

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	22000AMX02415000
薬価収載	適用外
販売開始	2008年12月

下線部は、本申請に係る変更を示す。

ウイルスワクチン類
日本薬局方 生物学的製剤基準
生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品[※]
インフルエンザHAワクチン

販売名：フルービックHAシリンジ

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存【取扱い上の注意】参照

有効期間：検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

	成分	分量
有効成分 (製造株)	A型株 ○○○○○○○○(H1N1)	各株のHA含量 (相当値)は、 1株当たり15μg 以上
	○○○○○○○○(H3N2)	
	B型株 ○○○○○○○○	
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.765mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.27mg
等張化剤	塩化ナトリウム	4.25mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1.0±0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

***【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

*** 用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 本剤の使用

本剤は0.25mL。接種対象者には使用しないこと。

2. 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

*1. 接種要注者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3)過去にけいれんの既往のある者
- (4)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5)間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6)本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

*2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係¹⁾
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

***4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児68例を対象とした臨床試験において、皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以

上3歳未満では34例中10例(29.4%)、3歳以上13歳未満では34例中19例(55.9%)であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑9例(26.5%)、注射部位腫脹6例(17.6%)、注射部位硬結4例(11.8%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑12例(35.3%)、注射部位疼痛10例(29.4%)、注射部位腫脹8例(23.5%)、注射部位そう痒感7例(20.6%)、注射部位熱感5例(14.7%)、注射部位硬結4例(11.8%)であった²⁾。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満): ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満): 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明): ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明): けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明): 喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明): 血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) アレルギー性紫斑病(頻度不明): アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎(頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明): 脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症: 接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状: 発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 3) 局所症状: 発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 4) 神経系障害: 顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。

5) 眼障害: ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)

(6ヶ月以上3歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	-
呼吸器	-	鼻漏
消化器	-	下痢
皮膚	-	湿疹
その他	-	発熱

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	-
呼吸器	鼻漏	咳嗽
その他	-	発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、接種者の健康状態を十分に観察すること。

*6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種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予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くなるかもしれないとする報告がある⁶⁾⁴⁾。

**7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたガラス製器具を用いる。
- 2) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 本剤は1人1回限りの使用とすること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

**【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった(〔参考〕他社製剤による成績)⁵⁾。

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

※陽転判定基準:A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入院（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者（対照群）1,044人であった。

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児68例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

（6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：34例）

	測定時期	III 抗体価 [※]			中和抗体陽転率 ^{※※}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例)	58.8% (20例)
	2回目接種後	58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例)	85.3% (29例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例)	44.1% (15例)
	2回目接種後	76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例)	73.5% (25例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例)	29.4% (10例)
	2回目接種後	44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例)	44.1% (15例)

（3歳以上13歳未満：0.5mL：34例）

	測定時期	HI 抗体価 [※]			中和抗体陽転率 ^{※※}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体陽性率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例)	88.2% (30例)
	2回目接種後	79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例)	88.2% (30例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例)	82.4% (28例)
	2回目接種後	88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例)	88.2% (30例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例)	50.0% (17例)
	2回目接種後	55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例)	52.9% (18例)

※ HI 抗体価については、EMA のガイダンス（CPMP/BWP/214/96）⁷⁾ を参照

※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回目接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。

ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満（17例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率23.5%（4例）、GMT変化率2.4、抗体保有率23.5%（4例））。

*【薬効薬理】⁸⁾

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1カ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3カ月で有効予防水準が78.8%であるが、5カ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3カ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3カ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1カ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

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

2. 接種時

- 1) 【フルービックHAシリンジの使用方法】に従い接種準備を行う。
- 2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、シリンジ（注射器）内の液剤を泡立てないように2～3回反転し、均等にして使用する。
- 3) 本剤は添加物としてチメロサル（保存剤）を含有していないので、チップキャップを取り外した後は速やかに使用する。

【包装】

シリンジ入 0.5mL 2本（注射針 2本添付）

*【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res. (suppl. 1):289 (1985)
- 2) (財)阪大微生物病研究会：小児を対象とした臨床成績（社内資料）
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口 晃史 他：感染症学雑誌, 84(4):449 (2010)
- 5) 庵原 俊昭 他：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書（社内資料）
- 6) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）、総合研究報告書（平成9～11年度）
- 7) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1997: 1-18. (EMEA/CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘 国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編：130 (1994)

*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課

〒565-0871 吹田市山田丘3番1号

電話 0120-280-980

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

電話 0120-753-280

ブルービックHAシリンジの使用法

「本剤は0.5mLシリンジ製剤である」

①ワクチン名、識別色(水色)、製造番号、最終有効年月日を確認し、証紙が貼付されている開封口からケースを開封する。

②プリスター容器にシリンジ(注射器)2本と注射針2本が入っていることを確認し、プリスター蓋フィルムを開封する。

③シリンジのプランジャーロッド(押し子)に注意しながら、容器からシリンジと注射針を取り出す。

※異常な混濁、着色、異物の混入、その他の異常が認められた場合は使用しないこと。

④室温になってからシリンジ内の液剤を泡立てないようにしすかに2~3回回転し、均等にする。

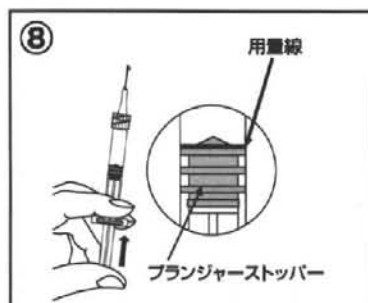
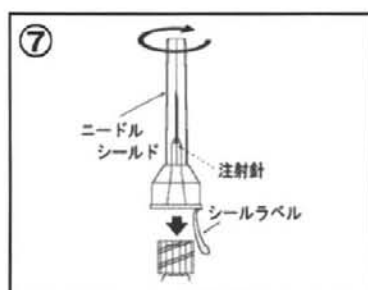
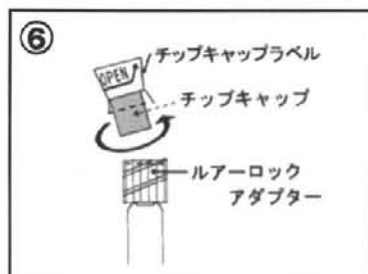
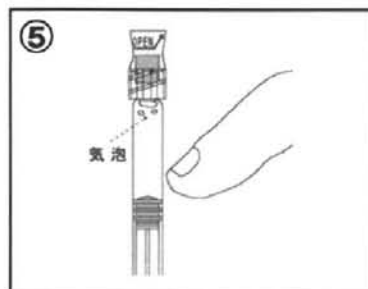
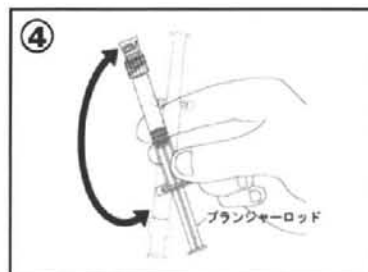
⑤シリンジ先端を上に向け、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。

⑥シリンジ先端に包装してあるチップキャップラベルとその下に装着されているチップキャップをミシン目に沿ってひねり取る。

※チップキャップを取り外した後は、直ちに使用すること。

⑦③で取り出した注射針のシールラベルに記載されている有効年月日(EXP.)を確認した後、シールラベルをめくり、注射針をニードルシールドに入れたままルアーロックアダプターに時計回りでねじ押し込み、注射針を装着する。注射針がルアーロックアダプターにきちんと装着されていることを確認し、ニードルシールドを真っ直ぐ引き抜く。

⑧注射針を少し傾けて、プランジャーロッドをゆっくり押してシリンジ内の気泡を完全に抜き、プランジャーストッパー(押し子先端のゴム栓)を右図のとおり用量線に合わせ接種を行う。



(新聞発表用)

1	販売名	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」
2	一般名	インフルエンザ HA ワクチン
3	申請者名	デンカ生研株式会社
4	成分・含量	1 バイアルあたりインフルエンザウイルス (A 型・B 型) HA 画分を生物学的製剤基準に合致する量を含む水性注射剤である。ただし、インフルエンザウイルス (A 型・B 型) HA 画分は、必要により A 型又は B 型単型の場合もある。
5	用法・用量	<u>6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。</u> <u>13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。</u> (下線部は今回変更)
6	効能・効果	インフルエンザの予防
7	備考	

生物由来製品 ウイルスワクチン類
 劇薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
 処方せん医薬品^(注)

インフルエンザHAワクチン

販売名: **Flu-シリンジ「生研」**
 Flu-Syringe "SEIKEN"

貯法: 遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(【取扱い上の注意】参照)
 有効期間: 検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)
 注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21500AMZ00172000
薬価収載	適用外
販売開始	2003年10月

【接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)】
 被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
 (1) 明らかな発熱を呈している者
 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してHA画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

**2. 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09株	各株のHA含量 (相当値)は、1株 当たり15µg以上
	A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	
	B/プリズベン/60/2008株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0026w/v%以下
	チメロサル	0.002mg
	塩化ナトリウム	4.25mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.863mg
	リン酸三水素カリウム	0.125mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアゲルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。
 pH: 6.8~8.0
 浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

**【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 本剤の使用

本剤は0.25mL接種対象者には使用しないこと。

2. 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考

慮すると4週間おくことが望ましい。

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

*1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

*2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル(水銀化合物)を含有している。チメロサル含有製剤の投与(接種)により、過敏症(発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等)があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係¹⁾免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

***4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では30例中16例(53.3%)、3歳以上13歳未満では30例中28例(93.3%)であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑11例(36.7%)、注射部位熱感5例(16.7%)、注射部位硬結5例(16.7%)、鼻咽頭炎5例(16.7%)、注射部位腫脹4例(13.3%)、注射部位疼痛4例(13.3%)、注射部位そう痒感3例(10.0%)、鼻漏3例(10.0%)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例(83.3%)、注射部位熱感21例(70.0%)、注射部位腫脹19例(63.3%)、注射部位疼痛18例(60.0%)、注射部位そう痒感15例(50.0%)、注射部位硬結11例(36.7%)、鼻漏5例(16.7%)、鼻咽頭炎4例(13.3%)、倦怠感3例(10.0%)、頭痛3例(10.0%)であった²⁾。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、し

びれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)<6ヶ月以上3歳未満>

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応(注射部位)	紅斑、熱感、硬結、腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、眼癬疹

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)<3歳以上13歳未満>

	5%以上	0.1～5%未満
全身症状	倦怠感	—
局所反応(注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、そう痒感、硬結、小水疱	—
消化器	—	下痢、腹痛、嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	—

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

*6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種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予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある³⁾。

**7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 接種時の注意

Flu-シリンジ「生研」の使用 방법에従い接種準備を行うこと。

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたデスポーザブル品を用いる。
- 2) 本剤の使用に際しては雑菌が迷入しないよう注意する。また、本剤を他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 本剤は1人1回限りの使用とすること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

**【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びH1抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった([参考]他社製剤による成績)。

中和法及びHI法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	HI法
1回目接種 21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種 21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザH Aワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザH Aワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者(対照群)1044人であった⁶⁾。

2. 小児に対する臨床成績(承認事項一部変更承認時)⁷⁾
6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児60例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。
免疫原性結果

<6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：30例>

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	30.0% (9例)	2.2	30.0% (9例)	33.3% (10例)
	2回目 接種後	66.7% (20例)	6.1	66.7% (20例)	73.3% (22例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	50.0% (15例)	4.8	53.3% (16例)	30.0% (9例)
	2回目 接種後	100.0% (30例)	16.0	100.0% (30例)	90.0% (27例)
B/プリズベン /60/2008株	1回目 接種後	16.7% (5例)	1.9	16.7% (5例)	13.3% (4例)
	2回目 接種後	36.7% (11例)	3.9	36.7% (11例)	23.3% (7例)

<3歳以上13歳未満：0.5mL：30例***>

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	73.3% (22例)	5.9	93.3% (28例)	66.7% (20例)
	2回目 接種後	89.7% (26例)	7.4	100.0% (29例)	82.8% (24例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	56.7% (17例)	4.1	96.7% (29例)	73.3% (22例)
	2回目 接種後	69.0% (20例)	5.6	96.6% (28例)	82.8% (24例)
B/プリズベン /60/2008株	1回目 接種後	43.3% (13例)	3.2	76.7% (23例)	50.0% (15例)
	2回目 接種後	55.2% (16例)	4.0	86.2% (25例)	55.2% (16例)

※HI抗体価についてはEMAのガイダンス⁸⁾を参照
※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

※※※1回目接種後30例、2回目接種後29例

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)⁹⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mL

のうち、6ヶ月以上1歳未満(15例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率6.7%(1例)、GMT変化率2.1、抗体保有率6.7%(1例))。

【薬効薬理】

インフルエンザH Aワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間がさらに1ヶ月近く短縮される⁶⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前
 - (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
 - (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。
 - (3) 本品には、接種用注射針が付属されていないので、予防接種用の注射針を使用すること。
2. 接種時
 - (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってからシリンジ(注射器)を2～3回反転し、泡立てないようにして接種液を均等にさせる。
 - (2) トップキャップを上に向けて、シリンジ胴体に向けてはじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。
 - (3) シュリンクの開封口をミシン目に沿って矢印方向に破断し、シュリンク部を取り外す。
 - (4) トップキャップをねじり(30～45°)、真っすぐ上に外す。注射針を誤刺に注意し、速やかにしっかりと装着する。注射針のキャップは回さずに引いて外す。
 - (5) 注射針を少し傾けて(20～30°)、プランジャーロッド(押し子)をゆっくり押し気泡を抜きエンドストッパー(ゴム栓)の前端をシリンジの液量線(青色線)に合わせた後使用する。
 - (6) 一度トップキャップのシュリンクを取り外したものは直ちに使用する。

【包装】

シリンジ入 0.5mL 2本

**【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res., suppl. 1, 289-292 (1985).
- 2) 社内資料
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史 他：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性、感染症学雑誌 84(4)449-453(2010).
- 5) 庵原俊昭 他：新型インフルエンザA (H1N1)に対するインフルエンザH Aワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料).
- 6) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)総合研究報告書(平成9～11年度).
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines, 1-18 (1997). (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘国昭：インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック, 130-141 (1994).

**【文献請求先】

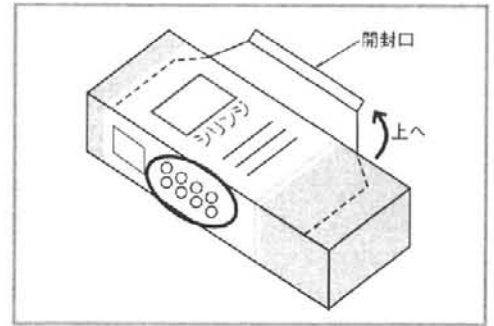
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

デンカ生研株式会社 学術営業推進部
〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町三丁目4番2号
TEL 03-3669-9091
FAX 03-3664-1023

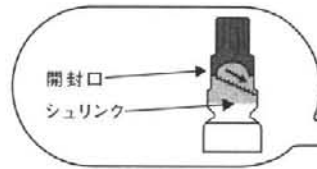
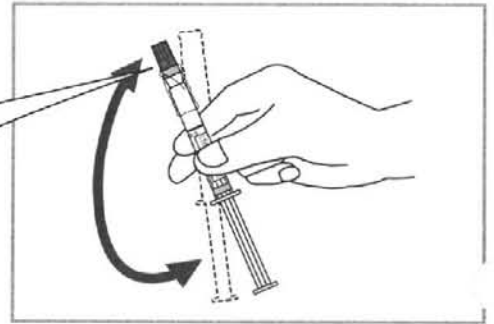
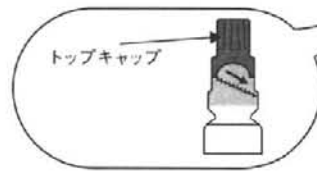
Flu-シリンジ「生研」の使用方法

「本剤は0.5mLシリンジ製剤である」

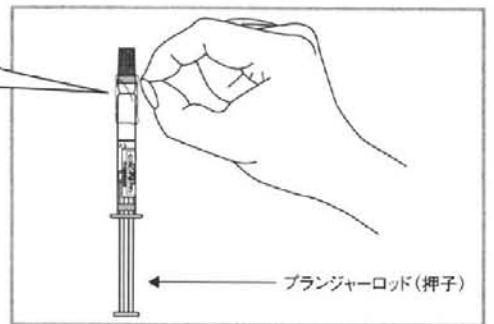
- 1 予防接種用の注射針を用意する。
- 2 ワクチン名、識別色（水色）、製造番号、最終有効年月日を確認し、包装箱を開封する。
 - ・シリンジが2本入っていることを確認する。
 - ・最終有効年月日が過ぎたものは使用しない。
- 3 シリンジを取り出し、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常が認められた場合は使用しないこと。



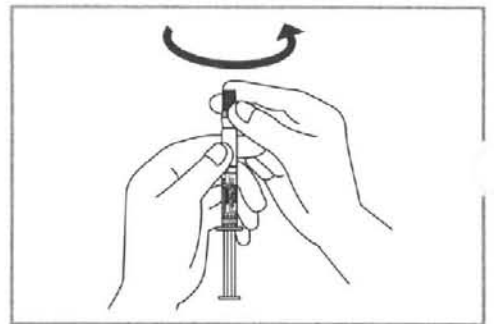
- 4 シリンジ（注射器）を2～3回反転し、泡立ないようにして接種液を均等にする。
 - ・冷蔵庫から取り出し室温になってから反転させ、接種液を均等にする。



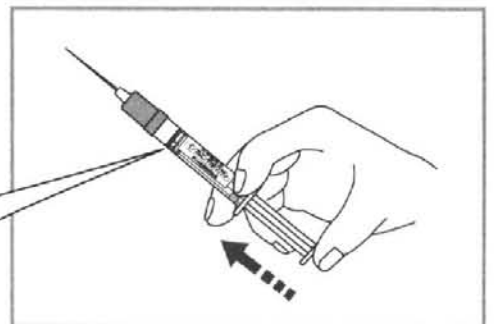
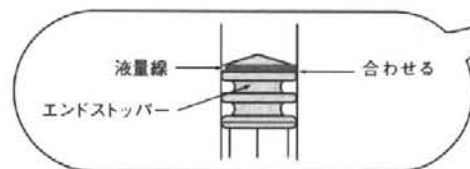
- 5 シュリンク包装してあるトップキャップを上に向けて、シリンジ胴体を指ではじき、シリンジ内の気泡を上部に集める。シュリンクの開封口をミシン目に沿って矢印方向に破断し、シュリンク部を取り外す。
 - ・一度トップキャップのシュリンクを取り外したものは直ちに使用する。



- 6 トップキャップをねじり（30～45°）、そのまま真っすぐ上に外し、あらかじめ用意しておいた注射針を誤刺に注意し、速やかにしっかりと装着する。注射針のキャップは回さずに引いて外す。
 - ・シリンジと注射針との接続後、針先の切面の方向を確認すること。



- 7 注射針を少し傾けて（20～30°）、プランジャーロッド（押し）をゆっくり押し込んで気泡を抜き、エンドストッパー（ゴム栓）の前端をシリンジの液量線（青色線）に合わせた後使用する。
 - ・用量（1回0.5mL）を確認し直ちに使用すること。



製造販売元



デンカ生研株式会社
新潟県五泉市南本町一丁目2番2号

生物由来製品 ウイルスワクチン類
劇 薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^甲

インフルエンザHAワクチン

販売名: **インフルエンザHAワクチン「生研」**
Influenza HA Vaccine "SEIKEN"

貯 法: 遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(【取扱い上の注意】参照)
有効期間: 検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	16100EZZ01207000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してHA画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

**2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分・分量を含有する。

成 分		分 量
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09 株	各株のHA含量 (相当値)は、1株 当たり30 μ g以上
	A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	
	B/プリズベン/60/2008 株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0026w/v%以下
	チメロザール	0.004mg
	塩化ナトリウム	8.5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.725mg
	リン酸二水素カリウム	0.25mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH: 6.8~8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

**【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

*1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

*2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。

- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べる。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

※4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では30例中16例（53.3%）、3歳以上13歳未満では30例中28例（93.3%）であった。

主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑11例（36.7%）、注射部位熱感5例（16.7%）、注射部位硬結5例（16.7%）、鼻咽頭炎5例（16.7%）、注射部位腫脹4例（13.3%）、注射部位疼痛4例（13.3%）、注射部位そう痒感3例（10.0%）、鼻漏3例（10.0%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例（83.3%）、注射部位熱感21例（70.0%）、注射部位腫脹19例（63.3%）、注射部位疼痛18例（60.0%）、注射部位そう痒感15例（50.0%）、注射部位硬結11例（36.7%）、鼻漏5例（16.7%）、鼻咽頭炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）、頭痛3例（10.0%）であった²⁾。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機

能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
＜6ヶ月以上3歳未満＞

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応 （注射部位）	紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、 ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、 膿痂疹

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
 < 3歳以上13歳未満 >

	5%以上	0.1~5%未満
全身症状	倦怠感	—
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	—
消化器	—	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	—

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

*6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種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予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある^{3),4)}。

**7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。
 なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

**【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン（A/カリフォルニア/7/2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった（〔参考〕他社製剤による成績⁵⁾。
 中和法及びHI法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	HI法
1回目接種 21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種 21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は31～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者（対照群）1044人であった⁶⁾。

2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児60例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

< 6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：30例 >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	陽転率**
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	30.0% (9例)	2.2	30.0% (9例)	33.3% (10例)
	2回目 接種後	66.7% (20例)	6.1	66.7% (20例)	73.3% (22例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	50.0% (15例)	4.8	53.3% (16例)	30.0% (9例)
	2回目 接種後	100.0% (30例)	16.0	100.0% (30例)	90.0% (27例)
B/プリズベン /60/2008株	1回目 接種後	16.7% (5例)	1.9	16.7% (5例)	13.3% (4例)
	2回目 接種後	36.7% (11例)	3.9	36.7% (11例)	23.3% (7例)

< 3歳以上13歳未満：0.5mL：30例*** >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	陽転率**
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	73.3% (22例)	5.9	93.3% (28例)	66.7% (20例)
	2回目 接種後	89.7% (26例)	7.4	100.0% (29例)	82.8% (24例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	56.7% (17例)	4.1	96.7% (29例)	73.3% (22例)
	2回目 接種後	69.0% (20例)	5.6	96.6% (28例)	82.8% (24例)
B/プリズベン /60/2008株	1回目 接種後	43.3% (13例)	3.2	76.7% (23例)	50.0% (15例)
	2回目 接種後	55.2% (16例)	4.0	86.2% (25例)	55.2% (16例)

※HI抗体価についてはEMAのガイダンス⁷⁾を参照

※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

※※※1回目接種後30例、2回目接種後29例

欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス (CPMP/BWP/214/96)⁷⁾において、有効性 (予防効果) と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6ヶ月以上1歳未満 (15例) のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった (抗体陽転率6.7% (1例)、GMT変化率2.1、抗体保有率6.7% (1例))。

【薬効薬理】

インフルエンザII A ワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間がさらに1ヶ月近く短縮される⁸⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

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

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1 mL 1本

**【主要文献】

- 1) Verluis, D. J. et al. : Antiviral Res., suppl. 1, 289-292 (1985).
- 2) 社内資料
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史 他：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性，感染症学雑誌 84(4)449-453(2010).
- 5) 庵原俊昭 他：新型インフルエンザA (H1N1) に対するインフルエンザH A ワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書 (社内資料).

- 6) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究，厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 総合研究報告書 (平成9～11年度).
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines, 1-18 (1997). (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘国昭：インフルエンザワクチン，ワクチンハンドブック，130-141 (1994).

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

デンカ生研株式会社 学術営業推進部

〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町三丁目4番2号

TEL 03-3669-9091

FAX 03-3664-1023

(報道発表用)

1	販売名	インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」 インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ
2	一般名	インフルエンザ HA ワクチン
3	申請者名	北里第一三共ワクチン株式会社
4	成分・含量	1mL 中に各株の HA 含有量（相当値）として、1 株当たり 30 μ g 以上を含有する。
5	用法・用量	<u>1 歳以上 3 歳未満のものには 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満のものには 0.5mL を皮下におよそ 2~4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。13 歳以上のものについては、0.5mL を皮下に、1 回又はおよそ 1~4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。</u> (下線部：今回変更箇所)
6	効能・効果	インフルエンザの予防
7	備考	添付文書（案）は別紙として添付 本剤は、不活化ワクチンであり、今回、小児に対する用量変更について申請したものである。

ウイルスワクチン類
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品※
日本薬局方 生物学的製剤基準

承認番号	16100EZZ01183
薬価収載	適用外
販売開始	1986年10月

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱上の注意】参照）

有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、
接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

用法・用量に関する接種上の注意

1. 接種間隔
2 回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしょ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分 (製造株)	A型株 ○○○ ○○○	各株のHA含有量(相当値)は1株当たり30μg以上
	B型株 ○○○	
安定剤	ホルマリン	0.1μL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.51mg
	リン酸二水素カリウム	0.408mg
	塩化ナトリウム	8.3mg
分散剤	ポリソルベート80	0.1μL以下
保存剤	チメロサル	0.005mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

*【用法・用量】

1歳以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3) 過去にけいれんの既往のある者
(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
(6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。
(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
(3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、痒痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分にいき、接種後は観察を十分に行うこと。
(4) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係①

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

*4. 副反応

1歳以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位痒痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。²⁾

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	痒痒感
消化器	—	下痢
呼吸器	—	鼻漏
皮膚	—	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、痒痒感	—
消化器	—	嘔吐
精神神経系	頭痛	—
呼吸器	鼻漏	—
皮膚	—	痒痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種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予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。³⁾⁴⁾

*7. 小児等への接種

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

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスposable品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった。⁵⁾

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった。98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者（対照群）1044人であった。⁶⁾

***2.小児に対する臨床成績(承認事項一部変更承認時)²⁾**

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を1歳以上3歳未満(24例)には0.25mL/回、3歳以上13歳未満(36例)には0.5mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<1歳以上3歳未満:0.25mL:24例>

	測定時期	HI抗体価 [※]			中和抗体陽転率 ^{※※}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	25.0% (6例)	2.38	25.0% (6例)	41.7% (10例)
	2回目接種後	45.8% (11例)	5.19	45.8% (11例)	83.3% (20例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	41.7% (10例)	4.00	41.7% (10例)	45.8% (11例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	6.73	54.2% (13例)	87.5% (21例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	20.8% (5例)	2.38	20.8% (5例)	25.0% (6例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	5.66	54.2% (13例)	75.0% (18例)

<3歳以上13歳未満:0.5mL:36例>

	測定時期	HI抗体価 [※]			中和抗体陽転率 ^{※※}
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	65.7% (24例)	7.85	72.2% (26例)	88.9% (32例)
	2回目接種後	72.2% (26例)	9.33	77.8% (28例)	91.7% (33例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	53.9% (23例)	6.86	86.1% (31例)	80.6% (29例)
	2回目接種後	75.0% (27例)	7.41	91.7% (33例)	86.1% (31例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	55.7% (24例)	7.55	72.2% (26例)	72.2% (26例)
	2回目接種後	63.9% (23例)	6.50	69.4% (25例)	77.8% (28例)

[※]HI抗体価については、EMAのガイダンス⁷⁾を参照

^{※※}中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス⁷⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。

【薬効・薬理】

インフルエンザHAワクチンを3週間間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。⁸⁾

【取扱い上の注意】

1. 接種前

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

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

***【包装】**

瓶入 1mL 2本

***【主要文献】**

- 1) Versluis DJ. et al. Antiviral Res; Suppl 1: 289-92 (1985)
- 2) 小児を対象とした臨床試験(社内資料)
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy (1977)
- 4) 山口晃史 他. 妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性. 感染症学雑誌; 84(4): 449-53 (2010)
- 5) 庵原俊昭 他. 新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)
- 6) 神谷 齊 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)総合研究報告書(平成9年~11年度)
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18 (1997) (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学会編. ワクチンハンドブック: 130-41 (1994)

【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。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目111番地

北里第一三共ワクチン株式会社
信頼性保証部 安全管理グループ

【製品情報お問い合わせ先】

〇〇〇

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目111番地

販売元

〇〇〇

82%であり、インフルエンザ HA ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1198 人、非接種者（対照群）1044 人であった。⁹⁾

***2. 小児に対する臨床成績(承認事項一部変更承認時)²⁾**

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を1歳以上3歳未満(24例)には0.25mL/回、3歳以上13歳未満(36例)には0.5mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<1歳以上3歳未満:0.25mL:24例>

	測定時期	HI 抗体価 ^{**}			中和抗体陽転率 ^{**}
		抗体陽転率	GMT 変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	25.0% (6例)	2.38	25.0% (6例)	41.7% (10例)
	2回目接種後	45.8% (11例)	5.19	45.8% (11例)	83.3% (20例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	41.7% (10例)	4.00	41.7% (10例)	45.8% (11例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	6.73	54.2% (13例)	87.5% (21例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	20.8% (5例)	2.38	20.8% (5例)	25.0% (6例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	5.66	54.2% (13例)	75.0% (18例)

<3歳以上13歳未満:0.5mL:36例>

	測定時期	HI 抗体価 ^{**}			中和抗体陽転率 ^{**}
		抗体陽転率	GMT 変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)株	1回目接種後	66.7% (24例)	7.85	72.2% (26例)	88.9% (32例)
	2回目接種後	72.2% (26例)	9.33	77.8% (28例)	91.7% (33例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)株	1回目接種後	63.9% (23例)	6.86	86.1% (31例)	80.6% (29例)
	2回目接種後	75.0% (27例)	7.41	91.7% (33例)	86.1% (31例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	66.7% (24例)	7.55	72.2% (26例)	72.2% (26例)
	2回目接種後	63.9% (23例)	6.60	69.4% (25例)	77.8% (28例)

*HI 抗体価については、EMA のガイダンス⁹⁾を参照

**中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス⁹⁾において、有効性 (予防効果) と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。

【薬効・薬理】

インフルエンザ HA ワクチンを3週間間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。⁹⁾

【取扱い上の注意】

1. 接種前

(1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがある

るので、使用してはならない。

(2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

(1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。

(2) 本剤は添加物としてチメロサル (保存剤) を含有していないので、1度注射針をさし込むと容器内の無菌性が保持できなくなる。所要量を吸引後、残液がある場合でもすみやかに残液は処分すること。

【包装】

瓶入 0.5mL 1本

***【主要文献】**

- 1) Versluis DJ. et al. Antiviral Res; Suppl 1:289-92 (1985)
- 2) 小児を対象とした臨床試験 (社内資料)
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy (1977)
- 4) 山口晃史 他. 妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性. 感染症学雑誌; 84(4): 449-53 (2010)
- 5) 庵原俊昭 他. 新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書 (社内資料)
- 6) 神谷 齊 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 総合研究報告書 (平成9年~11年度)
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18 (1997) (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック: 130-41 (1994)

【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。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目111番地

北里第一三共ワクチン株式会社
信頼性保証部 安全管理グループ

【製品情報お問い合わせ先】

〇〇〇

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目111番地

販売元

〇〇〇

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

日本薬局方 生物学的製剤基準

承認番号	22000AMX01668
薬価収載	適用外
販売開始	2008年10月

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：検定合格日から6箇月（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしょ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分 (製造株)	A型株 ○○○ ○○○	各株のHA含有量（相当値）は、1株当たり15μg以上
	B型株 ○○○	
安定剤	ホルマリン	0.05μL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.255mg
	リン酸二水素カリウム	0.204mg
	塩化ナトリウム	4.15mg
分散剤	ポリソルベート80	0.05μL以下

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン（HA）を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

*【用法・用量】

1歳以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおい

て2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

*用法・用量に関連する接種上の注意

1. 本剤の使用

本剤は0.25mL接種対象者には使用しないこと。

2. 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係）
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

*4. 副反応

1歳以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、1歳以上3歳未満では

24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位痒痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。²⁾

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。

- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	痒痒感
消化器	—	下痢
呼吸器	—	鼻漏
皮膚	—	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、痒痒感	—
消化器	—	嘔吐
精神神経系	頭痛	—
呼吸器	鼻漏	—
皮膚	—	痒痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種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予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。^{3) 4)}

*7. 小児等への接種

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

8. 接種時の注意

(1) 接種用器具

【インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジの使用法】に従い接種準備を行うこと。

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。(開封後の使用は1回限りとし、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。)

(2) 接種時

- 1) 本剤の使用に際しては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、本剤を他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザ HA ワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)) 0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった。⁵⁾

中和法および HI 法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	HI 法
1 回目接種 21±7 日後	87% (87 例)	73% (73 例)
2 回目接種 21±7 日後	83% (83 例)	71% (71 例)

*陽転判定基準：A 型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が 40 倍以上かつ接種前の抗体価からの 4 倍以上の上昇

1997～2000 年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65 歳以上)を対象にインフルエンザ HA ワクチンを 1 回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった 98/99 シーズンにおける結果から、発病阻止効果は 34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は 82%であり、インフルエンザ HA ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者 1198 人、非接種者(対照群) 1044 人であった。⁹⁾

*2. 小児に対する臨床成績(承認事項一部変更承認時)²⁾

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を 1 歳以上 3 歳未満(24 例)には 0.25mL/回、3 歳以上 13 歳未満(36 例)には 0.5mL/回を、21 日(±7 日)間隔で 2 回皮下接種した。1 回目接種後及び 2 回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

<1 歳以上 3 歳未満:0.25mL:24 例>

	測定時期	HI 抗体価 ^{**}			中和抗体陽転率 ^{**}
		抗体陽転率	GMT 変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1 回目接種後	25.0% (6 例)	2.38	25.0% (6 例)	41.7% (10 例)
	2 回目接種後	45.8% (11 例)	5.19	45.8% (11 例)	83.3% (20 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	41.7% (10 例)	4.00	41.7% (10 例)	45.8% (11 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	6.73	54.2% (13 例)	87.5% (21 例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	20.8% (5 例)	2.38	20.8% (5 例)	25.0% (6 例)
	2 回目接種後	54.2% (13 例)	5.66	54.2% (13 例)	75.0% (18 例)

<3 歳以上 13 歳未満:0.5mL:36 例>

	測定時期	HI 抗体価 ^{**}			中和抗体陽転率 ^{**}
		抗体陽転率	GMT 変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1 回目接種後	66.7% (24 例)	7.85	72.2% (26 例)	88.9% (32 例)
	2 回目接種後	72.2% (26 例)	9.33	77.8% (28 例)	91.7% (33 例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1 回目接種後	63.9% (23 例)	6.86	86.1% (31 例)	80.6% (29 例)
	2 回目接種後	75.0% (27 例)	7.41	91.7% (33 例)	86.1% (31 例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1 回目接種後	66.7% (24 例)	7.55	72.2% (26 例)	72.2% (26 例)
	2 回目接種後	63.9% (23 例)	6.60	69.4% (25 例)	77.8% (28 例)

*HI 抗体価については、EMA のガイダンス⁷⁾を参照

**中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が 40 以上かつ接種前の抗体価からの 4 倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス⁷⁾において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても 2 回接種後では 3 株全てで評価基準を 3 項目中 1 項目以上満たした。

【薬効・薬理】

インフルエンザ HA ワクチンを 3 週間間隔で 2 回接種した場合、接種 1 ヶ月後に被接種者の 77%が有効予防水準に達する。

接種後 3 ヶ月で有効予防水準が 78.8%であるが、5 ヶ月では 50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において 3 ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3 ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が 1 ヶ月近く短縮される。⁸⁾

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- ピロー包装は開封口からゆっくり開けること。
- ピロー包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。
- シリンジなどに破損等の異常が認められるときには使用しないこと。
- 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- シリンジのトップキャップをはずした後に、シリンジ先端部に触れないこと。
- 一度トップキャップをはずしたものは、速やかに使用すること。
- 注射針を接続する際は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。

【包装】

シリンジ 0.5mL 5 本

*【主要文献】

- Versluis DJ. et al. Antiviral Res; Suppl 1:289-92 (1985)
- 小児を対象とした臨床試験(社内資料)
- Birth Defects and Drugs in Pregnancy (1977)
- 山口晃史 他. 妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性. 感染症学雑誌; 84(4): 449-53 (2010)
- 庵原俊昭 他. 新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書(社内資料)
- 神谷 齊 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)総合研究報告書(平成9年~11年度)
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products(CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18 (1997) (CPMP/BWP/214/96)
- 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学友会編. ワクチンハンドブック: 130-41 (1994)

【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。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

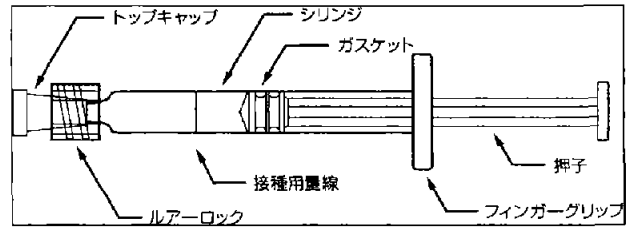
北里第一三共ワクチン株式会社
信頼性保証部 安全管理グループ

【製品情報お問い合わせ先】

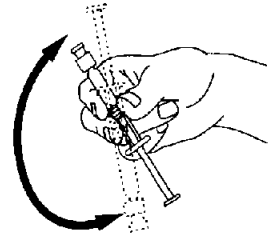
〇〇〇

*【インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジの使用法】「本剤は 0.5mLシリンジ製剤である」

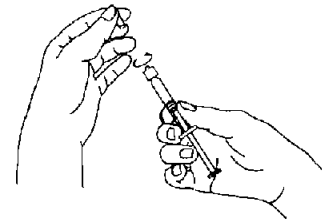
- ① 準備
接種に使用する注射針を用意する。



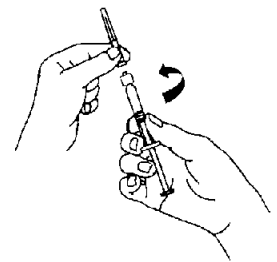
- ② シリンジをピロー包装より取り出し、接種液を均等にする
接種液が泡立たないようにシリンジを上下に反転し均等にする。



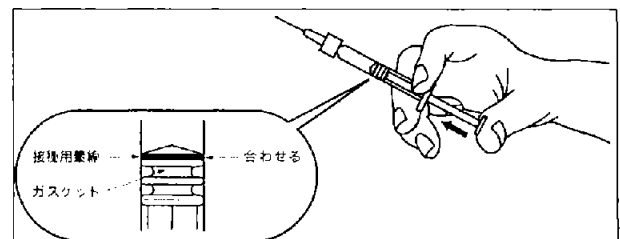
- ③ トップキャップをはずす
気層を上部に集めてからシリンジとトップキャップを指でつまみ、トップキャップをゆっくり回転させながらシリンジからはずす。
(トップキャップをはずす際、接種液が漏れないように注意する)



- ④ 注射針を取り付ける
使用する注射針をルアーロックにねじ込みながら、速やかにしっかりと取り付ける。
(シリンジ先端に触れないように注意する)



- ⑤ 気泡抜き、接種量合わせ
気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。その後、ガスケットの先端を接種用量線に合わせて使用する。



製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目 111 番地

販売元

〇〇〇

(新聞発表用)

1	販 売 名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL								
2	一 般 名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン								
	本質・構造式	—								
3	申 請 者 名	株式会社ベネシス								
4	成 分 ・ 含 量	1 パイアル中に人免疫グロブリン G を以下のとおり含有する。 <table border="1" data-bbox="464 685 1414 763"> <tr> <td>0.5g/10mL 製剤</td> <td>1g/20mL 製剤</td> <td>2.5g/50mL 製剤</td> <td>5g/100mL 製剤</td> </tr> <tr> <td>0.5g</td> <td>1g</td> <td>2.5g</td> <td>5g</td> </tr> </table>	0.5g/10mL 製剤	1g/20mL 製剤	2.5g/50mL 製剤	5g/100mL 製剤	0.5g	1g	2.5g	5g
0.5g/10mL 製剤	1g/20mL 製剤	2.5g/50mL 製剤	5g/100mL 製剤							
0.5g	1g	2.5g	5g							
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低並びに無ガンマグロブリン血症： <p>通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。</p> ・ 重症感染症における抗生物質との併用： <p>通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg (2～3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。</p> ・ 特発性血小板減少性紫斑病： <p>通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400mg (4～8mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> ・ 川崎病の急性期： <p>通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg (40mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> ・ 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）： <p>通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。</p> ・ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善： <p>通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> ・ 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）： <p><u>通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部：今回追加）</p>								

6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 7. <u>全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）</u> <p style="text-align: right;">（下線部：今回追加）</p>
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書（案）を別紙として添付 ・本剤は静注用の人免疫グロブリン製剤であり、今回全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）に関する効能・効果で申請したものである。

(案)

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（液状・静注用免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 0.5g/10mL

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 1g/20mL

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 2.5g/50mL

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 5g/100mL

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

Venoglobulin[®] IH 5% i.v. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL

特定生物由来製品
処方せん医薬品³

貯法：凍結を避け10℃以下に保存

有効期間：検定合格の日から2年

（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049
薬価収載	2009年9月			
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月
再評価結果	2001年8月			
再審査結果	2003年6月			
効能追加	2011年●月			

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、同診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、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。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- 遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある。〕

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	500mg 製剤 (10mL)	1,000mg 製剤 (20mL)	2,500mg 製剤 (50mL)	5,000mg 製剤 (100mL)	
有効成分 [1瓶中]	人免疫グロブリン G	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加物 [1瓶中]	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	500mg 適量 適量	1,000mg 適量 適量	2,500mg 適量 適量	5,000mg 適量 適量
性状・形態	本剤は1mL中に人免疫グロブリン G50mg を含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH	3.9～4.4				
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）				
備考	人免疫グロブリン Gは、ヒト血液由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）				

【効能・効果】

- 低並びに無ガンマグロブリン血症
- 重症感染症における抗生物質との併用
- 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
- 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）
- 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
- 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

〔ステロイド剤が効果不十分な判断基準〕

- ① 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。
- ② 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。
- ④ 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない（本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない）。
- ⑤ 全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。（臨床試験では、プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上ステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。（【臨床成績】6の項参照））

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

- ・ **低並びに無ガンマグロブリン血症：**
通常、1回人免疫グロブリン G として 200～600 mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。
- ・ **重症感染症における抗生物質との併用：**
通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1回人免疫グロブリン G として 100～150mg (2～3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。
- ・ **特発性血小板減少性紫斑病：**
通常1日に、人免疫グロブリン G として 200～400mg (4～8mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。
- ・ **川崎病の急性期：**
通常、人免疫グロブリン G として1日に 400mg (8mL) /kg 体重を5日間点滴静注又は直接静注。若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg (40mL) /kg 体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- ・ **多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）：**
通常、成人には1日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を5日間点滴静注する。
- ・ **慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：**
通常、1日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- ・ **全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）：**
通常、成人には1日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を5日間点滴静注する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

- (1) 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある（低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること）。
- (2) **投与速度：**
ショック等の副作用は初日の投与開始 1 時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
①初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分 で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。
②川崎病の患者に対し、2,000mg (40mL) /kg を1回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20 時間以上かけて点滴静注すること。
- (3) 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清 IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
- (4) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療及び全身型重症筋無力症の治療において、少なくとも本剤投与後 4 週間は本剤の再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。
- (5) 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）における筋力低下の改善は、本剤投与終了 1 ヶ月後に認められることがあるため、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後 1 ヶ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトハルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (6) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトハルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
- (7) 心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-I 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からホリエチレンジクロール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜による過処理及び pH3.9～4.4 の条件下での液状イオン交換樹脂処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトハルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - 2) 現在までに本剤の投与により変異型クワイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (3) 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、まれに **溶血性貧血** を起こすことがある。
- (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- (6) 川崎病の患者では特に 1 歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の経過を十分に観察すること。
- (7) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で、症状の改善がみられ

- ないなど必要と判断される場合のみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。〕
- (8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。
- (9) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単性運動ニューロパチーを含む）の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン（麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン等）	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるため、生ワクチンの接種は本剤投与後3カ月以上延期すること。また、麻疹ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3カ月以上経過した後に生ワクチンを再接種すること。川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多単性運動ニューロパチー（MMN）を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、全身型重症筋無力症に対する大量療法（200mg/kg以上）後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6カ月以上（麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11カ月以上）延期すること。	本剤の成分である生ワクチンが弱く、接種後効果が得られないおそれがある。

4. 副作用

総症例数 2,486 例（使用対象疾患：川崎病 2,355 例、多発性筋炎・皮膚筋炎 52 例、低並びに無ガンマグロブリン血症[※] 15 例、重症感染症 26 例、特発性血小板減少性紫斑病 15 例、全身型重症筋無力症 23 例）中 285 例（11.46%）540 件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝障害 142 件（5.71%）、悪寒・戦慄 77 件（3.10%）、発熱 39 件（1.57%）、チアノーゼ 27 件（1.09%）、振戦 23 件（0.93%）等であった。〔全身型重症筋無力症の効能・効果追加承認時〕

※「通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。

なお、川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 10.96%（224 例/2,044 例）で、そのうちショック 0.78%（16 例 18 件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）2.74%（56 例 67 件）であり、重篤な副作用の発現率は 2.89%（59 例 84 件）であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 53 例/1,000kg（222 例 268 件）で、そのうちショック 17 例/1,000kg（72 例 79 件）、ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ、血圧低下等）26 例/1,000kg（111 例 130 件）であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1～5%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、頻脈、喘鳴、喘息様症状、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

- 3) 無菌性髄膜炎（0.1～5%未満）：大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）があらわれることがあるので、このような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（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに、観察を十分に行い、腎機能検査値（BUN、血清クレアチニン等）の悪化、尿量減少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、急性腎不全の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。
- 5) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 6) 肺水腫（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症（頻度不明）：大量投与例で、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、中枢神経症状（めまい）、意識障害、四肢麻痺等、胸痛、突然の呼吸困難、息切れ、下肢の疼痛・浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3) (4) 及び「高齢者への投与」(2) の項参照〕
- 8) 心不全（頻度不明）：主として川崎病への大量投与例で、循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、心雑音、心機能低下、浮腫、尿量減少等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、心機能の低下している患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7) の項参照〕

(2) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、蕁麻疹	顔面潮紅、局所性浮腫	搔痒感、全身発赤等
精神神経系 ^{注)}			振戦、痙攣	傾眠	意識障害、不穏
循環器 ^{注)}			顔色不良、四肢冷感	血圧上昇、徐脈	
肝臓			肝機能検査値の異常〔AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P の上昇等〕		
呼吸器				咳嗽	喘息様症状、低酸素血症
消化器			悪心、嘔吐、下痢	腹痛	
血液				好中球減少	白血球減少、好酸球増多、溶血性貧血
その他			頭痛、発熱、悪寒・戦慄、体温低下	四肢痛	倦怠感、関節痛、背骨痛、CKI（CPK）上昇、ほてり、不機嫌

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ、血栓塞栓症を起こすおそれがある。

るので、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と判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕

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。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており、投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 1) 他剤との混合注射を避けること。
- 2) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため）。

(2) 投与时:

- 1) 室温程度に戻した後投与すること。
- 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ホリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し、血中半減期を求めたところ、それぞれ、約 27±3 日及び 28±6 日であり、両製剤間に有意な差は認められなかった¹⁾。

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症²⁾

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において、高用量の静注用免疫グロブリン (IVIg) (3 週間ごとに 350~600mg/kg) の治療を受け、血清 IgG トラフ値が 500mg/dL 以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが、未治療、筋注用免疫グロブリンもしくは低用量 IVIg (3 週間ごとに 200mg/kg 未満) で治療され、血清 IgG トラフ値が 151mg/dL 以上 500mg/dL 未満だった患者では 1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある。

2. 重症感染症³⁾

再評価に対する市販後臨床試験において、広範囲抗生物質を 3 日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者 682 例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン 5g/日、3 日間との併用群 (IVIg 群) 又は抗生物質単独投与群 (対照群) に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見 (炎症マーカーである CRP 値の推移) を評価基準として有効性を評価した結果、IVIg 群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率は IVIg 群 61.5% (163/265)、対照群 47.3% (113/239) であった。

3. 特発性血小板減少性紫斑病⁴⁾

特発性血小板減少性紫斑病患者 15 例 (評価対象 14 例) について、 $5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で 80.0% (4/5)、成人で 66.7% (6/9)、合計 71.4% (10/14) であった。

4. 川崎病^{5 6)}

多施設群間比較試験において、30 病日までの冠動脈病変を指標にした 400mg/kg 体重/日 5 日間連日投与群の有効率は、95.4% (145/152) であり、200mg/kg 体重/日 5 日間連日投与群の 87.1% (128/147) に比し、有意に優れていた (差の 95% 信頼区間 4.0~10.8%)⁵⁾。海外の静注用免疫グロブリン製剤による 400mg/kg 体重/日 4 日間連日投与群と 2g/kg 体重単回投与群との比較試験で、登録 2 週間後及び 7 週間後での冠動脈病変の相対的発

生率 (400mg/kg 体重/日 4 日間連日投与群/2g/kg 体重単回投与群) は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ 1.94 (p=0.045)、1.84 (p=0.099)、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ 2.33 (p=0.067)、1.67 (p=0.307) であったと報告されている⁶⁾。

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎⁷⁾

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験 (G 群: 第 1 期本剤, 第 2 期プラセボ, P 群: 第 1 期プラセボ, 第 2 期本剤) において、400mg/kg 体重を 5 日間投与した。その結果、第 1 期 (8 週間) における徒手筋力 (MMT) 合計スコアは下表のとおりであり、G 群 (本剤) の最終評価時の MMT 合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した (対応のある t 検定, p=0.0004)。なお、第 1 期での MMT 合計スコア変化量は、G 群 (本剤) で P 群 (プラセボ) の変化量を上回った (本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない)。

表 第 1 期の G 群 (本剤) 及び P 群 (プラセボ) におけるベースラインからの最終評価時の MMT 合計スコアの変化量

第 1 期 投与薬剤群	ベース ライン	最終評価時	変化量	群間差 [95% CI, 信頼区間]
G 群 (本剤, 12 例)	61.8 ± 10.6	73.6 ± 9.7	11.8 ± 8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P 群 (プラセボ, 14 例)	64.7 ± 9.0	74.6 ± 10.9	9.9 ± 8.3	

平均値 ± 標準偏差

6. 全身型重症筋無力症⁸⁾

既存治療 (ステロイド剤、ステロイド剤以外の免疫抑制剤又は胸腺摘除術) で症状のコントロールに難渋しており、血液浄化療法の実施が必要と判断される全身型重症筋無力症患者を対象とした血液浄化療法対照非盲検無作為化比較試験を実施した。本剤 400mg/kg 体重を 5 日間投与若しくは血液浄化療法を 14 日間で 3~5 回実施した結果、最終評価時 (4 週間後又は中止時) の合計 QMG スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群の合計 QMG スコアの変化量は投与前に比し有意に改善した (対応のある t 検定, p<0.0001)。なお、最終評価時の合計 QMG スコアの変化量は、本剤群と血液浄化療法群で同程度であった (本試験では、本剤の血液浄化療法に対する非劣性を検証するための検出力は考慮されていない)。

表 ベースラインからの最終評価時の合計 QMG スコアの変化量

	ベース ライン	最終評価時	変化量	群間差 [95% CI, 信頼区間]
本剤群 (23 例)	18.0 ± 7.3	14.7 ± 6.1	-3.3 ± 3.4	0.2 [-2.1, 2.4]
血液浄化療法群 (22 例)	17.6 ± 7.5	14.1 ± 6.1	-3.5 ± 4.2	

平均値 ± 標準偏差

【薬効薬理】

1. 抗体活性⁹⁾

本剤の有効成分である人免疫グロブリン G は、任意多数の健康人血漿をプールしたもののより精製された人免疫グロブリン G であるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。この抗体活性は対照として用いた乾燥ホリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

2. オブソニン効果¹⁰⁾

本剤のオブソニン効果 (食菌促進効果、殺菌促進効果) は、*in vitro* において、対照として用いた乾燥ホリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

3. 補体共存下の殺菌効果¹⁰⁾

本剤は Fc 部分を完全に保持しているため、補体の正常な活性化能を有する。補体共存下における大腸菌の殺菌効果は乾燥ホリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

4. 血小板減少抑制効果¹¹⁾

抗血小板抗体を投与したラットの血小板減少に対する抑制効果は乾燥ホリエチレンジグリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。
本効果については、①網内系に負担をかけ血小板の取り込みを阻止する、②抗血小板抗体など自己抗体を含めた抗体産生を抑制する、などが作用機序として考えられる。

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果¹²⁾

LCWE (*Lactobacillus casei* から抽出した cell wall extract) 誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種 IgG は抑制効果を示した。

6. 筋炎に対する効果¹³⁾

C protein 誘導型マウス筋炎モデルにおいて、プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された。

7. 実験的重症筋無力症に対する効果¹⁴⁾

本剤投与により、ラット実験的自己免疫性重症筋無力症モデルにおいて、歩行機能の低下を改善した。

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与した日、投与を受けた患者の氏名、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】

1. 川崎病

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

2. 多発性筋炎・皮膚筋炎

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、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、原則として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。

3. 全身型重症筋無力症

全身型重症筋無力症について、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、原則として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】

献血ヴェノグロブリン H5 % 静注 0.5g/10mL 10mL 1瓶
献血ヴェノグロブリン H5 % 静注 1g/20mL 20mL 1瓶
献血ヴェノグロブリン H5 % 静注 2.5g/50mL 50mL 1瓶
献血ヴェノグロブリン H5 % 静注 5g/100mL 100mL 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 兵頭行夫 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1273-1282
- 2) Liese J.G. et al. : Am J Dis Child 1992;146 (3) : 335-339
- 3) 正岡 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2000;48 (3) :199-217
- 4) 安永幸二郎 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1295-1301
- 5) 森川良行 他：Acta Paediatrica Japonica 1994;36:347-354
- 6) Newburger JW. et al. : N.Engl.J.Med. 1991;324(23):1633-1639
- 7) (株)ベネシス：社内資料(筋炎患者における二重盲検比較試験)
- 8) (株)ベネシス：社内資料(全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験)
- 9) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :3999-4004
- 10) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :4005-4009

11) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :4011-4013

12) 沖津祥子 他：炎症 1996;16 (6) :395-402

13) (株)ベネシス：社内資料(マウス筋炎モデル)

14) (株)ベネシス：社内資料(重症筋無力症モデル)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ベネシス くすり相談室

〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18

電話 0120-133-189

この製品は献血血液から製造されています。

販売

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

製造販売元

株式会社 ベネシス

大阪市中央区北浜2-6-18

(報道発表用)

1	販 売 名	① ペガシス皮下注180 µg, ② 同皮下注90 µg
2	一 般 名	ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	① 1バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 180 µg [インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として] 含有 ② 1バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 90 µg [インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として] 含有
5	用 法 ・ 用 量	① ペガシス皮下注180 µg 1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回180 µg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 3. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善 使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回90 µg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180 µgとすることができる。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 ② ペガシス皮下注90 µg 1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回180 µg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮

		<p>下に投与する。</p> <p>本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p><u>3. リバピリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</u> 使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回90 µg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。</p> <p>本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p><u>4. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善</u> 使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回90 µg (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180 µgとすることができる。</p> <p>本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>① ペガシス皮下注180 µg</p> <p>1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>2. リバピリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者</p> <p>(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> <p><u>3. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善</u></p> <p>② ペガシス皮下注90 µg</p> <p>1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>2. リバピリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で HCV-RNA 量が高値の患者</p> <p>(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> <p>3. リバピリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p><u>4. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>

7	備考	<ul style="list-style-type: none">・ペガシス皮下注180 µg, 同皮下注90 µgは, インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) をポリエチレングリコールで化学修飾したインターフェロン製剤であり, 今回「B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」に関わる効能・効果, 用法・用量について申請したものである。・添付文書(案)を別紙として添付。・優先審査指定品目
---	----	--



日本標準商品分類番号
876399

ペグインターフェロン-α-2a製剤

ペガシス[®]皮下注90 μ g
ペガシス[®]皮下注180 μ g
PEGASYS[®]

	90 μ g	180 μ g
承認番号	21500AMY00138	21500AMY00137
薬価収載	2003年12月	
販売開始	2003年12月	
効能追加	**年**月	
国際誕生	2001年7月	

規制区分：劇薬
 処方せん医薬品^①
 貯法：2～8℃に保存すること
 使用期限：3年
 (外箱に表示の使用期限内に使用すること)

ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 注



【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、「使用上の注意」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 小児瘧疾を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
2. 間質性肺炎の既往歴のある患者(「間質性肺炎が増悪又は再発することがある(「重大な副作用」の項参照)。)
3. 自己免疫性肝炎の患者(「肝炎が重症化することがある。)
4. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児(「小児等への投与」の項参照)
6. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販 売 名		ペガシス皮下注90 μ g	ペガシス皮下注180 μ g
成分 (1バイアル (1.0mL) 中)	有効成分 ・含有量	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) 50 μ g (インターフェロンアルファ- 2a(遺伝子組換え)として)	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) 180 μ g (インターフェロンアルファ- 2a(遺伝子組換え)として)
	添 加 物	ベンジルアルコール 10.0mg ポリソルベート80 0.05mg 酢酸ナトリウム水和物 2.617mg 氷酢酸 0.0452mg 塩化ナトリウム 8.0mg	
性 状	無色～微黄色の澄明の液		
剤 形	注射剤(バイアル)		
pH	5.5～6.5		
浸 透 圧 比	1.2～1.5(生理食塩液に対する比)		

【効能・効果】

<ペガシス皮下注180 μ gの場合>

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループI (ジェノタイプI (1a) 又はII (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
3. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

<ペガシス皮下注90 μ gの場合>

注1) 任意 玉砕等の処方せんにより使用すること

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - (1) セログループI (ジェノタイプI (1a) 又はII (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
3. リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
4. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。
2. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認すること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、肝硬変を伴わない慢性活動性肝炎であることを確認すること。また、ガイドライン等、最新の情報を参照し、本剤の使用が適切と判断される患者に投与すること。

【用法・用量】

1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
[ペガシス皮下注90 μ g、ペガシス皮下注180 μ g]
2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 [ペガシス皮下注90 μ g、ペガシス皮下注180 μ g]
 - (1) セログループI (ジェノタイプI (1a) 又はII (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者
 - (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
 使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで、
 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回180 μ g (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、皮下に投与する。
 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
3. リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 [ペガシス皮下注90 μ g]
 使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで、
 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 1回90 μ g (インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として) を週1回、

皮下に投与する。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

4. B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

【ベガシス皮下注90 μ g、ベガシス皮下注180 μ g】

使用にあたっては、HBV-DNA量の測定等によりウイルスの増殖を確認したうえで行う。

通常、成人にはベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）1回90 μ g（インターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）として）を週1回、皮下に投与する。なお、年齢、HBV-DNA量等に応じて、1回の投与量を180 μ gとすることができる。

本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. C型慢性肝炎（本剤単独）又はB型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

(1) C型慢性肝炎において、本剤単独の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。

(2) B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。本剤による標準的な治療期間は48週間である（【臨床成績】の項参照）。

(3) B型慢性活動性肝炎において、本剤の投与量として180 μ gを選択する際には、患者の年齢、HBV-DNA量、臨床効果、副作用の程度等を考慮しながら慎重に決定すること。

(4) 本剤単独の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	10g/dL以上

(5) 本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること（「慎重投与」の項参照）。

(6) 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること（「重要な基本的注意」の項参照）。ただし、血小板数が25,000/ μ L未満を示した場合は、本剤による治療の中止を考慮すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）	
		90 μ g	180 μ g
好中球数	750/ μ L未満	90 μ gに減量	180 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	90 μ gに減量	180 μ gに減量
	25,000/ μ L未満	中止	中止
ヘモグロビン量	8.5g/dL未満	中止	中止

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）	
		90 μ g	180 μ g
好中球数	750/ μ L未満	半量に減量	180 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	半量に減量	180 μ gに減量

	25,000/ μ L未満	中止
ヘモグロビン量	8.5g/dL未満	中止

2. リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(1) 本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与24週で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。

(2) 臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、減量・休薬等の処置により、可能な限り48週間投与することが望ましい。ただし、C型慢性肝炎において、セログループ1（ジェノタイプ1（1a）又は1（1b））でHCV RNA量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に応じて24週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。

(3) 通常、成人には下記の用法・用量のリバビリンを経口投与すること。

体重	1日投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

(4) 本剤とリバビリンの併用投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	75,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

(5) 本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること（「慎重投与」の項参照）。

(6) 本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を1回以上下回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ベグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）
好中球数	750/ μ L未満	変更なし	90 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止（50,000/ μ L以上に回復後90 μ gで再開可）
	25,000/ μ L未満	中止（再開不可）	中止（再開不可）
ヘモグロビン量（心疾患又はその既往なし）	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止

ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	1,000/ μ L未満	変更なし	45 μ gに減量
	750/ μ L未満	変更なし	22.5 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後45 μ gで再開可)
	35,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後22.5 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	投与開始1~4週時 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5~48週時 10g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	投与開始1~4週時 11g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5~48週時 10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

【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)アレルギー 素因のある患者
- (2)心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [心機能が増悪することがある。]
- (3)重度の肝機能障害のある患者 [より重篤な障害に至ることがある。]
- (4)重度の腎機能障害のある患者 [より重篤な障害に至ることがある(【薬物動態】の項参照)。]
- (5)高血圧症の患者 [脳出血があらわれることがある。]
- (6)痙攣発作のある患者 [症状が増悪することがある。]
- (7)中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者 [中枢・精神神経障害が増悪することがある。]
- (8)骨髄機能抑制のある患者 [重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい(「重大な副作用」の項参照)。]
- (9)糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、血糖能障害のある

患者 [糖尿病が増悪又は発症しやすい。]

- (10)自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者 [疾患が増悪又は顕性化することがある(「重大な副作用」の項参照)。]

- (11)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

- (12)体重50kg未満の患者 [ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が現れやすいので、観察を十分に行うこと。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。特に【警告】の避妊に関する注意については、その指示を徹底すること。
- (2)C型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。
- (3)好中球減少、血小板減少、貧血を起こすおそれがあるので、血液学的検査を本剤の投与開始後1週間は週2回以上、以後、投与開始後8週間までは毎週、その後は4週間に1回以上、定期的に行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に行うこと。なお、血球減少が顕著な場合等には、頻回に検査値の確認を行うこと。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (4)本剤投与中は、感染症、出血症状(歯肉出血、鼻出血、皮下出血、紫斑等)、貧血に関連する症状の有無を十分確認すること。異常が認められた場合には血液学的検査を行い、減量、中止等の適切な処置を行うこと。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (5)肝機能障害、腎機能障害を起こすおそれがあるので、生化学的検査は1週ごとに定期的に行うこと。
- (6)本剤の投与初期において、インフルエンザ様症状に関連した発熱が一般に報告されているが、高熱を呈する場合もあるので、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。なお、持続する発熱は感染症による可能性もあるため、特に好中球数が低下している患者では注意すること。
- (7)本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、48週を超えて本剤単独投与又は本剤とリバビリンの併用投与をした場合の有効性・安全性は確立していない。
- (8)抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- (9)本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (10)過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるブリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。
- (11)本剤投与中に視力又は視野の変化、あるいは他の眼症状を訴えた場合には、速やかに眼科医の診察を受けるよう患者を指導すること。

(12)めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。

(13)B型慢性活動性肝炎においては、投与終了後に著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT) ≥ 500 IU/L]があらわれるおそれがあるので、投与終了後も定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 (ツムラ小柴胡湯エキス、クラシエ小柴胡湯ニキス、テイコク小柴胡湯エキス 等)	間質性肺炎があらわれることがある。	機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アンチピリン	左記の薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。 テオフィリンのAUCが約25%増加したとの報告がある。テオフィリンの血漿中濃度を測定し、テオフィリンの用量を調節すること【薬物動態】の項参照)。	肝チトクロムP450(CYP1A2)の活性を抑制し、肝臓での各種医薬品/代謝を抑制すると考えられている。
免疫抑制療法	移植患者(腎・骨髄移植等)における免疫抑制療法の効果が弱まる可能性がある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。

4. 副作用

<本剤単独の場合>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善:本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった279例に臨床検査値の異常を含む副作用が278例(99.6%)で認められた。主な副作用は、発熱179件(64.2%)、頭痛173件(62.0%)、けん怠感171件(61.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少220件(78.9%)、血小板減少209件(74.9%)、白血球減少203件(72.8%)等であった。(効能追加承認時)

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善:本剤の国内臨床試験において、安全性評価の対象となった225例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱161件(71.6%)、頭痛147件(65.3%)、けん怠感142件(63.1%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少191件(84.9%)、白血球減少149件(66.2%)、ALT(GPT)増加115件(51.1%)等であった。(効能追加申請時)

(1)重大な副作用(以下の副作用は以下で頻度不明率)

- 1)間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難:発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。なお、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため併用しないこと。
- 2)うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動:観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3)汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ L未満)、血小板減少(50,000/ μ L未満)、貧血、赤芽球癆:定期的に血液検査を行うなど、

患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、<用法・用量に関する使用上の注意>の項を参照すること。

- 4)血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS):血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)肝炎の増悪、肝機能障害:黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT) ≥ 500 IU/L]を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)自己免疫現象:自己免疫現象によると思われる症状・徴候(肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、ノオクト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等)があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。
- 7)心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎:心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8)敗血症:易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9)脳出血: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。
- 10)脳梗塞、肺塞栓症: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。
- 11)意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者):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。
- 12)糖尿病:糖尿病(インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 13)甲状腺機能異常:甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的な検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。
- 14)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑:皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15)乾癬:乾癬が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与の中止を考慮すること。

- 16) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：定期的に検査を行うなど、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、適切な処置を行うこと。
- 17) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎：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。
- 18) ショック：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。
- 19) 網膜症：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(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、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状		発熱(67.5%)、頭痛(63.3%)、けん怠感(62.1%)、関節痛(39.8%)、筋痛(29.8%)	悪寒、脱力
消化器	肺炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)	食欲減退(26.2%)、下痢・軟便(24.4%)、嘔気(21.6%)、腹痛(21.0%)、便秘、口内炎及び口腔内潰瘍形成	腹部不快感、嘔吐、腹部膨満、筋肉出血、菌痛、胃炎、消化不良、味覚異常、歯肉炎、口渇、歯周炎、口内乾燥、舌炎、口唇炎、嚥下障害
筋・骨格	筋炎	背部痛(20.2%)	関節硬直、筋痙攣、頸部痛、筋骨格痛、四肢痛、筋・骨格硬直、骨痛、筋脱力、関節炎
精神・神経系	末梢性ニューロパシー、記憶障害、性欲減退、神経過敏、攻撃性、悪夢、失神	睡眠障害(不眠症)(22.2%)、めまい	感覚減退、易刺激性、不安、気分変動、健忘、顔面神経障害、異常感覚、嗜眠、傾眠、集中力低下、振戦、知覚過敏
皮膚	光線過敏症	脱毛症(33.5%)、そう痒症(25.2%)、発疹	皮膚炎、湿疹、白癬、紅斑、蕁麻疹、中毒性皮膚疹、皮膚乾燥、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、皮下出血
血液		好中球数減少(81.6%)、白血球数減少(69.8%)、血小板数減少(61.5%)、リンパ球数減少(31.2%)、ヘモグロビン減少(23.4%)、ヘマトクリット減少(22.0%)、赤血球数減少	貧血、好酸球数増加、リンパ球数増加、PTT延長
循環器			胸痛、動悸、潮紅、高血圧
肝臓	胆管炎	ALT(GPT)上昇(34.9%)、AST(GOT)上昇(32.9%)、γ-GTP上昇(22.6%)	LDH上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、脂肪肝
腎臓			蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、BUN上昇
呼吸器		咳嗽(25.4%)、咽痛	鼻出血、嘔声、

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満
		頭痛(22.4%)、鼻漏、鼻・咽頭炎(20.2%)	鼻閉、くしゃみ、喀痰、咽頭不快感、咽頭紅斑、扁桃炎
眼	角膜潰瘍		眼痛、霧視、網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、眼の炎症(結膜炎等)、眼そう痒症、結膜充血、網膜出血、眼精疲労、眼の異常感、眼乾燥
その他		注射部位反応(39.3%) ^{注4)} 、トリグリセライド上昇、感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、電解質異常(カルシウム、リン等)	CRP上昇、体重減少、TSH上昇・減少、血糖上昇、熱感、冷感、疲労、血中アルブミン減少、T ₃ 上昇・減少、難聴、浮腫・腫脹、T ₃ 上昇・減少、痔核、血清総蛋白増加・減少、正鳴、リンパ節症、勃起機能不全、月経異常、サルコイドーシス、疼痛、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、慢性甲状腺炎、中耳炎、外耳炎、耳痛、耳閉感、無力症、異常感、尿路感染

注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3) 網膜渗出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、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。

注4) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、そう痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることもある。

<リバビリンとの併用の場合>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤とリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった199例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱146件(73.4%)、注射部位反応142件(71.4%)、けん怠感138件(69.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少184件(92.5%)、好中球減少178件(89.4%)、ヘモグロビン減少159件(84.9%)等であった。(効能追加承認時)

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：本剤とリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった61例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、けん怠感45件(73.8%)、発熱41件(67.2%)、そう痒症38件(62.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少58件(95.1%)、白血球減少54件(88.5%)、赤血球減少48件(78.7%)、血小板減少48件(78.7%)等であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

1) 貧血【赤血球減少(250万/ μ L未満)(4%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(2%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上)】：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ L未満)、血小板減少(50,000/ μ L未満)(頻度不明^{注2)}：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、用法・用量に関連する使用上の注意の項を参照すること。

- 3) **血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)**(頻度不明症): 血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **再生不良性貧血、赤芽球癆**(頻度不明症): 定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、用法・用量に関連する使用上の注意の項を参照すること。
- 5) **間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難**(頻度不明症): 発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。
- 6) **うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動**(頻度不明症): 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 7) **肝炎の増悪、肝機能障害**(頻度不明症): 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT)≧500IU/L]を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **自己免疫現象**(頻度不明症): 自己免疫現象によると思われる症状・徴候(肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等)があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。
- 9) **心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎**(頻度不明症): 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 10) **敗血症**(頻度不明症): 易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **脳出血**(頻度不明症): 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。
- 12) **脳梗塞、肺塞栓症**(頻度不明症): 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。
- 13) **意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)**(頻度不明症): 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。
- 14) **糖尿病**(頻度不明症): 糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) **甲状腺機能異常**(頻度不明症): 甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い

うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。

- 16) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑**(頻度不明症): 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) **乾癬**(頻度不明症): 乾癬が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与の中止を考慮すること。
- 18) **急性腎不全、ネフローゼ症候群**(頻度不明症): 定期的に検査を行うなど、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、適切な処置を行うこと。
- 19) **消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎**(頻度不明症): 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。
- 20) **ショック**(頻度不明症): 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。
- 21) **網膜症**(頻度不明症): 網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(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、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明症	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱(71.2%)、けん怠感(70.4%)、頭痛(57.7%)、関節痛(37.7%)、筋痛(20.4%)、悪寒	
消化器	膵炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害	食欲減退(38.1%)、下痢・軟便(23.6%)、嘔気(22.3%)、腹痛(21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、吐覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎
筋・骨格	骨痛、筋炎	背部痛(24.2%)	結節痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋虚衰、筋脱力、関節炎
精神・神経系	気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	睡眠障害(不眠症)(30.4%)、めまい(28.1%)	易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、末梢性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神
皮膚		そう痒症(58.1%)、脱毛症(40.0%)、発疹(37.3%)、湿疹(24.6%)、紅斑、皮膚乾燥	皮膚炎、蕁麻疹、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症
血液		白血球数減少(91.5%)、好中球数減少(90.8%)、ヘモグロビン減少	貧血、好酸球数増加、PTT延長

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満
		(83.1%)、赤血球数減少(81.9%)、ヘマトクリット減少(76.5%)、血小板数減少(74.6%)、リンパ球数減少(60.8%)	
循環器		動悸	胸痛、潮紅、高血圧
肝臓	胆管炎、脂肪肝	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇	LDH 上昇、ALP 上昇
腎臓			蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、尿路結石
呼吸器		咳嗽(32.7%)、鼻・咽頭炎(22.7%)、咽喉頭痛(20.4%)、鼻漏、喀痰、鼻出血	嘔声、鼻閉、咽頭不快感、副鼻腔炎、咽頭紅斑、気管支炎
眼	角膜潰瘍		眼痛、霧視、網膜の微小循環障害 ^{注3)} 、眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、網膜充血、網膜出血、眼の異常感、眼乾燥
その他	勃起機能不全	注射部位反応(40.0%) ^{注4)} 、トリグリセライド上昇(23.1%)、電解質異常(カルシウム、リン等)(21.5%)、体重減少、感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、CRP 上昇、TSH 上昇、疲労、熱感	TSH 減少、血糖上昇、冷感、血中アルブミン減少、 T_4 上昇・減少、浮腫、 T_3 上昇、痔出血、耳鳴、難聴、疼痛、胸部不快感、耳痛、耳性感、尿糖陽性、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルモネラ菌感染症、リンパ節症、無力症、異常感、尿路感染

注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3) 網膜滲出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、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。

注4) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、そう痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることもある。

5. 高齢者への投与

国内外で実施された臨床試験において、加齢に伴い重篤な副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

<本剤単独の場合>

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦アカゲザルに対し、胎児期初期から中期にかけてインターフェロン アルファ-2a 100、500、2,500万IU/kg/日を投与したところ用量依存性の流産誘発作用がみられている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行(6.5mg/kg単回投与)することが報告されている(【薬物動態】の項参照)。]

<リバピリンとの併用の場合>

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[リバピリンの動物実験で催奇形性作用(ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日)及び胎児致死作用(ラット：10mg/kg/日、ウサギ：1.0mg/kg/日以上)が認められている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)

で乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[本剤に含まれているベンジルアルコールの過剰暴露に関連した新生児、乳児の死亡が報告されている。]

(2) 3歳以上の幼・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. 適用上の注意

(1) 投与経路：本剤は皮下注射のみに使用すること。

(2) 投与方法：注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。

(3) 注射部位反応：注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、そう痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。

(4) 本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

9. その他の注意

国内臨床試験において、中和抗体の発現が1.1%にみられている。

【薬物動態】

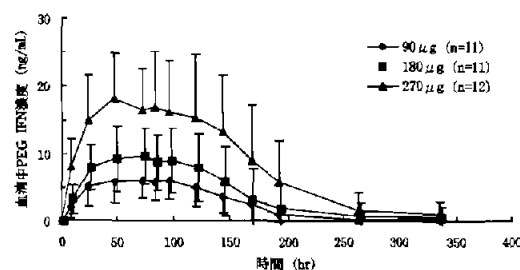
<日本人における成績>

血中濃度

1. 単回投与^{注5)}

健康成人男子36名にペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) [以後PEG-IFN] 90、180及び270 μ gを各投与群12名ずつ、単回皮下投与^{注6)}した際の血清中濃度は、それぞれの群も投与後約70時間で最高値に達し、その後、緩やかな相性の消失を示した。消失半減期($t_{1/2}$)の平均値はそれぞれ40時間、33時間、43時間であった。C_{max}、AUCは投与量に比例して増加し、PEG-IFN初回投与時の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

単回皮下投与後の血清中濃度推移(平均±標準偏差)



薬物動態パラメータ

	投与量(μ g)		
	90 n=11 ^{a)}	180 n=11 ^{a)}	270 ^{注5)} n=12
T _{max} (hr)	72.0±17.8	70.9±36.6	73.0±41.1
C _{max} (ng/mL)	6.56±2.0	10.7±4.27	20.4±8.68
t _{1/2} (hr)	40.2±16.2 ^{b)}	32.5±31.2	42.8±27.7
AUC(ng·hr/mL)	1009±455 ^{b)}	1530±1110	3100±1500
CL/F(mL/hr)	123±102 ^{b)}	212±197	110±64.0

平均±標準偏差

a) 定量限界以下あるいは定量限界付近で推移した被験者各1例は除外した。

b) 消失相が算出できない被験者が1名いたため、n=10とした。

注5) 承認された用法・用量はC型慢性肝炎においては1回180 μ g、C型代償性肝硬変においては1回90 μ gを週1回皮下投与である。

また、B型慢性活動性肝炎においては1回90 μ gを週1回皮下投与、年齢、HBV DNA量等に応じて、1回180 μ gとすることができる。

2. 反復投与^{注6)}

C型慢性肝炎患者90例にPEG-IFN 90 μ g (33例) 又は180 μ g (57例) を週1回24週間投与した際、血清中濃度の蓄積率は、約2-3倍であり、1-9週間

で定常状態に到達した。なお、C型慢性肝炎患者及びB型慢性活動性肝炎患者の薬物動態は、C型慢性肝炎患者のものと同様であった。

3. リバビリン併用時の薬物動態²⁾

C型慢性肝炎患者36例(PEG-IFN 180 μgとリバビリン併用投与群、PEG-IFN 180 μg単独投与群各18例)においてPEG-IFNとリバビリンの薬物相互作用を検討したところ、投与12週時のC_{max}及びAUC_{0-168h}は両群で類似しておりリバビリンの併用は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

PEG-IFNとリバビリン併用投与群、PEG-IFN単独投与群におけるPEG-IFNの薬物動態パラメータ

	PEG-IFN+リバビリン 併用投与群	PEG-IFN単独投与群
	n=18	n=18
T _{max} (h)	73.6 ± 58.5	69.2 ± 34.8
C _{max} (ng/mL)	30.5 ± 16.0	30.7 ± 14.2
AUC _{0-168h} (ng・h/mL)	4080 ± 1860	4220 ± 1880

(平均±標準偏差)

<外国人における成績(参考)>

1. 代謝⁶⁾

チトクロームP-450(CYP)分子種への影響について、酵素活性の良好な被験者を対象に、CYPにより特異的に代謝されるDapsone(CYP3A4)、Debrisoquine(CYP2D6)、Mephenytoin(CYP2C19)、Theophylline(CYP1A2)、Tolbutamide(CYP2C9)の薬物動態を、PEG-IFN180 μgを週1回4週間投与する前と投与後で比較した。TheophyllineのC_{max}にPEG-IFNの影響は認められなかったが、AUCは反復投与前と比べて25%増加した。よってPEG-IFNは、CYP1A2で代謝される薬物の血中濃度を上昇させる可能性があるため、併用には注意が必要であることを示された。CYP1A2以外の代謝活性にPEG-IFNの影響は認められなかった。

2. 腎機能障害者における薬物動態⁷⁾

腎機能障害者及び健康成人30名にPEG-IFN 90 μgを単回皮下投与して薬物動態を検討したところ、クレアチニン・クリアランスが20mL/minを超える患者では、健康成人と薬物動態パラメータは同様であった。

ただし、透析患者にPEG-IFN 45、90、135又は180 μgを単回皮下投与したところ、暴露量は用量比例的に増加し、135 μg投与した時の暴露量は健康成人に180 μg投与した場合と同様であった。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布⁸⁾

雄ラットに[¹⁴C] PEG-IFN 1.0mg/kgを単回皮下投与した際、放射性は緩やかに各主要組織に分布し、腎臓、肺、脾臓、副腎、肝臓、骨髄が主であった。最も高い放射性濃度を示した組織は、皮膚(投与部位を含む)以外では腎臓であり、唯一血中を超える放射性濃度を示した。

また、妊娠13日目のラットに[¹⁴C] PEG-IFN 6.5mg/kgを皮下投与後、放射性は緩やかに各組織中に分布したが、胎児の放射性濃度は低かった。

2. 排泄⁹⁾

雄ラットに[¹⁴C] PEG-IFN 1.0mg/kgを単回皮下投与した際、投与後14日までに、尿中に25%、糞中に3.3%の放射性が排泄され、尿中排泄が主であった。尿中への排泄は投与初日から認められ、1日あたりの排泄は27%を超えることはなかったが、14日目においても1%以上の排泄が確認された。

3. 乳汁中移行¹⁰⁾

授乳ラットに[¹⁴C] PEG-IFN 6.5mg/kgを単回皮下投与した際、母動物血清及び乳汁中放射性濃度は、いずれも投与後48時間で最高濃度に達した後、ほぼ同様な推移で消失したが、血清中放射性濃度と乳汁中放射性濃度のAUC比較で乳汁中の放射性は血清中の約1/25と低かった。

【臨床成績】

<PEG-IFN単独での成績>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善¹⁾

C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)9MIU週6回2週間以後週3回22週間投与を対照とした国内第Ⅱ相臨床試験において、投与終了後24週時のHCV RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN 180 μg週1回48週間投与では36.1%(44/122)であった。ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス学的効果及び主な副作用・臨床検査値異常発現率を投与量別に示した。

C型慢性肝炎患者におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN 180 μg ^{注1)}	PEG-IFN 90 μg ^{注2)}
1b	≥100KIU/mL	15.5%(11/71)	12.5%(4/32)
	<100KIU/mL	57.1%(4/7)	50.0%(3/6)
2a, 2b	≥100KIU/mL	76.2%(16/21)	27.3%(3/11)
	<100KIU/mL	61.5%(8/13)	85.7%(6/7)
その他 ^{注3)}		50.0%(5/10)	0%(0/3)
合計		36.1%(44/122)	27.1%(16/59)

注1) PEG-IFN 180 μg週1回×48週間

注2) PEG-IFN 90 μg週1回×48週間

注3) C型慢性肝炎において承認された用法・用量は1回180 μgを週1回皮下投与である。

注4) 投与前ウイルス量が未測定の場合、ジェノタイプ不明、混合感染例を含む。

C型慢性肝炎患者における主な副作用・臨床検査値異常の発現率^{注5)}

副作用・臨床検査値異常		PEG-IFN 180 μg ^{注6)} (121例)	PEG-IFN 90 μg ^{注7)} (57例)
副作用	発熱	65%	49%
	けん怠感	56%	54%
	頭痛	61%	53%
	脱毛	37%	30%
	関節痛	37%	55%
	不眠症	24%	26%
	上腹部痛	24%	18%
	背部痛	26%	21%
	咳嗽	26%	21%
	筋痛	27%	11%
	咽痛	23%	21%
	注射部位紅斑	10%	23%
臨床検査値異常	好中球数減少	79%	68%
	血小板数減少	78%	56%
	白血球数減少	73%	47%
	リンパ球数減少	56%	40%
	トリグリセライド上昇	22%	14%
	ALT(GPT)上昇	21%	25%
	AST(GOT)上昇	20%	25%
	ヘマトグロビン減少	24%	10%
	ヘマトクリット減少	23%	16%
	赤血球数減少	26%	16%

注5) PEG-IFN 180 μg週1回×48週間

注6) PEG-IFN 90 μg週1回×48週間

注7) C型慢性肝炎において承認された用法・用量は1回180 μgを週1回皮下投与である。

注8) PEG-IFN 90 μg群又は180 μg群のいずれかで発現率が20%以上の副作用及び臨床検査値異常を記載した。

B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善¹⁾

HBs抗原陽性及び陰性のB型慢性活動性肝炎患者を対象として国内第Ⅱ、Ⅲ相臨床試験を実施した。

HBs抗原陽性のB型慢性活動性肝炎患者に対してはインターフェロン アルファ(NAMALWA) 6MIU週3回24週間投与を対照に実施し、PEG-IFN 90 μg又は180 μgを週1回24週間又は48週間投与した。投与終了後24週時のHBeセロコンバージョン、HBV-DNA 5.0Log copies/mL未満の達成及びALT 40IU/L以下の達成の複合評価有効率は、PEG-IFN24週間投与併合群(90 μg 24週間投与群+180 μg 24週間投与群)、PEG-IFN48週間投与併合群(90 μg 48週間投与群+180 μg 48週間投与群)及びインターフェロン アルファ(NAVALWA)

投与群で、それぞれ7.3% (6/82)、18.3% (15/82) 及07.0% (3/43) であった。PEG-IFN48週間投与併合群とインターフェロン アルファ (NAMALWA) 投与群との差 (95%信頼区間) は11.3% (0.0 - 22.6) であり、下限値0.0は非劣性限界値の7.0を一回り、非劣性が検証された。

また、PEG-IFN 90 μ g、180 μ gの24週間投与及びPEG-IFN 90 μ g、180 μ gの48週間投与における複合評価有効率は、それぞれ4.9% (2/41)、9.3% (4/41) 及び17.1% (7/41)、19.5% (8/41) であった。

HBs抗原陽性患者における有効性

	90 μ g		180 μ g	
	24週間投与	24週間投与	48週間投与	48週間投与
複合評価有効率	4.9% (2/41)	9.8% (4/41)	17.1% (7/41)	19.5% (8/41)
HBsセロコンバージョン率 ^{注1)}	7.3% (3/41)	17.1% (7/41)	24.4% (10/41)	24.4% (10/41)
HBV-DNA < 5.0Log copies/mL 達成率	4.9% (2/41)	17.1% (7/41)	31.7% (13/41)	26.8% (11/41)
ALT < 40IU/L 達成率	22.0% (9/41)	39.2% (16/41)	36.3% (15/41)	36.6% (15/41)

注1) HBs抗原の消失かつHBs抗体の出現率

HBs抗原陰性のB型肝炎慢性活動性肝炎患者におけるHBV-DNA 4.3Log copies/mL未満の達成率及びALT 40IU/L以下の達成率は、PEG-IFN 90 μ g週1回48週間投与を行った場合には、それぞれ37.5% (12/32) 及び68.8% (22/32) であり、PEG-IFN 180 μ g週1回48週間投与を行った場合には、それぞれ37.9% (11/29) 及び65.5% (19/29) であった。

HBs抗原陰性患者における有効性

	90 μ g 48週間投与	180 μ g 48週間投与
HBV-DNA < 4.3Log copies/mL 達成率	37.5% (12/32)	37.9% (11/29)
ALT \leq 40IU/L 達成率	68.8% (22/32)	65.5% (19/29)

<リバビリンとの併用での成績>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善²⁾

ジェノタイプ1bでインターフェロン未治療のC型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与群とPEG-IFN 48週間単独投与群の比較試験を実施した。その結果、高ウイルス量(血中HCV RNA100KIU/mL以上)症例に対する投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN単独投与群で24.0% (23/96) であったのに対し、PEG-IFNとリバビリンの併用投与群で59.4% (57/96) と有意に高いウイルス学的効果が認められた。

ジェノタイプ1bの初回治療例に対するウイルス学的効果

ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン併用投与群 ^{注1)}	PEG-IFN単独投与群 ^{注2)}
\geq 100KIU/mL	59.4% (57/96)	24.0% (23/96)

注1) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間+リバビリン 600~1,000mg/日×48週間

注2) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間

また、ジェノタイプを問わないインターフェロン既治療のC型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で54.0% (54/100)、無効例で47.5% (19/40) 及び再燃例で58.3% (35/60) であった。

再治療例に対するウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン併用群 ^{注1)}		
		全体	無効例	再燃例
1a	<100KIU/mL	100% (1/1)	—	100% (1/1)
	\geq 100KIU/mL	50.6% (41/81)	51.4% (18/35)	50.0% (23/46)
1b	<100KIU/mL	66.7% (2/3)	0% (0/0)	100% (2/2)
	\geq 100KIU/mL	57.1% (4/7)	0% (0/2)	80.0% (4/5)
2a	<100KIU/mL	100% (2/2)	—	100% (2/2)
	\geq 100KIU/mL	—	—	—

2b	\geq 100KIU/mL	66.7% (2/6)	50.0% (1/2)	75.0% (3/4)
合計		54.0% (54/100)	47.5% (19/40)	58.3% (35/60)

注12) PEG-IFN 180 μ g週1回×48週間+リバビリン 600~1,000mg/日×48週間

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善³⁾

C型代償性肝硬変患者に対する観察群を対照とした国内第II/III相臨床試験において、PEG-IFN 90 μ g又は180 μ g^{注4)}とリバビリンの48週間併用投与におけるウイルス学的効果は、それぞれ17/61 (27.9%)、17/63 (27.0%) であった。

48週間併用投与におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	第II/III相試験	
		90 μ g群 ^{注4)}	180 μ g群 ^{注4)}
1a, 1b	$>$ 100KIU/mL	8/45 (17.8%)	11/50 (22.0%)
	\geq 500KIU/mL	6/40 (15.0%)	9/46 (19.6%)
	100~500KIU/mL	2/5 (40.0%)	2/4 (50.0%)
	<100KIU/mL	2/3 (66.7%)	2/3 (66.7%)
	合計	10/48 (20.8%)	13/53 (24.5%)
2a, 2b	\geq 100KIU/mL	5/11 (45.5%)	2/7 (28.6%)
	\geq 500KIU/mL	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
	100~500KIU/mL	4/5 (80.0%)	1/1 (100.0%)
	<100KIU/mL	1/1 (100%)	2/3 (66.7%)
	合計	6/12 (50.0%)	4/10 (40.0%)
不明	\geq 500KIU/mL	1/1 (100%)	—
合計		17/61 (27.9%)	17/63 (27.0%)

注14) C型代償性肝硬変において、180 μ gの用量は承認を取得していない。本効能において承認された用法・用量は)回 90 μ gを週1回皮下投与である。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用^{2,25)}

HCV-RNAサブゲノムプリオンアッセイにおいて、HCV RNAレプリコンの複製を阻害した。また、水疱性口内炎ウイルス及び脳筋炎ウイルスに対し、抗ウイルス作用を示した。

*in vitro*においては、PEG-IFNの抗ウイルス作用は、インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)に比べて低下していた。

HBV感染ヒト肝細胞キメラマウスに本剤を皮下投与したところ、HBV-DNA量の減少が観察された。

2. 腫瘍細胞増殖抑制作用²⁶⁾

ハーキットリンパ腫由来細胞(Daudi)、ヒト腎癌由来細胞(A-498等)、慢性骨髄性白血病由来細胞(K562)、黒色腫由来細胞(Hs2947等)及び神経膠芽細胞腫由来細胞(T98G)に対して細胞増殖抑制作用を示した。また、ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞(A-498、ACHN及びCaki-1)の増殖を抑制した。

*in vitro*においては、PEG-IFNの腫瘍細胞増殖抑制作用は、インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)に比べて低下していたが、*in vivo*においては高い抗腫瘍効果が認められた。

3. 作用機序^{24,27)}

*in vitro*でインターフェロン α 受容体と結合し、DNA結合性の転写因子複合体(statダイマー、ISGF3複合体)の形成及びインターフェロン アルファ誘導性の遺伝子発現を誘導した。

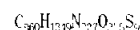
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)

[Peginterferon Alfa-2a(Genetical Recombination)]

本質: インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)のリジン残基の1箇所に、1分子の分枝ホリエチレンジグリコールが、アミド結合を介して共有結合している修飾蛋白質

分子式: インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え):



分枝ポリエチレングリコール：

リジン分子の α 及び ϵ アミノ基にカルボニル基を介して分子量約20,000ダルトンのモノメトキシポリエチレングリコール鎖が1本ずつ結合したものである。

分子量：約60,000

インターフェロシ-アルファ 2a(遺伝子組換え)：

分子量19,236.87

分枝ポリエチレングリコール：分子量約40,000

【承認条件】

C型肝炎に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

【包装】

ベガシス皮下注 90 μ g：1バイアル

ベガシス皮下注180 μ g：1バイアル

【主要文献】

- 1) 東純一、他：薬理と治療 31：945、2003
- 2) 社内資料：第II相臨床試験(国内：JV15724)
- 3) 社内資料：第III相臨床試験(リバビリン併用)(国内：JV15725)
- 4) 社内資料：第II/III相臨床試験(リバビリン併用)(国内：JV19595)
- 5) 社内資料：第II/III相臨床試験(国内：JV20015)
- 6) 社内資料：薬物間相互作用試験(国外：NP15581)
- 7) 社内資料：腎機能障害による薬物動態への影響試験(国外：NP15579)
- 8) 社内資料：血液透析下にある腎不全患者の薬物動態への影響試験(国外：NR16051)
- 9) 社内資料：動物実験：組織分布、尿糞中排泄
- 10) 社内資料：動物実験：組織分布、乳汁中移行
- 11) 堀隆弘、他：医薬と薬学 50：655、2003
- 12) 社内資料：脳心筋炎ウイルス(EMCV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 13) 社内資料：HIV RNAサブゲノムの複製に対する効果(*in vitro*試験)
- 14) 社内資料：水疱性口内炎ウイルス(VSV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 15) 社内資料：HBV DNAの複製に対する効果(*in vitro*試験)
- 16) 社内資料：細胞増殖抑制作用(*in vitro*試験)
- 17) 社内資料：IFN α 受容体(IFNAR)結合性(*in vitro*試験)
- 18) 社内資料：細胞内シグナル伝達性(*in vitro*試験)
- 19) 社内資料：6 L6遺伝子の発現(*in vitro*試験)
- 20) 社内資料：DNAマイクロアレイによる遺伝子発現パターン検出(*in vitro*試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロゴグループ

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標
84009173

(新聞発表用)

1	販 売 名	タコシール組織接着用シート
2	一 般 名	ヒトフィブリノゲン、トロンビン画分
3	申 請 者 名	CSLパージング株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1cm ² あたりヒトフィブリノゲン 5.5mg、トロンビン画分 2.0 国際単位を含有するシート状生物学的組織接着・閉鎖剤
5	用 法 ・ 用 量	接着・閉鎖部位の血液、体液をできるだけ取り除き、本剤を適切な大きさにし、乾燥状態のままあるいは生理食塩水でわずかに濡らし、その活性成分固着面を接着・閉鎖部位に貼付し、通常 3～5 分間圧迫する。
6	効 能 ・ 効 果	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 (ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又は体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。)
7	備 考	取扱い区分： 新医療用配合剤 添付文書(案)を、別紙として添付 本剤は有効成分であるヒトフィブリノゲン及びヒト由来のトロンビン画分を、支持体であるウマコラーゲンシートに固着させたシート状生物学的組織接着・閉鎖剤であり、今回肝臓外科、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(ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又は体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。)に関する効能効果について申請したものである。

貯 法:遮光、密封容器
室温保存（1℃～30℃）
使用期限:外箱に表示（3年）

特定生物由来製品
処方せん医薬品⁽¹⁾

シート状生物学的組織接着・閉鎖剤 タコシール[®] 組織接着用シート

注) 注意-医師等の処方せんにより
使用すること

TachoSil[®] Tissue Sealing sheet

承認番号	
薬価取載	
販売開始	
国際誕生	2004年6月

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、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。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分又はウマ血液を原料とする製剤（乾燥まひしウマ抗毒素等）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 下記の製剤による治療を受けている患者
凝固促進剤（臓器抽出製剤、蛇毒製剤）、抗線溶剤（「相互作用」の項参照）

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

局所適用に限る。

本剤が誤って血管内に入ると生命を脅かす血栓塞栓性合併症が発現するおそれがあるため、本剤が血管内に入らないよう注意すること。

【組成・性状】

	成分	含量(1cm ² 中)	備考
有効成分	ヒトフィブリノゲン	5.5mg	ヒト血液由来成分
	トロンビン画分	2.0IU	採血国:米国、ドイツ、オーストリア 採血方法 ⁽¹⁾ :非献血
支持体	ウマコラーゲン	2.1mg	ウマ深部指状屈筋腱由来成分
添加物	リポフラビン、ヒトアルブミン（ヒト血液由来成分、採血国:米国、ドイツ、オーストリア、採血方法:非献血）、L-アルギニン塩酸塩、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物		
性状	本剤は、乳白色のスポンジ状のシートで、活性成分固着面（片面）は、黄色に着色されている。本剤は、最終製剤に ⁶⁰ Coによるγ線照射を施した無菌製剤である。		

原料の製造工程において、アンチトロンビン III（ヒト血液由来成分、採血国:米国、ドイツ、オーストリア、採血方法:非献血）、ヘパリンナトリウム（ブタ小腸粘膜由来成分）を使用している。

注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

【効能又は効果】

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
（ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又は体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。）

【用法及び用量】

接着・閉鎖部位の血液、体液をできるだけ取り除き、本剤を適切な大きさにし、乾燥状態のままあるいは生理食塩液でわずかに濡らし、その活性成分固着面を接着・閉鎖部位に貼付し、通常3～5分間圧迫する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
 - (1) 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群（DIC）が考えられる病態を有する患者〔本剤の成分が、血管内に流入した場合、血栓の形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。〕
 - (2) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトバルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
 - (3) 免疫不全症患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトバルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
2. 重要な基本的注意

【患者への説明】

本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際して感染症伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

 - (1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトバルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。その後の製造工程であるパスツリゼーション処理（液状加熱処理）は、HIV をはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、使用に際しては、次の点に十分に注意すること。
 - 1) ウイルス不活化処理を行っているが、肝炎ウイルス等の感染の可能性を完全に否定することはできないので、観察を十分に行うこと。
 - 2) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトバルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去すること

が困難であるため、本剤の使用によりその感染の可能性を否定できないので、使用後の経過を十分に観察すること。

- (2) 現在までに本剤の使用により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上使用すること。
- (3) 本剤はヒト以外のウマ由来の蛋白質 (ウマコラーゲン) を含有するため、本剤使用後にショック、アナフィラキシー様症状等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。特に、以下の場合には十分に注意すること。
- 1) 本剤を使用したことのある患者に、本剤を再使用する場合
 - 2) 本剤に含まれるヒト以外のウマ由来の蛋白質と同じ成分 (ウマコラーゲン) を含む他の製剤 (タココンブ等) を使用したことのある患者に、本剤を使用する場合
- (4) 感染の可能性が高い部位に使用する場合、本剤使用部位で膿瘍形成が助長される場合があるので、膿瘍が形成された場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (5) 使用された本剤に対し周辺臓器の癒着が起こる場合があるので、症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- なお、腸管との癒着が起こった場合、イレウスを引き起こすことがある。

3. 相互作用

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 (臓器抽出製剤、蛇毒製剤) トロンピン フィブリノゲン フィブリノゲン HT 静注用 1g「ベネシス」 ヘモコアグラゼ レプチラーゼ注 1 単位、2単位 等	血栓形成傾向があらわれるおそれがあるので、併用は避けること。	フィブリノゲンからフィブリンを生成することにより血栓形成傾向があらわれることが考えられる。
抗線溶剤 トラネキサム酸 トランキサミン注 5%、10% 等 アプロチニン製剤		フィブリノゲンから生成したフィブリンの溶解を妨げることにより血栓形成傾向があらわれることが考えられる。

4. 副作用

総症例数 576 例中 (国内臨床試験 55 例、海外臨床試験 521 例) において、46 例 (7.99%) に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 19 例 (3.30%)、処置後局所反応 4 例 (0.69%)、発疹 3 例 (0.52%)、気胸 3 例 (0.52%)、胸水 3 例 (0.52%) であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック** ショックを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- 2) **膿瘍** 膿瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上又は 頻度不明	0.5~1%未満	0.5%未満
消化器			処置後胆汁漏出
呼吸器		気胸、胸水	肺障害
過敏症		発疹	
その他	発熱、術後出血		疼痛、CRP 上昇

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。本剤の使用によりヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性を否定できないので、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にのみ使用すること。

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

7. 適用上の注意

投与時:

- (1) 本剤は、無菌、乾燥状態であるのでアルミ包装が破損している場合は使用しないこと。
- (2) 使用直前に、開封して使用すること。
- (3) 本剤の裁断に際しては、はさみを使用すること。
- (4) 本剤は血液のついた手術器具や手袋に付着する場合がありますので、手術器具や手袋の血液を取り除くこと。
- (5) 活性成分固着面 (黄色面) を創面に貼付すること。
- (6) 本剤を生理食塩液で濡らしてから使用する場合は、濡らし過ぎると効果が低下するので、活性成分固着面 (黄色面) をわずかに濡らし、直ちに使用すること。
- (7) 本剤をタンポン (ガーゼ) 等で圧迫後は、慎重にタンポン (ガーゼ) 等を取り除くこと。
- (8) 本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用の場合は、適切な方法で血流を遮断した上で使用すること。
- (9) 創傷部位に対して適正面積を使用すること。
- (10) 創傷部位においてタンポンや栓の代わりとして使用しないこと。

8. その他の注意

本剤はウマコラーゲンを含有するため、本剤を使用した患者に、これらを含む他の製剤を使用した場合、過敏症を発現する可能性があるため、本剤を使用した旨、患者に情報提供することが望ましい。

【薬物動態】

本剤を用いた薬物動態試験は実施していない。

(参考)

ミニブタの肝臓と脾臓の創傷部位に本剤 48.5mg/kg を貼付したところ、貼付 13 週後には少量の残留物が創傷部位に認められた¹⁾。

【臨床成績】

<国内臨床試験における成績>

国内の肝切除例を対象とした二重盲検比較試験において、治療薬貼付 5 分後に止血を達成した被験者の割合は本剤群 100% (54/54 例)、タココンブ群 100% (54/54 例) であり、本剤のタココンブに対する非劣性が示された²⁾。

<海外臨床試験における成績>

海外において以下の試験が実施された。

1. 肝臓外科領域

肝切除例を対象とした非盲検比較試験が2試験実施された。

1) 本剤群 (59例) の術中止血時間はアルゴンピーマーを適用した対照群 (62例) に比べ有意に短かった ($p=0.0007$, Log-rank 検定) ³⁾。

2) 本剤群 (60例) の術中止血時間はアルゴンピーマーを適用した対照群 (59例) に比べ有意に短かった ($p=0.0018$, Log-rank 検定) ⁴⁾。

2. 心臓血管外科領域

心血管手術例を対象とした非盲検比較試験において、3分後の止血を達成した被験者の割合は本剤群 74.6% (44/59例)、凝固因子を含まない止血シートを適用した対照群 33.3% (20/60例) であり、有意差が認められた ($p<0.0001$, 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定) ⁵⁾。

3. 泌尿器外科領域

表在性腎腫瘍摘除例を対象とした非盲検比較試験において、本剤群 (92例) の術中止血時間は縫合を適用した対照群 (93例) に比べ有意に短かった ($p<0.0001$, Log-rank 検定) ⁶⁾。

4. 肺外科領域

肺葉切除例を対象とした非盲検比較試験において、本剤群 (148例) の術後気漏の持続時間は縫合等を適用した対照群 (151例) に比べ有意に短かった ($p=0.030$, 施設を層別因子とした層別 Log-rank 検定) ⁷⁾。

なお、臨床試験で使用された本剤の平均枚数 (レギュラーサイズ換算、以下同じ) は、国内臨床試験で1.5枚、海外各臨床試験で1.2~2.6枚であり、すべての臨床試験における最大枚数は、国内臨床試験で2枚、海外臨床試験で7枚であった。

【薬効薬理】

本剤は血液、リンパ液などの体液や生理食塩液などに接するとコーティングの成分が溶解して一部が創面に拡散し、フィブリノゲンとトロンピンが反応して、生理的血液凝固過程の最終段階が開始される。フィブリノゲンはフィブリン・モノマーに変換され、重合して安定なフィブリン塊となり、組織を接着・閉鎖する。

1. 高脾内圧のブタ脾臓損傷モデル、凝固能低下状態におけるブタの心臓外科手術モデルにおいて、止血効果が認められた⁸⁾。

2. 線溶亢進状態におけるウサギの大脳皮質損傷モデルにおいて、止血効果が認められた⁹⁾。

3. イヌ脾臓/肝臓複合損傷モデルにおいて、本剤とアプロチニンを含む製剤 (TachoComb H, 本邦未承認) との間に止血効果の大きな差は認められなかった¹⁰⁾。

4. ブタ胸膜を用いた ex vivo の人工肺モデルにおいて、本剤とアプロチニンを含む製剤 (タココンビ, TachoComb H) は、同程度の接着力を示した¹¹⁾。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名 (タコシール組織接着用シート)、製造番号 (ロット番号)、使用年月日、患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】

9.5cm×4.8cm 1枚 (レギュラーサイズ)

4.8cm×4.8cm 1枚 (ハーフサイズ)

3.0cm×2.5cm 1枚 (スモールサイズ)

【主要文献】

- 社内資料: ミニブタにおける単回投与毒性試験
- 社内資料: 国内第Ⅲ相試験
- Frilling A., et al.: Langenbeck's Archives of Surgery, 390, 114, 2005

4) Broelsch C., et al.: HPB., 7(1), 28, 2005

5) Maisano F., et al.: Eur J Cardiothorac Surg., 36(4), 708, 2009

6) Siemer S., et al.: Eur Urol., 52(4), 1156, 2007

7) Marta GM., et al.: Eur J Cardiothorac Surg., 38(6), 683, 2010

8) Agger P., et al.: J Trauma., 68(4):838, 2010

9) 社内資料: ウサギ脳損傷モデルにおける止血作用

10) 社内資料: イヌ脾臓/肝臓複合損傷モデルにおける止血作用

11) 社内資料: ex vivo 人工肺モデル (ブタ胸膜) における接着力

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

CSL ベーリング株式会社

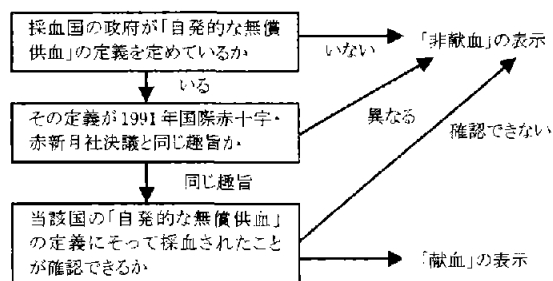
くすり相談窓口

〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号

TEL 0120-534-587 FAX(03)3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



製造販売(輸入)

CSL ベーリング株式会社

東京都中央区勝どき一丁目13番1号

提携:

Nycomed

(新聞発表用)

1	販 売 名	ムコスタ点眼液 UD2%
2	一 般 名	レバミピド
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 mL 中にレバミピド 20 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 1回1滴, 1日4回点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	ドライアイ
7	備 考	本剤の有効成分であるレバミピドは, ムコスタ錠 100 mg 及びムコスタ顆粒 20%として胃潰瘍, 胃炎の胃粘膜病変の改善に係る効能・効果で承認されており, 本剤は, レバミピドの眼ムチン産生促進作用に着目して開発したドライアイを効能・効果とする点眼剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。



ドライアイ治療剤(ムチン産生促進剤)

日本標準商品分類番号

87 1319

承認番号

薬価収載

販売開始

ムコスタ点眼液UD2%

レバミピド懸濁点眼液

Mucosta® ophthalmic suspension UD2%

貯法：室温保存(アルミピロー開封後は遮光して保存すること。)

点眼口を上向きにして保管すること。

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

XX00X0X00

〔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

販売名	有効成分	添加物
ムコスタ点眼液 UD2%	1mL中 レバミピド20mg	ポリビニルアルコール(部分けん化物)、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム(等張化剤)、塩化カリウム(等張化剤)、塩酸(pH調整剤)、水酸化ナトリウム(pH調整剤)、精製水

2. 製剤の性状

本剤は白色の水性懸濁点眼剤で、無菌製剤である。

pH：5.5～6.5

浸透圧比：0.9～1.1(生理食塩液に対する比)

〔効能・効果〕

ドライアイ

《効能・効果に関連する使用上の注意》

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

〔使用上の注意〕

1. 重要な基本的注意

本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

2. 副作用

国内臨床試験において、安全性解析対象症例670例中163例(24.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、苦味105例(15.7%)、眼刺激感17例(2.5%)、眼痒痒15例(2.2%)、霧視8例(1.2%)等であった。

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満
過敏症		発疹、荨麻疹
眼		眼脂、眼の充血、眼痛、異物感、刺激感、霧視、不快感、涙液増加、痒痒、眼瞼炎、眼瞼浮腫、結膜炎、乾燥感、角膜障害(角膜炎、潰瘍性角膜炎等)、視神経乳頭出血、視力障害(視力低下等)、複視、涙道閉塞
消化器	苦味	胃部不快感、悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、舌炎、舌変色
その他		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、コレステロール上昇、LDH上昇、白血球減少、カリウム上昇、BUN上昇、尿糖陽性、気管支炎、副鼻腔炎、鼻炎、歯肉腫瘍、浮動性めまい、頭痛

3. 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、副作用の発現に注意すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット：経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

5. 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。)

6. 適用上の注意

(1)投与経路：点眼用のみ使用すること。

(2)薬剤交付時：次のことを患者に指導すること。

- 1)本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとはじくこと。
- 2)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 3)点眼後、閉眼して1～5分間涙嚢部を圧迫した後開眼すること。
- 4)眼周囲等に流出した液は拭きとること。
- 5)二次汚染防止の保存剤を含有しない、1回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。
- 6)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。
- 7)点眼口を下向きにして保管しないこと。
- 8)本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼したときの血漿中薬物動態パラメータを示す¹⁾(表1)。

表1 単回点眼後の血漿中薬物動態パラメータ

t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
6例	6例	4例	6例
1.50(1.0～4.0)	0.79±0.48	11.34±4.76	5.55±2.39

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に1日4回、14日間反復点眼したとき、1日目の1日4回点眼後の最高血漿中濃度は約2.2ng/mL、14日間反復点眼後の最高血漿中濃度は約1.7ng/mLであった。14日間反復点眼後で血漿中レバミピド濃度の上昇は認められなかった²⁾。

2. 動物における眼組織移行

(参考：ウサギ)

ウサギに1%¹⁴C-レバミピド点眼液を単回点眼したとき、点眼15分後には角膜、結膜及び瞬膜に高い放射能が認められた³⁾。

3. 代謝

レバミピドの代謝物である8位水酸化体は、ヒト肝代謝酵素CYP3A4により生成した⁴⁾。

4. 排泄

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼したときのレバミピドの尿中排泄率は、3.95%であった¹⁾。

〔臨床成績〕

1. 後期第Ⅱ相試験(プラセボ点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験)

ドライアイ患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において、本剤(シェーグレン症候群患者14例を含む102例)は、プラセボ点眼液(対照薬、シェーグレン症候群患者17例を含む103例)に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^注を有意に低下させた⁵⁾(表2)。

表2 後期第Ⅱ相試験の成績

	プラセボ	本剤
フルオレセイン角膜染色	-1.8±0.2(103)	-3.7±0.2(102)
	-1.9(-2.51~-1.31)***	
リサミンググリーン結膜染色	-1.9±0.3(103)	-4.5±0.3(102)
	-2.6(-3.42~-1.80)***	

上段は4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)

下段は群間差(95%信頼区間)

***: p<0.001, Dunnett's t-test

2. 第Ⅲ相検証試験(0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照無作為化群間比較試験)

ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬とした第Ⅲ相検証試験において、本剤(シェーグレン症候群患者17例を含む93例)と対照薬(シェーグレン症候群患者17例を含む95例)の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注で非劣性(群間差の95%信頼区間の上限-0.24は、非劣性マージン0.4を下回った)を示し(表3、図1)、結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^注で優越性を示した⁶⁾(図2)。

表3 フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析

	対照薬	本剤
4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差(例数)	-2.9±0.2(95)	-3.7±0.3(93)
群間差(95%信頼区間)	-0.9(-1.47~-0.24)	

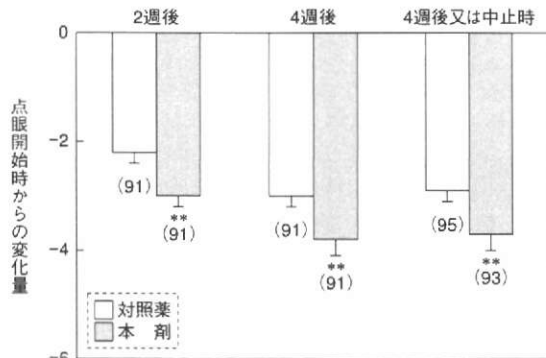


図1 フルオレセイン角膜染色スコアの変化量

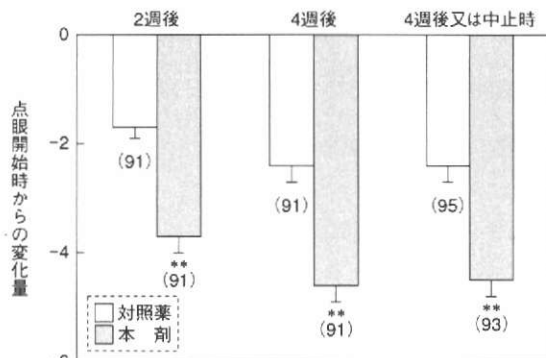


図2 リサミンググリーン結膜染色スコアの変化量

3. 長期投与試験(第Ⅲ相試験)

ドライアイ患者(シェーグレン症候群患者26例、ステイブンス・ジョンソン症候群患者5例を含む154例)を対象にした長期投与試験において、本剤投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^注は、点眼開始2週後より低下を示し、その効果は52週後まで維持された⁷⁾。

注 臨床試験でのスコアリング方法

・フルオレセイン角膜染色:

角膜を上側、中央、下側、鼻側及び耳側に5分画し、それぞれ0点から3点で角膜障害の程度をスコア化し、合計15点満点として評価した。

・リサミンググリーン結膜染色:

結膜を耳側、上耳側、下耳側、鼻側、上鼻側及び下鼻側に6分画し、それぞれ0点から3点で結膜障害の程度をスコア化し、合計18点満点として評価した。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)結膜ムチン産生促進作用

レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、用量依存的に結膜組織ムチン量は増加した^{8,9)}。

(2)角膜ムチン産生促進作用

1%レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜組織ムチン量は増加した^{9,10)}。

(3)角結膜上皮障害改善作用

1%レバミピド点眼液を眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜及び結膜上皮障害は改善した⁹⁾。

2. 作用機序

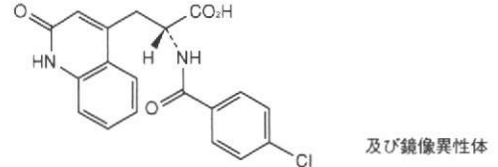
レバミピドは、角膜上皮細胞のムチン遺伝子発現を亢進し、細胞内及び培養上清中のムチン量を増加させた^{11,12)}。また、角膜上皮細胞の増殖を促進し、結膜ゴブレット細胞数を増加させた^{13,14)}。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: レバミピド〔Rebamipide (JAN)〕

化学名: (2RS)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propanoic acid

構造式:



分子式: C₁₉H₁₆ClN₂O₄

分子量: 370.79

性状: 白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。融点: 約291℃(分解)

〔取扱い上の注意〕

本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、点眼口を上向きにして保管すること。

〔包装〕

ムコスタ点眼液UD2%: 0.35 mL×112

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 東 純一: 社内資料(単回点眼試験), 2004
- 2) 東 純一: 社内資料(反復点眼試験), 2005
- 3) 笹辺裕行: 社内資料(眼組織への分布試験), 2000
- 4) Koyama, N. et al.: Xenobiotica, 32(7), 573-586, 2002
- 5) 佐渡一成: 社内資料(後期第Ⅱ相試験), 2008
- 6) 川北哲也: 社内資料(第Ⅲ相試験), 2010

- 7) 佐渡一成：社内資料(52週間長期投与試験), 2010
- 8) 竹治康広：社内資料(ウサギ眼結膜ムチン増加作用), 1998
- 9) Urashima, H. et al., : Cornea., 23(6), 613-619, 2004
- 10) 浦島博樹：社内資料(ウサギ眼角膜ムチン増加作用), 2001
- 11) 浦島博樹：社内資料(ムチン遺伝子発現作用), 2005
- 12) 浦島博樹：社内資料(ムチン増加作用), 2005
- 13) 竹治康広：社内資料(角膜上皮細胞増殖作用), 2000
- 14) 竹治康広：社内資料(結膜ゴブレット細胞数増加作用), 1998

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。

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



(新聞発表用)

1	販売名	イトリゾール内用液 1%
2	一般名	イトラコナゾール
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・含量	1mL 中イトラコナゾール 10mg 含有
5	用法・用量	<p><u>1. 真菌感染症</u></p> <p>・<u>真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラズマ症</u></p> <p>通常、成人には 20mL (イトラコナゾールとして 200mg) を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、<u>1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。</u></p> <p>・<u>口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症</u></p> <p>通常、成人には 20mL (イトラコナゾールとして 200mg) を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。</p> <p><u>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</u></p> <p>通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、<u>20mL (イトラコナゾールとして 200mg) を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。</u></p> <p><u>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</u></p> <p>通常、成人には<u>20mL (イトラコナゾールとして 200mg) を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p><u>1. 真菌感染症</u></p> <p><u>[適応菌種]</u></p> <p><u>アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラズマ属</u></p> <p><u>[適応症]</u></p> <p><u>真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症</u></p> <p><u>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</u></p>

		<p>3. <u>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</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>本剤は、トリアゾール系抗真菌薬であり、今回、真菌感染症（真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、ブラストミセス症、ヒストプラズマ症）、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、及び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に関する効能追加、並びに1日用量40mL(イトラコナゾールとして400mg)までの用量追加について一部変更申請したものである。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付</p>

2010年10月改訂（第9版）を基に作成（下線：申請時変更箇所）

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示日本標準商品分類番号
87629

経口抗真菌剤

処方せん医薬品*

イトリゾール®内用液 1%(案)

ITRIZOLE® Oral Solution 1%

イトラコナゾール内用液

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21800AMY10109000
薬価収載	2006年9月
販売開始	2006年9月
国際誕生	1988年4月
効能追加	XXXX年XX月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) ビモジド、キニジン、ペブリジル、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニジピン、ニソルジピン、エルゴタミン、ジドロエールゴタミン、バルデナフィル、エプレレノン、プロナンセリン、シルデナフィル（レパチオ）、タダラフィル（アドシルカ）、アリスキレン、ダビガトランを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 2) 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 4) 重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者
〔不可逆的な肝障害におちいるおそれがある。〕
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	イトリゾール内用液 1%
成分・含量	1mL中イトラコナゾール 10mg含有
添加物	ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン（溶解補助剤）、プロピレングリコール、塩酸、水酸化ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、D-ソルビトール液、カラメル、香料
剤形	シロップ剤
色・性状	黄色～微褐色澄明の液で、チェリー様のにおいを有する。

【効能・効果】

1. 真菌感染症

【適応菌種】

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラズマ属

【適応症】

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1) 発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な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実施すること。
- 2) 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与と継続の必要性を検討すること。
- 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に対しては、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満に減少することが予測される場合に本剤を投与すること。

【用法・用量】

1. 真菌感染症

●真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラズマ症

通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

●口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1

回空腹時に経口投与する。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

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

通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1) 真菌感染症

・プラストミセス症、ヒストプラズマ症：

プラストミセス症及びヒストプラズマ症の初期治療又は重症の患者に対して本剤を使用する場合は、イトラコナゾール注射剤から切り替えて投与すること。

・口腔咽頭カンジダ症：

服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下すること。なお、本剤は、主として消化管から吸収され作用を発現する。

2) 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：

・好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。

・患者の状態（服薬コンプライアンス、併用薬及び消化管障害など）により血中濃度が上昇しないと予測される場合、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい〔「相互作用」、「その他の注意」の項参照〕。

3) 本剤はイトリゾールカプセル 50 と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、イトリゾールカプセル 50 から本剤に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度（AUC、 C_{max} ）の上昇による副作用の発現に注意すること〔【薬物動態】の項参照〕。また、本剤の添加物であるヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）及び腎機能障害の発現に注意すること〔「重要な基本的注意」の項参照〕。

一方、本剤からイトリゾールカプセル 50 への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、本剤の添加物であるヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）及び腎機能障害による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと〔【薬物動態】の項参照〕。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 薬物過敏症の既往歴、アレルギー既往歴のある患者
- 2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 腎障害のある患者〔本剤及び代謝物等の排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。〕
- 4) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者〔うっ血性心不全の悪化又は再発を来すおそれがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
- 5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与に際しては、肝疾患の既往歴、薬物過敏症、アレルギー既往歴等について十分な問診を行い、これらの現症又は既往歴のある患者については、投与中止又は慎重投与につ

いて考慮すること。

- 2) 本剤の高用量又は長期にわたる使用の場合には、血液検査、肝機能・腎機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましい。
- 3) 虚血性心疾患、基礎心疾患（弁膜症等）、慢性閉塞性肺疾患、腎不全、その他の浮腫性疾患等うつ血性心不全を起こすおそれのある患者に対して本剤を投与する場合には、その危険性について十分に説明するとともに、下肢浮腫、呼吸困難等の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。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- 4) 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- 6) 本剤で効果が認められない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
- 7) 国内において、内用液としては400mg/日を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、400mg/日を超えて使用しないこと。
- 8) 食道カンジダ症を疑う場合は、内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) によって代謝される。また、本剤は、CYP3A4 及び P 糖蛋白に対して阻害作用を示す。他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、本剤空腹時投与のバイオアベイラビリティは、同用量のイトラコナゾールカプセル剤食直後投与時に比べて高くなると考えられるので、カプセル剤と同用量の本剤を投与する場合には薬物相互作用の増強の可能性を考慮し、慎重に投与すること。本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投与量及び投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ キニジン ^{1), 2)} 硫酸キニジン ペプリジル ³⁾ ペプリコール	これらの薬剤の血中濃度上昇により、QT 延長が出現する可能性がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
トリアゾラム ⁴⁾ ハルシオン	トリアゾラムの血中濃度上昇、作用の増強、作用時間の延長があらわれることがある。	
シンバスタチン ⁵⁾ リポバス	シンバスタチンの血中濃度上昇により、横紋筋融解症があらわれやすくなる。	
アゼルニジピン カルブロック レザルタス配合錠 ニソルジピン ⁶⁾ バイミカード	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
エルゴタミン クリアミン配合錠 ジヒドロエルゴタミン ジヒデルゴット	これらの薬剤の血中濃度上昇により、血管攣縮等の副作用が発現するおそれがある。	
バルデナフィル レビトラ	バルデナフィルの AUC が増加し C _{max} が上昇するとの報告がある。	
エプレレノン ⁷⁾ セララ	エプレレノンの血中濃度を上昇させるおそれがある。	
プロナンセリン ロナセン	プロナンセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シルденаフィル ⁸⁾ レバチオ	シルденаフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（シルденаフィルとリトナビルの併用により、シルденаフィルの C _{max} 及び AUC がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加したとの報告がある）。	
タダラフィル アドシルカ	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 312% 及び 22% 増加したとの報告がある）。	
アリスケレン ⁹⁾ ラジレス	イトラコナゾールカプセルの併用投与（空腹時）により、アリスケレンの C _{max} 及び AUC がそれぞれ約 5.8 倍及び約 8.5 倍に上昇したとの報告がある。	アリスケレンの P 糖蛋白 (Pgp) を介した排出が本剤により抑制されると考えられる。
ダビガトラン ブラザキサ	ダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大することがある。	ダビガトランの P 糖蛋白 (Pgp) を介した輸送が本剤により阻害され、抗凝固作用が増強すると考えられる。

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
併用により、下記の薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、併用する場合には、必要に応じて下記の薬剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
アトルバスタチン ¹⁰⁾	横紋筋融解症があらわれやすくなる。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。
ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 (ピンクリスチン ¹¹⁾ 等)	ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤の副作用が増強されることがある。	
メチルプレドニゾン ¹²⁾ デキサメタゾン ¹³⁾ ブデソニド ¹⁴⁾	これらの薬剤の副作用が増強されることがある。	
コルヒチン	コルヒチンの作用が増強されることがある。 なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、本剤を併用しないこと。	
ミダゾラム ¹⁵⁾ プロチゾラム アルプラゾラム ¹⁶⁾ シクロスポリン タクロリム水和物 ¹⁷⁾ ドセタキセル水和物 ¹⁸⁾ サキナビル セレギリン ¹⁹⁾ エバスタチン ゲフィチニブ フェンタニル ハロペリドール ガランタミン	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	
シルденаフィル バイアグラ	シルденаフィルとエリスロマイシンの併用によりシルденаフィルの C _{max} 、AUC の増加が認められたとの報告がある。	
タダラフィル シアリス	タダラフィルの血中濃度を上昇させるおそれがある（タダラフィルとケトコナゾールの併用により、タダラフィルの AUC 及び C _{max} がそれぞれ 312% 及び 22% 増加したとの報告がある）。	
ワルファリン ²⁰⁾	ワルファリンの作用を増強することがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジヒドロピリジン系 Ca拮抗剤 (ニフェジピン ²¹⁾ 、 ニルバジピン、 フェロジピン ²²⁾ 等) ベラパミル ²³⁾	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。また、心機能が低下する可能性がある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。また、両剤の心抑制作用が増強する可能性がある。
ジゴキシン ²⁴⁾	ジゴキシンの血中濃度を上昇させることがある。	機序不明
併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量を減量するなど用量に注意すること。		
クラリスロマイシン ²⁵⁾ リトナビル エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	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。
併用により、相互の血中濃度に影響を及ぼすことがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤又は下記の薬剤の投与量を調節するなど用量に注意すること。		
インジナビル	本剤又はインジナビルの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、血中濃度の変化が起こる場合がある。
ダルナビル	本剤又はダルナビルの血中濃度が上昇する可能性がある（ダルナビルとケトコナゾールの併用により、両剤の血中濃度の上昇が認められたとの報告がある）。	
カルバマゼピン ²⁶⁾ 、 ²⁷⁾ エトナビル	本剤の血中濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。また、本剤のCYP3A4に対する阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。
併用により、本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には、必要に応じて本剤の投与量、両剤の投与間隔を調節するなど注意すること。		
リファンピシン フェニトイン イソニアジド ²⁸⁾	本剤の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により、本剤の肝代謝が促進される。

4. 副作用

＜承認時＞

口腔咽頭カンジダ症：国内で実施した臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）は、125例中44例（35.2%）に認められた。その主なものは軟便14例（11.2%）、下痢10例（8.0%）、悪心6例（4.8%）であった。

真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症：国内で実施した臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）は、55例中54例（98.2%）に認められた。その主なものは下痢・軟便24例（43.6%）、腎機能検査値異常23例（41.8%）、低カリウム血症22例（40.0%）、肝障害18例（32.7%）であった。

1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状（頻度不明）：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、冷汗、血圧低下、呼吸困難、胸内苦悶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。
- うっ血性心不全、肺水腫（頻度不明）：うっ血性心不全、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢浮腫、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 肝障害（10%）、胆汁うっ滞（0.6%）、黄疸（頻度不明）：肝障害、胆汁うっ滞、黄疸等があらわれることがあるので、食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、腹痛、褐色尿等の症状に注意し、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。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。
- 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）、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（紅皮症）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。

2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症			血管浮腫
循環器		狭心症発作、徐脈、心電図異常、不整脈	心室性期外収縮、房室ブロック、動悸、血管障害、血圧上昇
消化器	下痢・軟便、悪心	嘔吐、消化不良、食欲不振、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、上腹部痛、胃炎、口腔内痛、口内炎、歯周炎	味覚異常、おくび、舌炎、腹部腰背部痛、胃十二指腸潰瘍、食道炎
肝臓		血中ビリルビン増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、 γ -GTP増加、Al-P増加、LDH増加、肝機能異常	LAP増加
呼吸器		咽喉頭疼痛	呼吸困難
皮膚		発疹、そう痒、蕁麻疹	脱毛、光線過敏性反応、多形紅斑、白血球破砕性血管炎、紅斑性発疹、紅斑、湿疹、皮膚乾燥、皮膚腫脹、多汗症、皮膚障害
精神神経系		感覚鈍麻、めまい、頭痛、発声障害	末梢神経障害、錯覚、倦怠感、肩こり、不眠、眠気、不安、傾眠、失神、うつ病
腎臓	腎機能検査値異常 ^{注1)}	腎障害、腎尿管障害、血尿、尿蛋白及び尿糖の陽性、尿量減少	頻尿、尿失禁、BUNの上昇、尿異常、尿円柱
生殖器			月経異常、勃起不全
血液		血小板減少症、白血球減少症、好酸球増多、貧血、白血球増多	赤血球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少
その他	低カリウム血症	浮腫、末梢性浮腫、ほてり、潮紅、血中コレステロール減少、高トリグリセリド血症、血中ナトリウム減少、CRP増加、血中リン増加、体重増加	血清病、視覚障害（霧視、複視を含む）、筋痛、関節痛、耳鳴、難聴、発熱、血清尿酸、血清カリウムの上昇、胸痛、悪寒、異常感、無力症、筋硬直、腫脹、自傷、血中アミラーゼ増加、総蛋白増加、総コレステロール増加、脱水

注) 尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β -NアセチルDグルコサミンダーゼ増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿検査異常

下線：追記

点線：頻度区分の変更または副作用区分の変更

波線：重大な副作用からその他の副作用への変更

5. 高齢者への投与

本剤は、高齢者又は腎不全患者でも特に用量調節の必要性はないとされているが、高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用（副作用の項参照）があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。【動物実験（ラット²⁹⁾、マウス³⁰⁾）で催奇形性が報告されている。】

2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けさせること。【ヒトで母乳中へ移行することが報告されている³¹⁾。】

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：

高用量のイトラコナゾールを服用した患者の転帰に関するデータは限られている。イトラコナゾールカプセル剤においては、1000mg から 3000mg までを投与した場合に認められた有害事象は推奨用量を投与した場合と類似している。

処置:

過量投与した場合には応急措置をすること。特別な解毒剤はないが、投与1時間以内の場合には胃洗浄を行い、必要に応じて活性炭を用いること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

- 1) 投与経路: 経口的にのみ使用すること (注射には使用しないこと)。
- 2) 薬剤交付時: 本剤は個々の患者の投与期間に基づいた必要量を交付し、計量カップを用い、正確に本剤 1 回服用量を量り取って服用するよう患者に指導すること。また、飲み忘れ等による服薬期間後の残薬については、服用しないよう指導すること。

10. その他の注意

- 1) 類似化合物 (ミコナゾール) では血糖降下剤との併用により、著しい血糖低下が認められたとの報告がある。
- 2) ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの混餌投与によるラットがん原性試験において、膀胱腫瘍及び大腸腫瘍の発生率増加が認められた。しかしながら、膀胱腫瘍はラットのみに種特異的に生じる所見であり、大腸腫瘍は大量 (ヒトの約 15 倍) のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを長期間経口投与したことで生じた所見であり、他の難吸収性多糖類の長期間大量経口投与でも同様に生じる所見である³²⁾。
- 3) ラット及びイヌの 3 ヶ月静脈内投与試験において、添加物のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、腎機能には影響を与えないが、腎臓及び膀胱において、高張な物質を排泄する過程で生じる適応性変化と考えられる浸透圧性腎症がみられている。この所見は 3 ヶ月の休薬後も軽度に残存していたものの、回復性が認められた。また、同様の所見がラット及びイヌの 12 ヶ月経口投与試験においても認められた。
- 4) 海外で実施された真菌感染予防の臨床試験では、予防効果を期待する血中イトラコナゾールのトラフ値として 250ng/mL を目安として実施し、その結果、投与開始 10~14 日に 80%以上の患者で血中イトラコナゾールのトラフ値が 250ng/mL に達した³³⁾。また、アスペルギルスに感染する可能性がある場合には血中イトラコナゾールのトラフ値の目安として 500ng/mL を推奨する文献報告もある³⁴⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

<健康成人における成績>

- 1) 単回投与: 健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして 100 及び 200mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び主活性代謝物ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁵⁾。

健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量	対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg	未変化体	309.9 ± 43.8	1.8 ± 0.4	2,842.7 ± 703.3	24.1 ± 9.5
	主活性代謝物	539.5 ± 67.5	2.5 ± 0.8	7,055.1 ± 1,718.2	7.7 ± 1.8
200mg	未変化体	688.3 ± 163.8	2.2 ± 0.4	7,914.3 ± 1,874.7	26.3 ± 5.2
	主活性代謝物	1,002.3 ± 203.1	3.0 ± 1.1	19,073.7 ± 3,732.6	8.3 ± 1.4

健康成人男性を対象に、本剤 (空腹時) 又はカプセル剤 (食直後)³⁶⁾ をイトラコナゾールとして 100 及び 200mg を単回経口投与した試験の成績を比較した結果、本剤のバイオアベイラビリティはカプセル剤と比べ高値を示した。

健康成人男性に本剤 (空腹時) 及びカプセル剤 (食直後) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

パラメータ	対象	100mg		200mg	
		本剤 (n=6)	カプセル剤 (n=5)	本剤 (n=6)	カプセル剤 (n=5)
C _{max} (ng/mL)	未変化体	309.9 ± 43.8	132.2 ± 80.7	688.3 ± 163.8	215.6 ± 58.1
	主活性代謝物	539.5 ± 67.5	267.4 ± 71.4	1,002.3 ± 203.1	678.6 ± 62.4
T _{max} (hr)	未変化体	1.8 ± 0.4	4.8 ± 1.8	2.2 ± 0.4	4.4 ± 0.9
	主活性代謝物	2.5 ± 0.8	6.0 ± 1.4	3.0 ± 1.1	5.2 ± 1.8
AUC (ng·hr/mL)	未変化体	2,842.7 ± 703.3	2,221 ± 1,141	7,914.3 ± 1,874.7	4,142 ± 1,272
	主活性代謝物	7,055.1 ± 1,718.2	6,772 ± 3,221	19,073.7 ± 3,732.6	15,028 ± 2,524
t _{1/2} (hr)	未変化体	24.1 ± 9.5	24.9 ± 7.7	26.3 ± 5.2	27.9 ± 9.9
	主活性代謝物	7.7 ± 1.8	17.4 ± 11.2	8.3 ± 1.4	9.5 ± 2.1

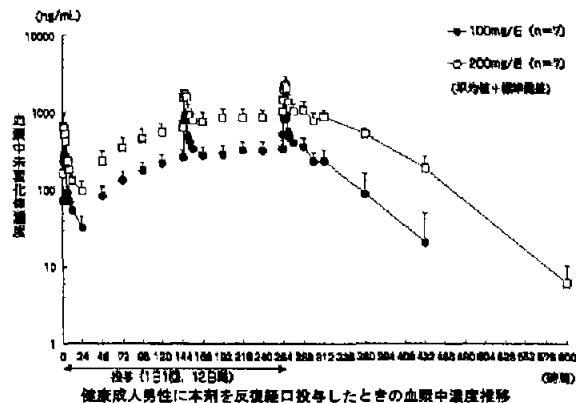
- 2) 食事による影響: 本剤を空腹時に単回経口投与したとき、食直後投与よりも未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの

T_{max}の短縮 (約 0.5 倍)、C_{max}の上昇 (1.7 倍及び 1.6 倍) 及び AUC の増加 (1.1 倍及び 1.2 倍) が認められた³⁵⁾。

- 3) 反復投与: 健康成人男性を対象に、本剤をイトラコナゾールとして 100mg 及び 200mg を空腹時に 1 日 1 回、12 日間反復経口投与したとき、各投与群における未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールはいずれも投与期間中に定常状態に達した。また、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの C_{max} は、ほぼ投与量に比例して増加したが、最終投与後の未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの t_{1/2} は単回投与時よりも延長した。また、AUC (0→24) は用量比を上回る増加 (2.5 倍及び 2.3 倍) を示し、肝代謝の飽和に起因すると考えられる非線形性が認められた³⁷⁾。

健康成人男性に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量	対象	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (0→24) (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
100mg (n=7)	未変化体	1日目	296.5 ± 67.8	1.7 ± 0.5	2,004.9 ± 456.0	—
		最終日	1,028.0 ± 98.8	1.9 ± 0.7	12,248.3 ± 2,076.0	28.1 ± 10.4
	主活性代謝物	1日目	511.5 ± 45.5	2.1 ± 0.4	6,267.0 ± 1,162.7	—
		最終日	1,298.1 ± 186.1	3.6 ± 0.5	25,998.9 ± 4,665.1	19.0 ± 8.2
200mg (n=7)	未変化体	1日目	738.0 ± 174.4	1.7 ± 0.8	4,932.0 ± 1,069.3	—
		最終日	2,503.7 ± 537.1	2.1 ± 1.1	31,189.1 ± 7,527.8	39.0 ± 5.6
	主活性代謝物	1日目	914.8 ± 102.0	2.6 ± 1.0	13,359.0 ± 2,358.0	—
		最終日	2,851.7 ± 692.6	3.0 ± 1.0	59,652.5 ± 14,938.6	37.6 ± 12.1



<患者における成績>

- 1) 注射剤から本剤への切り替え投与³⁸⁾

深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者を対象とした第 III 相試験での薬物濃度を用いて構築した母集団薬物動態解析モデルに基づき、深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者に本剤を投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度を推定した。深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者を対象に注射剤から本剤をイトラコナゾールとして 200mg 1 日 1 回、150mg 1 日 2 回及び 200mg 1 日 2 回に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度 (推定値) は、本剤投与開始前の血漿中未変化体のトラフ濃度 (推定値) 以上の値で推移した。また、本剤投与中の血漿中未変化体のトラフ濃度 (推定値) は、深在性真菌症患者を対象に注射剤からカプセル剤をイトラコナゾールとして 200mg 1 日 2 回に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度 (実測値) と同程度又は高値を示した。

注射剤から本剤 (推定値) 及びカプセル剤 (実測値) に切り替えて投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度 (平均値±標準偏差)

週	本剤												カプセル剤	
	200mg 1日1回				150mg 1日2回				200mg 1日2回				200mg 1日2回	
	n	FN	SFI	n	SFI	n	FN	SFI	n	FN	SFI	n	SFI	
0 ^{a)}	12	952 ± 238	5	881 ± 204	2	2,264	10	853 ± 340	6	1,723 ± 408	28	1,510 ± 574		
1	7	1,072 ± 409	5	1,460 ± 609	2	3,073	2	1,840 ± 885	4	2,979 ± 633	26	1,808 ± 799		
2	1	2,094	4	2,017 ± 1,078	2	3,759	1	1,905	4	4,280 ± 1,433	24	1,914 ± 805		
6	NA		4	2,380 ± 1,349	1	3,927	NA		2	6,005	21	2,276 ± 910		
12	NA		1	739	1	5,193	NA		NA		19	2,520 ± 1,451		

a) 本剤投与開始前

NA: データなし

SFI: 深在性真菌症

FN: 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

2) 本剤単独投与³⁹⁾

日本人患者（深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者）を対象に本剤をイトラコナゾールとして200mg 1日1回投与したとき、血漿中未変化体のトラフ濃度（推定値の平均値）は日本人患者に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg 1日2回投与したときと比べ低値を示したが、その分布範囲に大きな差はなく、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象に本剤をイトラコナゾールとして2.5mg/kg 1日2回投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度（実測値）と同程度又は高値を示すと考えられた。

日本人患者（推定値）及び外国人患者（実測値）に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度（平均値±標準偏差）（範囲）

週	日本人				外国人	
	n	200mg 1日1回	n	2.5mg/kg 1日2回	n	2.5mg/kg 1日2回
1	51	492±290 [93.2 - 1,520]	51	787±352 [224 - 1,666]	122	512±357 [NQ - 2,359]
2	51	852±616 [104 - 3,130]	51	1,451±789 [284 - 3,296]	88	764±482 [NQ - 2,236]
3	51	1,129±932 [104 - 4,674]	51	2,018±1,220 [299 - 4,938]	55	1,028±658 [59 - 3,069]
4	51	1,366±1,243 [104 - 6,183]	51	2,534±1,653 [304 - 6,554]	30	1,253±918 [NQ - 3,460]
5	102	1,676±1,701 [105 - 9,146]	102	3,250±2,315 [305 - 9,743]	25	2,052±1,180 [193 - 5,165]

NQ: 定量下限未満

ng/mL

2. 分布

1) 体組織への分布⁴⁰⁾

外国人（患者・健康成人）のデータでは、イトラコナゾール100mg 経口投与後の肺、腎、肝、皮膚等の組織内未変化体濃度は血漿中濃度よりも高かった。

2) 乳汁移行性⁴¹⁾

外国人（健康女性）のデータでは、授乳婦にイトラコナゾール1回200mgを1日2回経口投与したとき、乳汁中に未変化体が検出された。

3) 血漿蛋白結合率⁴²⁾

99.8% (in vitro, 平衡透析法, 0.5 µg/mL)

3. 代謝

ヒトにイトラコナゾールを経口投与したとき、肝臓で主に代謝され、主な代謝物はヒドロキシイトラコナゾールである。初回通過効果の有無及びその割合：あり（割合は不明）
代謝物の活性の有無：ヒドロキシイトラコナゾール（主活性代謝物）は、未変化体と比較してほぼ同等の抗真菌活性を示す⁴²⁾。
代謝酵素（チトクローム P450）の分子種：CYP3A4

4. 排泄

健康成人男性に、本剤を単回及び反復経口投与したとき、未変化体及びヒドロキシイトラコナゾールの尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満であった^{35), 37)}。

5. ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

添加物であるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンは、血漿中には検出されず、ほとんど未変化体として吸収されない³⁵⁾。また、未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であり、投与量の約50%は未変化体のまま糞中に排泄され、残りは消化管内で腸内細菌叢により分解された後に糞中排泄あるいは吸収される。

【臨床成績】

1. 口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験⁴³⁾

国内で実施された口腔咽頭カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤200mg/日を1~2週間投与したときの有効率は91.9% (68/74例)であった。

2. 食道カンジダ症を対象とした臨床試験⁴⁴⁾

海外で実施された食道カンジダ症を対象とした臨床試験において、本剤を初回200mg/日投与後、100mg/日を3~8週間投与したときの有効率は94.3% (50/53例)であった。

3. 深在性真菌症を対象とした臨床試験⁴⁵⁾

国内で実施された深在性真菌症を対象とした臨床試験において、本剤最大200mgを1日2回最長12週間、又はイトラコナゾール注射剤最長3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与したときの有効率は以下のとおりであった。

菌種	疾患名	有効例/有効例+無効例
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	3/5
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	5/8
	アスペルギローマ	4/8
	小計	12/21 (57.1%)
カンジダ属	カンジダ血症	1/1
	食道カンジダ症	3/3
	小計	4/4
クリプトコックス属	肺クリプトコックス症	2/4
	小計	2/4
合計		18/29 (62.1%)

4. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を対象とした臨床試験⁴⁶⁾

国内で実施された真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症を対象とした臨床試験において、イトラコナゾール注射剤最長3日間から最長2週間投与後、本剤最大200mgを1日2回最長12週間投与したときの有効率は80.0% (16/20例)であった。

5. 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を対象とした真菌感染予防の臨床試験

海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与したときの予防効果をプラセボと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった⁴⁶⁾。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群 (n=201)	プラセボ群 (n=204)	p値 ⁴⁷⁾
深在性真菌症（確定診断例+疑診例） +表在性真菌症	48 (23.9%)	66 (33.3%)	0.035
深在性真菌症：確定診断例	5 (2.5%)	9 (4.4%)	0.291
深在性真菌症：疑診例	43 (21.4%)	59 (28.9%)	0.081
表在性真菌症	0 (0%)	0 (0%)	—

深在性真菌症と表在性真菌症を発生した場合、深在性真菌症に集計した。

注) Cochran-Mantel-Haenszel 検定

海外で実施された好中球減少を伴う血液悪性疾患患者を対象とした臨床試験において、本剤2.5mg/kgを1日2回最長8週間投与したときの予防効果をアムホテリシンBカプセルと比較したときの真菌感染症発症率は以下のとおりであった³³⁾。

真菌感染症発症率

真菌感染症の発症	イトラコナゾール群 (n=281)	アムホテリシンB群 (n=276)	p値 ⁴⁸⁾
侵襲性アスペルギルス症	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0.264
深在性真菌症（確定診断例 ⁴⁹⁾ +疑診例） +表在性真菌症	93 (33.1%)	106 (38.4%)	0.191
深在性真菌症：確定診断例 ⁴⁹⁾	8 (2.8%)	13 (4.7%)	0.248
深在性真菌症：疑診例	83 (29.5%)	80 (29.0%)	0.886
表在性真菌症	2 (0.7%)	13 (4.7%)	0.004

深在性真菌症と表在性真菌症を発生した場合、深在性真菌症に集計した。

注1) χ^2 検定

注2) 侵襲性アスペルギルス症を含む。

*本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には20mL（イトラコナゾールとして200mg）を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状況などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は20mL、1日量の最大は40mLとする。」である。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用

- カンジダ属に対して *in vitro* で強い抗真菌活性を示した^{47)~50)}。
- 持続的抗真菌活性 (post-antifungal effect) を検討するために *Candida albicans* に薬剤を一定時間曝露し洗浄除去処理したところ、イトラコナゾールは薬剤除去後も作用が持続することが示された (*in vitro*)⁵¹⁾。
- 実験的な免疫不全マウスにおける口腔カンジダ症⁵²⁾ 並びにマウス、モルモットの実験的な免疫不全動物における消化管カンジダ症^{50), 53), 54)} に対して高い有効性を示した。

2. 作用機序⁵⁵⁾

真菌のチトクローム P450 に特異的に作用して、真菌の細胞膜の主要構成脂質であるエルゴステロールの生合成を阻害する。イトラコナゾールは哺乳類由来のチトクローム P450 には影響が少なかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イトラコナゾール(JAN)、Itraconazole(JAN, INN)

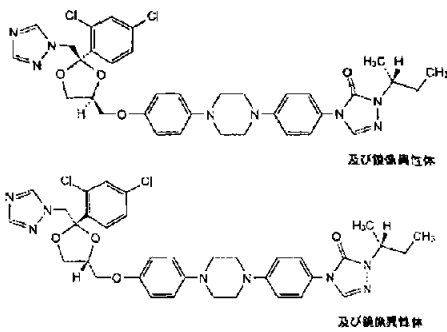
化学名：4-(4-[4-[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]piperazin-1-yl)phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one
4-(4-[4-[(2*SR*,4*RS*)-2-(2,4-Dichlorophenyl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]

piperazin-1-yl]phenyl)-2-[(1*RS*)-1-methylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-
-1,2,4-triazol-3-one

分子式: C₃₅H₃₈Cl₂N₆O₄

分子量: 705.63

化学構造式:



性状: 白色の粉末である。

溶解性: *N*, *N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水及び 2-プロパノールにほとんど溶けない。

融点: 166~170°C

分配係数: logP=5.62 (1-オクタノール/pH6.0 緩衝溶液)

logP=5.67 (1-オクタノール/pH8.1 緩衝溶液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

イトリゾール内用液 1% : 140mL 1 瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Cruccu, V., et al. : Clin. Ter., **146**, 383, 1995
- 2) Kaukonen, K. M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **62**, 510, 1997
- 3) Gopaul, V. S., et al. : Drug Metab. Rev., **36** (Suppl. 1), 208, 2004
- 4) Varhe, A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **56**, 601, 1994
- 5) Horn, M. : Arch. Dermatol., **132**, 1254, 1996
- 6) Heing, R., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **55**, 57, 1999
- 7) Cook, C. S., et al. : Xenobiotica, **34**, 215, 2004
- 8) Muirhead, G. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **50**, 99, 2000
- 9) Tapaninen, T., et al. : J. Clin. Pharmacol., 23 Apr 2010
- 10) Kantola, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **64**, 58, 1998
- 11) Boehme, A., et al. : Onkologie, **17** (Suppl. 2), 13, 1994
- 12) Linthoudt, H., et al. : J. Heart Lung Transplant., **15**, 1165, 1996
- 13) Varis, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **68**, 487, 2000
- 14) Raaska, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **72**, 362, 2002
- 15) Olkkola, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **55**, 481, 1994
- 16) Yasui, N., et al. : Psychopharmacology, **139**, 269, 1998
- 17) Furlan, V., et al. : Pharm. Hosp. Fr., **14**, 1997
- 18) Royer, I., et al. : Cancer Res., **56**, 58, 1996
- 19) Wachter, V. J., et al. : 7th North American ISSX Meeting, **10**, 351, 1996
- 20) Yeh, J., et al. : Br. Med. J., **301**, 669, 1990
- 21) Taylor, S., et al. : Arch. Dermatol., **132**, 350, 1996
- 22) Neuvonen, P., et al. : J. Am. Acad. Dermatol., **33**, 134, 1995
- 23) Kroemer, H. K., et al. : Arch. Pharmacol., **348**, 332, 1993
- 24) Sachs, M., et al. : Clin. Infect. Dis., **16**, 400, 1993
- 25) Hardin, T. C., et al. : Pharmacother., **17**, 195, 1997
- 26) Bonay, M., et al. : Drug Safety, **9**, 309, 1993
- 27) Spina, E., et al. : Ther. Drug Monit., **19**, 535, 1997
- 28) Pilheu, J. A., et al. : Medicina, **49**, 43, 1989
- 29) Dirx, P., et al. : イトラコナゾールの確奇形性試験 (社内資料)
- 30) Sanz, G., et al. : イトラコナゾールの確奇形性試験 (社内資料)
- 31) Van Peer, A. : イトラコナゾールのヒト乳汁中への排泄 (社内資料)
- 32) Jansen, T., et al. : ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンのがん原性試験 (社内資料)
- 33) Harousseau, J. L., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **44**, 1887, 2000
- 34) Glasmacher, A., et al. : Mycoses, **42**, 591, 1999
- 35) 丁 宗鉄, 他 : 日本化学療法学会雑誌, **54** (Suppl. 1), 6, 2006
- 36) 小口勝司, 他 : 基礎と臨床, **25**, 397, 1991
- 37) 丁 宗鉄, 他 : イトラコナゾール内用液の国内第 I 相試験 (社

内資料)

- 38) イトラコナゾール注射剤から内用液への切り替え投与における薬物動態の検討 (社内資料)
- 39) イトラコナゾール内用液単独投与における薬物動態の検討 (社内資料)
- 40) Heykants, J., et al. : In ; Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, R. A. Fromtling (Ed.), J. R. Prous Science Publishers, S. A., 223, 1987
- 41) Meuldermans, W., et al. : イトラコナゾールの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 42) 三上 襄, 他 : Chemotherapy, **42**, 290, 1994
- 43) 山口英世, 他 : 日本化学療法学会雑誌, **54** (Suppl. 1), 18, 2006
- 44) Wilcox, C. M., et al. : J. Infect. Dis., **176**, 227, 1997
- 45) 本川英範 : イトラコナゾール内用液の国内第 III 相試験 (社内資料)
- 46) Menichetti, F., et al. : Clin. Infect. Dis., **28**, 250, 1999
- 47) 平谷民雄, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 580, 1991
- 48) 内田勝久, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 562, 1991
- 49) Van Cutsem, J. : Mycoses, **32** (Suppl. 1), 7, 1989
- 50) Van Cutsem, J., et al. : Rev. Infect. Dis., **9** (Suppl. 1), S15, 1987
- 51) Uchida, K., et al. : Microbiol. Immunol., **50**, 679, 2006
- 52) Ishibashi, H., et al. : J. Antimicrob. Chemother., **59**, 317, 2007
- 53) Van Cutsem, J. : Mycoses, **32** (Suppl. 1), 14, 1989
- 54) 内田勝久, 他 : Jpn. J. Antibiotics, **44**, 588, 1991
- 55) Vanden Bossche, H., et al. : Mycoses, **32** (Suppl. 1), 35, 1989

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

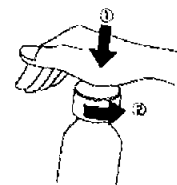
フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日を除く)

使用方法

キャップ(蓋)を押しながら、左に回して、キャップを外します。
(注:キャップを回す際に「カチカチ」と音がする場合は、キャップは外れていません。)



Janssen

製造販売元

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

(新聞発表用)

1	販 売 名	アバスチン点滴静注用 100 mg/4mL アバスチン点滴静注用 400 mg/16mL
2	一 般 名	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL： 1バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 含有 アバスチン点滴静注用 400 mg/16 mL： 1バイアル中にベバシズマブ（遺伝子組換え）を 400 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]</p> <p>・他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p> <p>・他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p><u>[手術不能又は再発乳癌]</u></p> <p><u>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
6	効 能 ・ 効 果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>手術不能又は再発乳癌</u>
7	備 考	● 本剤は、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体製剤であり、今回、手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請したものである。

日本標準商品分類番号

874291

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注2)}

貯法：遮光、2～8℃保存

使用期限：2年（外箱、ラベル
に表示の使用期限
内に使用すること）

抗悪性腫瘍剤/
抗VEGF^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

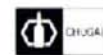
アバスタチン®点滴静注用100mg/4mL

アバスタチン®点滴静注用400mg/16mL

AVASTIN®

ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

	点滴静注用 100mg/4mL	点滴静注用 400mg/16mL
承認番号	21903AN-E0010	21903AN-E0021
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	2007年6月	2007年6月
効能追加	XXXX年XX月	
国際誕生	2004年2月	



【警告】

1. 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症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。
2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
 - (1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。
 - (2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
 - (3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳転移を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【原則禁忌】、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重大な副作用」の項参照）。
6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

8. 可逆性後白質脳症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（【警告】、「重大な副作用」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）】

脳転移を有する患者（【警告】、「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

販売名	アバスタチン 点滴静注用	
	100mg/4mL	400mg/16mL
成分・含有量（1バイアル中）	有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} 100mg
	添加物	トレハロース 240mg、リン酸二水素ナトリウム水和物 23.2mg、無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg、ポリソルベート 20 1.6mg
剤形	注射液（バイアル）	
性状	透明～わずかに蛋白質特有の乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	5.9～6.3	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタの胃組織由来成分（ベプトン）を使用している。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回 5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブとして1回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

注1) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) (血管内皮増殖因子)

注2) 処方箋医師等の処方せんににより使用すること

手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルとの併用において、通常、成人には、ベパシズマブとして 1 回 10mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。
------------	--

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- (2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合
【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) 手術不能又は再発乳癌の場合
 - 1) 延命効果は示されていない【臨床成績】の項参照。
 - 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、HER2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること【臨床成績】の項参照。
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること【臨床成績】の項参照。
本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。
- (5) 注射液の調製方法及び点滴時間
 - 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。初回投与時は 90 分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。
 - 2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。

【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) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (3) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (4) 抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (5) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕
- (6) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕
- (7) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者〔うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (8) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。
- (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）。
- (3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) 海外臨床試験において、脳転移を有する肝細胞癌患者で重篤な脳出血を認めた例が報告されている。脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。

3. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：国内臨床試験における安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査における安全性評価対象例 2,696 例の計 2,814 例^{※1)}中 1,789 例（63.6%）6,738 件に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症 529 例（18.8%）、白血球数減少 520 例（18.5%）、高血圧 415 例（14.6%）、鼻出血 281 例（10.0%）等であった（用法・用量追加承認時）。

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌：国内臨床試験における安全性評価対象例 125 例中 125 例（100.0%）2,783 件に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 121 例（96.8%）、脱毛症 119 例（95.2%）、白血球数減少 118 例（94.4%）、神経毒性 117 例（93.6%）、ヘモグロビン減少 105 例（84.0%）、関節痛 101 例（80.8%）等であった（効能追加承認時）。

手術不能又は再発乳癌：国内臨床試験における安全性評価対象例 120 例中 120 例（100.0%）2,529 件に副作用が認められた。主な副作用は脱毛症 118 例（98.3%）、白血球数減少 102 例（85.0%）、好中球減少症 91 例（75.8%）、末梢性ニューロパシー 90 例（75.0%）、鼻出血 85 例（70.8%）等であった（効能追加承認時）。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（1.8%）
ショック、アナフィラキシー様症状・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）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は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 消化管穿孔 (0.9%)

消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

3) 瘻孔 (0.3%)

消化管瘻(腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等)又は消化管以外の瘻孔(気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等)があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。

4) 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開(0.5%)及び術後出血(0.4%)等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 出血 (19.0%)

腫瘍関連出血を含む、消化管出血(吐血、下血)(2.0%)、肺出血(血痰・咯血)(1.2%)、脳出血(0.1%)等があらわれることがある。また、鼻出血(15.0%)、歯肉出血(1.3%)、腔出血(0.1%未満)等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血(咯血)又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

6) 血栓塞栓症

脳血管発作(頻度不明^{注5)})、一過性脳虚血発作(0.1%未満)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%)、脳虚血(頻度不明^{注5)})、脳梗塞(0.2%)等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症(0.2%)、肺塞栓症(0.1%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

7) 高血圧性脳症(頻度不明^{注5)})、高血圧性クリーゼ(頻度不明^{注5)})

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。

8) 可逆性後白質脳症症候群(0.1%未満)

可逆性後白質脳症症候群(症状:痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等)があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

9) ネフローゼ症候群(0.1%未満)

ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症(0.1%未満)、好中球減少(24.2%)、白血球減少(24.2%)、貧血(8.2%)、血小板減少(9.7%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症を伴う感染症(敗血症等)の発現頻度が高まることあり、死亡に至る例が報告されている。

11) うっ血性心不全(0.1%未満)

うっ血性心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適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。

12) 間質性肺炎(0.4%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計。

注5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	1-5%未満	1%未満
精神神経系	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等) ^(注6) (15.7%)	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、嗅覚錯乱、不安、失神、傾眠
消化器	食欲不振(14.1%)、悪心(13.4%)、口内炎(11.5%)、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害 ^(注6)	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	消化不良、胃炎、歯痛、歯周炎、痔核、嚙傷、歯肉痛、腸閉塞、腸炎、逆流性食道炎、舌炎、胃腸炎、肛門周囲痛、歯の脱落
泌尿器	尿蛋白陽性	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP増加、LDH増加等)	血中ビリルビン増加	
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、好中球数増加、APTT延長、プロトロンビン時間延長
心・血管系	高血圧(12.4%)、上室性頻脈 ^(注6)		動悸、洞性頻脈
皮膚	脱毛症(10.0%)、発疹、皮膚変色 ^(注6) 、剥脱性皮膚炎 ^(注6)	色素沈着、爪の障害、手足症候群、そう痒症	紅斑、尋麻疹、皮膚乾燥、爪開炎、皮膚剥脱、爪色素沈着、過角化

筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格痛（肩痛、股部痛等）、筋骨格硬直、筋力低下、側腹部痛
呼吸器	肺高血圧症 ^{注6)}	しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、鼻炎、低酸素症
眼	眼障害 ^{注6)}		結膜炎、涙液増加、羞視
代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中リン減少、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、高カリウム血症、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、血中クロール減少、高血糖、血中ナトリウム増加、低カリウム血症
その他	疲労・けん怠感（14.8%）、発熱、鼻中隔穿孔 ^{注6)}	上気道感染（鼻咽喉炎等）、体重減少、ALP上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇	注射部位反応（疼痛等）、膀胱炎、無力症、はてり、体重増加、胸痛、肺炎、胸部不快感、感染、口腔ヘルペス、脱水、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、腰痛、耳鳴、回転性めまい、毛包炎、熱感、顔面浮腫、帯状疱疹、静脈炎、感染性腸炎、耳不快感、疼痛、尿路感染

注6) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性がある患者は、本剤投与中、適切な避妊法を用いることが望ましい。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いることが望ましい（本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた）（「その他の注意」の項参照）。
- 授乳婦に投与する場合に授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい（ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある）（「その他の注意」の項参照）。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験はない）（「その他の注意」の項参照）。

7. 過量投与

ヒトで検討された最高用量である20mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

《必要抜き取り量計算式》

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{1 \text{ 回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$$

1回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式
5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)

2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。

9. その他の注意

- ウサギの胚・胎児試験（10-100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。
- 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2-50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

【薬物動態】

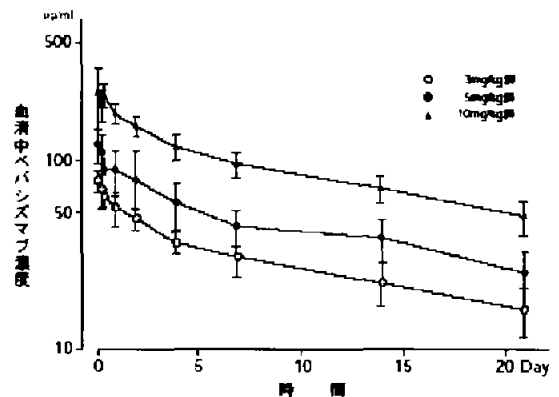
＜日本人における成績＞

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

結腸・直腸癌患者18例にペバシズマブ3^{mg}、5又は10mg/kgを90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ペバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した。

単回投与後の血清中濃度 (N=6, mean±SD)



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC (µg·day/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t1/2 (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

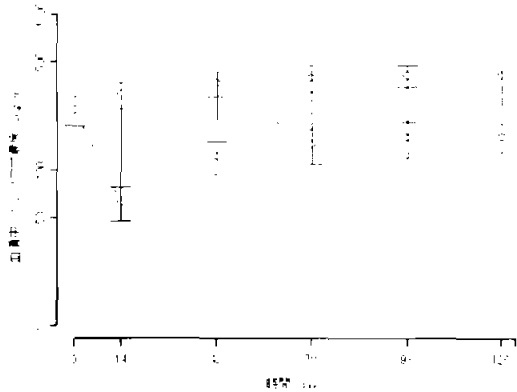
N=6, mean±SD

※本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである（【用法・用量】の項参照）。

(2) 反復投与 [2], [3]

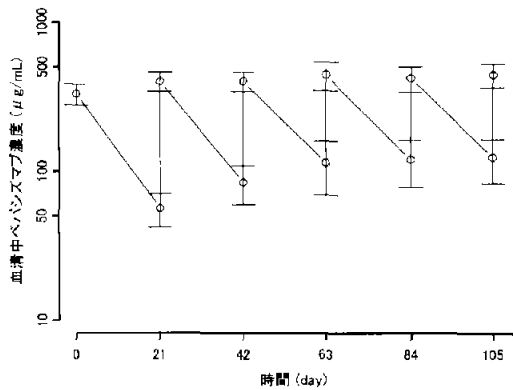
転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ 10mg/kg の点滴静注を 2 週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与 70 日後 (投与 6 回目) の最低及び最高血清中濃度は各々 149.0±37.4 (47 例) 及び 397.8±77.9 (43 例) µg/mL であり、投与 6 回日以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

反復投与時 (10mg/kg/2 週間) の血清中濃度 (N: 31-67, mean ± SD)



非小細胞肺癌患者 53 例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ 15mg/kg の点滴静注を 3 週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与 63 日後 (投与 4 回目) の最低及び最高血清中濃度は各々 115.9±45.6 (20 例) 及び 450.3±97.3 (19 例) µg/mL であり、投与 4 回日以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

反復投与時 (15mg/kg/3 週間) の血清中濃度 (N: 8-53, mean ± SD)



<外国人における成績 (参考) >

1. 血中濃度

491 例の患者に 1-20mg/kg の用量のベバシズマブを 1 週間隔、2 週間隔、若しくは 3 週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは 0.262L/day、女性は 0.207L/day であった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は 3.25L、女性は 2.66L であった。

(参考 動物実験の結果)

1. 分布 [14]

ウサギに ¹²⁵I 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた。

2. 排泄 [5]

ウサギに ¹²⁵I 標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与 48 時間後の尿中に未変化体は検出されなかった。

【臨床成績】 [16], [17]

1. 国内臨床試験の成績

【治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

○第 I/II 相試験 (JO19380 試験) [8]

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法 (XELOX 療法) と本剤 1 回 7.5mg/kg 併用投与 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) による第 I/II 相試験を実施した。奏効率は 71.9% (PR 41/57 例) であった。無増悪生存期間の中央値は 336.0 日 (95%信頼区間: 293-380 日) であった。

○安全性確認試験 (JO18158 試験) [9]

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4 療法) と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例 [注 7] には本剤 5mg/kg、既治療例 [注 8] には 10mg/kg の用量 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) により実施した。奏効率は未治療例 79.4% (PR 27/34 例) で、既治療例で 47.8% (PR 11/23 例) で、全例で SD 以上であった (主治医評価)。

注 7) 未治療例: 初発進行病巣又は再発巣 (術後補助療法終了後 6 カ月以上経過して確認されたもの) に対する化学療法を受けていない患者

注 8) 既治療例: 先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

○第 I 相試験 (JO18157 試験) [10]

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU/LV 療法) と本剤の併用投与 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与) による第 I 相試験を実施した。奏効率は 16.7% (PR 3/18 例) で、5mg/kg では 6 例全例が SD、10mg/kg では 6 例中 2 例が PR、4 例が SD であった。

【扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】

○第 II 相試験 (JO19907 試験) [11]

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法 (CP 療法) を対照群とし、CP 療法に本剤 15mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了後に本剤を投与) した第 II 相試験を実施した。CP 療法は両群とも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は CP 療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP 療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。

JO19907 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	%	P 値
CP 療法単独群 (n=58)	5.9	0.61 P=0.0090	31.0	P=0.0013
CP 療法+アバシチン群 (n=117)	6.9		60.7	

〔手術不能又は再発乳癌〕

○第Ⅱ相試験 (JO19901 試験) ^[12]

HER2 陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤 10mg/kg を併用 (28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目にパクリタキセルを、第 1 日目、15 日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与) した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は 12.9 カ月 (95% 信頼区間: 11.1-18.2 カ月)、奏効率は 73.5% (CR 5/117 例、PR 81/117 例) であった。

2. 海外臨床試験の成績

〔治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〕

○未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (NO16966 試験) ^[13]

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4 療法) 又は XELOX 療法に本剤又はプラセボを投与する 2×2 要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX4 療法との併用では 5mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与)、XELOX 療法との併用では 7.5mg/kg (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与) とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらの FOLFOX4 療法又は XELOX 療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析の FOLFOX4 療法+本剤群と FOLFOX4 療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX 療法+本剤群と XELOX 療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。

NO16966 試験の有効性 (優越性検定) に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注9)}		生存期間 ^{注10)}	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
化学療法 ^{注11)} + プラセボ群 (n=701)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ^{注11)} + アバスタチン群 (n=699)	9.36		21.22	
XELOX 療法+ プラセボ群 (n=350)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX 療法+ アバスタチン群 (n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX4 療法+ プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX4 療法+ アバスタチン群 (n=349)	9.40		21.16	

注9) カットオフ日: 2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注10) カットオフ日: 2007年1月31日

注11) 化学療法: FOLFOX4 療法又は XELOX 療法

○既治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (E3200 試験) ^[14]

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 療法群を対照とし、FOLFOX4 療法に本剤 10mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤に先立ち本剤を投与) を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX4 療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。

E3200 試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	% (有効例)	P 値	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
FOLFOX4 療法群 (n=292)	8.6 (25)	P<0.0001	4.5	0.518 P<0.0001	10.8	0.751 P=0.0012
FOLFOX4 療法+ アバスタチン群 (n=293)	22.2 (65)		7.5		13.0	

○未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2107g 試験) ^[15]

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (IFL 療法) を対照群とし、IFL 療法に本剤 5mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) 又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群では IFL 療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2107g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
IFL 療法+プラセボ群 (n=411)	6.28	0.577 P<0.0001	15.80	0.714 P<0.0001
IFL 療法+アバスタチン群 (n=402)	10.58		20.37	

○未治療例を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2192g 試験) ^[16]

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (5-FU/LV 療法) を対照群とし、5-FU/LV 療法に本剤 5mg/kg を併用投与 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV 療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2192g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
5-FU/LV 療法+ プラセボ群 (n=105)	5.52	0.496 P=0.0002	13.24	0.766 P=0.0942
5-FU/LV 療法+ アバスタチン群 (n=104)	9.17		16.56	

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした 5-FU/LV 療法に本剤を併用した、上記試験を含む 3 試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある。

る^[17]。

【扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】

○未治療例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験 (E4599 試験)^[18]

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP 療法を対照群とし、CP 療法に本剤 15 mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は CP 療法中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP 療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた。

○未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (BO17704 試験)^[19]

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタピン塩酸塩療法 (GC 療法、ゲムシタピン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用) を対照群とし、GC 療法に本剤 7.5 mg/kg (未承認) 又は 15 mg/kg を併用投与 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。GC 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は GC 療法中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤 7.5 mg/kg 及び 15 mg/kg 併用群の両群で、GC 療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。

E4599 試験及び BO17704 試験の有効性に関する成績

評価項目	投与群	E4599 試験			BO17704 試験		
		n	中央値 (月)	ハザード比	n	中央値 (月)	ハザード比
生存期間	アバスタチン非投与群 ^[12]	433	10.3	0.79 P=0.003	347	13.1	1.03 P=0.7613
	化学療法 ^[13] + アバスタチン 15 mg/kg 群	417	12.3		351	13.4	
	化学療法 ^[13] + アバスタチン 7.5 mg/kg 群	—	—		345	13.6	
無増悪生存期間	アバスタチン非投与群 ^[12]	433	4.5	0.66 P<0.001	347	6.1	0.82 P=0.0301
	化学療法 ^[13] + アバスタチン 15 mg/kg 群	417	6.2		351	6.5	
	化学療法 ^[13] + アバスタチン 7.5 mg/kg 群	—	—		345	6.7	

注 12) アバスタチン非投与群: E4599 試験は CP 療法単独群、BO17704 試験は GC 療法 + プラセボ群

注 13) 化学療法: E4599 試験は CP 療法、BO17704 試験は GC 療法

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は 1 回 15 mg/kg である (【用法・用量】の項参照)。

○未治療例を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF0757g 試験)^[20]

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP 療法を対照群とし、CP 療法に本剤 7.5 mg/kg (未承認) 又は 15 mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤

の投与は CP 療法中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は 18 サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤 15 mg/kg 併用群では、CP 療法に比べ Time to disease progression (TTP) の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。

AVF0757g 試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	%	P 値
CP 療法単独群 (n=25)	4.0	—	12.0	—
CP 療法 + アバスタチン 15mg/kg 群 (n=32)	7.4	0.41 P=0.0028	31.3	P=0.085 7
CP 療法 + アバスタチン 7.5mg/kg 群 (n=22)	4.3	0.85 P=0.5963	31.8	P=0.097 6

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は 1 回 15 mg/kg である (【用法・用量】の項参照)。

【手術不能又は再発乳癌】

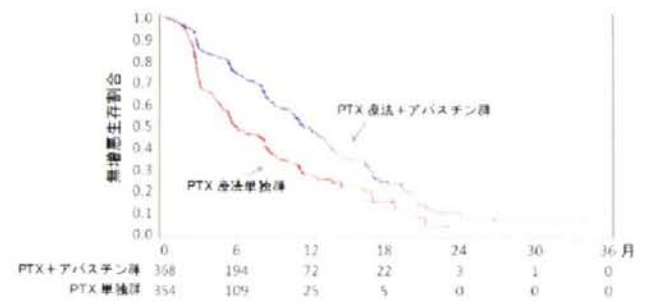
○化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験 (E2100 試験)^[21]

HER2 陰性^[21]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、バクリタキセル療法 (PTX 療法) を対照群とし、PTX 療法に本剤 10 mg/kg を併用 (28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目に PTX を、第 1 日目、15 日目に PTX 投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第 1 回中間解析 (2005 年 2 月 9 日データカットオフ) の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX 療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間 (独立判定委員会評価) の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX 療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった。

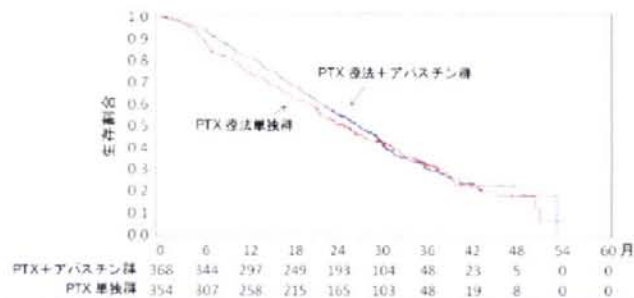
E2100 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
PTX 療法単独群 (n=354)	5.8	0.483 P<0.0001	24.8	0.869 P=0.1374
PTX 療法 + アバスタチン群 (n=368)	11.3		26.5	

E2100 試験の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



E2100 試験の生存期間の Kaplan-Meier 曲線



注 14) E2100 試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療の HER2 陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならない HER2 発現不明乳癌患者も登録可能であった。

【薬効薬理】

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGF は、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に間与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している。^{[21][22]}

1. 抗腫瘍効果^{[24][25][26][27]}

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）である A4.6.1 抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLIM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、卵巣癌（SKOV-3）、前立腺癌（DU145）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌（HM7）、前立腺癌（DU145）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、各々肝臓、肺への転移を抑制した。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した。

2. 作用機序^{[28][29]}

ベバシズマブは、ヒト VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体との結合を阻害する。ベバシズマブは VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGF により亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ベバシズマブ（遺伝子組換え）
 (Bevacizumab (Genetical Recombination)) (JAN)
 構造式: アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖 2 分子からなる糖たんぱく質
 分子式: 軽鎖 (1-214 残基) (C₁₀₃₁H₁₅₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆)
 重鎖 (1-453 残基) (C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₃O₆₇₈S₁₆)
 分子量: 約 149,000

【包装】

アバスタチン点滴静注用 100mg/4mL : 1 バイアル
 アバスタチン点滴静注用 400mg/16mL : 1 バイアル

【主要文献】

- 社内資料:国内第 I 相試験 (J018157 試験) 単回投与時の薬物動態
- 社内資料:国内第 II 相試験 (J019901 試験) 反復投与時の血中濃度
- 社内資料:国内第 II 相試験 (J019907 試験) 反復投与時の血中濃度
- 社内資料:薬物動態試験 (分布:ウサギ分布試験)
- 社内資料:薬物動態試験 (排泄:ウサギ試験)
- 審査報告書
- 社内資料:アバスタチン点滴静注用適正使用ガイド
- 社内資料:国内第 I / II 相試験 (J019380 試験)

- 社内資料:国内安全性確認試験 (J018158 試験)
- 社内資料:国内第 I 相試験 (J018157 試験)
- 社内資料:国内第 II 相試験 (J019907 試験)
- 社内資料:国内第 II 相試験 (J019901 試験)
- 社内資料:海外第 III 相比較試験 (N016966 試験)
- 社内資料:海外第 III 相比較試験 (E3200 試験)
- 社内資料:海外第 III 相比較試験 (AVF2107g 試験)
- 社内資料:海外第 II 相比較試験 (AVF2192g 試験)
- Kabbinnar FF, et al. : J Clin Oncol;23, 3706(2005)
- Sandler A, et al. : N Engl J Med;355, 2542(2006)
- 社内資料:海外第 III 相比較試験 (B017704 試験)
- 社内資料:海外第 II 相比較試験 (AVF0757g 試験)
- 社内資料:海外第 III 相比較試験 (E2100 試験)
- Ferrara N, et al. : Nat Med;9, 669(2003)
- Ferrara N, et al. : Endocr Rev;18, 4(1997)
- Gerber H-P, et al. : Cancer Res;65, 671(2005)
- Yanagisawa M, et al. : Oncol Rep;22, 241(2009)
- 社内資料:ヒト肺癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討
- 社内資料:ヒト乳癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討
- Presta LG, et al. : Cancer Res;57, 4593(1997)
- Willett CG, et al. : Nat Med;10, 145(2004)

【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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
 TEL : 0120-189706
 FAX : 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

ロシュグループ

® 登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	パブロンアレスト点鼻 パブロン点鼻クイック
2	一般名	ケトチフェンフマル酸塩
3	申請者名	大正製薬株式会社
4	成分・含量	100mL中 ケトチフェンフマル酸塩 75.6 mg ナファゾリン塩酸塩 25 mg
5	用法・用量	成人（15歳以上）及び7歳以上の小児： 1回に1度ずつ，1日4回（朝・昼・夕方及び就寝前）両鼻腔内に 噴霧してください。（1噴霧でケトチフェンとして0.05mg） 3日間位使用しても症状の改善がみられない場合には，使用を中 止し，医師又は薬剤師に相談してください。 また，連続して2週間を超えて使用せず，再び使用する場合は2 週間以上あけてください。
6	効能・効果	花粉，ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレル ギー症状の緩和：鼻づまり，鼻みず（鼻汁過多），くしゃみ
7	備考	本剤は抗アレルギー成分であるケトチフェンフマル酸塩に血管 収縮成分であるナファゾリン塩酸塩を配合した新配合医薬品の 点鼻薬である。 取扱い区分：一般用医薬品 旧区分（3） ・添付文書（案）を別紙として添付

使用前にこの説明書を必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう保管してください。

花粉症・ハウスダストなどによる鼻みず・鼻づまりに

パブロンアレスト点鼻

第1類医薬品

<点鼻薬>



使用上の注意

⊗ してはいけないこと



(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

- | | |
|---|--|
| 1. 次の人には使用しないでください
7才未満の小児 | 3. 授乳中の方は本剤を使用しないか、本剤を使用する場合は授乳を避けてください
(動物試験で乳汁中への移行が認められています) |
| 2. 使用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください
(眠気があらわれることがあります) | 4. 長期連用しないでください
(連続して使用する場合は、2週間以上あけてください) |

相談すること



- | | |
|--|---|
| 1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください
(1) 医師の治療を受けている人。
(2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
(3) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
(4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(5) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
(6) 次の診断を受けた人。
高血圧、心臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、緑内障 | 3. 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください
眠気、口のかわき |
| 2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください

使用後、次の症状があらわれた場合。 | 4. 次の場合は、医師又は薬剤師に相談してください
症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合。 |

関係部位	症状
皮ふ	発疹・発赤、かゆみ
鼻	乾燥感、刺激感、はれ、鼻出血
精神神経系	脱力感、頭痛

効能

花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和:
鼻づまり、鼻みず(鼻汁過多)、くしゃみ

用法・用量

1回に1度ずつ、1日4回(朝・昼・夕方及び就寝前)両鼻腔内に噴霧してください。

年 令	成人(15才以上)及び 7才以上の小児	7才未満
1 回	両鼻腔内に1度ずつ	使用しないこと
使用回数	1日4回 朝・昼・夕方及び就寝前	×

3日間位使用しても症状の改善がみられない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。また、連続して2週間を超えて使用せず、再び使用する場合は2週間以上あけてください。

【注意】

(1噴霧でケチフェンとして0.05mg)

- (1)定められた用法・用量(必ず1日4回)を厳守してください。
- (2)過度に使用すると、かえって鼻づまりを起こすことがあります。
- (3)小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (4)点鼻用のみ使用してください。
- (5)目や口に入らないように注意してください。
万一目や口に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い流してください。なお、症状が重い場合には、医師の診療を受けてください。

使い方

☆初めてご使用の際は、容器の構造上薬液が霧状になりにくいので、ノズル(容器の先端部分)を上に向け、薬液が霧状になるまで5回程度押してください(予備噴霧)。薬液が霧状にできれば投与準備完了です(この予備噴霧は初回のみ行ってください)。

①使用前に鼻をかむか、鼻を洗淨してください。	②キャップをはずしてください。	③まっすぐ上向きに持って、ノズルを軽く鼻腔内に入れてください。
④レバーを指で下まで、強くすばやく押してください。(弱くゆっくり押すと、薬液が霧状にならず、液だれの原因になります)	⑤噴霧後は薬剤を鼻の奥まで広く行きわたらせるために、頭を後ろに傾けた状態で、数秒間、鼻で静かに吸引してください。	⑥使用後は、ノズル付近を清潔なティッシュペーパー等でふき、キャップをしてください。

*ノズルの先端を針等で突くのは折れたとき大変危険ですでおやめください。

成 分

100mL中

ケチフェンフマル酸塩.....75.6mg
ナファゾリン塩酸塩.....25mg
添加物:塩化ベンザルコニウム、クエン酸、D-ソルビトール、クエン酸Na

保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管してください。
- (2)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります)
- (4)他の人と共用しないでください。
- (5)使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。なお、使用期限内であっても、開封後はなるべくはやく使用してください。(品質保持のため)

本品についてのお問い合わせは
お買い求めのお店、又は下記に
お願いいたします。
連絡先:大正製薬株式会社 お客様119番室
電話:03-3985-1800
受付時間:8:30~21:00(土、日、祝日を除く)



大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号
<http://www.taisho.co.jp>

副作用被害救済制度のお問い合わせ先

(独)医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話:0120-149-931(フリーダイヤル)

(新聞発表用)

1	販売名	ナロンホワイト ナロンメディカル
2	一般名	イブプロフェン
3	申請者名	大正製薬株式会社
4	成分・含量	1日量(6錠中) イブプロフェン 600mg
5	用法・用量	症状があらわれた時、次の量をなるべく空腹時をさけて服用する。 成人(15歳以上) 1回2錠 通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。
6	効能・効果	○頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 ○悪寒・発熱時の解熱
7	備考	本剤は、イブプロフェンの1回用量を200mg、1日最大服用量600mgとする新一般用用量医薬品である。 取り扱い区分：一般用医薬品 区分(5)-④ ・添付文書(案)を別紙として添付。

服用前にこの説明書を必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう保管してください。

ナロンホワイト

＜解熱鎮痛薬＞



使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)



1 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤によるアレルギー症状(例えば発疹・発赤、かゆみ等)を起こしたことがある人。
- (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。
(ぜんそくを誘発する可能性があります)
- (3) 15才未満の小児。
- (4) 医療機関で次の病気の治療や医薬品の投与を受けている人。
胃・十二指腸潰瘍、血液の病気、肝臓病、腎臓病、心臓病、高血圧、ジドブジン(レトロビル)を投与中の人(胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病の人は、その症状が悪化する可能性があります)
(血液の病気の人は白血球減少、血小板減少等を起こすことがあり、その症状を更に悪化させる可能性があります)

- (心臓病の人は、心機能不全が更に悪化する可能性があります)
(高血圧の人は、血圧が更に上昇する可能性があります)
(5) 出産予定日12週以内の妊婦。

2 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください

他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬

3 服用時は飲酒しないでください

(一般にアルコールは薬の吸収や代謝を促進することがあり、副作用の発現や毒性を増強することがあることから、重篤な肝障害があらわれることがあります)

4 長期連用しないでください



相談すること

1 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人又は次の医薬品を服用している人。
クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)、アスピリン製剤(抗血小板剤として投与している場合)、リチウム製剤(炭酸リチウム)、チアジド系利尿薬(ヒドロクロチアジド)、ループ利尿薬(フロセミド) タクロリムス水和物、ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン水和物等)、メトトレキサート、コレステラミン
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 授乳中の人。
- (4) 高齢者。
(一般に高齢者は、生理機能が低下していることがあるため、副作用があらわれやすい)
- (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) 次の診断を受けた人又はその病気にかかったことがある人。
胃・十二指腸潰瘍、血液の病気、肝臓病、腎臓病、心臓病、高血圧、気管支ぜんそく(気管支ぜんそくを誘発することがあります)、全身性エリテマトーデス(腎障害等のこの病気の症状が悪化したり、無菌性髄膜炎があらわれることがあります)、混合性結合組織病(無菌性髄膜炎があらわれることがあります)、潰瘍性大腸炎、クローン氏病(症状が悪化したとの報告があります)

2 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください

(1) 服用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛、胃部不快感、胸やけ、腹痛、口内炎、
精神神経系	めまい、眠気、不眠、気分がふさぐ
その他	目のかすみ、耳なり、動悸、むくみ

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



症状の名称	症状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさとともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。
血液障害	青あざがでやすい、突然の高熱、さむけ、のどの痛み、出血しやすい(歯茎の出血、鼻血等)、血が止まりにくい等があらわれる。
消化器障害	便が黒くなる、吐血、血便、粘血便(血液・粘液・膿の混じった軟便)等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群)、 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる。
腎障害	尿量が減り、全身のむくみ及びこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首筋のつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている)
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)等があらわれる。
ぜんそく	

- (2) 3～4回服用しても症状がよくならない場合。
- (3) 本剤を服用後、体温が平熱より低くなる、力が出ない(虚脱)、手足が冷たくなる(四肢冷却)などの症状があらわれることがあります。その場合は、直ちに服用を中止し、毛布等で保温し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください。

3 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください

便秘、下痢、口のかわき

効 能

- 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛
- 悪寒・発熱時の解熱

用法・用量

症状があらわれた時、次の量をなるべく空腹時をさけて服用してください。

年 令	1回量	服用回数
成人(15才以上)	2錠	1日2回まで *ただし、再度症状があらわれた場合には 3回目を服用できる 服用間隔は4時間以上おいてください
15才未満		服用しないこと ×

【注意】

(1)定められた用法・用量を厳守してください。

(2)錠剤の取り出し方

図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。（誤ってそのまま飲み込みだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります）

<錠剤の取り出し図>



成 分

2錠中 イブuproフェン・・・・・・・・・・200mg

添加物:ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、ヒプロメロース、タルク、ステアリン酸Mg、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、パラフィン、カルナウバロウ、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80

保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れかえないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります）
- (4)使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。



この製品についてのお問い合わせは、
お買い求めのお店又は下記に
お願い申し上げます。
連絡先:大正製薬株式会社 お客様119番室
電話:03-3985-1800
受付時間:8:30~21:00(土、日、祝日を除く)



大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号
<http://www.taisho.co.jp>

副作用被害救済制度のお問い合わせ先

(独)医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話:0120-149-931(フリーダイヤル)

(新聞発表用)

1	販売名	アレギサール鼻炎 アレギサール OTC アレスケープ
2	一般名	ペミロラストカリウム
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1日量 (2錠中) ペミロラストカリウム 10mg
5	用法・用量	成人 (15才以上) 1回1錠を1日2回、朝食後及び夕食後に服用する。
6	効能・効果	花粉、ハウスダスト (室内塵) などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和: くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
7	備考	本剤はペミロラストカリウムを有効成分とする新一般用医薬品である。 取扱い区分: 一般用医薬品 区分 (4) ・添付文書 (案) を別紙として添付。

別紙 添付文書 (案)

添付文書（案）

日本薬局方 ペミロラストカリウム錠 アレギサール鼻炎、アレギサール OTC、アレスケープ

この添付文書は、本剤の服用前に必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう大切に保管してください。

第1類医薬品 アレルギー性鼻炎用内服薬

特徴：



使用上の注意



してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる）

1. 次の人は服用しないこと

- (1) 本剤の成分に対してアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 授乳中の方は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けること。
- (4) 15才未満の小児。

2. 本剤を服用している間は、次の医薬品を服用しないこと

他のアレルギー用薬（鼻炎用内服薬、皮膚疾患用薬を含む）

3. 服用時は飲酒しないこと



相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談すること

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 高齢者。
- (3) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (4) アレルギーによる症状か、他の原因による症状かはっきりしない人。
- (5) 抗ヒスタミン薬を含有する内服薬（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬）を服用している人。
- (6) 次の診断を受けた人。 気管支ぜんそく

2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談すること

服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮膚	発疹、湿疹、じんましん、かゆみ
精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛、頭がボーッとする
消化器	腹痛、胃もたれ感、下痢、便秘、食欲不振、胸やけ、悪心・嘔吐、口のかわき、口内炎
肝臓	全身のだるさ、皮膚や白目が黄色くなる
泌尿器	頻尿、血尿等の膀胱炎様症状
その他	関節痛、鼻乾燥、鼻痛、むくみ、顔面のほてり、貧血

3. 2週間を超えて服用する場合は医師又は薬剤師に相談すること

効能

花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和:くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

用法・用量

成人(15才以上) 1回1錠を1日2回、朝食後及び夕食後に服用する。

年齢	1回量	服用回数
成人(15才以上)	1錠	1日2回
15才未満	服用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 花粉によるアレルギー症状に対して服用する場合は、花粉飛散開始の1~2週間前を目安に服用を開始することが望ましい。
- (2) 本剤は効果があらわれるまでに1~2週間必要とすることがある。
- (3) 錠剤の取り出し方
図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、1錠取り出すこと。(誤ってそのまま服用すると、粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる。)

成分(1日量:2錠中)

ペミロラストカリウム 10mg

添加物:乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管すること。
- (2) 小児の手の届かない所に保管すること。
- (3) 他の容器に入れ替えないこと。(誤用の原因になったり品質が変わる。)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は服用しないこと。

製造販売元

社章

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

本品のお問合せは、お買い求めのお店、又は下記にお願いいたします。

田辺三菱製薬株式会社「くすり相談センター」



TEL: 0120-54-7080 受付時間: 弊社営業日の9:00~17:30

ホームページ www.mt-pharma.co.jp

副作用被害救済制度の問合せ先

(独) 医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品※
日本薬局方 生物学的製剤基準

承認番号	21400AMZ00002
薬価収載	適用外
販売開始	2003年9月

インフルエンザHAワクチン

インフルエンザHAワクチン「S北研」

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱上の注意】参照）

有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

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

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

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしよ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分 (製造株)	A型株 ○○○ ○○○	各株のHA含有量(相当値) は、1株当たり 15μg以上
	B型株 ○○○	
安定剤	ホルマリン	0.05μL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	1.255mg
	リン酸二水素カリウム	0.204mg
	塩化ナトリウム	4.15mg
分散剤	ポリソルベート80	0.05μL以下

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH: 6.8~8.0、浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

1歳以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(シクロスポリン製剤等)等との関係
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

1歳以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、

注射部位熱感 2 例 (8.3%)、発熱 3 例 (12.5%)、3 歳以上 13 歳未満で注射部位疼痛 16 例 (44.4%)、注射部位腫脹 13 例 (36.1%)、注射部位紅斑 10 例 (27.8%)、注射部位熱感 7 例 (19.4%)、注射部位硬結 7 例 (19.4%)、注射部位痒痒感 5 例 (13.9%)、発熱 5 例 (13.9%)、倦怠感 3 例 (8.3%)、頭痛 3 例 (8.3%)、鼻漏 3 例 (8.3%) であった。²⁾

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明)：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) けいれん(頻度不明)：けいれん(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 喘息発作(頻度不明)：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 8) 血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)：血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎(頻度不明)：脳炎・脳症、脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	痒痒感
消化器	—	下痢
呼吸器	—	鼻漏
皮膚	—	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、痒痒感	—
消化器	—	嘔吐
精神神経系	頭痛	—
呼吸器	鼻漏	—
皮膚	—	痒痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種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予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。^{3) 4)}

*7. 小児等への接種

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

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1))0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった。⁵⁾

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種 21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種 21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は