 IU ずつ増量した。主席卵胞径が 18 mm に到達した後、hCG 製剤を投与して排卵を誘起した。37.5 IU 開始群、75 IU 開始群、150 IU 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¹⁸⁾。

※・男性における成績

1. 国内臨床試験（第 III 相）¹⁹⁾

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 ヶ月間 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 ヶ月行った。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]^{20)~22)}

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 × 10⁶/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
≥1.5 × 10 ⁶ /mL	46.2% (12/26 例)	62.5% (5/8 例)	79.3% (23/29 例)

※【薬効薬理】

卵巣刺激ホルモン（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²³⁾

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤 10 IU 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²⁴⁾

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤 30 IU 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）は無色澄明の液である。

※【承認条件】

（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に関する承認条件）

国内での治験症例が極めて限られていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【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) 久保春海：日本産科婦人科学会雑誌, 57, 118 (2005)
- 2) 水口弘司ら：日本産科婦人科学会雑誌, 47, 1298 (1995)
- 3) Parazzini F., et al.: Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)
- 4) Burkman R.T., et al.: Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 5) Jensen A., et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 6) Rupinder K.R., et al.: The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 7) Hansen M., et al.: N.Engl.J.Med. 346, 725 (2002)
- 8) Bonduelle M., et al.: Hum.Reprod.17, 671 (2002)
- 9) Peschka B., et al.: Hum.Reprod.14, 2257 (1999)
- 10) Melop P., et al.: Eur J Medical Genetics, 48: 5 (2005)
- 11) Bussi, R., et al: 薬理と治療, 23, 115 (1995)
- 12) 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）
- 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（単回）
- 14) 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）
- 15) メルクセローノ株式会社 社内資料：生物学的同性試験
- 16) 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）
- 17) メルクセローノ株式会社 社内資料：国内第Ⅲ相試験（排卵誘発）
- 18) メルクセローノ株式会社 社内資料：国内第Ⅱ相試験（排卵誘発）
- 19) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 20) Bouloux, P., et. al.: Fertil Steril, 77, 270 (2002)
- 21) Liu, P. Y., et. al.: Hum Reprod., 14, 1540 (1999)
- 22) メルクセローノ株式会社 社内資料：外国第Ⅲ相試験（精子形成）
- 23) Sinha Hikim, A.P. and Swerdloff, R.S: Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 24) 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ください。

メルクセローノ株式会社 メディカル・インフィメーション
〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-13-17
☎ 0120-870-088



製造販売元 メルクセローノ株式会社
〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-13-17 目黒東急ビル
供給元 Merck Serono S.A. (スイス)

生物学的製剤基準（沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株））の 一部改正等について（案）

1 改正（案）

生物学的製剤基準の名称である「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）」を「沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）」に改めるとともに、基準中の「新型インフルエンザウイルス（H5N1株）」を「インフルエンザウイルス（H5N1株）」に改める。併せて本品目に係る生物由来製品指定についても同様に変更する。

2 改正の理由

平成19年10月19日、H5N1株の新型インフルエンザの予防を効能効果とするワクチン製剤が承認されるとともに、当該ワクチンの品質確保の観点から当該ワクチンに係る基準（基準名「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）」）が生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）に追加された。

本基準に適合する製剤はプレパンデミックワクチンとして製造・備蓄され、臨床研究用として供給されている。

このような状況を考慮すると、生物学的製剤基準「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）」は基準名として必ずしも適切ではないと考えられること等から、今回、基準名の改正等を行うもの。

なお、インフルエンザA（H1N1）が、本年4月28日、感染症法第6条第7号に規定する新型インフルエンザ等感染症として位置付けられたところ。

3 その他

本ワクチン製剤の製造販売は、現在、2社で承認され、それぞれの販売名は、「沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」」、「沈降新型インフルエンザウイルス H5N1「ビケン」」である。今回の生物学的製剤基準の改正と併せて、これら販売名についても、「沈降インフルエンザワクチン H5N1「北研」」、「沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」」に改める等の措置を講じる予定。

希少疾病用医薬品指定品目

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	レボドパ・カルビドパ十二指腸投与用製剤	<p>(1) 通常の経口薬物療法で十分な効果が得られない重度の運動合併症 (wearing-off, no on/delayed on現象, on-off現象, ジスキネジア) を有するパーキンソン病 (Hoehn & Yahrの重症度ステージⅣ・Ⅴ)</p> <p>(2) パーキンソン病 (Hoehn & Yahrの重症度ステージⅠ～Ⅲ)</p> <p>ただし、重度の嚥下障害又はその他の理由により経口薬物療法が困難であり、既に胃瘻造設が行われている場合に限る</p> <p>※ レボドパ単剤及びレボドパ・カルビドパ配合剤は承認済。本剤は、レボドパ及びカルビドパをカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁させ、ゲル状にし、ディスポーザブルカセットに充填した製剤で、通常、インフュージョンポンプ、留置型カテーテル及びアクセスポートからなる医療機器と組み合わせたシステムとして使用する。本システムの適用可能患者数は約35,000人と推定。世界35ヶ国で承認。</p>	ソルベイ製薬株式会社	H21.5.12
2	カルムスチン脳内留置用製剤	<p>悪性神経膠腫</p> <p>※ 脳腫瘍のうち、神経膠(グリア)細胞から原発生し、WHOグレード分類(悪性度が小さい方からⅠ～Ⅳに4分類)がⅢ又はⅣのもの。国内患者数約3000人。</p> <p>本剤はニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬の徐放性製剤。外科手術による腫瘍切除後に、正常神経組織に浸潤した残存腫瘍細胞に対する作用を目的として切除腔に留置する。既存の術後付加療法である全身化学療法、放射線療法は術後2～4週間は回復期間のため施行できず、その期間に本剤を作用させる。</p> <p>欧米等20ヶ国以上で承認。</p>	ノーベルファーマ株式会社	H21.6.5

第十五改正日本薬局方第二追補について

第十五改正日本薬局方第二追補改正の概要

1. 改正の概要

現行の第十五改正日本薬局方は、平成 18 年厚生労働省告示第 285 号をもって公示されたところであるが、今般、その一部を改正するものである。

本改正の要旨は、次のとおりである。

2. 生薬総則中の、以下の項目を改正

- (1) 生薬の新規収載に伴い、生薬総則を適用する品目を追加する。
- (2) 化学薬品等の分類への移行に伴い、生薬総則を適用する品目を削除する。

3. 一般試験法中、以下の項目を改正

- (1) 参考情報に収載されていたアミノ酸分析法を抜粋し、たん白質のアミノ酸分析法として新たに収載する。
- (2) 以下の試験法を改正する。
 - ①1.07 重金属試験法：第 3 法に灰化温度の規定を追加する。
 - ②1.08 窒素定量法：自動化された装置を用いることができる記載に整備する。
 - ③1.09 定性反応：リン酸塩の定性反応（2）の試料溶液の液性の記載を整備する。
 - ④2.01 液体クロマトグラフィー：参考情報「システム適合性」収載に伴う記載を整備する。
 - ⑤3.01 粉体のかさ密度及びタップ密度測定法：三薬局方で調和合意された内容に整備する。
 - ⑥3.02 比表面積測定法：三薬局方で調和合意された内容に整備する。
 - ⑦3.03 粉体の粒子密度測定法：三薬局方で調和合意された内容に整備する。
 - ⑧3.04 粒度測定法：三薬局方で調和合意された内容に整備する。
 - ⑨7.02 プラスチック製医薬品容器試験法：ポリ塩化ビニル製水性注射剤容器の(11)塩化ビニルの試験の部分の記載を整備する。

4. 医薬品各条中、下記品目を新たに収載

- (1) アシクロビル
- (2) アセメタシンカプセル

- | | |
|----------------------|-----------------------------|
| (3) アセメタシン錠 | (40) ゲンタマイシン硫酸塩点眼液 |
| (4) アゼラスチン塩酸塩顆粒 | (41) シノキサシン |
| (5) アプリンジン塩酸塩 | (42) シノキサシンカプセル |
| (6) アプリンジン塩酸塩カプセル | (43) ジフルコルトロン吉草酸エステル |
| (7) アミオダロン塩酸塩 | (44) ジベカシン硫酸塩点眼液 |
| (8) アミオダロン塩酸塩錠 | (45) シロップ用セファトリジンプロピレングリコール |
| (9) アムロジピンベシル酸塩錠 | (46) シロップ用セファレキシシン |
| (10) アモキシシリンカプセル | (47) シロップ用セフロキサジン |
| (11) L-アラニン | (48) シンバスタチン |
| (12) アルガトロバン水和物 | (49) 注射用ストレプトマイシン硫酸塩 |
| (13) アロプリノール錠 | (50) スリンダク |
| (14) イセパマイシン硫酸塩注射液 | (51) セファレキシシンカプセル |
| (15) イプリフラボン | (52) セフィキシムカプセル |
| (16) イプリフラボン錠 | (53) セフテラム ピボキシル錠 |
| (17) イミダプリル塩酸塩 | (54) セボフルラン |
| (18) イミダプリル塩酸塩錠 | (55) ゴルピデム酒石酸塩 |
| (19) イルソグラジンマレイン酸塩 | (56) タクロリムス水和物 |
| (20) イルソグラジンマレイン酸塩細粒 | (57) タゾバクタム |
| (21) イルソグラジンマレイン酸塩錠 | (58) ダナゾール |
| (22) インダパミド | (59) チアプリド塩酸塩 |
| (23) インダパミド錠 | (60) チアプリド塩酸塩錠 |
| (24) ウベニメクスカプセル | (61) テブレノン |
| (25) ウルソデオキシコール酸錠 | (62) ドキサゾシンメシル酸塩 |
| (26) ウルソデオキシコール酸顆粒 | (63) トスフロキサシントシル酸塩錠 |
| (27) エカベトナトリウム水和物 | (64) トスフロキサシントシル酸塩水和物 |
| (28) エカベトナトリウム顆粒 | (65) ドロキシドパ |
| (29) エモルファゾン錠 | (66) ドロキシドパカプセル |
| (30) カドララジン | (67) ドロキシドパ細粒 |
| (31) カドララジン錠 | (68) トロキシピド |
| (32) カルシトニン(サケ) | (69) トロキシピド細粒 |
| (33) グリクラジド | (70) トロキシピド錠 |
| (34) クレボプリドリンゴ酸塩 | (71) バルプロ酸ナトリウムシロップ |
| (35) ケトコナゾール | (72) バルプロ酸ナトリウム錠 |
| (36) ケトコナゾールクリーム | (73) 精製ヒアルロン酸ナトリウム |
| (37) ケトコナゾールローション | (74) ピオグリタゾン塩酸塩 |
| (38) ケトコナゾール液 | (75) ピブメシリナム塩酸塩錠 |
| (39) ゲファルナート | (76) ピモジド |

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| (77) プラゾシン塩酸塩 | (92) モサプリドクエン酸塩水和物 |
| (78) フルタミド | (93) L-リジン酢酸塩 |
| (79) フルトプラゼパム | (94) リンコマイシン塩酸塩注射液 |
| (80) フルトプラゼパム錠 | (95) レバミピド |
| (81) フルドロコルチゾン酢酸エステル | (96) レバミピド錠 |
| (82) プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム | (97) レボフロキサシン水和物 |
| (83) フロセミド注射液 | (98) ロサルタンカリウム |
| (84) プロパフェノン塩酸塩 | (99) カッコウ |
| (85) プロパフェノン塩酸塩錠 | (100) 牛車腎気丸エキス |
| (86) プロブコール | (101) 真武湯エキス |
| (87) ベタキソロール塩酸塩 | (102) ニクズク |
| (88) ヘパリンカルシウム | (103) 八味地黄丸エキス |
| (89) ミノサイクリン塩酸塩錠 | (104) ボクソク |
| (90) 注射用メロペネム | (105) リュウガンニク |
| (91) モサプリドクエン酸塩錠 | (106) ローヤルゼリー |

5. 医薬品各条中、市場に流通していない下記品目を削除

- (1) アミドトリゾ酸メグルミン注射液

6. 医薬品各条中、下記品目を改正

- | | |
|------------------------------|-----------------------|
| (1) アザチオプリン錠 | (16) エフェドリン塩酸塩錠 |
| (2) アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン注射液 | (17) エリスロマイシン腸溶錠 |
| (3) アミノフィリン注射液 | (18) エルゴメトリンマレイン酸塩注射液 |
| (4) アモキシシリン水和物 | (19) カルメロース |
| (5) イオタラム酸ナトリウム注射液 | (20) カルメロースカルシウム |
| (6) イオタラム酸メグルミン注射液 | (21) カルメロースナトリウム |
| (7) イソニアジド錠 | (22) グリセオフルビン錠 |
| (8) イソニアジド注射液 | (23) クリンダマイシン塩酸塩 |
| (9) インジゴカルミン注射液 | (24) クリンダマイシン塩酸塩カプセル |
| (10) インドメタシン坐剤 | (25) 木クレオソート |
| (11) ウルソデオキシコール酸 | (26) クロスカルメロースナトリウム |
| (12) エストラジオール安息香酸エステル水性懸濁注射液 | (27) クロミフェンクエン酸塩錠 |
| (13) エストリオール水性懸濁注射液 | (28) コデインリン酸塩錠 |
| (14) エチニルエストラジオール | (29) コムギデンブ |
| (15) エテンザミド | (30) ジエチルカルバマジンクエン酸塩錠 |

- | | |
|---------------------------|------------------------|
| (31) ジゴキシン | (64) ファロペネムナトリウム錠 |
| (32) ジゴキシン錠 | (65) シロップ用ファロペネムナトリウム |
| (33) ジゴキシン注射液 | (66) フェニトイン散 |
| (34) ジスチグミン臭化物錠 | (67) フェニトイン錠 |
| (35) ジメンヒドリナート錠 | (68) フェノバルビタール |
| (36) 硝酸イソソルビド錠 | (69) フェノバルビタール散 10% |
| (37) ジョサマイシン錠 | (70) フェノールスルホンフタレイン注射液 |
| (38) 乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 | (71) プロカインアミド塩酸塩 |
| (39) ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン | (72) プロカインアミド塩酸塩錠 |
| (40) セファクロル複合顆粒 | (73) プロカインアミド塩酸塩注射液 |
| (41) セラセフェート | (74) プロクロルペラジンマレイン酸塩錠 |
| (42) 結晶セルロース | (75) プロゲステロン |
| (43) 粉末セルロース | (76) プロゲステロン注射液 |
| (44) テイコプラニン | (77) プロタミン硫酸塩注射液 |
| (45) テストステロンエナント酸エステル注射液 | (78) プロピルチオウラシル錠 |
| (46) テストステロンプロピオン酸エステル注射液 | (79) フロプロピオン |
| (47) トウモロコシデンブ | (80) プロベネシド錠 |
| (48) トルブタミド錠 | (81) ベタメタゾン錠 |
| (49) ニコモール錠 | (82) ヘパリンナトリウム |
| (50) 無水乳糖 | (83) 注射用ホスホマイシンナトリウム |
| (51) 乳糖水和物 | (84) 注射用ミノサイクリン塩酸塩 |
| (52) ノルエチステロン | (85) メチルセルロース |
| (53) バソプレシン注射液 | (86) メピバカイン塩酸塩注射液 |
| (54) バルプロ酸ナトリウム | (87) モルヒネ塩酸塩錠 |
| (55) バレイショデンブ | (88) モルヒネ塩酸塩注射液 |
| (56) 注射用ヒドララジン塩酸塩 | (89) リドカイン注射液 |
| (57) ヒドロキシプロピルセルロース | (90) 硫酸亜鉛水和物 |
| (58) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | (91) ロキタマイシン錠 |
| (59) ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム | (92) ワルファリンカリウム錠 |
| (60) ヒプロメロース | (93) ウコン |
| (61) ヒプロメロースフタル酸エステル | (94) ウコン末 |
| (62) ピペミド酸水和物 | (95) オウギ |
| (63) ファモチジン散 | (96) オウセイ |

- | | |
|--------------|----------------|
| (97) 葛根湯エキス | (110) ショウズク |
| (98) カノコソウ | (111) セネガ |
| (99) カノコソウ末 | (112) セネガ末 |
| (100) キョウニン | (113) センコツ |
| (101) コメデンプン | (114) ソヨウ |
| (102) コロンボ | (115) 大黃甘草湯エキス |
| (103) コロンボ末 | (116) トウニン |
| (104) サイコ | (117) トウニン末 |
| (105) サンシュユ | (118) ボウフウ |
| (106) サンショウ | (119) 補中益氣湯エキス |
| (107) サンショウ末 | (120) ユウタン |
| (108) シゴカ | (121) リュウコツ |
| (109) シコン | (122) ロートコン |

7. その他の事項

参考情報中、近赤外吸収スペクトル測定法、蛍光染色による細菌数の迅速測定法、システム適合性、粉体の細かさの表示法の4項目を新たに追加し、第十五改正日本薬局方における国際調和及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験の2項目の改正を行う。

8. 今後の予定

平成21年10月1日に施行する予定。

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
[報道発表用資料]

細胞・組織を利用した医療機器の品質及び安全性の確認について

今般、薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会において、「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」(平成11年7月30日医薬発第906号 平成21年5月18日改正)に基づき、下記の申請に係るヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品の品質及び安全性の確保のため、必要な基本的要件を定めた「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成20年9月12日薬食発第0912006号)に適合していることを確認するものである。

なお、この指針への適合が、直ちに医療機器としての製造販売承認に結びつくものではない。

(1) 品目名 他家培養角膜上皮細胞シート

(2) 確認申請者 アルプラスト株式会社

(3) 審議経過

確認申請日	平成20年 3月28日
第1回専門協議	平成21年 4月 2日

(4) 適応

以下を原疾患とする角膜上皮幹細胞疲弊症患者(急性期および慢性期)を対象とする。
スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、熱・化学腐食

(5) 申請品目の概要

本品目はスティーブンス・ジョンソン症候群や眼類天疱瘡、熱・化学腐食を原疾患とする角膜上皮幹細胞疲弊症の患者を対象とする他家培養角膜上皮細胞シートである。

(6) 今後の日本での臨床試験

4施設にて実施予定

(新聞発表用)

1	販売名	アラセナS コールドシール コールドソア
2	一般名	ビダラビン
3	申請者名	佐藤製薬株式会社
4	成分・分量	100 g 中 ビダラビン 3 g 含有
5	用法・用量	1日1~4回、患部に適量を塗布する。 (唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する)
6	効能・効果	口唇ヘルペスの再発 (過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)
7	備考	本剤は抗ヘルペスウイルス成分であるビダラビンを用いた一般用医薬品の有効成分として初めて含有する口唇ヘルペスの再発治療薬である。 取扱い区分：一般用医薬品区分(2) ・添付文書(案)を別紙として添付

添付文書（案）

第1類医薬品

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

口唇ヘルペスの再発治療薬

アラセナS



使用上の注意

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 医師による口唇ヘルペスの診断・治療を受けたことのない人。（医師による口唇ヘルペスの診断を受けたことのない人は、自分で判断することが難しく、初めて発症した場合には症状がひどくなる可能性がありますので、医師の診療を受けてください。）
- (2) 患部が広範囲の人。（患部が広範囲に及ぶ場合は重症ですので、医師の診療を受けてください。）
- (3) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。（本剤の使用により再びアレルギー症状を起こす可能性があります。）
- (4) 6歳未満の乳幼児。（乳幼児の場合、初めて感染した可能性が高いと考えられます。）
- (5) 発熱、広範囲の発疹等の全身症状がみられる人。（発熱や広範囲の発疹など全身症状がみられる場合は、重症化する可能性がありますので、医師の診療を受けてください。）

2. 口唇や口唇周辺以外の部位には使用しないでください

（口唇ヘルペスは口唇やその周辺にできるものです。）

3. 長期連用しないでください

（本剤の使用により症状の改善がみられても、治るまでに2週間を超える場合は、重症か他の疾患の可能性があります。）

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。（医師から処方されている薬に影響したり、本剤と同じ薬を使用している可能性もあります。）
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。（薬の使用には慎重を期し、専門医に相談して指示を受ける必要があります。）
- (3) 授乳中の人。（本剤と同じ成分を動物に注射したときに乳汁への移行が確認されています。）
- (4) 本人又は家族がアレルギー体質の人。（アレルギー体質の人は、本剤の使用によりアレルギー症状を起こす可能性があります。）
- (5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。（何らかの薬でアレルギーを起こした人は、本剤でも起こる可能性があります。）
- (6) 湿潤やただれがひどい人。（重症の口唇ヘルペスか、他の疾患の可能性がありますので、専門医に相談して指示を受ける必要があります。）
- (7) アトピー性皮膚炎の人。（重症化する可能性がありますので、専門医に相談して指示を受ける必要があります。）

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

(1) 使用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症状
皮 膚	発疹・発赤、はれ、かゆみ、かぶれ、刺激感

（本剤によるアレルギー症状であるか、本剤の刺激であると考えられ、このような場合、続けて使用すると症状がさらに悪化する可能性があります。）

- (2) 5日間使用しても症状がよくなりえない場合、又はひどくなる場合。（5日間使用しても症状の改善がみられないときは、重症か他の疾患の可能性がありますので、なるべく早く医師又は薬剤師にご相談ください。）

〔効 能〕

口唇ヘルペスの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

〔用法・用量〕

1日1～4回、患部に適量を塗布する。（唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する）

- ・早期に使用すると治りが早く、ひどくならにくいため、ピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら出来るだけ早く（5日以内）に使用を開始してください。
- ・使用時期は食後、就寝前を目安にご使用ください。

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (3) 目に入らないよう注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。なお、症状が重い場合には、眼科医の診療を受けてください。
- (4) 外用にのみ使用してください。
- (5) 口に入れたり、なめたりしないでください。
- (6) 家族で初めて発症したと思われる人が誤って使用しないよう、十分注意してください。

〔成分・分量〕 100g中

成 分	分 量
ビダラビン	3g

・保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない30℃以下の涼しい所に密栓して保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 使用前によく手を洗ってください。
- (4) 他の容器に入れ替えないでください。
（誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。）
- (5) 使用期限をすぎた製品は、使用しないでください。なお、使用期限内であっても、開封後は6ヵ月以内に使用してください。（開封後に使用する場合は、チューブ先端の油分を拭き取ってから使用してください。）

副作用被害救済制度のお問い合わせ先
（独）医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話 0120-149-931（フリーダイヤル）

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。

佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口

電話 03 (5412) 7393

受付時間： 9:00～17:00（土、日、祝日を除く）

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

医薬部外品クリーム TXについて

(報道発表用)

1	販 売 名	クリーム TX
2	有 効 成 分	トラネキサム酸セチル塩酸塩
3	申請者名	シャネル株式会社
4	成分・剤形	新有効成分として、トラネキサム酸セチル塩酸塩を配合する薬用化粧品（クリーム）である。
5	用法・用量	適宜・適量を皮膚に塗擦する。
6	効能・効果	(有効成分に基づく効能) メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。 (その他の成分に基づく効能) 肌を整える。皮膚をすこやかに保つ。皮膚にうるおいを与える。皮膚を保護する。皮膚の乾燥を防ぐ。
7	備 考	医薬部外品 区分1

医薬部外品ミサイルジェルDについて

(報道発表用)

1	販 売 名	ミサイルジェルD
2	有 効 成 分	ジノテフラン
3	申請者名	住化エンビロサイエンス株式会社
4	成分・剤形	新有効成分として、別紙規格ジノテフランを配合するゴキブリベイト剤である。
5	用法・用量	誤食防止容器 1 個につき、本品を誤食防止容器の薬剤注入箇所がほぼ埋まる程度の量 (約 0.3g) 注入し、ゴキブリの生息場所あるいは出没する場所 (例えば、飲食店の調理場、台所、事務所等) に 1 m ² 当たり 1 個の割合で配置する。
6	効能・効果	ゴキブリの駆除
7	備 考	医薬部外品 区分 1

(報道発表用)

化粧品基準の一部改正について

1. 化粧品の種類により配合制限のある成分の新規収載成分(別表第2の3一部改正)

別表第2の3 化粧品の種類により配合の制限のある成分(注1)

成分名	100g中の最大配合量(g)		
	粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流すもの	粘膜に使用されることがない化粧品のうち洗い流さないもの	粘膜に使用されることがある化粧品
タイソウエキス(注2)	○	○	5.0

(注1) 空欄は、配合してはならないことを示し、○印は、配合の上限がないことを示す。

(注2) 日本薬局方「タイソウ」から30% (w/v) エタノール水溶液にて抽出したエキスをいう。