

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事

[審議事項]

- 議題1 医薬品タルセバ錠25mg及び同錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品ロタリックス内用液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
- 議題3 医薬品アレロック顆粒0.5%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
- 議題4 医薬品ソリンザカプセル100mg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
- 議題5 医薬品ガーダシル水性懸濁筋注及び同水性懸濁筋注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
- 議題6 医薬品オンプレス吸入用カプセル150 μ g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
- 議題7 医薬品ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL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、並びに医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題8 医薬品キュービシン静注用350mg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
- 議題9 医薬品ジスロマック点滴静注用500mg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
- 議題10 ドルナーゼアルファ（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題11 トラベクテジンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題12 スニチニブリンゴ酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題13 生物学的製剤基準の一部改正について

[報告事項]

- 議題1 医薬品スプリセル錠20mg及び同錠50mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ジスロマック錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品注射用ノボセブン1.2mg、注射用ノボセブン4.8mg、ノボセブンH静注用1mg、同H静注用2mg、同H静注用5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について

平成 23 年 5 月 30 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 タルセバ錠25mg 同 錠100mg (中外製薬(株))	製販 製販	一変 一変	エルロチニブ塩酸塩	治癒切除不能な膵癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残余 期間 (平成 27年10 月18日 まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
2 ロタリックス内用液 (グラクソ・スミスクライン(株))	製販	承認	<u>経口弱毒生ヒトロタウ イルスワクチン</u>	ロタウイルスによる胃腸炎の 予防を効能・効果とする新有効 成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
3 アレロック顆粒0.5% (協和発酵キリン(株))	製販	承認	オロパタジン塩酸塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮 膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚瘙 痒症)に伴う痒痒を効能・効果 とし、顆粒剤の剤型追加及び小 児用量を追加する新用量・剤型 追加に係る医薬品	4年	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (予定)
4 ゴリンザカプセル100mg (MSD(株))	製販	承認	<u>ボリノスタット</u>	皮膚T細胞性リンパ腫を効 能・効果とする新有効成分含有 医薬品	10年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
5 ガーダシル水性懸濁筋注 同 水性懸濁筋注シリンジ (MSD(株))	製販 製販	承認 承認	<u>組換え沈降4価ヒトパ ピローマウイルス様粒 子ワクチン(酵母由来)</u>	ヒトパピローマウイルス 6、 11、16 及び 18 型の感染に起因 する子宮頸癌(扁平上皮細胞癌 及び腺癌)及びその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、 2 及び 3 並びに上皮内腺癌 (AIS))、外陰上皮内腫瘍(VIN) 1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫 瘍(VaIN) 1、2 及び 3 並びに 尖圭コンジローマの予防を効 能・効果とする新有効成分含有 医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
6 オンプレス吸入用カプセル150µg (ノバルティス ファーマ(株))	製販	承認	<u>インダカテロールマレ イン酸塩</u>	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支 炎、肺気腫)の気道閉塞性障害 に基づく諸症状の緩解を効 能・効果とする新有効成分含有 医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:非該当 (予定)

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
7 ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL 同 皮下注20mgシリンジ0.4mL (アボット ジャパン(株))	製 販 製 販	一 変 承 認	アダリムマブ(遺伝子組 換え)	既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の効能・効果を追加とする、新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品	残 余 期 間 (平成 28年4 月15日 まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
8 キュビシン静注用350mg (MSD(株))	製 販	承 認	<u>ダプトマイシン</u>	ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当 (予定) 製剤:非該当 (予定)
9 ジスロマック点滴静注用500mg (ファイザー(株))	製 販	承 認	アジスロマイシン水和物	アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、レジオネラ・ニューモフィラ、クラミジア属、マイコプラズマ属による肺炎を効能・効果とする新投与経路医薬品	6年	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (予定)
<報告品目>						
10 スプリセル錠20mg 同 錠50mg (ブリistol・マイヤーズ(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ダサチニブ水和物	慢性骨髄性白血病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成 31年1 月20日 まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
11 ジスロマック錠250mg (ファイザー(株))	製 販	一 変	アジスロマイシン水和物	適応菌種としてレジオネラ・ニューモフィラを追加する新効能医薬品	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
12 注射用ノボセブン1.2mg 注射用ノボセブン4.8mg ノボセブンHI静注用1mg 同 HI静注用2mg 同 HI静注用5mg (ノボ ノルディスク ファーマ(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	エプタコグ アルファ (活性型)(遺伝子組換 え)	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制の効能・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:非該当 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	<p>嚢胞性線維症における肺機能の改善</p> <p>※嚢胞性線維症は、主に新生児期又は乳児期に発症する遺伝性疾患であり、気道や消化管などの分泌液が粘稠となって呼吸器病変、消化器病変を生じる。予後は極めて不良であり、平均余命は30歳を超えず、ほとんどの患者が呼吸不全や呼吸器感染症で死亡するとされている。</p> <p>国内の患者数は、平成7年から平成16年の10年間で38名程度、発症頻度は174万人に1人と推定される。</p> <p>国内ではアセチルシステイン吸入液が本疾患における去痰の効能効果を有しているものの、効果は十分ではない。本剤は、粘液・痰の粘稠性を低下させる作用を有しており、海外臨床試験において本剤投与による肺機能の改善が示されていることから、本剤の医療上の必要性はあると考える。</p> <p>国内の患者数が非常に少ない状況ではあるが、作用機序、病態の国内外における類似性、国外における臨床試験成績を踏まえれば、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	中外製薬株式会社
2	トラベクテジン	<p>染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍</p> <p>※悪性軟部腫瘍は、中胚葉由来の線維組織、脂肪組織、筋組織、血管組織、滑膜等、及び外胚葉由来の末梢神経等の全身の軟部組織から発生する腫瘍であり、重篤な疾患である。厚生労働省による平成20年患者調査より、悪性軟部腫瘍の患者数は、約5,000人と考えられ、そのうち染色体転座を伴う患者は約25%と推定されている。</p> <p>既承認の薬剤としてドキシソルピシン及びイホスファミドがあるが、これらの治療効果は限定的である。本剤は、欧米において、染色体転座が認められる粘液型脂肪肉腫患者51例において、奏効率は51%と高い有効性が示唆されている。</p> <p>国内においては、第Ⅰ相試験が実施中であり、アントラサイクリン系薬剤による前治療に無効となった患者を対象とした第Ⅱ相試験の実施が予定されている。</p>	大鵬薬品工業株式会社
3	スニチニブリンゴ酸塩	<p>根治切除不能な膵内分泌腫瘍</p> <p>※膵内分泌腫瘍は、血中ホルモン濃度が上昇し特異的症状を呈し、悪性例での予後は不良である。本邦における膵内分泌腫瘍患者数は約2,800人、そのうち根治切除不能な患者は約600人と推計されている。</p> <p>根治切除不能な膵内分泌腫瘍に対して有効な治療薬は、現在承認されていない。本剤は、根治切除不能な膵内分泌腫瘍に関してEU他5ヶ国で既に承認されている。</p> <p>国内においては、第Ⅱ相試験が実施中である。</p>	ファイザー株式会社

平成23年5月30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	アレジオンドライシロップ1%	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	エピナスチン塩酸塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒	4年	平成17年1月19日

(新聞発表用)

1	販 売 名	スプリセル錠 20mg、同 50mg
2	一 般 名	ダサチニブ水和物
3	申 請 者 名	ブリistol・マイヤーズ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中にダサチニブ水和物 20.7mg 又は 51.8mg (ダサチニブとして 20mg 又は 50mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. <u>慢性骨髄性白血病</u> (1) 慢性期 通常、成人にはダサチニブとして 1日 1回 100mg を経口投与する。 なお、患者の状態により<u>適宜増減するが、1日 1回 140mg まで増量できる。</u></p> <p>(2) 移行期又は急性期 通常、成人にはダサチニブとして 1回 70mg を 1日 2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回 90mg を 1日 2回まで増量できる。</p> <p>2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 通常、成人にはダサチニブとして 1回 70mg を 1日 2回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1回 90mg を 1日 2回まで増量できる。</p> <p>(下線部追加・変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>1. <u>慢性骨髄性白血病</u> 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病</p> <p>(下線部変更)</p>
7	備 考	本剤は、チロシンキナーゼ活性を阻害する抗悪性腫瘍剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

貯法: 室温保存
使用期限: 3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

抗悪性腫瘍剤 チロシンキナーゼインヒビター

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

スプリセル錠20mg
スプリセル錠50mg

SPRYCEL® TABLETS
(ダサチニブ錠)

	スプリセル錠 20mg	スプリセル錠 50mg
承認番号	22100AMX00395000	22100AMX00396000
薬価収載	2009年3月	2009年3月
販売開始	2009年3月	2009年3月
国際誕生	2006年6月	2006年6月
効能追加		

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【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(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

スプリセル錠 20 mg、スプリセル錠 50 mg はそれぞれ 1 錠中、ダサチニブ 20 mg、50 mg (ダサチニブ水和物として 20.7 mg、51.8 mg) を含有する。

なお、添加剤として、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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール 400 を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	性状	識別コード	外観	直径 長径・短径	厚さ	重さ
スプリセル錠 20 mg	白色～微黄白色の円形のフィルムコート錠	BMS 527		直径 5.6 mm	3.3 mm	83.2 mg
スプリセル錠 50 mg	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコート錠	BMS 528		長径 10.9 mm 短径 5.8 mm	3.6 mm	207.0 mg

【効能又は効果】

1. 慢性骨髄性白血病
2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法及び用量】

1. 慢性骨髄性白血病

(1) 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして 1 日 1 回 100 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 140 mg まで増量

できる。

(2) 移行期又は急性期

通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
通常、成人にはダサチニブとして 1 回 70 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 90 mg を 1 日 2 回まで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- (2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 副作用により、本剤を休業、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	好中球数/ 血小板数	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量 1 日 1 回 100 mg)	好中球数 <1,000/mm ³ 又は 血小板数 <50,000/mm ³	① 好中球数 1,000/mm ³ 以上及び血小板数 50,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 ② 1 日 1 回 100 mg で治療を再開する。 ③ 血小板数が 25,000/mm ³ を下回るか、再び好中球数が 7 日間を超えて 1,000/mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、2 回目の発現時は 1 日 1 回 80 mg で治療を再開する。3 回目の発現時は、初発の慢性期 CML 患者では 1 日 1 回 50 mg で治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期 CML 患者では投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) (初回用量 1 日 1 回 70 mg を 1 日 2 回)	① 好中球数 <500/mm ³ 又は 血小板数 <10,000/mm ³	① 血球減少が白血病に関連しているかを確認(骨髄穿刺又は生検)する。 ② 白血病に関連しない場合は、好中球数 1,000/mm ³ 以上及び血小板数 20,000/mm ³ 以上に回復するまで休業する。 ③ 1 回 70 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ④ 再度発現した場合には、①へ戻り、2 回目の発現時は 1 回 50 mg を 1 日 2 回、3 回目の発現時は 1 回 40 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ⑤ 白血病に関連する場合は、1 回 90 mg を 1 日 2 回までの増量を考慮する。

注 1: 原則として、患者の全身状態に十分注意し、少なくとも投与開始(第 1 日)から第 14 日までは治療を継続した後の検査値

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

疾患及び病期	副作用の重症度	投与量調節
慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) (初回用量 1 日 1 回 100 mg)	グレード 3 又は 4	① グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休業する。 ② 1 日 1 回 80 mg で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用(グレード 3 又は 4)が発現した場合には、初発の慢性期 CML 患者では①へ戻り、1 日 1 回 50 mg で治療を再開し、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない慢性期 CML 患者では原則として投与を中止する。
移行期 CML、急性期 CML 又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL) (初回用量 1 日 1 回 70 mg を 1 日 2 回)	グレード 3 又は 4	① グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで休業する。 ② 1 回 50 mg を 1 日 2 回で治療を再開する。 ③ 再び同じ副作用(グレード 3 又は 4)が発現した場合には、原則として投与を中止する。

グレードは NCI-CTC に準じる。

(4) 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140 mgまで、移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では、1回90 mgまで増量することができる。

- 1) 病状が進行した場合
- 2) 少なくとも1ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

【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) イマチニブに忍容性のない慢性骨髄性白血病患者〔同様の副作用が起こるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (2) 間質性肺疾患の既往歴のある患者〔間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 肝障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- (4) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (5) 血小板機能を抑制する薬剤あるいは抗凝固剤を投与中の患者〔出血傾向を増強するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者〔心臓の副作用（急性心不全、うっ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等）が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が起こるおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認してから投与すること。
- (2) 本剤投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。
本剤投与により、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査は投与開始前と投与後の2ヵ月間は毎週、その後は1ヵ月毎に、また、患者の状態に応じて適宜行うこと。
これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期・急性期慢性骨髄性白血病やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の患者での頻度が高い。重篤な好中球減少又は血小板減少があらわれた場合には減量又は休薬すること（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用についても考慮すること。
- (3) 血小板減少時に出血が生じることがあるので、定期的に血液検査と患者の観察を十分に行い、重篤な出血が生じた場合には減量又は休薬とともに適切な支持療法を行うこと。
- (4) 体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等）があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施し、重篤な胸水は必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
- (5) QT間隔延長が報告されているため、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者では適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症等）の補正を行うこと（「慎重投与」の項参照）。

3. 相互作用

CYP3A4を時間依存的に阻害し、CYP3A4で主に代謝される薬剤の代謝クリアランスを低下させる可能性がある。

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
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコ	本剤とケトコナゾールの併用により、本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ4倍及び5倍増加し	これらの薬剤等がCYP3A4活性を阻害し、本剤の血中濃度を上昇

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナゾール等） マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、アタザナビル硫酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、サキナビルメシル酸塩等） グレープフルーツジュース	た。CYP3A4阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。	させる可能性がある。
CYP3A4誘導剤 デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。リファンピシン8日間投与後に本剤を投与した場合、本剤のC _{max} 及びAUCはそれぞれ81%及び82%低下した。CYP3A4誘導作用の強い薬との併用は推奨されない。CYP3A4誘導剤を処方する場合、誘導作用のない又は低い代替薬を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤と制酸剤の同時投与は避けること。 制酸剤の投与が必要な場合には、本剤投与の少なくとも2時間前又は2時間後に投与すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	H ₂ 受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの C_{max} 及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの C_{max} 及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。本剤投与中は、これらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。	本剤の吸収が抑制され、血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4の基質となる薬剤 シンバスタチン シクロスポリン ピモジド キノジン硫酸塩水和物 タクロリムス水和物 エルゴタミン酒石酸塩 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩等	CYP3A4の基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのC _{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び20%上昇した。本剤を治療係数が低いCYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合には注意すること。	本剤のCYP3A4阻害作用によりこれら薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等 抗不整脈薬 キノジン硫酸塩水和物 プロカイナムド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4. 副作用

副作用の概要

初発の慢性期慢性骨髄性白血病

国際共同臨床第Ⅲ相試験において本剤（初回用量100 mg 1日1回）の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例（日本人安全性評価対象26例を含む）の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢45例（17.4%）、頭痛30例（11.6%）、胸水26例（10.1%）であった。また、10%以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は、好中球減少症53/256例（20.7%）、血小板減少症49/256例（19.1%）、貧血26/256例（10.2%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

国内の臨床試験において本剤（初回用量50 mg*、70 mg又は90 mg*1日2回、100 mg 1日1回）の投与を受けた白血病患者77例の成績を以下に示す（*承認外用法用量）。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少58例（75.3%）、好中球数減少57例（74.0%）、白血球数減少50例（64.9%）、リンパ球数減少45例（58.4%）、ALT（GPT）増加40例（51.9%）、LDH増加39例（50.6%）、AST（GOT）増加37例（48.1%）、下痢36例（46.8%）、貧血34例（44.2%）、胸水32例（41.6%）、発疹31例（40.3%）、頭痛、発熱各30例（39.0%）、血中リン減少29

例 (37.7%)、CK (CPK) 増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少 28 例 (36.4%)、ヘマトクリット減少 26 例 (33.8%)、倦怠感、咳嗽各 25 例 (32.5%)、尿中蛋白陽性 24 例 (31.2%)、血中アルブミン減少 23 例 (29.9%)、鼻咽頭炎、γ-GTP 増加 22 例 (28.6%)、浮腫、便秘、悪心、ALP 増加各 20 例 (26.0%)、体重増加 18 例 (23.4%)、筋痛 17 例 (22.1%)、CD4 リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中血陽性各 16 例 (20.8%) であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制：汎血球減少 (0.9%)、白血球減少 (21.5%)、好中球減少 (34.3%)、血小板減少 (34.0%)、貧血 (16.4%) があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休業し、適切な処置を行うこと。
- 出血 (脳出血・硬膜下出血、消化管出血)：脳出血・硬膜下出血 (0.8%)、消化管出血 (3.3%) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 体液貯留 (胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等)：胸水 (17.3%)、肺水腫 (0.6%)、心嚢液貯留 (3.0%)、腹水 (0.3%)、全身性浮腫 (3.5%) 等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部 X 線検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。
- 感染症：肺炎 (1.8%)、敗血症 (0.3%) 等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、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、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (0.9%) 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、呼吸困難及び胸部 X 線検査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。
- 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群 (0.9%) があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 心電図 QT 延長：心電図 QT 延長 (2.7%) があらわれることがあるので、適切な心電図モニタリングを行い、QT 間隔延長が認められた場合には減量又は休業とともに電解質異常 (低カリウム血症、低マグネシウム血症等) の補正を行うこと。
- 心不全、心筋梗塞：心不全 (0.6%)、心筋梗塞 (0.2%) があらわれることがあるので、適宜心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、減量、休業又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 急性腎不全：急性腎不全 (0.3%) 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、休業又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 1)：海外臨床試験における副作用発現頻度

(2) 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\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)
感染症		感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、腫カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、結核炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、菌肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎	感染性小腸結腸炎
血液	リンパ球数減少	網状赤血球数減少、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4 リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT 延長、白血球数増加、好中球数増加、	赤芽球病

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^(注2)
免疫系		移植片対宿主病、過敏症	結節性紅斑
代謝	電解質異常 (リン、カリウム、カルシウム ^(注3) 、マグネシウム、ナトリウム、クロール)	甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP 増加、CRP 増加、脱水、総蛋白増加、食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、糖尿病	
精神		不眠症、抑うつ気分、無感情	不安、感情不安定、錯乱状態、リビドー減退
神経系	頭痛	味覚異常、浮動性めまい、意識消失、昏倒、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手足管症候群、体位性めまい、頸椎症性神経炎、頸腕症候群、片頭痛、脳腫瘍、大脳石灰化	失神、健忘、痙攣、脳血管塞作、一過性脳虚血発作、末梢性ニューロパチー、視神経炎
眼		霧視、角膜炎、眼瞼乾燥、結膜炎、羞明、アレルギー性結膜炎、結膜炎、白内障、眼脂、後発部炎症、網膜症、飛蚊症、眼圧上昇	
耳		耳不快感、耳管閉塞、耳鳴、聴力低下	回転性めまい
心臓		心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック、心房頻脈、脚ブロック、心肥大、心筋症、左房拡張、心電図 ST 部分下降	心機能障害、狭心症、心膜炎、心室性不整脈、心室性頻脈、心筋炎、急性冠動脈症候群、肺性心、心房細動、心房粗動
血管	出血 (肺出血、歯肉出血、結膜出血、鼻出血、皮下出血、点状出血、カテーテル留置部位出血)	低血圧、高血圧、ほてり、血腫	血栓性静脈炎、網状皮斑、血栓性/塞栓性 (肺塞栓症、深部静脈血栓症)
呼吸器	咳嗽	呼吸困難、低酸素症、発声障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎、胸膜炎、鼻痛	肺浸潤、肺炎、肺高血圧症、喘息、気管支炎、急性呼吸窮迫症候群
消化器	下痢、悪心	腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水腫、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻、便秘、嘔吐、口内炎、びらん性胃炎、歯痛、裂肛、唇舌炎、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂肛ヘルニア、鼻径ヘルニア、歯周炎、肛門周囲痛、逆流性食道炎、嚥液腹痛、胃異形成、痔出血、口の錯覚、腹壁隆起、口腔粘膜びらん、腹部不快感、食道炎、歯根炎	粘膜炎、大腸炎、嚥下障害、上部消化管潰瘍、肺炎、タンパク漏出性胃腸症
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇	胆囊炎、ビリルビン上昇、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、脂肪肝	胆汁うっ滞、肝炎
皮膚	発疹	紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剥脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚色素脱失、皮膚萎縮、皮膚炎、皮膚欠乏性湿疹、結節性紅斑、毛髪変色、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、皮下結節、手掌・足底発赤知覚不全症候群	水疱形成、色素沈着障害、光線過敏性反応、急性熱性好中球性皮膚病、脂肪膜炎、手足症候群
筋・骨格系	筋痛、CK (CPK) 上昇	関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液囊腫、腫痛、CK (CPK) 減少、筋痙攣、頭痛痛、筋骨格痛、変形性脊椎炎、滑膜炎、頸関節症候群、腱鞘炎、椎間板突出、骨痛	筋肉の炎症、横紋筋融解、腱炎
腎臓		血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿、血中クレアチニン減少	

種類\頻度	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注2)}
生殖器		乳房痛、女性化乳房、月経困難症、不正子宮出血、性器潰瘍形成、不規則月経、陰分泌	
全身	発熱、表在性浮腫(浮腫、眼瞼浮腫、咽頭浮腫、顔面浮腫、末梢性浮腫、顔面浮腫、腫脹、口腔浮腫)、倦怠感	胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渇、異常感、末梢冷感、限局性浮腫、インフルエンザ様疾患	無力症、温度変化不耐症
その他	体重増加	腰痛熱、体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加、血中葉酸減少、ビタミンB12減少	挫傷

注2)：海外で認められている副作用のため頻度不明

注3)：グレード3又は4の低カルシウム血症があらわれた場合には、経口のカルシウム剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で体液貯留及び呼吸困難の発現頻度が高かった。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また妊娠可能な婦人に対しては適切な避妊を行うよう指導すること。
[動物実験において、ヒトでの臨床用量で得られる血漿中濃度以下で、ラットで胚致死作用及び胎児毒性、ウサギで胎児毒性が報告されている。従って、本剤を妊婦に投与すると胎児に障害が生じるおそれがある。]

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験の本剤の過量投与の経験は限られている。海外の臨床試験において、1日280mgを1週間服用した過量投与例が報告されており、重度の骨髄抑制がみられた。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。

9. 適用上の注意

- 服用時：本剤は、かまわずにそのまま服用するように注意すること。
- 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。]

10. その他の注意

サルの9ヵ月間投与試験では腎臓の変化として、自然発症病変である腎臓の鉅質沈着の出現頻度及び程度の上昇がみられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ¹⁾⁻³⁾

慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ 50 mg、70 mg又は90 mgを1日2回(承認外用法用量) 反復経口投与後、ダサチニブは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後1時間付近で最高血漿中濃度(C_{max})に到達した。C_{max}到達後、血漿中濃度はおおむね4~5時間の消失半減期(t_{1/2})で比較的速やかに低下した。C_{max}及び投与間隔当たりの血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-12h})は投与量に依存して増加した。

表1 日本人の慢性期慢性骨髄性白血病患者にダサチニブ 50 mg、70 mg又は90 mgを1日2回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	投与日	n	C _{max} ^a (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	T _{max} ^c (h)
50	1	7	94.10 (37)	283.17 (28)	4.90 (1.86)	0.97 (0.50, 1.05)
	28	5	117.83 (50)	342.87 (41)	4.53 (1.30)	0.93 (0.50, 1.07)
70	1	7	113.89 (53)	304.78 (53)	3.85 (0.36)	0.95 (0.50, 1.97)

1回投与量 (mg)	投与日	n	C _{max} ^a (ng/mL)	AUC _{0-12h} ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	T _{max} ^c (h)
50	28	7	129.14 (72)	398.80 (55)	3.99 (1.17)	0.98 (0.50, 1.97)
	1	4	150.55 (57)	384.75 (30)	3.51 (0.65)	0.75 (0.48, 1.00)
90	28	2	65.90	285.95	11.70	0.52 (0.50, 0.53)

a幾何平均値(変動係数%)、b算術平均値(標準偏差)、c中央値(最小、最大)

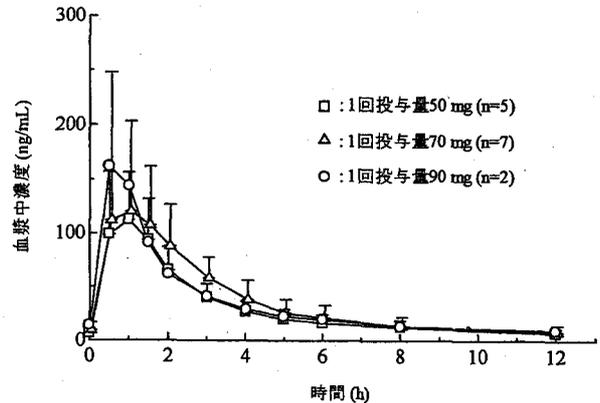


図1 日本人の慢性期慢性骨髄性白血病患者にダサチニブ 50 mg、70 mg又は90 mgを1日2回反復経口投与した時の定常状態(28日目)における平均血漿中濃度(平均値+標準偏差)

慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者1216例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、全症例における平均全身クリアランス値は283 L/hであった。このうち、初発の慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者に対する100 mg/日1回経口投与時の定常状態におけるC_{max}、AUC_{0-24h}及びトランプ濃度(C_{min})の推定値は、それぞれ91.0 ng/mL、456 ng·h/mL及び2.21 ng/mLであった。

表2 初発の慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者に100 mgを1日1回経口投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ推定値

例数	平均値(変動係数%)		
	C _{min} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
26	2.21 (46%)	91.0 (64%)	456 (49%)

母集団薬物動態解析により推定された個別値から算出

日本人固形癌患者にダサチニブ 100 mg、150 mg*又は200 mg*を1日1回反復経口投与後、ダサチニブは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後0.5~3.3時間で最高血漿中濃度(C_{max})に到達した(*:承認外用法用量)。

表3 日本人固形癌患者にダサチニブ 100mg、150mg又は200mgを1日1回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	投与日	n	C _{max} ^a (ng/mL)	AUC ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	T _{max} ^c (h)
100	1	9	139.83 (54)	537.98 (33)	4.77 (0.61)	1.0 (0.5, 4.0)
	14	5	137.03 (55)	499.69 (36)	5.75 (1.67)	1.0 (0.5, 3.0)
150	1	3	127.10 (83)	544.36 (54)	4.68 (0.84)	1.0 (1.0, 1.0)
	14	4	166.43 (109)	694.90 (77)	5.04 (1.19)	1.0 (1.0, 1.0)
200	1	4	124.48 (69)	595.62 (56)	7.62 (4.11)	1.3 (0.5, 3.0)
	14	2	102.61 (127)	716.27 (114)	7.95 (5.62)	2.3 (1.5, 3.0)

a幾何平均値(変動係数%)、b算術平均値(標準偏差)、c中央値(最小、最大)
AUC: 投与1日目はAUC(INF)及び投与14日目はAUC(TAU)を示す

(海外データ)

健康成人229例の単回投与時及び白血病患者137例の1日1回又は2回投与時の血漿中濃度は、ダサチニブを経口投与後、0.5~6時間(T_{max})でC_{max}に到達した。白血病患者に15~240 mg/日投与時のAUCは投与量比例的に増加し、t_{1/2}は投与量によらずおおむね3~5時間であった。

食事の影響 (海外データ)⁴⁾

健康成人 54 例を対象に薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、絶食時投与と比較して高脂肪食を摂取 30 分後に 100 mg を単回経口投与した時の AUC の平均値は、14% 増加した。

2. 分布⁵⁾

白血病患者における見かけの分布容積は大きく、ダサチニブは血管外に広く分布することが示唆された。In vitro 試験において、ヒト血漿に対するダサチニブ及び活性代謝物の蛋白結合率は、100~500 ng/mL の濃度範囲でそれぞれ約 96% 及び 93% であり、濃度に依存しなかった。

3. 代謝^{3),6)}

ダサチニブは主に CYP3A4 により代謝され、活性代謝物は主にこの CYP3A4 を介して生成される。その他にも、ダサチニブはフラビン含有モノオキシゲナーゼ酵素 3 (FMO-3) 及び UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) により代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、ダサチニブは時間依存的な弱い阻害作用を示した。ダサチニブと同程度の薬理活性を示す代謝物の AUC はダサチニブの約 5% である。したがって、この活性代謝物は本剤を服用することにより観察される薬理作用にあまり寄与しないと考えられる。また、この他にも薬理活性を有していない代謝物が数種類存在する。

4. 排泄 (海外データ)^{3),7)}

主要な消失経路は糞便中への排泄である。 [¹⁴C]ダサチニブを単回経口投与後、10 日以内に投与放射能の約 4% が尿中に、約 85% が糞便中に排泄された。尿中及び糞便中に排泄された未変化体は、投与放射能のそれぞれ 0.1% 及び 19% であり、尿中及び糞便中に排泄された放射能の大部分が代謝物であった。

5. 特殊集団における薬物動態

ダサチニブの薬物動態に対する年齢及び性別の影響は認められていない (海外データ)。また、小児患者における薬物動態については評価されていない。

肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるダサチニブの薬物動態の成績は得られていない。中等度~重度の肝機能障害患者での使用経験はない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では高い血中濃度が持続するおそれがある。肝障害のある患者に投与する場合には十分注意すること (【使用上の注意】の項参照)。

【臨床成績】

1. 初発の慢性期慢性骨髄性白血病

初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象として、日本を含む国際共同臨床第 III 相試験を実施した。

表 4 初発の慢性期慢性骨髄性白血病に対する効果 (国際共同臨床試験)⁸⁾

	ダサチニブ	イマチニブ
例数 (例)	259	260
投与量	100mg 1 日 1 回	
確定した細胞遺伝学的完全寛解 ²⁾ (12 ヶ月間以内)	76.8% (199/259)	66.2% (172/260)
細胞遺伝学的完全寛解 ²⁾ (12 ヶ月間以内)	85.3% (221/259)	73.5% (191/260)
分子遺伝学的 Major 寛解 ³⁾	52.1% (135/259)	33.8% (88/260)

例数: 日本人 ダサチニブ 26 例、イマチニブ 23 例を含む。
投与期間: ダサチニブ 14.0 ヶ月、イマチニブ 14.3 ヶ月 (中央値)

2. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、国内外で臨床試験を実施した。

表 5 国内臨床試験におけるイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果^{9),10)}

例数 (例)	慢性骨髄性白血病		フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
	慢性期	移行期・急性期	
投与量	100mg 1 日 1 回	70mg 1 日 2 回	70mg 1 日 2 回
血液学的完全寛解 ¹⁾	90.9% (10/11)	54.5% (6/11)	15.4% (2/13)
血液学的 Major 寛解 ¹⁾	—	72.7% (8/11)	46.2% (6/13)
細胞遺伝学的完全寛解 ²⁾	36.4% (4/11)	18.2% (2/11)	46.2% (6/13)
細胞遺伝学的 Major 寛解 ²⁾	54.5% (6/11)	27.3% (3/11)	53.8% (7/13)

投与期間: 慢性骨髄性白血病 慢性期 20.7 ヶ月、移行期・急性期 8.7 ヶ月、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 2.7 ヶ月 (中央値)

表 6 海外臨床試験におけるイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果¹¹⁾⁻¹⁴⁾

例数 (例)	慢性骨髄性白血病				フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
	慢性期	移行期	骨髄芽球性急性期	リンパ芽球性急性期	
投与量	100 mg 1 日 1 回	70mg 1 日 2 回	70mg 1 日 2 回	48mg 1 日 2 回	46mg 1 日 2 回
血液学的完全寛解 ¹⁾	89.8% (150/167)	50.0% (87/174)	25.7% (28/109)	29.2% (14/48)	34.8% (16/46)
血液学的 Major 寛解 ¹⁾	—	64.4% (112/174)	33.0% (36/109)	35.4% (17/48)	41.3% (19/46)
細胞遺伝学的完全寛解 ²⁾	41.3% (69/167)	33.3% (58/174)	26.6% (29/109)	45.8% (22/48)	54.3% (25/46)
細胞遺伝学的 Major 寛解 ²⁾	58.7% (98/167)	40.2% (70/174)	33.9% (37/109)	52.1% (25/48)	56.5% (26/46)

投与期間: 慢性骨髄性白血病 慢性期 8.3 ヶ月、移行期 13.5 ヶ月、骨髄芽球性急性期 3.5 ヶ月、リンパ芽球性急性期 2.9 ヶ月、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 3.0 ヶ月 (中央値)

【評価項目の判定基準】

注 1 血液学的効果の判定基準 (いずれも 4 週間以上持続した場合)

血液学的完全寛解:

慢性期慢性骨髄性白血病

白血球数が施設基準値上限以下、血小板数が 450,000/mm³ 未満、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が 5% 未満、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、末梢血中の好塩基球が 20% 未満、髄外白血病所見なし

移行期・急性期慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

白血球数が基準値上限以下、好中球数が 1,000/mm³ 以上、血小板数が 100,000/mm³ 以上、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球が 5% 以下、末梢血中の骨髄球及び後骨髄球の和が 5% 未満、末梢血中の好塩基球が 20% 未満、髄外白血病所見なし

血液学的 Major 寛解:

血液学的完全寛解と異なるのは、好中球数が 500/mm³ 以上 1,000/mm³ 未満又は血小板数が 20,000/mm³ 以上 100,000/mm³ 未満

注 2 細胞遺伝学的効果の判定基準

確定した細胞遺伝学的完全寛解:

4 週間以上持続した細胞遺伝学的完全寛解

細胞遺伝学的完全寛解:

骨髄中のフィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察 (20 以上の細胞分析) において、フィラデルフィア染色体陽性細胞を認めない

細胞遺伝学的 Major 寛解:

骨髄中フィラデルフィア染色体陽性分裂中期細胞観察 (20 以上の細胞分析) において、フィラデルフィア染色体陽性細胞の割合が 35% 以下

注 3 分子遺伝学的効果の判定基準

分子遺伝学的 Major 寛解:

末梢血のリアルタイム定量的 PCR (RQ-PCR) 検査によって BCR-ABL 転写産物が標準化ベータスラインから 3-log の減少 (0.1% 以下)

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁵⁾

ダサチニブは特定の蛋白チロシンキナーゼのキナーゼドメインにある ATP 結合部位において ATP と競合する。BCR-ABL のみならず SRC ファミリーキナーゼ (SRC, LCK, YES, FYN)、c-KIT、EPH (エフリン) A2 受容体及び PDGF (血小板由来増殖因子) β 受容体を阻害する (IC₅₀=0.2~28 nM)。

2. 抗腫瘍作用

In vitro 試験^{15),16)}:

- (1) ダサチニブは、慢性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病の両細胞型を含む 4 種のヒト BCR-ABL 依存性白血病細胞に対し細胞障害作用又は増殖阻害作用を示した (IC₅₀ ≤ 1 nM)。
- (2) ダサチニブは、BCR-ABL の過剰発現、BCR-ABL キナーゼドメインの変異、SRC ファミリーキナーゼ (FYN, LYN, HCK) を含む代替情報伝達経路の活性化及び多剤耐性遺伝子の過剰発現がその要因である非臨床及び臨床由来の広範なイマチニブ耐性慢性骨髄性白血病細胞株に対しても増殖阻害活性を示した。

In vivo 試験¹⁷⁾:

ダサチニブ (5~50 mg/kg) は、イマチニブ感受性及び耐性のヒト慢性骨髄性白血病細胞を皮下移植した重症複合免疫不全症 (SCID) マウスにおいて、治癒あるいは腫瘍増殖遅延作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ダサチニブ水和物 (Dasatinib Hydrate)

化学名:

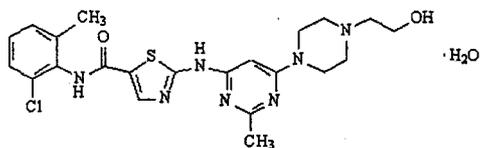
N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-((6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide monohydrate

分子式: C₂₂H₂₆ClN₇O₂S · H₂O

分子量: 488.01 (無水物)

506.02 (一水和物)

構造式：



性状：ダサチニブ水和物は白色～微黄白色の粉末である。
ジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、
エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【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】

スプリセル錠 20 mg : 30 錠 (PTP)

スプリセル錠 50 mg : 30 錠 (PTP)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：日本人における反復経口投与試験 [SP200901]
- 2) 社内資料：CTD 2.7.2 薬物動態
- 3) 社内資料：外国人における単回経口投与試験 [SP200902]
- 4) 社内資料：外国人における薬物動態に及ぼす低脂肪食及び高脂肪食の影響 [SP200903]
- 5) 社内資料：分布 [SP200904]
- 6) 社内資料：代謝（動物間の比較） [SP200905]
- 7) 社内資料：排泄 [SP200906]
- 8) 社内資料：CTD 2.7.6-2.1 CA180-056 試験
- 9) 社内資料：CTD 2.7.6-2.2 CA180-138 試験
- 10) 社内資料：CTD 2.7.6-2.3 CA180-036 試験
- 11) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者におけるダサチニブ 100mg 1 日 1 回投与法設定のための海外臨床第III相無作為化試験 [SP200909]
- 12) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の移行期慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第II相試験 [SP200910]
- 13) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容の骨髄芽球性急性慢性骨髄性白血病患者における海外臨床第II相試験 [SP200911]
- 14) 社内資料：イマチニブに抵抗性又は不耐容のリンパ芽球性急性慢性骨髄性白血病又はPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者における海外臨床第II相試験 [SP200912]
- 15) 社内資料：細胞アッセイ [SP200913]
- 16) N.J. Donato, et al.: Blood, 101(2), 690 (2003)
- 17) 社内資料：CMLモデルにおける抗腫瘍活性 (*In vivo*) [SP200914]

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。

ブリistol・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部

(住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1

(TEL) 0120-093-507

®:登録商標



製造販売元

ブリistol・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿 6-5-1

(報道発表用)

1	販売名	ジスロマック [®] 錠 250mg
2	一般名	アジスロマイシン水和物
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・分量	日局 アジスロマイシン水和物 262.0 mg (アジスロマイシンとして 250 mg (力価))
5	用法・用量	成人にはアジスロマイシンとして、500 mg (力価) を1日1回、3日間合計 1.5 g (力価) を経口投与する。 尿道炎、子宮頸管炎に対しては、成人にはアジスロマイシンとして、1000 mg (力価) を1回経口投与する。
6	効能・効果	<適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、 <u>レジオネラ・ニューモフィラ</u> 、クラミジア属、マイコプラズマ属 <適応症> 深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
7	備考	別紙：添付文書 (案)

2011年×月
2010年6月改訂(第14版)

15員環マクロライド系抗生物質製剤
処方せん医薬品^註

日本標準商品分類番号
876149

ジスロマック錠

250mg

ZITHROMAC[®] Tablets

アジスロマイシン 水和物錠

貯法: 室温保存
使用期限: 3年(最終年月を外箱に記載)

承認番号	21200AMZ00160
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年6月
効能追加	201X年X月
再審査結果	2009年3月
再評価結果	2004年9月
国際誕生	1991年4月

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)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

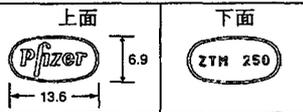
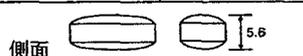
【組成・性状】

1. 組成

1錠中:

販売名 成分	ジスロマック錠 250 mg
有効成分	日局 アジスロマイシン水和物 262.0 mg (アジスロマイシンとして 250 mg (力価))
添加物	無水リン酸水素カルシウム, 部分アルファア 化デンプン, 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, ラウリル硫酸ナ トリウム, ヒプロメロース, 乳糖水和物, 酸 化チタン, トリアセチン

2. 性状

外形 (mm)	識別コード	色調等
上面  13.6 × 6.9	Pfizer ZTM250	白色 フィルム コート錠
下面 		
側面  5.6		

【効能・効果】

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性的のブドウ球菌属, レンサ球菌属,
肺炎球菌, モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス,
インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, レジオ
ネラ・ニューモフィラ, クラミジア属, マイコプラズマ属

<適応症>

深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 咽頭・喉頭炎,
扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支
炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 尿道炎,
子宮頸管炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎

【用法・用量】

成人にはアジスロマイシンとして, 500 mg (力価) を1日
1回, 3日間合計 1.5 g (力価) を経口投与する。
尿道炎, 子宮頸管炎に対しては, 成人にはアジスロマイ
シンとして, 1000 mg (力価) を1回経口投与する。

【用法・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すること。

2. 本剤で治療を開始し, 4日目以降においても臨床症状が
不変もしくは悪化の場合には, 医師の判断で適切な他の
薬剤に変更すること。ただし, 尿道炎, 子宮頸管炎の場
合にはアジスロマイシン投与開始後 2~4 週間は経過を
観察し, 効果を判定すること。細菌学的検査結果または
臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断
で適切な他の薬剤に変更すること(「相互作用」(3)の
項参照)。
3. 外国の臨床における体内動態試験の成績から, 本剤 500
mg (力価) を1日1回3日間経口投与することにより,
感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続する
ことが予測されているので, 注射剤による治療が適応さ
れない感染症の治療に必要な投与期間は3日間とする。
ただし, 尿道炎, 子宮頸管炎の場合は本剤 1000 mg (力
価) を1回経口投与することにより, アジスロマイシン
感受性のトラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマテ
イス)に対して有効な組織内濃度が約10日間持続する
ことが予測されているので, 治療に必要な投与回数1
回とする。
4. 肺炎については, 症状に応じてアジスロマイシン注射剤
から治療を開始する必要性を判断すること。なお, アジ
スロマイシン注射剤による治療を行った肺炎に対して,
本剤に切り替える場合は, 症状に応じて投与期間を変更
することができる。
5. アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替えた臨床試
験は, 医師が経口投与可能と判断した時点で, 注射剤か
ら本剤に切り替え, アジスロマイシン注射剤の投与期間
は2~5日間, 総投与期間は合計7~10日間で実施され,
総投与期間として10日間を超える投与経験は少ない。
アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替え, 総投与期
間が10日間を超える場合は, 経過観察を十分に行うこと。
(「臨床成績」の項参照)
6. レジオネラ・ニューモフィラに対して, アジスロマイ
シン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した
場合の有効性及び安全性は確立していない。(投与経験
が少ない)

【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) 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過
敏症の既往歴のある患者
 - (2) 高度な肝機能障害のある患者[肝機能を悪化させる
おそれがあるので, 投与量ならびに投与間隔に留意す
るなど慎重に投与すること。]
 - (3) 心疾患のある患者[QT延長, 心室性頻脈(Torsades de
pointesを含む)をおこすことがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) アナフィラキシー・ショックがあらわれるおそれ
があるので, アレルギー既往歴, 薬物過敏症等について
十分な問診を行うこと。

PFIZER CONFIDENTIAL

(2) ショック、アナフィラキシー様症状、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) があらわれることがあるので注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があるため注意すること。

(3) 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して、次の点を指導すること。
 ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が疑われる症状 [発疹に加え、粘膜 (口唇、眼、外陰部) のびらんあるいは水ぶくれ等の症状] があらわれた場合には、服用を中止し、ただちに医師に連絡すること。
 ・服用終了後においても上記症状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ただちに医師に連絡すること。

(4) 本剤は組織内半減期が長いことから、投与終了数日後においても副作用が発現する可能性があるため、観察を十分に行うなど注意すること。

3. 相互作用

(1) 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
制酸剤 (水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム)	本剤の最高血中濃度低下の報告がある ¹⁾ 。	機序不明
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある ^{2,3)} 。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ⁴⁾ 。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。
メシル酸ネルフィナピル	本剤の 1200 mg 投与で、本剤の濃度・時間曲線下面積 (AUC) 及び平均最高血中濃度の上昇の報告がある ⁵⁾ 。	機序不明
ジゴキシン	本剤との併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある ⁶⁾ 。	P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇することを示唆した報告があるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。

(2) 他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。

なお、本剤のチトクローム P450 による代謝は確認されていない。

1) テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、フェニトイン [これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。]

2) エルゴタミン含有製剤 [四肢の虚血をおこすことがある。]

(3) 他の抗菌剤との相互作用

本剤と他の抗菌剤との相互作用に関しては、これまでの国内又は外国における臨床試験成績から、マクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、

セフェム系及びカルバペネム系抗菌剤との間で相互作用によると考えられる有害事象の報告はない。しかしながら、本剤の組織内濃度持続時間は長く、投与終了後も他の抗菌剤との間に相加作用又は相乗作用の可能性は否定できないので、本剤投与後に切り替える場合には観察を十分に行うなど注意すること。

4. 副作用

承認時の臨床試験 2805 例 (250 mg 錠 2079 例、カプセル 130 例、細粒 596 例) において、368 例 (13.12%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (3.28%)、好酸球数増加 (2.67%)、ALT (GPT) 増加 (2.21%)、白血球数減少 (1.60%)、AST (GOT) 増加 (1.43%) 等であった。

市販後の使用成績調査 3745 例 (250 mg 錠 2419 例、カプセル 135 例、細粒 1191 例) (再審査終了時) において、90 例 (2.40%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (0.91%)、嘔吐 (0.40%)、ALT (GPT) 増加 (0.29%)、AST (GOT) 増加 (0.19%)、腹痛 (0.19%) 等であった。

アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替えた (スイッチ療法) 場合の承認時の臨床試験 304 例において、73 例 (24.01%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (8.55%)、注入部位疼痛 (4.61%)、血栓性静脈炎 (2.30%)、悪心 (1.97%)、灼熱感 (1.32%)、腹痛 (1.32%) 等であった。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

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、喘鳴、血管浮腫等) をお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) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群

(Stevens-Johnson 症候群)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。これらの副作用は本剤の投与中または投与終了後 1 週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。

3) 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全：肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全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：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、尿量等の減少や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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) 偽膜性大腸炎：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢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。

6) 間質性肺炎、好酸球性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎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。

7) QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む)：QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) 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。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。

8) 白血球減少、顆粒球減少、血小板減少：白血球減少、顆粒球減少、血小板減少があらわれることがあるので、

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 9) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(2) その他の副作用

以下のような症状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。

	1%以上 ^{注1)}	0.1~1%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注2)}
皮膚 ^{注3)}		発疹	麻疹疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑
血液	好酸球数増加	白血球数減少 ^{注4)}	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少 ^{注4)} 、プロトロンビン時間延長、血小板数減少	貧血
血管障害		血栓性静脈炎		潮紅
循環器				血圧低下、動悸
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加、LDH 増加	肝機能検査異常、血中ビリルビン増加、	
腎臓			BUN 増加、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加
消化器	下痢・軟便 ^{注5)}	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹痛	舌変色、口・舌のしびれ感
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、しびれ、不眠症	失神、痙攣、振戦、興奮 ^{注6)} 、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯覚
感染症			カンジダ症	
眼				結膜炎
筋骨格系				筋痛、関節痛
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嚔声	
耳				難聴、耳鳴
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水
注入部位		疼痛	血管外漏出、紅斑	
その他			発熱、口渇、気分不良、倦怠	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不

		感、浮遊感	整脈
--	--	-------	----

注1)：250 mg 錠、カプセル、細粒の承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査および注射剤の承認時の臨床試験を合わせた発現頻度。

注2)：自発報告または外国での報告のため頻度不明。

注3)：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注4)：「小児等への投与」の項参照。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者と同様であったが、一般に高齢者では、生理機能が低下しており、血中・組織内濃度が高くなることのあるので、患者の一般状態に注意して投与すること。なお、高度な肝機能障害を有する場合は、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること（「慎重投与」2.の項参照）。投与後に異常が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- 動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが認められているので⁷⁾、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には、授乳を中止させること。

7. 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（使用経験がない）。
- 承認時に、小児で白血球数減少が認められたのは442例中33例で、このうち9例において好中球数が1000/mm³以下に減少した。白血球数減少が認められた症例の多くは、投与開始7日後あるいは8日後の検査日において回復がみられた。したがって、顆粒球数（好中球数）減少もあわせて十分観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、必要があれば、他の抗菌薬に切り替えた上、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。
- 承認時の小児における下痢・軟便の発現頻度は、2歳未満（124例中8例）では2歳以上（602例中6例）と比べて高いので注意し、これらの症状が認められた場合には症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。
- 市販後の自発報告において、小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので注意すること。

8. 過量投与

- 症状：本剤の過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。
処置：異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。
- 症状：外国臨床試験で総投与量が1.5gを超えた症例において、消化器症状の増加が認められている。
処置：これらの症状が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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) ラットの受胎能及び一般生殖能試験(雄2ヵ月以上、雌2週間以上投与)で、20 mg/kg投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁹⁾。
- (2) 動物(ラット、イヌ)に20~100mg/kgを1~6ヵ月間反復投与した場合に様々な組織(眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等)にリン脂質空胞形成がみられたが、投薬中止後消失することが確認されている^{9~14)}。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。
- (3) 本剤との因果関係は不明だが、心悸亢進、間質性腎炎、肝壊死、運動亢進があらわれたとの報告がある。

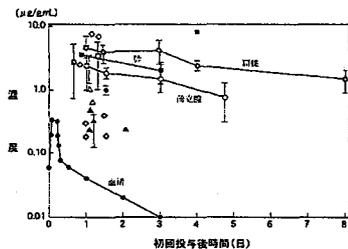
【薬物動態】

1. 組織内濃度

外国人データ

手術予定患者に本剤500 mg(力価)を経口投与した際の投与後12時間~8日目の各種組織内濃度の検討では、いずれの組織においても、血清中濃度が消失後も数日にわたって高い組織内濃度が維持された¹⁵⁾。

なお、アジスロマイシンのヒトにおける全身クリアランス及び分布容積はそれぞれ10 mL/min/kg及び33.3 L/kgと報告されており¹⁶⁾、分布容積が大きく、組織へ移行しやすいことが示されている。



手術予定患者にアジスロマイシン500mg(力価)を経口投与後の血清及び組織内濃度
(組織内濃度:平均値±標準偏差, n=2~35)
(血清中濃度:平均値, n=10)

<参考>

アジスロマイシンはヒト多形核白血球及びマウスマクロファージ等の食細胞への良好な移行が認められた¹⁷⁾。アジスロマイシンが移行した食細胞が感染組織に遊走することにより、感染組織では非感染組織に比べて高い薬剤濃度が得られることが動物(マウス)試験で認められている¹⁸⁾。

2. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子6名に本剤500 mg(力価)を単回経口投与した時の最高血清中濃度(C_{max})は0.58 µg/mLであり、血清中濃度は多相性の消失を示した。投与後48~168時間の消失半減期(t_{1/2})は61.9時間であった¹⁹⁾。

健康成人男子6名に本剤1000 mg(力価)を単回経口投与した時の最高血清中濃度(C_{max})は0.74 µg/mLであり、投与後48~168時間の消失半減期(t_{1/2})は68.1時間であった¹⁹⁾。

(2) 反復投与

健康成人男子6名に本剤500 mg(力価)を1日1回3日間反復経口投与した場合、初回投与及び最終投与後の血清中濃度に差はみられず、蓄積は認められなかった¹⁹⁾。

(3) 食事の影響

健康成人男子8名に本剤500 mg(力価)をクロスオーバー法により、空腹時又は食後に単回経口投与した場合の体内動態パラメータには有意差は認められず、本剤の吸収に及ぼす食事の影響はないものと考えられる²⁰⁾。

3. 血清蛋白結合率

本剤のヒト血清蛋白との結合率は12.2~20.3%(*in vivo*, 超遠心法)であった²¹⁾。

4. 代謝・排泄

健康成人男子6名に本剤500 mg(力価)を単回経口投与した時、投与後168時間までの尿中に未変化体として投与量の9%が排泄された¹⁹⁾。

健康成人男子の尿及び患者の胆汁中代謝物について検討した結果、いずれもほとんどは未変化体で、代謝物として脱メチル体、脱クラジノース体が確認された²¹⁾。本剤は胆汁、消化管分泌を介して、未変化体としてほとんど糞中に排泄される。

<参考>

ラットに¹⁴C-標識アジスロマイシン20 mg/kgを単回経口投与した時、投与後168時間までに投与量の80.3%が糞中に、13.3%が尿中に排泄され、また投与後72時間までに投与量の3.1%が呼気中に排泄された⁷⁾。

5. 肝機能障害患者²²⁾

外国人データ

軽度及び中等度の肝機能障害患者(成人)16例に本剤500 mg(力価)を単回経口投与した時、健康成人男子に比べて、C_{max}が増加し、t_{1/2}が延長する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。また尿中排泄率においても有意差は認められなかった。

6. 腎機能障害患者^{23,24)}

腎機能障害患者(成人)17例に本剤500 mg(力価)を単回経口投与した時、本剤の体内動態は健康成人と有意差は認められなかった。

【臨床成績】

臨床効果

本剤投与のみの成績

二重盲検比較試験(呼吸器感染症(肺炎、慢性気道感染症)、皮膚科感染症、歯科・口腔外科感染症及びクラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎)を含む国内臨床試験450例及び外国臨床試験239例の成績は以下のとおりである。

- (1) 浅在性化膿性疾患(せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎)に対する有効率は91.8%(67/73)であった^{25,26)}。また、二重盲検比較試験で浅在性化膿性疾患に対する本剤の有効性が確認された²⁶⁾。
- (2) 呼吸器感染症(咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、マイコプラズマ肺炎)に対する有効率は97.6%(373/382)であった^{27~30)}。また、二重盲検比較試験で肺炎²⁹⁾、慢性気道感染症³⁰⁾に対する本剤の有効性が確認された。
- (3) 耳鼻科領域感染症(副鼻腔炎)に対する有効率は100%(36/36)であった³¹⁾。
- (4) 歯科・口腔外科領域感染症(歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎)に対する有効率は85.9%(73/85)であった³²⁾。また、二重盲検比較試験で歯科・口腔外科領域感染症に対する本剤の有効性が確認された³²⁾。

- (5) クラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎に対する本剤1,000 mg (力価) 1回投与の有効率 (PCR法による陰性化率) は主判定時期である投与開始15日目では86.7% (98/113) であった。また、副判定時期である投与開始29日目では90.7% (98/108 ※) であった³³⁾。

※: 29日目の解析から除外した5症例は、投与開始15日目に以降に併発疾患を発現した1例、抗菌薬を併用した1例及び投与開始15日目で観察を終了した3例であった。

アジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替え (スイッチ療法) した場合の成績

無作為化比較試験 (呼吸器感染症 (肺炎)) を含む国内臨床試験³⁴⁾ 73例及び外国臨床試験³⁵⁾ 137例の成績は以下のとおりである。なお、臨床試験では、アジスロマイシン注射剤500 mgを1日1回、2~5日間点滴静注した後、アジスロマイシン250 mg錠又はカプセルを500 mg (力価) 1日1回経口投与した。注射剤と経口剤の総投与期間は合計7~10日間とした。注射剤から経口剤への切り替えは、被験者の状態で医師が判断した。国内臨床試験: 呼吸器感染症 (肺炎) に対する非対照試験において、投与開始15日目の有効率は84.5% (60/71) であった。本試験で原因菌として分離同定された肺炎球菌はすべてアジスロマイシンに対する感受性は低かったが (MIC \geq 2 μ g/mL), 11例のうち10例が有効例であった。肺炎球菌のアジスロマイシン感受性別、MIC別の臨床効果 (投与開始15日目)

	n/N ^{a)} 有効率 (%)
感受性別:	
耐性 (MIC \geq 2 μ g/mL)	10/11 (90.9)
MIC 不明	2/3 (66.7)
MIC 別:	
MIC = 4 μ g/mL	1/1 (100)
MIC = 8 μ g/mL	0/1 (0)
MIC = 16 μ g/mL	3/3 (100)
MIC > 64 μ g/mL	6/6 (100)

a) n=有効例数, N=評価例数から判定不能を除いた例数

有効率は n/N \times 100 から算出した。

外国臨床試験: 呼吸器感染症 (肺炎) に対する無作為化比較試験において、投与終了10~14日目における有効率は77.4% (106/137) であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- In vitro* において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、モラクセラ (プランハメラ)・カタラリス、インフルエンザ菌等の一部グラム陰性菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、マイコプラズマ属、クラミジア属に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同程度であった^{36~40, 44)}。
- 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の各種細菌を用いた感染症モデルにおいて、本剤の良好な組織移行性を反映し、従来のマクロライド系抗生物質よりも強い防御効果及び治療効果を示した^{39~43)}。
- 黄色ブドウ球菌及びインフルエンザ菌に対して、1MIC以上の薬剤濃度で殺菌的な作用を示した³⁶⁾。

2. 作用機序

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する⁴⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

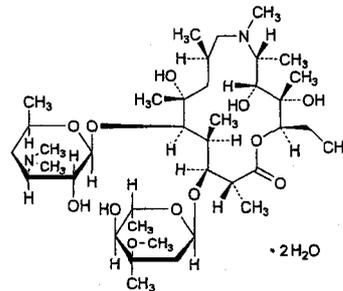
一般名: アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate)
 化学名: (2R,3S,4S,5R,6R,8R,11R,12R,13S,14R)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino- β -D-xyllo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyloxy)-10-aza-6,12,13-trihydroxy-2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

略号: AZM

分子式: C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O

分子量: 785.02

構造式:



力価: アジスロマイシン水和物の力価は、アジスロマイシン (C₃₈H₇₂N₂O₁₂: 748.98) としての量を質量 (力価) で示す。

性状: アジスロマイシン水和物は、白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

250mg錠: 60錠, 300錠 (PTP)

60錠, 300錠 (患者さん用パッケージ入り PTP)

【主要文献】

- Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol 31(2) : 164, 1991 [L19981029016]
- Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32(2) : 269, 1998 [L19980924044]
- Lane, G. : Ann Pharmacother 30(7/8) : 884, 1996 [L19980925042]
- 社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用 [L20000216021]
- Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40(12-2) : 1522, 2000 [L20001215065]
- Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther 86(4) : 383, 2009 [L20090928014]
- 武藤 秀弥ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 110, 1995 [L19990308111]
- 社内資料: ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216038]
- 社内資料: ラット経口1カ月毒性試験 [L20000216030]
- 社内資料: イヌ経口1カ月毒性試験 [L20000216031]
- 社内資料: ラット経口6カ月毒性試験 [L20000216034]
- 社内資料: イヌ経口6カ月毒性試験 [L20000216035]
- 社内資料: イヌ経口6カ月毒性試験及び回復性試験 [L20000216036]
- 社内資料: イヌ経口6カ月毒性試験 (間欠投与) 及び回復性試験 [L20000216037]
- Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 25(Suppl. A) : 73, 1990 [L19981006040]
- Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40(11) : 2577, 1996 [L19970513016]
- Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33(3) : 277, 1989 [L19980911010]
- 横山 秀一ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 122, 1995 [L19990308147]

- 19) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 139, 1995 [L19981023009]
- 20) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 177, 1995 [L19990308145]
- 21) 社内資料：ヒトにおける尿および胆汁中代謝物の検討 [L20000216018]
- 22) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31(Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 23) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 186, 1995 [L19990308144]
- 24) Hoffler, D. et al. : Infection 23(6) : 356, 1995 [L19981012081]
- 25) 社内資料：皮膚科領域感染症に対する用量設定試験 [L20000216002]
- 26) 社内資料：皮膚科領域感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216005]
- 27) 社内資料：レンサ球菌性咽頭炎を対象とした二重盲検比較試験 [L20000216007]
- 28) 社内資料：後期第Ⅱ相試験 肺炎に対する用量設定試験 [L20000216001]
- 29) 社内資料：肺炎に対する二重盲検比較試験 [L20000216003]
- 30) 社内資料：慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216004]
- 31) 社内資料：急性副鼻腔炎を対象としたオープン比較試験 [L20000216008]
- 32) 社内資料：歯科・口腔外科領域感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216006]
- 33) 社内資料：クラミジア・トラコモティスによる性感染症に対する国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 [L20040423003]
- 34) 社内資料：市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の非対照試験
- 35) 社内資料：市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の比較試験
- 36) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 95, 1995 [L19990308148]
- 37) 栗原 京子ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 24, 1995 [L19990308154]
- 38) 加藤 直樹ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 31, 1995 [L19990308153]
- 39) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(4) : 790, 1994 [L19981019036]
- 40) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(10) : 2296, 1994 [L19980916012]
- 41) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 68, 1995 [L19990122001]
- 42) 西野 武志ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 40, 1995 [L19990308152]
- 43) 長島 正人ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 8, 1995 [L19981005042]
- 44) Choi, GE et al. : Korean J Lab Med 30:28, 2010
- 45) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 31(12) : 1939, 1987 [L19981005010]

【製造販売】
 ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木 3-22-7

【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下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

PFIZER CONFIDENTIAL

(部会報道発表用)

1	販売名	注射用ノボセブン 1.2mg、同 4.8mg、ノボセブンHI 静注用 1mg、同 2mg、同 5mg
2	一般名	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・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) 1.32mg、同 5.10mg、同 1.1mg、同 2.1mg、同 5.2mg 含有
5	用法・用量	<p>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。</p> <p>血液凝固第Ⅷ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</p> <p>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。</p> <p>先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制</p> <p>15～30μg/kg (0.75～1.5KIU/kg) を止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。</p> <p><u>血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制</u></p> <p>80～120μg/kg (4.0～6.0 KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5 時間ごとに投与する。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>血液凝固第Ⅷ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</p> <p>先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制</p> <p><u>血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	

添付文書案

**XXXX年XX月改訂(第11版)
*2010年3月改訂(第10版)



注射用ノボセブン®1.2mg

生物由来製品
処方せん医薬品^注

注射用ノボセブン®4.8mg

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
------------	-------

製剤	注射用ノボセブン 1.2mg	注射用ノボセブン 4.8mg
承認番号	21200AMY00045000	21200AMY00047000
薬価収載	2000年5月	
販売開始	2000年5月	
**、*効能追加	2010年3月 XXXX年XX月	

貯 法:凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
使用期限:外箱及びバイア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、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症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【取扱い上の注意】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

**、*【効能又は効果】【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。

【組成・性状】

1バイアル中

製剤		注射用ノボセブン	
		1.2mg	4.8mg
有効成分	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)	1.32mg ^{注)}	5.10mg ^{注)}
	添加物		
	グリシルグリシン	2.90mg	11.22mg
	D-マンニトール	66.0mg	255.0mg
	ポリソルベート 80	0.15mg	0.60mg
	塩化カルシウム水和物	3.23mg	12.50mg
	塩化ナトリウム	6.42mg	24.82mg
性状・剤形		本剤は白色の粉末または塊で、水に溶解しやすい。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)	注射用水	2.2mL	8.5mL
溶解後の有効成分濃度		0.6mg/mL	
pH		5.4～6.0(添付溶解液で溶解時)	
浸透圧(生理食塩液に対する比)		0.9～1.1(添付溶解液で溶解時)	

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、ブタ脾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。

効能又は効果	用法及び用量
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	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。
先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	15～30µg/kg(0.75～1.5KIU/kg)を止血が得られるまで4～6時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。
血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	80～120µg/kg(4.0～6.0 KIU/kg)を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5時間ごとに投与する。

**<効能又は効果に関連する使用上の注意>

◇グラントマン血小板無力症
血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>

◇グラントマン血小板無力症
血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グラントマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

【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) **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。]
- (2) **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

(1) 患者への説明

- 1) 本剤の血友病、先天性第VII因子欠乏症及び**グラントマン血小板無力症**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は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製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) 血友病患者における注意

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。

(4) 先天性第VII因子欠乏症患者における注意

- 1) 本剤の投与は先天性第VII因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。
- 2) 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第VII因子凝固活性も測定することが望ましい。
- 3) 外国において、本剤を投与した第VII因子欠乏症患者に第VII因子に対する抗体¹⁾やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第VII因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第VII因子に対する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) 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。

(5) グラントマン血小板無力症患者における注意

本剤の投与はグラントマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状	機序
抗線溶剤 トナネキサム酸 アミノカブロン酸 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

◇血友病患者

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)

◇先天性第VII因子欠乏症患者

国内で実施中の製造販売後調査にて報告された第VII因子欠乏症患者12例(5例は先天性か否か不明)において、本剤との関連性が疑われる副作用は2例7件で、その主なものは臨床検査値異常であった。(2008年3月時)

なお、外国で実施された適応外・緊急使用プログラム(32例)において、本剤と関連性が疑われる副作用は4例4件(抗第VII因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧)であった。

(1) 重大な副作用

血栓症(頻度不明): 血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びに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

- 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

- 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。
- 投与時
 - *1) シリンジ接続型フィルター付き移注針を使用しない場合は、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。
- 保存時(溶解後)
 - 1) 溶解後、直ちに使用しない場合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。
- その他

溶解後、完全に溶けなかっ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

◇グラントマン血小板無力症

本剤を持続注入した症例で、血栓症(肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管血腫)が報告されている^{13),14)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

※【薬物動態】

◇血友病患者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

◇先天性第VII因子欠乏症患者³⁾

(参考)

外国で実施された薬物動態試験の結果、15μg/kg及び30μg/kgを単回投与したとき、2用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは70.8と79.1 mL/hr/kg、定常状態での分布容積は280と290mL/kg、平均滞留時間は3.8と3.75時間、半減期は2.82と3.11時間、血漿

回収率18.94と22.2%であった。

※【臨床成績】

◇血友病患者⁴⁾

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)⁵⁾

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	452(92.2%)	24(4.9%)	8(1.6%)	6(1.2%)
	筋肉内	116	107(92.2%)	6(5.2%)	3(2.6%)	0
	皮膚粘膜	6	5(83.3%)	1(16.7%)	0	0
	部位不明	2	2(100%)	0	0	0

(2)重篤な出血⁶⁾

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⁷⁾

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(%)						
			0r	8r	24r	48r	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)

◇先天性第Ⅷ因子欠乏症患者

公表文献の13例において10~35 μ g/kgを2~8時間ごと(その後は適宜延長)に投与したときの有効率は100%であった⁸⁾。製造販売後調査の7例(手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例)において、16~35 μ g/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。

(参考) 適応外・緊急使用プログラム^{注)}

外国で実施された適応外・緊急使用プログラムの32例(手術26件、出血エピソード43出血)において、推奨用法・用量として15~30 μ g/kg(実投与量6~98 μ g/kg、中央値22 μ g/kg)を4~6時間ごとに投与したとき、手術時の出血では96%(25/26件)、出血エピソードでは86%(37/43出血)が有効であった。

注)生命を脅かす出血の緊急治療や手術中の止血維持のため、他に代替治療法がない場合に本剤が適応外で使用された海外6カ国における緊急使用プログラム

*【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⁹⁾。

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¹⁰⁾又は、血友病A及びBのイヌ¹¹⁾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¹²⁾。

【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: C₁₉₈₂H₃₀₅₄N₅₆₀O₆₁₈S₂₈

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、先天性第Ⅷ因子欠乏症及びグラマン血小板無力症患者に投与(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】

注射用ノボセブン® 1.2mg: 1バイアル(日局注射用水2.2mL添付)
注射用ノボセブン® 4.8mg: 1バイアル(日局注射用水8.5mL添付)

***【主要文献】

- 1) Nicolaisen, E. M.: Blood Coagulation and Fibrinolysis, **9**, S119 (1998)
- 2) 血友病患者における薬物動態(社内資料)
- 3) Berrettini M, et al.: Haematologica, **86**, 640 (2001)
- 4) Shirahata, A. et al.: Int J Hematol, **73**, 517 (2001)
- 5) Key, N. S. et al.: Thromb Haemost, **80**, 912 (1998)
- 6) Arkin, S. et al.: Haemostasis, **28**, 93 (1998)
- 7) Shapiro, A. D. et al.: Thromb Haemost, **80**, 773 (1998)
- 8) 花房秀次ほか: 血栓止血誌, **17**, 695 (2006)
- 9) Telgt, D. S. C. et al.: Thromb Res, **56**, 603 (1989)
- 10) 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)
- 11) Brinkhous, K. M. et al.: Proc Natl Acad Sci USA, **86**, 1382 (1989)
- 12) Diness, V. et al.: Thromb Res, **67**, 233 (1992)
- 13) Poon M-C. et al.: J Thromb Haemost, **2**, 1096 (2004)
- 14) d'Oiron R. et al.: Thromb Haemost, **83**, 644 (2000)

【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

添付文書案



**XXXX年XX月改訂(第3版)
*2010年3月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号 87634

製剤	承認番号	効能追加	薬価収載	販売開始
ノボセブン HI 静注用 1mg	22100AMX01787000	2010年3月 XXXX年XX月	2010年4月	2010年4月
ノボセブン HI 静注用 2mg	22100AMX01788000			
ノボセブン HI 静注用 5mg	22100AMX02273000			

生物由来製品
処方せん医薬品^註

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[®]HI

遺伝子組換え活性化型血液凝固第VII因子製剤

貯法:凍結を避け、室温(1~30℃)で遮光して保存
使用期限:外箱及びバイア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、先天性第VII因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症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【取扱い上の注意】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

添付溶解液 (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
	注射用水	適量	適量	適量
	全量	1.1mL	2.1mL	5.2mL
溶解後の有効成分濃度		1mg/mL		
pH		5.5~6.5(添付溶解液で溶解時)		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		0.9~1.1(添付溶解液で溶解時)		

注)有効成分1mgは50KIUに相当する。

【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 (活性化型) (遺伝子組換え)	1.1mg ^註	2.1mg ^註	5.2mg ^註
添加物	グリシルグリシン	1.45mg	2.77mg	6.86mg
	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、添付溶解液及び水に溶けやすい。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。			

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、ブタ脾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。

**、*【効能又は効果】【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。

効能又は効果	用法及び用量
血液凝固第VIII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	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。
先天性第VII因子欠乏症患者における出血傾向の抑制	15~30µg/kg(0.75~1.5KIU/kg)を止血が得られるまで4~6時間ごと

	とに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。
血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制	80~120µg/kg (4.0~6.0 KIU/kg)を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5~2.5時間ごとに投与する。

****<効能又は効果に関連する使用上の注意>**

◇グラントマン血小板無力症

血小板に対する同種抗体は、抗血小板抗体検査等により確認すること。

****<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

◇グラントマン血小板無力症

血小板輸血不応状態ではない患者の場合、グラントマン血小板無力症の第一選択療法は血小板輸血である。

【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) 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。]
- (2) 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**

(1) 患者への説明

- 1) 本剤の血友病、先天性第VII因子欠乏症及びグラントマン血小板無力症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は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製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) 血友病患者における注意
 - 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
 - 4) 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。

- 5) 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。

(4) 先天性第VII因子欠乏症患者における注意

- 1) 本剤の投与は先天性第VII因子欠乏症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。
- 2) 原則として本剤の投与前と投与後にプロトロンビン時間を測定すること。また、第VII因子凝固活性も測定することが望ましい。
- 3) 外国において、本剤を投与した第VII因子欠乏症患者に第VII因子に対する抗体¹⁾やインヒビターが産生したとの報告がある。本剤を投与してもプロトロンビン時間の短縮及び第VII因子凝固活性の上昇がみられない場合、あるいは十分な止血効果が得られない場合には第VII因子に対する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) 本剤投与により血栓症が起こることがあるため、血栓症のリスクがある患者には注意して投与すること。また、本剤を追加投与する際には、プロトロンビン時間の測定結果などを踏まえ、慎重に対応すること。

(5) グラントマン血小板無力症患者における注意

本剤の投与はグラントマン血小板無力症に関する十分な知識を有する医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状	機序
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**

◇血友病患者

国内で承認時までに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)

◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

国内で実施中の製造販売後調査にて報告された第Ⅶ因子欠乏症患者12例(5例は先天性か否か不明)において、本剤との関連性が疑われる副作用は2例7件で、その主なものは臨床検査値異常であった。(2008年3月時)

なお、外国で実施された適応外・緊急使用プログラム(32例)において、本剤と関連性が疑われる副作用は4例4件(抗第Ⅶ因子抗体産生、発熱、疼痛、高血圧)であった。

(1)重大な副作用

血栓症(頻度不明):血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びに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にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳婦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)シリンジ接続型フィルター付き移注針を使用しない場合は、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

◇グラントマン血小板無力症

本剤を持続注入した症例で、血栓症(肺塞栓を伴う深部静脈血栓症及び尿管血腫)が報告されている^{13),14)}ことから、持続注入による投与は行わないこと。

*【薬物動態】

◇血友病患者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

◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者³⁾

(参考)

外国で実施された薬物動態試験の結果、15µg/kg及び30µg/kgを単回投与したとき、2用量の間に用量非依存性パラメータに関する有意差は認められず、全身クリアランスは70.8と79.1 mL/hr/kg、定常状態での分布容積は280と290mL/kg、平均滞留時間は3.8と3.75時間、半減期は2.82と3.11時間、血漿回収率18.94と22.2%であった。

*【臨床成績】

◇血友病患者⁴⁾

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)⁵⁾

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%)	1 (16.7%)	0	0
	部位不明	2 (100%)	0	0	0

(2)重篤な出血⁶⁾

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⁷⁾

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(%)						
			0r	8r	24r	48r	3day	4day	5day
大手術	6	6 (100)	5 (83)						
小手術	8	7 (88)	8 (100)						

◇先天性第Ⅶ因子欠乏症患者

公表文献の13例において10~35 μ g/kgを2~8時間ごと(その後は適宜延長)に投与したときの有効率は100%であった⁸⁾。製造販売後調査の7例(手術時5例、出血エピソード1例、手術及び出血エピソード1例)において、16~35 μ g/kg投与したときの有効率は100%であった。なお、5例は公表文献と製造販売後調査の重複である。

(参考) 適応外・緊急使用プログラム^{注)}

外国で実施された適応外・緊急使用プログラムの32例(手術26件、出血エピソード43出血)において、推奨用法・用量として15~30 μ g/kg(実投与量6~98 μ g/kg、中央値22 μ g/kg)を4~6時間ごとに投与したとき、手術時の出血では96%(25/26件)、出血エピソードでは86%(37/43出血)が有効であった。

注) 生命を脅かす出血の緊急治療や手術中の止血維持のため、他に代替治療法がない場合に本剤が適応外で使用された海外6カ国における緊急使用プログラム

*【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⁹⁾。

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¹⁰⁾又は、血友病A及びBのイヌ¹¹⁾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¹²⁾。

【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Ⅶ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: C₁₉₈₂H₃₀₅₁N₅₆₀O₆₁₈S₂₈

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、先天性第Ⅶ因子欠乏症及びگرانツマン血小板無力症患者に投与(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】

ノボセブン®HI静注用1mg:1バイアル(専用溶解用液1.1mL添付)

ノボセブン®HI静注用2mg:1バイアル(専用溶解用液2.1mL添付)

ノボセブン®HI静注用5mg:1バイアル(専用溶解用液5.2mL添付)

***【主要文献】

- 1) Nicolaisen, E. M.: Blood Coagulation and Fibrinolysis, **9**, S119 (1998)
- 2) 血友病患者における薬物動態(社内資料)
- 3) Berrettini M, et al.: Haematologica, **86**, 640 (2001)
- 4) Shirahata, A. et al.: Int J Hematol, **73**, 517 (2001)
- 5) Key, N. S. et al.: Thromb Haemost, **80**, 912 (1998)
- 6) Arkin, S. et al.: Haemostasis, **28**, 93 (1998)
- 7) Shapiro, A. D. et al.: Thromb Haemost, **80**, 773 (1998)
- 8) 花房秀次ほか: 血栓止血誌, **17**, 695 (2006)
- 9) Telgt, D. S. C. et al.: Thromb Res, **56**, 603 (1989)
- 10) 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)
- 11) Brinkhous, K. M. et al.: Proc Natl Acad Sci USA, **86**, 1382 (1989)
- 12) Diness, V. et al.: Thromb Res, **67**, 233 (1992)
- 13) Poon M-C. et al.: J Thromb Haemost, **2**, 1096 (2004)
- 14) d'Oiron R. et al.: Thromb Haemost, **83**, 644 (2000)

【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