

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 医薬品フェソロデックス筋注250mg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2 医薬品タコシール組織接着用シート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 医薬品ムコスタ点眼液UD2%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 医薬品イトリゾール内用液1%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5 医薬品テラビック錠250mg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 医薬品イラリス皮下注用150mg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 医薬品アバستن点滴静注用100mg/4mL及び同点滴静注用400mg/16mL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 ruxolitinib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9 オファツムマブ（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題10 ヘミ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11 BIBF 1120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

[ 報告事項 ]

- 議題1 医薬品ベルケイド注射用3mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品プレドニン錠5mg、プレドニゾン錠1mg（旭化成）、同錠5mg（旭化成）、プレドニゾン錠「タケダ」5mg及び同散「タケダ」1%の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について

平成 23 年 8 月 25 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 フェソロデックス筋注250mg (アストラゼネカ㈱)	製 販	承 認	<u>フルベストラント</u>	閉経後乳癌を効能・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)
2 タコシール組織接着用シート (CSLベーリング㈱)	製 販	承 認	ヒトフィブリノゲン、トロンビン画分	肝臓外科、肺外科、心臓血管外科、産婦人科及び泌尿器外科領域における手術時の組織の接着・閉鎖を効能・効果とする新医療用配合剤	6年	原体：非該当 (予定) 製剤：非該当 (予定) 特定生物由来 製品 (予定)
3 ムコスタ点眼液 UD2% (大塚製薬㈱)	製 販	承 認	<u>レバミピド</u>	ドライアイを効能・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)
4 イトリゾール内用液1% (ヤンセン ファーマ㈱)	製 販	一 変	<u>イトラコナゾール</u>	①真菌感染症、②真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、③好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	①一 ② 残余 期間 (平成 24年 10月 19日 まで) ③4年	原体：劇薬 (済) 製剤：非該当 (済)
5 テラビック錠250mg (田辺三菱製薬㈱)	製 販	承 認	<u>テラプレビル</u>	セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善、(1)血中HCV RNA量が高値の未治療患者、(2)インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者を効能・効果とする新有効成分含有医薬品  【優先審査】	8年	原体：劇薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定)
6 イラリス皮下注用150mg (ノバルティス ファーマ㈱)	製 販	承 認	<u>カナキヌマブ(遺伝子組換え)</u>	クリオピリン関連周期性症候群を効能・効果とする新有効成分含有医薬品  【希少疾病用医薬品】	10年	原体：劇薬 (予定) 製剤：劇薬 (予定) 生物由来製品 (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 アバスチン点滴静注用100mg/4mL 同 点滴静注用400mg/16mL  (中外製薬(株))	製販 製販	一変 一変	ベバシズマブ(遺伝子組 換え)	手術不能又は再発乳癌を追加 とする新効能・新用量医薬品	残余 期間 (平成 27年4 月17日 まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
<報告品目>						
8 ベルケイド注射用3mg  (ヤンセンファーマ(株))	製販	一変	ボルテゾミブ	多発性骨髄腫を効能・効果と する新効能・新用量医薬品  【希少疾病用医薬品】	残余 期間 (平成 28年 10月 19日 まで)	原体:毒薬 (済) 製剤:毒薬 (済)
9 プレドニン錠5mg  (塩野義製薬(株))  プレドニゾン錠1mg(旭化成) 同 錠5mg(旭化成)  (旭化成ファーマ(株))  プレドニゾン錠「タケダ」5mg 同 散「タケダ」1%  (武田薬品工業(株))	製販 製販 製販	一変 一変 一変	プレドニゾン	多発性骨髄腫を効能・効果と する新効能医薬品  【迅速審査】	—	原体:非該当 (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	ruxolitinib	<p>骨髄線維症</p> <p>※骨髄線維症は、骨髄の広範な線維化とそれに伴う髄外造血を特徴とする造血器腫瘍であり、血液異常、肝脾腫等があらわれる根治困難な予後不良の疾患である。厚生労働省科学研究費補助金による1999年から2004年にかけてのアンケート調査の結果などから有病者数は約1,500人と推定される。国内で「骨髄線維症」を効能・効果として承認されている薬剤は、貧血に対する対症療法として使用されるテストステロンエナント酸エステル製剤のみであり、治癒が期待できる治療法は、同種造血幹細胞移植のみと治療の選択肢は限られている。本剤については、海外臨床試験で、脾腫の縮小(投与開始後4週時点での脾臓径が50%以上縮小した患者割合37.7%(52/138例))の効果が示唆されており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本邦を含むアジア地域での国際共同第Ⅱ相試験が、2011年第3四半期から開始される予定であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	ノバルティス ファーマ株式会社
2	オフアツムマブ(遺伝子組換え)	<p>慢性リンパ性白血病</p> <p>※慢性リンパ性白血病(以下、CLL)は、成熟した小型リンパ球が末梢血、骨髄、リンパ節などで蓄積する悪性腫瘍であり、溶血性貧血、低ガンマグロブリン血症などを合併する重篤な疾患である。平成20年人口動態統計・患者調査より、本邦における患者数は患者数は約2,000人と推計されている。本邦では、フルダラビンやシクロホスファミド等がCLLに対する適応症を取得しているものの、延命効果が検証された治療薬はない。本剤については、海外臨床試験で、フルダラビンに抵抗性かつAlemtuzumab 不適応のCLL患者において、奏効率51%、奏効期間中央値5.6ヵ月という成績が得られており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は、欧米で既に承認されている。国内においては、再発又は難治性のCLL患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験が実施されるとともに、未治療のCLL患者を対象とした第Ⅰ相試験が計画中であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	グラクソ・スミスクライン株式会社

3	ヘミン	<p>急性ポルフィリン症の発作</p> <p>※急性ポルフィリン症は、酵素の遺伝子異常によるヘム合成経路中間生成物の体内への蓄積を病因とする先天性の代謝異常症である。臨床症状として、腹部症状、中枢神経系症状、末梢神経症状等が認められ、適切な治療を施さずにおくと死亡にいたる可能性もある重大な疾患である。1920～2002年の間に報告された国内における急性ポルフィリン症患者数は患者数は330人とされている。</p> <p>国内では適応外でブドウ糖の大量投与が行われているが、重度の発作に対してはほとんど有効性が示されていない。また、麻薬性鎮痛剤等の投与も行われているが、疼痛緩和を目的とした対症療法である。ヘム製剤については、海外の臨床試験において、重度の発作が投与後数日以内に消失しており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は、海外29カ国で承認されており、国内第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験を実施している。</p>	シミック株式会社
4	BIBF 1120	<p>特発性肺線維症</p> <p>※原因は明らかではないが、様々な刺激により線維化病変が形成され、肺の硬化により機能障害が引き起こされることが明らかとなっている。予後は極めて悪く、5年生存率は50%以下である。本剤の国内投与対象患者は15000人程度と推定される。</p> <p>一般的にはステロイドと免疫抑制薬の併用療法が行われているが、十分な臨床的エビデンスは得られておらず、近年発行された国際ガイドラインでは、使用すべきでないとされている。また、2008年に抗線維化薬であるピルフェニドンが上市されたが、同国際ガイドラインでは、光線過敏症や食欲不振等の副作用の発現から、対象となる患者が限られている。従って、現時点での特発性肺線維症に対する有効な治療法は限られている。</p> <p>本剤は分子チロシンキナーゼ阻害薬であり、細胞増殖因子の抑制に選択的に作用し、線維化を抑制すると考えられている。海外において、特発性肺線維症患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験が実施され、努力肺活量の減少を抑制することが示唆されている。本邦では日本人特発性肺線維症患者を対象とした安全性及び薬物動態検討試験が終了し、現在は本剤の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相国際共同試験が実施中である。</p>	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

平成23年8月25日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	ベルケイド注射用3mg	ヤンセン ファーマ株式会社	ボルテゾミブ	再発又は難治性の多発性骨髄腫	通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内に投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与した後、13日間休薬(23~35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。	国内での治験症例が極めて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用の発現が認められることから、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。	平成18年10月20日
3	アービタックス注射液100mg	メルクセローノ株式会社	セツキシマブ(遺伝子組換え)	EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	通常、成人には週1回、セツキシマブ(遺伝子組換え)として、初回は400mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を2時間かけて、2回目以降は250mg/m <sup>2</sup> (体表面積)を1時間かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。	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。	平成20年7月16日

平成23年8月25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	ゼフィックス錠100	グラクソ・スミスクライン (株)	ラミブジン	B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制	6年	平成12年9月22日
2	スミフェロン注バイアル300万IU	大日本住友製薬(株)	インターフェロン アルファ (NAMALWA)	HTLV-I 脊髄症(HAM)	10年	平成12年1月18日
	スミフェロン注DS300万IU					
3	アレグラ錠60mg	サノフィ・アベンティス (株)	フェキソフェナジン塩酸塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎)に伴うそう痒	8年	平成12年9月22日
	アレグラ錠30mg				残余(平成20年 9月21日まで)	平成18年10月20日





(新聞発表用)

1	販売名	ベルケイド注射用 3mg
2	一般名	ボルテゾミブ
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有
5	用法・用量	<p><u>1. 未治療の多発性骨髄腫</u> 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与し、10日間休薬(33~42日目)する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与し、13日間休薬(30~42日目)する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。</p> <p><u>2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫</u> 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内に投与した後、10日間休薬(12~21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与した後、13日間休薬(23~35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 (削除部は今回削除)
7	備考	本剤はプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、今回、未治療の多発性骨髄腫に関する効能追加及び用量追加について申請した。



2010年2月(第5版)を元に作成。変更箇所:下線部。  
 貯法:遮光・室温保存(「取扱上の注意」の項参照)  
 使用期限:包装に表示

日本標準商品分類番号  
874291

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬  
処方せん医薬品\*

# ベルケイド®注射用 3mg (案)

VELCADE® Injection  
注射用ボルテゾミブ

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21800AMX10868000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年5月
効能追加	2011年X月

## 【警告】

- 本剤の投与は、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のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
- 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度に発生する可能性があるため(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)、特に以下の事項に十分注意すること。
  - 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
  - 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]
- 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	ベルケイド注射用 3mg
成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有
添加物	D-マンニトール 30 mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0～7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液 3mLに溶解したとき)

## 【効能・効果】

多発性骨髄腫

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

「臨床成績」の項の内容を熟読し、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。

### 【用法・用量】

#### 1. 未治療の多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与し、10日間休薬(33～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、

1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与し、13日間休薬(30～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

#### 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内に投与した後、10日間休薬(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与した後、13日間休薬(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟読した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の投与については、以下の表に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

- Grade 3/4\*の副作用の場合(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く)

Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパシー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7mg/m<sup>2</sup>)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3 mg/m <sup>2</sup>	1.0 mg/m <sup>2</sup>
1.0 mg/m <sup>2</sup>	0.7 mg/m <sup>2</sup>
0.7 mg/m <sup>2</sup>	投与中止

\*NCI-CTCAE v4.0

- 末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛について  
本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade* (症状)	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 (症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 (中等度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	1.3mg/m <sup>2</sup> の場合1.0mg/m <sup>2</sup> へ減量又は1.0mg/m <sup>2</sup> の場合0.7mg/m <sup>2</sup> へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 (高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m <sup>2</sup> に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4 (生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止

\*NCI-CTCAE v4.0

- 本剤は1バイアルを日局生理食塩液3mLで溶解して使用すること。本剤の静脈内への投与は、他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを残置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。
- 延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- 1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者〔投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。
- 2) 肝障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕
- 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

**1) 肺障害**

- (1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており<sup>1), 2)</sup>、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。
- (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルピシン塩酸塩及び高用量シタラピンの24時間持続点滴（2000mg/m<sup>2</sup>/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。

- 2) 心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。〔「重大な副作用」の項参照〕

- 3) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパシーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパシーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパシーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパシーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパシーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となる可能性がある〔「用法・用量」に関する使用上の注意〕の項参照。また、末梢性ニューロパシーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕。

末梢性ニューロパシーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。

- 4) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻りに臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

- 5) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤の投与を休止し、減量した上で投与を再開すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験における重症の出血（Grade 3以上）の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。血小板数の最低値の平均は、投与前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験における投与前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。〔「重大な副作用」の項参照〕

外国第Ⅲ相試験における投与前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与前の血小板数 <sup>注1)</sup>	患者数 (n=331) <sup>注2)</sup>	10,000/μL未満の患者数 (%)	10,000~25,000/μLの患者数 (%)
75,000/μL以上	309	8 (3%)	38 (12%)
50,000/μL以上 75,000/μL未満	14	2 (14%)	11 (79%)
10,000/μL以上 50,000/μL未満	7	1 (14%)	5 (71%)

注1) 投与前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。  
注2) 投与前のデータが1例で不明

- 6) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。

- 7) AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、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。〔「用法・用量」に関する使用上の注意〕の項参照

- 8) 低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパシーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパシー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

- 9) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

**3. 相互作用**

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブがテトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

外国臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。  
**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 ケトコナゾール <sup>注)</sup> 等	ケトコナゾール (400mg/日を4日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した。 <sup>3)</sup>	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシン (600mg/日を7日間反復経口投与)と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは45%低下した。 <sup>4)</sup>	これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

**4. 副作用**

再発又は難治性の多発性骨髄腫および未治療の多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験の安全性評価症例において、133例中133例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用[30%以上を記載]は、リンパ球減少[131例 98.5%]、白血球減少[128例 96.2%]、好中球減少[127例 95.5%]、血小板減少[126例 94.7%]、貧血[88例 66.2%]、食欲不振[75例 56.4%]、下痢[75例 56.4%]、発疹[75例 56.4%]、便秘[69例 51.9%]、悪心[67例 50.4%]、LDH増加[67例 50.4%]、CRP増加[66例 49.6%]、発熱[52例 39.1%]、体重減少[52例 39.1%]、末梢性ニューロパシー[52例 39.1%]、低ナトリウム血症[51例 38.3%]、ALP増加[51例 38.4%]、倦怠感[50例 37.8%]、嘔吐[47例 35.3%]、肝機能異常[47例 35.3%]、高血糖[44例 33.1%]、高カリウム血症[41例 30.8%]であった。(効能追加承認時)

特定使用成績調査 1010 例中 966 例(95.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は[10%以上を記載]、血小板減少[689 例 68.2%]、白血球減少[328 例 32.5%]、発熱[287 例 28.4%]、貧血[222 例 22.0%]、感覚減退[200 例 19.8%]、下痢[180 例 17.8%]、便秘[179 例 17.7%]、末梢性ニューロパシー[175 例 17.3%]、好中球減少[178 例 17.6%]、LDH 増加[140 例 13.9%]、CRP 増加[132 例 13.1%]、帯状疱疹[129 例 12.8%]、発疹[116 例 11.5%]、悪心[113 例 11.2%]、リンパ球減少[107 例 10.6%]であった。(第 7 回安全性定期報告時)

1) 重大な副作用

- (1) 肺障害: 間質性肺炎(3.2%)、胸水(1.9%)、急性肺水腫(0.4%)、急性呼吸窮迫症候群(頻度不明<sup>注</sup>) があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 心障害: うっ血性心不全(2.5%)、心嚢液貯留(0.5%)、心肺停止、心停止、心原性ショック(いずれも頻度不明<sup>注</sup>) があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、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。外国臨床試験において QT 間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。
- (3) 末梢神経障害: 末梢性ニューロパシー(19.9%)、感覚減退(18.6%)、末梢性感覚ニューロパシー(2.7%)、神経障害性疼痛(1.5%)、末梢性運動ニューロパシー(1.1%)、錯覚(0.5%)、灼熱感(0.5%) があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休業、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第 III 相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 51% で認められた。また、外国第 II 相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 73% で認められた。
- (4) 骨髄抑制: 血小板減少(71.3%)、白血球減少(39.9%)、貧血(27.1%)、好中球減少(26.7%)、リンパ球減少(20.8%)、発熱性好中球減少症(1.5%)、汎血球減少(0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休業、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症(敗血症性ショック等)があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休業、減量又は投与中止を考慮すること。
- (5) イレウス(3.2%): イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 肝機能障害: AST(GOT)の増加(10.4%)、ALT(GPT)の増加(11.1%)、γ-GTP の増加(0.8%)、ALP の増加(12.9%) 及び血中ビリルビンの増加(1.8%)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 低血圧: 低血圧(3.8%)、起立性低血圧(2.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休業、減量又は投与中止を考慮すること。
- (8) 腫瘍崩壊症候群(5.3%): 腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome) があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては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。
- (9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明<sup>注</sup>): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 発熱(29.7%): 本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1~2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合

には、肺障害の可能性について注意すること。

- (11) 可逆性後白質脳症症候群(0.1%): 可逆性後白質脳症症候群(症状: 痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等)があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度 不明 <sup>注</sup>
感染症	带状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
悪性新生物			腫瘍熱	
血液障害			白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝および栄養障害	食欲不振	低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、高カルシウム血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症	
精神障害			不眠症、うつ病、不安	
神経系障害			味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯乱、嗜眠	痙攣
眼障害			結膜炎、眼瞼腫脹、霧視、ドライアイ、角膜炎、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
心臓障害			期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈	心房粗動
血管障害			高血圧、ほてり、出血、潮紅、末梢冷感	
呼吸器障害			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、咯血
胃腸障害	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齦炎、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌炎、レッチング
肝胆道系障害		肝機能異常	肝障害	
皮膚障害	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、点状出血、多汗症、紅色汗疹、丘疹、皮膚出血、顔面腫脹、水疱性皮膚炎	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet 症候群)
筋骨格系障害		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙攣	
腎および泌尿器障害	腎機能障害		排尿障害(尿閉、神経因性膀胱等)、蛋白尿、尿中血陽性、尿沈渣異常	
全身障害	倦怠感	浮腫	疲労、注射部位反応、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渴	

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度 不明 <sup>注)</sup>
臨床検査	LDH 増加、 CRP 増加	血中クレ アチニン 増加	体重減少、総蛋白減 少、PO <sub>2</sub> 低下、血中尿 酸減少、血中クレア チニン減少、総蛋白 増加、PO <sub>2</sub> 上昇、β <sub>2</sub> ミクログロブリン増 加、血中重炭酸塩減 少、血中重炭酸塩増 加	

注)市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

### 5. 高齢者への投与

外国臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に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。なお、年齢別のGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験(039試験)の本剤群においては50歳以下で64%(27/42例)、51~64歳で78%(128/165例)、65歳以上で75%(93/124例)であった。また、外国第Ⅱ相試験(024試験及び025試験)においては50歳以下で74%(29/39例)、51~65歳で80%(104/130例)、66歳以上で85%(74/87例)であった。

### 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、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05mg/kg(0.6mg/m<sup>2</sup>)投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。]

3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 8. 過量投与

徴候、症状:

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

処置:

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧(輸液、昇圧薬又は強心薬などにより)及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

### 9. 適用上の注意

#### 1) 投与経路

静脈内のみ投与すること。

#### 2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

#### 3) 投与时

本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

#### 4) 投与方法

延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

### 10. その他の注意

1) 動物(サル及びイヌ)を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2~3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った<sup>9)</sup>。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた<sup>9)</sup>。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた<sup>9)</sup>。

2) 動物実験(ラット)において、0.20及び0.15mg/kg(1.20及び0.90mg/m<sup>2</sup>)群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた<sup>9)</sup>。

3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125µg/mL以上で染色体異常誘発性(構造的染色体異常)を示した<sup>9)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度<sup>10), 11)</sup>

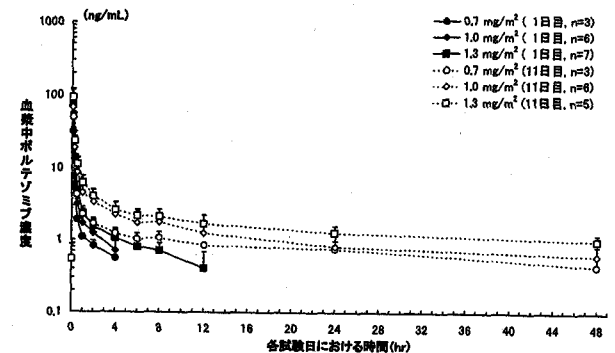
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7, 1.0又は1.3mg/m<sup>2</sup>(各n=3, 6又は5~7)を単独で、1日1回、週2回、2週間(1, 4, 8, 11日目)静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積(V<sub>d</sub>)より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期(t<sub>1/2</sub>)の延長、全身クリアランス(CL)の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度(C<sub>0</sub>)並びに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C<sub>0</sub>に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7, 1.0又は1.3mg/m<sup>2</sup>で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ(解析法: ノンコンパートメントモデル)

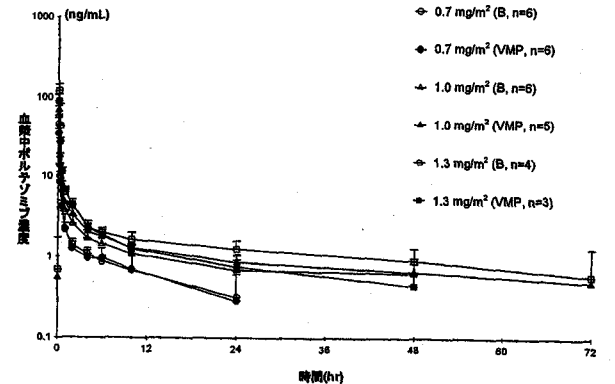
薬物動態 パラメータ	試験日	0.7 mg/m <sup>2</sup> (n=3)		1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=6)		1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=5~7) <sup>10)</sup>	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C <sub>0</sub> (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.88	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng·hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
t <sub>1/2</sub> (hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.69	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL (L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V <sub>d</sub> (L)	1	408.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

注) 1日目: n=7, 11日目: n=6



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7, 1.0又は1.3mg/m<sup>2</sup>で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値±SD)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7, 1.0又は1.3mg/m<sup>2</sup>(各n=6, 5~6又は3~4)を単独又はメルファラン及びプレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びプレドニゾン併用で大きく異ならなかった。



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7, 1.0又は1.3mg/m<sup>2</sup>を単独(B)又はメルファラン及びプレドニゾン併用(VMP)で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移(平均値±SD)

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤 0.7、1.0 又は 1.3mg/m<sup>2</sup> を単独又はメルファラン及びブレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	投与方法	0.7 mg/m <sup>2</sup> (n=6)		1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=5-6) <sup>a,b</sup>		1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=3-4) <sup>a,b</sup>	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C <sub>max</sub> (ng/mL)	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	単独	28.82	14.84	62.58	24.80	115.0	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1) 本剤単独投与時: n=6、メルファラン及びブレドニゾン併用時: n=5  
注2) 本剤単独投与時: n=4、メルファラン及びブレドニゾン併用時: n=3

## 2. 血漿蛋白結合率<sup>12)</sup>

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は 78.9~85.7%であった (*in vitro*、限外ろ過法、10~1000ng/mL)。

## 3. 代謝<sup>13)、14)</sup>

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブが主にチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。チトクローム P450 2D6 及び 2C9 の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2、2C9、2D6 及び 3A4 への阻害能は弱いが (IC<sub>50</sub> >30µmol/L、>11.5µg/mL)、チトクローム P450 2C19 に対する阻害能 (IC<sub>50</sub>=18µmol/L、6.9µg/mL) が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2 及び 3A4 の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無: 脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

## 4. 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

## 5. 腎機能障害 (外国人)<sup>15)</sup>

クレアチンクリアランス値 (CrCL) で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤 0.7~1.3mg/m<sup>2</sup> を週 2 回静脈内投与したときの 8 日目のボルテゾミブのクリアランス (CL) は以下の通りであった。

腎機能の程度 (CrCL)	腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの CL (8 日目)				透析群
	≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	40~59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	20~39 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	<20 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	
n <sup>注)</sup>	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1

注) 薬物動態評価対象例数

## 6. 肝機能障害 (外国人)<sup>16)</sup>

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤 0.5~1.3mg/m<sup>2</sup> を週 2 回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化した AUC は以下の通りであった。

肝機能の程度 (ビリルビン値)	肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化した AUC (8 日目)			
	施設基準値以下	施設基準値の >1.0~1.5 倍	施設基準値の >1.5~3 倍	施設基準値の >3 倍
n <sup>注)</sup>	11	9	4	12
平均値	53.8	70.4	84.2	95.4
SD	13.8	63.9	13.3	59.8

注) 薬物動態評価対象例数

## 【臨床成績】

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第 III 相比較試験 (039 試験) における成績概要は以下のとおりであった。<sup>17)</sup>

1~3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では 1.3mg/m<sup>2</sup> を投与した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、デキサメタゾン群の 3.5 ヵ月 (中央値) に対して、本剤群で 6.2 ヵ月 (中央値) であった。生存期間のハザード比は、0.57 (95%信頼区間 0.40, 0.81; p<0.05) であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で 16.6 ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

## 海外第 III 相比較試験における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数 1 回のみ		前治療回数 >1 回	
	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=119	本剤 n=200	デキサメタゾン n=217
<b>TTP</b>						
イベント数 (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値 (月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比	0.55		0.55		0.54	
(95%信頼区間)	(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)	
P 値 <sup>注1)</sup>	<0.0001		0.0019		<0.0001	
<b>生存期間</b>						
死亡患者数 (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
ハザード比	0.57		0.39		0.65	
(95%信頼区間)	(0.40, 0.81)		(0.19, 0.81)		(0.43, 0.97)	
P 値 <sup>注1)</sup>	<0.05		<0.05		<0.05	

注1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第 III 相臨床試験 (MMY3002 試験) における成績概要は以下のとおりであった。<sup>18)、19)</sup>

## 海外第 III 相臨床試験における有効性解析の要約

TTP	VMP n=344	MP n=338
	イベント数 (%)	101 (29)
中央値 (月) (95%信頼区間)	20.7 (17.6, 24.7)	15.0 (14.1, 17.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.54 (0.42, 0.70)	
P 値 <sup>注1)</sup>	0.000002	
<b>生存期間</b>		
死亡患者数 (%)	109 (32)	148 (44)
中央値 (月) (95%信頼区間)	NE (46.2, NE)	43.1 (34.8, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51, 0.84)	
P 値 <sup>注1)</sup>	0.00084	

注1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン 9 mg/m<sup>2</sup> とブレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup> の併用療法 (MP 療法) と MP 療法に本剤 1.3 mg/m<sup>2</sup> を上乗せした VMP 療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、MP 群の 15.0 ヵ月 (中央値) に対して、VMP 群で 20.7 ヵ月 (中央値) であった。生存期間は、MP 群の 43.1 ヵ月 (中央値) に対して、VMP 群では推定不能であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用<sup>20)、21)、22)</sup>

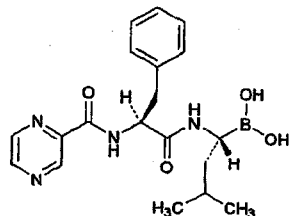
- ボルテゾミブは、*in vitro* 試験において、骨髄腫細胞株又は多発性骨髄腫患者から分離した骨髄腫細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキシソビシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。
- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

### 2. 作用機序<sup>20)、22)、23)</sup>

- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞等のがん細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。
- ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子 NF-κB の活性化を阻害する。
- ボルテゾミブは、NF-κB の活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6 等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボルテゾミブ (JAN)、Bortezomib (JAN)  
化学名：[(1*R*-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl]boronic acid  
分子式：C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
分子量：384.24  
化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末又は塊  
溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。  
分配係数： $k_D=100.87$  (pH 1~8)  
 $k_1<0.1$  (pH 8.5 以上)  
(1-オクタノール/水)

### 【取扱い上の注意】

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られており、また、治験等において肺障害等の重篤な副作用の発現が認められることから、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】

ベルケイド注射用 3mg：1 バイアル

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 1) ベルケイド適正使用ガイド (肺障害発現例の情報含む)
- 2) 日本人におけるボルテゾミブ治療関連肺障害の発現状況 (社内資料)
- 3) Venkatakrishnan, K. et al. : Clin. Ther., 31, 2444, 2009
- 4) Appello, D., et al. : ボルテゾミブとリファンピシリン又はデキサメサゾンとの相互作用の検討 (社内資料)
- 5) Sutton, A. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 6) Hassler, C. R., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 7) Hawk, M. A., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 8) Pouliot, L., et al. : ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 9) Gudi, R., et al. : ボルテゾミブの染色体異常試験 (社内資料)
- 10) Ogawa, Y., et al. : Cancer Sci., 99, 140, 2008
- 11) 吉田武:ボルテゾミブの国内第I/II相臨床試験(社内資料)
- 12) Fathulla, R., et al. : ボルテゾミブの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 13) Uttamsingh, V. : ボルテゾミブの代謝の検討 (社内資料)
- 14) Read, M. : ボルテゾミブ代謝物の活性の検討 (社内資料)
- 15) 腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験 (社内資料)
- 16) 肝機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験 (社内資料)
- 17) Richardson, P. G., et al. : N. Engl. J. Med., 352, 2487, 2005
- 18) San Miguel JF., et al. : N. Engl. J. Med., 359, 906, 2008
- 19) Mateos MV., et al. : J. Clin. Oncol. 28, 2259, 2010
- 20) Hideshima, T., et al. : Cancer Res., 61, 3071, 2001
- 21) Neumeier, H., et al. : ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)
- 22) LeBlanc, R., et al. : Cancer Res., 62, 4996, 2002
- 23) McCormack, T. : ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)

#### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター  
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2  
フリーダイヤル 0120-23-6299  
FAX 03-4411-5031  
受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日を除く)

ヤンセン ファーマホームページ : <http://www.janssen.co.jp>

製造販売元  
janssen ヤンセンファーマ株式会社  
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

ベルケイド®、VELCADE®は、ミレニアム ファーマシューティカルズ インク. の登録商標です。



(新聞発表用)

1	販売名	① プレドニン錠 5 mg ② プレドニゾロン錠 1 mg (旭化成) ③ プレドニゾロン錠 5 mg (旭化成) ④ プレドニゾロン錠「タケダ」 5 mg ⑤ プレドニゾロン散「タケダ」 1%
2	一般名	プレドニゾロン
3	申請者名	① 塩野義製薬株式会社 ②③旭化成ファーマ株式会社 ④⑤武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	①③④1錠中にプレドニゾロン 5 mg を含有する。 ②1錠中にプレドニゾロン 1 mg を含有する。 ⑤1 g 中にプレドニゾロン 10 mg を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはプレドニゾロンとして1日 5～60 mg を 1～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
6	効能・効果	悪性リンパ腫 (リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症) 及び類似疾患 (近縁疾患)、 <u>多発性骨髄腫</u> 、 <u>好酸性肉芽腫</u> 、 <u>乳癌の再発転移</u> (下線部は今回追加：効能・効果の一部抜粋)
7	備考	本剤は、合成副腎皮質ホルモン剤であり、今回多発性骨髄腫の効能効果について申請したものである。



\* \* 2011年5月改訂 (第15版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂)  
 \* 2011年5月改訂

貯 法: 気密容器・室温保存  
 使用期限: 外箱等に表示 (使用期間5年)

日本標準商品分類番号  
 872456

承認番号 16000AMZ01740  
 薬価収載 1957年4月  
 販売開始 1956年3月  
 再評価結果 1992年6月  
 効能追加 2011年5月

合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方 プレドニゾン錠

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

プレドニゾン錠5mg

Predonine®

シオノギ製薬

【警告】\*\*

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみに実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【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

【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)】

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
- 消化性潰瘍の患者 [肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
- 精神病の患者 [大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。]
- 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
- 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
- 後囊白内障の患者 [症状が増悪することがある。]
- 緑内障の患者 [眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。]
- 高血圧症の患者 [電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。]
- 電解質異常のある患者 [電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。]
- 血栓症の患者 [血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。]
- 最近行った内臓の手術創のある患者 [創傷治癒 (組織修復) が障害されることがある。]
- 急性心筋梗塞を起こした患者 [心破裂を起こしたとの報告がある。]




【組成・性状】

1. 組成

販売名	プレドニゾン錠 5mg
成分・含量 (1錠中)	プレドニゾン 5mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

2. 性状

販売名	プレドニゾン錠 5mg
性状・剤形	うすいだい色の素錠で、においはない。

販売名	プレドニゾン錠 5mg		
外形			
	表面	裏面	側面
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm		
重量	約 0.05g		
識別コード	① 341 : 5		

【効能・効果】\*\*

1. 内科・小児科領域

- 内分泌疾患: 慢性副腎皮質機能不全 (原発性, 続発性, 下垂体性, 医原性), 急性副腎皮質機能不全 (副腎クリーゼ), 副腎性器症候群, 亜急性甲状腺炎, 甲状腺中毒症 [甲状腺 (中毒性) クリーゼ], 甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症, ACTH 単独欠損症
- リウマチ疾患: 関節リウマチ, 若年性関節リウマチ (スチル病を含む), リウマチ熱 (リウマチ性心炎を含む), リウマチ性多発筋痛
- 膠原病: エリテマトーデス (全身性及び慢性円板状), 全身性血管炎 (大動脈炎症候群, 結節性動脈周囲炎, 多発性動脈炎, ヴェゲナ肉芽腫症を含む), 多発性筋炎 (皮膚筋炎), 強皮症
- 腎疾患: ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- 心疾患: うっ血性心不全
- アレルギー性疾患: 気管支喘息, 喘息性気管支炎 (小児喘息性気管支炎を含む), 薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒 (薬疹, 中毒疹を含む), 血清病
- 重症感染症: 重症感染症 (化学療法と併用する)
- 血液疾患: 溶血性貧血 (免疫性又は免疫性機序の疑われるもの), 白血病 (急性白血病, 慢性骨髄性白血病の急性転化, 慢性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む), 顆粒球減少症 (本態性, 続発性), 紫斑病 (血小板減少性及び血小板非減少性), 再生不良性貧血, 凝固因子の障害による出血性素因
- 消化器疾患: 限局性腸炎, 潰瘍性大腸炎
- 重症消耗性疾患: 重症消耗性疾患の全身状態の改善 (瘧末期, スプルーを含む)
- 肝疾患: 劇症肝炎 (臨床的に重症とみなされるものを含む), 胆汁うっ滞型急性肝炎, 慢性肝炎 (活動型, 急性再燃型, 胆汁うっ滞型) (ただし, 一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る), 肝硬変 (活動型, 難治性腹水を伴うもの, 胆汁うっ滞を伴うもの)
- 肺疾患: サルコイドーシス (ただし, 両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く), びまん性間質性肺炎 (肺線維症) (放射線肺臓炎を含む)
- 結核性疾患 (抗結核剤と併用する)  
肺結核 (粟粒結核, 重症結核に限る), 結核性髄膜炎, 結核性胸膜炎, 結核性腹膜炎, 結核性心臓のうた
- 神経疾患: 脳脊髄炎 (脳炎, 脊髄炎を含む) (ただし, 一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ, かつ他剤で効果が不十分などに短期間用いること。), 末梢神経炎 (ギランバレー症候群を含む), 筋強直症, 重症筋無力症, 多発性硬化症 (視束脊髄炎

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

を含む)、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎

- (15) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
- (16) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱
2. 外科領域：副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
4. 産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害
5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
6. 皮膚科領域：  
 △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合のみ用いること。  
 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし、重症例以外は極力投与しないこと。）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（ただし、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい。）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱症、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色靴擦疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型）（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、皮膚粘膜眼症候群（開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュツ急性陰門潰瘍）、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色靴擦疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状靴擦疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
7. 眼科領域：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、乳膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不相当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
8. 耳鼻咽喉科領域：急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎

【用法・用量】

通常、成人にはプレドニゾンとして1日 5~60mg を1~4 回に分経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞\*\*

本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

【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) 感染症の患者 [免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
  - (2) 糖尿病の患者 [糖新生成作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。]
  - (3) 骨粗鬆症の患者 [蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
  - (4) 腎不全の患者 [薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。]（「薬物動態」の項参照）
  - (5) 甲状腺機能低下のある患者 [血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
  - (6) 肝硬変の患者 [代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。]（「薬物動態」の項参照）
  - (7) 脂肪肝の患者 [脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
  - (8) 脂肪塞栓症の患者 [大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。]
  - (9) 重症筋無力症の患者 [使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。]
  - (10) 高齢者 [「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]
2. 重要な基本的注意
- (1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
    - 1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
    - 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
    - 3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、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。
      - a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
      - b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻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、適切な処置を講ずること。
      - c. 水痘又は麻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、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
    - 4) 運用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
  - (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において、B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
  - (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6 ヶ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれ

があるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン ダイアルミネート、 サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 プロホルミン塩酸塩、ク ロルプロバミド、アセ トヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤 (カリウム保持性 利尿剤を除く) フロセミド、アセタゾ ラミド、トリクロルメ チアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 アルファカルシドール 等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、 ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中、副作用は 512 例 (22.27%) に認められた。主なものは、満月様顔貌が 110 件等であった<sup>1)</sup>。

(1) 重大な副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪 (頻度不明) : 誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。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) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 (頻度不明)
- 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血 (頻度不明) : 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 肺炎 (頻度不明)
- 5) 精神変調、うつ状態、痙攣 (頻度不明)
- 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー (頻度不明)

- 7) 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症 (頻度不明) : 連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障 (症状: 眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症 (症状: 視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。)を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 8) 血栓症 (頻度不明) : 血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤 (頻度不明) : 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 10) 硬膜外脂肪腫 (頻度不明) : 硬膜外脂肪腫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するなど、適切な処置を行うこと。
- 11) 腱断裂 (頻度不明) : アキレス腱等の腱断裂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するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類・頻度	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹等
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状等
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症等
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい等
筋・骨格	筋肉痛、関節痛等
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等
眼	網膜障害、眼球突出等
血液	白血球增多等
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎等
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物試験 (ラット<sup>2)</sup>、マウス<sup>3)</sup>、ウサギ<sup>4)</sup>、ハムスター<sup>5)</sup>) で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(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。〔母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

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、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

プレドニン錠(4)

9. その他の注意

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン(種痘等)を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者  
(参考)

健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にプレドニゾン 1mg をエタノール 0.25mL で溶解し、生理食塩液 30mL を加えて静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す<sup>6)</sup>。

表1 薬物動態パラメータ

対象	n	T <sub>1/2</sub> (hr)	MCR <sup>注1)</sup> (L/day・m <sup>2</sup> )
健康成人	16	2.5±0.7	75±25
慢性肝炎患者	20	3.0±0.7	61±14
慢性腎不全患者	16	3.7±1.2 <sup>注2)</sup>	47±22 <sup>注2)</sup>

注1: metabolic clearance rate

注2: 健康成人と有意差ありp<0.01(検定)

(測定法:RIA)(mean±S.D.)

(2) 健康成人と高齢者

(参考)

健康成人と高齢者にプレドニゾン<sup>®</sup>0.8mg/kg を単回経口投与したときのプレドニゾンの薬物動態パラメータを表2に示す<sup>7)</sup>。  
(外国人によるデータ)

※:プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾンに変換され活性型となる。

表2 プレドニゾン薬物動態パラメータ

対象	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	CL(mL/min・kg)
健康成人	19	0.648±0.115	1.283±0.700	2.74±0.39
高齢者	12	0.735±0.089 <sup>注1)</sup>	1.100±0.800	2.04±0.28 <sup>注1)</sup>

注1:健康成人と有意差ありp<0.01(検定)

(測定法:HPLC)(mean±S.D.)

2. 代謝

(1) 代謝物

1) 健康成人3例に<sup>14</sup>C-標識プレドニゾン30mgを経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の33~42%が未変化体、12~29%が6β-水酸化体であった<sup>8)</sup>。

2) 強皮症患者1例に<sup>14</sup>C-標識プレドニゾン4mgを経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された<sup>9)</sup>。(外国人によるデータ)

(2) 代謝酵素

プレドニゾンの一部はC-6位が代謝され6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である<sup>10),11)</sup>。

(3) 初回通過効果

慢性肝炎患者及び肝結核患者のC<sub>max</sub>及びT<sub>max</sub>は健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾン内服時の初回通過効果は臨床重要ではないことが示唆された<sup>12)</sup>。(外国人によるデータ)

3. 排泄

健康成人3例に<sup>14</sup>C-標識プレドニゾン30mgを経口投与したとき、7日間で総放射活性の42~75%が尿中に排泄された<sup>8)</sup>。

4. その他

血漿蛋白結合率:90~95%

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は2351例であり、有効率は69.5%(1633例)であった<sup>1)</sup>。

【薬効薬理】

薬理作用

プレドニゾンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称:プレドニゾン(JAN)・[日局]

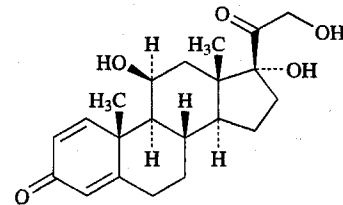
Prednisolone

化学名:11β,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式:C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

分子量:360.44

化学構造式:



性状:

白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点:

約235℃(分解)

分配係数:

35.48 [pH7, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

プレドニン錠5mg:瓶500錠

PTP100錠(10錠×10)

PTP500錠(10錠×50)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計:大内道夫ほか:内科の領域,1959,7(2),79 [195900099]を含む計180文献
- 2) Momma, K. et al.: Pediatr. Res., 1981, 15, 19 [198101672]
- 3) Pinsky, L. et al.: Science, 1965, 147, 402 [200401965]
- 4) Walker, B. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125(4), 1281 [196700167]
- 5) Shah, R. M. et al.: J. Embryol. Exp. Morph., 1976, 36(1), 101 [200401966]
- 6) Kawai, S. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 60(5), 848 [198503953]
- 7) Stuck, A. E. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 43(4), 354 [198802202]
- 8) 中川卓雄: J. Kyoto Pref. Univ. Med., 1972, 81(3), 145 [197200400]
- 9) Vermeulen, A.: J. Endocrinol., 1959, 18, 278 [195900090]
- 10) 千葉寛: 治療, 1994, 76(9), 2214 [199401231]
- 11) 宮崎達男:ステロイドホルモン(清水直容編), 1988, pp. 50-51, 中外医学社, 東京
- 12) Bergrem, H. et al.: Scand. J. Gastroenterol., 1983, 18, 273 [198302390]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

**添付文書(案)**

\* 本申請に基づく変更箇所を下線で示す。

日本標準商品分類番号  
872456

合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方 プレドニゾロン錠

プレドニゾロン錠 1mg (旭化成)

プレドニゾロン錠 5mg (旭化成)

Prednisolone Tablets (ASAHI KASEI)

旭化成医薬品

注意一医師等の処方せんにより使用すること

	1 mg	5 mg
承認番号	21000AMZ00330000	21300AMZ00493000
薬価収載	1998年7月	2001年9月
販売開始	1998年7月	2001年10月
再評価結果	—	1992年6月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（1mg：3年、5mg：5年）

**\*【警告】**

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。


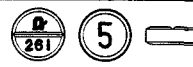
**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【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. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
2. 消化性潰瘍の患者 [肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。]
3. 精神病の患者 [大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。]
4. 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
5. 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
6. 後囊白内障の患者 [症状が増悪することがある。]
7. 緑内障の患者 [眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。]
8. 高血圧症の患者 [電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。]
9. 電解質異常のある患者 [電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。]
10. 血栓症の患者 [血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。]
11. 最近行った内臓の手術創のある患者 [創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。]
12. 急性心筋梗塞を起こした患者 [心破裂を起こしたとの報告がある。]

**【組成・性状】**

販売名	プレドニゾロン錠 1mg (旭化成)	プレドニゾロン錠 5mg (旭化成)
成分・含量 (1錠中)	プレドニゾン 1mg	プレドニゾン 5mg
添加物	乳糖水和物、バレイシヨデンブ、デンブグリコール酸ナトリウム、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、バレイシヨデンブ、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色の円形片面割線入りの素錠	
外形		
大きさ	直径6.5mm、厚み2.7mm	直径7.7mm、厚み2.5mm
重量	90mg	150mg
識別コード	265	261

**【効能・効果】**

- 慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
- 関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
- エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
- ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- うっ血性心不全
- 気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
- 重症感染症（化学療法と併用する）
- 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因
- 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
- 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
- 劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
- サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

- 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓炎（抗結核剤と併用する）
- 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄網膜炎
- \*○悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状肉腫）及び類似疾患（近縁疾患）、**多発性骨髄腫**、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
- 特発性低血糖症
- 原因不明の発熱
- 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
- 蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
- 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
- 卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害
- 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
- \*湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、\*痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、\*乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、\*掌蹠膿疱症（重症例に限る）、\*毛孔性紅色皰疹（重症例に限る）、\*扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（\*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型）（重症例に限る）、ウェーパークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、ステブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ペーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、\*円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、\*紅皮症（ヘブラ紅色皰疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状皰疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
- 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
- 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）
- 嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
- ★印：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。

## 【用法・用量】

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### \*【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

## 【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) 感染症の患者〔免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- (2) 糖尿病の患者〔糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。〕
- (3) 骨粗鬆症の患者〔蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。〕
- (4) 腎不全の患者〔薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。〕
- (5) 甲状腺機能低下のある患者〔血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (6) 肝硬変の患者〔代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。〕
- (7) 脂肪肝の患者〔脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。〕
- (8) 脂肪塞栓症の患者〔大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。〕
- (9) 重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。〕
- (10) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
  - 1) 投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
  - 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
  - 3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、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。
    - a) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
    - b) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻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、適切な処置を講ずること。
    - c) 水痘又は麻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、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
  - 4) 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- (2) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強または持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。



(3)副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

### 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはチトクロームP450を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイア ルミネート、サ ザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカ リウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸 塩、クロルプロ バミド、アセト ヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム 保持性利尿剤を除 く） フロセミド、ア セタゾラミド、 トリクロルメチ アジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 アルファカルシ ドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明。本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非脱分極性筋弛緩 剤 バンクロニウム 臭化物、ベクロ ニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明。

### 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

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 1)誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。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)続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）
- 3)消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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するなど、適切な処置を行うこと。
- 4)肺炎（頻度不明）
- 5)精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）
- 6)骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）
- 7)緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 8)血栓症（頻度不明）：血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9)心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 10)硬膜外脂肪腫（頻度不明）：硬膜外脂肪腫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するなど、適切な処置を行うこと。
- 11)腱断裂（頻度不明）：アキレス腱等の腱断裂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するなど適切な処置を行うこと。

#### (2)その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

分類	頻度	頻度不明
過敏症 <sup>*)</sup>	発疹	
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状	
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症	
呼吸器	縦隔気腫	
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい	
筋・骨格	筋肉痛、関節痛	
脂質・蛋白 質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝	

頻度	頻度不明
分類	
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、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。〔動物試験(ラット、マウス、ウサギ、ハムスター)で催奇形性作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。〕

(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。〔母乳中へ移行することがある。〕

#### 7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

(2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

#### 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

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン(種痘等)を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

### 【薬物動態】

#### 溶出挙動

プレドニゾン錠1mg及びプレドニゾン錠5mgは、日本薬局方医薬品各条に定められたプレドニゾン錠の溶出規格に適合していることが確認されている<sup>1,2)</sup>。

### 【薬効薬理】

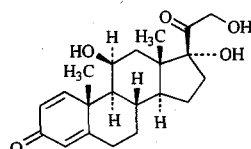
プレドニゾンは最も一般的に使用される合成副腎皮質ホルモンであり、コルチゾールと比べて糖質コルチコイド作用が強い。糖質コルチコイド作用としての(1)糖新生を促進し血糖を上昇させる作用、たん白異化作用、脂肪組織での脂肪分解作用などの代謝作用、(2)炎症による浮腫、フィブリン沈着、毛細管拡張、白血球遊走、食細胞の活性化、線維芽細胞の分裂、肉芽形成などを抑制する抗炎症作用、(3)免疫抑制作用、(4)赤血球・好中球が増加し、リンパ球・好酸球が減少する血液に対する作用、(5)中枢神経に対する興奮作用など、広範な薬理作用を示す<sup>3)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プレドニゾン (Prednisolone)

化学名：11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

構造式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

分子量：360.44

融点：約235℃(分解)

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

### 【取扱い上の注意】

#### 安定性試験

プレドニゾン錠1mg(旭化成)

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、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<sup>4)</sup>。

プレドニゾン錠5mg(旭化成)

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、5年間)の結果、通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された<sup>5)</sup>。

### 【包装】

プレドニゾン錠1mg(旭化成)：PTP 100錠(10錠×10)

PTP 1,000錠(10錠×100)

バラ 1,000錠

プレドニゾン錠5mg(旭化成)：PTP 100錠(10錠×10)

PTP 500錠(10錠×50)

バラ 500錠

### 【主要文献】

- 1) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料(溶出挙動1mg錠)
- 2) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料(溶出挙動5mg錠)
- 3) 第15改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-3727(2006)
- 4) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料(安定性試験1mg錠)
- 5) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料(安定性試験5mg錠)

### 【文献請求先】

「主要文献」の項に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部くすり相談窓口

〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

☎0120-114-936(9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

\*本申請に基づく変更箇所を下線で示す。

日本薬局方 **プレドニゾン錠**  
**プレドニゾン錠「タケダ」5mg**  
**プレドニゾン散「タケダ」1%**

	承認番号	薬価収載	販売開始
錠 5mg	21300AMZ00626	1959年3月	1958年7月
散 1%	21300AMZ00625	2001年9月	1958年7月

再評価結果 1992年6月

**貯法:** 室温保存  
**使用期限:** 外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

PREDNISOLONE TABLETS 5mg. & POWDER 1%  
プレドニゾン錠・散

## \*【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

## 【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

【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)

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者  
[免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
- 消化性潰瘍の患者 [肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒(組織修復)が障害されることがある。]
- 精神病の患者 [大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。]
- 結核性疾患の患者  
[免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
- 単純疱疹性角膜炎の患者  
[免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。]
- 後囊内白内障の患者 [症状が増悪することがある。]
- 緑内障の患者  
[眼内圧の上昇により、緑内障が増悪することがある。]
- 高血圧症の患者 [電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。]
- 電解質異常のある患者 [電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。]
- 血栓症の患者  
[血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。]
- 最近行った内臓の手術のある患者  
[創傷治癒(組織修復)が障害されることがある。]
- 急性心筋梗塞を起こした患者  
[心破裂を起こしたとの報告がある。]

## 【組成・性状】

**プレドニゾン錠「タケダ」5mg:** 本剤は日本薬局方プレドニゾン錠で、1錠中にプレドニゾン5mgを含有する片面割線入りの白色の素錠である。

識別コード	形 状			直径 (mm)	厚さ (mm)
	上面	下面	側面		
㊦ 243				5.6	2.3

添加物: 乳糖水和物、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン

**プレドニゾン散「タケダ」1%:** 本剤は1g中にプレドニゾン10mgを含有する白色の粉末で、においはなく、味は苦い。  
添加物: 乳糖水和物、バレイショデンプン、無水ケイ酸

## 【効能・効果】

- 慢性副腎皮質機能不全(原発性、続発性、下垂体性、医原性)、急性副腎皮質機能不全(副腎クリーゼ)、副腎性器症候群、亜

- 急性甲状腺炎、甲状腺中毒症 [甲状腺(中毒性)クリーゼ)、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症  
○関節リウマチ、若年性関節リウマチ(スチル病を含む)、リウマチ熱(リウマチ性心炎を含む)、リウマチ性多発筋痛  
○エリテマトーデス(全身性及び慢性円板状)、全身性血管炎(大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェグナ肉芽腫症を含む)、多発性筋炎(皮膚筋炎)、強皮症  
○ネフローゼ及びネフローゼ症候群  
○うっ血性心不全  
○気管支喘息、喘息性気管支炎(小児喘息性気管支炎を含む)、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒(薬疹、中毒疹を含む)、血清病  
○重症感染症(化学療法と併用する)  
○溶血性貧血(免疫性又は免疫性機序の疑われるもの)、白血病(急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病)(皮膚白血病を含む)、顆粒球減少症(本態性、続発性)、紫斑病(血小板減少性及び血小板非減少性)、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因  
○限局性腸炎、潰瘍性大腸炎  
○重症消耗性疾患の全身状態の改善(癌末期、スプルーを含む)  
○劇症肝炎(臨床的に重症とみなされるものを含む)、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎(活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型)(但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限り)、肝硬変(活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの)  
○サルコイドーシス(但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く)、びまん性間質性肺炎(肺線維症)(放射線肺臓炎を含む)  
○肺結核(粟粒結核、重症結核に限る)(抗結核剤と併用する)、結核性髄膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性胸膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性腹膜炎(抗結核剤と併用する)、結核性心のう炎(抗結核剤と併用する)  
○脳脊髄炎(脳炎、脊髄炎を含む)(但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること)、末梢神経炎(ギランバレー症候群を含む)、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症(視索脊髄炎を含む)、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎  
\* ○悪性リンパ腫(リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症)及び類似疾患(近縁疾患)、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移  
○特異性低血糖症  
○原因不明の発熱  
○副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲  
○蛇毒・昆虫毒(重症の虫さされを含む)  
○強直性脊椎炎(リウマチ性脊椎炎)  
○卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害  
○前立腺癌(他の療法が無効な場合)、陰茎硬結  
○\*湿疹・皮膚炎群(急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等)(但し、重症例以外は極力投与しないこと)、\*痒疹群(小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹)

注1) 処方せん医薬品: 注意-医師等の処方せんにより使用すること

疹を含む) (但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい)、蕁麻疹 (慢性例を除く) (重症例に限る)、\*乾癬及び類症 (尋常性乾癬 (重症例)、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群)、\*掌蹠膿疱症 (重症例に限る)、\*毛孔性紅色粗糠疹 (重症例に限る)、\*扁平苔癬 (重症例に限る)、成年性浮腫性硬化症、紅斑症 (\*多形滲出性紅斑、結節性紅斑) (但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)、アナフィラクトイド紫斑 (単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型) (重症例に限る)、ウェーバークリスチャン病、粘膜炎皮膚眼症候群 [開口部びらん性外皮膚症、ステブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病 (眼症状のない場合)、リップシュツ急性陰門潰瘍]、レイノー病、\*円形脱毛症 (悪性型に限る)、天疱瘡群 (尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡)、デュリング疱疹状皮膚炎 (類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む)、先天性表皮水疱症、帯状疱疹 (重症例に限る)、\*紅皮症 (ヘブラ紅色粗糠疹を含む)、顔面播種状粟粒性狼瘡 (重症例に限る)、アレルギー性血管炎及びその類症 (急性痘瘡瘰癧状粗糠疹を含む)、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

○内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法 (ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合 (眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)、眼科領域の術後炎症  
○急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動 (神経) 性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症 (枯草熱)、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症 (腐蝕性食道炎、直達鏡使用後) 及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎 (局所療法で治癒しないもの)  
○嗅覚障害、急性・慢性 (反復性) 唾液腺炎  
注) ★印の附されている適応に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合のみ用いることを示す。

### 【用法・用量】

通常、成人にはプレドニゾンとして1日 5~60mg (錠剤の場合 1~12錠、散の場合 0.5~6g) を1~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

\* <用法・用量に関連する使用上の注意>  
本剤の投与量、投与スケジュール等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

### 【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 感染症の患者 [免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
  - 糖尿病の患者 [糖新生成作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。]
  - 骨粗鬆症の患者 [蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
  - 腎不全の患者 [薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。]
  - 甲状腺機能低下のある患者 [血中からの半減時間が長くなるとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
  - 肝硬変の患者 [代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。]
  - 脂肪肝の患者 [脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着を増大させ、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
  - 脂肪塞栓症の患者 [大量投与により、脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。]
  - 重症筋無力症の患者 [蛋白異化作用により、使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。]
  - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。

- 投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
- 投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- 特に、**本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、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麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
  - ②水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻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、適切な処置を講ずること。
  - ③水痘又は麻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、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。
- 運用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、**ショック等の離脱症状があらわれることがある**ので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
  - (2)副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において、B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
  - (3)本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6 ヶ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。

### 3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	左記の薬剤はチトクローム P450 を誘導し、本剤の代謝を促進する。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート、サザピリン	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進するため、本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加する。
抗凝血剤	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生成を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
利尿剤 (カリウム保持性利尿剤を除く) トリクロルメチアジド、アセタゾラミド、フロセミド	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤 アルファカルシド	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用	機序は不明。 本剤は尿管でのカルシウムの再吸収阻

ール等	する場合には、定期的 に検査を行うなど観 察を十分に行うこと。 また、用量に注意す ること。	害、骨吸収促進等によ り、また、活性型ビタ ミン D <sub>3</sub> 製剤は腸管か らのカルシウム吸収 促進により尿中への カルシウムの排泄を 増加させる。
シクロスポリン	併用時に双方の血中 濃度が上昇するおそ れがあるので、併用す る場合には用量に注 意すること。	代謝酵素 (CYP3A) の 競合により、相互に代 謝が阻害されることが 考えられている。
マクロライド系化合 物	本剤の作用が増強す るとの報告があるの で、併用する場合には 用量に注意すること。	本剤の代謝酵素 (CYP3A) が阻害される ことが考えられている。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム臭化物、 バンクロニウム臭化物	非脱分極性筋弛緩剤 の作用が減弱又は増 強するとの報告があ るので、併用する場 合には用量に注意す ること。	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。(再審査対象外)

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

##### (1) 重大な副作用 (いずれも頻度不明)

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。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) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病
- 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 肺炎
- 5) 精神変調、うつ状態、痙攣
- 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー
- 7) 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障 (症状：眼のかすみ)、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症 (症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。) を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- 8) 血栓症：血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 10) 硬膜外脂肪腫：硬膜外脂肪腫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するなど、適切な処置を行うこと。
- 11) 腱断裂：アキレス腱等の腱断裂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するなど適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用 (いずれも頻度不明)

1) 内分泌	月経異常、クッシング症候群様症状
2) 消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症
3) 呼吸器	縦隔気腫
4) 精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
5) 筋・骨格	筋肉痛、関節痛

6) 脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
7) 体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
8) 眼	網膜障害、眼球突出
9) 血液	白血球増多
10) 皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、掻痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
11) 過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹
12) その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注2) このような場合には投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、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まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物試験 (ラット、マウス、ウサギ、ハムスター) で催奇形作用が報告されており<sup>1-4)</sup>、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。  
[母乳中へ移行することがある。]

#### 7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。  
(2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

#### 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

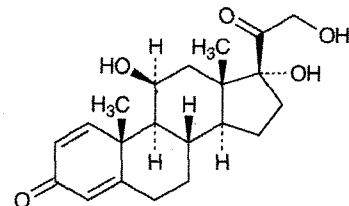
副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン (種痘等) を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

#### 【薬効薬理】

プレドニゾロンは、主として抗炎症作用、抗アレルギー作用を示す他、生体における諸種の代謝作用、生体免疫反応への作用をあらわす<sup>5,6)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：プレドニゾロン (Prednisolone) [JAN]

化学名：11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

分子量：360.44

融点：約 235°C (分解)

性状：プレドニゾロン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 (95) にやや溶けやすく、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。