

(報道発表用)

1	販 売 名	アサコール錠 400mg
2	一 般 名	メサラジン
3	申 請 者 名	ゼリア新薬工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	アサコール錠400mg (1錠中メサラジン400mg含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	潰瘍性大腸炎（重症を除く）
7	備 考	取扱区分：新剤形、新用量医薬品 添付文書（案）は別紙として添付 本剤は、メサラジンを有効成分とし、pH 依存型の薬物放出特性を示す新剤形、新用量医薬品である。

潰瘍性大腸炎治療剤

アサコール[®]錠 400mgAsacol[®] Tablets 400mg

メサラジン錠

処方せん医薬品⁽¹⁾

貯法 室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

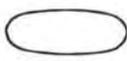
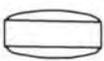
使用期限 包装に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること。

■ 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者[交叉アレルギーを発現するおそれがある。]
3. 重篤な腎障害のある患者 [腎障害がさらに悪化するおそれがある。]
4. 重篤な肝障害のある患者[肝障害がさらに悪化するおそれがある。]

■ 組成・性状

販売名	アサコール錠 400mg	
成分・含量	1錠中にメサラジン 400mgを含有する。	
添加物	乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ホビドン、メタクリル酸コホリマー-S、クエン酸トリエチル、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、マクロゴール 6000EP	
色・剤形	帯赤褐色～褐色の pH 依存放出性フィルムコーティング錠	
外形・大きさ・重量		
	長径 14.7mm、短径 5.9mm、厚さ 6.5mm 重量 547.9mg	
識別コード	(PTPに記載)	

■ 効能・効果

潰瘍性大腸炎 (重症を除く)

■ 用法・用量

通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1日3,600mgを、8週間を超えて投与した際

日本標準商品分類番号

872399

承認番号	
薬価収載年月	
販売開始年月	
国際誕生	1984年11月

の有効性及び安全性は確立していない。

- 患者の病態を十分観察し、重症度、病変の広がり等に応じて適宜減量を考慮すること【臨床成績】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) 腎機能の低下している患者 [排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (2) 肝機能の低下している患者 [代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (3) サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者 [「重要な基本的注意」の項参照。]

2. 重要な基本的注意

- (1) ネフローゼ症候群、間質性腎炎^{1),2)}が報告されているため、投与中は腎機能を検査する等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (2) メサラジンにより過敏症状 (発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等) が発現することがあるため異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (3) サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には慎重に投与すること³⁾。手足の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛または発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合は投与を中止すること。
- (4) 本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行う

こと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン メルカプトプリン	白血球減少症があらわれるおそれがある ⁴⁾ 。	メサラジンがチオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制し、これら薬剤の代謝を阻害するとの報告がある ^{5),6)} 。

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析対象となった239例中116例(48.5%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は腹痛(2.9%)、下痢(2.1%)、頭痛(1.3%)、腹部膨満(1.3%)、潰瘍性大腸炎の悪化(1.3%)、悪心(1.3%)、結腸ポリープ(1.3%)等であった。臨床検査値の異常は尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)増加(13.0%)、好酸球増加(7.9%)、血清ビリルビン増加(7.9%)、直接ビリルビン増加(7.9%)、CRP増加(6.7%)等であった(申請時)。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症⁷⁾(頻度不明)^{注)}

骨髄抑制、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 心筋炎、心膜炎⁸⁾(頻度不明)^{注)}

心筋炎、心膜炎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、胸部痛、心電図異常等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 間質性肺炎、好酸球性肺炎^{9),10)}(頻度不明)^{注)}

間質性肺炎、好酸球性肺炎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、呼吸困難、胸痛、咳嗽があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 膵炎(頻度不明)^{注)}

急性膵炎があらわれることがあるので、投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全^{1),2)}(頻度不明)^{注)}

間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 肝炎^{11),12)}(頻度不明)^{注)}

肝炎があらわれることがあるので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注)海外における情報を参考とした。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症		蕁麻疹、そう痒	発疹
血液	好酸球増加、白血球減少、単球増加		貧血
消化器	腹痛、下痢、腹部膨満、悪心、血中アミラーゼ増加	消化不良、鼓腸	嘔吐、リパーゼ増加
肝臓	ビリルビン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、ALP増加、	LDH増加	
腎臓	尿中NAG増加、BUN増加		血中クレアチニン増加、クレアチニンクリアランス減少
その他	頭痛、CRP増加、	めまい、関節痛	発熱、耳鳴、錯感覚(しびれ等)、筋肉痛 体重減少、脱毛

		症、ループス様 症候群、赤血球 沈降速度増加
--	--	------------------------------

注)海外における情報を参考とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているため、十分観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。なお、動物試験¹³⁾において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。]
- (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は授乳を避けること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告¹⁴⁾⁻¹⁶⁾されている。]

7. 小児等への投与

未熟児、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。

8. 適用上の注意

服用時:本剤は放出調節製剤であることより、まずに服用すること。また、乳鉢による混合粉砕は避けること。

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

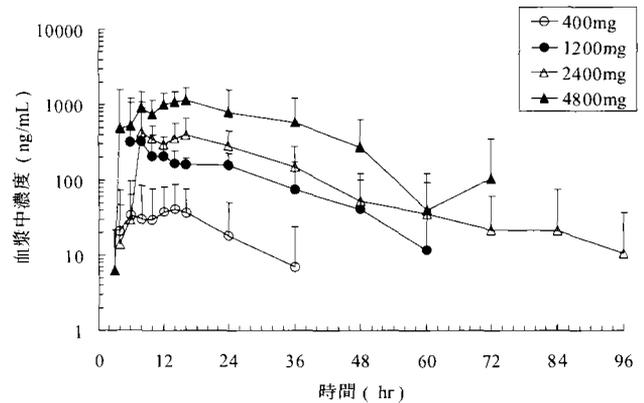
9. その他の注意

便中に錠剤がみられる場合がある。

■ 薬物動態

1. 血漿中濃度¹⁷⁾

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態学的パラメータ



投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)
400 *	14.7±4.2	58.8±68.4	14.3±11.6
1200 *	12.3±6.3	550.6±636.0	33.9±28.5
2400 *	14.0±5.9	719.6±566.1	24.7±21.6
4800 *	18.0±11.0	1723.6±625.6	9.1±8.2

* : n=6

本剤の血漿中未変化体の濃度推移に食事の影響は見られず、また、健康成人男性に本剤（メサラジンとして1回1200mg、1日3回）を7日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の濃度推移は2日目より定常状態に達し、単回投与時と比較し大きな変動はないものと考えられた。

2. 代謝・排泄¹⁷⁾

健康成人男性に本剤を単回経口投与（メサラジンとして400mg、1200mg、2400mg、4800mg）したときの投与後96時間までの各投与量に対する未変化体の尿中排泄率は0.3～1.2%、アセチル体の尿中排泄率は17.1～23.6%であった。また、メサラジンとして2400mg及び4800mgを単回経口投与したときの投与後96時間までの未変化体の糞中排泄率は40.1及び31.7%であった。また、アセチル体の糞中排泄率は5.9

及び2.1%であった。

また、本剤の尿中排泄及び糞中排泄に食事及び反復投与の影響は見られなかった。

■ 臨床成績^{18), 19)}

国内で活動期又は緩解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した二重盲検群間比較試験の結果、本剤の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。

・活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

投与期間	投与群 (mg/日)	UC-DAI 値の減少度* (活動指数) [95%信頼区間]	緩解率** (%)	有効率*** (%)
8週間	2400	1.5(n=58) [0.7-2.3]	30.3 (20/66)	45.5 (30/66)
	3600	2.9(n=62) [2.3-3.5]	45.3 (29/64)	64.1 (41/64)

・活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果 (重症度別)

投与期間	重症度 (UC-DAI スコア)	投与群 (mg/日)	UC-DAI 値の減少度* (活動指数)
8週間	3以上 5以下	2400	1.7 (n=23)
		3600	1.8 (n=27)
	6以上 8以下	2400	1.3 (n=35)
		3600	3.7 (n=35)

・活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果 (病変の広がり別)

投与期間	病変の広がり	投与群 (mg/日)	UC-DAI 値の減少度* (活動指数)
8週間	直腸炎型	2400	1.8 (n=22)
		3600	1.7 (n=23)
	その他	2400	1.3 (n=36)
		3600	3.6 (n=39)

*UC-DAI 値：排便回数、血便、大腸内視鏡検査による粘膜所見、医師の全般的評価の4項目を点数化した合計値

減少度=投与前のUC-DAI 値-最終判定時のUC-DAI 値

**緩解率：最終判定時におけるUC-DAI が2以下、かつ血便スコアが0になった症例を緩解として、算出された。

***有効率：緩解に至らなかった症例のうちUC-DAI の減少度が2

以上であった症例を改善として、緩解例と改善例を有効として算出された。

・緩解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

投与期間	投与群 (mg/日)	血便の非発現率 (%) [95%信頼区間]	非再燃率**** (%)
48週間	2400	76.9 (50/65) [64.9-86.4]	80.0 (52/65)

****非再燃率：血便スコア1以上、かつUC-DAI が3以上になった症例を再燃と定義し、再燃とならなかった症例数の割合として算出された。

■ 薬効薬理

1. 実験的大腸炎モデルにおける効果²⁰⁾

3%デキストラン硫酸ナトリウムで誘発された大腸炎モデルにおいて、メサラジン 100mg/kg の経口投与により、血便の改善、赤血球数及びヘマトクリット値の増加及び白血球数の減少が認められた。

2. 作用機序^{21,22)}

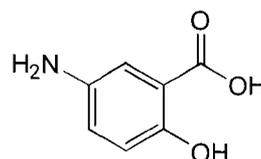
*in vitro*において、過酸化水素消去作用、一重項酸素消去作用、1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジルラジカル還元能、脂質過酸化抑制作用及びロイコトリエンB₄産生抑制作用を有した。

■ 有効成分に関する理化学的知見

1. 一般名：メサラジン (JAN)、Mesalazine (JAN, INN)

2. 化学名：5-Aminosalicylic acid

3. 構造式：



4. 分子式：C₇H₇NO₃

5. 分子量：153.14

6. 性状：白色又は淡灰色又は淡褐色又は淡赤色の粉末又は結晶で、水に極めて溶けにくく、アセトン及びエタノール (95) にほとんど溶けない。本品は希水酸化ナトリウム試液及び希塩酸に溶ける。

7.融 点: 280°C (分解)

■ 包装

PTP 包装

100 錠 (10 錠×10)

500 錠 (10 錠×50)

■ 主要文献

- 1) World MJ et al, Nephrol Dial Transplant 1996; 11, 614-621
- 2) Gisbert JP et al, Inflamm Bowel Dis. 2007,13(5), 629-638
- 3) Campieri M et al, Lancet 1984
- 4) Lowly P W et al, Gut, 2001, 49, 656-664
- 5) Szumlanski C L et al, Br J Clin Pharmacol 1995, 39,456-459
- 6) Dewit O et al, Aliment Pharmacol Ther 2002; (16)1, 79-85
- 7) Martindale-The Complete Drug Reference, 34. Ed. 1273-1274(2005), Sweetman SC, The Pharmaceutical Press, London SE1 4JN, UK
- 8) Agnholt J et al, Lancet 1989, 20(1),N8647, 1135
- 9) Foster RA et al, Inflamm Bowel Dis. 2003, 67(4), 308-315
- 10) Nanayakkara PW et al, Eur J Intern Med, 2004, 15(7), 470-472
- 11) Deltenre P et al, Gut, 1999, 44, 886-888
- 12) Braum M et al, Am J Gastroenterol 1999, 94, 1973-1974
- 13) Prentice D., Asacol 400mg GR Tablets, CTD Module2.4 Non-Clinical Overview (Tillotts 社 社内資料)
- 14) Klotz U et al, Lancet 1993,342,618-619
- 15) Christensen A et al, Acta Obstet Gynecol Scand 1994, 73, 399-402
- 16) Jenss H et al, Am J Gastroenterol 1990, 85, 331
- 17) 伊藤裕章他, Z-206 の第 I 相臨床試験(ゼリア新薬工業社内資料)
- 18) 伊藤裕章他, Z-206 第 III 相臨床試験-活動期潰瘍性大腸炎患者に対する緩解導入作用の検討-(ゼリア新薬工業社内資料)
- 19) 伊藤裕章他, Z-206 第 III 相臨床試験-緩解期潰瘍性大腸炎患者に対する緩解維持作用の検討-(ゼリア新薬工業社内資料)
- 20) Hori Y et al, Jpn J Pharmacol 2001; 85; 155-160
- 21) 尾崎朋子他, メサラジンの活性酸素・フリーラジカルに対する作用 (ゼリア新薬工業社内

資料)

22)堀裕子他, メサラジンのラット多角白血球からのロイコトリエンB₄産生抑制作用 (ゼリア新薬工業社内資料)

■ 文献請求先

ゼリア新薬工業株式会社

医薬マーケティング部

〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町 10-11

(電話番号) (03) 3661-0277

(FAX) (03) 3663-4485

製造販売元

 **ゼリア新薬工業株式会社**
ZERIA 東京都中央区日本橋小舟町10-11

アサコール錠 400mg 薬事分科会用資料

(別添)

アサコール錠 400mg の原薬等登録原簿 (MF 登録番号 220MF10007) に係る提出された資料の概略及び審査の概略

[販売名] 5-アミノサリチル酸、SH グレード
[一般名] メサラジン
[提出者名] Cambrex Karlskoga AB
[登録番号] 220MF10007

<提出された資料の概略>

1) 原薬

(1) 製造方法

原薬であるメサラジンはサリチル酸を出発物質として、下記の Step1～Step4 により製造される。また、Step1 のジアゾ化、カップリング及び開裂、並びに Step3 の最終精製が重要工程として位置付けられ、粗 5-アミノサリチル酸及び 5-アミノサリチル酸硫酸塩が重要中間体とされている。

Step1 : スルファニル酸、水、硫酸を混合し、スラリーとし、冷却後、硝酸ナトリウム溶液を加え、4-ジアゾベンゼンスルホン酸を生成する。水酸化ナトリウム溶液とサリチル酸を水に溶解し、ジアゾ化反応で得られたスラリーをこの溶液に攪拌しながら加える。カップリング工程で生成したアゾ化合物を開裂し、スルファニル酸ナトリウム塩を遠心除去する。ろ液にヒドロ亜硫酸ナトリウムを加え、硫酸で粗メサラジンを析出後、水で洗浄する。

Step2 : 粗メサラジンと水を混合後、活性炭、ろ過助剤及び硫酸を加えスラリーを得る。これを加温し、混合物を攪拌ろ過後、ろ液を冷却して 5-アミノサリチル酸硫酸塩 (メサラジン硫酸塩) を得た後、水で洗浄する。

Step3 : メサラジン硫酸塩と水を混合後、水酸化ナトリウム溶液を加える。活性炭、ろ過助剤を加え、混合物を攪拌・ろ過し、ろ液に EDTA、ヒドロ亜硫酸ナトリウムを加える。濃塩酸を加えて、精製 5-アミノサリチル酸 (精製メサラジン) を得た後、水で最終洗浄する。乾燥減量の規格内に入るよう乾燥する。

Step4 : 得られた最終化合物を二重のポリエチレン袋に入れ、更に段ボール箱に入れて包装する。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料よりメサラジンの品質は適切に管理されていると判断した。

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	アドシルカ錠 20 mg
2	一 般 名	タダラフィル
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 錠中 タダラフィルとして 20 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40 mg を経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
7	備 考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤であり、今回肺動脈性肺高血圧症に関する効能効果について申請したものである。

(案)

×××年××月作成 (第1版)

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)

ホスホジエステラーゼ5阻害剤 アドシルカ[®]錠 20 mg

Adcirca[®]
タダラフィル錠

日本標準商品分類番号

87.219

承認番号	未定
薬価収載	未定
販売開始	未定
国際誕生	2009年5月

貯法 : 室温保存
使用期限 : 外箱等に表示 (3年)

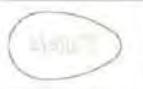
【警告】

本剤と硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤が投与されないよう十分注意すること。〔「禁忌」の項参照〕
ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

【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. 硝酸剤又は一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
3. 重度の腎障害のある患者 [重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること、使用経験が限られていること及び透析によるクリアランスの促進は期待されないため。]
4. 重度の肝障害のある患者 [重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。]
5. チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン) を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
6. CYP3A4 を強く誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール) を長期的に投与中の患者 [「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	アドシルカ錠 20 mg		
成分・含量 (1錠中)	タダラフィルとして 20 mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三酸化鉄、トリアセチン、三酸化鉄、タルク		
性状・剤形	赤褐色のフィルムコート錠		
外形	表面	裏面	側面
			
寸法・重量	長径: 約 12.3 mm 短径: 約 7.6 mm 厚さ: 約 5.0 mm 重量: 約 0.36 g		
識別コード	4467		

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回タダラフィルとして 40 mg を経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 軽度又は中等度の腎障害のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、1日1回 20 mg を投与する。
2. 軽度又は中等度の肝障害のある患者では、本剤の投与経験は限られていることから、リスク・ベネフィットを考慮し、本剤を投与する際には1日1回 20 mg を投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者 [これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。]
- (2) コントロール不良の不整脈、低血圧 (血圧 < 90/50 mmHg) 又はコントロール不良の高血圧 (安静時血圧 > 170/100 mmHg) のある患者 [これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。]
- (3) α遮断剤を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- (4) 網膜色素変性症患者 [網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ (PDE) の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。]
- (5) 高齢者 (65 歳以上) [「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 陰茎の構造上欠陥 (屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等) のある患者 [本剤の薬理作用により勃起が起り、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。]
- (7) 持続勃起症の素因となり得る疾患 (鎌状赤血球性貧血、多発性骨髄腫、白血病等) のある患者
- (8) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 [in vitro 試験でニトログリセリンナトリウム (NO 供与剤) の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。
- (2) 他の PDE5 阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。患者が重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があるため、十分な観察を行うこと。

- (3) 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起(6時間以上持続する痛みを伴う勃起)が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。
- (4) 臨床試験において、めまいや視覚障害が認められているので、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。
- (5) 出血の危険因子(ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法)を有する患者においては、出血の危険性が高まるおそれがあるので投与にあたっては注意すること。
- (6) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]
- (7) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴(耳鳴り、めまいを伴うことがある)があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主に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
硝酸剤及びNO供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソゾルビド等)	併用により、降圧作用を増強するとの報告がある ¹¹⁻¹³⁾ 。	NOはcGMPの産生を刺激し、一方、本剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介するNOの降圧作用が増強する。
CYP3A4を強く阻害する薬剤 (イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン)	強いCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾール(400mg/日:経口剤、国内未発売)との併用により、本剤(20mg)のAUC及びC _{max} が312%及び22%増加するとの報告がある ⁴⁾ 。また、リトナビル(200mg/日2回投与)との併用により、本剤(20mg)のAUCが124%増加するとの報告がある ⁴⁾ [「薬物動態」の項参照]。	CYP3A4を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。また、肺動脈性肺高血圧症患者における併用の経験が少ない。
CYP3A4を強く誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール)	リファンピシン(600mg/日)との併用により、本剤(10mg)のAUC及びC _{max} がそれぞれ88%及び46%低下するとの報告がある ⁵⁾ 。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 (ホスアンブレナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ベラパミル、グレープフルーツジュース等)	本剤との併用により、本剤のAUC及びC _{max} が増加するおそれがある。	CYP3A4阻害によるクリアランスの減少。
CYP3A4を誘導する薬剤	本剤との併用により、本剤のAUC及びC _{max} が低下するおそれがある。	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加。
ボセンタン	ボセンタン(125mg/日2回投与)との10日間併用により、本剤(40mg)の10日目におけるAUC及びC _{max} が初日と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下するとの報告がある ²⁷⁾ 。本剤によるボセンタンのAUC及びC _{max} に対する影響はみら	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	れなかった [「薬物動態」の項参照]。	
α遮断剤 (ドキサゾシン、テラゾシン等)	ドキサゾシン(8mg)と本剤(20mg)の併用により、立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ9.81mmHg及び5.33mmHg下降するとの報告がある ⁶⁾ 。また、α遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある [「薬物動態」の項参照]。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
降圧剤 (アムロジピン、メトプロロール、エナラプリル、カンデサルタン等)	アンジオテンシンII受容体拮抗剤(単剤又は多剤)と本剤(20mg)の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ8mmHg及び4mmHg下降するとの報告がある ⁷⁾ 。	
カルベリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン)	本剤(10及び20mg/日)との併用において、ワルファリン(25mg)の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかった ^{33,34)} が、併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	ビタミンK拮抗薬などの抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。

4. 副作用

承認時までに、肺動脈性肺高血圧患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤2.5~40mg群に割り付けられた総症例323例(日本人患者23例を含む)中185例(57.3%)に副作用が認められた。また、それに続く長期継続試験において、本剤20~40mg群に割り付けられた総症例357例(日本人患者22例を含む)中176例(49.3%)に副作用が認められた。主な副作用は頭痛(27.6%)、潮紅(6.2%)、浮動性めまい(5.3%)、筋痛(5.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

過敏症(発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群)(頻度不明):本剤の投与により(男性勃起不全治療剤としての投与を含む)、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、剥脱性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群等の過敏症が、ごくまれに報告されている。このような症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用分類	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明 ¹⁾
循環器	潮紅	ほてり、動悸	低血圧、胸痛、失神、レイノー現象、血腫、心不全	心筋梗塞 ²⁾ 、心突然死 ²⁾ 、頻脈、高血圧
感覚器		霧視	眼充血、視覚障害、回転性めまい、眼乾燥、眼痛、結膜出血、視力低下、眼の異常感	非動脈炎性前部虚血性視神経症 ³⁾ 、網膜静脈閉塞、視野欠損
消化器		下痢、悪心、消化不良、胃食道逆流性疾患、嘔吐、上腹部痛	腹部膨満、胃炎、口内乾燥、鼓腸、腹部不快感、胃不快感	腹痛
肝臓			AST(GOT)増加	
筋骨格	筋痛	背骨痛、四肢痛、筋痙攣、関節痛	関節炎、筋骨格硬直、四肢不快感	
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい		睡眠障害、うつ病、下肢静止不能症候群、感覚鈍麻、錯覚	脳卒中 ²⁾ 、片頭痛
泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症、勃起延長

副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
呼吸器		鼻閉、鼻出血、呼吸困難	副鼻腔うっ血	
皮膚		発疹	そう痒症	多汗症
血液		貧血	INR増加	
その他		末梢性浮腫、体重増加、疲労	顔面浮腫、挫傷、疼痛、腫脹、食欲不振、浮腫、食食細胞性組織球症	

注1) 自発報告等を含む情報であるため、頻度不明。
 注2) 心筋梗塞、心突然死、脳卒中等の重篤な有害事象が本剤の投与後に報告されている。しかし、これらのほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障害等の危険因子を有していたことが報告されており、これらの事象が本剤、性行為又は患者が以前から有していた心血管系障害の危険因子に起因して発現したものなのか、又は、これらの要因の組合せにより発現したものなのかを特定することはできない。
 注3) 「その他の注意」の項参照

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、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) 妊娠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されていない。〕
- (2) 授乳婦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は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

外国において、健康成人に本剤を 500 mg まで単回投与した場合及び勃起不全患者に本剤 100 mg を反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。

(2) 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。
- (2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用された本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている^{8),9)}。これらの患者の多くは、NAION の危険因子〔年齢 (50 歳以上)、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた¹⁰⁾。
- (3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている^{11),12)}。
- (4) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤

を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では、耳鳴りやめまいを伴うことがある。

- (5) アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験 (本剤 10 mg、20 mg) において、アルコール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量 (0.7 g/kg) 飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された^{13),14)}。
- (6) 25 mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイスに 3～12 カ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった^{15),16)}。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

日本人健康成人にタダラフィル 20 mg (18 例) 又は 40 mg (18 例) を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのタダラフィルの血漿中濃度は、投与日に関係なく投与後 1～4 時間 (T_{max} の中央値=3 時間) にピークに達した。また、タダラフィルの血漿中濃度は、反復投与 5 日目までに定常状態に達した^{17),18)}。血漿中濃度の消失半減期は約 14～15 時間であった。タダラフィル 20 mg 又は 40 mg を投与したときの AUC 及び C_{max} の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった。定常状態でのタダラフィルの AUC 及び C_{max} は、初回投与時と比べて 20 mg 及び 40 mg でそれぞれ約 40%及び約 30%増加した。

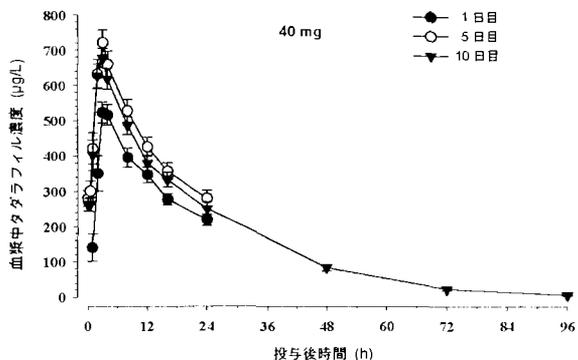
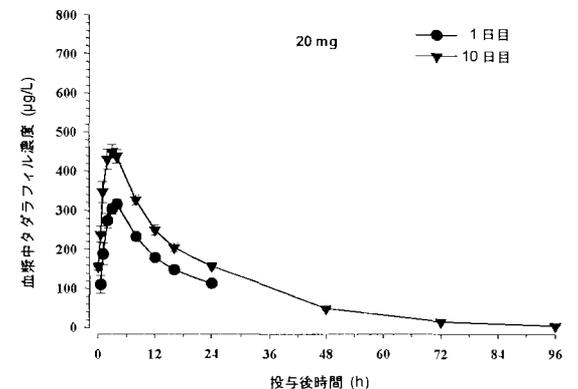
《健康成人にタダラフィル 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ》

投与量 (mg)	日数	n	AUC (µg·h/L) ^{注1)}	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h) ^{注2)}	T _{1/2} (h)
20	1 日目	18	4478 (14.9)	339 (16.3)	3.00 (1.00～4.00)	—
	10 日目	17	6430 (18.7)	461 (18.4)	3.00 (2.00～4.00)	14.5 (17.9)
40	1 日目	18	7570 (24.5)	557 (19.0)	3.00 (2.00～4.00)	—
	5 日目	15	10300 (23.8)	732 (19.3)	3.00 (2.00～4.00)	—
	10 日目	15	9630 (20.5)	688 (16.1)	3.00 (2.00～4.00)	14.3 (12.1)

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 投与間隔 (24 時間) での血漿中薬物濃度下面積

注2) 中央値 (範囲)



《健康成人にタダラフィル 20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの血漿中タダラフィル濃度推移 (平均値±標準誤差)》

(注：国内承認用量は 40 mg である。)

2. 血漿蛋白結合率

タダラフィルの血漿蛋白結合率は 94% (in vitro, 平衡透析法) であり¹⁹⁾、主にアルブミン及びα₂酸性糖蛋白と結合する²⁰⁾。

3. 吸収・代謝・排泄 (外国人での成績)

健康成人 6 例に¹⁴C-タダラフィル 100 mg を単回経口投与したときの、投与後 312 時間までの放射能回収率は糞便中 60.5%、尿中 36.1%であった。糞便中には主にメチルカテコール体、カテコール体、尿中には主にメチルカテコールグルクロン酸結合体及びカテコールグルクロン酸結合体が認められた。血漿中には主にタダラフィル未変化体及びメチルカテコールグルクロン酸結合体が認められた²⁰⁾。血漿中のメチルカテコール体はメチルカテコールグルクロン酸結合体の 10%未満であった²²⁾。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

4. 食事の影響 (外国人での成績)

健康成人 15 例にタダラフィル 40 mg を食後 (高脂肪食) 又は空腹時に単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}共に食事摂取による影響は認められなかった。また、T_{max}は食後投与と空腹投与で同程度であった²³⁾。

5. 肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析

プラセボ対照二重盲検比較試験における母集団薬物動態解析の結果、肺動脈性肺高血圧症患者²⁴⁾に 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与 (ボセンタン非併用時) したときの AUC_{0-∞}の推定値は、外国人健康成人の値と比べて約 26%高値であったが、C_{max}に顕著な差はなかった²⁴⁾。健康成人と同様に患者でもタダラフィル 20 mg 又は 40 mg を投与したときの AUC 及び C_{max}の増加は、投与量に比例した増加割合より低かった [「血漿中濃度」の項参照]。また、タダラフィルとボセンタンを併用投与すると、タダラフィルの曝露量が低下した [「薬物相互作用試験」の項参照]。
(注) 肺動脈性肺高血圧症患者 389 例、日本人患者 22 例を含む。

≪肺動脈性肺高血圧症患者にタダラフィル 20 mg 及び 40 mg を 1 日 1 回反復投与したときの曝露量の推定値≫

投与量 (mg)	タダラフィルの曝露量 [AUC _{0-∞} (µg·h/L)] ²⁴⁾	
	タダラフィル単独投与	タダラフィル+ボセンタン併用投与
20	11524.5 (6179.6 - 15449.0)	6874.60 (4390.0 - 10595.0)
40	14825.5 (10017.0 - 26792.0)	9600.0 (5906.3 - 17306.0)

中央値 (10 - 90 パーセンタイル)

(注) 定常状態における投与間隔 (24 時間) での血漿中薬物濃度下面積
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

6. 高齢者 (外国人での成績)

健康高齢者 12 例 (65 ~ 78 歳) 及び健康若年者 12 例 (19 ~ 45 歳) にタダラフィル 10 mg を単回経口投与したとき、C_{max}は高齢者と若年者とはほぼ同様であったが、高齢者の AUC_{0-∞}は若年者に比べ約 25%高値であった²⁵⁾。

≪高齢者及び若年者にタダラフィル 10 mg を単回投与したときの血漿中タダラフィル濃度より算出した薬物動態パラメータ≫

	n	AUC _{0-∞} (µg·h/L)	C _{max} (µg/L)	T _{max} (h) ²⁵⁾	T _{1/2} (h)
高齢者	12	4881 (31.7)	196 (26.9)	2.00 (1.00 ~ 4.00)	21.6 (39.0)
若年者	12	3896 (42.6)	183 (25.5)	2.50 (1.00 ~ 6.00)	16.9 (29.1)

幾何平均値 (変動係数%)

(注) 中央値 (範囲)

(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

7. 腎障害患者 (外国人での成績)

(1) 軽度及び中等度腎障害患者

健康成人 12 例、軽度腎障害患者 (Cl_{CR}=51 ~ 80 mL/min) 8 例、中等度腎障害患者 (Cl_{CR}=31 ~ 50 mL/min) 8 例にタダラフィル 5 mg 及び 10 mg を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約 100%及び 20 ~ 30%増加した²⁶⁾。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

(2) 血液透析を受けている末期腎不全患者

血液透析を受けている末期腎不全患者 16 例にタダラフィル 5 mg、10 mg 及び 20 mg を単回経口投与したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}は健康成人のそれぞれ約 109%及び 41%増加した²⁵⁾。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

8. 肝障害患者 (外国人での成績)

健康成人 8 例及び肝障害患者 25 例²⁷⁾にタダラフィル 10 mg を単回経口投与したとき、軽度肝障害患者 (Child-Pugh class A) と中等度肝障害患者 (Child-Pugh class B) の AUC_{0-∞}は健康成人とはほぼ同様であった²⁷⁾。
(注) 軽微 (脂肪肝が認められ、Child-Pugh 分類で 5 ポイント未満)、n=8; 軽度肝障害 (Child-Pugh class A)、n=8; 中等度肝障害 (Child-Pugh class B)、n=8; 重度肝障害 (Child-Pugh class C)、n=1。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

9. 薬物相互作用試験 (外国人での成績)

(1) 経口ケトコナゾール

健康成人 12 例にケトコナゾール 400 mg (1 日 1 回経口投与、国内未発売) とタダラフィル 20 mg を併用投与したとき、タダラフィルの AUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ 312%及び 22%増加した⁹⁾。健康成人 11 例にケトコナゾール 200 mg (1 日 1 回経口投与) とタダラフィル 10 mg を併用投与したとき、タダラフィルの AUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ 107%及び 15%増加した⁹⁾。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

(2) リトナビル

健康成人 16 例にリトナビル 500 mg 又は 600 mg (1 日 2 回) とタダラフィル 20 mg を併用投与したとき、タダラフィルの C_{max}は 30%低下したが、AUC_{0-∞}は 32%増加した²⁸⁾。健康成人 8 例にリトナビル 200 mg (1 日 2 回) とタダラフィル 20 mg を併用投与したとき、タダラフィルの C_{max}は同程度であったが、AUC_{0-∞}は 124%増加した⁹⁾。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

(3) ボセンタン

健康成人 15 例にタダラフィル 40 mg (1 日 1 回) 及びボセンタン 125 mg (1 日 2 回) を 10 日間併用投与した。投与 1 日目におけるタダラフィルの AUC

及び C_{max}は本剤を単独投与時の値と同程度であったが、投与 10 日目におけるタダラフィルの AUC 及び C_{max}は本剤を単独投与時の値と比べてそれぞれ 41.5%及び 26.6%低下した。一方、本剤によるボセンタンの AUC 及び C_{max}に対する影響は認められなかった²⁷⁾。

(4) ジョキシシン

健康成人 20 例にジョキシシン 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 40 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した結果、本剤によるジョキシシンの AUC、C_{max}及びC_{min}に対する明らかな影響は認められなかった²⁸⁾。

(5) α遮断剤

1) ドキサゾン

健康成人 18 例にドキサゾン 8 mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 20 mg を単回経口投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 9.81 mmHg 及び 5.33 mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.64 mmHg 及び 2.78 mmHg であった⁹⁾。健康成人 45 例にドキサゾン (4 mg まで漸増) とタダラフィル 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、ドキサゾンの血圧降下作用に増強がみられた。この試験において、失神等の症状を伴う血圧変化に関する有害事象がみられた。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

2) タムスロシン

健康成人 18 例にタムスロシン 0.4 mg を反復経口投与時の定常状態で、タダラフィル 10 mg 又は 20 mg を単回投与したとき、立位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 2.3 mmHg 及び 2.2 mmHg、臥位の収縮期及び拡張期血圧の最大下降量はそれぞれ 3.2 mmHg 及び 3.0 mmHg であり、明らかな血圧への影響は認められなかった⁹⁾。健康成人 39 例にタムスロシン 0.4 mg とタダラフィル 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、明らかな血圧への影響は認められなかった²⁹⁾。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

(6) 経口避妊薬

健康成人 26 例に経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg 含有製剤) とタダラフィル 40 mg を 21 日間併用投与した結果、エチニルエストラジオールの AUC 及び C_{max}は、経口避妊薬とプラセボを併用投与したときの値とくらべてそれぞれ 26%及び 70%増加した。タダラフィル併用投与時とプラセボ併用投与時でレボノルゲストレルの血漿中濃度に統計学的に有意な差は認められなかった。

その他、他剤 (ニザチジン、制酸配合剤) 又はアルコールが本剤 (10 又は 20 mg) に及ぼす影響について検討した結果、ニザチジン、制酸配合剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤 (10 又は 20 mg) が他剤 (ミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン及びアムロジピン) 又はアルコールに及ぼす影響について検討した結果、本剤によるミダゾラム、テオフィリン、ワルファリン、アムロジピン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった^{10), 15), 30) ~ 32)}。
(注: 国内承認用量は 40 mg である。)

【臨床成績】

1. プラセボ対照二重盲検比較試験 (国際共同第Ⅲ相試験)

肺動脈性肺高血圧症患者 (405 例、日本人患者 26 例を含む) を対象に本剤 2.5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回投与する 18 週期間 (16 週間の投与期間) の多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。その結果、運動耐容性を評価する 6 分間歩行距離の投与開始前から 16 週後の変化量において、本剤 40 mg 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した (p=0.0004)。臨床症状の悪化 (死亡、肺移植、心房中隔裂開術、肺動脈性肺高血圧症悪化による入院、肺動脈性肺高血圧症に対する新たな治療の開始又は WHO 機能分類の悪化を臨床症状の悪化と定義した) が認められた被験者数はプラセボ群で 13 例 (15.9%) に対し、本剤 40 mg 群で 4 例 (5.1%) であった。また、本剤 40 mg 群は、一部の被験者で測定された肺血行動態パラメータの平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数、心係数及び拍出量において、投与開始前と比較し改善が認められた。

なお、本試験では QOL を評価するため、8 項目の健康概念 (身体機能、日常生活機能 (身体)、身体痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常生活機能 (精神)、心の健康) からなる SF-36v2 健康調査票、及び 5 つの質問 (移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み不快感、不安/ふさぎ込み) と健康状態の QOL を判定するためのビジュアルアナログスケール (VAS) からなる EuroQol 質問票を使用した。本剤 40 mg 群は、SF-36v2 健康調査票の 6 項目 (身体機能、日常生活機能 (身体)、身体痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能) において、また EuroQol 質問票の効用値 (Index Score (US) 及び Index Score (UK)) 及び VAS において、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた (p<0.05)³³⁾。
(注: 国内承認用量は 40 mg)

≪投与開始前から 16 週後の変化量≫

評価項目	統計量	プラセボ群	タダラフィル 40 mg 群
6 分間歩行距離 (m)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	9.21 (-4.22 ~ 22.65) [79]	41.14 (29.85 ~ 52.42) [76]
平均肺動脈圧 (mmHg)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-2.21 (-7.24 ~ -2.82) [14]	-4.27 (-7.53 ~ -1.01) [15]
肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm ⁵ /m ²)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	4.13 (-101.22 ~ 109.48) [12]	-117.05 (-244.79 ~ 10.68) [14]
心係数 (L/min/m ²)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-0.01 (-0.44 ~ -0.41) [12]	0.36 (0.09 ~ 0.63) [14]

	[症例数]		
平均動脈圧 (mmHg)	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-5.00 (-13.74~3.74) [14]	-2.00 (-9.64~5.64) [15]

本試験では、エンドセリン受容体拮抗剤であるボセンタンとの併用による影響を評価するため、ボセンタン治療の有無別に6分間歩行距離の変化量の部分集団解析を実施した(ボセンタン併用被験者:53.3%)。その結果、本剤40mg群ではボセンタン非併用被験者のみプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

≪投与開始前から16週後の変化量≫

評価項目	統計量	プラセボ群	タダラフィル 40 mg 群
6分間歩行距離(m) 【ボセンタン非併用】	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	-2.89 (-22.84~17.06) [35]	42.18 (26.67~57.69) [37]
6分間歩行距離(m) 【ボセンタン併用】	平均値 (95%信頼区間) [症例数]	18.84 (0.50~37.19) [44]	40.15 (23.11~57.19) [39]

2. 長期継続試験(国際共同第Ⅲ相試験)

先行するプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した肺動脈性肺高血圧症患者(357例、日本人患者22例を含む)を対象に本剤20mg又は40mgを1日1回投与する52週間の長期継続試験を実施した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた本剤40mg投与による6分間歩行距離の改善は、52週後においても維持されていることが示された。
(注:国内承認用量は40mgである。)

≪6分間歩行距離(m)≫

統計量	タダラフィル 40 mg 群				
	投与前	16週後	28週後	40週後	52週後
平均値 (95%信頼区間) [症例数]	403.31 (383.08~423.54) [69]	404.24 (382.95~425.52) [66]	404.32 (381.93~426.71) [61]	404.90 (382.85~426.95) [60]	410.01 (389.74~430.28) [59]

注)先行試験で本剤40mgを16週間投与し、本試験で40mg群に割り付けられた被験者数

【薬効薬理】

1. PDE5阻害作用 (in vitro)

タダラフィルは選択的PDE5阻害剤である。ヒト遺伝子組み換えPDE5を約1nMのIC₅₀値で阻害し、PDE6及びPDE11と比較するとそれぞれ700及び14倍、その他のPDEサブタイプと比較すると9000倍以上の選択性を示した³⁷⁾。

2. 肺高血圧症モデルに対する作用 (in vivo)

肺高血圧進展抑制作用:モノクローリン誘発肺高血圧ラットモデルにおいて、タダラフィルは全身血圧に有意な影響を与えることなく、肺動脈圧、右心室圧を有意に抑制した。

延命作用:タダラフィルはモノクローリン誘発肺高血圧ラットの生存率を有意に改善した。

3. 作用機序 (ex vivo)

肺血管平滑筋における主要なcGMP分解酵素であるPDE5を選択的に阻害することにより、肺組織中のcGMPを有意に増加させ血管弛緩反応を発現する³⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: タダラフィル (JAN)

Tadalafil

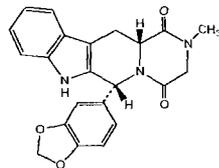
化学名: (6R, 12aR)-6-(1, 3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2, 3, 6, 7, 12,

12a-hexahydropyrazino[1', 2':1, 6]pyrido[3, 4-b]indole-1, 4-dione

分子式: C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量: 389.40

構造式:



性状: 白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数: 2.89 (1-オクタノール/水系)

【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、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】

錠剤20mg: 100錠PTP(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Kloner, R.A. et al.: Am. J. Cardiol., 92 (9A), 37M (2003)
- 2) Patterson, D. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 60 (5), 459 (2005)
- 3) Kloner, R.A. et al.: J. Am. Coll. Cardiol., 42 (10), 1855 (2003)
- 4) 社内資料: リトナビル及びケトコナゾールとの薬物相互作用
- 5) 社内資料: リファンピシム及びケトコナゾールとの薬物相互作用

- 6) Kloner, R.A. et al.: J. Urol., 172 (5 Pt 1), 1935 (2004)
- 7) Kloner, R.A. et al.: Am. J. Cardiol., 92 (Suppl.), 47M (2003)
- 8) Pomerantz, H.D. et al.: J. Neuro Ophthalmol., 25 (1), 9 (2005)
- 9) McGwin, G. et al.: Br. J. Ophthalmol., 90, 154 (2006)
- 10) Lee, A.G. et al.: Am J Ophthalmol., 140 (4), 707 (2005)
- 11) Gilad, R. et al.: BMJ., 325 (7369), 869 (2002)
- 12) Striano, P. et al.: BMJ., 333 (7572), 785 (2006)
- 13) 社内資料: アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル10mg)
- 14) 社内資料: アルコールとの薬物相互作用 (タダラフィル20mg)
- 15) Hellstrom, W.J.G. et al.: J Urol., 170 (3), 887 (2003)
- 16) 社内資料: 精液特性に及ぼす影響
- 17) 社内資料: 健康成人における反復投与時薬物動態 (タダラフィル20mg)
- 18) 社内資料: 健康成人における反復投与時薬物動態 (タダラフィル40mg)
- 19) 社内資料: 蛋白結合 (in vitro; ラット、イス及びヒト血漿)
- 20) 社内資料: 蛋白結合 (in vitro; ヒト血漿蛋白)
- 21) 社内資料: 放射性標識投与時の薬物動態
- 22) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態
- 23) 社内資料: 食事の影響
- 24) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における母集団薬物動態解析
- 25) Forgue, S.T. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 63 (1):24 (2007)
- 26) 社内資料: リトナビルとの薬物相互作用
- 27) 社内資料: ボセンタンとの薬物相互作用
- 28) 社内資料: ジゴキシンの薬物相互作用
- 29) 社内資料: タムスロシンの薬物相互作用
- 30) 社内資料: 制酸剤及びH2受容体拮抗剤との薬物相互作用
- 31) 社内資料: ミダゾラムとの薬物相互作用
- 32) 社内資料: テオフィリンとの薬物相互作用
- 33) 社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル10mg)
- 34) 社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用 (タダラフィル20mg)
- 35) 社内資料: アムロジピンとの薬物相互作用
- 36) 社内資料: 肺動脈性肺高血圧症患者における第Ⅲ相試験
- 37) Saenz de Tejada, I. et al.: Int. J. Impot. Res., 14 (Suppl 4), S20 (2002)
- 38) Sawamura, F. et al.: Eur. Heart J., 29 (Suppl), 561 (2008)

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。
日本新薬株式会社 学術部 医薬情報課 くすり相談担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

アドシルカ®およびAdcirca®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

発売元

 **日本新薬株式会社**

東京都港区赤坂9-1-1 住友ビル14F

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神奈川県横浜市西区磯上2-1-1 日本イーライリリービル

(報道発表用)

1	販売名	プログラフカプセル 0.5mg, 同カプセル 1mg プログラフ顆粒 0.2mg, 同顆粒 1mg
2	一般名	タクロリムス水和物
3	申請者名	アステラス製薬株式会社
4	成分・分量	プログラフカプセル 0.5mg (タクロリムス水和物 0.51mg 含有) プログラフカプセル 1mg (タクロリムス水和物 1.02mg 含有) プログラフ顆粒 0.2mg (タクロリムス水和物 0.204mg 含有) プログラフ顆粒 1mg (タクロリムス水和物 1.02mg 含有)
5	用法・用量	<p>腎移植の場合 通常, 移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し, 以後, 徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg, 1 日 2 回経口投与を標準とするが, 症状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 徐々に減量し, 維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが, 症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また, 拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には, 通常, タクロリムスとして 1 回 0.075~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 症状に応じて適宜増減し, 安定した状態が得られた後には, 徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>肺移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 症状に応じて適宜増減し, 安定した状態が得られた後には, 徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>脾移植の場合 通常, 初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後, 徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>骨髄移植の場合 通常, 移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し, 以後, 徐々に減量する。また, 移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には, 通常, タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお, 症状に応じて適宜増減する。</p> <p>なお, 本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず, 患者により個人差があるので, 血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため, 患者の状況に応じて血中濃度を測定し, トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお, 血中トラフ濃度</p>

		<p>が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p><u>重症筋無力症の場合</u> 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p><u>関節リウマチの場合</u> 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。</p> <p><u>ループス腎炎の場合</u> 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎の場合</u> 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。</p> <p>(注：関節リウマチ、ループス腎炎及び難治性の活動期潰瘍性大腸炎はプログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mgのみ)</p> <p style="text-align: right;">(下線部変更)</p>
6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. <u>重症筋無力症</u> 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限り） <p>(注：関節リウマチ、ループス腎炎及び難治性の活動期潰瘍性大腸炎はプログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mgのみ)</p> <p style="text-align: right;">(下線部変更)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、マクロライド系の免疫抑制剤である。</p>

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

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

免疫抑制剤

プログラフ®カプセル0.5mg

プログラフ®カプセル1mg

タクロリムス水和物カプセル

Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

日本標準商品分類番号

873999

	0.5 mg	1 mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
薬価収載	1996年6月	1993年5月
販売開始	1996年8月	1993年6月
再審査結果	2008年12月	
効能追加	200●年●月	
国際誕生	1993年4月	

貯 法：室温保存

〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

〔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。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

【警告】

- 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)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本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- 関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。
- ループス腎炎における本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。
- 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。(「薬物動態」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- カリウム保持性利尿剤投与中の患者(「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照)
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分(1カプセル中)	添加物
プログラフカプセル0.5mg	タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg)	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル1mg	タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量		識別コード
			号数	重量	
プログラフカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	⑤		田 607
			5号	約93mg	
プログラフカプセル1mg	硬カプセル剤	白色	⑤		田 617
			5号	約93mg	

【効能・効果】

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 重症筋無力症
- 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)
- ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
- 難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限り)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない(本剤の単独使用の経験は少なく、ステロイド剤未治療例における使用経験はない)。
- 関節リウマチでは、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症状が残る場合に投与すること。
- ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)であることを確認すること。
- 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

膵移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセルに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08;「薬物動態」の項参照)
 - カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与12時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休業等の適切な処置を考慮すること。
- 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。
- 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

- 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週間まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3ヵ月間は1ヵ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2ヵ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。
- 潰瘍性大腸炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)
 - 初回投与から2週間まで
 - 初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
 - 1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。
 - 2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。
 - 2週以降
 - 投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
 - 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。
- 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
- 潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- 潰瘍性大腸炎では、通常、3ヵ月までの投与とすること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。]
 - 腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
 - 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者[間質性肺炎が悪化する可能性がある。(「副作用」の項参照)]
- 重要な基本的注意
 - 腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β₂-ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。
 - 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
 - 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い(「副作用」

の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

- (4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する場合が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。
- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行うこと。
- (6) **感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。
- (8) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること(本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない)。
- (9) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (10) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (11) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告 ¹⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン (アルダクトンA、アルマトール) トリウムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(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
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン [※] ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエスト ラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソバム 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニバルビタール フェニトイン ^{***} 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性が有る。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 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	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート 等	過度の免疫抑制が起こることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エプレレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバピジンの血中濃度も上昇する可能性がある。

※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(経口剤・注射剤)を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表 1 及び表 2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及び BUN 上昇の多くは本剤投与 4 週間以内に出現した(表 3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008 年 12 月)
国内における心移植、肺移植及び脾移植での臨床成績は得られていない。(効能・効果追加時:2005 年 1 月)

○重症筋無力症

本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例(カプセル 100 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0% (33/100)、白血球増多 13.0% (13/100)、高血糖 10.0% (10/100)、下痢 9.0% (9/100)、尿糖 7.0% (7/100)、リンパ球減少 6.0% (6/100)であった。

(効能・効果追加時:200●年●月)

○関節リウマチ

本剤を投与した関節リウマチ患者 509 例(カプセル 509 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN 上昇 13.6% (69/506)、クレアチニン上昇 9.3% (47/506) 等の腎機能検査値異常 20.8% (105/506)、腹痛 3.7% (19/508)、下痢 2.6% (13/508)、悪心 2.2% (11/508) 等の消化管障害 14.8% (75/508)、及び HbA_{1c} 上昇 6.6% (33/498)、血糖上昇 4.4% (22/495) 等の耐糖能異常 8.9% (45/505) であった。

(効能・効果追加時:2005 年 4 月)

○ループス腎炎

本剤を投与したループス腎炎患者 65 例(カプセル 65 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中 β₂ミクログロブリン増加 27.3% (12/44)、尿中 NAG 増加 22.2% (14/63)、鼻咽頭炎 15.4% (10/65)、高尿酸血症 14.1% (9/64)、白血球増多 14.1% (9/64)、クレアチニン上昇 12.5% (8/64)、下痢 12.3% (8/65)、血圧上昇 10.8% (7/65)、高血糖 10.9% (7/64) であった。(効能・効果追加時:2007 年 1 月)

○潰瘍性大腸炎

本剤を最長 3 カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例(カプセル 137 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2% (40/137)、低マグネシウム血症 16.8% (23/137)、ほてり、尿中 NAG 増加各 13.9% (19/137)、感覚異常 12.4% (17/137)、尿蛋白 8.0% (11/137)、高血糖 7.3% (10/137)、悪心 6.6% (9/137) であった。

(効能・効果追加時:2009 年 7 月)

(1) 重大な副作用

1) 急性腎不全、ネフローゼ症候群: 急性腎不全 (0.1 ~ 5% 未満)、ネフローゼ症候群 (0.1% 未満) があらわれることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 NAG、尿中 β₂ミクログロブリン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

薬等の適切な処置を行うこと。

- 2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害: 心筋障害 (ST-T 変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留 (各 0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) 中枢神経系障害: 全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、皮質首、片麻痺等の脳症の徴候 (0.1 ~ 5% 未満) を呈することがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 4) 脳血管障害: 脳梗塞、脳出血等の脳血管障害 (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査や CT、MRI による画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) 血栓性微小血管障害: 溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害 (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病: 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病 (各 0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) イレウス: イレウス (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群): 皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) 呼吸困難: 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群 (各 0.1 ~ 5% 未満) 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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクレーゼ (頻度不明) を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。
- 10) 間質性肺炎: 関節リウマチ患者では、間質性肺炎 (頻度不明¹¹⁾) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) 感染症: 細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症 (15% 以上) が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) リンパ腫等の悪性腫瘍: Epstein - Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫 (0.1 ~ 5% 未満) (初期症状: 発熱、リンパ節腫大等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に 2 歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 13) 脾炎: 脾炎 (0.1 ~ 5% 未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異

常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 14) 糖尿病、高血糖：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

注) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害(BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)(23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	振戦、運動失調 ^[注] 、幻覚 ^[注]	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^[注]	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
臓腑		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇)		黄疸
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ^[注] 、発赤 ^[注] 、眼痛 ^[注] 、多汗 ^[注]	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

表1 主な副作用（移植領域）

項目	発現率 (%)			程度				処置(タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率 (%)			悪化の程度 〔(min 中央値 max)〕	処置(タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニンクリアランス低	1/1	25/40(62.5)	-*	33.5mL/分(6.0～56.1)	4	3	3	9	7
BUN上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19***	41mg/dL(22～248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19***	1.8mg/dL(0.9～5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18***	285mg/dL(115～670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4～7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0～26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期(日) 〔(min 中央値 max)〕	最悪値出現時期(日) 〔(min 中央値 max)〕
			～7日	～14日	～28日	～90日	～180日	181日～		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2～409)	38(2～409)
BUN上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1～409)	33(1～409)
クレアチニンクリアランス低	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8～86)	48(8～86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。

・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢の関節リウマチ患者では、低用量(1日1回1.5mg)から投与を開始すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：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。[動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている²⁾。]
- (2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]

7. 小児等への投与

- (1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少なく。)
- (2) 心移植、肺移植、脾移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎及び潰瘍性大腸炎では使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている^{3) 4)}。

処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
- (2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 関節リウマチでは、国内、海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており、こ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。
- (4) ループス腎炎患者では、28週投与によりクレアチンクリアランスの低下がみられている。28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。
- (5) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。
- (6) ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 腎移植

- 1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁶⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	トラフ値 [*] (ng/mL)	F ^{**} (%)
4.2 ± 2.9	44 ± 45	274 ± 198	16 ± 12	20 ± 17.8

※ 12時間後血中濃度 (平均±S.D.)

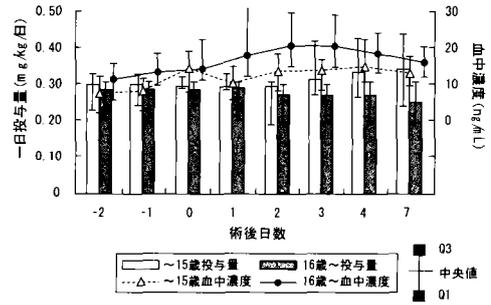
※※ 生体内利用率

- 2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例(平均年齢9歳)にタクロリムス(平均投与量0.218mg/kg)を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F [*] (%)
朝食1時間前	1.6 ± 0.5	51 ± 24	247 ± 85	11.9 ± 3.7
朝食直後	2.8 ± 0.8	28 ± 11	205 ± 78	10.0 ± 3.9

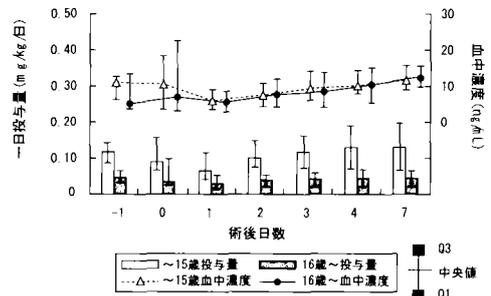
※ 生体内利用率 (平均±S.D.)

- 3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった⁸⁾。



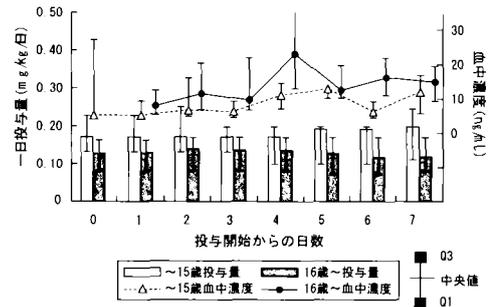
(2) 肝移植

- 1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた⁹⁾(外国人でのカプセル投与時のデータ)。
- 2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹⁰⁾。



(3) 骨髄移植

- 治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹¹⁾。



(4) 重症筋無力症

- 成人重症筋無力症患者90例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの投与8~16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL(0.65ng/mL~22.44ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった¹²⁾。

(5) 関節リウマチ

- 成人関節リウマチ患者12例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹³⁾。(外国人データ)

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F [*] (%)
1.3 ± 0.58	19.64 ± 6.32	192.88 ± 86.42	34.89 ± 8.69	25.1 ± 14.4

※ 生体内利用率 (平均±S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にタクロリムスカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した^{14) 15)}。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与8~16時間後の

平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

(6) ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にタクロリムスカプセル3mgを経口投与したときの投与8～16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL(1.70～7.30ng/mL)であった¹⁶⁾。

(7) 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にタクロリムスカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁸⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
2.4 ± 1.4	22 ± 13	136 ± 105

(平均±S.D.)

(8) プログラフカプセルとプログラフ顆粒との生物学的同等性
成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル及び顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁷⁾。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ± S.D.	-	-	-	-	-	1.18 ± 0.50	1.08 ± 0.51

2. 吸収

(1) 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した¹⁹⁾(外国人データ)。

(2) 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された²⁰⁾。

3. 分布²¹⁾(参考:ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4. 乳汁中移行²²⁾(外国人データ)

肝移植後の授乳婦6例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血中濃度の約半分の移行が認められた。

5. 代謝

(1) 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。したがって、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

(2) 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²³⁾。(外国人データ)

6. 排泄(外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率

は1%以下であった²⁴⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

1. 肝移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990～1991年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された24例の6ヵ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例(16.7%)で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された120例の6ヵ月生存率は81.7%であった^{25) 26)}。

市販後の調査(1993～2003年)における6ヵ月累積生存率は、成人(244例)では74.1%、小児(504例)では87.9%であった²⁷⁾。プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果(1997～1998年)、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例(57.1%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(8例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{28) 29)}。

2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

[予防投与]

承認時までの臨床試験(1991～1996年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的にプログラフ(注射液・カプセル)を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgrade II以上のGVHDの発症は18例(14.4%)であった^{30) 32)}。

市販後の調査(1999～2004年)におけるgrade II以上のGVHDの累積発症率(移植後100日時点)は、成人(215例)では44.1%、小児(117例)では40.8%であった³³⁾。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0%を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1%であった。プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果(1996～1998年)、grade II以上のGVHDの発症率は33.3%(3/9例)であった³⁴⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990～1993年)において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ(注射液・カプセル)を投与し、急性GVHD7/13例(53.8%)及び慢性GVHD12/26例(46.2%)が有効以上の効果を示した³⁵⁾。

市販後の調査(1994～2004年)における急性GVHDに対する有効率は、56.8%(42/74例)であった³³⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990～1994年)において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例(39.8%)で延べ101回みられた^{6) 36) 37)}。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ(注射液・カプセル)が投与され、55例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた³⁸⁾。

市販後の調査(1996～2006年)における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人(1,233例)ではそれぞれ98.6%及び95.8%、小児(205例)ではそれぞれ99.3%及び97.3%であった³⁹⁾。

プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果(1996～1998年)、生着率は94.1%(16/17例)、拒絶反応が発現した症例は2/17例(11.8%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(19例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{17) 40)}。

4. 心移植、肺移植及び臍移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植^{41) 44)}、肺移植^{43) 45) 46)}及び臍移植^{47) 48)}におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効

果が確認されている。

5. 重症筋無力症^{49)~51)}

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症 14 例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10 例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを 28 週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5 mg/ 隔日/4 週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前 12 週間及び投与終了前 4 週間のステロイド平均投与量(プレドニゾン換算量)は、それぞれ 4.91mg/ 日及び 3.81mg/ 日であった。

ステロイド平均投与量^{*}(mg/ 日)の推移

	タクロリムス群	プラセボ群	調整済みの平均の差 ^{**} [95% 信頼区間]
	平均 ± S.D. (n=40)	平均 ± S.D. (n=40)	
投与開始時	13.78 ± 3.958	13.88 ± 3.545	-
投与終了前 12 週間	4.91 ± 4.041 (n=40)	6.51 ± 4.889 (n=40)	-1.58 [-3.342 ~ 0.184]
投与終了前 4 週間	3.81 ± 4.066 (n=40)	7.23 ± 7.319 (n=40)	-3.48 [-6.010 ~ -0.953]

※プレドニゾン換算量

※※タクロリムス群-プラセボ群

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者 10 例に、プログラフカプセルを 28 週間投与した第Ⅲ相試験において、8 例で筋力(合計 QMG スコア)の改善を認め、9 例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績)。

合計 QMG スコアの推移

投与開始時 (n=10)	最終時 (n=10)	変化量 (n=10)
13.3 ± 5.17	10.6 ± 6.17	-2.7 ± 2.26

(平均 ± S.D.)

6. 関節リウマチ^{52)~55)}

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも 1 剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では 16 週間、第Ⅲ相試験では 28 週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会(ACR)の有効性評価方法での 20%改善例の割合(ACR20 改善率)は、非高齢者では 49.0%(50/102 例)、高齢者は 50.0%(27/54 例)であった。

ACR20 改善率(非高齢者)

試験名	-日投与量 [*]		
	プラセボ	1.5 mg	3 mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64(14.1)	14/57(24.6)	28/58(48.3)
第Ⅲ相比較試験 ^{**}	-	-	50/102(49.0)
計	9/64(14.1)	14/57(24.6)	78/160(48.8)

[改善例/症例数(%)]

※非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された 1 日用量は、通常 3mg である。

※※実薬対照比較試験

ACR20 改善率(高齢者)

試験名	-日投与量 [*]		
	1.5 mg	1.5 mg 開始 3mg まで増量可	3 mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27(33.3)	-	11/25(44.0)
第Ⅲ相高齢者試験	-	27/54(50.0)	-

[改善例/症例数(%)]

※高齢者に対するプログラフカプセルの承認された 1 日用量は、通常 1.5mg であり、症状により 3mg まで増量可である。

7. ループス腎炎⁵⁶⁾

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者に、プログラフカプセルを 28 週間投与した第Ⅲ相試験における最終時の疾患活動性合計スコア^{*}の変化率は -32.9% であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である 1 日尿蛋白量、補体(C3)の実測値の変化率は各々 -60.8%、16.4% であった。なお、クレアチニンクリアランス(Ccr)の変化率は -22.0% であった。

	タクロリムス群 [n = 27]	プラセボ群 [n = 34]	群間差の 95%信頼区間
疾患活動性合計スコア [*] の変化率(%) mean ± S.D.	-32.9 ± 31.0	2.3 ± 38.2	-
1 日尿蛋白量の実測値の変化率(%) 中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)	-60.8 (-73.7, -37.2)	8.7 (-14.0, 90.0)	[-115.0 ~ -48.7]
補体(C3)の実測値の変化率(%) 中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)	16.4 (10.3, 27.5)	-2.8 (-11.1, 18.2)	[8.5 ~ 26.7]
Ccrの実測値の変化率(%) 中央値 (第 1 四分位, 第 3 四分位)	-22.0 ^{**} (-33.5, -4.2)	-1.4 (-19.3, 16.9)	[-30.5 ~ -3.4]

※疾患活動性合計スコアは 1 日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗 dsDNA 抗体、補体(C3)の 5 項目のスコア(各々 0 ~ 3 点の 4 段階)からなる。

※※ Ccr についてのみタクロリムス群の評価症例数は 26 例。

8. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを 2 週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は表 1 のとおりであった⁵⁷⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを 2 週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率(DAI スコアによる改善度)は 45.5%(5/11 例)であった⁵⁸⁾。両試験とも用量は 1 回 0.025mg/kg 1 日 2 回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度(10 ~ 15 ng/mL)となるよう用量調節した¹¹⁾。また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者および重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2 週以降の目標トラフ濃度を 5 ~ 10ng/mL としてプログラフカプセルを最長 12 週間投与した結果、最終投与時における改善率(DAI スコアによる改善度)は、それぞれ 61.9%(13/21 例)⁵⁷⁾ および 66.7%(6/9 例)⁵⁸⁾ であった。

表 1 DAI スコア改善率

	改善例/症例数(%)	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAI スコアによる改善度 [*]	16/32 (50.0)	4/30 (13.3)

※ DAI スコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的评价の 4 項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法⁵⁷⁾⁵⁸⁾

以下の通り用量を規定し、少なくとも投与開始日から 2 週間は服薬時の食事条件(経口食/絶食)は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1 日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも 0.3mg/kg/ 日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目 ^{*1} 原則、投与4日目	投与1日目(12及び24時間間)	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$
2回目 ^{*2} 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点(原則、投与7、8日目)で2時点	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^5$
3回目 ^{*3} 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点(原則、投与12日目)で1時点	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^6$
3回目の調節以降 随時(必要に応じて)	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$

D_{old} : 調節前の投与量(投与開始時は0.025mg/kg)。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30 ≤ ~ < 50.0	50.0 ≤ ~ < 70.0	70.0 ≤ ~ < 90.0	90.0 ≤ ~ ≤ 100.0
投与量(mg/回)	1	1.5	2	2.5

D_{new} : 調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

*1: C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{24h} を用いた式; $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12h} を用いた式; $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

*2: 調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10 ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10 ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

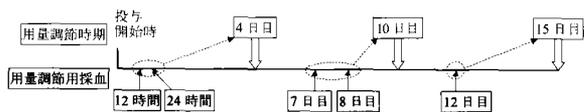
*3: C^6 が7.5 ng/mL以上15 ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。

C^5 : 1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

C^6 : 2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough} : 2週以降において、目標濃度域(5~10 ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



【薬効薬理】

- 本剤はインターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF) α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{59)~61)}。
- 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている^{59) 60)}。
- 本剤は動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル⁶²⁾、イヌ⁶³⁾、ラット⁶⁴⁾)。
- 本剤はラット再生肝の促進及びビヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{65)~67)}。
- 本剤は移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁶⁸⁾、ラット⁶⁹⁾)。
- 本剤は腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ⁷⁰⁾、イヌ⁷¹⁾、ラット⁷²⁾)。
- 本剤はラット心移植モデル⁷³⁾、イヌ肺移植モデル⁷⁴⁾及びビヌ膵移植モデル⁷⁵⁾において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。
- 本剤はラット関節炎モデルにおいて、炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節における炎症並びに骨・軟骨病変を改善する^{76)~78)}。
- 本剤はマウス腎炎モデルにおいて、抗二重鎖DNA抗体産生

及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する^{79) 80)}。

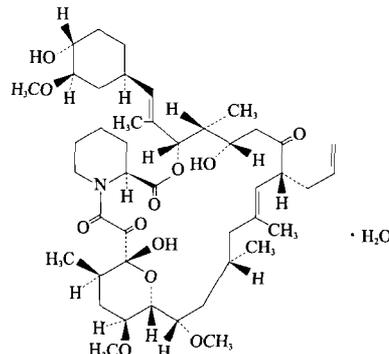
- 本剤はマウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化T細胞からのインターフェロン γ の産生を抑制し⁸¹⁾、大腸炎病態を軽減する⁸²⁾。
- (参考)本剤はラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁸³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: タクロリムス水和物(Tacrolimus Hydrate)

化学名: (-)-(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

構造式:



分子式: $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ 分子量: 822.03

融点: 130~133°C

分配係数: 1000以上(1-オクタノール/水系)

性状: タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

【取扱い上の注意】

注意: 本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【承認条件】

全身型重症筋無力症^{*}

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査(有効性・安全性の長期的な評価を目的とする調査を含む)を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた本剤の薬物動態に関する情報を、適切な時期に使用上の注意等に反映するよう努めること。

※2000年9月に「全身型重症筋無力症(胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」の効能・効果で承認された時点で付与されている。

【包装】

カプセル0.5mg: 100カプセル(10カプセル×10)

カプセル1mg: 100カプセル(10カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- Fung, J. J. et al.: Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1): 6, 1990 [PRG-00191]

- 2) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26 : 969, 1992 [PRG-01148]
- 3) Curran, C. F. et al. : Transplantation 62 : 1376, 1996 [PRG-04546]
- 4) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35 : 395, 1997 [PRG-05400]
- 5) 久富晃彦 他 : 社内報告書 (DIR940072)
- 6) 石橋道男 他 : 移植 29 : 294, 1994 [PRG-02352]
- 7) 社内報告書 (DIR080173)
- 8) 社内報告書 (DIR080174)
- 9) McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 55 : 1328, 1993 [PRG-01716]
- 10) 社内報告書 (DIR080175)
- 11) 社内報告書 (DIR080176)
- 12) ●●●●●●
- 13) 社内報告書 (DIR050001)
- 14) 社内報告書 (DIR050002)
- 15) 社内報告書 (DIR050003)
- 16) 社内報告書 (DIR070003)
- 17) 高原史郎 他 : 今日の移植 12 : 537, 1999 [PRG-08414]
- 18) 社内報告書 (DIR090108)
- 19) Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 59 : 151, 1996 [PRG-03974]
- 20) 社内報告書 (DIR090109)
- 21) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13 : 259, 1998 [PRG-06905]
- 22) Jain, A. et al. : Transplantation 64 : 559, 1997 [PRG-05533]
- 23) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2741, 1991 [PRG-00688]
- 24) Venkataraman, R. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 25) 上本伸二 他 : 臨床麻酔 17 : 1087, 1993 [PRG-01833]
- 26) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61 : 247, 1996 [PRG-03643]
- 27) 社内報告書 (DIR080177)
- 28) 上本伸二 他 : 今日の移植 12 : 445, 1999 [PRG-08155]
- 29) 上本伸二 他 : 今日の移植 13 : 185, 2000 [PRG-08973]
- 30) 平岡 諱 他 : 今日の移植 10 : 593, 1997 [PRG-05380]
- 31) 金丸昭久 他 : 今日の移植 11 : 367, 1998 [PRG-06465]
- 32) 平岡 諱 他 : 今日の移植 11 : 649, 1998 [PRG-07196]
- 33) 社内報告書 (DIR080179)
- 34) 平岡 諱 他 : 今日の移植 13 : 277, 2000 [PRG-09279]
- 35) 正岡 徹 他 : 今日の移植 6 : 313, 1993 [PRG-01707]
- 36) 深尾 立 他 : 移植 29 : 614, 1994 [PRG-02754]
- 37) 落合武徳 他 : 移植 29 : 650, 1994 [PRG-02756]
- 38) 高橋公太 他 : 移植 29 : 682, 1994 [PRG-02757]
- 39) 社内報告書 (DIR080178)
- 40) 大島伸一 他 : 移植 36 : 20, 2001 [PRG-10222]
- 41) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17 : 775, 1998 [PRG-07233]
- 42) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18 : 336, 1999 [PRG-07960]
- 43) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65 : 109, 1998 [PRG-06237]
- 44) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111 : 764, 1996 [PRG-03803]
- 45) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60 : 580, 1995 [PRG-03344]
- 46) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68 : 67, 1999 [PRG-08173]
- 47) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 11 : 299, 1997 [PRG-05540]
- 48) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30 : 521, 1998 [PRG-06437]
- 49) ●●●●●●
- 50) ●●●●●●
- 51) ●●●●●●
- 52) Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 31 : 243, 2004 [PRG-15720]
- 53) 社内報告書 (DIR050004)
- 54) 社内報告書 (DIR050005)
- 55) Kawai, S. et al. : Rheumatology 45 : 441, 2006 [PRG-19478]
- 56) 社内報告書 (DIR070004)
- 57) 社内報告書 (DIR090105)
- 58) 社内報告書 (DIR090106)
- 59) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40 : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 60) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130 : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 61) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1 : 749, 2001 [PRG-10660]
- 62) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) : 66, 1990 [PRG-00207]
- 63) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) : 64, 1987 [PRG-00039]
- 64) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36 : 81, 1988 [PRG-00110]
- 65) 岡村直孝 : 移植 26 : 436, 1991 [PRG-00678]
- 66) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) : 93, 1990 [PRG-00216]
- 67) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2825, 1991 [PRG-00715]
- 68) 佐久間庄三 他 : 社内報告書 (DIR940004)
- 69) Markus, P. M. et al. : Surgery 110 : 357, 1991 [PRG-00582]
- 70) Todo, S. et al. : Surgery 106 : 444, 1989 [PRG-00091]
- 71) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) : 53, 1987 [PRG-00035]
- 72) 江 宏思 他 : 社内報告書 (DIR960009)
- 73) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44 : 734, 1987 [PRG-00050]
- 74) 和田洋巳 他 : 今日の移植 5 : 387, 1992 [PRG-01270]
- 75) 剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌 93 : 626, 1992 [PRG-01169]
- 76) Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. 50 : 509, 2001 [PRG-11482]
- 77) Magari, K. et al. : Inflamm. Res. 52 : 524, 2003 [PRG-15696]
- 78) Magari, K. et al. : J. Rheumatol. 30 : 2193, 2003 [PRG-15312]
- 79) 平山良孝 他 : 社内報告書 (DIR060209)
- 80) 平山良孝 他 : 社内報告書 (DIR060210)
- 81) 岡田要平 他 : 社内報告書 (DIR090125)
- 82) 岡田要平 他 : 社内報告書 (DIR090123)
- 83) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 10 : 11, 1997 [PRG-04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 ☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
 東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

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

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

免疫抑制剤

プロGRAF® 顆粒0.2mg

プロGRAF® 顆粒1mg

タクロリムス水和物顆粒

Prograf® Granules 0.2mg・1mg

日本標準商品分類番号

873999

	0.2 mg	1 mg
承認番号	21300AMZ00031	21300AMZ00032
薬価収載	2001年6月	
販売開始	2001年7月	
再審査結果	2008年12月	
効能追加	200●年●月	
国際誕生	1993年4月	

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)

【警告】

- (1) 本剤の投与において、重篤な副作用(腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等)により、致死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本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。
- (2) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- (3) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。(「薬物動態」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3) カリウム保持性利尿剤投与中の患者(「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照)
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
プロGRAF® 顆粒 0.2mg	1包(0.1g)中 タクロリムス水和物 0.204mg (タクロリムスとして 0.2mg)	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム
プロGRAF® 顆粒 1mg	1包(0.5g)中 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)	

2. 製剤の性状

	剤形	色
プロGRAF® 顆粒 0.2mg	顆粒	白色
プロGRAF® 顆粒 1mg		

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- (2) 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない(本剤の単独使用の経験は少なく、ステロイド剤未治療例における使用経験はない)。

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。

脾移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 顆粒を使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。
(顆粒のカプセルに対する Cmax 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 1.18 及び 1.08; 「薬物動態」の項参照)
 - 2) 顆粒の使用は、原則として、カプセルの服用ができない場合、あるいは治療上 0.5mg カプセル含量以下の投与量調節が必要な場合とすること。
 - 3) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (2) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与 12 時間後)をできるだけ 20ng/mL 以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の 25% 以上上昇した場合には、本剤の 25% 以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (3) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において 3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。
- (4) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (5) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ 10 ~ 20ng/mL とすること。
- (6) 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始 3 ヶ月間は 1 ヶ月に 1 回、以後は定期的におよそ投与 12 時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (7) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

【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) 肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。]
 - (2) 腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
 - (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - (4) 感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 β₂-ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
 - (2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
 - (3) 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アマラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。

- (4) 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部 X 線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。
- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行うこと。
- (6) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (8) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること(本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない)。
- (9) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (10) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から 24 時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクラア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA、 アルマトール) トリアムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発 現することがある。	本剤と相手薬の 副作用が相互に 増強される。

(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
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ポリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIV プロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエスト ラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソバム 飲食物 グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上 昇し、腎障害等の副 作用が発現すること がある。本剤血中 濃度のモニターを行 い、必要に応じ減 量・休薬等の処置を 行う。	本剤は主として 薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代 謝される。この 酵素で代謝され る他の薬物との 併用により、本 剤の代謝が阻害 され血中濃度が 上昇する可能性 がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン	本剤の血中濃度が低 下し、拒絶反応出現 の可能性が有る。本 剤血中濃度のモニ ターを行い、必要に 応じ増量等の処置を 行う。	薬物代謝酵素が 誘導され、本剤 の代謝が促進さ れる。
飲食物 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	本剤の代謝が促進さ れ血中濃度が低下す るおそれがあるので、 本剤投与時はセイヨ ウオトギリソウ含有 食品を摂取しないよ う注意すること。	薬物代謝酵素 CYP3A4 が誘導 され、本剤の代 謝が促進される ためと考えられ ている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキ サゾール・ト リメトプリム 非ステロイド性抗 炎症剤 等	腎障害が発現するこ とがある。	本剤と相手薬の 腎毒性が相互に 増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 等	ワクチンの効果を減 弱させることがあ る。	本剤の免疫抑制 作用により、接種 されたワクチン に対する抗体産 生が抑制される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制作用を有 する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホル モン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサ ート等	過度の免疫抑制が 起こることがある。 (「重要な基本的注 意」の項参照)	ともに免疫抑制 作用を有する。
エブレレン	血清カリウム値が上 昇する可能性がある ので、血清カリウム 値を定期的に観察す るなど十分に注意す ること。	本剤と相手薬の 副作用が相互に 増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度
度も上昇する可能性がある。
※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告
がある(機序不明)。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤
(経口剤・注射剤)を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移
植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植
における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例
及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常
は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、
高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、
本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値
異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。
腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN
上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。
(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008年12月)
国内における心移植、肺移植及び脾移植での臨床成績は得
られていない。(効能・効果追加時:2005年1月)

○重症筋無力症

本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例(カプセル 100
例)での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽喉炎 33.0%
(33/100)、白血球増多 13.0% (13/100)、高血糖 10.0%
(10/100)、下痢 9.0% (9/100)、尿糖 7.0% (7/100)、リンバ
球減少 6.0% (6/100)であった。
(効能・効果追加時:200●年●月)

(1) 重大な副作用

- 急性腎不全、ネフローゼ症候群:急性腎不全(0.1～
5%未満)、ネフローゼ症候群(0.1%未満)があらわ
れることがあるので、頻回に臨床検査(クレアチニ
ン、BUN、クレアチニククリアランス、尿蛋白、尿中
NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど観察
を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休
薬等の適切な処置を行うこと。
- 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心
筋障害:心筋障害(ST-T変化、心機能低下、心内腔
拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不
整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留(各0.1～5%未満)
があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、
心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく
観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の
適切な処置を行うこと。
- 中枢神経系障害:全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、
皮質盲、片麻痺等の脳症の徴候(0.1～5%未満)を呈
することがあるので、このような症状があらわれた場
合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行
うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 4) **脳血管障害**：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) **汎血球減少症、血小板減少性紫斑病**：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) **イレウス**：イレウス（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 9) **呼吸困難**：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5%未満）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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクリーゼ（頻度不明）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。
- 10) **感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) **リンパ腫等の悪性腫瘍**：Epstein Barr ウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1～5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 12) **肺炎**：肺炎（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 13) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5%未満）、高血糖（15%以上）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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には症状に応じて、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	0.1～5% 未満	0.1% 未満
腎臓	腎障害（BUN 上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）（23.1%）	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ⁽¹⁾ 、幻覚 ⁽¹⁾	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ⁽²⁾	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
酵素		アミラーゼ上昇	
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇）		黄疸
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	
その他	疼痛 ⁽¹⁾ 、発赤 ⁽¹⁾ 、眼痛 ⁽¹⁾ 、多汗 ⁽¹⁾	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

表 1 主な副作用（移植領域）

項目	発現率 (%)			程度				処置(タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39(20.5)	18/190(9.5)	38/328(11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190(5.8)	34/328(10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39(2.6)	18/190(9.5)	18/328(5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190(4.2)	22/328(6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190(11.6)	13/328(4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39(5.1)	31/190(16.3)	9/328(2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309(24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309(25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常（移植領域）

項目	発現率 (%)			悪化の程度 中央値 〔min ~ max〕	処置(タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	1/1	25/40(62.5)	-*	33.5mL/分(6.0 ~ 56.1)	4	3	3	9	7
BUN 上昇	8/39(20.5)	93/190(48.9)	0/19**	41mg/dL(22 ~ 248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39(7.7)	96/190(50.5)	0/19**	1.8mg/dL(0.9 ~ 5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37(5.4)	49/173(28.3)	0/18**	285mg/dL(115 ~ 670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39(17.9)	58/188(30.9)	66/327(20.2)	5.8mEq/L(4.4 ~ 7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37(13.5)	22/143(15.4)	43/325(13.2)	9.9mg/dL(7.0 ~ 26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計
 ※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期（移植領域）

項目	測定例数	異常値 出現例数	出現時期					異常値出現時期(日) 〔中央値 〔min ~ max〕〕	最悪値出現時期(日) 〔中央値 〔min ~ max〕〕	
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日			181日~
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24(2 ~ 409)	38(2 ~ 409)
BUN 上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18(1 ~ 409)	33(1 ~ 409)
クレアチニン クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28(8 ~ 86)	48(8 ~ 86)

・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
 ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：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。〔動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている²⁾。〕
- (2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕〕

7. 小児等への投与

- (1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
- (2) 心移植、肺移植、脾移植及び重症筋無力症では小児等に対する安全性は確立していない。(心移植、肺移植及び脾移植では使用経験が少なく、重症筋無力症では使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている^{3) 4)}。
 処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. その他の注意

- (1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍(特にリンパ腫、皮膚癌等)の発生率が高いとする報告がある。
- (2) ラット(1.0 ~ 3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 腎移植

1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁶⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	トラフ値 ^{*)} (ng/mL)	F ^{**)} (%)
4.2 ± 2.9	44 ± 45	274 ± 198	16 ± 12	20 ± 17.8

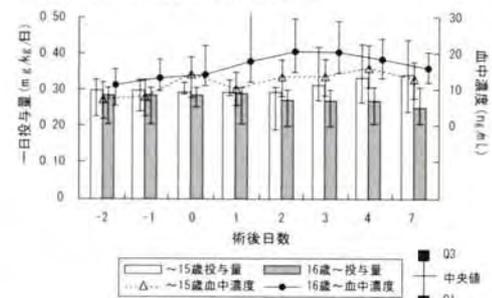
※12時間後血中濃度 (平均±S.D.)
 ※※生体内利用率

- 2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例(平均年齢9歳)にタクロリムス(平均投与量0.218mg/kg)を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	F ^{*)} (%)
朝食1時間前	1.6 ± 0.5	51 ± 24	247 ± 85	11.9 ± 3.7
朝食直後	2.8 ± 0.8	28 ± 11	205 ± 78	10.0 ± 3.9

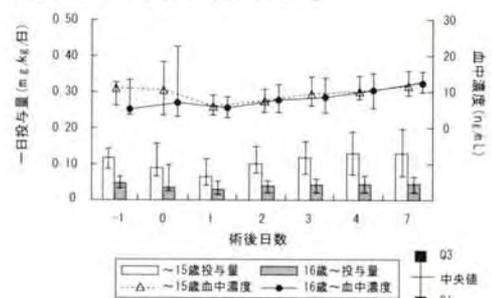
※生体内利用率 (平均±S.D.)

- 3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった⁸⁾。



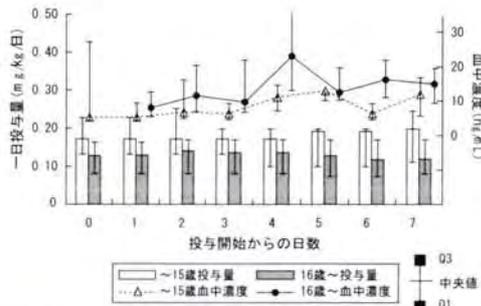
(2) 肝移植

- 1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7 ~ 4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた⁹⁾ (外国人でのカプセル投与時のデータ)。
- 2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹⁰⁾。



(3) 骨髄移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は以下のとおりであった¹¹⁾。



(4) 重症筋無力症

成人重症筋無力症患者 90 例にタクロリムスカプセル 3mg を経口投与したときの投与 8 ~ 16 時間後の平均血中濃度は 4.19ng/mL (0.65ng/mL ~ 22.44ng/mL) であった。なお、平均血中濃度が 10ng/mL 以上を示した患者は 2 例であった¹²⁾。

- (5) プログラフカプセルとプログラフ顆粒との生物学的同等性
成人腎移植患者 9 例にタクロリムスカプセル及び顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹³⁾。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ± S.D.	-	-	-	-	-	1.18 ± 0.50	1.08 ± 0.51

2. 吸収¹⁴⁾(外国人データ)

健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後 1.5 時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に Cmax 及び AUC の低下がみられ、Tmax は延長した。

3. 分布¹⁵⁾(参考：ラットでのデータ)

ラットに ¹⁴C 標識タクロリムス 0.32mg/kg を静注したところ、5 分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4. 乳汁中移行¹⁶⁾(外国人データ)

肝移植後の授乳婦 6 例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血中濃度の約半分の移行が認められた。

5. 代謝

(1) 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。したがって、CYP3A4 で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤が CYP3A4 での代謝を阻害することにより、CYP3A4 で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は 98.8% 以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性が高い。

(2) 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった¹⁷⁾(外国人データ)。

6. 排泄(外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は 1% 以下であった¹⁸⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能ある

いは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

1. 肝移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1991年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された 24 例の 6 ヶ月累積生存率は 65.6% であった。このうち 8 例は救済的治療であった。拒絶反応は 4/24 例(16.7%)で延べ 7 回みられたが、いずれも軽度でそのうちの 1 回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990~1995 年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された 120 例の 6 ヶ月生存率は 81.7% であった¹⁹⁾。

市販後の調査(1993~2003年)における 6 ヶ月累積生存率は、成人(244 例)では 74.1%、小児(504 例)では 87.9% であった²¹⁾。プログラフ顆粒を 7 例に 12 週間投与して検討した結果(1997~1998年)、生着率は 100%、拒絶反応が発現した症例は 4/7 例(57.1%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(8 例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった²²⁾。

2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

[予防投与]

承認時までの臨床試験(1991~1996年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的にプログラフ(注射液・カプセル)を投与した 125 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる grade II 以上の GVHD の発症は 18 例(14.4%)であった^{24)~26)}。

市販後の調査(1999~2004年)における grade II 以上の GVHD の累積発現率(移植後 100 日時点)は、成人(215 例)では 44.1%、小児(117 例)では 40.8% であった²⁷⁾。なお、承認時までの臨床試験では、HLA 適合同胞間移植が 64.0% を占めていたのに対し、市販後の調査では 2.1% であった。

プログラフ顆粒を 9 例に投与して検討した結果(1996~1998年)、grade II 以上の GVHD の発現率は 33.3%(3/9 例)であった²⁸⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990~1993年)において、骨髄移植後の GVHD39 例に対しプログラフ(注射液・カプセル)を投与し、急性 GVHD7/13 例(53.8%)及び慢性 GVHD12/26 例(46.2%)が有効以上の効果を示した²⁹⁾。

市販後の調査(1994~2004年)における急性 GVHD に対する有効率は、56.8%(42/74 例)であった²⁷⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1994年)において、腎移植後の一次治療効果は、186 例で検討され、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率はそれぞれ 97.3% 及び 93.0% であった。拒絶反応は 74/186 例(39.8%)で延べ 101 回みられた⁶⁾。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例 104 例にプログラフ(注射液・カプセル)が投与され、55 例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた³¹⁾。

市販後の調査(1996~2006年)における 1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人(1,233 例)ではそれぞれ 98.6% 及び 95.8%、小児(205 例)ではそれぞれ 99.3% 及び 97.3% であった³³⁾。

プログラフ顆粒を 17 例に 12 週間投与して検討した結果(1996~1998年)、生着率は 94.1%(16/17 例)、拒絶反応が発現した症例は 2/17 例(11.8%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(19 例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった¹³⁾。

4. 心移植、肺移植及び脾移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植^{35)~38)}、肺移植³⁷⁾、³⁹⁾、⁴⁰⁾ 及び脾移植⁴¹⁾、⁴²⁾

におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている。

5. 重症筋無力症^{43)~45)}

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症 14 例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10 例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを 28 週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5 mg/ 隔日/4 週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前 12 週間及び投与終了前 4 週間のステロイド平均投与量(プレドニゾン換算量)は、それぞれ 4.91mg/ 日及び 3.81mg/ 日であった。

ステロイド平均投与量[※](mg/ 日)の推移

	タクロリムス群	プラセボ群	調整済の平均の差 ^{※※} [95% 信頼区間]
	平均 ± S.D. (n=40)	平均 ± S.D. (n=40)	
投与開始時	13.78 ± 3.958	13.88 ± 3.545	—
投与終了前 12 週間	4.91 ± 4.041 (n=40)	6.51 ± 4.889 (n=40)	-1.58 [-3.342 ~ 0.184]
投与終了前 4 週間	3.81 ± 4.066 (n=40)	7.23 ± 7.319 (n=40)	-3.48 [-6.010 ~ -0.953]

※プレドニゾン換算量

※※タクロリムス群-プラセボ群

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者 10 例に、プログラフカプセルを 28 週間投与した第Ⅲ相試験において、8 例で筋力(合計 QMG スコア)の改善を認め、9 例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績)。

合計 QMG スコアの推移

投与開始時 (n=10)	最終時 (n=10)	変化量 (n=10)
13.3 ± 5.17	10.6 ± 6.17	-2.7 ± 2.26

(平均 ± S.D.)

【薬効薬理】

- 本剤はインターロイキン 2 並びにインターフェロン γ 等の T 細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF) α、インターロイキン 1 β 並びにインターロイキン 6 の産生も抑制する^{46)~48)}。
- 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている^{46) 47)}。
- 本剤は動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル⁴⁹⁾、イヌ⁵⁰⁾、ラット⁵¹⁾)。
- 本剤はラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{52)~54)}。
- 本剤は移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁵⁵⁾、ラット⁵⁶⁾)。
- 本剤は腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ⁵⁷⁾、イヌ⁵⁸⁾、ラット⁵⁹⁾)。
- 本剤はラット心移植モデル⁶⁰⁾、イヌ肺移植モデル⁶¹⁾及びイヌ膵移植モデル⁶²⁾において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。

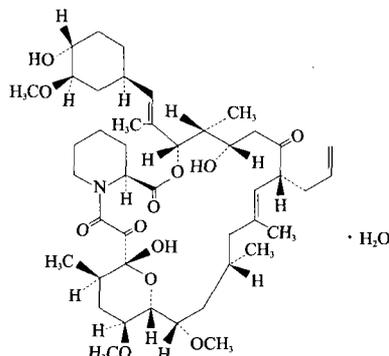
- (参考)本剤はラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁶³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物(Tacrolimus Hydrate)

化学名：(-)-(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0⁴⁹]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O 分子量：822.03

融点：130 ~ 133°C

分配係数：1000 以上(1-オクタノール/水系)

性状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。また、吸湿性を認めない。

【包装】

顆粒 0.2mg : 50 包

顆粒 1mg : 50 包

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) : 6, 1990 [PRG-00191]
- Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 26 : 969, 1992 [PRG-01148]
- Curran, C. F. et al. : Transplantation 62 : 1376, 1996 [PRG-04546]
- Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35 : 395, 1997 [PRG-05400]
- 久富晃彦 他 : 社内報告書 (DIR940072)
- 石橋道男 他 : 移植 29 : 294, 1994 [PRG-02352]
- 社内報告書 (DIR080173)
- 社内報告書 (DIR080174)
- McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 55 : 1328, 1993 [PRG-01716]
- 社内報告書 (DIR080175)
- 社内報告書 (DIR080176)
-
- 高原史郎 他 : 今日の移植 12 : 537, 1999 [PRG-08414]
- Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 59 : 151, 1996 [PRG-03974]
- Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 13 : 259, 1998 [PRG-06905]
- Jain, A. et al. : Transplantation 64 : 559, 1997 [PRG-05533]
- Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2741, 1991

- [PRG-00688]
- 18) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2736, 1991 [PRG-00687]
- 19) 上本伸二 他 : 臨床麻酔 17 : 1087, 1993 [PRG-01833]
- 20) Inomata, Y. et al. : Transplantation 61 : 247, 1996 [PRG-03643]
- 21) 社内報告書 (DIR080177)
- 22) 上本伸二 他 : 今日の移植 12 : 445, 1999 [PRG-08155]
- 23) 上本伸二 他 : 今日の移植 13 : 185, 2000 [PRG-08973]
- 24) 平岡 謙 他 : 今日の移植 10 : 593, 1997 [PRG-05380]
- 25) 金丸昭久 他 : 今日の移植 11 : 367, 1998 [PRG-06465]
- 26) 平岡 謙 他 : 今日の移植 11 : 649, 1998 [PRG-07196]
- 27) 社内報告書 (DIR080179)
- 28) 平岡 謙 他 : 今日の移植 13 : 277, 2000 [PRG-09279]
- 29) 正岡 徹 他 : 今日の移植 6 : 313, 1993 [PRG-01707]
- 30) 深尾 立 他 : 移植 29 : 614, 1994 [PRG-02754]
- 31) 落合武徳 他 : 移植 29 : 650, 1994 [PRG-02756]
- 32) 高橋公太 他 : 移植 29 : 682, 1994 [PRG-02757]
- 33) 社内報告書 (DIR080178)
- 34) 大島伸一 他 : 移植 36 : 20, 2001 [PRG-10222]
- 35) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 17 : 775, 1998 [PRG-07233]
- 36) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 18 : 336, 1999 [PRG-07960]
- 37) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 65 : 109, 1998 [PRG-06237]
- 38) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111 : 764, 1996 [PRG-03803]
- 39) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 60 : 580, 1995 [PRG-03344]
- 40) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 68 : 67, 1999 [PRG-08173]
- 41) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 11 : 299, 1997 [PRG-05540]
- 42) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 30 : 521, 1998 [PRG-06437]
- 43) ●●●●●●
- 44) ●●●●●●
- 45) ●●●●●●
- 46) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 40 : 1256, 1987 [PRG-00003]
- 47) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 130 : 1655, 2000 [PRG-09368]
- 48) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 1 : 749, 2001 [PRG-10660]
- 49) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) : 66, 1990 [PRG-00207]
- 50) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) : 64, 1987 [PRG-00039]
- 51) 稲垣和郎 : 広島大学医学雑誌 36 : 81, 1988 [PRG-00110]
- 52) 岡村直孝 : 移植 26 : 436, 1991 [PRG-00678]
- 53) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 22 (Suppl. 1) : 93, 1990 [PRG-00216]
- 54) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 23 : 2825, 1991 [PRG-00715]
- 55) 佐久間庄三 他 : 社内報告書 (DIR940004)
- 56) Markus, P. M. et al. : Surgery 110 : 357, 1991 [PRG-00582]
- 57) Todo, S. et al. : Surgery 106 : 444, 1989 [PRG-00091]
- 58) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 19 (Suppl. 6) : 53, 1987 [PRG-00035]
- 59) 江 宏思 他 : 社内報告書 (DIR960009)
- 60) Ochiai, T. et al. : Transplantation 44 : 734, 1987 [PRG-00050]
- 61) 和田洋巳 他 : 今日の移植 5 : 387, 1992 [PRG-01270]
- 62) 剣持 敬 他 : 日本外科学会雑誌 93 : 626, 1992 [PRG-01169]
- 63) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 10 : 11, 1997 [PRG-04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

☎ 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

ワルファリンK細粒0.2%「NS」及びワルファリンK細粒0.2%「YD」の
劇薬の指定からの除外について

平成21年8月13日

審査管理課

1. 現行の規定について

ワルファリン（フェニルアセチルヒドロキシクマリン）については、昭和37年6月5日厚生省令第29号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その化合物及びその製剤は劇薬に指定され、ただし書きにおいて「(1)一錠中フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして5mg以下を含有するもの、(2)一錠中ニトロフェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして4mg以下を含有するもの、(3)フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン又はその化合物1%以下を含有する殺そ剤」は劇薬から除外されている。

2. 劇薬への該当性について

ワルファリンK細粒0.2%「NS」及びワルファリンK細粒0.2%「YD」は、1g中にワルファリンカリウム2mgを含有する細粒剤であり、ただし書きにおいて除外されていないため現在の規定では劇薬に該当する。しかしながら、本剤は劇薬から除外されている「ワーファリン錠1mg」（ただし書き(1)）を細粒とし用量調節を容易にすることを目的としたものであり、また同錠剤との生物学的同等性の基準を満たしており、劇性が強いものとは認められない。よって、本細粒剤についても、劇薬の指定から除外することが適切であると考えられる。

3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及び製剤の項 第83号の9
(旧)	フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン、その化合物及びそれらの製剤。 ただし、次に掲げるものを除く。 (1) 一錠中フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして5mg以下を含有するもの (2) 一錠中ニトロフェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして4mg以下を含有するもの (3) フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン又はその化合物1%以下を含有する殺そ剤

フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン、その化合物及びそれらの製剤。
ただし、次に掲げるものを除く。

- (1) 一錠中フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして5mg以下を含有するもの
- (新) (2) 一錠中ニトロフェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして4mg以下を含有するもの
- (3) フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリン又はその化合物1%以下を含有する殺そ剤
- (4) フェニルアセチルエチルヒドロキシクマリンとして0.18%以下を含有する細粒剤

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	ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン (効能追加)	<p>・全身型重症筋無力症(胸腺摘除術、ステロイド剤又はステロイド以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る。)</p> <p>※本剤の投与対象患者は約3,000人と推定される。現在国内第Ⅲ相臨床試験実施中。 ※重症筋無力症の治療においては、胸腺摘除術及びステロイド剤や免疫抑制剤による薬物療法等が行われている一方、これらの治療法が十分に奏効しない場合や急激な症状悪化がある場合に、血液浄化療法及び本剤を用いた静注用ヒト免疫グロブリン(IVIG)療法が有効であると海外文献において報告されている。またIVIG療法は点滴静注で簡便に施行できるため、血液浄化療法が施行できない環境において、血液浄化療法の代替的な役割を果たすものと期待されている。</p> <p>その他の効能効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症 ・重症感染症において抗生物質との併用 ・特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合) ・川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合) 	株式会社ベネシス	H21.9.11

(新聞発表用)

1	販 売 名	ミリプラ動注用 70mg
2	一 般 名	ミリプラチン水和物
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中ミリプラチン 70mg (ミリプラチン水和物 71.65mg 相当) 含有
5	用 法 ・ 用 量	ミリプラチン 70mg を本剤懸濁用液 3.5mL に懸濁し、1 日 1 回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了すること。ただし、上限を 1 回 6mL (ミリプラチンとして 120mg) とする。また、繰り返し投与する場合には、4 週間以上の観察期間をおくこと。
6	効 能 ・ 効 果	肝細胞癌におけるリピオドリゼーション
7	備 考	本剤は、脂溶性白金錯体であるミリプラチンを有効成分とし、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル (ミリプラ用懸濁用液) に懸濁して肝動脈内に投与される抗悪性腫瘍剤である。

製薬
処方せん医薬品^①

肝細胞癌治療剤

ミリプラ[®]動注用70mgMIRIPLA[®]

注射用ミリプラチン水和物

承認番号	
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	年月

貯法：2～8℃で保存
使用期限：外箱等に記載

① 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び肝細胞癌に対する局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法・肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例にのみ使用すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから実施すること。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な甲状腺疾患のある患者〔本剤懸濁液はヨード化合物であり、ヨード摂取量の増加により甲状腺障害を増悪させるおそれがある。〕
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は肝障害度Cの患者〔肝不全を起こすことがある。〕

■組成・性状

販売名	ミリプラ動注用70mg
有効成分	1バイアル中ミリプラチン70mg(ミリプラチン水和物71.65mg相当)
色・性状	白色～微黄色の塊又は粉末

■効能・効果**肝細胞癌におけるリポオドリゼーション****■用法・用量**

ミリプラチン70mgを本剤懸濁液3.5mLに懸濁し、1日1回肝動脈内に挿入されたカテーテルより投与する。本剤の投与は、腫瘍血管に懸濁液が充満した時点で終了すること。た

だし、上限を1回6mL(ミリプラチンとして120mg)とする。また、繰り返し投与する場合には、4週間以上の観察期間をおくこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1.多孔性ゼラチン粒等の塞栓材を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 2.他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 3.X線透視下で懸濁液が粒状になる速度で少量ずつ投与すること。〔「重要な基本的注意」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)腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2)本剤、他の白金を含む薬剤又はヨード系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (3)甲状腺疾患のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- (4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5)血管造影で明らかな肝内シャントがある患者〔本剤が肝内シャントを介して正常組織に流入し、血管塞栓による重篤な副作用を起こすおそれがある。〕
- (6)血管造影で明らかな門脈腫瘍栓がある患者〔門脈血が遮断されているため、本剤の投与により投与部位の血流が低下し、肝不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)発熱がほとんど全例にあらわれるため、患者の状態十分に観察し、解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
- (2)肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (3)本剤投与時にショック、血圧低下、徐脈等があらわれることがあるので、投与中及び投与直後は経過観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4)標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔、消化管出血、胃・十二指腸潰瘍、脳梗塞、肺梗塞、肺塞栓、成人呼吸窮迫症候群、脊髄梗塞等が起こるおそれがあるため、投与に際しては以下の点に注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

- 1)本剤は肝動脈(固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、中肝動脈等)内投与にのみ使用すること。また、固有肝動脈より可能な限り末梢から投与すること。ただし、腫瘍の栄養

血管が下横隔動脈、左胃動脈等肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管の血管走行を十分検査し、投与すること。投与に際しては、本剤の大動脈への逆流及び胃十二指腸動脈内への流入を回避するように十分注意して、カテーテルを挿入しX線透視下に少量ずつ投与すること。

2)門脈本幹との著明なAPシャントのある患者に投与する場合には、シャントより肝側までカテーテルを挿入し、X線透視下で少量ずつ投与すること。

3. 副作用

臨床試験における安全性評価対象例113例の全例に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱107例(94.7%)、CRP上昇103例(91.2%)、好酸球増多91例(80.5%)、NAG上昇86例(76.1%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)肝機能障害(5~10%)

本剤投与直後にAST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、ALP、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2)感染症(1%未満)

感染症が併発した場合に重症化して敗血症(1%未満)があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。本剤投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。

3)骨髄抑制(1%未満)

好中球減少(1%未満)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症		鼻咽頭炎、腎盂腎炎、唾液腺炎	
肝臓	AST(GOT)上昇(58.4%)、ALT(GPT)上昇(53.1%)、LDH増加(49.6%)、血中ビリルビン増加(48.7%)、γ-GTP上昇(39.8%)、血中アルブミン減少(37.2%)、ALP上昇(26.5%)、ウロビリノ尿(18.6%)	腹水	LAP上昇、HPT値減少
筋骨格系	背部痛(10.6%)	関節痛、肩部痛、顎関節症、頸部痛、四肢痛	
血液	好酸球増多(80.5%) ^{注1)} 、リンパ球減少(42.5%)、血小板減少(37.2%)、好中球減少(37.2%)、白血球減少(29.2%)、単球増多(28.3%)、プロトロンビン時間延長(26.5%)、好塩基球増多(18.6%)、赤血球減少(17.7%)、白血球増多(16.8%)、ヘモグロビン減少(11.5%)	白血球分画異常、好中球増多、単球減少、リンパ球増多、好酸球減少、好塩基球減少、血小板増多	ヘマトクリット減少

	10%以上	10%未満	頻度不明
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、咽頭不快感、湿性咳嗽	
循環器		血圧上昇、血圧低下、心電図異常、ほてり、徐脈、潮紅、動悸	
消化器	悪心・嘔吐(52.2%)、食欲不振(32.7%)、血中アミラーゼ増加(16.8%)、下痢(13.3%)	腹痛、便秘、胃部不快感、腹部不快感、口内炎、腹部膨満感、口渇、胃炎、胃潰瘍、血中アミラーゼ減少、心窩部不快感	リパーゼ増加
精神神経系		頭痛、不眠、めまい、感覚鈍麻、肝性脳症、頭部不快感	
全身症状	発熱(94.7%) ^{注2)} 、倦怠感(29.2%)、悪寒(27.4%)	浮腫、脱力感	
投与部位	疼痛(39.8%)	静脈周囲炎	
泌尿器	NAG上昇(76.1%)、カリウム、カルシウム、ナトリウム、クロール等の電解質異常(37.2%)、尿中クレアチニン上昇(31.9%)、尿中クレアチニン減少(28.3%)、総蛋白減少(26.5%)、総蛋白増加(17.7%)、尿中蛋白陽性(15.0%)	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、尿潜血、排尿困難、乏尿	
皮膚		発疹・湿疹、紅斑、そう痒	
その他	CRP上昇(91.2%)、血糖上昇(23.9%)	尿糖陽性、インスリン分泌能低下、HbA1c増加、血糖低下、高アンモニア血症、眼瞼出血、胸痛、耳鳴、糖尿病	

注1) 承認までの臨床試験において、好酸球増多が多く患者で認められ、投与後3週間程度で最高値に達し、特に処置なく投与後5週間程度で回復した。2回目の投与時は、好酸球数が増加する患者の割合は減少し、増加の程度も低下した。

注2) 承認までの臨床試験において、ほとんど全例に本剤の投与直後及び投与後1週間以降に発熱が認められた。〔重要な基本的注意〕の項参照)

4. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているため、投与量及び投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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投与しないこと。〔動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。また、本剤は遺伝毒性を有する。〔その他の注意〕の項参照〕
- 妊娠す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。〔本剤投与10~14ヵ月後でも、C_{max}の約17%の血漿中ミリプラチン由来白濃度が検出された。〔薬物動態〕の項参照〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 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されていない。〔使用経験がない。〕

7. 適用上の注意

- 調製時
 - 本剤の使用にあたっては、本剤懸濁液を使用すること。

- 懸濁液の調製にあたっては、ミリプラチン70mgに本剤懸濁液を3.5mL加えた後、直ちに(1分間以内に)均一な懸濁液が得られるまで液を激しく振り混ぜ、液中に明らかな塊がないことを確認した上で使用すること。
- 調製後の懸濁液は粘稠なため、バイアルを反転させバイアル壁にそって懸濁液を流下させた後、ゆっくりと注射筒へ吸引すること。
- 懸濁液は用時調製し、調製後は速やかに(1時間以内に)使用すること。

(2)使用時

- 調製後の懸濁液は油性成分を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用すると、そのコネクター部分が破損し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性があるため使用を避けること。
- ポリ塩化ビニル製のカテーテル、延長チューブ等を使用した場合、可塑剤であるDEHP(di-(2-ethylhexyl)phthalate:フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)が懸濁液中に溶出するおそれがあるので、DEHPを含まないカテーテル、延長チューブ等を使用すること。

8. その他の注意

本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能が認められている。また、活性体であるジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金は、マウス小核試験で遺伝毒性を示すことが報告されている。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

肝細胞癌患者の肝動脈内にミリプラチン懸濁液20mg/mL(最大投与液量6mL)を1回又は2回投与したとき、血漿中ミリプラチン由来白金濃度は、1回目投与後(15例)は18~37日に6.3~22ng/mLの、2回目投与後(11例)は7~34日に8.9~54 ng/mLのC_{max}に達した後、緩やかに減少し、投与12~15週後、投与6~8ヵ月後、投与10~14ヵ月後に、それぞれC_{max}の47.3±12.5% (13例、平均値±標準偏差)、31.0±6.4% (8例)、17.1±3.7% (5例)が検出された¹⁾。

2. 肝臓中濃度

肝細胞癌患者2例の肝動脈内にミリプラチン懸濁液20mg/mLを2回(1例は総投与量60mg¹⁾、他の1例は200mg)投与したとき、肝臓中にミリプラチン由来白金が高濃度で検出され、非腫瘍部位よりも腫瘍部位がより高濃度であった。

症例	総投与量 (1回目、2回目)	2回目投与後日数	試料	総白金濃度(ng/g tissue)	
				腫瘍部位	非腫瘍部位
1	60mg (40mg、20mg)	3ヵ月	試料1	250,000	29,000
2	200mg (100mg、100mg)	172日	試料1	62,000	22,000
			試料2	260,000	67,000

3. 相互作用

ヒト凍結肝細胞で、肝細胞癌患者における血漿中ミリプラチン由来白金濃度の最大値(54ng/mL)の14倍の曝露レベルにおいても、ミリプラチン懸濁液はCYP3A4活性に影響を及ぼさなかった(in vitro)。

■臨床成績

臨床試験成績の概要は以下のとおりであった²⁾。なお、本剤の延命効果は検証されていない。

対象疾患名	TE V ^{注)} の割合
肝細胞癌	26.5% (22/83)

注) 肝臓治療直接効果判定基準のTE V (壊死効果100%又は腫瘍縮小率100%)

■薬効薬理

1. 薬理作用

(1)細胞増殖抑制作用

ヒト肝癌株HepG2、Li-7及びラット肝癌株AH109Aに対して、細胞増殖抑制作用を示した^{3, 4)}。

(2)抗腫瘍作用

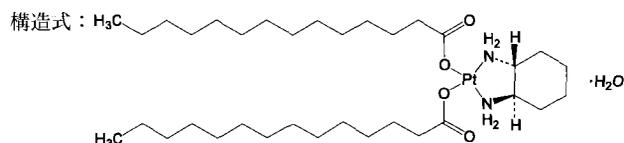
ラット肝臓に移植したラット肝癌株AH109A及びヒト肝癌株Li-7に対して、肝動脈内単回投与により用量依存的な抗腫瘍作用を示した⁴⁻⁶⁾。

2. 作用機序

ミリプラチンは生体内でジクロロ 1,2-ジアミノシクロヘキサン白金等に変換され、癌細胞内のDNA鎖と共有結合した白金-DNA架橋を形成すると考えられた^{4, 6-8)}。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: ミリプラチン水和物 Miriplatin Hydrate
 化学名: (SP-4-2)-[(1R,2R)-Cyclohexane-1,2-diamine-N,N']bis(tetradecanoato-O)platinum monohydrate



分子式: C₃₄H₆₈N₂O₄Pt·H₂O

分子量: 782.01

性状: 白色~微黄色の塊又は粉末である。水にほとんど溶けず、エタノール(99.5)に溶けにくい。

■包装

ミリプラチン注射液70mg: 1バイアル

■主要文献

- 大日本住友製薬資料: ミリプラチンの肝細胞癌患者における薬物動態(前期第II相臨床試験)
- 大日本住友製薬資料: ミリプラチンの後期第II相臨床試験
- Kishimoto, S., et al.: Biol. Pharm. Bull., 23: 487, 2000
- Hanada, M., et al.: Cancer Sci., 100: 189, 2009
- Kishimoto, S., et al.: Biol. Pharm. Bull., 23: 344, 2000
- Hanada, M., et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 64: 473, 2009
- Kishimoto, S., et al.: Biol. Pharm. Bull., 23: 637, 2000
- Kishimoto, S., et al.: Jpn. J. Cancer Res., 91: 99, 2000

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
0120-03-4389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	バンコマイシン眼軟膏 1%
2	一 般 名	バンコマイシン塩酸塩
3	申 請 者 名	東亜薬品株式会社
4	成分・含量	1g 中に日局 バンコマイシン塩酸塩を 10mg (力価) 含有する
5	用法・用量	通常、適量を 1 日 4 回塗布する。
6	効能・効果	<p><適応菌種> バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE)</p> <p><適応症> 既存治療で効果不十分な下記疾患 結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎</p>
7	備 考	本剤は、グリコペプチド系薬であるバンコマイシン塩酸塩を含有する眼軟膏剤である。

グリコペプチド系抗生物質製剤

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

バンコマイシン眼軟膏1%(案)

Vancomycin Ophthalmic Ointment 1%

バンコマイシン眼軟膏

貯 法：2～8℃で保存
使用期限：外箱等の表示を参照

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）
本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	バンコマイシン眼軟膏1%
成分・含量 (1g中)	日局 バンコマイシン塩酸塩 10mg (力価)
添加物	流動パラフィン、白色ワセリン
剤形	眼軟膏剤
性状	白色～微黄色の眼軟膏剤

【効能・効果】

〈適応菌種〉

バンコマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
(MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE)

〈適応症〉

既存治療で効果不十分な下記疾患
結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること
 - 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認し、他の薬剤による効果が期待できず、かつ、本剤に感性的MRSAあるいはMRSEが起炎菌と診断された感染症である場合に投与すること。
 - 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で投与すること。

【用法・用量】

通常、適量を1日4回塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること

- 本剤の投与期間は、14日間以内を目安とすること。なお、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療上必要な最低限の期間の投与にとどめること。
- 14日間を超えた投与期間における安全性は確認されていない。

【使用上の注意】

1. 副作用

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、浮腫等)を起こすことがあるので、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。

(2) その他の副作用

1) 創傷治癒の遅延

創傷治癒の遅延をきたすことがある。

2) 総症例25例中、副作用が認められたのは7例(28.0%)であった。主な副作用は、眼瞼浮腫3例(12.0%)等であった。

頻度/種類	5%以上	0.1～5%未満
眼	眼瞼浮腫、結膜充血	眼の異常感、痒感、分泌増加
その他		顔面腫脹

2. 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。〕
- 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。〔静脈内投与により、ヒト母乳中への移行が認められている。〕

3. 小児等への投与

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

4. 適用上の注意

投与経路：眼科用のみ使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

健康成人男性にバンコマイシン眼軟膏 0.3%~3%製剤を単回又はバンコマイシン眼軟膏 1%及び 2%製剤を 1 日 4 回 14 日間反復塗布したところ、いずれにおいても塗布後 1 時間及び 24 時間の血漿中バンコマイシン濃度は定量限界 (0.01 µg/mL) 以下であった。

2. 尿中濃度¹⁾

健康成人男性にバンコマイシン眼軟膏 2%及び 3%製剤を単回又はバンコマイシン眼軟膏 1%及び 2%製剤を 1 日 4 回 14 日間反復塗布したところ、一部の被験者の尿中よりバンコマイシンがわずかながら検出された。

3. 動物における眼組織内移行^{2)、3)、4)}

(参考：有色ウサギ)

雄性有色ウサギにバンコマイシン眼軟膏 1%~3%製剤を単回塗布したとき、結膜及び角膜へはバンコマイシンの速やかな移行 (Tmax 0.25~1 時間) が認められ、結膜では塗布 8 時間後までほぼ一定レベルの推移を示し、その後減少した。一方、角膜では塗布 8 時間後のバンコマイシン濃度は Cmax の 1/20~1/5 程度であった。また、眼房水、虹彩・毛様体、脈絡膜・網膜色素上皮・網膜中及び硝子体へのバンコマイシンの移行は結膜や角膜に比べ低値であった。

4. 動物における排泄⁵⁾

(参考：有色ウサギ)

雄性有色ウサギにバンコマイシン眼軟膏 1%製剤を 1 日 4 回 14 日間、反復塗布したときのバンコマイシン (未変化体) の尿及び糞への 1 日排泄率は、それぞれ 1 日投与量の 1%未満及び約 98%であった。

【臨床試験】⁶⁾

バンコマイシン眼軟膏 1%製剤の MRSA または MRSE に起因する眼感染症患者を対象とした臨床試験の結果、臨床効果判定で 66.7% (14/21 例：95%信頼区間 43.0~85.4%) の有効率が認められた。菌種別には、MRSA に対する有効率は 63.2% (12/19 例)、MRSE に対する有効率は 100.0% (2/2 例) であった。

【薬効薬理】

MRSA 角膜炎に対する効果⁷⁾

バンコマイシン眼軟膏は、ウサギ MRSA 角膜炎モデルにおいて 1%以上の濃度で治療効果が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バンコマイシン塩酸塩 (Vancomycin Hydrochloride)

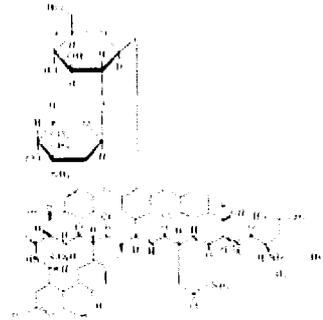
化学名：(1*S*, 2*R*, 18*R*, 19*R*, 22*S*, 25*R*, 28*R*, 40*S*)-50-[3-

Amino-2, 3, 6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl-(1→2)- β -*D*-glucopyranosyloxy]-22-carbamoylmethyl-5, 15-dichloro-2, 18, 32, 35, 37-pentahydroxy-19-[(2*R*)-4-methyl-2-(methylamino)pentanoylamino]-20, 23, 26, 42, 44-pentaoxo-7, 13-dioxa-21, 24, 27, 41, 43-pentaazaocytacyclo[26. 14. 2. 2^{3,6}. 2^{14,17}. 1^{8,12}. 1^{29,33}. 0^{10,25}. 0^{34,39}]pentaconta-3, 5, 8, 10, 12(50), 14, 16, 29, 31, 33(49), 34, 36, 38, 45, 47-pentadecaene-40-carboxylic acid monohydrochloride

分子式：C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄·HCl

分子量：1485.71

構造式：



性状：白色の粉末である。水に溶けやすく、ホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。吸湿性である。

【承認条件】

- 適切な製造販売後調査 (感受性調査を含む) を実施し、本剤の使用実態に関する情報 (患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等) を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。
- 収集した情報を解析し、適切な使用を確保するため医療機関に対し必要な情報提供を継続すること。

【包装】

5g チューブ×1 本

【主要文献】

- 1) TN-011 単回及び反復点入試験（臨床第Ⅰ相試験）－治験総括報告書－。（社内資料）
- 2) 坂中由香. TN-011 を有色ウサギに点眼投与したときの体内動態試験－角膜、結膜及び眼房水内濃度－。（社内資料）
- 3) 坂中由香. TN-011 を有色ウサギに単回点眼投与したときのバンコマイシンの体内動態試験－2%製剤での眼組織内分布及び尿糞中排泄－。（社内資料）
- 4) 鶴藤雅裕. TN-011 を有色ウサギに点眼投与したときの体内動態試験－眼組織内分布－。（社内資料）
- 5) 坂中由香. LC/MS/MS によるウサギ尿及び糞中バンコマイシンの濃度測定試験。（社内資料）
- 6) TN-011 の MRSA または MRSE に起因する眼感染症に対する検証的試験(第Ⅲ相)－総括報告書－。（社内資料）
- 7) 枋久保哲男、小早川信一郎. 家兎 MRSA 角膜炎モデルにおけるバンコマイシン眼軟膏（TN-011）の有用性の検討。（社内資料）

【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。

日東メディック株式会社 おくすり相談窓口

〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-24

電話：03-3523-0345

FAX：03-3523-0346

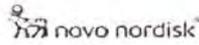
発売元
日東メディック株式会社
富山県富山市八尾町保内 1-14-1

製造販売元
東亜薬品株式会社
富山県富山市水橋開発 277 番 10

(新聞発表用)

1	販売名	ノボセブン HI 静注用 5mg
2	一般名	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)
	本質・構造式	ヒト肝癌細胞(HepG2 細胞株)の mRNA に由来するヒト第Ⅶ因子 cDNA の発現により、シリアンハムスター腎細胞中で生産される 406 個のアミノ酸残基 (C ₁₉₈₂ H ₃₀₅₄ N ₅₆₀ O ₆₁₈ S ₂₈ ; 分子量 : 45,513.22) からなる糖たん白質 (分子量 : 約 50,000 ; 二本鎖型 99%以上)。
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中 エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え) 5.2mg 含有
5	用法・用量	本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2～5 分かけて静脈内に注射する。初回投与量は 90 μ g/kg (4.5KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 μ g/kg (3～6KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。
6	効能・効果	血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制
7	備考	本剤は遺伝子組換え活性型ヒト血液凝固第Ⅶ因子製剤であり、既承認製剤である注射用ノボセブン 1.2mg、同 4.8mg の剤形追加に係る申請である。 なお、本品目と同時に申請されたノボセブン HI 静注用 1mg、同静注用 2mg は承認済。

添付文書案



年 月作成(第1版)

ノボセブン®HI 静注用 1mg
 ノボセブン®HI 静注用 2mg
 ノボセブン®HI 静注用 5mg
NovoSeven®
 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤

日本標準商品分類番号	87634
------------	-------

生物由来製品
 指定医薬品
 処方せん医薬品^(注)

製剤	
承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月

貯 法:凍結を避け、室温(1~30℃)で遮光して保存
使用期限:ノボセブン®HI 静注用 1mg:製造後 24ヵ月
 ノボセブン®HI 静注用 2mg:製造後 24ヵ月
 ノボセブン®HI 静注用 5mg:製造後 24ヵ月
 (外箱及びびヤールに表示の使用期限内に使用すること)

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤の製造工程においてはウイルスの不活化及び除去を目的とした精製を施す等、感染症に対する安全対策を講じているが製造工程中に BHK 細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)等の動物由来の原料を使用している。本剤は血液製剤と代替性がある医薬品(血液製剤代替医薬品)であるため、血友病の治療においては血液製剤と同様に、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。【組成・性状】、【使用上の注意】2. 重要な基本的注意(1)患者への説明、【有効成分に関する理化学的知見】及び【取扱上の注意】記録の保存の項参照)

- 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**
- (1)敗血症(特に、重度のグラム陰性菌感染に伴う敗血症)患者
 [エンドトキシン血症に伴う DIC 誘発の危険性を否定できないため]
 - (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

する比) 注)有効成分1mgは50KIUに相当する。

本剤は製造(培養)工程において、BHK 細胞株(仔ハムスター腎細胞由来)、ウシ胎仔血清、ウシ新生仔血清、ブタ膵臓由来トリプシン及びブタ皮由来ゼラチンを使用している。また、製造(精製)工程において、マウス由来ハイブリドーマ細胞株を用いて製造したモノクローナル抗体を使用している。

【組成・性状】

1バイアル中

製剤		ノボセブン HI 静注用		
		1mg	2mg	5mg
有効成分	エプタコグ アルファ (活性物) (遺伝子組換え)	1.1mg ^(注)	2.1mg ^(注)	5.2mg ^(注)
	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg
添加物	L-メチオニン	0.55mg	1.05mg	2.60mg
	精製白糖	11.0mg	21.0mg	52.0mg
	D-マンニトール	27.5mg	52.5mg	130.0mg
	ポリソルベート 80	0.08mg	0.15mg	0.36mg
	塩化カルシウム水和物	1.62mg	3.09mg	7.64mg
	塩化ナトリウム	2.57mg	4.91mg	12.17mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
性状・剤形	本剤は白色の粉末または塊で、水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。			
添付溶解液 (1バイアル中)	L-ヒスチジン	1.74mg	3.26mg	8.01mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
	日局 注射用水	適量	適量	適量
溶解後の有効成分濃度	1mg/mL			
pH	約 6.0(添付溶解液で溶解時)			
浸透圧比(生理食塩液に対	0.9~1.1(添付溶解液で溶解時)			

【効能又は効果】

血液凝固第Ⅶ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制

【用法及び用量】

本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2~5分かけて静脈内に注射する。初回投与量は90µg/kg(4.5KIU/kg)とする。その後は1回投与量として60~120µg/kg(3~6KIU/kg)を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2~3時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 大手術、進行性アテローム硬化症、挫滅創及びDICの患者
 [これらの患者では組織因子が循環血中に正常とされる範囲を超えて発現していること、あるいは凝固障害が発現しやすくなっていることから、血栓形成あるいはDIC誘発及び悪化の危険性が高まっている可能性がある。本剤の投与により過剰な凝固系活性化又は血栓を示す徴候・症状があらわれた場合には注意深く観察を行い、適切な処置を行うこと。]
 - マウス、ハムスター又はウシたん白質に対する過敏症があると思われる患者

2. 重要な基本的注意

- 患者への説明
 - 本剤の血友病患者への使用に際しては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造工程において感染症を防止するための安全対策が講じられていること、動物由来の原料を製造工程に使用していることから感染症伝播の危険性を完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を

得よう努めること。

- 2) 本剤の精製工程の一部であるイムノアフィニティークロマトグラフィー工程で、マウス抗FVIIモノクローナル抗体を固定化した樹脂を用いている。この抗FVIIモノクローナル抗体を産生させるマウスハイブリドーマ細胞株のセルバンク作成時の培地成分の一部に、カナダ及び米国産のウシ胎仔血清を使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はない。TSEに関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い(感染リスクは1/∞)が、本剤の投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。
- (2) 本剤と他の血液凝固因子製剤との相互作用が生じるリスクについては不明であるため、併用は避けること。
- (3) 在宅治療は、軽度～中等度の出血の場合に可能であるが、患者が定期的に診察を受けている医師と密接な関係が得られている場合のみ行うこと。
- (4) 在宅治療は24時間以上は行わないこと。出血が制御されなかった場合は、医師の治療を受けること。
- (5) 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者においては、本剤の手術時での使用経験は外国における小手術のみである。
- (6) 手術時における本剤の有効性は、国内では証明されていない。
- (7) 外国において、承認されている出血の種類及び程度別の用法・用量は以下のとおりである。
- 1) 軽度～中等度の出血
軽度～中等度の関節内出血、筋肉内出血、皮膚粘膜出血に対する在宅治療での初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とする。止血が得られるまで3時間ごとに同量を投与する。ただし、投与回数は1～3回とし、止血後、効果を維持するために更に1回投与を行う。
- 2) 重篤な出血
初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とし、それ以降は出血の種類及び重症度により増減する。初期は、臨床的改善が観察されるまで、2時間ごとに投与する。更に治療の継続が必要な場合、1～2日間は投与間隔を3時間ごとに延長する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を徐々に4、6、8、12時間ごとへと延長する。大出血では、2～3週間の治療が必要な場合がある。しかし臨床的に許されるならば、この期間以上に治療することもできる。
- 3) 手術時
初回投与量は90μg/kg(4.5KIU/kg)とし、手術直前に投与する。更に2時間後に同量を再投与する。その後、24～48時間は手術の種類あるいは患者の臨床症状に応じて、2～3時間ごとに投与する。大手術後には、最初の6～7日間は2～4時間ごとに投与する。その後2週間は、投与間隔を6～8時間ごとに延長することができる。大手術を行った場合、治療するまで2～3週間の治療を行うことができる。

3. 相互作用

[併用注意](併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状	機序
抗線溶剤 トラネキサム酸 アミノカプロン酸 等	口腔等、線溶系活性が強い部位での手術に併用するような場合、凝固系がより亢進されるおそれがある。	抗線溶剤はプラスミンによるフィブリン分解の阻害等、線溶系の活性を阻害することにより止血作用を発現する。一方、本剤は外因系の凝固能を活性化させる。

4. 副作用

国内で承認時まで実施された臨床試験においては、総症例11例中、本剤との関連性が疑われる副作用は認められていない。

なお、外国で実施された血友病A又は血友病B患者を対象と

した臨床試験において、総症例298例/1,939出血中、本剤との関連性が疑われる副作用が182件/81例(1出血あたりの発現率9.4%)認められた。この内、重篤なものは21件/14例(1出血あたりの発現率1.1%)、重篤でないものは161件/73例(1出血あたりの発現率8.3%)であった。

その主なものは発熱、疼痛、頭痛、嘔吐、血圧変動、皮膚過敏症等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

血栓症(頻度不明):血小板数及びフィブリン値の減少並びにFDP、D-ダイマーの増加等の凝固系異常が起こることがある。また虚血性心疾患(心筋梗塞等)、脳血管障害(脳梗塞等)、腸管虚血等の動脈性血栓症、あるいは肺塞栓症、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症等の静脈性血栓症が起こることがある。このような徴候・症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	アレルギー反応、発疹、痒痒感
心血管系	血圧変動
消化器	嘔吐
その他	頭痛、発熱、疼痛、浮腫、プロトロンビン時間短縮

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦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場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦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は、授乳を避けさせること。[母乳への移行等のデータがない。]

7. 過量投与

本剤を過量投与した場合に血栓形成のおそれがある。過量投与が疑われる場合は適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

1) 用時、添付の溶解液を全量加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振とうしないこと。)

2) 溶解後は、直ちに使用すること。

(2) 投与時

1) 投与量とほぼ同量の空気をバイアル内に注入した後、溶解した液を吸引すること。

2) 他の製剤との混注、あるいは点滴投与はしないこと。

(3) 保存時(溶解後)

1) 溶解後、25℃以下で保存し、6時間以内に使用すること。あるいは速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し、24時間以内に使用すること。(溶解後、凍結した場合は使用しないこと。)

2) 溶解した液はプラスチック製のシリンジに入れたまま保存しないこと。

(4) その他

溶解後、完全に溶けなかつたり液が無色澄明にならない場合は使用しないこと。

9. その他の注意

外国において、本剤を投与した第Ⅶ因子欠乏症患者に抗第Ⅶ因子抗体が産生したとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】²⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者において、非出血時に本剤を120μg/kg静脈内単回投与した際の薬物動態パラメータは以下の通りである(標準血漿(健康者約50名の血漿プール)の第Ⅶ因子凝固活性を100%とした)。

例数	Cmax (%) ^{注1)}	AUC (%・hr)	t _{1/2} (hr)
8	777±89	2,648±422	3.5 ^{注2)}

平均±SD、注1) 投与前補正值、注2) 調和平均

【臨床成績】³⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者10例157出血において、本剤の初回投与量は原則として90μg/kgとし、出血部位、程度及び症状等により60～120μg/kgの範囲で増減した場合の止血効果は、著効31.2%、有効26.8%、やや有効38.9%、無効3.2%であり、総有効率(「有効」以上)は58.0%(91/157出血)であった。

また、投与間隔が3時間以下の場合の止血効果は、著効42.5%、有効47.5%、やや有効7.5%、無効2.5%であり、総有効率(「有効」以上)は90.0%(36/40出血)であった。

(参考)外国臨床試験

1. 軽度～中等度の出血(在宅治療)⁴⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者52例614出血において、本剤を原則として90μg/kgを3時間ごとに1～3回投与し、止血後効果を維持するためにさらに1回投与したときの止血効果は次のとおりであった。

	出血数	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	評価なし (%)
合計	614	566 (92.2%)	31 (5.0%)	11 (1.8%)	6 (1.0%)
軽度	239	228 (95.4%)	7 (2.9%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)
中等度	375	338 (90.1%)	24 (6.4%)	8 (2.1%)	5 (1.3%)
出血部位	関節内	490 (92.2%)	24 (4.9%)	8 (1.6%)	6 (1.2%)
	筋肉内	116 (92.2%)	6 (5.2%)	3 (2.6%)	0
	皮膚粘膜	6 (83.3%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0
	部位不明	2 (100%)	2 (100%)	0	0

2. 重篤な出血⁵⁾

インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者11例12出血(CNS出血)において、本剤90μg/kgを止血するまで2時間ごとに静脈内投与(投与量は必要に応じて120μg/kgまで増量)した。止血後は必要に応じて3～4時間ごとに投与を継続したときの止血効果は、有効90.9%(10/11出血)、無効9.1%(1/11出血)であった。11例中1例(1出血)は、本剤の投与に関係なく死亡した。

3. 手術時⁶⁾

手術を受ける予定のある、インヒビターを保有する血友病A又は血友病B患者14例(大手術6例、小手術8例)において、90μg/kgを手術直前に投与し、2時間ごとに投与を術後48時間まで繰り返した。その後3日間は2～6時間ごとに投与を継続したときの止血効果の判定において、「有効」又は「やや有効」と判定された症例及びその割合は次のとおりであった。

	例数	手術中 (%)	手術後(%)						
			0hr	8hr	24hr	48hr	3day	4day	5day
大手術	6	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)
小手術	8	7 (88)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)

【薬効薬理】

止血効果

In vitro 試験において、第Ⅷ因子欠乏又は第Ⅸ因子欠乏血漿に本剤を添加すると、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた⁷⁾。

また、抗第Ⅷ因子抗体の投与により、血友病Aを誘発させたウサギ⁸⁾又は、血友病A及びBのイヌ⁹⁾において、本剤投与による出血時間の改善が認められた。ウサギ鬱血モデルを用いた試験では、本剤の投与により、局所的な血栓形成が示されたが、血小板数及びフィブリノゲンに影響は認められなかった¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)は、ヒト第Ⅷ因子の遺伝子を導入したBHK細胞株の培養により分泌されたエプタコグ アルファ(遺伝子組換え)を回収、精製、活性化したものである。製造工程に用いる動物由来の原料は、ウイルス試験、又はウイルスの不活化及び除去を目的とした工程を施したものである。また、製造(培養)工程に用いる細胞株は、ウイルスに関する細胞株適格性試験に適合している。さらに製造(精製)工程においてウイルスの不活化及び除去を目的として界面活性剤処理及びクロマトグラフィーによる精製等を施している。なお、これらの精製工程については、モデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施し適格性を確認している。

一般名: エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)

[命名法: JAN]

eptacog alfa (activated) (genetical recombination)

[命名法: JAN]

分子式: C₁₉₈₂H₃₀₃₄N₅₆₀O₆₁₈S₂₈

分子量: 45,513.22

構造式: 406個のアミノ酸からなる糖たん白質

性状: 本品は無色の液である。

【取扱い上の注意】

記録の保存

本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血友病患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、対象となった患者の症状も限定されており、必ずしも十分なものとはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を対象とし、本剤の効果、用法・用量、副作用等に関して十分な市販後調査を実施すること。

【包装】

ノボセプン®HI静注用1mg: 1バイアル(添付溶解液1.1mL添付)

ノボセプン®HI静注用2mg: 1バイアル(添付溶解液2.1mL添付)

ノボセプン®HI静注用5mg: 1バイアル(添付溶解液5.2mL添付)

【主要文献】

- Nicolaisen, E. M. : Blood Coagulation and Fibrinolysis, **9**, S119(1998)
- 血友病患者における薬物動態(社内資料)
- Shirahata, A. et al. : Int J Hematol, **73**, 517(2001)
- Key, N. S. et al. : Thromb Haemost, **80**, 912(1998)
- Arkin, S. et al. : Haemostasis, **28**, 93(1998)
- Shapiro, A. D. et al. : Thromb Haemost, **80**, 773(1998)
- Telgt, D. S. C. et al. : Thromb Res, **56**, 603(1989)
- ウサギ抗Ⅷ抗体誘発血友病モデルにおける止血効果(社内資料)
- Brinkhous, K. M. et al. : Proc Natl Acad Sci USA, **86**, 1382(1989)

10) Diness, V. et al. :Thromb Res, **67**, 233(1992)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363 (フリーダイヤル)
受付: 月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
午前9時～午後6時

ノボセブン[®]及びNovo Seven[®]はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

製造販売元 **ノボ ノルディスク ファーマ株式会社**
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp



000000

(新聞発表用)

1	販 売 名	サーバリックス								
2	一 般 名	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）								
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社								
4	成 分 ・ 分 量	<p>本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。</p> <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">成分</th><th>分量</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="2">有効成分</td><td>ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子</td><td>20μg</td></tr><tr><td>ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子</td><td>20μg</td></tr></tbody></table>	成分		分量	有効成分	ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20μg	ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20μg
成分		分量								
有効成分	ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20μg								
	ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20μg								
5	用 法 ・ 用 量	10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0、1、6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。								
6	効 能 ・ 効 果	ヒトパピローマウイルス（HPV）16型及び18型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2及び3）の予防								
7	備 考	<p>本剤は、ヒトパピローマウイルス（HPV）16型及び18型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2及び3）の予防を効能効果とする HPV ワクチンである。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付。</p>								

年 月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号
876313

規制区分:

生物由来製品、
劇薬、
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)

ウイルスワクチン類

サーバリックス® Cervarix®

生物学的製剤基準

組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン
(イラクサギンウワバ細胞由来)

貯法: 遮光し、凍結を避けて、2~8℃で保存

有効期間: 3年

最終有効年月日: 外箱に表示

注意: 「取扱上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年5月

【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は HPV-16 型及び 18 型の組換え L1 カプシドたん白質抗原を含有する。L1 たん白質は、型別に組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。イラクサギンウワバ由来細胞内で L1 をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中に L1 たん白質が発現する。細胞を破壊して L1 たん白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製工程の最後に、L1 たん白質は会合してウイルス様粒子 (VLP) を形成する。次いで、精製された非感染性の VLP を水酸化アルミニウムに吸着させる。AS04 アジュバント複合体はグラム陰性菌 *Salmonella minnesota* R595 株のリポ多糖の非毒性型誘導体である 3-脱アシル化-4'-モノホスホリリビッド A (MPL) と水酸化アルミニウムからなる。本剤は各 HPV 型の吸着 VLP を AS04 アジュバント複合体及び賦形剤と配合して調製する。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分 (カザミノ酸) を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリリビッド A	50µg
	水酸化アルミニウム懸濁液 (アルミニウムとして)	500µg
	塩化ナトリウム (等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム (等張化剤)、pH 調節剤	

3. 性状

本品は振り混ぜるとき白濁し、放置するとき白色の沈殿物と無色の上澄液に分離する。

pH: 6.0~7.0

浸透圧比 (生理食塩水に対する比): 約 1.0

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス (HPV) 16 型及び 18 型感染に起因す

る子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌、腺癌) 及びその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 2 及び 3) の予防

【効能・効果に関連する接種上の注意】

- (1) HPV-16 型及び 18 型以外の癌原性 HPV 感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果は確認されていない。
- (2) 既に生じている HPV 関連の病変の進行予防に対する効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5mL を 0、1、6 ヶ月後に 3 回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。

【用法・用量に関連する接種上の注意】

他のワクチン製剤との接種間隔:
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 血小板減少症や凝固障害を有する者 [本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。]
(2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(3) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者
(4) 過去に痙攣の既往のある者
(5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察 (視診、聴診等) によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事

前に知らせること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。

4.副反応

国内臨床試験において、本剤接種後 7 日間に症状調査日記に記載のある 612 例のうち、局所（注射部位）の特定した症状の副反応は、疼痛 606 例（99.0%）、発赤 540 例（88.2%）、腫脹 482 例（78.8%）であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労 353 例（57.7%）、筋痛 277 例（45.3%）、頭痛 232 例（37.9%）、胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛等）151 例（24.7%）、関節痛 124 例（20.3%）、発疹 35 例（5.7%）、発熱 34 例（5.6%）、蕁麻疹 16 例（2.6%）であった。海外臨床試験において、本剤接種後 7 日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所（注射部位）の特定した症状の副反応は 7870 例中、疼痛 7103 例（90.3%）、発赤 3667 例（46.6%）、腫脹 3386 例（43.0%）であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労、頭痛、胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛等）、発熱、発疹で 7871 例中それぞれ 2826 例（35.9%）、2341 例（29.7%）、1111 例（14.1%）、556 例（7.1%）、434 例（5.5%）、筋痛、関節痛、蕁麻疹で 7320 例中それぞれ 2563 例（35.0%）、985 例（13.5%）、226 例（3.1%）であった。局所の特定した症状は大部分が軽度から中等度で、3 回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の特定した症状は接種スケジュールで発現率の上昇はみられなかった。（承認時）

(1)重大な副反応

ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明^{注1)}：ショック又はアナフィラキシー様症状を含むアレルギー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

	10%以上	1~10% 未満	0.1~ 1% 未満	頻度 不明 ^{注1)}
過敏症	痒痒	発疹、蕁麻疹		
局所症状 (注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常	
消化器	胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛等）			
筋骨格	筋痛、関節痛			
精神神経系	頭痛	めまい		接種による失神・血管迷走神経反応 ^{注2)} ^{注3)}
その他	疲労	発熱（38℃以上を含む）、上気道感染		

注1) 海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

- 注2) 血管迷走神経反応として失神や軽度の頭痛、冷や汗、血圧低下又は悪感等の症状が発現する。
注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性体動を伴うことがある。

5.高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。[妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。]
(2)授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。[ラットにおいて、抗 HPV-16 抗体あるいは抗 HPV-18 抗体が乳汁中に移行することが報告されている。]

7.小児等への接種

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び 10 歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.接種時の注意

- (1)接種経路
本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
(2)接種時
本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。
(3)接種部位
接種部位はアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1.予防効果

<国内臨床成績>

- (1)20~25 歳の女性 1040 例を対象とした二重盲検比較試験（HPV-032 試験）において、有効性を対照（不活化 A 型肝炎ワクチン）と比較した。主要評価項目解析で HPV-16 又は HPV-18 の持続感染（6 ヶ月定義）は統計的に有意な有効性（VE^{注1)}）が得られた（ $p < 0.0001$, 両側 Fisher 直接確率検定）。持続感染に対する有効性を表-1 に示した。

注1) VE (Vaccine Efficacy) = $(1 - (\text{本剤群の発生例数} / \text{本剤群の総追跡調査期間}) / (\text{対照群の発生例数} / \text{対照群の総追跡調査期間})) \times 100$ (%)

表-1 持続感染^{注2)}に対する有効性
(プロトコールに準拠したコホート)

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効率 (%) (95.5% CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
持続感染 (6 ヶ月定義)	387	0	392	15	100 (71.3, 100)

注2) 持続感染の 6 ヶ月定義は最低 5 ヶ月間に少なくとも 2 検体で同型の HPV が陽性と定義

<海外臨床成績>

- (1)15~25 歳の女性 18665 例を対象とした二重盲検比較試験（HPV-008 試験）において、有効性を対照（HAV：不活化 A 型肝炎ワクチン）と比較した。中間解析（CIN2+が 23 例発生）時点の主要評価項目解析で HPV-16 又は HPV-18 に起因する CIN2+(CIN グレード 2 以上)は、本剤群で 2 例に対して、対照群は 21 例であり、統計的に有意な有効性が得られた（ $VE = 90.4\%$ (97.9%CI:53.4%, 99.3%), $p < 0.0001$, 両側 Fisher 直接確率検定）。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性 HPV が病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するため HPV 型判定アルゴリ

ズムを適用した。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出された HPV の型及び PCR 検査で検出された HPV の型を検討し、HPV-16/18 以外が病変形成に深く関与していると考えられる CIN2 の 3 例(本剤群 2 例、対照群 1 例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2 に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3 に示した。¹⁾

表-2 組織病変に対する有効性(総ワクチン接種コホート^{注1)}/HPV 型判定アルゴリズム)

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効率 (%) (97.9%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)

注 1) ワクチン接種前に HPV 感染の有無を検査せず、過去に癌原性 HPV への感染歴がない者に加え、過去又は現在に HPV に暴露(感染)している者を含む一般的な集団を被験者集団としてワクチンを接種した。ワクチンを 1 回以上接種した被験者のうち、1 回目ワクチン接種時(0 ヶ月目)に細胞診の結果が正常又は軽度異常で、HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者集団について解析した。

表-3 持続感染^{注1)}に対する有効性(総ワクチン接種コホート)

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効率 (%) (97.9%CI)
	被験者数	発生例数 ^{注2)}	被験者数	発生例数	
持続感染(6 ヶ月定義)	6344	38	6402	193	80.4 (70.4, 87.4)
持続感染(12 ヶ月定義)	3386	11	3437	46	75.9 (47.7, 90.2)

注 1) 持続感染の 6 ヶ月定義は最低 5 ヶ月間に少なくとも 2 検体で同型の HPV が陽性、12 ヶ月定義は最低 10 ヶ月間に少なくとも 2 検体で同型の HPV が陽性と定義

注 2) 本剤群の持続感染(6 ヶ月定義)例のうち 29 例及び持続感染(12 ヶ月定義)の 11 例は初回感染が 3 回目のワクチン接種完了前にみられた。

(2)15~25 歳の女性 1113 例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-001 試験)において、有効性をプラセボと比較した。また、HPV-001 試験で 3 回のワクチン接種を完了した 776 例を継続して追跡調査試験(HPV-007 試験)に登録し、本剤の長期有効性を評価した。HPV-001 及び HPV-007 試験を併合解析した組織病変に対する有効性を表-4 に示した²⁾。現在までに 1 回目接種後、最長 6.4 年間(平均追跡期間 5.9 年)までの予防効果が持続することが確認されている。

表-4 組織病変に対する有効性(総コホート^{注1)})

HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		プラセボ		有効率 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
CIN2+	481	0	470	9	100 (51.3, 100)

注 1) 癌原性 HPV に感染歴のない未感染集団

2. 免疫原性

抗体価と長期間にわたる感染の予防効果及び子宮頸癌とその前駆病変の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

<国内臨床成績>

(1)HPV-032 試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の 3 回目接種 1 ヶ月後の幾何平均抗体価(GMT)は、抗 HPV-16 抗体が 7975.9 EL.U/mL (95% CI: 7313.0-8698.8) 及び抗 HPV-18 抗体が 4080.9 EL.U/mL (95% CI: 3740.4-4452.4) であった。

(2)10~15 歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-046 試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の 3 回目接種

1 ヶ月後の GMT は、抗 HPV-16 抗体が 19513.8 EL.U/mL (95% CI: 16837.7-22615.3) 及び抗 HPV-18 抗体が 8998.4 EL.U/mL (95% CI: 7746.7-10452.2) であり、GMT は 20~25 歳の日本人女性(HPV-032 試験)の 2 倍以上を示した³⁾。なお、本試験では有効性の評価は実施されていない。

<海外臨床成績>

(1)HPV-008 試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の 3 回目接種 1 ヶ月後の GMT は、抗 HPV-16 抗体が 9341.5 EL.U/mL (95% CI: 8760.4-9961.1) 及び抗 HPV-18 抗体が 4769.6 EL.U/mL (95% CI: 4491.2-5065.3) であった。

(2)HPV-001 及び HPV-007 試験において、HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は 1 回目の接種から 7 ヶ月目にピークに達し、以後 18 ヶ月目からはプラトーに達し 76 ヶ月目まで維持された。また、HPV-16 及び HPV-18 のいずれも、GMT は自然感染による抗体価の 11 倍以上であった。

(3)15~55 歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014 試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1 回目の接種から 18 ヶ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラトー期に対する GMT と同じ範囲にあった。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。

【薬物薬理】

癌原性 HPV は子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)の発症に関連しており、HPV-16 及び HPV-18 がもっとも多い型で、世界的には次いでウイルスの型が近縁の HPV-45 及び HPV-31 が多い。HPV-16 及び HPV-18 が子宮頸癌の約 70%、HPV-16, 18, 31 及び 45 を合わせて子宮頸癌の 78.5~80.3%⁴⁾⁵⁾に関連している。子宮頸癌及びその前駆病変に進行する危険性は、HPV の持続的な感染により増加すると考えられている。

本剤は、HPV-16 型及び HPV-18 型の主要カプシド L1 たん白質で構成されるウイルス様粒子(VLP)を精製した非感染性の組換えワクチンである。本剤投与により L1 VLP に対する液性免疫及び細胞性免疫を惹起され有効性を示すことが、動物モデルを用いた試験より示唆されている。

本剤の作用メカニズムとしては、本剤により誘導された血清中抗 HPV IgG 抗体が子宮頸部粘膜に滲出し、子宮頸癌の主要原因である癌原性 HPV の持続的な感染を予防していると考えられている。

【取扱上の注意】

1. 接種前

保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種時

- 接種時において、振り混ぜの前で異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- 使用前によく振り混ぜること。
- 接種後、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

【包装】

シリンジ 0.5mL : 1 本
[25 ゲージの注射針が同梱されている。]

【主要文献】

- 1) Paavonen, J., et al. : Lancet, **369**, 2161-2170 (2007)
- 2) Harper, D., et al. : Gynecol Oncol, **109**, 158-159 (2008)
- 3) 神谷齊ほか : 小児科臨床, **11** (2009) 掲載予定
- 4) Smith, J.S., et al. : Int J Cancer, **121**, 621-632 (2007)
- 5) Muñoz, N., et al. : Int J Cancer, **111**, 278-285 (2004)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX: 0120-561-047(24 時間受付)

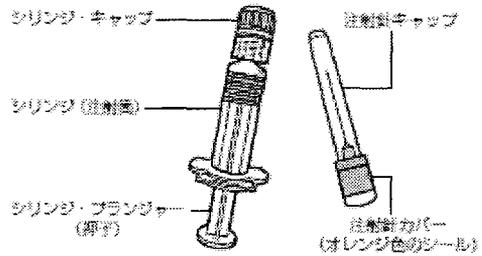
グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®商標登録

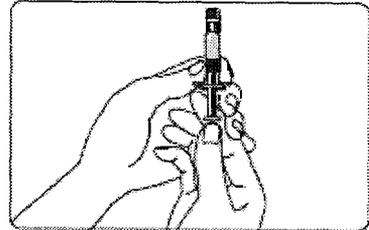
サーバリックス®の使用法

本剤は筋注用です



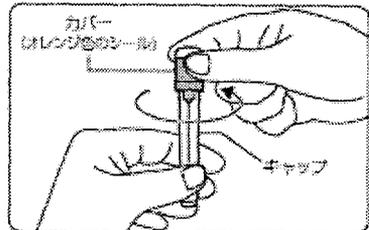
① シリンジ(注射筒)を取り出し、振り混ぜて接種液を均一にします。

- ・細かい白色沈殿物と無色透明な上澄み液がみられることがありますが、これは正常な状態です。
- ・接種液を振り混ぜる際に、接種液内に異物の混入などの異常がないか確認してください。
- ・接種前には、必ず接種液を振り混ぜて均一にしてください。



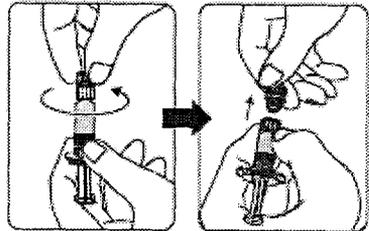
② 注射針カバーを外します。

- ・注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。



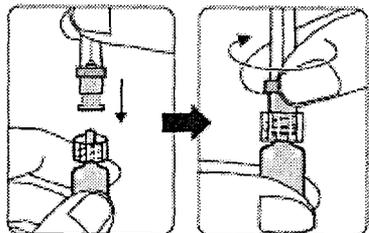
③ シリンジのキャップを外します。

- ・シリンジ本体を持ち、最上部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。
【プランジャー(挿子)を持たないでください。】



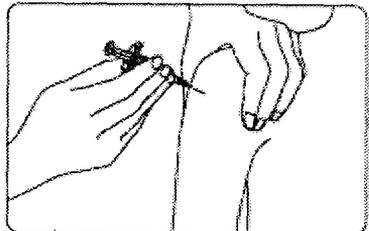
④ シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- ・注射針を、時計回りにねじりながらシリンジにしっかりと固定します。



⑤ 本剤を筋肉内接種します。

- ・注射針キャップを垂直に引き抜いて外し、本剤を筋肉内接種します。
- ・静脈内接種または皮下接種しないでください。



※接種が終わったら、シリンジと注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

(報道発表用)

1	販 売 名	プレベナー水性懸濁皮下注
2	一 般 名	沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
3	申 請 者 名	ワイス株式会社
4	成分・分量	1シリンジ（0.5 mL）中，ポリサッカライドとして，血清型4，9V，14，18C，19F及び23Fの肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体を2 µg，血清型6Bの肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体を4 µg含む。
5	用法・用量	・初回免疫：通常，1回0.5mLずつを3回，いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。 ・追加免疫：通常，1回0.5mLを1回，皮下に注射する。ただし，3回目接種から60日間以上の間隔をおく。
6	効能・効果	肺炎球菌（血清型4，6B，9V，14，18C，19F及び23F）による侵襲性感染症の予防
7	備 考	本剤は，肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体を有効成分とし，肺炎球菌（血清型4，6B，9V，14，18C，19F及び23F）による侵襲性感染症を予防するワクチンである。 添付文書（案）を別紙として添付。

細菌ワクチン類
生物学的製剤基準

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品（注1）

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：製造日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示。）

プレベナー水性懸濁皮下注

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

Prevenar Suspension Liquid for S.C. Injection

沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

1. 本剤の成分またはジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
2. 明らかな発熱を呈している者
3. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
4. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

下記7種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株（*Corynebacterium diphtheriae* C7 (B197) /pPX3520）より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素（CRM₁₉₇）と、還元のアミノ化反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性としている。

なお、ジフテリア菌変異株のマスターシードストック構築時のみトリプトン（ウシ乳由来成分）を使用している。また、CRM₁₉₇の製造工程においてカザミノ酸（ウシ乳由来成分）を使用している。

2. 組成・性状

販売名	プレベナー水性懸濁皮下注
有効成分の名称	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5mL
含量： 1シリンジ中	ポリサッカライド血清型4：2 µg ポリサッカライド血清型6B：4 µg ポリサッカライド血清型9V：2 µg ポリサッカライド血清型14：2 µg ポリサッカライド血清型18C：2 µg ポリサッカライド血清型19F：2 µg ポリサッカライド血清型23F：2 µg キャリアたん白（CRM ₁₉₇ ）：約20 µg（たん白質量として）
添加物	塩化ナトリウム4.5mg、リン酸アルミニウム0.125mg（アルミニウム換算）
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

【効能・効果】

肺炎球菌（血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F）による侵襲性感染症の予防

〈効能・効果に関連する接種上の注意〉

1. 本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性感染症に対する予防効果が期待できるが、本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
2. 予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。
3. 侵襲性感染症のリスクがより高い免疫抑制状態に至る疾患（鎌状赤血球症、無脾症、後天性免疫不全症候群、慢性疾患等）を有する24カ月齢以上における肺炎球菌感染症の予防効果は確立されていない。

【用法・用量】

- ・初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

〈用法・用量に関連する接種上の注意〉

1. 接種対象者・接種時期
本剤の接種は2カ月齢以上9歳以下の間にある者に行う。標準として2カ月齢以上7カ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12カ月齢未満までに完了し、追加免疫は、標準として12～15カ月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔で本剤の接種を行うことができる。
7カ月齢以上12カ月齢未満（接種もれ者）
・初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。
・追加免疫：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12カ月齢後、皮下に注射する。
12カ月齢以上24カ月齢未満（接種もれ者）
・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。
24カ月齢以上9歳以下（接種もれ者）
・1回0.5mLを皮下に注射する。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔において本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態および体質を勘案し、診察および接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

（注1）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

- (1) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 本剤の成分またはジフテリアトキソイドに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 副反応

国内の臨床試験において、1回目接種では162/181例(89.5%)、2回目接種では154/177例(87.0%)、3回目接種では151/174例(86.8%)、4回目接種では144/169例(85.2%)に副反応が認められた。

その主なものは、注射部位紅斑^(注2)：1回目146例(80.7%)、2回目141例(79.7%)、3回目131例(75.3%)、4回目120例(71.0%)、注射部位硬結・腫脹^(注2)：1回目130例(71.8%)、2回目131例(74.0%)、3回目119例(68.4%)、4回目109例(64.5%)、発熱(37.5℃以上)^(注3)：1回目45例(24.9%)、2回目33例(18.6%)、3回目43例(24.7%)、4回目38例(22.5%)、易刺激性^(注3)：1回目37例(20.4%)、2回目32例(18.1%)、3回目26例(14.9%)、4回目19例(11.2%)、傾眠状態^(注3)：1回目39例(21.5%)、2回目23例(13.0%)、3回目27例(15.5%)、4回目18例(10.7%)、注射部位疼痛・圧痛^(注2)：1回目23例(12.7%)、2回目30例(16.9%)、3回目13例(7.5%)、4回目23例(13.6%)等であった。

(注2) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後4日間(接種当日を含む)において発現

(注3) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後14日間(接種当日を含む)において発現

(1) 重大な副反応

1) ショック、アナフィラキシー様反応(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー様反応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、適切な処置を行うこと。

2) 痙攣(頻度不明)

痙攣(熱性痙攣を含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

頻度 種類	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 ^(注4)
皮膚		発疹、蕁麻疹	血管神経性浮腫	蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器	感冒(鼻咽頭炎等)		呼吸困難	気管支痙攣、無呼吸 ^(注5)
投与部位 (注射部位)	紅斑、硬結・腫脹、疼痛・圧痛			皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器	嘔吐、食欲減退	下痢		
血液				注射部位に限局したリンパ節症
精神神経系	傾眠状態、易刺激性、泣き			不安定睡眠、筋緊張低下-反応性低下発作

頻度 種類	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明 ^(注4)
その他	発熱			

なお、頻度は国内の臨床試験の集計結果による。

(注4) 海外からの報告

(注5) 無呼吸を発現した症例では、ほとんどの場合、他のワクチンと併用接種されており、また、無呼吸、感染症、痙攣等の既往歴があり、早期産児であったと報告されている。

4. 小児等への接種

生後6週未満又は10歳以上の者に対する安全性及び有効性は確立していない。

5. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること(開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと)。
- 2) 本剤は、使用前によく振り混ぜ、均一な懸濁液とし、使用すること。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 本剤は、他剤と混合しないこと。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

6. その他の注意

国内において、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する中耳炎及び肺炎の予防効果は確認されていない。〔「臨床試験」の項参照〕

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾

国内臨床試験において、2~6カ月齢の健康乳幼児181例を対象に本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3回、追加免疫として1回)皮下接種した。

免疫原性

侵襲性肺炎球菌性疾患に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫1カ月後のIgG抗体濃度0.35µg/mLが、WHOから提示されている²⁾。初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35µg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.0%~100%及び98.0%~100%であった(表1)

また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体の幾何平均濃度(GMC)は、初回免疫では4.41µg/mL(血清型23F)~14.75µg/mL(血清型14)、追加免疫後では8.07µg/mL(血清型9V)~27.67µg/mL(血清型14)の範囲であった(表2)。

表1 本剤を接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35µg/mLに達した被験者の割合(%)：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 0.35µg/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)	追加免疫後 0.35µg/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)
	N=167	N=151
4	100 (97.8, 100.0)	100 (97.6, 100.0)
6B	97.0 (93.2, 99.0)	98.0 (94.3, 99.6)
9V	100 (97.8, 100.0)	99.3 (96.4, 100.0)
14	99.4 (96.7, 100.0)	100 (97.6, 100.0)
18C	98.8 (95.7, 99.9)	99.3 (96.4, 100.0)
19F	99.4 (96.7, 100.0)	100 (97.6, 100.0)
23F	98.2 (94.8, 99.6)	99.3 (96.4, 100.0)

CI：信頼区間

(注6) IgG抗体濃度が0.35µg/mL以上に達した被験者の割合

表2 本剤を接種した被験者における肺炎球菌血清型のIgG抗体：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 IgG抗体 GMC (μg/mL) (95%CI)	追加免疫後 IgG抗体 GMC(μg/mL) (95%CI)
	N=167	N=151
4	9.09 (7.81, 10.58)	14.55 (12.40, 17.08)
6B	6.09 (4.91, 7.55)	14.98 (12.07, 18.58)
9V	6.38 (5.55, 7.33)	8.07 (6.93, 9.40)
14	14.75 (12.36, 17.60)	27.67 (23.69, 32.31)
18C	7.65 (6.49, 9.03)	10.85 (8.97, 13.12)
19F	9.05 (7.72, 10.60)	10.24 (8.73, 12.00)
23F	4.41 (3.72, 5.23)	11.30 (9.53, 13.41)

CI：信頼区間、GMC：幾何平均濃度

2. 海外臨床試験

(1) 米国無作為化二重盲検有効性試験

米国で健康乳幼児 37,866 例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。本剤 (7vPnC) 又は対照薬 (髄膜炎菌C群結合型ワクチン [MnCC]) 0.5mLを計4回筋肉内接種(本剤接種：18,925例、MnCC接種：18,941例)し、本剤の有効性を評価した³⁾。侵襲性肺炎球菌性疾患は、肺炎球菌性疾患と一致する急性症状を有する小児から採取された体液(正常では無菌)の肺炎球菌培養陽性で定義した。主要評価項目は、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性とした。なお、主要解析対象である PCR-protocol (PP) 解析は3回目接種後14日以降にみられた侵襲性肺炎球菌性疾患症例を含むこととした。また、副次評価項目(全血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性)についても同じPP解析を行った。本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患が17例確認された時点で中間解析(1995年10月～1998年8月時点までの集積された症例に基づく)を実施し、有効性を評価した(表3)。

表3 侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性結果の要約

侵襲性肺炎球菌性疾患	発症例数		群間検定のp値 ^(注7)	ワクチン有効性 (VE) ^(注8) (%)	
	7vPnC	MnCC		推定値	95%CI ^(注7)
ワクチン血清型 PP解析	0	17	<0.0001	100	75.8, 100.0
全血清型 PP解析	2	20	0.0001	90.0	58.8, 98.9

CI：信頼区間

(注7) 二項分布に基づく正確な信頼区間及び両側p値を算出した。

(注8) $VE=1 - (7vPnC \text{ 群の事象発現数} / MnCC \text{ 群の事象発現数})$

なお、臨床的急性中耳炎^(注9)全体(病因を問わない急性中耳炎)に対する相対リスク減少率は、7.0% (95%CI: 4.1%, 9.7%)であった(PP解析集団)。

安全性については、本剤接種を受けた被験者のうち約3,600例において、接種後48時間での局所及び全身の副反応を調査した。1～4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑 10.0%～15.2%、硬結 9.8%～12.8%及び圧痛 14.7%～36.5%であった。また、主な全身の副反応は、易刺激性 44.2%～72.8%、傾眠 17.0%～49.2%、発熱(38℃以上) 15.1%～41.9%等であった。

(注9) 急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

(2) フィンランド無作為化二重盲検有効性試験

フィンランドで健康乳幼児 1,662 例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。

本剤接種を受けた被験者 831 例について、接種後 72 時間での局所及び全身の副反応(発熱のみ)を調査した。1～4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑 14.2%～20.4%、硬結 4.9%～6.1%及び圧痛 3.4%～7.6%であった。また、発熱(38℃以上)は 13.1%～25.5%であった。

なお、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する急性中耳炎^(注9)に対する相対リスク減少率については、57% (95%CI: 44%, 67%)であった。臨床的急性中耳炎全体(病因を問わない急性中耳炎)については、6% (95%CI: -4%, 16%)であった(PP解析集団)⁴⁾。

(注9) 急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

【薬効薬理】

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは、T細胞に依存しない免疫応答を惹起するが、乳幼児に対して十分な免疫原性を確保することは困難である。しかし、無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、乳幼児において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている⁵⁾。なお、肺炎球菌には約90種類の血清型が存在するが、小児の肺炎球菌感染症に起因する血清型は限定される。国内における侵襲性肺炎球菌疾患の76.7%は、肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる7種の血清型に起因している⁶⁾。

【取扱い上の注意】

- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

【包装】

1シリンジ1回分：1本(0.5mL)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) ワイス社内資料(臨床成績のまとめ)
- 2) World Health Organization: WHO Technical Report Series, 927: 92 (2005)
- 3) Black, S., et al.: *Pediatr Infect Dis J*, 19: 187 (2000)
- 4) Eskola, J., et al.: *N Engl J Med*, 344: 403 (2001)
- 5) Lindberg, A.A.: *Vaccine*, 17: S28 (1999)
- 6) 千葉菜穂子, 他: *日本化学療法雑誌*, 51 (9): 551 (2003)

〈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。
 ワイス株式会社
 ワイスくすりの情報室
 〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号
 TEL 0120-007013、03-5759-8720

製造販売元 ワイス株式会社
 東京都品川区大崎一丁目2番2号

販売 武田薬品工業株式会社
 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	ラスリテック点滴静注用 1.5mg ラスリテック点滴静注用 7.5mg
2	一 般 名	ラスブリカーゼ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	サノフィ・アベンティス株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中にラスブリカーゼ (遺伝子組換え) 1.5mg を含有 1 バイアル中にラスブリカーゼ (遺伝子組換え) 7.5mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、ラスブリカーゼとして 0.2mg/kg を 1 日 1 回 30 分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大 7 日間とする。
6	効 能 ・ 効 果	がん化学療法に伴う高尿酸血症
7	備 考	本薬は遺伝子組換え技術を応用して製造されたラスブリカーゼを含有するがん化学療法用尿酸分解酵素製剤である。

(薬事分科会用)

添付文書案

日本標準商品分類番号

貯法：2～8℃に遮光して保存

使用期限：外箱に表示

劇薬、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

がん化学療法用尿酸分解酵素製剤

ラスリテック®点滴静注用1.5mg

ラスリテック®点滴静注用7.5mg

RASURITEK®

ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）製剤

	ラスリテック 点滴静注用1.5mg	ラスリテック 点滴静注用7.5mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2001年2月	2001年2月

0000-00000 D0000000

sanofi aventis

【警告】

1. 本剤投与によりアナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症が発現するおそれがあるので、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。【「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照】
2. 溶血性貧血あるいはメトヘモグロビン血症を起こすおそれがあるので、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。【「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照】
3. 海外臨床試験において、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G6PD欠損又はその他の赤血球酵素異常の有無については、家族歴の調査等十分に問診を行うこと。【【禁忌】の項参照】

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損の患者又はその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者〔溶血性貧血を引き起こすおそれがある。【警告】及び「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

(1)ラスリテック点滴静注用1.5mg/7.5mg

		バイアル	
		3 mL容器	10mL容器
有効成分	ラスブリカーゼ (遺伝子組換え)	1.5mg	7.5mg
添加剤	D-マンニトール	10.6mg	53mg
	L-アラニン	15.9mg	79.5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	12.6-14.3mg	63.0-71.5mg

(2)添付溶解液

		アンブル	
		2 mL容器	5 mL容器
添加剤	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	1アンブル 1.0mL中に 1.0mg含有	1アンブル 5.0mL中に 5.0mg含有

2. 製剤の性状

本剤は白色の凍結乾燥品であり、添付溶解液で溶解するとき、無色澄明又はわずかに混濁した液剤となる。

pH：7.7～8.3

浸透圧比：約1（0.9%生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

がん化学療法に伴う高尿酸血症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択し、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる場合にのみ投与すること。
2. がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない。【使用経験がない。】

【用法及び用量】

通常、ラスブリカーゼとして0.2mg/kgを1日1回30分以上かけて点滴静注する。なお、投与期間は最大7日間とする。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、がん化学療法開始4～24時間前に投与を開始すること。
2. 投与期間が7日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。【使用経験がない。】
3. 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本剤の投与を血中尿酸濃度の管理上必要最小限の期間にとどめること。
4. 本剤の初回使用（最大7日間の投与）後に、本剤を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。【使用経験が少ない。】「2. 重要な基本的注意」の項参照
5. 注射液の調製法：本剤1バイアルを添付溶解液1

アンプルで溶解し、必要量を50mLの生理食塩液で希釈する。月齢が24ヵ月以下の患者の場合、本剤の希釈に用いる生理食塩液を10mLまで減らすことができる。本剤を溶解する際、泡立てないよう穏やかに溶解すること。溶解後は速やかに生理食塩液に混和すること。[「9.適用上の注意」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）

アレルギーを起こしやすい体質を有する患者〔重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため、緊急時に十分対応できる医療施設においてがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。
- (2)本剤の投与例に抗ラスブリカーゼ抗体（中和抗体）が発現したとの報告や^{1,2,3)}、海外試験において、抗ラスブリカーゼ抗体陽性の患者に本剤を投与した後、重篤なアレルギー症状が発現したとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、本剤の治療歴がないことを確認して使用すること。

- (3)本剤は臨床検査結果（尿酸値）に影響を及ぼすことがあるので、注意すること。[「7.臨床検査値に及ぼす影響」の項参照]

3. 副作用

国内の臨床試験において、成人では総数50例中23例（46.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）6例（12.0%）、アレルギー反応4例（8.0%）、電解質異常（Na、K、Pの異常）4例（8.0%）、悪心・嘔吐3例（6.0%）、注射部位反応（紅斑、硬結等）3例（6.0%）であった。小児では総数30例中6例（20.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）2例（6.7%）、貧血2例（6.7%）であった。

海外の臨床試験において、成人では総数305例中40例（13.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐7例（2.3%）、発熱6例（2.0%）、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）6例（2.0%）、腹痛6例（2.0%）、下痢6例（2.0%）、発疹6例（2.0%）であった。小児では総数275例中97例（35.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐38例（13.8%）、発熱28例（10.2%）、頭痛21例（7.6%）、下痢19例（6.9%）、感染（肺炎、敗血症等を含む）16例（5.8%）、腹痛15例（5.5%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明*）…アナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

2)溶血性貧血（頻度不明*）…溶血性貧血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、貧血症状が認められた場合は本剤の

投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

3)メトヘモグロビン血症（頻度不明*）…メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、チアノーゼ等の症状が認められた場合は本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

※：海外において認められた副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	5%以上~10%未満	5%未満	頻度不明*
血液		白血球減少、貧血、溶血、血小板減少、ヘモグロビン減少、APTT延長	
消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、心窩部不快感、咽喉頭不快感	下痢、腹痛、口内炎
肝臓	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、総ビリルビンの上昇等）	LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		尿蛋白、排尿困難、血尿	
泌尿器		BUN上昇、尿潜血陽性	
精神神経系		頭痛、めまい	
皮膚		発疹、そう痒、脱毛、蕁麻疹	
呼吸器		低酸素症、胸膜炎	呼吸困難、気管支痙攣、鼻炎
筋・骨格		四肢痛	背部痛、顎痛
代謝及び栄養	電解質異常（Na、K、Pの異常）	血糖上昇、総蛋白減少、アミラーゼ上昇、アルブミン低下	電解質異常（Ca、Mgの異常）
その他	アレルギー反応	注射部位反応（硬結、紅斑等）、発熱、倦怠感、ほてり	高血圧、徐脈、低血圧、感染（肺炎、敗血症等を含む）、粘膜の炎症、浮腫、疲労感、疼痛、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、疼痛等）

※：海外において認められた副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。

5. 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。また、ラット及びウサギではともに心臓及び血管の奇形が認められており、ウサギでは着床後胚損失率、死亡胎児数及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び胎児重量の減少、並びに胎児の骨格発生への影響が認められている。]

(2)本剤投与中は授乳を避けさせること。[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

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していな

い。〔低出生体重児に対する使用経験はなく、新生児への使用経験は少ない。〕

7. 臨床検査値に及ぼす影響

採取した血液検体を室温に放置することにより本剤が尿酸を分解し、見かけ上の尿酸値が低くなる。正確な測定を行うためには、血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後4時間以内に測定すること。

8. 過量投与

本剤の作用機序から、過量投与により血漿中尿酸濃度の低下や、過酸化水素濃度の増加が考えられる。過量投与が疑われる患者においては溶血性貧血を起こすおそれがあるため十分に注意すること。なお、本剤に対する解毒法は確立していない。

9. 適用上の注意

- 本剤は他の併用薬の点滴ラインとは別のラインで投与すること。なお、別のラインが使用できない場合は、本剤投与前に生理食塩液でラインを十分に洗浄すること。
- 希釈時にブドウ糖液を使用しないこと。
- 本剤を投与する際には、フィルターを使用しないこと。
- 本剤を溶解する際には、振とうしないこと。なお、溶解後に著しい沈殿の認められるものは使用しないこと。
- 生理食塩液と混和した後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、溶解及び希釈後にやむを得ず保存する場合には、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。

【薬物動態】

血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態³⁾

日本人健康成人男性に本剤0.05～0.2mg/kgを単回で30分間静脈内点滴投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す。AUC及びC_{max}は用量依存的に増加したが、t_{1/2α}、CL及びV_zは用量の増加に伴い増加又は減少する傾向はみられなかった。

血漿中ラスプリカーゼの薬物動態パラメータ

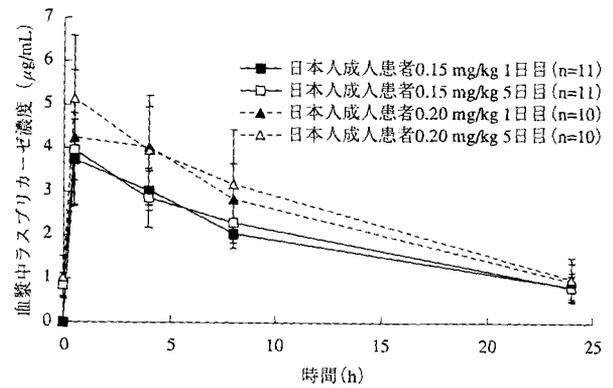
投与量 (mg/kg)	被験者数	Day 1		Day 5		t _{1/2α} (h)
		C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	
0.05	6	1.07±0.18	23.5±3.79	2.17±0.39	78.8±17.6	25.1±2.84
0.10	6	2.27±0.20	46.1±4.12	2.20±0.20	70.3±6.48	22.2±1.59
0.15	6	3.07±0.43	53.9±9.63	2.88±0.62	89.5±17.2	21.7±1.42
0.20	6	4.60±1.07	79.1±20.1	2.68±0.72	86.8±22.9	22.8±4.43

(注) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。 平均±S.D.

2) 日本人患者における薬物動態

〔成人患者の薬物動態〕¹⁾

日本人成人患者に本剤0.15あるいは0.2mg/kgを30分間静脈内点滴投与法にて5日間反復投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。



日本人成人患者にラスプリカーゼを30分間静脈内点滴投与したときの血漿中ラスプリカーゼ濃度推移

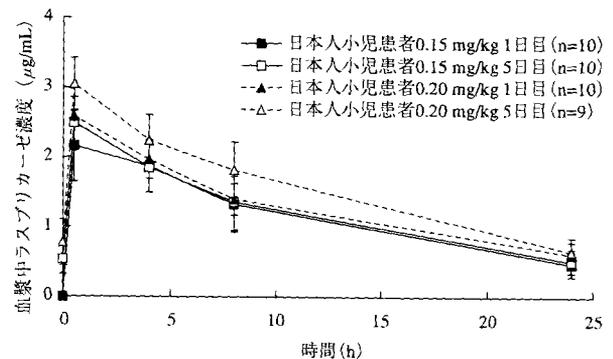
血漿中ラスプリカーゼの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	被験者数	Day 1		Day 5		t _{1/2α} (h)
		C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	
0.15	11	3.73±1.08	45.7±7.54	3.95±0.71	48.2±9.66	22.5±5.8
0.20	10	4.24±1.56	59.3±15.8	5.13±1.47	65.2±22.7	16.1±5.6

(注) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。 平均±S.D.

〔小児患者の薬物動態〕²⁾

日本人小児患者に本剤0.15あるいは0.2mg/kgを30分間静脈内点滴投与法にて5日間反復投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。



日本人小児患者にラスプリカーゼを30分間静脈内点滴投与したときの血漿中ラスプリカーゼ濃度推移

血漿中ラスプリカーゼの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	被験者数	Day 1		Day 5		t _{1/2α} (h)
		C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	
0.15	10	2.16±0.51	28.2±7.27	2.49±0.37	29.7±6.46	11.6±4.96
0.20	9*	2.58±0.43	31.5±4.54	3.05±0.38	38.1±5.04	11.2±3.06

*: Day 1のC_{max}は10例の平均値 平均±S.D.

(注) 本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

成人及び小児の造血器腫瘍患者における両臨床試験で、本剤0.15、0.20mg/kgを5日間投与して検討したところ、1日目及び5日目のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は2用量間で用量に伴った上昇を示し、血漿中の本剤濃度は初回投与開始後2日目にはほぼ定常状態に達した。

【臨床成績】

〔国内臨床試験〕

成人の白血病又は悪性リンパ腫患者を対象とした試験では、本剤0.15mg/kg、0.2mg/kgが各25例に投与され、有効率はそれぞれ100%、96%であった¹⁾。

小児の造血器腫瘍患者を対象とした試験では、本剤0.15mg/kg、0.2mg/kgが各15例に投与され、有効率はそれぞれ

れ93.3%、100%であった²⁾。

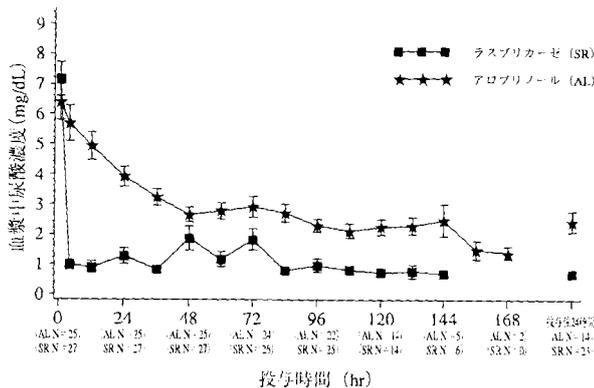
有効例の定義を以下に示す。

血漿中尿酸値がラスブリカーゼ初回投与開始後48時間までにエンドポイント（13歳以上の患者： $\leq 7.5\text{mg/dL}$ 、13歳未満の患者： $\leq 6.5\text{mg/dL}$ ）に達し、かつ最終投与（Day5）開始後24時間まで維持する症例

（注）本剤の承認された1回用量は0.2mg/kgである。

〔海外臨床試験〕⁴⁾

アロプリノールを対照とした第Ⅲ相比較試験（小児の白血病又は悪性リンパ腫患者）では、27例に本剤、25例にアロプリノールが投与された。投与後96時間までの尿酸AUC（平均±S.D.）を比較した結果、本剤投与群は $128 \pm 70\text{mg}\cdot\text{h/dL}$ であり、アロプリノール投与群の $329 \pm 129\text{mg}\cdot\text{h/dL}$ に比べ有意に低かった（一元配置分散分析、 $p < 0.0001$ ）。なお、本試験では、アロプリノールは1回あたり25～210mg（中央値100mg）の用量で、平均15.5回、6.3日間投与された。



ラスブリカーゼ投与群及びアロプリノール投与群の血漿中尿酸値推移

〔参考〕臨床試験の概要

	試験番号	投与量	投与方法	投与期間
国内	ACT5080 ARD5290	0.15mg/kg 又は 0.20mg/kg	1日1回30分間の静脈内点滴 投与	5日間
海外	EFC2975	0.20mg/kg	1日1回30分間の静脈内点滴 投与 (高尿酸血症が継続している 場合又は TLS の危険性が継続 している場合は、化学療法開 始後72時間までは12時間ごと に投与可能)	5～7日間

【薬効薬理】

尿酸は、ヒトにおけるプリン異化経路の最終生成物であり、腎を介して尿中に排泄される。血漿中尿酸値は、造血器腫瘍、あるいはその化学療法に起因して上昇することが多い。尿酸は難溶性であるため、腎で結晶化すると腎障害を引き起こす。本剤は、尿酸を酵素的に酸化し、アラントインと過酸化水素を生成する。アラントインは尿酸よりも水溶性が高いため、尿中に容易に排泄される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）

Rasburicase (Genetical Recombination)

本質：Aspergillus flavus 由来の尿酸オキシダーゼ cDNA の発現により組換え体で産生される、アミノ末端がアセチル化された301個のアミノ酸残基(C₁₃₂₃H₂₃₈₃N₄₁₇O₄₆₂S₇；分子量：34,151.19)からなる同一のサブユニットの4量体タンパク質

【包装】

ラスリテック点滴静注用1.5mg×3バイアル（溶解液添付）

ラスリテック点滴静注用7.5mg×1バイアル（溶解液添付）

【主要文献】

- 1) Ishizawa, K., et al. : Cancer Sci., 100(2), 357, 2009 [RAS0001]
- 2) Kikuchi, A., et al. : Int. J. Hematol. (Epub ahead of print) [RAS0002]
- 3) 社内資料：日本人健康成人単回静脈内投与試験 [RAS-01]
- 4) Goldman, S.C., et al. : Blood, 97(10), 2998, 2001 [RAS0003]

【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。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(報道発表用)

1	販売名	オゼックス細粒小児用 15%
2	一般名	トスフロキサシントシル酸塩水和物
3	申請者名	富山化学工業株式会社
4	成分・含量	1g 中 トスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg (トスフロキサシンとして 102 mg) を含有する。
5	用法・用量	通常、小児に対してはトスフロキサシントシル酸塩水和物として 1 日 12 mg/kg (トスフロキサシンとして 8.2 mg/kg) を 2 回に分けて経口投与する。ただし、1 回 180 mg, 1 日 360 mg (トスフロキサシンとして 1 回 122.4 mg, 1 日 244.8 mg) を超えないこととする。
6	効能・効果	<適応菌種> トスフロキサシンに感性の肺炎球菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む), モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, 炭疽菌, コレラ菌, インフルエンザ菌 <適応症> 肺炎, コレラ, 中耳炎, 炭疽
7	備考	添付文書 (案) は別紙として添付 本剤は小児用キノロン系経口抗菌剤である。

200X年X月作成(第1版)

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱又はラベルに表示の期限内に使用すること

ニューキノロン系経口抗菌製剤

指定医薬品・処方せん医薬品^(注)オゼックス[®]細粒小児用 15%

トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒

OZEX[®]

承認番号	
薬価収載	200X年X月
販売開始	200X年X月
国際誕生	1990年1月

【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
 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない(「6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)]
 ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽、コレラに限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

【組成・性状】

販売名	オゼックス [®] 細粒小児用 15%
成分・含量 (1g中)	トスフロキサシントシル酸塩水和物 150mg (トスフロキサシンとして 102mg)
添加物	白糖、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、三酸化鉄、香料
色・剤形	淡赤色の細粒

【効能又は効果】

＜適応菌種＞

トスフロキサシンに感性の肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌

＜適応症＞

肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽

インフルエンザ菌にはβ-ラクタム耐性インフルエンザ菌を含む。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の使用に際しては、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用すること。
2. 関節障害が発現するおそれがあるので、本剤の使用に際しては、リスクとベネフィットを考慮すること(「8. その他の注意」の項参照)。
3. 肺炎球菌(ペニシリンGに対するMIC \geq 4 μ g/mL)に対する本剤の使用経路がない(CLSI法)。

【用法及び用量】

通常、小児に対してはトスフロキサシントシル酸塩水和物として1日12mg/kg(トスフロキサシンとして8.2mg/kg)を2回に分けて経口投与する。ただし、1回180mg、

1日360mg(トスフロキサシンとして1回122.4mg、1日244.8mg)を超えないこととする。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 本剤は、食直前又は食後に投与することが望ましい。
3. 高度の腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。
4. 炭疽の発症及び進展抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター(CDC)が、60日間の投与を推奨している。なお、長期投与中は、副作用及び臨床検査値の異常変動等の発現に特に注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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
 [痙攣を起こすことがある]
- (2) 高度の腎障害のある患者
 [高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」の項参照)]
- (3) 高齢者
 [「5. 高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

関節障害が発現するおそれがあるので、問診を行うなど患者の状態を十分に観察すること(「8. その他の注意」の項参照)。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン	健康成人にテオフィリン1日400mgとトスフロキサシントシル酸塩水和物(錠剤)1日450mgを併用したところ、テオフィリンの最高血中濃度は、併用3日目では1.13倍、5日目では1.23倍の上昇を示したとの報告がある。 テオフィリンの中毒症状(消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等)があらわれるおそれがあるため、観察を十分にを行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	(機序) テオフィリンの肝での代謝を抑制し、血中濃度を上昇させることが報告されている。 (危険因子) 高齢者 高度の腎障害患者

(注) 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤	痙攣があらわれることがある。観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	(機序) 中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 (危険因子) 高齢者 てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 高度の腎障害患者
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤、カルシウム含有製剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。同時投与を避けるなど注意すること。	(機序) 金属カチオンと難溶性の錯塩を形成し、本剤の消化管からの吸収が低下することが報告されている。

4. 副作用

肺炎及び中耳炎の小児患者（1～15歳）を対象とした臨床試験において、総症例数235例中、62例（26.38%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、下痢13例（5.53%）、嘔吐10例（4.26%）、傾眠5例（2.13%）、発熱5例（2.13%）、食欲不振5例（2.13%）、腹痛5例（2.13%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、浮腫、発赤等）（頻度不明）を起こすことがあるので、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) 中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（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。
- 3) 痙攣、意識障害（意識喪失等）（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。
- 4) 急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 無顆粒球症、血小板減少（頻度不明）があらわれることがある。発熱、咽頭痛、皮下・粘膜出血等があらわれた場合には血液検査を行い、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。
- 7) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球增多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質

ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

9) 急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがある。筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。

10) 低血糖（頻度不明）があらわれることがある（高齢者、腎障害患者、糖尿病患者であらわれやすい）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) 重大な副作用（類薬）

アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害が他のニューキノロン系抗菌剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	1%以上 又は頻度不明	1%未満
過敏症	発熱、発疹、紅斑、光線過敏症 ^{注1)}	潮紅、そう痒症、湿疹、蕁麻疹
腎臓	尿円柱、尿中血陽性、尿中赤血球陽性、クレアチニン上昇 ^{注1)}	遺尿、BUN上昇、血尿
肝臓	—	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、ALP 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇
消化器	下痢 (5.53%)、嘔吐 (4.26%)、食欲不振、腹痛、口渇	悪心、便秘、口唇水疱、腹部膨満、胃・腹部不快感、口内炎、舌炎
血液	好酸球数増加、白血球数減少、血小板減少 ^{注1)} 、貧血 ^{注1)}	単球数増加
精神神経系	傾眠、幻覚 ^{注1)}	譫妄、頭痛、めまい、しびれ、不眠、振戦
その他	味覚異常 ^{注1)}	関節痛、蒼白、血中CK (CPK) 増加、血中クロール減少、血中クロール増加、龜頭包皮炎、けん怠感

注1) 頻度不明

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量並びに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。なお、本剤は小児用製剤である。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

与しないこと。

(2)母乳中への移行が報告されている¹⁾ので、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。
なお、本剤は小児用製剤である。

7. 小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。
- (2)臨床試験では関節症状を有する患者への使用経験はない。

8. その他の注意

- (1)動物実験(幼若犬)で50 mg/kg、500 mg/kgを14日間経口投与した結果、関節異常(上腕骨近位端軟骨に微小水疱あるいはびらん)が認められたとの報告がある²⁾。
なお、臨床試験において、軽度の関節痛が0.85%(2/235例)に認められている。
- (2)類薬の海外小児臨床試験において、キノロン系以外の抗菌剤と比較して筋骨格系障害(関節痛、関節炎等)の発現率が高かったとの報告がある。

【薬物動態】

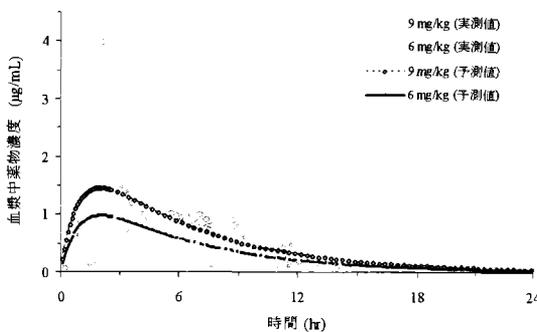
1. 血中濃度

肺炎及び中耳炎の小児患者に、1回6mg/kg又は9mg/kgを1日2回反復経口投与^{*}したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。[Population Pharmacokinetics (PPK) 解析]

※：本剤の承認用量は1日12mg/kg(分2)である。

投与量	例数	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
6 mg/kg	165	7.58±2.38	0.96±0.30	2.0±0.2	3.8±0.5
9 mg/kg	57	12.51±6.24	1.48±0.54	2.1±0.3	4.0±0.8

PKパラメータはNONMEMによるベイズ推定値
平均値±SD.



母集団パラメータによる血漿中トスフロキサシン濃度
予測推移

2. 組織内移行

(参考：錠剤、成人の場合)

(1)喀痰³⁾

慢性気管支炎及び肺気腫の感染合併患者の2例に150 mgを食後単回経口投与したとき、最高喀痰中濃度は2~3時間後で0.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び0.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の値が得られ、6~8時間後で0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後であった。

(2)耳漏⁴⁾

慢性中耳炎急性増悪症患者5例に150 mgを食後経口投与したとき、耳漏中濃度は投与2~7時間後で0.056~0.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

3. 代謝・排泄

(参考：錠剤、成人の場合)

健康成人に150 mgを食後単回経口投与したとき、24時間までの尿中回収率は45.8%であった⁵⁾。
また、大部分が未変化体として尿中及び糞中に排泄されるが、未変化体以外に2種の代謝物及びこれらの抱合体が尿中に確認されており、代謝物も含めた24時間までの尿中総回収率は50.7%であった⁶⁾。

4. 腎機能障害者の血中濃度⁷⁾

(参考：錠剤、成人の場合)

腎機能障害者に150 mgを食後単回経口投与したとき、下表のとおり、腎機能の低下に伴い血中半減期の延長が認められている。

腎機能障害の程度 (Ccr : mL/min)	血中半減期 (hr)
正常者 (Ccr \geq 80)	3.9
軽度 (80 > Ccr \geq 50)	4.0
中等度 (50 > Ccr \geq 20)	9.8
高度 (20 > Ccr)	10.5

5. 透析患者の血中濃度⁷⁾

(参考：錠剤、成人の場合)

血液透析患者2例に150 mgを食後単回投与したとき、それぞれ投与3時間後に1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.5時間後に1.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血中濃度ピーク値を示し、5時間の透析で透析液中に8.33%及び7.31%回収された。

【臨床成績】

1. 疾患別有効率

肺炎及び中耳炎の小児患者を対象とした、1日12 mg/kg又は18 mg/kgを2回に分けて投与^{*}した臨床試験における疾患別有効率は、下表のとおりであった。
なお、コレラ、炭疽に関する臨床試験は国内外において実施していない。

※：本剤の承認用量は1日12mg/kg(分2)である。

疾患名	有効例数/ 解析対象例数	有効率 ^{注2)} (%)
肺炎	48/48	100
中耳炎	157/162	96.9

注2) 投与終了時又は中止時の有効率

2. 菌種別菌消失率

肺炎及び中耳炎の小児患者を対象とした、1日12 mg/kg又は18 mg/kgを2回に分けて投与^{*}した臨床試験より収集された各菌種の菌消失率は、下表のとおりであった。

※：本剤の承認用量は1日12mg/kg(分2)である。

菌種	消失株数/ 評価株数	菌消失率 ^{注3)} (%)
肺炎球菌	49/61	80.3
PISP ^{注4)}	23/31	74.2
PRSP ^{注4)}	7/9	77.8
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス (β -ラクタマーゼ産生菌)	14/14	100
インフルエンザ菌	66/70	94.3
BLNAS	50/53	94.3
BLNAR	11/12	91.7
BLPAR	3/3	100
BLPACR	2/2	100

PISP : Penicillin-intermediate *S. pneumoniae*

PRSP : Penicillin-resistant *S. pneumoniae*
BLNAS : β -Lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae*
BLNAR : β -Lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*
BLPAR : β -Lactamase-positive ampicillin-resistant *H. influenzae*
BLPACR : β -Lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae*

注 3) 投与終了時又は中止時の菌消失率

注 4) CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の判定基準に基づき、Penicillin (Oral penicillin V) に対する MIC が 0.12~1 $\mu\text{g/mL}$ の場合を PISP、2 $\mu\text{g/mL}$ 以上の場合を PRSP と判定した。

【 薬効薬理 】

1. 抗菌作用

トスフロキサシンはグラム陽性菌である肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、グラム陰性菌であるインフルエンザ菌 (β -ラクタム耐性菌を含む)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリスに対して強い抗菌力を示した。

2. 作用機序⁸⁾

細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVを阻害し、殺菌的に作用する。

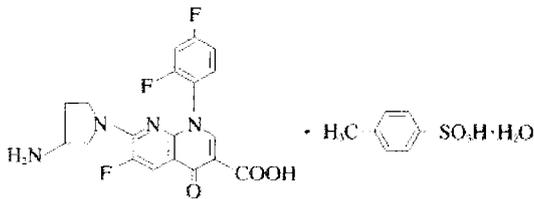
【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名 : トスフロキサシントシル酸塩水和物
(Tosufloxacin Tosilate Hydrate)

略号 : TFLX (トスフロキサシン)

化学名 : (\pm)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid
p-toluenesulfonate hydrate

構造式 :



分子式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量 : 594.56

性状 : 微黄白色の結晶性の粉末である。N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。
メタノール溶液(1 \rightarrow 100)は旋光性を示さない。

融点 : 約 254 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

【 包装 】

オゼックス細粒小児用 15% : 100g 0.5g \times 100包

【 主要文献 】

- 1) 中村 孝ほか : Chemotherapy, 36(S-9), 710-726(1988)
- 2) 社内資料 (関節に及ぼす影響)
- 3) 那須 勝ほか : Chemotherapy, 36(S-9), 699-709(1988)
- 4) 河村正三ほか : Chemotherapy, 36(S-9), 1341-1353(1988)
- 5) 橋本茂一 : 化学療法の領域, 6(8), 1694-1705(1990)
- 6) 田井 賢ほか : Chemotherapy, 36(S-9), 208-215(1988)
- 7) 前田浩志ほか : Chemotherapy, 36(S-9), 187-194(1988)
- 8) 神山朋子ほか : あたらしい眼科, 23 (別巻), 3-11(2006)

【 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。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室

〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1

電話 03-3985-5599

発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿 3-2-5

®登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ベネフィクス静注用 250 ベネフィクス静注用 500 ベネフィクス静注用 1000 ベネフィクス静注用 2000
2	一 般 名	ノナコグアルファ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ワイス株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ベネフィクス静注用 250 : ノナコグアルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位 ベネフィクス静注用 500 : ノナコグアルファ (遺伝子組換え) 500 国際単位 ベネフィクス静注用 1000 : ノナコグアルファ (遺伝子組換え) 1000 国際単位 ベネフィクス静注用 2000 : ノナコグアルファ (遺伝子組換え) 2000 国際単位
5	用 法 ・ 用 量	本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤 50 国際単位/kg とするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第 IX 因子の上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)] に応じて適宜増減する。
6	効 能 ・ 効 果	血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制
7	備 考	本剤は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて製造される遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤であり、構造的・機能的特性は内因性のヒト血液凝固第 IX 因子と同質である。また、本剤は、製造工程において細胞株以外の動物由来原材料を使用しないことから、ヒト血漿由来の病原体感染リスクは排除されている。

遺伝子組換え血液凝固第IX因子製剤

日本標準商品分類番号
876343

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存すること。
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。（表示の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。）

生物由来製品 処方せん医薬品（注1）

ベネフィクス静注用 250
ベネフィクス静注用 500
ベネフィクス静注用 1000
ベネフィクス静注用 2000

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

BeneFIX
 ノナコグアルファ（遺伝子組換え）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

本剤の成分又はハムスターたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本製品は薬剤バイアル及び溶解液（0.234%塩化ナトリウム溶液 プレフィルドシリンジ）からなる。

販売名	ベネフィクス 静注用 250	ベネフィクス 静注用 500	ベネフィクス 静注用 1000	ベネフィクス 静注用 2000
成分・含量 （1バイアル中） （国際単位）	ノナコグアルファ （遺伝子組換え）			
	250	500	1000	2000
添加物 （1バイアル中）	精製白糖 グリシン L-ヒスチジン		40.0 mg 78.1 mg 6.20 mg	
	ポリソルベート 80 塩酸		0.22 mg 適量	
色・性状	本剤は白色の粉末又は塊である（凍結乾燥製剤）。添付の溶解液を加えて溶解するとき無色澄明の液となる。			
pH	6.3～7.1（添付溶解液で溶解時）			
浸透圧比 （生理食塩液に 対する比）	約1（添付溶解液で溶解時）			
添付溶解液 （1シリンジ 5mL中）	塩化ナトリウム 11.70mg			

本剤は製造（培養）工程において、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を使用している。

【効能・効果】

血友病B（先天性血液凝固第IX因子欠乏症）患者における出血傾向の抑制

【用法・用量】

本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤 50 国際単位/kgとするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第IX因子の上昇値〔（国際単位/dL）/（国際単位/kg）〕に応じて適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤を含む血液凝固第IX因子製剤の投与は、個々の患者に応じて用量調節が必要である。用量及び投与期間は、血液凝固第IX因子欠乏の程度、出血の部位と程度及び患者の臨床症状により決定すること。
2. 本剤の回収率はヒト血漿由来の血液凝固第IX因子製剤の回収率より低い可能性があるため、投与量の調節を考慮すること。
〔「薬物動態」の項参照〕
3. 血液凝固第IX因子活性測定等によりモニタリングすること。特に外科的処置の場合は留意すること。臨床症状、血液凝固第IX因子活性、薬物動態パラメータ（血液凝固第IX因子の上昇値など）を考慮し、用量を調節すること。
4. 投与速度が速すぎると注射部位疼痛等が発現するおそれがあるので、患者の状態をみながら1分間に4mLを超えない速度でゆっくり注入すること。

用量は、以下に基づいて算出すること。

$$\text{必要な第IX因子単位} = \text{体重 (kg)} \times \text{血液凝固第IX因子の目標上昇値 (\%又は国際単位/dL)} \times \text{血液凝固第IX因子の上昇値の逆数 (国際単位/dLあたりの国際単位/kg)}$$

血液凝固第IX因子の上昇値〔（国際単位/dL）/（国際単位/kg）〕：本剤投与前から本剤投与30分後の第IX因子の増加量を体重当りの投与量（国際単位/kg）で除した値として求める。

出血エピソード及び外科手術における用量：

出血エピソード及び外科手術における用量は、国内外の最新のガイドラインも参照のこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) ヒト血漿由来の血液凝固第IX因子製剤に過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のある患者〔血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際しては、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
 - (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、患者に対しては、アレルギー反応の初期症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ

（注1）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

はじめ、説明すること。〔副作用〕の項参照〕

- (3) 患者の血中に血液凝固第IX因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4) 血液凝固第IX因子に対するインヒビターが発生した患者では、血液凝固第IX因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性があるため、過敏症の既往のある患者には、血液凝固第IX因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、アレルギー反応の発現の可能性を考慮して、投与初期(約10~20実投与日)はアレルギー反応に対する適切な処置が可能な医師のもとで投与すること。
- (5) 本剤の持続注入に対する安全性と有効性は確立されていないため、持続注入の際は、血友病治療に十分な知識及び経験のある医師の下で行うこと。〔その他の注意〕の項参照〕
- (6) 薬効の減弱が認められた場合には、投与量の再検討や必要に応じて血液凝固第IX因子に対するインヒビターの測定を行うこと。

3. 副作用

海外臨床試験を含む安全性評価対象 213 例(国内 3 例、海外 210 例)中 43 例(国内 0 例、海外 43 例)(20.2%)に副作用が認められた。

その主なものは、頭痛(5.2%)、注射部位反応(4.2%)、浮動性めまい、発疹、蕁麻疹(各 3.3%)、注射部位疼痛(2.3%)、嘔気(2.3%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)
ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状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。〔重要な基本的注意〕の項参照〕
- 2) 血栓症(頻度不明)
血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度		
	2%以上	1~2%未満	1%未満
眼			霧視
消化管	嘔気		嘔吐
投与部位	注射部位反応、注射部位疼痛		
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	味覚異常	振戦
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、低酸素症、胸部不快感
皮膚	発疹、蕁麻疹		蜂巣炎
その他		潮紅	発熱、悪寒、静脈炎

4. 高齢者への投与

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

5. 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まわ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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合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。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。〕

6. 過量投与

過量投与における症状は報告されていない。

7. 適用上の注意

- (1) 調製時：
 - 1) 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。本剤は、添付溶解液(0.234%塩化ナトリウム液、5mL)全量で希釈する。全量の溶解液をフィルター付バイアルアダプターでバイアルから抜き取ること。
 - 2) 本剤は保存剤を含有していないので、溶解後 3 時間以内に使用すること。
 - 3) 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、同じ容器で混合しないこと。
 - 4) 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含む輸液セット等の使用を避けること。
- (2) 投与時：
 - 1) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
 - 2) 本剤投与においてチューブ又はシリンジ中に赤血球凝集が起きたとの報告がある。これに関連する有害事象の報告はない。赤血球凝集の可能性を最小限に抑えるため、シリンジに血液を入れないようにすること。チューブ又はシリンジに赤血球凝集が認められた場合には全て(チューブ、シリンジ及び本剤溶液)を廃棄し、新しい製品を用いて再投与すること。
- (3) 家庭療法時：
 - 1) 子供の手の届かないところに保管すること。
 - 2) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。
 - 3) 患者が家庭で保管する場合、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温で保存することもできる。室温に保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 6 カ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

8. その他の注意

- (1) 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、海外において、血液凝固第IX因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第IX因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第IX因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後に、ネフローゼ症候群を発現したとの報告がある¹⁾。
- (2) 海外において、中心静脈カテーテルにより、本剤を持続注入された患者では、血栓塞栓性事象が報告されている。また、重症の疾患のある新生児において、生命を脅かす大静脈症候群が発現したとの報告もある²⁾。

【薬物動態】

日本人血友病B患者 3 例において本剤 50 国際単位/kg を 10 分以上かけて単回投与した結果、回収率は 23.3~32.7%であった。本剤は 1 国際単位/kgあたり血液凝固第IX因子の上昇値を 0.52~0.73 国際単位/dL 上昇させた。消失半減期の範囲(補足)は 13.6~27.1 時間であった。本剤 50 国際単位/kg の 6 カ月間の治療後の薬物動態は初回投与時と同様であり、本剤の薬物動態に繰り返し投与による変化はみられなかった。血友病B患者を対象とし海外で実施された臨床試験での本剤 75 国際単位/kg 単回投与時の薬物動態パラメータは、年齢層の同じ日本人のデータと同様の値を示していた。主な薬物動態パラメータを以下に示す³⁾。

日本人及び外国人血友病B患者における本剤初回投与後の薬物動態パラメータ

患者集団(投与量)	年齢	回収率 [%]	血液凝固第IX因子活性の上昇値 [国際単位/dL (国際単位/kg)]	消失半減期 (hr)	AUC [国際単位・hr/dL]	AUC/投与量 [国際単位・hr/dL/(国際単位/kg)]
日本人 (50 国際単位/kg)	15 歳未満 (n=3)	28.1 ± 4.7	0.62 ± 0.11	20.2 ± 6.8	422 ± 77	8.5 ± 1.6
外国人 (75 国際単位/kg)	15 歳未満 (n=33)	32.7 ± 7.3	0.61 ± 0.15	19.8 ± 3.6 (注 2)	649 ± 194	8.7 ± 2.6
	15 歳以上	35.3 ± 8.5	0.76 ± 0.18	24.5 ± 5.4	999 ± 233	13.3 ± 3.1

	(n=37)					
--	--------	--	--	--	--	--

平均値±標準偏差

(注2) n=10

AUC：血漿中血液凝固第IX因子濃度-時間推移曲線下面積

本剤の回収率はヒト血漿由来の血液凝固第IX因子よりも28%低かった(海外データ)。この回収率の違いはヒト血漿由来血液凝固第IX因子と遺伝子組換え血液凝固第IX因子の分子構造上の違いが関係していると考えられる。

【臨床成績】

国内臨床試験の評価対象3例において、6カ月間の治療期間中に認められた合計49件の出血エピソードに対し、本剤の止血効果が検討された。計49件の出血エピソードのうち、46件(93.9%)では、本剤の1回又は2回の投与で止血し得た(それぞれ73.5%及び20.4%)。治療的投与(合計66回)の有効性(止血に要した2回目以降の投与回数も対象)は、関節内出血の92.6%及び軟部組織/筋肉内出血の77.5%で「著効」又は「有効」と判定された。「無効」と判定された投与はなかった。

同様に、海外臨床試験において、49例に認められた合計244件の出血エピソードに対し、本剤の止血効果が検討された。計244件の出血エピソードのうち、212件(86.9%)では、本剤の1回又は2回の投与で止血し得た(それぞれ66.8%及び20.1%)。治療的投与の有効性(最初の投与に対する評価のみ)は、関節内出血の85.9%及び軟部組織/筋肉内出血の85.3%で「著効」又は「有効」と判定された。また3件(1.2%)の投与が「無効」と判定された⁴⁾。

日本人及び外国人血友病B患者における治療的投与に対する出血部位別有効性評価(%)

	症例数	有効性評価			評価せず	計
		著効/有効	やや有効	無効		
日本人	3例					
関節内	25(92.6)	2(7.4)	0	0	27	
軟部組織/筋肉内	31(77.5)	8(20.0)	0	1(2.5)	40	
外国人 ^(注3)	49例					
関節内	116(85.9)	15(11.1)	3(2.2)	1(0.7)	135	
軟部組織/筋肉内	93(85.3)	14(12.8)	0	2(1.8)	109	

(注3) 治療開始時に使用された最初の投与に対する評価

【薬効薬理】

作用機序：

本剤は、遺伝子組換え血液凝固第IX因子を有効成分とし、その構造及び機能的特性は内因性血液凝固第IX因子と類似している。血液凝固第IX因子は内因性凝固系で血液凝固第XIa因子により活性化されると同時に、外因性凝固系で血液凝固第VII因子/組織因子複合体によって活性化される。活性化された血液凝固第IX因子は、活性化血液凝固第VIII因子と共に血液凝固第X因子を活性化する。この結果、最終的にプロトロンビンをトロンビンに変換する。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変換し、血餅が生じる。本剤による補充療法により血液凝固第IX因子の血漿中レベルを増加し、その結果、血液凝固第IX因子欠乏状態を一時的に矯正し、出血のコントロールを可能とする。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ノナコグアルファ(遺伝子組換え)

Nonacog Alfa (Genetical Recombination) [JAN]

本質：ヒト血液凝固第IX因子のAla 148 対立遺伝子をコードするcDNAとPACEプロテアーゼcDNAの2種の発現プラスミドを組み込んだチャイニーズハムスターの卵巣細胞で産生される415個のアミノ酸残基(C₂₀₅₃H₃₁₁₄N₅₅₈O₆₆₅S₂₅、分子量:47,053.70)からなる糖たん白質(約55,000)

【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、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、本剤を使用した全症例を対象とした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】

- 500 国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ (0.234%塩化ナトリウム溶液 5mL) ×1シリンジ付き〕
- 1000 国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ (0.234%塩化ナトリウム溶液 5mL) ×1シリンジ付き〕
- 2000 国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ (0.234%塩化ナトリウム溶液 5mL) ×1シリンジ付き〕

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) Ewenstein, B.M., et al. : Blood., 89 : 1115 (1997)
- 2) Gregory, M.G., et al. J. : Pediatr Hematol Oncol., 26(4) : 258 (2004)
- 3) ワイス社内資料(薬物動態のまとめ)
- 4) ワイス社内資料(臨床成績のまとめ)
- 5) Roberts, H., et al. : Hematol Oncol Clin North Am, 7 : 1269 (1993)

(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。

ワイス株式会社
ワイスくすりの情報室
〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号
TEL 0120-007013, 03-5759-8720

製造販売元 ワイス株式会社 販売 武田薬品工業株式会社
東京都品川区大崎一丁目2番2号 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(参考)

海外における出血エピソード及び外科手術における用量は以下のとおりである⁵⁾。

出血の種類	必要な循環血中血液凝固第IX因子活性値(%又は国際単位/dL)	投与間隔(時間)	治療期間(日)
軽度 合併症のない関節内出血、表在性の筋肉内又は軟組織内出血	20~30	12~24	1~2
中等度 筋肉内又は軟組織内の深部出血、粘膜出血、拔牙又は血尿	25~50	12~24	出血が止まり、治癒が始まるまで: 約2~7日
重度 咽頭、後咽頭、後腹膜、中枢神経系の出血、外科治療	50~100	12~24	7~10

生物学的製剤基準の一部改正について

1 制度の概要

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 42 条第 1 項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第 1 項の規定に基づき、生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「ヒトパピローマウイルス（HPV）16 型及び 18 型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2 及び 3）の予防」を効能・効果とする「沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）」及び「肺炎球菌（血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 及び 23F）による侵襲性感染症の予防」を効能・効果とする組換え「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の承認の可否等について審議することとなり、併せて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を生物学的再剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部に「組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）」及び「沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）」の条を追加する。

4 その他

薬事・食品衛生審議会の審議、答申を踏まえ、パブリックコメントの上、基準を改正する。

日本薬局方の一部改正について

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。

(1) 一般試験法の改正

日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方の三薬局方で調和合意された内容を反映するもの。

ア. 6.10 溶出試験法

フロースルーセル法による溶出試験操作を、脈流のある送液用ポンプの使用及び送液速度と脈流の有無で規定することについて改正を行う。

(2) 医薬品各条の改正

ヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムは、「日本薬局方の一部を改正する件（平成 20 年厚生労働省告示第 417 号）」及び「日本薬局方外医薬品規格 2002 の一部改正について（平成 20 年 7 月 31 日付け薬食発第 0731015 号厚生労働省医薬食品局長通知）」により、品質に係る規定を改めたところであるが、今般、より適切な確認試験及び純度試験を設定するため、改正を行う（別紙参照）。

ア. ヘパリンナトリウム

確認試験の項及び純度試験の項（6）類縁物質の目及び（7）ガラクトサミンの目を追加し、純度試験の項（5）過硫酸化コンドロイチン硫酸の目について改正を行う。

イ. ヘパリンカルシウム

純度試験の項（9）類縁物質の目を追加し、確認試験の項及び純度試験の項（8）過硫酸化コンドロイチン硫酸の目について改正を行う。

ウ. ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの改正に伴い、一般試験法の部 9.01 標準品の条に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品を改め、理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品を追加する。また、9.41 試薬・試液の条にアミノ安息香酸誘導体化試液、過塩素酸リチウム、D-ガラクトサミン塩酸塩、D-グルコサ

ミン塩酸塩、デルマタン硫酸エステル、ボラン-ピリジン錯体及び D-マンノサミン塩酸塩を追加する。

2. 今後の予定

平成 22 年 1 月末に告示・施行する予定。

(別紙)

医薬品各条

医薬品各条の部 ヘパリンナトリウムの条性状の項の次に次の一項を加える。

ヘパリンナトリウム

確認試験

本品及び理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1 mg ずつを水 1 mL に溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：202 nm)

カラム：内径 2.0 mm、長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g 及び過塩素酸リチウム 106.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~3	90	10
3~15	90 \rightarrow 0	10 \rightarrow 100

流量：毎分 0.2 mL

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1.0 mg を水 0.60 mL に溶かした液 90 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.10 mg を水 0.20 mL に溶かした液 30 μ L 及びデルマタン硫酸エステル 1.0 mg を水 2.0 mL に溶かした液 30 μ L を混和する。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、デルマタン硫酸エステル、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマタン硫酸エステルとヘパリンの分離度は 1.0 以上、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

同条純度試験の項(5)の目を次のように改める。

純度試験

(5) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1 \rightarrow 10000) 0.60 mL に溶かす。この液につき 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) により、プロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置(1)を用いて 1 H を測定するとき、 δ 2.15 \pm 0.02 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認めないか、シグナルを認める場合には 13 C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。

試験条件

温度：25 $^{\circ}$ C

スピニング：オフ

データポイント数：32,768

スペクトル範囲：DHO のシグナルを中心に \pm 6.0 ppm

パルス角：90°

繰り返しパルス待ち時間：20 秒

ダミーキャン：4 回

積算回数：ヘパリンの N-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 1000 以上得られる回数

ウィンドウ関数：指数関数(Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 20 mg を 0.40 mL の核磁気共鳴スペクトル測定用重水に溶かした液に、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→10000) 1.0 mL に溶かした液 0.20 mL を加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.04±0.02 ppm にヘパリンの N-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.15±0.02 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認める。

同条純度試験の項(5)の目の次に次の二目を加える。

純度試験

(6) 類縁物質 本品 2.0 mg を水 0.1 mL に溶かした液 20 μ L を正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：202 nm)

カラム：内径 2.0 mm、長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35°C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g 及び過塩素酸リチウム 106.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~3	90	10
3~15	90 → 0	10 → 100

流量：毎分 0.2 mL

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 7.0 mg を水 280 μ L に溶かしてヘパリンナトリウム標準原液とする。別に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を水 200 μ L に溶かし、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする。ヘパリンナトリウム標準原液 60 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 3 μ L 及び水 12 μ L を混和した液 20 μ L につき上記の条件で操作するとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める。

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液 120 μ L に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 30 μ L を混和し、システム適合性試験用溶液とする。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ヘパリン及び過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

(7) ガラクトサミン 本品 2.4 mg を水/塩酸混液 (7:5) 1.0 mL に溶かし、試料原液とする。D-グルコサミン塩酸塩 8.0 mg を水/塩酸混液 (7:5) に溶かして正確に 10 mL とした液 99 容量に、D-ガラクトサミン

塩酸塩 8.0 mg を水/塩酸混液 (7:5) に溶かして正確に 10 mL とした液 1 容量を加え、標準原液とする。試料原液及び標準原液 500 μ L ずつを共栓試験管にとり、それぞれを密栓して 100°C で 6 時間加熱する。これらの液を室温まで冷やし、100 μ L ずつをとり、減圧乾固する。それぞれの残留物にメタノール 50 μ L ずつを加え、室温で減圧乾固する。それぞれの残留物を水 10 μ L ずつに溶かし、アミノ安息香酸誘導体化試液 40 μ L ずつを加え、80°C で 1 時間加熱する。これらの液を室温まで冷やし、減圧乾固する。それぞれの残留物に、水及び酢酸エチル 200 μ L ずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。上層を除去し、それぞれの下層に酢酸エチル 200 μ L ずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。下層をそれぞれ試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L ずつにつき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液のグルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比は、標準溶液のグルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比より大きくない。

試験条件

検出器：蛍光光度計（励起波長：305 nm，蛍光波長：360 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 3 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：45°C 付近の一定温度

移動相：水/トリフルオロ酢酸混液 (1000:1) 100 mL にアセトニトリル 100 mL を加える。この液 140 mL を水/トリフルオロ酢酸混液 (1000:1) 860 mL に加える。

流量：毎分 1.0 mL

面積測定範囲：注入後 50 分間

システム適合性

検出の確認：D-マンノサミン塩酸塩 8.0 mg を水/塩酸混液 (7:5) 10 mL に溶かし、マンノサミン標準溶液とする。標準原液/マンノサミン標準溶液混液 (100:1) 500 μ L を共栓試験管にとり、密栓して 100°C で 6 時間加熱する。この液を室温まで冷やし、100 μ L をとり、減圧乾固する。残留物にメタノール 50 μ L を加え、室温で減圧乾固する。残留物を水 10 μ L に溶かし、アミノ安息香酸誘導体化試液 40 μ L を加え、80°C で 1 時間加熱する。この液を室温まで冷やし、減圧乾固する。残留物に、水及び酢酸エチル 200 μ L ずつを加え、激しく振り混ぜ、遠心分離する。上層を除去し、下層に酢酸エチル 200 μ L を加え、激しく振り混ぜ、遠心分離し、下層をシステム適合性試験用溶液とする。この液 5 μ L につき、上記の条件で試験するとき、グルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比は、0.7~2.0% である。

システムの性能：システム適合性試験用溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験するとき、グルコサミン、マンノサミン及びガラクトサミンの順に溶出し、グルコサミンとマンノサミン及びマンノサミンとガラクトサミンの分離度はそれぞれ 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、グルコサミンのピーク面積に対するガラクトサミンのピーク面積の比の相対標準偏差は 4.0 % 以下である。

医薬品各条の部 ヘパリンカルシウムの条確認試験の項及び純度試験の項 (8) の目を次のように改める。

ヘパリンカルシウム

確認試験

(1) 本品 10 mg を水 5 mL に溶かした液に 1 mol/L 塩酸試液 0.1 mL 及びトルイジンブルー O 溶液 (1 \rightarrow 20000) 5 mL を加えるとき、液は紫色~赤紫色を呈する。

(2) 本品及び理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1 mg ずつを水 1 mL に溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：202 nm）

カラム：内径 2.0 mm，長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35°C付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g 及び過塩素酸リチウム 106.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1→10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~3	90	10
3~15	90 → 0	10 → 100

流量：毎分 0.2 mL

システム適合性

システムの性能：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 1.0 mg を水 0.60 mL に溶かした液 90 μ L, 過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.10 mg を水 0.20 mL に溶かした液 30 μ L 及びデルマトン硫酸エステル 1.0 mg を水 2.0 mL に溶かした液 30 μ L を混和する。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、デルマトン硫酸エステル、ヘパリン、過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、デルマトン硫酸エステルとヘパリンの分離度は 1.0 以上、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

(3) 本品 50 mg を水 5 mL に溶かした液は、カルシウム塩の定性反応 (1.09) を呈する。

純度試験

(8) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→10000) 0.60 mL に溶かす。この液につき 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) により、プロトン共鳴周波数 400 MHz 以上の装置(1)を用いて ^1H を測定するとき、 δ 2.18 \pm 0.05 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認めないか、シグナルを認める場合には ^{13}C をデカップリングして測定するとき、そのシグナルは消失する。

試験条件

温度：25°C

スピニング：オフ

データポイント数：32,768

スペクトル範囲：DHO のシグナルを中心に \pm 6.0 ppm

パルス角：90°

繰り返しパルス待ち時間：20 秒

ダミーキャン：4 回

積算回数：ヘパリンの N-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 1000 以上得られる回数

ウインドウ関数：指数関数(Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

システムの性能：ヘパリンカルシウム 20 mg を 0.40 mL の核磁気共鳴スペクトル測定用重水に溶かした液に、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- d_4 の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→10000) 1.0 mL に溶かした液 0.20 mL を加える。この液につき、上記の条件で操作するとき、 δ 2.04 \pm 0.02 ppm にヘパリンの N-アセチル基に由来するシグナル、及び δ 2.18 \pm 0.05 ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認める。

同条純度試験(8)の項の次に次の一項を加える。

純度試験

(9) 類縁物質 本品 2.0 mg を水 0.1 mL に溶かした液 20 μ L を正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行うとき、ヘパリンのピーク以降にピークを認めない。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：202 nm)

カラム：内径 2.0 mm、長さ 7.5 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用ジエチルアミノエチル基を結合した合成高分子を充てんする。

カラム温度：35 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 A：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相 B：リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.4 g 及び過塩素酸リチウム 106.4 g を水 1000 mL に溶かし、薄めたリン酸(1 \rightarrow 10)を加えて pH3.0 に調整する。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~3	90	10
3~15	90 \rightarrow 0	10 \rightarrow 100

流量：毎分 0.2 mL

測定範囲：溶媒のピークの後からヘパリンの保持時間の 2 倍の範囲

システム適合性

検出の確認：理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 7.0 mg を水 280 μ L に溶かしてヘパリンナトリウム標準原液とする。別に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.1 mg を水 200 μ L に溶かし、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液とする。ヘパリンナトリウム標準原液 60 μ L、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 3 μ L 及び水 12 μ L を混和した液 20 μ L につき上記の条件で操作するとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピークを認める。

システムの性能：ヘパリンナトリウム標準原液 120 μ L に過硫酸化コンドロイチン硫酸標準溶液 30 μ L を混和し、システム適合性試験用溶液とする。この液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ヘパリン及び過硫酸化コンドロイチン硫酸の順に溶出し、ヘパリンと過硫酸化コンドロイチン硫酸の分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：システム適合性試験用溶液 20 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、過硫酸化コンドロイチン硫酸のピーク面積の相対標準偏差は 2.0 % 以下である。

一般試験法の部 9. 0 1 標準品の条 (1) の項過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品の目を次のように改める。

9.01 標準品

過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 確認試験, 純度試験

同条 (1) の項に次のように加える。

理化学試験用ヘパリンナトリウム標準品 確認試験, 純度試験

一般試験法の部 9. 4 1 試薬・試液の条に次のように加える。

9.41 試薬・試液

アミノ安息香酸誘導体化試液: アミノ安息香酸エチル 280 mg にメタノール 600 μ L を加え, 約 50°C に加温して溶かし, 酢酸 170 μ L, 及びボラン-ピリジン錯体 145 μ L を加える。

過塩素酸リチウム LiClO_4 含量 98%以上。

D-ガラクトサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 含量 98%以上。

D-グルコサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 含量 98%以上。

デルマトン硫酸エステル ブタ皮をアルカリ抽出後, プロテアーゼ消化し, アルコール分画法により精製したムコ多糖。セルロースアセテート膜電気泳動を行うとき, 単一バンドである。

ボラン-ピリジン錯体 $\text{C}_5\text{H}_8\text{BN}$ 含量 80%以上。

D-マンノサミン塩酸塩 $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ 含量 98%以上。

(新聞発表用)

1	販 売 名	イノセアバランス イノセアリズム イノセアA胃腸薬「散剤」 イノセアA胃腸薬 ナイスフル ハイセプト
2	一 般 名	トロキシピド アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 ロートエキス3倍散 沈降炭酸カルシウム ケイ酸マグネシウム 炭酸水素ナトリウム
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1日量3.6g(3包)中 トロキシピド 300 mg アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 6 mg ロートエキス3倍散 90 mg 沈降炭酸カルシウム 684 mg ケイ酸マグネシウム 720 mg 炭酸水素ナトリウム 960 mg
5	用 法 ・ 用 量	成人(15歳以上)1回1包 1日3回、食前又は食間(空腹時)に服用する。
6	効 能 ・ 効 果	胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃重、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、はきけ(胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき、嘔気)、嘔吐、飲み過ぎ、胃酸過多
7	備 考	本剤は胃粘膜防御因子増強成分であるトロキシピドを一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品である。 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）

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。

胃腸薬
イノセアバランス



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、副作用が起こりやすくなります）

1. 次の人は服用しないでください
15歳未満の小児
2. 本剤を服用している間は、次の医薬品を服用しないでください
胃腸鎮痛鎮痙薬
3. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください
（母乳に移行して乳児の脈が速くなることがあります。）
4. 長期連用しないでください

相談すること

1. 次の人は服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。
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
(3) 高齢者。（一般に高齢者（65歳以上）は、生理機能が衰えていることが多いので注意してください。）
(4) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
(5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(6) 次の症状のある人。
排尿困難
(7) 次の診断を受けた人。
腎臓病、心臓病、緑内障

2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください
(1) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	はきけ、腹部膨満感
その他	むくみ、動悸、倦怠感、頭重感

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック （アナフィラキシー）	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる）等があらわれる。

- (2) 2週間間服用しても症状がよくなる場合（2週間の服用で症状が改善しない場合は他の病気も考えられるので、漫然と服用しないで下さい。）
 - (3) 生理の周期や経血量の変化、異常な乳汁分泌がみられた場合
3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください
口のかわき、便秘、下痢、胸やけ

その他の注意

母乳が出にくくなる場合があります。

【効 能】

胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃重、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、はきけ
(胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき、嘔気)、嘔吐、飲み過ぎ、胃酸過多

【用法・用量】

下記の1回服用量を食前又は食間(空腹時)に服用します。

年 齢	1回服用量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1包	3回
15歳未満	服用しないでください	

〈用法・用量に関連する注意〉

定められた用法・用量を厳守してください。

【成分・分量】 3包中(1包1.2g)

成 分	分 量
トロキシピド	300 mg
炭酸水素ナトリウム	960 mg
ケイ酸マグネシウム	720 mg
沈降炭酸カルシウム	684 mg
ロートエキス3倍散C	90 mg
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	6 mg

添加物として、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、
トウモロコシデンプン、無水ケイ酸、ウイキョウ油、ケイヒ油、
チョウジ油、1-メントール、香料を含有します。

・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涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 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。)
- (4) 使用期限をすぎた製品は、服用しないでください。

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