

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
第二次
第 議

〔審議事項〕

- 議題1 医薬品ゴナックス皮下注用80mg及び同皮下注用120mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品サレドカプセル50及び同カプセル100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品ナゾネックス点鼻液50 μ g 56噴霧用及び同点鼻液50 μ g 112噴霧用の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品フィニバックス点滴静注用0.25g、同点滴静注用0.5g、及び同キット点滴静注用0.25gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品コルベット錠25 mg及びケアラム錠25 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品エジュラント錠25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 インターフェロン ガンマ-1a（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題8 医薬品イモバックスポリオ皮下注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題9 生物学的製剤基準の一部改正について

〔報告事項〕

- 議題1 医薬品タイロゲン筋注用0.9 mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ビクシリン注射用0.25g、同注射用0.5g、同注射用1g、及び同注射用2gの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について

〔その他〕

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

平成24年4月19日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	ゴナックス皮下注用80mg 同 皮下注用120mg	アステラス製薬㈱	製 販 製 販	承 認 承 認	デガレリクス酢酸塩	前立腺癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品		8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	サレドカプセル50 同 カプセル100	藤本製薬㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	サリドマイド	らい性結節性紅斑の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:毒薬 製剤:毒薬
審議	ナゾネックス点鼻液50 μ g 56噴霧用 同 点鼻液50 μ g 112噴霧用	MSD㈱	製 販 製 販	一 変 一 変	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物	アレルギー性鼻炎を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品		残余 (平成28年7月15日まで)	原体:劇薬 製剤:非該当
審議	フィニバックス点滴静注用0.25g 同 点滴静注用0.5g 同 キット点滴静注用0.25g	塩野義製薬㈱	製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	ドリペネム水和物	化膿性髄膜炎の効能・効果を追加とし、小児用量を追加する新効能・新用量医薬品		4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	①コルベット錠25 mg ②ケアラム錠25 mg	①富山化学工業㈱ ②エーザイ㈱	製 販 製 販	承 認 承 認	イグラチモド	関節リウマチを効能・効果とする新有効成分含有医薬品		8年	原体:劇薬 製剤:劇薬

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	エジェラント錠25mg	ヤンセンファーマ(株)	製 販	承 認	リルビピリン塩酸塩	HIV-1感染症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	イモバックスポリオ皮下注	サノフィパスツール(株)	製 販	承 認	不活化ポリオワクチン(ソーックワクチン)	急性灰白髄炎の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【迅速審査】	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	タイロゲン筋注用0.9 mg	佐藤製薬(株)	製 販	一 変	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助の効能・効果を追加とする新効能医薬品	【希少疾病用医薬品】	残余(平成30年10月15日まで)	原体:非該当 製剤:非該当
報告	ピクシリン注射用0.25g 同 注射用0.5g 同 注射用1g 同 注射用2g	Meiji Seikaファルマ(株)	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	アンピシリンナトリウム	適応菌種にリステリア・モノサイトゲネスを追加し、小児及び新生児用量を追加する新効能・新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	インターフェロン ガンマ-1a(遺伝子組換え)	菌状息肉症(内臓浸潤期を除く)及びSézary症候群 ※菌状息肉症(内臓浸潤期を除く)及びSézary症候群は低悪性度T細胞リンパ種に分類され、病期が進行するにつれて予後が悪くなり、平均生存期間は約10年とされている。 平成20年患者調査の結果から患者数は2,000人未満と推定される。 IFNは、海外において第一選択治療の一つとして推奨されているが、国内で承認されていたIFN製剤であるオーガンマが販売中止になったことから、現在、菌状息肉症及びSézary症候群を適応として承認されたIFN製剤は存在しない。 過去に行われた臨床試験において、菌状息肉症の奏効率は、66.7%であり、今後、日本人を対象とした治験も実施される予定であることから、本剤の開発の可能性はあると考える。	塩野義製薬株式会社

生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

1 制度の概要

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

2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「急性灰白髄炎の予防」を効能・効果とする「不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)(品目名:イモバックスポリオ皮下注)」の承認の可否等について審議することとなり、併せて当該ワクチンの品質確保の観点から、当該ワクチンに係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部に「不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)」の条を追加する。

平成24年4月19日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	ヒュミラ皮下 注40mg シリ ンジ0.8mL	アボット ジャ パン株式会社	アダリムマブ (遺伝子組換 え)	既存治療で効果 不十分な尋常性 乾癬、関節症性乾 癬	通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え)として初回に 80mgを皮下注射し、以後2週 に1回、40mgを皮下注射する。 なお、効果不十分な場合には 1回80mgまで増量できる。	製造販売後、一定数の症例に 係るデータが蓄積されるまで の間は、全症例を対象に使用 成績調査を実施することによ り、本剤の安全性及び有効性 に関するデータを早期に収集 し、本剤の適正使用に必要な 措置を講じること。	平成22年1月20日
	レミケード点 滴静注用100	田辺三菱製薬 株式会社	インフリキシマ ブ(遺伝子組 換え)	既存治療で効果 不十分な尋常性 乾癬、関節症性乾 癬、膿疱性乾癬、 乾癬性紅皮症	通常、体重1kg当たり5mgを1 回の投与量とし点滴静注す る。初回投与後、2週、6週に 投与し、以後8週間の間隔で 投与を行うこと。	製造販売後、一定数の症例に 係るデータが蓄積されるまで の間は、全症例を対象に使用 成績調査を実施することによ り、本剤の安全性及び有効性 に関するデータを早期に収集 し、本剤の適正使用に必要な 措置を講じること。	平成22年1月20日

平成24年4月19日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	動注用アイエーコール100mg	日本化薬(株)	シスプラチン	肝細胞癌	4年	平成16年1月29日
	動注用アイエーコール50mg					平成17年3月14日
2	スオード錠100	Meiji Seikaファルマ(株)	プルリフロキサシン	<適応菌種> 本剤の活性本体(ulifloxacin)に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属(チフス菌、パラチフス菌を除く)、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属 <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、コレラ、子宮内感染、子宮付属器炎、麦粒腫、中耳炎、副鼻腔炎	8年	平成14年10月8日

平成24年4月19日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

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

記

①ザイボックス錠ほか（一般名：リネゾリド）

予定される適応：小児用法・用量の追加

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販売名	ピクシリン注射用 0.25g、同注射用 0.5g、同注射用 1g、同注射用 2g
2	一般名	アンピシリンナトリウム
3	申請者名	Meiji Seika ファルマ株式会社
4	成分・含量	ピクシリン注射用 0.25g、同注射用 0.5g、同注射用 1g、同注射用 2g (1 パイアル中 アンピシリンナトリウム 250mg (力価)、500mg (力価)、1g (力価)、2g (力価) 含有)
5	用法・用量	(1)成人 [筋肉内注射の場合] アンピシリンとして、通常、成人には1回 250～1000mg (力価) を1日 2～4回筋肉内注射する。 敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 [静脈内注射の場合] アンピシリンとして、通常、成人には1日量 1～2g (力価) を1～2回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常、成人には1日量 1～4g (力価) を1～2回に分けて輸液 100～500mL に溶解し1～2時間かけて静脈内に点滴注射する。 敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (2)小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日 100～200mg (力価) /kg を3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日 400mg (力価) /kg までとする。 (3)新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日 50～200mg (力価) /kg を2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。 (下線部は今回追加・変更)
		<適応菌種> アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤はペニシリン系抗生物質製剤であり、今回、小児用法・用量の追加、適応菌種としてリステリア・モノサイトゲネスの追加について申請した。

2012年4月作成

日本標準商品分類番号

876131

貯法	室温保存
使用期限	バイアル及び外箱に最終年月表示

ペニシリン系抗生物質製剤

処方せん医薬品^{※1)}

日本薬局方 注射用アンピシリンナトリウム
ビクシリン®注射用 0.25g
 VIGCILLIN®0.25g FOR INJECTION
ビクシリン®注射用 0.5g
 VIGCILLIN®0.5g FOR INJECTION
ビクシリン®注射用 1g
 VIGCILLIN®1g FOR INJECTION
ビクシリン®注射用 2g
 VIGCILLIN®2g FOR INJECTION

承認番号	0.25g:22100AMX01626000
	0.5g:22100AMX01627000
	1g:22100AMX01628000
	2g:22100AMX01629000
薬価収載	2009年9月
販売開始	2009年10月
効能追加	

注1) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
 (2) 伝染性単核症のある患者〔発疹の発現頻度を高めることがある。〕

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)

本剤の成分又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**(1) 組成**

ビクシリン注射用 0.25g、ビクシリン注射用 0.5g、ビクシリン注射用 1g、又はビクシリン注射用 2g は、1 バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	ビクシリン注射用 0.25g	ビクシリン注射用 0.5g	ビクシリン注射用 1g	ビクシリン注射用 2g
アンピシリンナトリウム	250mg (力価)	500mg (力価)	1g (力価)	2g (力価)

(2) 製剤の性状

形状	色
結晶性の粉末	白色～淡黄白色

pH

8.0～10.0	1.0g (力価) / 10mL (水)
----------	----------------------

浸透圧比

約 2～3	250mg (力価) / 2mL (日局注射用水)
	500mg (力価) / 2mL (日局注射用水)
	1g (力価) / 4mL (日局注射用水)
約 4～5	2g (力価) / 8mL (日局注射用水)

(浸透圧比：日局生理食塩液対比)

【効能・効果】**<適応菌種>**

アンピシリンに感性的なブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症

【用法・用量】**(1) 成人****【筋肉内注射の場合】**

アンピシリンとして、通常、成人には1回 250～1000mg (力価) を1日 2～4回筋肉内注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【静脈内注射の場合】

アンピシリンとして、通常、成人には1日量 1～2g (力価) を1～2回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常、成人には1日量 1～4g (力価) を1～2回に分けて輸液 100～500mL に溶解し 1～2時間かけて静脈内に点滴注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 小児

アンピシリンとして、通常、小児には1日 100～200mg (力価)/kg を3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日 400mg (力価)/kg までとする。

(3) 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には1日 50～200mg (力価)/kg を2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 高度の腎障害のある患者には、投与間隔をあけて使用すること。（「慎重投与」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) セフェム系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続することがある。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕

(2) 重要な基本的注意

本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(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
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

(4) 副作用

副作用は総症例 5,268 症例中 149 例 (2.83%) に認められ、その種類は皮膚障害 86 例 (1.63%)、肝臓・胆管系障害 35 例 (0.66%)、消化管障害 25 例 (0.47%) であった。（承認時から昭和 58 年 3 月までの集計）

1) 重大な副作用

- ①ショック（0.1%未満）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴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。
- ②中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）¹⁾、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）^{2), 3)}（0.1%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③無顆粒球症、溶血性貧血（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

④急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑤偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注2)}	発熱、発疹、蕁麻疹等	—	—
血液 ^{注2)}	—	—	好酸球増多、顆粒球減少、血小板減少、貧血
肝臓	—	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP 上昇
消化器	—	下痢、悪心、食欲不振等	—
中枢神経	痙攣等の神経症状（腎不全の患者に大量投与時）	—	—
菌交代症	—	—	口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症	—	—	ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）

注2) 異常が認められた場合又は症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(5) 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 1) 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発現しやすい。
- 2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔大量 (3,000mg/kg/day) 投与でラットに催奇形性が報告されている。〕
- 2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

(7) 小児等への投与

早産の新生児に投与する場合は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。〔早産の新生児において血中濃度の半減期が延長するとの報告⁴⁾がある。〕

(8) 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、クリニテスト、ベネディクト試薬、あるいはフェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

(9) 適用上の注意

1) 投与時

静脈内投与により、血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

①調製法

日局注射用水を用い、250mg (力価) 及び500mg (力価) は1.5~2mL、1g (力価) は3~4mL に溶解する。

②経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。

なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与に切り替えること。

③同一部位への反復注射は行わないこと。

④神経走行部位を避けるよう注意すること。

⑤注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

⑥注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(10) その他の注意

アンピシリンとアロプリノールとの併用により、発疹の発現が増加するとの報告がある。

【薬物動態】

(1) 血中濃度

1) 筋注⁵⁾

健康成人(n=3)に本剤500mgを筋肉内注射した時の血中濃度は図1、表1に示すとおりであった。

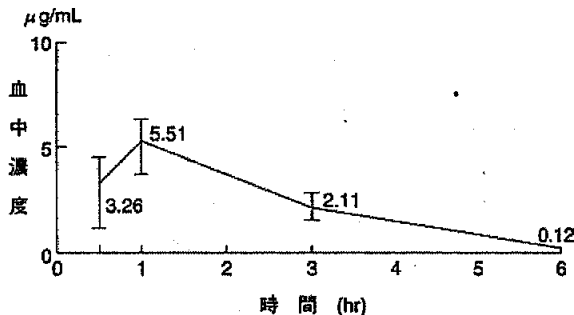


図1 500mg 筋肉内注射時の血中濃度 (健康成人)

表1 薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
5.51	1.0	1.0

$T_{1/2}$ は文献から算出

2) 静注⁵⁾

健康成人(n=3)に本剤500mgを静脈内注射した時の血中濃度は図2に示すとおりであり、投与30分後の平均血中濃度は19.36μg/mL、以後漸減し6時間後で0.03μg/mLを示し $T_{1/2}$ は0.7hr(文献から算出)であった。

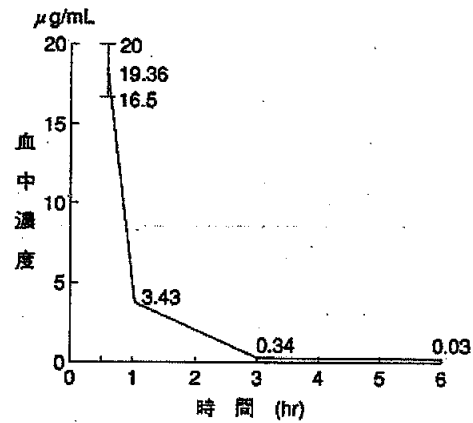


図2 500mg 静注時の血中濃度 (健康成人)

3) 点滴静注⁶⁾

健康成人(n=3)に本剤3gを5%ブドウ糖100mLに溶解し、1時間かけて点滴静注した時の血中濃度は図3、表2に示すとおりであった。

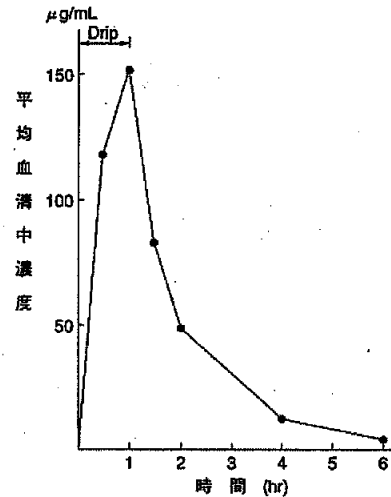


図3 3g 点滴静注時の血中濃度

表2 薬物動態パラメータ

C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
150	点滴終了時	0.98

(2) 排泄^{5, 6)}

健康成人に本剤500mgを筋注、静注した時、及び3gを点滴静注(各々n=3)した時の投与後6時間までの尿中排泄率は表3のとおりであった。

表3 尿中排泄率

投与法	排泄率 (%)
筋注 (500mg)	85.6
静注 (500mg)	60.7
点滴静注 (3g)	70.3

【薬効薬理】

in vitro 抗菌作用²⁾

アンピシリンはベンジルペニシリン感性黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、エンテロコッカス・フェカリスなどのグラム陽性菌及び赤痢菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌などのグラム陰性菌に強い抗菌作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

性 状：アンピシリンナトリウムは白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

一般名：アンピシリンナトリウム Ampicillin Sodium

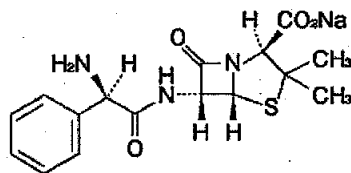
略 号：ABPC

化学名：Monosodium(2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl-amino]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate

分子式：C₁₆H₁₈N₃NaO₄S

分子量：371.39

構造式：



分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH 2.0	pH 4.0	pH 6.0
-2.5	-2.5	-2.8

【取扱い上の注意】

本剤溶解後はすみやかに使用すること。

【包装】

ピクシリン注射用 0.25g

1 バイアル中 250mg (力価) 含有 10 バイアル

ピクシリン注射用 0.5g

1 バイアル中 500mg (力価) 含有 10 バイアル

ピクシリン注射用 1g

1 バイアル中 1g (力価) 含有 10 バイアル

ピクシリン注射用 2g

1 バイアル中 2g (力価) 含有 10 バイアル

【主要文献】

- 1) 立田京子ほか：臨床皮膚科，35(4)：339，1981
- 2) Howell, G.C., et al. : J. Pediatr. Surg., 22 : 994, 1987
- 3) Frank, S., et al. : Clin. Pediatr., 23 : 412, 1984
- 4) Sutton, A.M., et al. : Rev. Infect. Dis., 8(S5) : 518, 1986
- 5) 佐藤肇ほか：Jpn. J. Antibiot., 25(2) : 91, 1972
- 6) 野口行雄ほか：臨牀と研究，56(7) : 2309, 1979
- 7) Rolinson, G.N., et al. : Br. Med. J., 22:191, 1961

【文献請求先】

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

製造販売元 (輸入)

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

(新聞発表用)

1	販売名	タイロゲン筋注用 0.9mg
2	一般名	ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
3	申請者名	佐藤製薬株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中、ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) を 1.1mg 含有
5	用法・用量	本品 1 バイアルに日局注射用水 1.2mL を加えて溶解し、その 1mL (ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) として 0.9mg) を臀部筋肉内に 24 時間間隔で 2 回投与する。
6	効能・効果	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン (Tg) 試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助。 <u>分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助。</u> (下線部は今回追加)
7	備考	「添付文書 (案)」は別紙として添付

日本標準商品分類番号

87799

承認番号

22000AMX02370

薬価収載

2008年12月

販売開始

2009年1月

生物由来製品
処方せん医薬品[※]

遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤

タイロゲン筋注用 0.9mg

THYROGEN[®]ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）
筋注用凍結乾燥製剤

貯法	2～8℃、遮光保存
使用期限	外箱に記載

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は甲状腺刺激ホルモン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアルを日局注射用水 1.2mL で溶解した時の 1.0mL 中

成分		分量
有効成分	ヒトチロトロピン アルファ （遺伝子組換え） ^{※1）}	0.9mg
添加物	D-マンニトール	29mg
	塩化ナトリウム	1.9mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	1.1mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	3.0mg

注1）チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生。
本剤は製造工程でドナーウシ血清を使用している。
また、セルバンク調製時にドナーウシ血清、ドナー仔ウシ血清及びウシ胎児血清を使用している。

2. 性状

本剤は白色～類白色の凍結乾燥粉末又は塊である。
本剤1 バイアルをとり、日局注射用水 1.2mL を加えて溶かすとき、無色澄明な液で異物を認めない。

【効能・効果】

分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン（Tg）試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助。
分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者以外の患者には有効性及び安全性は確立していないのでそれらの患者には投与しないこと。

【用法・用量】

本品1 バイアルに日局注射用水 1.2mL を加えて溶解し、その1mL（ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として0.9mg）を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

放射性ヨウ素の投与は、本剤最終投与24時間後とする。スキヤニングは、放射性ヨウ素投与48時間～72時間後に行う。ただし術後アブレーションの際のスキヤニングは、放射線量の減衰を考慮して適切な時期に行うこと。Tg試験を実施する時の血清検体の採取は、本剤最終投与72時間後とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 転移癌のある甲状腺癌患者
[腫瘍の増大による局所的な浮腫や出血の可能性がある。
(局所的な腫瘍の拡大が患者の生死に関わる場合には、本剤の投与に先立ち、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与することを推奨する。)]
- (2) 心疾患を有する又は既往歴のある患者、多量の残存甲状腺組織がある患者
[血清中の甲状腺ホルモン濃度が上昇することがある。また、ごく稀に甲状腺機能亢進症や心房細動を発現するとの報告がある。]
- (3) ウシ甲状腺刺激ホルモンの投与を受けたことのある患者
過敏症状発現の可能性を上昇させるおそれがある。
- (4) 腎機能障害患者
[放射性ヨウ素の服用量は、核医学医師によって注意深く使用すること。透析を必要とする末期腎不全患者では、本剤の排泄が遅くなり、高い血中濃度の延長をもたらす。]
- (5) 肝機能が低下している患者
[投与経験が少なく安全性が確立していない。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、甲状腺癌患者の管理に精通した医師の監督下で使用すること。
- (2) 本剤投与後の Tg 濃度は、一般に、甲状腺ホルモン投与中止後の Tg 濃度よりも低く、両処置間での Tg 濃度は必ずしも相関しない。
- (3) 本剤はたん白質製剤であるため、重篤な過敏症状が発現する可能性は否定できないので、観察を十分に行い、過敏症状等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤の投与後に、残存甲状腺組織または転移癌の増大が起ることがあり、これにより、腫瘍部位によっては、急性症状を示すことがある。例えば、中枢神経系転移癌患者で、片麻痺、不全片麻痺又は視力喪失が生じた。本剤投与後に、転移部位での喉頭浮腫痛や気管切開を要する呼吸困難も認められている。局所的な腫瘍の拡大が患者の生死に関わる場合には、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与することを推奨する。

3. 副作用

○診断補助

国内臨床試験での承認時までの調査における10例中7例（70.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。副作用としては、白血球減少3件3例（30%）、眼瞼浮腫1件1例（10%）、悪心1件1例（10%）、嘔吐1件1例（10%）、食欲減退1件1例（10%）、呼吸困難1件1例（10%）、白血球増加1件1例（10%）、尿中ブドウ糖陽性1件1例（10%）、血中乳酸脱水素酵素増加1件1例（10%）が認められた。
海外臨床試験4試験において419例中96例（22.9%）に副作用が認められた。主な症状として、悪心50件46例（11.0%）、頭痛39件28例（6.7%）、無力症14件13例（3.1%）、めまい10件9

例 (2.1%) 等が認められた。

○アブレーション補助

海外臨床試験 2 試験において 62 例中 18 例 (29.0%) に副作用が認められた。主な症状として、悪心 9 件 7 例 (11.3%)、疲労 6 件 5 例 (8.1%)、味覚消失 4 件 3 例 (4.8%)、骨痛 3 件 3 例 (4.8%) 等が認められた。

その他の副作用

	10% 以上 [*]	1~10% [*]	1%未満 [*]	頻度不明 ^{**}
消化器	悪心	嘔吐	食欲不振、消化不良、腹痛、下痢、口渇	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、異常感覚	錯感覚、情動不安定	
血液			白血球減少	
血管系			血管拡張	
循環器			高血圧	
筋・骨格系			骨痛、頸痛	
呼吸器			呼吸困難	発声障害
泌尿器				頻尿
皮膚			発疹 ^{***} 、蕁麻疹、脱毛症、発汗、紅斑性丘疹	
眼			眼球炎	
その他		無力症、疲労、悪寒	インフルエンザ様症状 ^{****} 、味覚消失、疼痛、発熱、投与部位反応、味覚異常、浮腫、高コレステロール血症	倦怠感、異常感、胸部不快感

*：発現頻度は国内及び海外臨床試験の結果を合算し算出した。

**：国内の自発報告等で報告されたものを頻度不明とした。

***：本剤投与時の過敏症については、臨床試験、市販後調査、進行性疾患の患者に対する一般臨床試験において、蕁麻疹、発疹、そう痒症、潮紅、呼吸器徴候および症状が報告されている。

****：本剤の投与は、発熱 (38℃以上)、悪寒、戦慄、筋肉痛、関節痛、疲労、無力症、倦怠感、頭痛 (限局性ではない) を伴う一過性 (48 時間以内) のインフルエンザ様症状 (FLS とも呼ばれる) の原因となることがある。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

動物での生殖試験は実施されておらず、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、本剤がヒトの母乳中へ移行するかは不明である。妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。

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。

7. 過量投与

海外における臨床試験 3 例および一般試験 1 例が、推奨されたものより高用量の本剤が投与された。臨床試験の 2 例は 2.7mg の筋肉内投与後に悪心が発現し、うち 1 例は、脱力、浮動性めまい及び頭痛を併発した。残りの 1 例は 3.6mg の筋肉内投与後に悪心、嘔吐及びぼてりが発現した。また、一般試験では、甲状腺摘出術が施されていない 77 歳の患者が、6 日間で本剤 0.9mg の 4 回投与

を受け、2 日後に心房細動、心代償不全及び致命的な心筋梗塞を発現した。

さらに、海外における臨床試験で 1 例が、本剤 0.3mg を単回静脈内投与され、15 分後に重度の悪心、嘔吐、発汗、低血圧及び頻脈が発現した。

過量投与及び静脈内投与された患者に対する治療法として、体液バランスの調整及び制吐薬の投与が考えられる。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路：本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。

(2) 調製方法：バイアルに日本薬局方注射用水 1.2mL を加え溶解する。異物や変色の見られたバイアルは使用しないこと。また、溶解後は速やかに使用すること。

(3) 各バイアルは 1 回限りの使用とすること。

9. その他の注意

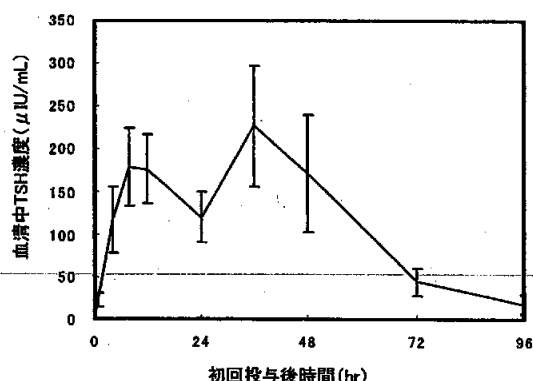
(1) 本剤誘発 Tg 試験を放射性ヨウ素シンチグラフィと併用しても、甲状腺癌を検出できない、あるいは疾患の程度を過小評価する危険性があることに注意が必要である。必要に応じて、甲状腺ホルモン投与中止後に放射性ヨウ素シンチグラフィを併用して Tg 試験を実施することを考慮すること。

(2) 抗 Tg 抗体は Tg 測定に干渉し、Tg 濃度の正しい測定を困難にする。従って、抗 Tg 抗体陽性症例においては、本剤投与後の放射性ヨウ素スキャン像が陰性もしくは低レベル期であっても、例えば、甲状腺癌の局在及び程度を確認するための甲状腺ホルモン投与中止後スキャンを追加実施する等を考慮すること。

【薬物動態】

分化型甲状腺癌により甲状腺全摘術を施行された患者 (日本人 9 例) および全摘又は準全摘術を施行された患者 (外国人 3 例) に本剤を 24 時間間隔で 2 回投与した国内¹⁾ および海外²⁾ 臨床試験における血中濃度パラメータ (平均値±標準偏差) を表に、国内臨床試験における血清中 TSH 濃度の推移 (平均値±標準偏差) を図に示した。

	T _{max} (時間)	C _{max} (μIU/mL)
日本人(9 例)	28.75±14.21	240.8±65.9
外国人(3 例)	28.0(3 例とも 28.0)	220.3±45.6



日本人における血清中 TSH 濃度の推移 (n=9, 平均値±標準偏差)

【臨床成績】

○診断補助

< 国内第Ⅲ相臨床試験¹⁾ >

3 施設において合計 10 例の分化型甲状腺癌 (乳頭癌、濾胞癌) により甲状腺を全摘し、その後の残存甲状腺組織、分化型甲状腺癌及び転移癌の有無を診断する予定の患者を対象とした臨床試験では、放射性ヨウ素シンチグラフィの評価において、本剤投与法と甲状腺ホルモン投与中止法を比較すると、「同等」以上が 70% となった。また、甲状腺ホルモン中止法における陽性患者に対す

る本剤投与法での Tg 試験単独及び放射性ヨウ素シンチグラフィとの併用に関して、それぞれの感度は 100% (3/3 例) 及び 90% (9/10 例) となった。

放射性ヨウ素シンチグラフィの優劣評価 (10 例)	
優れている (本剤投与>甲状腺ホルモン投与中止法)	0 例(0%)
同等 (本剤投与=甲状腺ホルモン投与中止法)	7 例(70%)
劣っている (本剤投与<甲状腺ホルモン投与中止法)	3 例(30%)
同等以上 (本剤投与≧甲状腺ホルモン投与中止法)	7 例(70%)

<海外第Ⅲ相臨床試験>

分化型甲状腺癌 (乳頭癌、濾胞癌) で甲状腺全摘、準全摘術を施行された患者 (113 例) を対象とした臨床試験では、放射性ヨウ素シンチグラフィの評価において、本剤投与法と甲状腺ホルモン投与中止法と比較すると、「同等」以上が 92.0% となった。また、甲状腺ホルモン中止法における陽性患者に対する本剤投与法での Tg 試験単独及び放射性ヨウ素シンチグラフィとの併用に関して、それぞれの感度は 72% (41/57 例) 及び 88% (50/57 例) となった。

○アブレーション補助

<海外第Ⅲ相臨床試験>

甲状腺全摘又は準全摘術を施行された低危険度の分化型甲状腺癌患者 (63 例) を対象とし、術後の残存甲状腺組織のアブレーションに、本剤を用いた群と甲状腺ホルモン中止法を用いた群を比較評価した。アブレーション後の「甲状腺床への放射性ヨウ素の目視的取込みなし又は取込みが 0.1% 未満」を奏功基準とした奏功率は、解析対象症例 60 例において、両群とも 100% を示した。また、「甲状腺床への放射性ヨウ素の目視的取込みなし」を奏功基準とした場合、解析対象症例 60 例において本剤投与法の 75% (24/32 例)、甲状腺ホルモン中止法の 86% (24/28 例) の患者がアブレーションは奏功したと評価された。

群	平均年齢 (歳)	性別 (女性: 男性)	癌タイプ (乳頭: 濾胞)	アブレーション奏功基準 (8 ヶ月後測定)	
				0.1% 未満の取込み	目視的取込みなし
本剤投与法	44	26:7	30:3	32/32(100%)	24/32(75%)
甲状腺ホルモン中止法	43	24:6	29:1	28/28(100%)	24/28(86%)

本試験参加患者 (63 例) のうち追跡調査可能な 48 例を対象に、本剤を用いた群/全身シンチグラフィを用いたフォローアップ試験を 3.4~4.4 年後に実施した。その結果、解析対象 43 例において両群とも 100% の奏功率が示された。

甲状腺床への取込み	本剤投与法 (n=25)	甲状腺ホルモン中止法 (n=18)
目視的取込みなし及び 0.1% 未満の取込み	25 例 (100%)	18 例 (100%)

【薬効薬理】

本剤は、甲状腺由来細胞へのヨウ素摂取促進作用や甲状腺ホルモン及び Tg 産生促進作用を示す、ヒト型甲状腺刺激ホルモンの遺伝子組み換え製剤である。

1. ウシ甲状腺膜を用いた cAMP 産生作用

ウシ甲状腺のミクロソーム成分を用いた *in vitro* 試験において、本剤による用量依存的な cAMP の産生作用が認められた。

2. 甲状腺刺激作用

マウスに甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン (T₃) をあらかじめ経口又は皮下投与して甲状腺機能を低下させた後、ヒトチロトロピン アルファを腹腔内に投与すると、血漿中トリヨードチロニン (T₄) が用量依存的に増加した。

また、カニクイザルにヒトチロトロピン アルファを筋肉内投与すると、用量依存的に血漿中 T₃ 及び T₄ の増加が認められた。

3. 放射性ヨウ素摂取促進作用

アカゲザルにヒトチロトロピン アルファの筋肉内投与を行い、続いて放射性ヨウ素 (¹²⁵I) を静脈内投与したところ、頸部への ¹²⁵I 摂取率増加が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)
Thyrotropin human alfa (genetical recombination)

化学名: ヒト下垂体細胞に由来するヒト TSH-cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 210 個のアミノ酸残基 (C₁₀₃₉H₁₆₀₂N₂₇₄O₃₀₇S₁₇; 分子量: 23,708) からなる糖たん白質 (分子量: 約 40,000)

【取扱い上の注意】

本剤は溶解後、速やかに使用すること。なお、やむを得ず溶解後に保存する場合は、2~8℃で保存し、24 時間以内に使用すること。

【承認条件】

本剤は希少疾病用医薬品であり国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

放射性ヨウ素シンチグラフィの優劣評価 (113 例)	
優れている (本剤投与>甲状腺ホルモン投与中止法)	3 例(2.7%)
同等 (本剤投与=甲状腺ホルモン投与中止法)	101 例(89.4%)
劣っている (本剤投与<甲状腺ホルモン投与中止法)	9 例(8.0%)
同等以上 (本剤投与≧甲状腺ホルモン投与中止法)	104 例(92.0%)

【包装】

タイロゲン筋注用 0.9mg : 2 パイアル

【主要文献】

- 1) 小西淳二ほか, 核医学, 2010;47(4):479-496
- 2) Meier CA, Braverman LE, et al., J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78(1):188-196.
- 3) Haugen BR, Pacini F, et al., J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(1):3877-3885.
- 4) F. Pacini, P.W. Ladenson, J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(3): 926-932
- 5) R. Elisei, M. Schlumberger, J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(11):4171-4179

【文献請求先】

主要文献 (社内資料含む) は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部
〒107-0051 東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号
TEL 03-5412-7817
FAX 03-3796-6560

(輸入品)

製造販売元 佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号

製造元 ジェンザイム社 (米国)
genzyme