

平成23年4月28日  
厚生労働省専用第12会議室  
午後3時から

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第二部会  
議事次第

[審議事項]

議題1 医薬品シンボニー皮下注50mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

[報告事項]

議題1 医薬品点滴静注用ホスカビル注24mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品イムラン錠50mg及びアザニン錠50mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品エサンブトール錠125mg、同錠250mg、エブトール125mg錠及び同250mg錠の製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医薬品ミオMIBG-I123注射液の製造販売承認事項一部変更承認について

議題5 医薬品リファジンカプセル150mg及びリファンピシンカプセル150mg「サンド」の製造販売承認事項一部変更承認について

議題6 医療用医薬品の再審査結果について

議題7 優先審査指定品目の審査結果について

[その他]

議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成 23 年 4 月 28 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 シンポニー皮下注50mgシリンジ (ヤンセン ファーマ(株))	製 販	承 認	<u>ゴリムマブ(遺伝子組換え)</u>	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年 (予定)	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定) 生物由来製品 (予定)
<報告品目>						
2 点滴静注用ホスカビル注24mg/mL (アストラゼネカ(株))	製 販	一 変	ホスカルネットナトリウム水和物	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	— (予定)	原体:毒薬 (済) 製剤:毒薬 (済)
3 イムラン錠50mg (グラクソ・スミスクライン(株))  アザニン錠50mg (田辺三菱製薬(株))	製 販  製 販	一 変  一 変	アザチオプリン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品  【事前評価済告知申請】	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
4 ミオ MIBG-I123 注射液 (富士フイルム RI ファーマ(株))	製 販	一 変	3-ヨードベンジルグアニジン (123I) 注射液	腫瘍シンチグラフィによる褐色細胞腫の診断の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品  【事前評価済告知申請】	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
5 エサンブトール錠125mg 同 錠250mg (サンド(株))  エプトール125mg錠 同 250mg錠 (科研製薬(株))	製 販 製 販  製 販 製 販	一 変 一 変  一 変 一 変	エタンブトール塩酸塩	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品  【事前評価済告知申請】	— (予定)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
6 リファジンカプセル150mg (第一三共(株))  リファンピシンカプセル150mg「サンド」 (サンド(株))	製 販  製 販	一 変  一 変	リファンピシン	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品  【事前評価済告知申請】	— (予定)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)

平成23年4月28日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	ストックリン錠200mg	MSD(株)	エファビレンツ	HIV-1感染症	残余(平成21年 9月9日まで)	平成21年3月12日
	ストックリン錠600mg					平成20年4月3日
2	インビラーゼカプセル200mg	中外製薬(株)	サキナビルメシル酸塩	HIV感染症	10年	平成9年9月5日
	インビラーゼ錠500mg					残余(平成19年 9月4日まで)
3	ビラセプト錠250mg	日本たばこ産業(株)	ネルフィナビルメシル酸塩	HIV感染症	10年	平成10年3月6日
4	ベリナートP静注用500	CSLベーリング(株)	乾燥濃縮人C1-インアクチ ベーター	遺伝性血管神経性浮腫の急性発作	10年	平成2年6月29日

平成23年4月28日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

- ①グリベック錠（一般名：イマチニブメシル酸塩）  
予定される適応：好酸球増多症候群及び慢性好酸球性白血病
- ②サンドスタチンLAR筋注用（一般名：オクトレオチド酢酸塩）  
予定される適応：消化管神経内分泌腫瘍
- ③パラプラチン注射液（一般名：カルボプラチン）  
予定される適応：乳癌
- ④ハーセプチン注射用（一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え））  
予定される適応：乳癌の術前療法
- ⑤ハーセプチン注射用（一般名：トラスツズマブ（遺伝子組換え））  
予定される適応：乳癌の3週間1回投与法の追加
- ⑥ジフルカンカプセルなど（一般名：フルコナゾール）  
予定される適応：小児適応
- ⑦ジフルカンカプセルなど（一般名：フルコナゾール）  
予定される適応：造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(報道発表用)

1	販売名	点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL
2	一般名	ホスカルネットナトリウム水和物
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・分量	1 バイアル (250mL) 中にホスカルネットナトリウム水和物として 6000mg 含有する注射剤
5	用法・用量	<p>○<u>後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症</u></p> <p>1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。</p> <p>2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。 維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。</p> <p>○<u>造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症</u></p> <p>1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。</p> <p>2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。 維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。</p> <p>なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。</p> <p>&lt;投与方法及び希釈調製法&gt; 本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる (12mg/mL) こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。 また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。</p> <p>&lt;用量の調節&gt; 本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。</p> <p>(下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>○<u>後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎</u></p> <p>○<u>造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症</u></p> <p>(下線部追加)</p>

\*\*2011年4月添付文書案  
\*2009年6月改訂

抗ウイルス化学療法剤

\* 毒薬、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

点滴静注用

# ホスカビル®注 24mg/mL

ホスカルネットナトリウム水和物注射剤

## Foscavir® Infusion Solution 24mg/mL

日本標準商品分類番号  
87625

承認番号	21700AMX00130
薬価収載	2006年6月
販売開始	1997年4月
再審査結果	2010年10月
効能追加	2011年5月
国際誕生	1989年3月

貯 法：室温保存  
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）  
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

## 【警告】

1. 本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。
2. 本剤は、電解質異常に伴う発作を誘発することがあるので、定期的に血清電解質を測定するなど、観察を十分にを行い、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. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. クレアチニンクリアランス値が、0.4mL/分/kg未満の患者〔腎障害を増悪させることがある。〕
3. イセチオン酸ベンタミジンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

## 【組成・性状】

## 1. 組成

販売名	点滴静注用ホスカビル注24mg/mL
成分・含量（1mL中）	ホスカルネットナトリウム水和物24mg（2.4%）
添加物	pH調整剤（適量）

## 2. 性状

販売名	点滴静注用ホスカビル注24mg/mL
容器	250mL入りバイアル
剤形	注射剤
色・形状	無色澄明の水溶液
pH	7.2～7.6
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1

## 【効能・効果】

○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎

\*\* ○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、先天性もしくは新生児サイトメガロウイルス感染症を効能・効果とはしていない。
- \*\* 2. 本剤は、サイトメガロウイルス感染が確認された患者において、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。
- \*\* 3. 本剤は、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与すること。
4. 本剤をサイトメガロウイルス非感染者に感染予防の目的で使用しないこと。

## 【用法・用量】

\*\* ○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。
2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。  
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

\*\* ○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。
2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。  
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分にを行い、利尿を確保すること。

## ＜投与方法及び希釈調製法＞

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる（12mg/mL）こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

## ＜用量の調節＞

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- \*\* 1. サイトメガロウイルス血症に対して本剤を投与する場合には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察を行うこと。なお、感染症状が出現した場合には、速やかにサイトメガロウイルス感染症に対する本剤投与量への変更等、適切な処置を行うこと。
- \*\* 2. 本剤の投与により重度の腎障害を起こすことがあるので、本剤投与中は、血清クレアチニン値を初期療法期には少なくとも隔日に、維持療法期では週に一度は測定し、腎機能に応じて投与量を調節すること（最終頁の「参考：腎機能に応じた1回投与量調節ガイド」参照）。  
なお、本剤投与中にクレアチニンクリアランス値が0.4mL/分/kg以下になった場合には休薬し、腎機能が回復するまで投与しないこと。
3. 本剤の腎障害を軽減するため、本剤初回投与前及び毎回の点滴静注時には適切な水分補給を行うこと（通常、本剤初回投与前及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて生理食塩液0.5～1L/回、最大2.5L/日までを点滴静注する）。
4. 利尿薬を併用する場合にはチアジド系利尿薬を用いる。
5. 本剤は点滴静注によるのみ投与すること（局所投与等、他の投与方法では使用しないこと）。

## 【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) 腎障害のある患者〔腎障害を増悪させることがある。〕
  - (2) 低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常のある患者〔本剤のキレート作用によりカルシウム及びマグネシウムの血清中濃度の低下をさらに増強することがある。また、血清中カリウム濃度をさらに低下させることがある。〕
  - (3) 中枢神経系・心機能に異常のある患者〔本剤による電解質異常により症状を悪化させることがあるので、慎重に観察を行い、血清電解質の補正など適切な処置を行うこと。〕
2. 重要な基本的注意
  - \*\* (1) 本剤の後天性免疫不全（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
    - 1) 国内で実施された臨床試験の科学的なデータは少ないこと。
    - 2) 本剤は後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の根治療法薬ではないことから、症状が進行・再発する可能性があるため、定期的に眼科学的検

査を受ける必要があること。

- 3) 腎障害、電解質異常に伴う発作があらわれ重篤な転帰をとることがあるので、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ、知覚異常等の症状があらわれた場合には、直ちに担当医に報告すること。

\*\* (2) 後天性免疫不全(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対しては、本剤の投与により重篤な副作用が報告されていること及び本剤ではサイトメガロウイルス網膜炎を完治できないことを念頭におき、患者の精神面も含めて治療の要否を慎重に考えること。

(3) 本剤は体内の2価陽イオンとキレートを形成し、血清中のカルシウム、マグネシウム濃度の低下を来すとの報告がある。また、血清中カリウム濃度の低下を来すことが報告されているので、本剤投与中は、定期的に血清電解質の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(4) ショック等の重篤な過敏反応の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。また、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 泌尿・生殖器に局所刺激性による刺激感、潰瘍があらわれることがあるので、排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イセチオン酸ベンタミジン ペンパックス	腎障害の増強、低カルシウム血症が起こることがある。なお、海外で本剤とイセチオン酸ベンタミジン(静注)との併用により、重篤な低カルシウム血症が発現し死亡した症例が報告されている。	相加的に副作用(腎障害、低カルシウム血症)が増強する。

(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
血清カルシウム濃度に影響を及ぼす薬剤 ループ利尿薬等 フロゼミド等	低カルシウム血症が起こることがある。	本剤のキレート作用により、低カルシウム血症を呈しやすくなる。
** 腎毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム バンコマイシン塩酸塩 アムホテリシンB シクロスポリン タクロリムス水和物 メトトレキサート シスプラチン 等	腎障害を増強することがある。	相加的に副作用(腎障害)が増強する。

4. 副作用

\*\* 米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する比較臨床試験総症例188例中152例(80.9%)に何らかの副作用が認められた。主な症状は嘔気(30.9%、58件)、貧血(28.7%、54件)、血清クレアチニン上昇(18.6%、35件)、嘔吐(17.0%、32件)、低マグネシウム血症(14.4%、27件)、低カリウム血症(13.8%、26件)、知覚異常(12.2%、23件)、低カルシウム血症(11.7%、22件)、頭痛(11.2%、21件)、発熱(10.6%、20件)であった。  
造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及び感染症については、副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

(1) 重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) ショック 本剤の投与中に、発熱・悪寒、発疹等を初発症状とし、軟便、顔面蒼白、チアノーゼ、呼吸困難等のショック様症状を発現した症例が報告されている。
- 2) 急性腎不全(1~10%) (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 3) 心不全(1%未満)、心停止(1%未満)、血栓性静脈炎(1~10%)
- 4) 瘰癧発作(1~10%) (「警告」の項参照)、テタニー(1%未満)

- 5) 呼吸抑制(1%未満)
- 6) 麻痺性イレウス(1%未満)
- 7) 失語症(1%未満)、痴呆(1%未満)
- 8) 横紋筋融解症(頻度不明)
- 9) 敗血症(1~10%)

(2) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
血液	貧血、血中ヘモグロビン減少、顆粒球減少	白血球減少、血小板減少	血栓症	白血球増多
循環器		高血圧、心電図異常、心悸亢進、浮腫、潮紅	徐脈、期外収縮、低血圧	心室性不整脈、QT間隔の延長
呼吸器			呼吸困難、喉頭炎	
過敏症		発疹、そう痒		
皮膚		皮膚潰瘍形成	皮膚障害、多汗	
腎臓	クレアチニンクリアランス低下、血清クレアチニン上昇等の腎機能異常	尿毒症、排尿困難、尿道障害、多尿	蛋白尿、中毒性ネフロパシー、腎尿管障害、夜間頻尿、抗利尿ホルモン異常	腎臓痛、尿崩症
代謝異常		アシドーシス、AI-P上昇	血液量過多、LDH上昇、体重減少、アミラーゼ上昇、CK(CPK)上昇	
電解質異常 <sup>注1)</sup>	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症	低リン酸血症、高リン酸血症、低ナトリウム血症	高カルシウム血症	
消化器	悪心・嘔吐	下痢、食欲不振、腹痛、便秘、消化不良、味覚倒錯	腸炎、膝炎、鼓腸放屁、口渇、口内乾燥	
精神神経系 <sup>注2)</sup>	知覚異常、頭痛	めまい・眩暈、不随意筋収縮、無力症、錯乱、知覚減退、神経障害、抑うつ、不安、疲労、倦怠感、精神病、神経過敏、興奮、攻撃性、振戦、運動失調	緊張亢進、ジスキネジア、末梢神経障害、反射亢進、昏迷、協調異常、傾眠、健忘	
泌尿・生殖器 <sup>注3)</sup>				局所刺激性による生殖器の刺激、陰茎潰瘍、外陰腫瘍
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、A/G比異常		
筋肉				ミオパシー、筋炎、筋脱力、筋肉痛
注射部位		注射部位の疼痛	注射部位の炎症	
その他	発熱	悪寒、感染症	視覚異常、疼痛、網膜剥離、複視、耳鳴、耳痛	

\*\* 表中の頻度は米国で実施された後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対する比較臨床試験成績に基づき、

注1) 定期的に血清電解質を測定するなど観察を十分に行い、口周囲のヒリヒリ感、四肢のしびれ感、知覚異常等の発現又は電解質異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注2) 特に中枢神経系疾患の既往歴のある患者には注意すること。

注3) 排尿後は洗浄・清拭等により衛生状態に注意すること。

5. 高齢者への投与  
高齢者では、腎機能が低下している場合が多いので、腎機能に注意し、慎重に投与量を設定すること。
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、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。〔動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。〕  
(2) 授乳婦：本剤を投与中の婦人には授乳を避けさせること。〔授乳中のラット（75mg/kg投与）の乳汁中薬物濃度が母体血中濃度の3倍に達したとの報告がある。〕
7. 小児等への投与  
(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。  
(2) 動物実験で、本剤の歯あるいは骨への沈着は、成熟動物より幼若・成長期の動物に多いことが報告されており、ヒトでも同様の作用が予想されるので、小児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。
8. 過量投与  
\*\* 概要：本剤の過量投与が、米国における188例の後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎を対象とした臨床試験において10例報告されている。1例は大発作、昏睡を起こし、呼吸停止、心停止により死亡した症例で、他の9例はそれぞれ推奨用量の1.14～8倍（平均4倍）の投与を受け、3例に痙攣発作、3例に腎不全、4例に四肢や口周囲知覚異常、5例でカルシウム及びリン酸塩等の電解質異常が発現した。  
処置：本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。血液透析あるいは水分補給が考えられるが、有効性についての評価は行われていない。腎障害及び電解質異常に対する対症療法を行うこと。
9. 適用上の注意  
(1) 投与時：急速静脈内投与しないこと（「用法・用量」の項参照）。  
(2) 配合変化：本剤は配合変化を起こすことが知られているので、希釈液には生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。また、同一カテーテルを通じて、他剤や補液を同時に投与しないこと。  
(3) 開封後：本剤は保存剤が添加されていないので、開封後は24時間以内に使用すること。
10. その他の注意  
変異原性試験：CHO細胞を用いた染色体異常試験、マウス培養細胞を用いた形質転換試験及びマウスを用いた小核試験で変異原性が認められた。

#### 【薬物動態】

##### 参考（海外データ）

1. 血漿中動態<sup>1),2)</sup>  
サイトメガロウイルス網膜炎の後天性免疫不全症候群患者に本剤を60mg/kg（1時間注入、1日3回、3週間）又は90mg/kg（2時間注入、1日2回、2週間）の用量で反復静脈内注入したときの血漿中ホスカルネット濃度は、注入終了時に約600 $\mu$ mol/Lの最高濃度を示し、その後約3時間の半減期で血漿中より消失し、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。
2. 半減期<sup>3)</sup>  
本剤を後天性免疫不全症候群患者（n=6）の静脈内に3日間持続注入後の血漿中ホスカルネット濃度の半減期は、0.45 $\pm$ 0.32時間（ $\alpha$ 相）、3.3 $\pm$ 1.3時間（ $\beta$ 相）であった。血漿中ホスカルネットの半減期は、腎障害の重症度に比例して長くなり、24時間のクレアチンクリアランス値が44～90mL/分の患者における半減期は2～8時間と報告されている。
3. 分布容積<sup>1),2),3)</sup>  
定常状態における平均分布容積は0.3～0.6L/kgの範囲であった。
4. 血漿蛋白結合率  
*in vitro*試験では、血漿中ホスカルネット濃度1～1000 $\mu$ mol/Lで14～17%が血漿蛋白と結合する。
5. 脳脊髄液への移行<sup>4)</sup>  
後天性免疫不全症候群患者に本剤を56～213mg/kgの用量で静脈内注入時の脳脊髄液中のホスカルネット濃度は、ほぼ50～250 $\mu$ mol/Lで、この濃度は血漿中濃度の10～70%に相当した。
6. クリアランス<sup>5),6)</sup>  
本剤を後天性免疫不全症候群患者に反復静脈内注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は130 $\pm$ 44（n=12）及び178 $\pm$ 48mL/分（n=10）で、連続注入したときの血漿クリアランス（2臨床試験）は152 $\pm$ 59（n=12）及び214 $\pm$ 25mL/分（n=5）であった。

腎機能が正常な患者の静脈内に本剤を連続注入したとき、注入終了後12時間以内に投与量の79～92%が未変化体として尿中に排泄され、尿中排泄データより腎からの排泄機構には糸球体濾過と尿細管分泌の関与が示唆された。血漿からのホスカルネットのクリアランスは、患者のクレアチンクリアランスに比例していたので、患者の腎機能（クレアチンクリアランス）に応じて、投与量を個別に調整することが必要である（「参考：用量調節ガイド」参照）。

7. 薬物暴露と腎機能低下との関連  
本剤で初期療法を受けている患者データの解析から、ホスカルネットに対する累積暴露（血漿中ホスカルネット濃度-時間曲線下面積）と投与終了時における腎機能（血清クレアチニン）低下との関連性が示唆されている。
8. 薬物動態学的な相互作用<sup>7),8)</sup>  
ジドブジン及びガンシクロビルとの併用による薬物動態学的相互作用の可能性は少ないことが報告されている。

#### 【臨床成績】

1. 臨床効果  
(1) 国内症例  
後天性免疫不全症候群患者（先天性免疫不全症候群患者1例を含む）におけるサイトメガロウイルス網膜炎に対し、初期療法期では11眼中8眼（9例）に有効（眼底所見改善度「不変」以上）であり、このうち「著明改善」（網膜炎スコアの減少率76%以上）は6眼であった。また、維持療法期では4眼中4眼（3例）に有効であった。継続観察期に移行した2例で、再燃・再発はみられなかった<sup>9)</sup>。  
(2) 外国症例  
後天性免疫不全症候群患者に発症したサイトメガロウイルス網膜炎に対する有効率は、初期療法期：87%（82/94例）、維持療法期：89%（40/45例）であった。
2. 標準的投与量  
体重別の標準的投与量は次表のとおりである。  
<標準的投与量>  
FOS：ホスカルネットナトリウム水和物（原薬）、FCV：点滴静注用ホスカルビル注24mg/mL（製剤）

体重	初期投与量				維持投与量		
	1回投与量 FOS（原薬）	1回投与量 FCV（製剤）	投与時間	投与間隔	1回投与量 FOS（原薬）	1回投与量 FCV（製剤）	投与時間
40kg	2,400mg 3,600mg	100mL 150mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	3,600～ 4,800mg	150～ 200mL	2時間以上
50kg	3,000mg 4,500mg	125mL 187.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	4,500～ 6,000mg	187.5～ 250mL	2時間以上
60kg	3,600mg 5,400mg	150mL 225mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	5,400～ 7,200mg	225～ 300mL	2時間以上
70kg	4,200mg 6,300mg	175mL 262.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	6,300～ 8,400mg	262.5～ 350mL	2時間以上
80kg	4,800mg 7,200mg	200mL 300mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	7,200～ 9,600mg	300～ 400mL	2時間以上
90kg	5,400mg 8,100mg	225mL 337.5mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	8,100～ 10,800mg	337.5～ 450mL	2時間以上
100kg	6,000mg 9,000mg	250mL 375mL	1時間以上 2時間以上	8時間毎 12時間毎	9,000～ 12,000mg	375～ 500mL	2時間以上

3. 安全性参考情報（海外）  
(1) 米国で実施された比較臨床試験  
1) 有害事象として貧血が33%報告されている。通常、輸血により対処が可能で、本剤の投与を中止した症例は1%未満（1/188）であった。また、顆粒球減少が17%報告されているが、投与を中止した症例は1%（2/188）で好中球減少によるものであった。  
2) 本剤とジドブジンの併用投与において、耐容性は良好であったが、貧血に対する相加効果が認められることがあった。しかし、併用投与による骨髄抑制の増強は認められなかった。  
(2) 水分補給による腎障害の軽減  
1) 多施設共同臨床試験において、本剤初回投与前に0.75L及びその後本剤を点滴静注する毎にあわせて0.5～0.75L/回の生理食塩液を点滴静注したところ、腎障害が軽減できたことが報告されている。  
2) 本剤投与時に水分補給を行わなかった症例をレトロスペクティブに、1.5～2.5L/日の水分補給を行った症例をプロスペクティブに調査したところ、前者では腎障害（投与前値に比して25%以上の血清クレアチニン上昇）が66%に発現したのに対し、後者では13%と有意に少なく、充分な水分補給により



本剤による腎障害を軽減または予防できることが示唆された。

International Congress on AIDS, Vancouver, Canada July 7~12, 1996

### 【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用<sup>10),11)</sup>  
ホスカルネットナトリウムは、サイトメガロウイルスの各種分離株の *in vitro* での増殖を300~400 $\mu$ mol/Lで完全に抑制した。また、*in vivo* においてホスカルネットナトリウムはサイトメガロウイルス感染マウスの死亡率を減少させた。
2. 作用機序  
ホスカルネットナトリウムは、DNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用して、DNAポリメラーゼ活性を抑制し<sup>12)</sup>、サイトメガロウイルスの増殖を抑制する。
3. 耐性<sup>13)</sup>  
野生型サイトメガロウイルスをホスカルネットナトリウム添加培地で継代培養することにより、ウイルスDNAポリメラーゼ遺伝子の突然変異に基づくホスカルネット耐性サイトメガロウイルス株が分離されている。したがって、ホスカルネットナトリウムに対する臨床応答が認められない場合には、耐性変異株の出現する可能性があるため、臨床分離株のホスカルネットナトリウムに対する感受性試験を行うことが望ましい。  
なお、サイトメガロウイルス網膜炎を発症した後天性免疫不全症候群患者でなされた薬剤耐性の検討において、ホスカルネットナトリウムに対する耐性株は分離されなかったとの報告がある。また、ガンシクロビル耐性サイトメガロウイルス株がホスカルネットナトリウムに対して感受性を示したとの報告もあり、これまでの報告ではホスカルネットナトリウムがヒトで薬剤耐性及び交叉耐性を生じにくいことが示されている。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスカルネットナトリウム水和物

(Foscarnet Sodium Hydrate) (JAN)

化学名：Trisodium phosphonoformate hexahydrate

構造式：
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{NaO}-\text{P}-\text{CO}_2\text{Na} \cdot 6\text{H}_2\text{O} \\ | \\ \text{ONa} \end{array}$$

分子式：CN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>P·6H<sub>2</sub>O

分子量：300.04

性状：ホスカルネットナトリウム水和物は、白色の結晶性の粉末である。  
水にやや溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

### 【取扱い上の注意】

1. 貯法：室温保存  
8℃以下では結晶が析出することがあるので、このような場合には微温湯で加温すること。
2. 注意：誤って薬液が皮膚や目に触れた場合は、局所刺激及び灼熱感が生じることがある。このような場合には、流水で洗浄すること。
3. 配合禁忌：本剤の希釈液には生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

### 【包装】

点滴静注用ホスカルビル注24mg/mL：250mL(バイアル)

### 【主要文献】

- 1) Taburet, A.M., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 36, 1821, 1992
- 2) Castelli, F., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 397, 1997
- 3) Sjövall, J., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 44, 65, 1988
- 4) Raffi, F., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 37, 1777, 1993
- 5) Sjövall, J., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 33, 1023, 1989
- 6) Aweeka, F.T., et al.: J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol., 20, 350, 1999
- 7) Aweeka, F.T., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 36, 1773, 1992
- 8) Aweeka, F.T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 57, 403, 1995
- 9) 木村 哲 他：化学療法の領域, 18(10), 77, 2002
- 10) Wahren, B., et al.: Intervirology, 14, 7, 1980
- 11) Kern, E.R., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 14, 817, 1978
- 12) Derse, D., et al.: J. Biol. Chem., 257, 10251, 1982
- 13) Drew, W.L., et al.: Abstract Th. B. 306 Presented at the XI

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

\*\* <参考:腎機能に応じた1回投与量調節ガイド>

○後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

<初期療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量180mg/kg/日	
	点滴時間1時間以上	点滴時間2時間以上
	1日3回(8時間毎) 1回投与量(mg/kg)	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)
>1.4	60	90
1.4 $\geq$ >1	45	70
1 $\geq$ >0.8	35	50
	1日2回(12時間毎) 1回投与量(mg/kg)	1日1回(24時間毎) 1回投与量(mg/kg)
0.8 $\geq$ >0.6	40	80
0.6 $\geq$ >0.5	30	60
0.5 $\geq$ $\geq$ 0.4	25	50
0.4>	投与しないこと	

<維持療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量90mg/kg/日	通常投与量120mg/kg/日
	点滴時間2時間以上	
	1日1回(24時間毎)1回投与量(mg/kg)	
>1.4	90	120
1.4 $\geq$ >1	70	90
1 $\geq$ >0.8	50	65
	2日に1回(48時間毎)1回投与量(mg/kg)	
0.8 $\geq$ >0.6	80	105
0.6 $\geq$ >0.5	60	80
0.5 $\geq$ $\geq$ 0.4	50	65
0.4>	投与しないこと	

○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

<初期療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量120mg/kg/日
	点滴時間1時間以上
	1日2回(12時間毎)1回投与量(mg/kg)
>1.4	60
1.4 $\geq$ >1	45
1 $\geq$ >0.8	35
0.8 $\geq$ >0.6	25
0.6 $\geq$ >0.5	20
0.5 $\geq$ $\geq$ 0.4	15
0.4>	投与しないこと

<維持療法>

クレアチニン クリアランス (mL/分/kg)	通常投与量90mg/kg/日	通常投与量120mg/kg/日
	点滴時間2時間以上	
	1日1回(24時間毎)1回投与量(mg/kg)	
>1.4	90	120
1.4 $\geq$ >1	70	90
1 $\geq$ >0.8	50	65
	2日に1回(48時間毎)1回投与量(mg/kg)	
0.8 $\geq$ >0.6	80	105
0.6 $\geq$ >0.5	60	80
0.5 $\geq$ $\geq$ 0.4	50	65
0.4>	投与しないこと	

本用量調節ガイドを使用するには、クレアチニンクリアランス実測値(mL/分)を体重(kg)で除すか、血清クレアチニン値(mg/100mL)を用いて下記の計算式により、推定クレアチニンクリアランス値を求める。ただし、あくまでも推定値であるので、重症の腎障害症例においては必ずクレアチニンクリアランスを測定すること。

[クレアチニンクリアランス計算式]

$$\begin{aligned} \text{(男性) クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} &= \frac{(140 - \text{年齢})}{(72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100mL]})} \\ \text{(女性) クレアチニンクリアランス (mL/分/kg)} &= \frac{(140 - \text{年齢}) \times 0.85}{(72 \times \text{血清クレアチニン [mg/100mL]})} \end{aligned}$$

®: アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 1997

AstraZeneca 

製造販売元  
アストラゼネカ株式会社  
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

(新聞発表用)

1	販売名	①イムラン錠 50mg ②アザニン錠 50mg
2	一般名	アザチオプリン
3	申請者名	①グラクソ・スミスクライン株式会社 ②田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	1錠中に日局アザチオプリン 50mg を含有する錠剤
5	用法・用量	<p>1.移植の場合 通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。</p> <p>(1)腎移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 0.5~1mg/kg 相当量</p> <p>(2)肝、心及び肺移植の場合 初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量 維持量としてアザチオプリン 1~2mg/kg 相当量</p> <p>2.ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合 通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1~2mg/kg 相当量 (通常、成人には 50~100mg) を経口投与する。</p> <p>3.全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合 通常、成人及び小児には、1日量として 1~2mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが 1日量として 3mg/kg を超えないこと。</p> <p>(下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>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</p> <p>2.ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持</p> <p>3.治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患</p> <p>(下線部追加)</p>

日本標準商品分類番号
873999

規制区分：  
 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  
 日本薬局方  
**アザチオプリン錠**  
**イムラン®錠 50mg**  
 Imuran®Tablets50mg

貯 法：遮光した気密容器、室温保存  
 使用期限：包装に表示

承認番号	21900AMX01133
薬価収載	1970年8月
販売開始	1969年10月
効能追加	2006年6月

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

**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと）  
 (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
 (2)白血球数 3000/mm<sup>3</sup> 以下の患者〔白血球数が更に減少することがある。〕  
 (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]



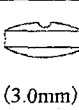
**【組成・性状】**

**1. 組成**

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

**2. 性状**

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

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

**【効能・効果】**

- 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
 腎移植、肝移植、心移植、肺移植
- ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持
- 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患  
 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

**効能・効果に関連する使用上の注意**

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

**【用法・用量】**

- 移植の場合  
 通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。  
 (1)腎移植の場合  
 初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量  
 維持量としてアザチオプリン 0.5~1mg/kg 相当量  
 (2)肝、心及び肺移植の場合  
 初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量  
 維持量としてアザチオプリン 1~2mg/kg 相当量
- ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合  
 通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン 1~2mg/kg 相当量（通常、成人には 50~100mg）を経口投与する。
- 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合  
 通常、成人及び小児には、1日量として 1~2mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として 3mg/kg を超えないこと。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

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

**【使用上の注意】**

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

**2. 重要な基本的注意**

- (1)骨髄機能抑制、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1~2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (2)感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3)本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
  - 1)本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
  - 2)水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
  - 3)水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるため留意すること。
- (4)小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (5)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。
- (6)本剤投与中の患者において、リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。また、動物

実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている<sup>1)~3)</sup>ので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。

- (7)他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある<sup>4),5)</sup>。
- (8)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

**3. 相互作用**

**併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥BCG等	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。

**併用注意（併用に注意すること）**

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルフ アピリジン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) を阻害するとの報告がある (in vitro) <sup>9)</sup> (「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照)。

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用

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

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

② ショック様症状（悪寒、戦慄、血圧低下等）<sup>7)</sup>

③ 肝機能障害、黄疸

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

##### 2) 感染症

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

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

##### 4) 重度の下痢

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 5) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

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

##### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	発疹 <sup>注1)</sup> 、血管炎 <sup>注1)</sup>
腎臓	腎機能障害 <sup>注1)</sup>
膵臓	膵炎
消化器	食欲不振 <sup>注2)</sup> 、悪心・嘔吐 <sup>注2)</sup> 、下痢
循環器	心悸亢進

	頻度不明
全身症状	全身倦怠感 <sup>注1)</sup> 、筋痛 <sup>注1)</sup> 、関節痛 <sup>注1)</sup> 、発熱 <sup>注1)</sup> 、悪寒 <sup>注1)</sup>
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい <sup>注1)</sup>

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

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

##### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

##### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている<sup>1)</sup>。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]

##### 7. 小児等への投与

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

##### 8. 適用上の注意

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

##### 9. 過量投与

徴候・症状：本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。

また、本剤7.5gを服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。

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

##### 10. その他の注意

(1) 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット<sup>9)</sup>、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット<sup>9)</sup>）が発生したとの報告がある。

(2) 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある<sup>10)</sup>。免疫抑制剤による治療を受けた患

者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UV カット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること<sup>4)</sup>。

- (3)肝中心静脈閉塞(症)、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある<sup>11),12)</sup>。
- (4)チオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)が遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。
- (5)TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤(アミノサリチル酸誘導体等)と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある(「相互作用」の項参照)。
- (6)本剤の活性代謝物である6-メルカプトプリンと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。
- (7)副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

## 【薬物動態】<sup>注1)</sup>

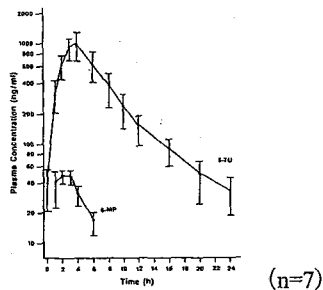
### 1. 吸収

白血病患者に経口投与された<sup>35</sup>S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される<sup>13)</sup>注2)。

7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3~2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-メルカプトプリン(6-MP)及び6-チオ尿酸(6-TU)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった<sup>14)</sup>。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	-
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)



### 2. 代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)によって代謝された後、尿中に排泄される。<sup>35</sup>S標識アザチオプリン(100mg)を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-チオ尿酸及び無機硫酸塩として排泄された<sup>13)</sup>注2)。

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によってチオイノシン酸に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)あるいはメチルチオイノシン酸(meTIMP)に変換される<sup>15)</sup>。

6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球

中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた( $r=-0.785$ ,  $p<0.01$ )<sup>16)</sup>。

注1) 外国人における成績である。

注2) イムラン錠は白血病の適応は有していない。

## 【臨床成績】

### 1. 腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より<sup>17)</sup>

#### (1)生体腎移植(3,508例)

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

#### (2)死体腎移植(1,588例)

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

### 2. 肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績<sup>18)</sup>注1)

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

### 3. 心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績<sup>19)</sup>注1)

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

### 4. 肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン(2mg/kg)とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生着率82%、2年生着率81%の成績であった。<sup>20)</sup>注1)注2)

### 5. クローン病

公表論文の成績より<sup>21)</sup>注1)

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

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

## 6. 潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より<sup>22)</sup>注1)

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

注1) 外国人における成績である。

注2) 注射剤を用いた成績である。

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-メルカプトプリン (6-MP) に変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である<sup>23)</sup>。

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) にアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びプレドニゾロン (1mg/kg) の併用投与群はシクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった<sup>24)</sup>。

イス同種肺移植モデルにアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びシクロスポリン (17mg/kg/日) をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した<sup>25)</sup>。

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (100mg/kg/日の腹腔内投与) は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した<sup>26)</sup>。

ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (1mg/kg/日の腹腔内投与) は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した<sup>27)</sup>。

### 2. 作用機序<sup>15), 23)</sup>

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

## 【有効成分に関する理化学的知見】

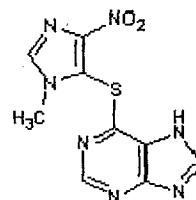
一般名：アザチオプリン (Azathioprine)

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

分子式： $C_9H_7N_7O_2S$

分子量：277.26

構造式：



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

融点：約240℃ (分解)

## 【包装】

イムラン錠 50 mg : 100錠 (10錠×10) PTP

## 【主要文献】

- 1) Tuchmann-Duplessis, H., et al. : Compt. Rend. Soc. Biol., 158, 1984-1990 (1964)
- 2) Rosenkrantz, J.G., et al. : Am. J. Obstet. Gynecol., 97, 387-394 (1967)
- 3) 藤井 建男 ほか : 応用薬理, 2, 401-410 (1968)
- 4) Penn, I. : Drug Safety, 23(2), 101-113 (2000)
- 5) Euvrard S, et al. : N Engl J Med, 348, 1681-1691 (2003)
- 6) Szumlanski, C.L., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 39, 456-459 (1995)
- 7) Keystone, E.C., et al. : Arthritis Rheum., 24, 1453-1454 (1981)
- 8) Schusziarra, V., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 14, 298-302 (1976)
- 9) Cohen, S.M., et al. : Cancer Res., 43, 2768-2771 (1983)
- 10) Dalton, A., et al. : Cancer Genet. Cytogenet., 45, 93-99 (1990)
- 11) Gane, E. et al. : Hepatology, 20, 88-94 (1994)
- 12) Gerlag, P.G.G., et al. : Transplant. Proc., 19, 3699-3703 (1987)
- 13) Elion, G.B. : Proc. R. Soc. Med., 65, 257-260 (1972)
- 14) Chan, G.L., et al. : J. Clin. Pharmacol., 30, 358-363 (1990)
- 15) Bergan, S. : BioDrugs, 8, 446-456 (1997)
- 16) Schütz, E., et al. : Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 34, 199-205 (1996)
- 17) 日本移植学会 : 移植, 30, 428-449 (1994)
- 18) van Hoek, B., et al. : Transplant. Proc., 23, 1403-1405 (1991)
- 19) Casale, A.S., et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 98, 951-955 (1989)
- 20) Cooper, J.D., et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 107, 460-471 (1994)
- 21) Ewe K, et al. : Gastroenterology, 105, 367-371 (1993)
- 22) Sood A, et al. : J Gastroenterol, 37, 270-274 (2002)
- 23) Elion, G.B. : Fed. Proc., 26, 898-903 (1967)
- 24) Borleffs, J.C.C., et al. : Transplantation, 32, 161-162 (1981)
- 25) Veith, F.J., et al. : Transplantation, 32, 474-481 (1981)
- 26) Norris A.A. et al. : Agents Actions, 12, 239-242 (1982)
- 27) Murthy S.N.S. et al. : Agents Actions, 34, 244-246 (1991)



**【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)

ユーシービージャパン株式会社 くすり相談室  
〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 2 番地  
TEL : 03-5283-1805

**製造販売元（輸入）**

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>

**プロモーション提携**

ユーシービージャパン株式会社  
東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 2 番地

® : 登録商標

201●年改訂 (第●版)

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

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------


承認番号	21800AMX10001
薬価収載	1978年4月
販売開始	1978年8月
効能追加	201●年●月

免疫抑制剤  
 日本薬局方  
**アザチオプリン錠**  
**アザニン<sup>®</sup>錠 50mg**  
**AZANIN<sup>®</sup> Tablets 50mg**

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

**【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)**  
 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
 2) 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 以下の患者〔白血球数が更に減少することがある。〕  
 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〕

**【組成・性状】**

販売名	アザニン錠 50mg
成分・含量 (1錠中)	日局 アザチオプリン 50mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、デキストリン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物
剤形	素錠 (割線入)
色調	淡黄色
外形	
サイズ (mm)	直径：8.0 厚さ：3.0
重さ (g)	0.16
識別コード	TA101

**【効能・効果】**  
 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制  
 腎移植、肝移植、心移植、肺移植  
 2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持  
 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患  
 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**  
 (1) 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。  
 (2) 本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、

本剤をステロイド依存性のクローン病における緩解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。  
 (3) 本剤を治療抵抗性リウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。

**【用法・用量】**  
 1. 移植の場合  
 通常、成人及び小児において、下記量を 1 日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。  
 (1) 腎移植の場合  
 初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量  
 維持量としてアザチオプリン 0.5~1mg/kg 相当量  
 (2) 肝、心及び肺移植の場合  
 初期量としてアザチオプリン 2~3mg/kg 相当量  
 維持量としてアザチオプリン 1~2mg/kg 相当量  
 2. ステロイド依存性のクローン病の緩解導入及び緩解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の緩解維持の場合  
 通常、成人及び小児には、1 日量としてアザチオプリン 1~2mg/kg 相当量 (通常、成人には 50~100mg) を経口投与する。  
 3. 全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合  
 通常、成人及び小児には、1 日量として 1~2mg/kg 相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが 1 日量として 3mg/kg を超えないこと。

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

**【使用上の注意】**  
 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)  
 (1) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能を更に抑制するおそれがある。〕

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

## 2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、肝機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査（血液検査、肝機能、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなるおそれがあることがあるので、投与は慎重に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 2) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 3) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
  - ① 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。
  - ② 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。
  - ③ 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるため留意すること。
- 4) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺及び生殖能に対する影響を考慮すること。
- 6) 本剤投与中の患者において、リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている<sup>1-3)</sup>ので、本剤投与中の患者には男女共に避妊を行わせること。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 7) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある。<sup>4)</sup>
- 8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマ

ーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

## 3. 相互作用

### 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1/3～1/4に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-メルカプトプリンに血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には、凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。
不活化ワクチン（B型肝炎ワクチン、インフルエンザワクチン等）	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤（カプトプリル、ペニシラミン等）	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
アミノサリチル酸誘導体（メサラジン、サラゾスルファピリジン等）	骨髄抑制が起こるおそれがある。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）を阻害するとの報告がある（in vitro） <sup>6)</sup> 。〔「その他の注意」「薬物動態」の項参照〕

## 4. 副作用

### (1) 重大な副作用（頻度不明）

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

- ① 血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血
- ② ショック様症状（悪寒、戦慄、血圧低下等）<sup>7)</sup>
- ③ 肝機能障害、黄疸
- ④ 悪性新生物（悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等）

2) 感染症

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

3) 次のような症状があらわれた場合に投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

間質性肺炎（発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う）

4) 重度の下痢

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 進行性多巣性白質脳症（PML）

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

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

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

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。  
[リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告がある。本剤を妊娠期間中に投与された婦人（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性作用が報告されている。<sup>1-3)</sup>
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。  
[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

9. 過量投与

徴候・症状：

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

治療：

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

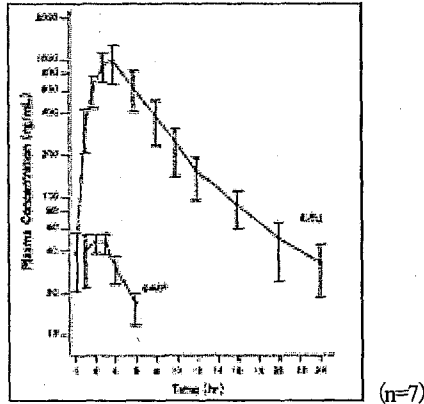
10. その他の注意

- 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット<sup>9)</sup>、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット<sup>9)</sup>）が発生したとの報告がある。
- 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常を起こすとの報告がある。<sup>10)</sup> 免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること。<sup>4)</sup>
- 肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある。<sup>11,12)</sup>
- チオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）が遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]
- TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある。[「相互作用」の項参照]
- 本剤の活性代謝物である6-メルカプトプリンと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。
- 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

【薬物動態】<sup>注3)</sup>

1. 吸収

白血病患者に経口投与された<sup>35</sup>S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される。<sup>13)注4)</sup>  
7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3～2.8mg/kgの投与量で1日1回経口投与した時の6-メルカプトプリン（6-MP）及び6-チオ尿酸（6-TU）の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。<sup>14)</sup>



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	—
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)

## 2. 代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) によって代謝された後、尿中に排出される。<sup>35</sup>S 標識アザチオプリン (100mg) を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-チオ尿酸及び無機硫酸塩として排泄された。<sup>13)注4)</sup>

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチンアンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) によってチオイノシン酸に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) あるいはメチルチオイノシン酸 (meTIMP) に変換される。<sup>15)</sup> 6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた ( $r=-0.785$ ,  $p<0.01$ )。<sup>16)</sup>

注3) 外国人における成績である。

注4) アザニン錠は白血病の適応は有していない。

### 【臨床成績】

#### 1. 腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より<sup>17)</sup>

##### (1) 生体腎移植 (3,508例)

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

##### (2) 死体腎移植 (1,588例)

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

#### 2. 肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績<sup>18)注5)</sup>

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

#### 3. 心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績<sup>19)注5)</sup>

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

#### 4. 肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン (2mg/kg) とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。<sup>20)注5)注6)</sup>

#### 5. クロウン病

公表論文の成績より<sup>21)注5)</sup>

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

#### 6. 潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より<sup>22)注5)</sup>

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

注5) 外国人における成績である。

注6) 注射剤を用いた成績である。

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S : 277.26

【薬効薬理】

1. 薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-メルカプトプリン (6-MP) に変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MP の約4倍である。<sup>22)</sup>

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) にアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びプレドニゾン (1mg/kg) の併用投与群はシクロスポリン (10mg/kg/日又は25mg/kg/日) の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった。<sup>23)</sup>

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン (2mg/kg/日) 及びシクロスポリン (17mg/kg/日) をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した。<sup>24)</sup>

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン

(100mg/kg/日の腹腔内投与) は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した<sup>25)</sup>

ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン (1mg/kg/日の腹腔内投与) は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した<sup>26)</sup>。

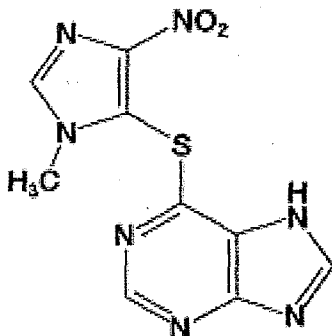
2. 作用機序<sup>15, 22)</sup>

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

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：アザチオプリン (Azathioprine)

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



○性状：

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

【包装】

アザニン錠 50mg : 100錠 (10錠×10)

【主要文献】

- 1) Tuchmann-Duplessis, H. et al. : C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1964;158 : 1984-1990
- 2) Rosenkrantz, J. G. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1967;97 (3) : 387-394
- 3) 藤井建男 他 : 応用薬理 1968;2(4) : 401-410
- 4) Penn, I. : Drug Safety 2000;23(2) : 101-113
- 5) Euvrard, S. et al. : N. Engl. J. Med. 2003;348 (17) : 1681-1691
- 6) Szumlanski, C. L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995;39 (4) : 456-459
- 7) Keystone, E. C. et al. : Arthritis. Rheum. 1981;24 : 1453-1454
- 8) Schuszziara, V. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1976;14(4) : 298-302
- 9) Cohen, S. M. et al. : Cancer Res. 1983;43 : 2768-2772
- 10) Dalton, A. et al. : Cancer Genet. Cytogenet. 1990;45 : 93-99
- 11) Gane, E. et al. : Hepatology 1994;20(1) : 88-94
- 12) Gerlag, P. G. G. et al. : Transplant. Proc. 1987;19(5) : 3699-3703
- 13) Elion, G. B. : Proc. Roy. Soc. Med. 1972;65 : 257-260
- 14) Chan, G. L. C. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1990;30 : 358-363
- 15) Bergan, S. : BioDrugs 1997;8(6) : 446-456
- 16) Schutz, E. et al. : Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1996;34(3) : 199-205
- 17) 日本移植学会 : 移植 1995;30(4) : 428-449
- 18) van Hoek, B. et al. : Transplant. Proc. 1991;23(1) : 1403-1405
- 19) Casale, A. S. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989;98 (5) : 951-955
- 20) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994;107(2) : 460-471
- 21) Ewe K. et al. : Gastroenterology 1993;105(2) : 367-372
- 22) Sood A. et al. : J Gastroenterol. 2002;37(4) : 270-274
- 23) Elion, G. B. : Fed. Proc. 1967;26(3) : 898-904
- 24) Borleffs, J. C. C. et al. : Transplantation 1981;32(2) : 161-162
- 25) Veith F J et al : Transplantation 1981;32(6) : 474-481
- 26) Norris A.A. et al. : Agents Actions 1982;12(1-2) : 239-242
- 27) Murthy S.N.S. et al. : Agents Actions 1991;34 : 244-246

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18  
電話 0120-753-280

(新聞発表用)

1	販 売 名	①エサンブトール錠 125mg、②エサンブトール錠 250mg ③エプトール 125mg 錠、④エプトール 250mg 錠
2	一 般 名	エタンブトール塩酸塩
3	申 請 者 名	①、②サンド株式会社 ③、④科研製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	①エサンブトール錠 125mg、③エプトール 125mg 錠 1錠中に日本薬局方エタンブトール塩酸塩 125mg を含有する ②エサンブトール錠 250mg、④エプトール 250mg 錠 1錠中に日本薬局方エタンブトール塩酸塩 250mg を含有する
5	用 法 ・ 用 量	<u>〔肺結核及びその他の結核症〕</u> 通常成人は、エタンブトール塩酸塩として1日量 0.75～1g を1～2回に分けて経口投与する。 年齢、体重により適宜減量する。 なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。 <u>〔MAC 症を含む非結核性抗酸菌症〕</u> 通常成人は、エタンブトール塩酸塩として 0.5～0.75g を1日1回経口投与する。 年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。 <u>(下線部は今回追加)</u>
6	効 能 ・ 効 果	<適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> 肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症 <u>(下線部は今回追加)</u>
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本薬は抗結核作用を有する製剤であり、MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請したものである。

**別紙**

\*\*2011年 月改訂 (第9版)  
\*2009年 9月改訂

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  
(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)

\* 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)

**\*\* エタンブトール製剤**

**エサンブトール<sup>®</sup>錠125mg**  
**エサンブトール<sup>®</sup>錠250mg**

Esanbutol Tablets 125mg · 250mg

エタンブトール塩酸塩錠

日本標準商品分類番号	876225	
	125mg	250mg
承認番号	21600AMY00071000	21600AMY00072000
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	2001年9月 ※1967年2月	2001年9月 ※1967年2月
** 効能追加	2011年 月	2011年 月
再評価結果	※1975年10月	※1975年10月

※旧販売名による



**【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

**【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) 視神経炎のある患者 [視力障害が増強されるおそれがある。(「9. その他の注意(眼障害予防の具体的方法)」の(2)項参照)]
- (2) 糖尿病患者、アルコール中毒患者 [既に視神経障害を起こしている場合があり、症状が増悪されるおそれがある。]
- (3) 乳・幼児 [視力障害の早期発見が極めて困難である。]

**【組成・性状】**

販売名	エサンブトール錠125mg	エサンブトール錠250mg				
有効成分	日局 エタンブトール塩酸塩					
含量 (1錠中)	125mg	250mg				
添加物	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、乳糖水和物、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、乾燥乳状白ラック、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、サッカリンナトリウム水和物、リボフラビン					
色・剤形 (又は性状)	黄色のフィルムコーティング錠					
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
大きさ	直径	8.9mm	10.5mm			
	厚さ	4.1mm	5.5mm			
重量	209mg	418mg				
識別コード (P/P)	E125	E250				

**\*\* 【効能又は効果】**

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム属

〈適応症〉

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症

**\*\* 【用法及び用量】**

【肺結核及びその他の結核症】

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として1日量0.75~1gを1~2回に分けて経口投与する。

年齢、体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

【MAC症を含む非結核性抗酸菌症】

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として0.5~0.75gを1日1回経口投与する。

年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。

**\*\* 【用法及び用量に関連する使用上の注意】**

(1) 肺結核及びその他の結核症に対する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) 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン<sup>1)~3)</sup>等、最新の情報を参考にし、投与すること。

(3) 本剤の体重別1日投与量の目安は次表のとおりである。

参考：肺結核及びその他の結核症

体重	1日投与量				投与方法
	mg	250mg錠のみを用いる場合	250mg錠と125mg錠を用いる場合	125mg錠のみを用いる場合	
60kg以上	1000	4錠		8錠	1日量を朝食後1回経口投与あるいは、朝夕2回に分けて経口投与する。
50kg以上	875		3錠 1錠	7錠	
40kg以上	750	3錠		6錠	
35kg以上	625		2錠 1錠	5錠	
30kg以上	500	2錠		4錠	

体重別の1日量はエタンブトール塩酸塩15~20mg/kgの範囲内で算出している。

参考：MAC症を含む非結核性抗酸菌症

体重	1日投与量				投与方法
	mg	250mg錠のみを用いる場合	250mg錠と125mg錠を用いる場合	125mg錠のみを用いる場合	
50kg以上	750	3錠		6錠	1日1回朝食後に経口投与する。
40kg以上	625		2錠 1錠	5錠	
30kg以上	500	2錠		4錠	

体重別の1日量はエタンブトール塩酸塩約15mg/kgで算出している。

**【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)

腎障害のある患者 [蓄積を起こすことが報告されている。]



## 2. 重要な基本的注意

- (1)視力障害があらわれることがあるので、視力検査等を十分に行い、投与すること。(「9.その他の注意(眼障害予防の具体的方法)」の項参照)
- (2)他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。(「3.相互作用」、「4.(1)重大な副作用」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
リファンピシン	視力障害が増強されるおそれがある。	機序は不明であるが動物実験(ラット)において、併用した場合に本剤の視力障害を増強したとの報告がある。
他の抗結核薬 イソニアジド リファンピシン等	重篤な肝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こと。	機序不明

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (1)重大な副作用 (頻度不明)

- \*\* 1)視力障害:** 視神経障害による視力低下、中心暗点、視野狭窄、色視異常等の視力障害があらわれ、発見が遅れ高度に進行すると非可逆的になることがあるので、視力検査等を定期的に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。
- 2)重篤な肝障害:** 劇症肝炎等の重篤な肝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)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があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)間質性肺炎、好酸球性肺炎:** 間質性肺炎、好酸球性肺炎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、胸部X線異常等が認めら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。
- \*\* 5)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、紅皮症(剥脱性皮膚炎):** 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症(剥脱性皮膚炎)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)血小板減少:** 血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度不明
<b>** 中枢・末梢神経系<sup>(注1)</sup></b>	四肢のしびれ感
<b>精神神経系<sup>(注2)</sup></b>	幻覚、不安、不眠

過敏症 <sup>(注2)</sup>	発熱、発疹、掻痒
血液	白血球減少、好中球減少、好酸球増多
肝臓	一過性のAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、胃部不快感、胃痛
その他	頭痛、めまい感、倦怠感、高尿酸血症

注1)投与を中止すること。やむを得ず継続する必要がある場合には、慎重に投与すること。

注2)投与を中止すること。

## 5. 高齢者への投与

- (1)一般に高齢者では生理機能が低下しているため、少量から投与を開始するなど注意すること。
- (2)高齢者では視力障害があらわれやすいので、定期的に視力検査を行い、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と判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。  
[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

## 7. 小児等への投与

乳児、幼児に対する安全性は確立していないので、原則として投与しないこと。[視力障害の早期発見が極めて困難である。(「原則禁忌」の項参照)]

## 8. 適用上の注意

### 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さら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。]

## 9. その他の注意

本剤は視力障害をきたすことがあるので、投与中は常に患者の観察、服薬指導を十分に行い、視力障害の徴候がみられたときは直ちに投与中止などの措置が必要である。視力障害は主として視神経炎によるとされており、初期症状として霧視、注視している対象物が何となく見えにくい、黒ずんで見える、色調が変わって見えるなどの訴えが多い。<sup>4)</sup> 一般に視力障害は早期に発見し、速やかに投与を中止すれば比較的短期間のうちに回復するとされているが、発見の遅れた重症の視力障害例では回復の遷延化、又は未回復も報告されている。<sup>5),6)</sup> 本剤による視力障害例を追跡調査した報告では、高齢者で体重あたりの投与量の多い患者、腎機能の低下した患者や糖尿病患者において、副作用が発現しやすい傾向にあるとされている。<sup>7-9)</sup>

### 眼障害予防の具体的方法

本剤の投与により、視力障害があらわれることがあるので、次のような注意をばらい、視力障害の早期発見に努めること。  
なお、本剤による視力障害は、早期に発見し投与を中止すれば可逆的であるが、発見が遅れ高度に進行すると非可逆的になることがある。

- (1)本剤の投与に際しては、次の点を患者に十分徹底すること。
  - 1)本剤の投与により、ときに視力障害があらわれること。
  - 2)この視力障害は、早期に発見し、投与を中止す

ば可逆的であること。

3)この視力障害は、新聞を片眼ずつ一定の距離で毎朝読むことによって、早期に発見できること。

4)視力の異常に気づいたときは、直ちに主治医に申し出ること。

(2)本剤の投与開始前に、あらかじめ少なくとも視力検査及び外眼検査を実施すること。

開始前の検査で白内障、視神経炎等の異常が認められた場合には、適当な処置を講じてから、本剤を投与すること。

投与中は定期的に眼の検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、精密な検査を行うこと。なお、簡便な眼の検査としては、次のような方法がある。

1)試視力表を用いる視力検査

2)指を用いる視野狭窄検査

3)中心暗点計による検査

4)眼底検査

5)色盲表による検査

(3)本剤を高齢者に投与する場合には、視力検査を特に慎重に行うこと。

### 【薬物動態】

#### 1. 吸収

エタンブトール塩酸塩として25mg/kgを空腹時1回経口投与したとき、最高血中濃度は2時間後に5.7 $\mu$ g/mLである(健康成人)。<sup>10)</sup>

#### 2. 分布

エタンブトール塩酸塩0.5gを1回経口投与したとき、肺組織内濃度は血中濃度より高い(肺結核患者)。<sup>11)</sup>

#### 3. 代謝・排泄

エタンブトール塩酸塩25mg/kgを1回経口投与後の尿糞中への累積排泄率は24時間で54~67%、48時間で72~86%及び144時間で79~94%である。尿中へは、24時間までに54%が排泄される。尿中排泄物は未変化体と代謝物(アルデヒド体、酪酸誘導体)で、その比率はおよそ2:1である(肺結核患者、米国)。<sup>12)</sup>

### 【臨床成績】

本剤は初回治療及び再治療のいずれの症例に対しても、他の抗結核剤との併用療法により喀痰中の結核菌の陰性化率や胸部レ線像所見による改善率を高め、本剤と他の抗結核剤との組合せによる強化療法で、治療期間を短縮することが報告されている。<sup>13), 14)</sup>

### 【薬効薬理】

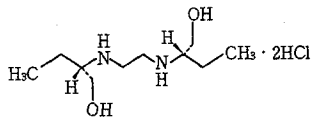
1. 結核菌に対して強い抗菌力を示し、人型結核菌H<sub>37</sub>Rv株に対し、1%小川培地、Dubos液体培地では2.5~5 $\mu$ g/mLで発育を阻止する。

電子顕微鏡による観察では結核菌の核酸合成経路を阻害し、細胞分裂を抑制することが認められている。<sup>15), 16)</sup>

2. 既存の他の抗結核薬との間に交差耐性は認められていない。<sup>17)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：エタンブトール塩酸塩 (Ethambutol Hydrochloride)

化学名：2,2'-(Ethylenediimino) bis[(2S)-butan-1-ol] dihydrochloride

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl

分子量：277.23

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→20)のpHは3.4~4.0である。

融点：200~204℃

### 【包装】

エサンブトール錠125mg：100錠(PTP)

1000錠(バラ)

エサンブトール錠250mg：100錠(PTP)

500錠(PTP、バラ)

### \*\*【主要文献】

- 1)日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 83(11), 731 (2008)
- 2)日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 73(10), 599 (1998)
- 3)Griffith D. E. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175, 367(2007)
- 4)武田薬品(編)：薬剤による副作用II(非売品) 450(1979)
- 5)鈴木みち子他：日本眼科紀要 27(2), 111(1976)
- 6)大鳥利文：日本医師会雑誌 83(5), 571(1980)
- 7)新久保哲男他：眼科臨床医報 75(6), 799(1981)
- 8)吉澤久雄他：結核 47(5), 121(1972)
- 9)矢野啓子他：眼科臨床医報 75(5), 558(1981)
- 10)エサンブトール錠の血中濃度に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 11)馬場治賢他：日胸 23(12), 862(1964)
- 12)Peets E. A. et al. : Amer. Rev. Resp. Dis. 91(1), 51(1965)
- 13)国療化研13次B研究：結核 47(5), 139(1972)
- 14)青木幸平他：通信医学 27(7), 385(1975)
- 15)森山英五郎他：結核 39(5), 155(1964)
- 16)Gale G. R. et al. : J. Bact. 86(4), 749(1963)
- 17)山本和男他：日胸 22, 797(1963)

### 【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。

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

〒106-0031 東京都港区西麻布4-16-13

☎ 0120-982-001

FAX 03-5469-0366

\*\* 製造販売元

**サンド株式会社**

山形県上市市新金谷827-7

本社 東京都港区西麻布4-16-13

URL: <http://www.sandoz.jp/>

規制区分	
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）
貯法	
室温保存、気密容器	
使用期限	
外箱に表示	

# エブトール®125mg錠 エブトール®250mg錠

EBUTOL®  
エタンブトール塩酸塩錠

	エブトール 125mg 錠	エブトール 250mg 錠
承認番号	14100AZZ06543000	14100AZZ06845000
薬価収載	1967年1月	1967年7月
販売開始	1967年1月	1967年3月
再評価結果	1975年10月	
効能追加	2011年〇月	

※※







## 【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

※※【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. 視神経炎のある患者  
[視力障害が増強するおそれがある（「その他の注意（眼障害予防の具体的方法）」の2.の項参照）。]
2. 糖尿病患者、アルコール中毒患者  
[既に視神経障害を起こしている場合があり、症状が増悪するおそれがある。]
3. 乳・幼児  
[視力障害の早期発見が極めて困難である。]

## 【組成・性状】

販売名	エブトール 125mg 錠	エブトール 250mg 錠				
有効成分 (1錠中)	日本薬局方エタンブトール塩酸塩 125mg を含有する。	日本薬局方エタンブトール塩酸塩 250mg を含有する。				
添加物	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、リボフラビン					
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠で、においはない。					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
サイズ 重量	直径 8.2 mm 厚さ 4.6 mm 重量 0.195 g	直径 10.2 mm 厚さ 6.1 mm 重量 0.387 g				
識別 コード	KC12	KC11				

## ※※【効能・効果】

＜適応菌種＞

本剤に感性のマイコバクテリウム属

＜適応症＞

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症

## ※※【用法・用量】

【肺結核及びその他の結核症】

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として1日量0.75～1gを1～2回に分けて経口投与する。

年齢、体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

【MAC症を含む非結核性抗酸菌症】

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として0.5～0.75gを1日1回経口投与する。

年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。

## ※※＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 肺結核及びその他の結核症に対する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. 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン<sup>1)2)</sup>等、最新の情報を参考にし、投与すること。
3. 本剤の体重別1日投与量の目安は次表のとおりである。

＜参考：体重別1日投与量＞

## 肺結核及びその他の結核症

体重	1日投与量			投与方法	
	mg	250mg錠のみを用いる場合	250mg錠と125mg錠を用いる場合 (250mg錠) (125mg錠)		125mg錠のみを用いる場合
60kg以上	1,000	4錠		8錠	1日1回朝食後 経口投与、あるいは朝夕2回に分けて経口投与する。
50kg以上	875		3錠 1錠	7錠	
40kg以上	750	3錠		6錠	
35kg以上	625		2錠 1錠	5錠	
30kg以上	500	2錠		4錠	

注) 体重別の1日量はエタンブトール塩酸塩15～20mg/kgの範囲内で算出している。

## MAC症を含む非結核性抗酸菌症

体重	1日投与量			投与方法	
	mg	250mg錠のみを用いる場合	250mg錠と125mg錠を用いる場合 (250mg錠) (125mg錠)		125mg錠のみを用いる場合
50kg以上	750	3錠		6錠	1日1回朝食後 に経口投与する。
40kg以上	625		2錠 1錠	5錠	
30kg以上	500	2錠		4錠	

注) 体重別の1日量はエタンブトール塩酸塩約15mg/kgで算出している。

## 【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）  
腎障害のある患者  
[蓄積を起こすことが報告されている。]
2. 重要な基本的注意  
※※(1)視力障害があらわれることがあるので、視力検査等を十分に行い、投与すること（「その他の注意（眼障害予防の具体的方法）」の項参照）。  
(2)他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと（「相互作用」「重大な副作用」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
リファンピシン	視力障害が増強されるおそれがある。	機序は不明であるが、動物実験（ラット）において、併用した場合に本剤の視力障害を増強したとの報告がある。
他の抗結核薬 イソニアジド、 リファンピシン等	重篤な肝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こと。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

※※1) 視力障害

視神経障害による視力低下、中心暗点、視野狭窄、色覚異常等の視力障害（頻度不明\*1）があらわれ、発見が遅れ高度に進行すると非可逆的になることがあるので、視力検査等を定期的に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

2) 重篤な肝障害

劇症肝炎等の重篤な肝障害（頻度不明\*1）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) 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（頻度不明\*1）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 間質性肺炎、好酸球性肺炎

間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明\*1）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、胸部X線異常等が認めら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。

※※5) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)（いずれも頻度不明\*1）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 血小板減少

血小板減少（頻度不明\*1）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

分類	頻度	頻度不明*1
※※ 中枢・末梢神経系*2		四肢のしびれ感
精神神経系*3		幻覚、不安、不眠
過敏症*3		発熱、発疹、そう痒
血液		白血球減少、好中球減少、好酸球増多
肝臓		一過性のAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
消化器		食欲不振、悪心、嘔吐、胃部不快感、胃痛
その他		頭痛、めまい感、倦怠感、高尿酸血症

\*1: 自発報告等による副作用のため頻度不明。

\*2: 発現した場合には投与を中止すること。やむを得ず継続する必要がある場合には、慎重に投与すること。

\*3: 発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、少量から投与を開始するなど注意すること。

(2) 高齢者では視力障害があらわれやすいため、定期的に視力検査を行い、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と判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

乳児、幼児に対する安全性は確立していないので原則として投与しないこと。

[視力障害の早期発見が極めて困難である（「原則禁忌」の項参照）。]

8. 適用上の注意

薬剤交付時

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

9. その他の注意

本剤は視力障害を来すことがあるので、投与中は常に患者の観察、服薬指導を十分に行い、視力障害の徴候がみられたときは直ちに投与中止などの措置が必要である。

視力障害は主として視神経炎によるとされており、初期症状として霧視、注視している対象物が何となく見えにくい、黒ずんで見える、色調が変わって見えるなどの訴えが多い。

一般に視力障害は早期に発見し、速やかに投与を中止すれば比較的短期間のうちに回復するとされているが、発見の遅れた重症の視力障害例では回復の遷延化、又は未回復も報告されている。

本剤による視力障害例を追跡調査した報告では、高齢者で体重当りの投与量の多い患者、腎機能の低下した患者や糖尿病患者において、副作用が発現しやすい傾向にあるとされている。

眼障害予防の具体的方法

本剤の投与により、視力障害があらわれることがあるので、次のような注意をばらい、視力障害の早期発見に努めること。

なお、本剤による視力障害は、早期に発見し投与を中止すれば可逆的であるが、発見が遅れ高度に進行すると非可逆的になることがある。

1. 本剤の投与に際しては、次の点を患者に十分徹底すること。

- 1) 本剤の投与により、ときに視力障害があらわれること。
- 2) この視力障害は、早期に発見し、投与を中止すれば可逆的であること。
- 3) この視力障害は、新聞を片眼ずつ一定の距離で毎朝読むことによつて、早期に発見できること。
- 4) 視力の異常に気づいたときは、直ちに主治医に申し出ること。

2. 本剤の投与開始前に、あらかじめ少なくとも視力検査及び外眼検査を実施すること。

開始前の検査で白内障、視神経炎等の異常が認められた場合には、適当な処置を講じてから、本剤を投与すること。投与中は定期的に眼の検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、精密な検査を行うこと。

なお、簡便な眼の検査としては、次のような方法がある。

- 1) 試視力表を用いる視力検査
- 2) 指を用いる視野狭窄検査
- 3) 中心暗点計による検査
- 4) 眼底検査
- 5) 色盲表による検査

3. 本剤を高齢者に投与する場合には、視力検査を特に慎重に行うこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

エプトール125mg錠を経口投与（4錠、エタンブトール塩酸塩500mg）した結果、最高血中濃度（Cmax）は1.7µg/mL（血漿中）、最高血中濃度到達時間（Tmax）は2.8時間であった（健康成人男子、空腹時投与）<sup>4)</sup>。

また、エタンブトール塩酸塩は血漿タンパクとはほとんど結合しない（*in vitro*）。なお、エタンブトール塩酸塩250mg

経口投与時の血球内濃度は血清内濃度に比して高値を示した(肺結核患者)<sup>5)</sup>。

## 2. 分布

エタンブトール塩酸塩0.5g経口投与後、肺組織中濃度は血清中濃度に比して同等ないしは高値を示した(肺結核患者)<sup>6)</sup>。25mg/kg経口投与後、喀痰中に高濃度のエタンブトール塩酸塩が認められた(肺結核患者)<sup>7)</sup>。

## 3. 代謝・排泄

(外国人でのデータ)

<sup>14</sup>C-エタンブトール塩酸塩25mg/kg経口投与後の尿中累積排泄率は、24時間後54~61%、48時間後60~67%であった。糞中には48時間後までに12~19%が排泄された<sup>8)</sup>。尿中代謝物の大部分が未変化体で、一部は酸化物であるアルデヒド体並びに酸であった(肺結核患者)<sup>9)</sup>。

注)本剤の承認された用法・用量とは異なる(「用法・用量」の項参照)。

## 【臨床成績】

初回治療例及び再治療例に対しても他の抗結核剤との併用により喀痰中結核菌の陰性化及び胸部レ線像の改善がみられた<sup>9,10)</sup>。

## 【薬効薬理】<sup>11-13)</sup>

1. 結核菌に対して強い抗菌力を示し、人型結核菌H<sub>37</sub>Rv株に対し、1%小川培地、Dubos液体培地では2.5~5μg/mLで発育を阻止する。
2. イソニアジド、ストレプトマイシン等の他の抗結核薬との間に交叉耐性はない。
3. 結核菌の核酸合成を阻害し、細胞分裂を抑制することが認められている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタンブトール塩酸塩 (Ethambutol Hydrochloride)

化学名：2, 2'-(Ethylenediimino) bis [(2*S*)-butan-1-ol] dihydrochloride

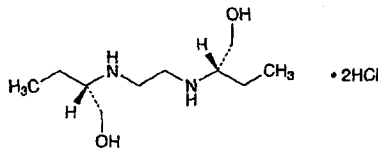
分子式：C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl

分子量：277.23

融点：200~204℃

旋光度：[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>：+5.5~+6.1° (乾燥後、5g、水、50mL、200mm)

構造式：



性状：エタンブトール塩酸塩は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

エタンブトール塩酸塩1.0gを水20mLに溶かした液のpHは3.4~4.0である。

## 【包装】

エブトール125mg錠：(PTP) 100、1,000錠  
(バラ) 1,000錠

エブトール250mg錠：(PTP) 100、500錠  
(バラ) 500錠

## 【主要文献及び文献請求先】

※※<主要文献>

- 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 83, 731, (2008)
- 2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 73, 599 (1998)
- 3) Griffith, D. E. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 175, 367 (2007)
- 4) 丹治昭治 他：Cross-over法による変更前製剤と変更後製剤とのBioavailabilityに関する検討(科研製薬(株)社内資料)
- 5) 青柳昭雄：結核, 52, 459~468(1977)
- 6) 馬場治賢 他：日本胸部臨床, 23, 862~872(1964)
- 7) 副島林造：結核, 40, 403~405(1965)
- 8) Peets, E.A. et al. : Amer. Rev. Resp. Dis., 91, 51~58(1965)
- 9) 国療化研第8次A研究：Tubercle, 47, 349~360(1966)
- 10) 国療化研第13次B研究：結核, 47, 139~144(1972)
- 11) 山本和男 他：日本胸部臨床, 22, 797~804(1963)
- 12) 森山英五郎：結核, 39, 155~161(1964)
- 13) Gale, G.R. et al. : J. Bact., 86, 749~756(1963)

## <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。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室  
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8  
電話 0120-519-874



製造販売元  
**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込2丁目28-8

TEB\*\*\*

(新聞発表用)

1	販売名	ミオ MIBG-I123 注射液
2	一般名	3-ヨードベンジルグアニジン ( $^{123}\text{I}$ ) 注射液
3	申請者名	富士フイルム RI ファーマ株式会社
4	成分・分量	1バイアル(1.5mL)中に3-ヨードベンジルグアニジン( $^{123}\text{I}$ )として111MBq(検定日時において)を含有する注射剤
5	用法・用量	<p>1. 心シンチグラフィ</p> <p>通常、成人には、本品 111MBq を静脈より投与し、約 15 分後以降にガンマカメラを用いて心シンチグラムを得る。</p> <p>必要に応じて、3～6 時間後の心シンチグラムを得る。</p> <p>必要に応じて、運動負荷時投与の心シンチグラムを得る。</p> <p>なお、投与量は、年齢、体重により適宜増減する。</p> <p>2. 腫瘍シンチグラフィ</p> <p>(1)神経芽腫</p> <p>通常、小児には、400MBq を最大用量として 200～400MBq/1.7m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈より投与し、6 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。</p> <p>必要に応じて、48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。</p> <p>また、通常、成人への投与量は、200～400MBq とし、年齢、体重により適宜増減する。</p> <p>(2)褐色細胞腫</p> <p>通常、本品 111MBq を静脈より投与し、24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。</p> <p>必要に応じて、6 時間後及び 48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。</p> <p>なお、投与量は、年齢、体重等により適宜増減するが、222MBq を上限とする。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. 心シンチグラフィによる心臓疾患の診断</p> <p>2. 腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断</p> <p>神経芽腫、<u>褐色細胞腫</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1-(4)新効能医薬品及び 1-(6)新用量医薬品</p> <p>本剤は、放射性診断薬であり、今回、褐色細胞腫の診断に関する効能追加について申請した。</p> <p>処方せん医薬品</p>

\*\*20×年×月改訂(第8版、効能追加に伴う改訂)  
\*2009年11月改訂

日本標準商品分類番号
874300

貯法(1)2～8℃保存  
(2)放射線を安全に遮蔽できる貯蔵  
設備(貯蔵箱)に保存  
有効期間:検定日時から10時間

承認番号	20400AMZ01122
薬価収載	1992年11月
販売開始	1992年12月
国際誕生	1992年10月
再審査結果	2001年12月
効能追加	20×年×月

\*\*

放射性医薬品/心臓疾患診断薬・神経芽腫診断薬・褐色細胞腫診断薬  
処方せん医薬品<sup>※</sup> **ミオ<sup>®</sup>MIBG-I 123 注射液(案)**  
MyoMIBG-I123 Injection  
放射性医薬品基準 3-ヨードベンジルグアニジン(<sup>123</sup>I)注射液

【組成・性状】

		1バイアル中
容量		1.5mL
3-ヨードベンジルグアニジン( <sup>123</sup> I)放射 能として(検定日時)		111MBq
3-ヨードベンジルグアニジンとして		0.03～0.10mg
添加物	氷酢酸	適量
	酢酸ナトリウム水和物	適量
	塩化ナトリウム	適量
外観		無色澄明の液
pH		4.0～5.0
浸透圧比(0.9%生理食塩液に対する比)		約1

【効能又は効果】

- 心シンチグラフィによる心臓疾患の診断
- 腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断  
神経芽腫、褐色細胞腫

【用法及び用量】

- 心シンチグラフィ  
通常、成人には、本品 111MBq を静脈より投与し、約 15 分後に降にガンマカメラを用いて心シンチグラムを得る。  
必要に応じて、3～6 時間後の心シンチグラムを得る。  
必要に応じて、運動負荷時投与の心シンチグラムを得る。  
なお、投与量は、年齢、体重により適宜増減する。
- 腫瘍シンチグラフィ  
(1)神経芽腫  
通常、小児には、400MBq を最大用量として 200～400MBq/1.7m<sup>2</sup>(体表面積)を静脈より投与し、6 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。  
必要に応じて、48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。  
また、通常、成人への投与量は、200～400MBq とし、年齢、体重により適宜増減する。
- (2)褐色細胞腫  
通常、本品 111MBq を静脈より投与し、24 時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。  
必要に応じて、6 時間後及び 48 時間後の腫瘍シンチグラムを得る。  
なお、投与量は、年齢、体重等により適宜増減するが、222MBq を上限とする。

【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)  
本品の成分又はヨードに対し、過敏症の既往歴のある患者。

<sup>※</sup>注意—医師等の処方せんにより使用すること。

2.重要な基本的注意

(1)診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。

(2)本品投与にあたっては、体内で遊離した放射性ヨードが甲状腺に摂取されることを防止するため、適当なヨード剤(例えばルゴール液など)を服用させること。

3.副作用

承認前の臨床試験では、総症例 1,108 例中、副作用は 4 例(0.36%)に血管痛、悪心、嘔吐、異臭、心悸亢進、気分不良、各 1 件認められた。 [承認時]

承認後の使用成績調査では、6,544 症例(高齢者 2,883 例、小児 156 例含む)中、副作用 1 例(0.02%)1 件(嘔気)が認められた。 [再審査終了時]

神経芽腫効能追加時の臨床試験では、小児 22 例中、副作用は認められなかった。 [効能追加時]

以下の副作用は、上記調査において認められたもの、あるいは別途自発的に報告されたものである。

\* (1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状

まれに(0.1%未満)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、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

	0.1%未満
循環器	失神、うつ血性心不全、低心拍出量症候群、血圧低下、徐脈
消化器	悪心、嘔気
その他	全身倦怠感

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ので、患者の状態を十分に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及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ、投与すること。

\* 6.小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない(現在までのところ、十分な臨床試験成績が得られていない)。

\* 7.適用上の注意

膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後できるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させることが望ましい。

### 8.その他の注意

レセルピン、三環系抗うつ剤、塩酸ラベタロールを投与している場合、本品の心臓及び腫瘍への集積が抑制されるとの報告がある<sup>1),2),3),4)</sup>。

#### 【薬物動態】

3-ヨードベンジルグアニジン(<sup>123</sup>I)(<sup>123</sup>I-MIBG)は、静注後、心交感神経終末やカテコールアミン(CA)産生細胞のノルアドレナリン(NA)再摂取機構いわゆる uptake-1 を介して主としてNA貯蔵顆粒に取り込まれる<sup>5),6)</sup>。しかし、NAとは異なり、CA受容体と結合せず<sup>7)</sup>、またカテコール-O-メチル転移酵素(COMT)、モノアミン酸化酵素(MAO)による代謝を受けない<sup>8)</sup>。

本品を健常者に静注すると、血中放射能濃度は1時間後までは急速に減少し、その後は漸減する傾向を示した。血中からの消失の速やかな相及び緩やかな相の有効半減期はそれぞれ、11.6~15.1分及び7.39~9.46時間であった。また、尿中排泄は投与から4時間後までに投与量の30~40%、24時間後では平均で66%が尿中に移行した。

#### 【臨床成績】

本品による心シンチグラフィは、心筋梗塞、狭心症、心筋症など822例を対象とした臨床試験で781例(95%)に有効な画像情報が得られた<sup>9)</sup>。

本品による心シンチグラフィは、心筋梗塞、不安定狭心症などの虚血性心疾患で、除神経領域の検出が、運動負荷時投与の心筋梗塞、労作性狭心症などでは虚血に先行する交感神経機能の障害の検出が、心筋症で心集積の程度と局所的な消失の経時的な観察による病態の定性的評価が可能である<sup>10)~20)</sup>。

#### 【吸収線量】

\* 本品の吸収線量は次の通りである<sup>21)</sup>。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)				
	成人	15歳	10歳	5歳	1歳
心臓	0.018	0.024	0.036	0.055	0.097
肺	0.016	0.023	0.033	0.049	0.092
肝臓	0.067	0.087	0.13	0.18	0.33
脾臓	0.020	0.028	0.043	0.066	0.12
胃	0.0084	0.011	0.019	0.030	0.056
副腎	0.017	0.022	0.032	0.045	0.071
腎臓	0.014	0.017	0.025	0.036	0.061
小腸	0.0084	0.011	0.018	0.028	0.051
大腸上部	0.0091	0.012	0.020	0.033	0.058
大腸下部	0.0079	0.010	0.016	0.023	0.043
精巣	0.0057	0.0075	0.012	0.018	0.033
卵巣	0.0082	0.011	0.016	0.025	0.046

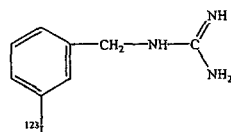
#### 【有効成分に関する理化学的知見】

##### 1.3-ヨードベンジルグアニジン(<sup>123</sup>I)

・分子式 C<sub>8</sub>H<sub>10</sub><sup>123</sup>IN<sub>3</sub>

・分子量 271.19

・化学構造式



##### 2.ヨウ素 123(<sup>123</sup>I)の核物理学的特性

1)物理的半減期 13.27時間

2)主なγ線エネルギー 159 keV(83.3%)

529 keV(1.4%)

27.5 keV(70.7% Te-kα)

### 3)減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-10	168.6	1	94.9
-9	160.0	2	90.1
-8	151.9	3	85.5
-7	144.1	4	81.1
-6	136.8	5	77.0
-5	129.8	6	73.1
-4	123.2	7	69.4
-3	117.0	8	65.8
-2	111.0	9	62.5
-1	105.4	10	59.3
0	100		

#### 【包装】

111MBq/1.5mL/バイアル

#### 【主要文献】

- 1) Nakajo M, et al: J Nucl Med 1986; 27: 84-89
  - 2) Sisson JC, et al: J Nucl Med 1987; 28: 1625-1636
  - 3) Khafagi FA, et al: J Nucl Med 1989; 30: 481-489
  - 4) Apeldoorn L, et al: Neth J Med 1995; 46: 239-243
  - 5) Tobes MC, et al: J Nucl Med 1985; 26: 897-907
  - 6) Sisson JC, et al: J Nucl Med 1987; 28: 1620-1624
  - 7) Wieland DM, et al: J Nucl Med 1981; 22: 358-364
  - 8) Wieland DM, et al: J Nucl Med 1981; 22: 22-31
  - 9) 廣澤弘七郎, ほか: 核医学 1991; 28: 461-476
  - 10) 田中 健, ほか: 核医学 1988; 25: 1425-1429
  - 11) 田中 健, ほか: 核医学 1989; 26: 257-261
  - 12) 中嶋憲一, ほか: 核医学 1990; 27: 33-38
  - 13) 田中 健, ほか: 核医学 1990; 27: 143-147
  - 14) 山門享一郎, ほか: 核医学 1990; 27: 703-708
  - 15) 西村恒彦, ほか: 核医学 1990; 27: 709-718
  - 16) 両角隆一, ほか: 核医学 1990; 27: 735-740
  - 17) 佐藤圭子, ほか: 核医学 1990; 27: 821-831
  - 18) 山上英利, ほか: 核医学 1990; 27: 1175-1181
  - 19) 斎藤富善, ほか: 核医学 1990; 27: 1301-1306
  - 20) 西巻 博, ほか: 日本画像医学雑誌 1991; 10: 2-8
- \* 21) The International Commission on Radiological Protection: ICRP Publication 80, Ann ICRP 1998; 28: 79

#### 【文献請求先】

富士フィルム RIファーマ株式会社 製品情報センター  
電話番号 0120-50-2620  
〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル

製造販売元

富士フィルム RIファーマ株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル



(新聞発表用)

1	販 売 名	①リファジンカプセル 150 mg、②リファンピシカプセル 150mg「サンド」
2	一 般 名	リファンピシン
3	申 請 者 名	①第一三共株式会社、②サンド株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①リファジンカプセル 150 mg (1カプセル中にリファンピシン (日局) を 150 mg (力価) 含有) ②リファンピシカプセル 150 mg「サンド」(1カプセル中にリファンピシン (日局) を 150 mg (力価) 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>[肺結核及びその他の結核症] 通常成人には、リファンピシンとして1回 450 mg (力価) を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。</p> <p>[MAC症を含む非結核性抗酸菌症] 通常成人には、リファンピシンとして1回 450 mg (力価) を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1日最大量は 600 mg (力価) を超えない。</p> <p>[ハンセン病] 通常成人には、リファンピシンとして1回 600 mg (力価) を1ヵ月に1~2回又は1回 450 mg (力価) を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のマイコバクテリウム属</p> <p>&lt;適応症&gt; 肺結核及びその他の結核症、<u>マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病</u></p>
7	備 考	本剤は、リファンピシン (日局) を有効成分とするカプセル製剤である。

貯法	室温保存、吸湿注意
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

処方せん医薬品※

日本標準商品分類番号	876164
承認番号	Z2100AMX01803
薬価収載	2009年9月
販売開始	2009年9月
再審査結果	2009年3月
効能追加	2011年〇月
国際誕生	1968年5月

日本薬局方 リファンピシンカプセル

# リファジン®カプセル150mg

RIFADIN® CAPSULES

※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)

- 胆道閉塞症又は重篤な肝障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- HIV感染症治療薬(インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、ホスアンブレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、デラビルジンメシル酸塩)、ボリコナゾール、ブラジカンテル又はタグラフィル(アドシルカ)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

1カプセル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
リファジンカプセル150mg	リファンピシン(日局) 150mg(力価)	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸ポリオキシシル40、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル カプセル：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色5号、青色1号

#### 2. 製剤の性状

販売名	剤形	色		外形		識別コード
		キャップ	ボディ	全長(mm)	重さ(mg)	
リファジンカプセル150mg	カプセル(3号)	青色不透明	赤色不透明	2713	2713	2713
				15.8	229	

### 【効能・効果】

#### \*\*〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム属

#### \*\*〈適応症〉

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病

### 【用法・用量】

#### 【肺結核及びその他の結核症】

通常成人には、リファンピシンとして1回450mg(力価)(3カプセル)を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。

原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

#### \*\*〔MAC症を含む非結核性抗酸菌症〕

通常成人には、リファンピシンとして1回450mg(力価)(3カプセル)を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1日最大量は600mg(力価)(4カプセル)を超えない。

#### 【ハンセン病】

通常成人には、リファンピシンとして1回600mg(力価)(4カプセル)を1か月に1~2回又は1回450mg(力価)(3カプセル)を1日1回毎日経口投与する。

原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 肺結核及びその他の結核症に対する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。
- 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン<sup>1,2,3)</sup>等、最新の情報を参考にし、投与すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 過敏症の既往歴のある患者
- 間歇投与又は投与を一時中止し、再投与する場合[このような場合にはアレルギー性の副作用があらわれやすい。]
- 副腎皮質不全のある患者[副腎(急性)クリーゼを誘発することがある。]
- 肝障害又はその既往歴のある患者[症状が悪化又は再発するおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- 他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと(「相互作用」の項参照)。
- ハンセン病への使用にあたっては、「ハンセン病診断・治療指針」(厚生省・財)藤楓協会発行)を参考に治療を行うことが望ましい。
- ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。

#### 3. 相互作用

本剤はチトクロームP450 3A4(CYP3A4)をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。

#### (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
HIV感染症治療薬 インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 (クリキシバン) サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ) ネルフィナビル酸塩 (ビラセプト) ホスアンブレナビル カルシウム水和物 (レクシヴァ) アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ) デラビルジン酸塩 (レスクリプター)	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を1/5以下に低下させると考えられている。
		本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、AUCを約100%低下させると考えられている。



- 3)腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群
- 4)溶血性貧血
- 5)無顆粒球症、血小板減少
- 6)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎  
(症状：腹痛、頻回の下痢等)

\*\*7)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、扁平苔癬型皮疹、天疱瘡様及び類天疱瘡様皮疹、紅皮症(剥脱性皮膚炎)

8)間質性肺炎

(2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
肝臓		黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等	
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹等	発熱等のかぜ様症候群、蕁麻疹等
腎臓		尿蛋白等	血尿等
血液		顆粒球減少、出血傾向、好酸球増多等	
消化器	胃腸障害(食欲不振、悪心、嘔吐、胃痛、下痢、胃不快感等)		
精神神経系		不眠、頭痛、めまい	いらいら感
その他		全身倦怠感、しびれ感	筋脱力、手指のこわばり、浮腫

注1)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2)特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合には、このような症状が起りやすいので注意すること。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど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、投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット、マウス)で催奇形作用が報告されている。〕

(2)授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

#### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)BSP又はICG排泄の遅延がみられることがある。
- (2)微生物学的検査法による血清中葉酸値、ビタミンB<sub>12</sub>値が異常を示すことがある。

#### \*\*8. 過量投与

(1)徴候・症状

- 1)皮膚・唾液・涙液・汗・顔面の橙赤色化(red man syndrome)、嘔気・嘔吐、腹痛、肝肥大、黄疸、AST(GOT)・ALT(GPT)等の上昇
- 2)急性肺水腫、嗜眠、意識障害、痙攣

(2)処置

胃洗浄、活性炭の投与、強制利尿、血液透析

#### 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。)

#### 10. その他の注意

- (1)尿、糞、唾液、痰、汗、涙液がリファンピシン及びその代謝物により橙赤色に着色する。なお、血清も同様の着色を示す。また、ソフトコンタクトレンズが変色することもある。
- (2)海外において、ボルフィリン症の患者に投与した場合、症状を誘発又は悪化させたとの報告がある。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度<sup>4)</sup>

健康成人にリファンピシン(RFP)450mgを朝食前30分に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは次のとおりであった。

単回経口投与におけるRFPの薬物動態パラメータ

(One compartment model, n=4)

T <sub>max</sub> (hr)	1.90
C <sub>max</sub> (μg/mL)	7.99
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.26

##### 2. 分布

RFPは、喀痰、肺・骨・腎等の各臓器、リンパ液及び脳脊髄液等の体液に広く分布する。また、乳汁、臍帯血及び羊水中へ移行することが認められている。

##### 3. 代謝

健康成人にRFP450mgを経口投与した場合、尿中に検出される主な代謝物は、Desacetyl-rifampicin(DA-RFP)、3-Formyl-rifamycin SV及びRFP-glucuronides等であった<sup>5,6)</sup>。DA-RFPは、RFPよりやや劣る抗菌力を示した<sup>7)</sup>。

なお、RFPは肝薬物代謝酵素チトクロームP450(主にCYP3A4)を誘導する<sup>8)</sup>。

##### 4. 排泄

健康成人1例にRFP450mgを朝食前に単回経口投与した場合、投与後24時間までに糞便中に約58%、尿中に約30%が排泄された<sup>6)</sup>。また、胆汁中に排泄されたRFP及びDA-RFPは腸肝循環することが認められている<sup>7)</sup>。

##### 5. 腎機能障害患者での体内動態<sup>9)</sup>

腎機能障害患者4例にRFP300mgを単回経口投与した場合、投与後1~2時間で最高血中濃度(5.1~6.8μg/mL)に達し、t<sub>1/2</sub>は3.85時間であった。健康成人と顕著な差は認められなかったが、投与後12時間までの平均尿中回収率は3.1%と健康成人に比べて低かった。

##### 6. 透析患者での体内動態<sup>9)</sup>

慢性腎不全患者3例にRFP300mgを単回経口投与し、投与3時間後に透析を開始した場合、t<sub>1/2</sub>は1.92~2.21時間であり、健康成人に比べて短縮した。

##### 7. 肝機能障害患者での体内動態<sup>10)</sup>

参考(海外データ)

肝硬変患者に1日RFP600mgを7日間毎日経口投与した場合、健康成人に比べ、血中濃度の上昇及び半減期の延長が認められている。

#### 【臨床成績】

(肺結核及びその他の結核症)

##### 1. 肺結核

初回治療

以下に代表的な治療成績を示す。

- 非空洞患者221例にRFP・INHを6か月間併用し、さらにINHを単独で3か月間計9か月間投与した場合、投与前排菌例46例は投与開始2か月以内に全例菌陰性化(培養)し、平均1.5年観察し得た182例の再排菌率は1.1%であった<sup>11)</sup>。
- 主に空洞患者にRFP・INH・SMを3か月間毎日併用し、さらにRFP・INHを毎日、SMを週2回併用した場合、6か月目の菌陰性化率(培養)は100%であった。また、菌陰性化後6か月間投与時及び12か月間投与時の治療中止後36か月までの再排菌率は、それぞれ2.3%及び0%であった<sup>12)</sup>。
- 主に菌陽性の空洞患者にRFP・INHを毎日、SMを週2回(又はEBを毎日)6か月間併用し、さらにRFP・INHを3か月間(9か月投与群)又は6か月間(12か月投与群)毎日併用した。9か月投与群では投与開始3か月以内に、12か月投与群では6か月以内に全例菌陰性化(培養)した。また、両群の36か月までの再排菌率は、1.3%及び2.7%であった<sup>13)</sup>。

## 再治療

再治療患者を対象にしたRFPと他の抗結核薬との併用群(RFP単独投与)、RFP・EB毎日投与群及びRFP(週2回)・EB投与群の6か月目の菌陰性化率(培養)は、それぞれ50.4%、82.5%、84.5%であった<sup>14)</sup>。これらのうち3年間追跡し得た患者の再排菌率は、それぞれ31.3%、10.0%、7.8%であった<sup>15)</sup>。

### 2. 骨・関節結核<sup>16)</sup>

難治性骨・関節結核患者31例にRFP(300~450mg/日)をINH、PAS等いずれか1~3剤との併用で6~12か月間毎日投与した場合、有効率は67.7%(21例)であった。

### 3. 泌尿器結核及び性器結核<sup>17)</sup>

未治療尿路結核患者83例にRFP450mg/日をINH(又はIHMS)、PASと2年間以上毎日併用した場合の治療率は、91.6%(76例)であった。

### 4. リンパ節結核<sup>18)</sup>

リンパ節結核患者29例にRFP450mg/日をINH、EB等と1~6か月間毎日併用した場合、観察し得た37個の腫大リンパ節に対する有効率は94.6%(35個)であった。

### (ハンセン病)<sup>19)</sup>

ハンセン病患者を対象にした使用成績調査においてリファンピシンは本剤を含み5製剤使用された。有効性評価対象症例116例における有効率は90.5%(105/116例)であった。また、多菌型に対する有効率は89.7%(96/107例)、少菌型に対する有効率は100%(7/7例)であった。

## 【薬効薬理】

リファンピシンは、放線菌 *Streptomyces mediterranei* から発見された Rifamycin の誘導体である。

### 1. 抗菌力

#### (1) *In vitro*

分裂静止結核菌及び分裂増殖結核菌に対して殺菌作用を示し<sup>20)</sup>、ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株に対する最小発育阻止濃度(MIC)は、Dubos液体培地では0.05µg/mL、Kirchner半流動培地では0.1~0.25µg/mL、1%小川培地では10µg/mLである<sup>21)</sup>。

#### (2) *In vivo*

ヒト型結核菌黒野株によるマウス実験的結核症に対し、RFP10mg/kgの経口投与は、静脈内投与におけるSM10mg/kg、INH 1mg/kg投与よりも優れた治療効果を示した<sup>21)</sup>。H<sub>37</sub>Rv株によるマウス実験的結核症に対してもRFP 1mg/kg(皮下注)はSM 1mg/kg(皮下注)に優る治療成績を示した<sup>22)</sup>。また空洞内結核菌に対しても作用し、早期かつ高率に培養陰性化することが認められている<sup>23)</sup>。

### 2. 耐性

比較的高い頻度で耐性菌が出現することが認められている<sup>24)</sup>。しかし、他の抗結核薬との交叉耐性は認められていない<sup>21)</sup>。

### 3. 作用機序<sup>25)</sup>

細菌のDNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害することにより抗菌作用を示すが、動物細胞のRNAポリメラーゼは阻害しない。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リファンピシン(Rifampicin)

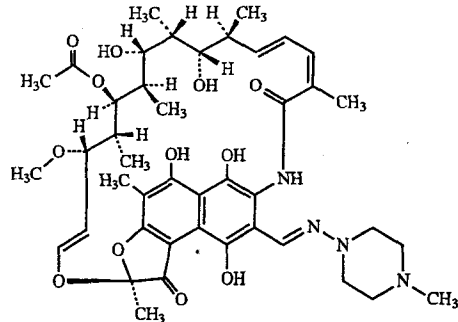
略名：RFP

化学名：(2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,6,9,17,19-Pentahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-(4-methylpiperazin-1-yliminomethyl)-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)naphtho[2,1-b]furan-21-yl acetate

分子式：C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>

分子量：822.94

## 構造式：



性状：だいたい赤色~赤褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

水、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくい。

## 【承認条件】

ハンセン病効能追加時の承認条件

ハンセン病については、WHOが現在実施中の多剤併用療法の大規模二重盲検比較臨床試験が終了し、結果が公表された時点で、効能・効果、用法・用量を見直す。

## 【包装】

リファンピシンカプセル150mg (バラ)100カプセル  
日本薬局方リファンピシンカプセル (PTP)100カプセル

## 【主要文献】

- \*\* 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 2008;83(11):731-733
- \*\* 2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 1998;73(10):599-605
- \*\* 3) Griffith, D. E. et al. : Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416
- 4) 河野晴一ほか：臨床薬理 1982;13(3):403-412
- 5) 佐野光司ほか：Jpn. J. Antibiot. 1970;23(4):416-420
- 6) 中川英雄ほか：結核 1981;56(12):577-586
- 7) 清水喜八郎ほか：診療 1970;23(S-6):969-973
- 8) 千葉 寛：薬物動態 1995;10(3):391-402
- 9) 木下康民ほか：診療 1970;23(S-6):1056-1062
- 10) McConnell, J. B. et al. : Q. J. Med. 1981;197:77-82
- 11) 岩崎龍郎ほか：結核 1980;55(3):138-139
- 12) 長沢誠司：結核 1984;59(2):81-89
- 13) 五味二郎ほか：結核 1985;60(8):435-445
- 14) 五味二郎：結核 1970;45(7):227-235
- 15) 五味二郎：結核 1974;49(4):107-112
- 16) 大谷 清：結核 1973;48(3):75-88
- 17) 仁平寛巳ほか：西日本泌尿器科 1976;38(5):754-770
- 18) 青柳昭雄ほか：結核 1973;48(8):351-356
- 19) 社内資料：リファンピシン使用成績調査(ハンセン病)の結果
- 20) 金井興美ほか：結核 1979;54(2):89-92
- 21) 山本和男ほか：診療 1970;23(S-6):1292-1299
- 22) 副島林造ほか：診療 1970;23(S-6):1076-1083
- 23) 亀田和彦ほか：結核 1975;50(7):185-189
- 24) 堂野前維摩郷ほか：日本結核化学療法研究会報告 1970
- 25) 梅沢浜夫ほか：J. Antibiot. 1968;21(3):234-236

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL: 0120-189-132



製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

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

承認番号	21800AMX10361000
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年7月 ※1976年5月
**効能追加	2011年 月
再審査結果	2009年3月

※旧販売名による

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)

# リファンピシンカプセル150mg「サンド」

## Rifampicin Capsules 150mg [SANDOZ]

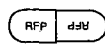
日本薬局方 リファンピシンカプセル



### \*【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)胆道閉塞症又は重篤な肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2)HIV感染症治療薬(インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、デラビルジンメシル酸塩)、ポリコナゾール、プラジカンテル又はタダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- (3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

販売名	リファンピシンカプセル150mg「サンド」
有効成分	日局 リファンピシン
含量 (1カプセル中)	150mg(力価)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色3号、黄色5号、酸化チタン含有
色・剤形 (又は性状)	キャップが赤色不透明、ボディがだいたい色不透明の硬カプセル剤 内容物は橙赤色の結晶性粉末で、においはほとんどなく、味はない
外形	 (3号硬カプセル)
重量	230mg
識別コード(PTP)	RFP

### \*\*【効能又は効果】

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム属

〈適応症〉

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウム  
コンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病

### \*\*【用法及び用量】

【肺結核及びその他の結核症】

通常成人には、リファンピシンとして1回450mg(力価)を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

### 【MAC症を含む非結核性抗酸菌症】

通常成人には、リファンピシンとして1回450mg(力価)を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1日最大量は600mg(力価)を超えない。

【ハンセン病】

通常成人には、リファンピシンとして1回600mg(力価)を1カ月に1~2回または1回450mg(力価)を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。

### \*\*【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- (1)肺結核及びその他の結核症に対する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)本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン<sup>1)~3)</sup>等、最新の情報を参考にし、投与すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)過敏症の既往歴のある患者
- (2)間歇投与又は投与を一時中止し、再投与する場合〔このような場合にはアレルギー性の副作用があらわれやすい。〕
- (3)副腎皮質不全のある患者<sup>4)</sup>〔副腎(急性)クリーゼを誘発することがある。〕
- (4)肝障害又はその既往歴のある患者〔症状が悪化又は再発するおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1)他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。(「3.相互作用」、「4.(1)重大な副作用」の項参照)
- (2)ハンセン病への使用にあたっては、「ハンセン病診断・治療指針」(厚生省・(財)藤楓協会発行)を参考に治療を行うことが望ましい。
- (3)ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。

#### \*3. 相互作用

本剤はチトクロームP450 3A4(CYP3A4)をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。

(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
HIV感染症治療薬 インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 (クリキシバン) サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ) ネルフィナビルメシル酸塩 (ピラセプト) ホスアンブレナビルカルシウム水和物 (レクシヴァ) アタザナビル硫酸塩 (レイアタツツ)	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を1/5以下に低下させると考えられている。
デラビルジンメシル酸塩 (レスクリプター)	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、AUCを約100%低下させると考えられている。
ポリコナゾール (ブイフェンド)	ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、ポリコナゾールのCmax及びAUCをそれぞれ93%及び96%低下させると考えられている。
プラジカンテル (ビルトリシド)	プラジカンテルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、プラジカンテルの代謝を促進し、血中濃度を約100%低下させると考えられている。
タダラフィル (アドシルカ)	タダラフィルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤(600mg/日)の併用で、タダラフィル(10mg)のCmax及びAUCをそれぞれ46%及び88%低下させると考えられている。

(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
エタンブトール塩酸塩	エタンブトールの視力障害を増強するおそれがある。 視力障害について観察を十分に行う。	機序は不明である。
抗結核薬 イソニアジド等	重篤な肝障害があらわれることがある。 定期的な肝機能検査を行う。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、イソニアジドの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の産生を増加させると考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期投与により、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の産生を増加させると考えられている。

レフルノミド	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、レフルノミドの活性代謝物のCmaxが上昇したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、レフルノミドから活性代謝物への代謝を促進すると考えられている。
ビタバスタチンカルシウム	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、ビタバスタチンのCmax及びAUCが上昇したとの報告がある。	有機アニオントランスポーターを介したビタバスタチンの肝臓への取り込みを阻害すると考えられる。
リネゾリド	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、リネゾリドのCmax及びAUCが低下したとの報告がある。	機序は不明である。
** ・クマリン系抗凝固薬 ・経口糖尿病薬 ・シクロスポリン ・タクロリムス水和物 ・ミコフェノール酸モフェチル ・テオフィリン ・ジギタリス製剤 ・トルバプタン ・抗不整脈薬 ・キニジン硫酸塩水和物 ・メキシレチン塩酸塩 ・ジソピラミド ・プロパフェノン塩酸塩 ・ビルシカイニド塩酸水和物 ・カルシウム拮抗薬 ・ベラパミル塩酸塩 ・ニフェジピン ・アゼルニジピン等 ・プナゾシン塩酸塩 ・エプレレノン ・β遮断薬 ・メトプロロール酒石酸塩 ・プロプラノロール塩酸塩 ・カルベジロール等 ・エナラプリルマレイン酸塩 ・高脂血症用薬 ・クロフィブラート ・フルバスタチンナトリウム ・CYP3A4で代謝される薬剤 ・シンバスタチン等 ・セビメリン塩酸塩水和物 ・副腎皮質ホルモン剤 ・卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。
	・ジアフェニルスルホン ・クロラムフェニコール ・ドキシサイクリン塩酸塩水和物 ・クラリスロマイシン ・テリスロマイシン ・アゾール系抗真菌薬 ・フルコナゾール等 ・テルビナフィン塩酸塩 ・HIV感染症治療薬 ・HIVプロテアーゼ阻害剤 ・リトナビル ・ロピナビル等 ・ジドブジン ・ネビラピン ・エファビレンツ ・ラルテグラビルカルリウム ・マラビロク ・抗てんかん剤 ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・ラモトリギン ・エレトリプタン臭化水素酸塩 ・抗精神病薬 ・ハロペリドール ・プロムペリドール ・オランザピン ・クエチアピンファル酸塩 ・クロザピン等 ・ベンゾジアゼピン系薬剤 ・ジアゼパム ・ミダゾラム ・トリアゾラム等	・ゾルピデム酒石酸塩 ・ゾピクロン ・三環系抗うつ薬 ・ノルトリプチリン塩酸塩等 ・ミルタザピン ・ドネベジル塩酸塩 ・5-HT <sub>2</sub> 受容体拮抗型制吐薬 ・トロピセトロン塩酸塩等 ・タモキシフェンクエン酸塩 ・トレミフェンクエン酸塩 ・抗悪性腫瘍薬 ・CYP3A4で代謝される薬剤 ・イマチニブメシル酸塩 ・ゲフィチニブ ・ラパチニブトシル酸塩水和物 ・イリノテカン塩酸塩水和物 ・レトロゾール等 ・ホスホジエステラーゼ5阻害剤 ・シルデナフィルクエン酸塩 ・バルデナフィル塩酸塩水和物 ・タダラフィル(シアリス) ・ボセンタン水和物 ・コハク酸ソリフェナシン ・デフェラシロクス

4. 副作用

【肺結核及びその他の結核症】

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

【ハンセン病】

ハンセン病患者を対象にした使用成績調査においてリファンピシンは本剤を含み5製剤使用された。118例中報告された副作用は22.9% (27例)で、主な副作用は胃不快感、嘔吐等の胃腸障害5.1% (6例)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

下記の重大な副作用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。また、2)ショック、アナフィラキシー様症状、3)腎不全、間質性腎炎、4)溶血性貧血の副作用についてはアレルギー性と考えられており、特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合に起こりやすいので注意すること。

- 1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害  
定期的に肝機能検査を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状：発熱、悪寒・戦慄、顔面潮紅、呼吸困難、胸内苦悶等)
- 3) 腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群
- 4) 溶血性貧血
- 5) 無顆粒球症、血小板減少
- 6) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎<sup>5),6)</sup>(症状：腹痛、頻回の下痢等)

\*\*7) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、<sup>7)</sup>皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、扁平苔癬型皮疹、天疱瘡様及び類天疱瘡様皮疹、紅皮症(剥脱性皮膚炎)

8) 間質性肺炎

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度		
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
肝臓 <sup>注1)</sup>		黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等	
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹等	発熱等のかぜ様症候群、蕁麻疹等
腎臓		尿蛋白等	血尿等
血液		顆粒球減少 <sup>注3)</sup> 、出血傾向 <sup>注3)</sup> 、好酸球増多等	
消化器	胃腸障害(食欲不振、悪心、嘔吐、胃痛、下痢、胃不快感等)		出血性びらん性胃炎
精神神経系		不眠、頭痛、めまい	いらいら感、傾眠、錯乱
その他		全身倦怠感、しびれ感	筋脱力、手指のこわばり、浮腫、運動失調、月経異常

注1) 定期的に肝機能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。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合には、このような症状が起こりやすいので注意すること。

注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど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、投与しないことが望ましい。<sup>8)</sup> [動物実験(ラット、マウス)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には、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。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) BSP又はICG排泄の遅延がみられることがある。

(2) 微生物学的検査法による血清中薬酸値、ビタミンB<sub>12</sub>値が異常を示すことがある。

8. 過量投与

(1) 徴候、症状

1) 皮膚・唾液・涙液・汗・顔面の橙赤色化("red man syndrome")、嘔気・嘔吐、腹痛、肝肥大、黄疸、AST(GOT)・ALT(GPT)等の上昇

2) 急性肺水腫、嗜眠、意識障害、痙攣

(2) 処置

胃洗浄、活性炭の投与、強制利尿、血液透析

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、さら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) 尿、糞、唾液、痰、汗、涙液がリファンピシン及びその代謝物により橙赤色に着色する。なお、血清も同様の着色を示す。また、ソフトコンタクトレンズが変色することもある。<sup>9)</sup>

(2) 海外において、ポルフィリン症の患者に投与した場合、症状を誘発又は悪化させたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康人に450mgを経口投与したところ、1~4時間で最高血中濃度に達した。<sup>10)</sup> 外国人のデータでは、450mgを経口投与すると有効濃度が24時間持続する。<sup>11)</sup>

2. 分布<sup>11)</sup>

外国人のデータでは、肺組織内や肝・腎・脾、膀胱、前立腺、皮膚、骨等への移行も良好である。

3. 代謝・排泄

外国人のデータでは、消化管で速やかに吸収され腸肝循環を行う。主として肝臓で代謝され、胆汁中に排出されるが、<sup>10),12)</sup> 尿中にも排出される。<sup>11)</sup> 代謝物はDesacetyl-rifampicin、3-Formyl-rifampicinであり、Desacetyl-rifampicinも抗菌力を有しているが、リファンピシンよりは弱い。<sup>13),14)</sup>

4. 溶出挙動<sup>15)</sup>

リファンピシнкаプセル150mg「サンド」は、日本薬局方医薬品規格第3部に定められたリファンピシнкаプセル150mgカプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

【臨床成績】

1. 肺結核患者のうち、初回治療患者17例に本剤を朝食前に1日1回ストレプトマイシン、イソニアジドと併用、再治療患者5例に同様にイソニアジド、エタンブトール、カナマイシン、カプレオマイシン、エチオナミドの併用療法を行った。22例中喀痰結核菌が2ヵ月までに陰性化したもの13例(59%)であり、5ヵ月目に全例陰性化した。初回治療患者17例中4例はリファンピシン10γ完全或は不完全耐性であったが、2~4ヵ月後には菌陰性化した。<sup>16)</sup>



2. 塗抹陽性(ストレプトマイシン耐性3、イソニアジド耐性1、ストレプトマイシン・イソニアジド2剤耐性1計5株の耐性を含む)の未治療肺結核患者110例にストレプトマイシン、イソニアジドとの併用療法を行い、全例6ヵ月以内に陰性化した。<sup>17)</sup>
3. ハンセン病

ハンセン病患者を対象にした使用成績調査においてリファンピシンは本剤を含み5製剤使用された。有効性評価対象症例116例における有効率は90.5%(105/116例)であった。また、多菌型に対する有効率は89.7%(96/107例)、少菌型に対する有効率は100%(7/7例)であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗菌作用

結核菌に対する抗菌力はイソニアジドに匹敵し、<sup>18)</sup> 最小発育阻止濃度はDubos培地で、0.01~0.04μg/mLであった。<sup>17)</sup> また、他剤との併用により高い菌陰性化率を示す。<sup>19)</sup>

### 2. 耐性

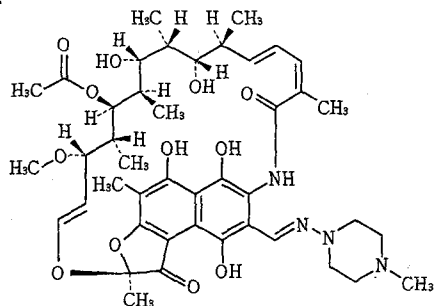
他の抗結核剤との交叉耐性は認められていない。耐性は試験管内で比較的速く発現するが、エタンブロール、イソニアジド、ストレプトマイシンその他の抗結核剤との併用で遅延される。

### 3. 作用機序<sup>20)</sup>

結核菌のDNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成初期段階を阻害する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：リファンピシン (Rifampicin)

略号：RFP

化学名：(2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,6,9,17,19-Pentahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-(4-methylpiperazin-1-yliminomethyl)-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)naphtho[2,1-b]furan-21-yl acetate

分子式：C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>

分子量：822.94

性状：だいたい赤色～赤褐色の結晶又は結晶性の粉末である。水、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくい。

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験<sup>21)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年6ヵ月)の結果、リファンピシンカプセル150mg「サンド」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

## 【承認条件】

### ハンセン病効能追加の承認条件

ハンセン病については、WHOが現在実施中の多剤併用療法の大規模二重盲検比較臨床試験が終了し、結果が公表された時点で効能又は効果、用法及び用量を見直す。

## 【包装】

リファンピシンカプセル150mg「サンド」：100カプセル(PTP)  
1000カプセル(PTP、バラ)

## \*\*【主要文献】

- 1)日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 83, 731(2008)
- 2)日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 73, 599(1998)
- 3)Griffith D. E. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175, 367(2007)
- 4)Hey A. A. et al. : N. Z. Med. J. 96, 988(1983)
- 5)多田正大他：胃と腸 18, 133(1983)
- 6)多賀須幸男：日本医事新報 No.3080, 3(1983)
- 7)Okano M. et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 17, 303(1987)
- 8)Tuchmann-Duplessis M. H. et al. : C. R. Acad. Sc. Paris 269, 2147 (1969)
- 9)Lyons R. W. : N. Engl. J. Med. 300, 372(1979)
- 10)渡辺康他：日本薬学会第97年会(1977)
- 11)Furesz S. et al. : Arzneim.-Forsch. 17, 534(1967)
- 12)Riess W. et al. : Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy 2, 905(1967)
- 13)Maggi N. et al. : J. Med. Chem. 8, 790(1965)
- 14)Acocella G. : Clin. Pharmacokinet. 3, 108(1978)
- 15)リファンピシンカプセル150mg「サンド」の溶出試験に関する資料 (サンド株式会社社内資料)
- 16)光藤由己他：基礎と臨床 12, 1919(1978)
- 17)大里敏雄：日本化学療法学会雑誌 28, 662(1980)
- 18)Hobby G. L. : J. Infect. Dis. 119, 195(1969)
- 19)Newman R. et al. : Am. Rev. Resp. Dis. 109, 216(1974)
- 20)Lancini G. C. et al. : Experientia 24, 1105(1968)
- 21)リファンピシンカプセル150mg「サンド」の安定性試験に関する資料 (サンド株式会社社内資料)

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。  
サンド株式会社 カスタマーケアグループ  
〒106-0031 東京都港区西麻布4-16-13  
☎0120-982-001  
FAX 03-5469-0366

\*\* 製造販売元

**サンド株式会社**

山形県上市市新金谷827-7

本社 東京都港区西麻布4-16-13

URL: <http://www.sandoz.jp/>