

合成ペニシリン製剤
処方せん医薬品^{注1)}

日本薬局方 アモキシシリンカプセル

アモリン[®]カプセル125
アモリン[®]カプセル250

「タケダ」

AMOLIN[®] CAPSULES 125 & 250

貯法: 室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。
(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

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

	承認番号	薬価収載	販売開始
125	(51EM) 395	1976年9月	1976年10月
250	(51EM) 396	1976年9月	1976年10月

効能追加	
再評価結果	2004年9月
再審査結果	2008年3月

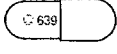
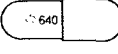
【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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
[紅斑性丘疹の発現頻度が高いとの報告がある。]

【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】

本剤は日本薬局方アモキシシリンカプセルである。

	アモリンカプセル 125	アモリンカプセル 250
1 カプセル中の有効成分	アモキシシリン水和物 125 mg (力価)	アモキシシリン水和物 250 mg (力価)
色調・剤形	頭部及び胴部とも白色の硬カプセル剤	
識別コード	⊕ 639	⊕ 640
形状・号数	 3号	 2号
長径 (mm)	15.8	18.8
短径 (mm)	5.8	6.3

添加物: ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

【効能・効果】

〈適応菌種〉

本剤に感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネマ

〈適応症〉

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、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭炎・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)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

成人: アモキシシリン水和物として、通常 1 回 250 mg (力価) を 1 日 3~4 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児: アモキシシリン水和物として、通常 1 日 20~40 mg (力価) /kg を 3~4 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量として最大 90mg (力価) /kg を超えないこと。

【ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎】

○アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価)、クラリスロマイシンとして 1 回 200 mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400 mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

○アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価)、メトロニダゾールとして 1 回 250 mg 及びプロトンポンプインヒビターの 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 高度の腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。
- (2) 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少限の期間の投与にとどめること。
- (3) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして 1 回 30 mg、オメプラゾールとして 1 回 20 mg、ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg 又はエソメプラゾールとして 1 回 20 mg のいずれか 1 剤を選択する。

【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) 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 [高い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

- (1) ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- (2) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 副作用

ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症: 製造販売後の副作用の頻度調査(1978年8月時点)では 525 例中 23 例(4.4%)

注 1) 処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症：アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾールの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例（50.5%）に、製造販売後の調査で3,491例中318例（9.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（再審査終了時点）。

また、アモキシシリン水和物、メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビターの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。

なお、外国で行われた試験（ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与）では680例中239例（35.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎：アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン又はメトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビターの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(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%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、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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）（いずれも0.1%未満）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛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。
- 3) 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。
- 4) 顆粒球減少（0.1%未満）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど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。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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満
1) 過敏症 ^{注2)}	発熱、発疹、蕁麻疹	
2) 血液		好酸球増多、貧血
3) 肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇
4) 消化器	下痢、悪心、食欲不振	
5) 菌交代症 ^{注3)}		口内炎、大腸炎（カンジダ、非感受性のクレブシエラ等による）
6) 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) 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。

注3) このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の場合

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便（13.7%）、下痢（9.1%）	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
2) 肝臓 ^{注4)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血液 ^{注4)}		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^{注5)}		発疹	痒疹
5) 精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセライド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾールの3剤投与の試験成績に基づく。

注4) 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。

注5) このような場合には投与を中止すること。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用（頻度1%以上）は次のとおりである。

	5%以上	1～5%未満
1) 消化器	下痢（13.2%）、味覚異常（8.7%）	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2) 肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇
3) 過敏症		発疹
4) 精神神経系		頭痛、めまい

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン又はメトロニダゾール及びランソプラゾールの3剤投与の試験成績に基づく。

4. 高齢者への投与

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現れやすい。
- (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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン水和物（500 mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160 mg/kg/日）及びランソプラゾール（50 mg/kg/日）を併用投与すると、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕

6. 適用上の注意

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

7. その他の注意

- (1) ラットにアモキシシリン水和物（2,000 mg/kg/日）、ランソプラゾール（15 mg/kg/日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びマウスにアモキシシリン水和物（500 mg/kg/

日)、ランソプラゾール (100 mg/kg/日)、クラリスロマイシン (25 mg/kg/日) を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

- (2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、 ^{13}C -尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用時の薬物動態

健康成人 (6例) にアモキシシリン水和物として1回1,000 mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回400 mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回30 mgの3剤を同時に経口投与した場合^(注6)、本剤の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

絶食下	
T_{max}	1.7±0.5h
C_{max}	10.05±1.62 $\mu\text{g/mL}$
$T_{1/2}$	0.99±0.24h
AUC	29.04±7.15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人 (7例) に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時、薬物動態に変化は認められていない。
注6) ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する承認用法・用量と異なる。([用法・用量]の項参照)

【臨床成績】

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験 (アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾールの3剤投与) における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率 (7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
アモキシシリン水和物 750 mg (力価) クラリスロマイシン 200 mg (力価) ランソプラゾール 30 mg	2回/日	87.5% (84/96例)
アモキシシリン水和物 750 mg (力価) クラリスロマイシン 400 mg (力価) ランソプラゾール 30 mg	2回/日	89.2% (83/93例)

・十二指腸潰瘍における除菌率 (7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
アモキシシリン水和物 750 mg (力価) クラリスロマイシン 200 mg (力価) ランソプラゾール 30 mg	2回/日	91.1% (82/90例)
アモキシシリン水和物 750 mg (力価) クラリスロマイシン 400 mg (力価) ランソプラゾール 30 mg	2回/日	83.7% (82/98例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^(注7)においても、同程度の成績が認められている。

注7) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。([用法・用量]の項参照)

米国：アモキシシリン水和物として1回1,000 mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回500 mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回30 mgの3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国：アモキシシリン水和物として1回1,000 mg (力価)、ク

ラリスロマイシンとして1回250 mg (力価) 及びランソプラゾールとして1回30 mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用⁽¹⁻⁴⁾

- (1) 大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等のグラム陽性菌に対し抗菌作用を示し、最小発育阻止濃度 (MIC) はアンピシリンとほぼ同等である。
- (2) 作用は殺菌的で、殺菌作用はアンピシリンより強い。
- (3) マウス実験的感染症において、経口投与によりアンピシリンよりすぐれた治療効果が認められている。
- (4) アンピシリンと同様、penicillinaseにより不活化される。
- (5) ヘリコバクター・ピロリに対する作用
 - 1) 殺菌的な抗菌作用を示す。
 - 2) アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

2. 作用機序⁽⁵⁾

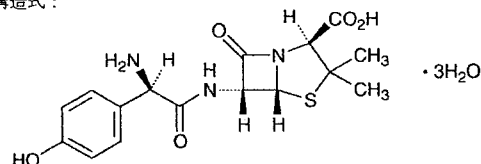
細菌の細胞壁の合成を阻害する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対するアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビターの3剤投与

- (1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる (ラット)。
- (2) プロトンポンプインヒビターの強力な胃酸分泌抑制作用により胃内 pH を上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性が高まると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：アモキシシリン水和物 (Amoxicillin Hydrate) [JAN]
略号：AMPC

化学名：(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetylamino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

分子量：419.45

融点：約195℃ (分解)

性状：アモキシシリン水和物は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくい。

【包装】

125 mg (力価)：100 カプセル (10 カプセル×10)

250 mg (力価)：100 カプセル (10 カプセル×10)

【主要文献】

- 1) Neu, H.C. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 407, 1970.
- 2) Sutherland, R. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 411, 1970.
- 3) Acred, P. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 416, 1970.
- 4) Hunter, P.A. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 4 : 285, 1973.
- 5) 上田 泰 他編：感染症学—基礎と臨床, 204, 1982. メジカルビュー社

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

合成ペニシリン製剤

処方せん医薬品^{注1)}

貯 法：室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。
(分包品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

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

アモリン[®]細粒10%

「タケダ」

10% AMOLIN[®] FINE GRANULES

アモキシシリン水和物散 (略号: AMPC)

承認番号	薬価収載	販売開始
21300AMZ00684	2001年9月	1976年10月
効能追加		
再評価結果		
再審査結果		
	2004年9月	2008年3月

【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
[紅斑性丘疹の発現頻度が高いとの報告がある。]

【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 g 中の有効成分	アモキシシリン水和物 100 mg (力価)
性 状	うすいだい色の細粒である。
識別コード	Ⓐ 6411

添加物：黄色5号、香料、ヒドロキシプロピルセルロース、シリコーン樹脂、精製白糖

【効能・効果】

〈適応菌種〉

本剤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、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ

〈適応症〉

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、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、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)、精巣上体炎(副睾丸炎)、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】

【ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症】

成人：アモキシシリン水和物として、通常1回250 mg (力価) を1日3～4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40 mg (力価) /kg を3～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大90mg (力価) /kg を超えないこと。

【ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎】

○アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg (力価)、クラリスロマイシンとして1回200 mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg (力価) 1日2回を上限とする。

○アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回750 mg (力価)、メトロニダゾールとして1回250 mg 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 高度の腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。
- (2) 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少限の期間の投与にとどめること。
- (3) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対して用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30 mg、オメプラゾールとして1回20 mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg 又はエソメプラゾールとして1回20 mg のいずれか1剤を選択する。

【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) 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 [高い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

- (1) ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- (2) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 副作用

ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症：製造販売後の副作用の頻度調査(1978年8月時点)では525例中23例(4.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症：アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾールの3剤投与については、国内で行われた承認時までの試験で430例中217例(50.5%)に、製造販売後の調査で3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。また、アモキシシリン水和物、メトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビターの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施してい

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

ない（承認時）。

なお、外国で行われた試験（ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン又はメトロニダゾールの3剤投与）では680例中239例（35.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎：アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン又はメトロニダゾール及びプロトンポンプインヒビターの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない（承認時）。以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(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%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、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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）（いずれも0.1%未満）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛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。
- 3) 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。
- 4) 顆粒球減少（0.1%未満）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど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。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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症の場合

	0.1～5%未満	0.1%未満
1) 過敏症 ^{注2)}	発熱、発疹、蕁麻疹	
2) 血液		好酸球増多、貧血
3) 肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇
4) 消化器	下痢、悪心、食欲不振	
5) 菌交代症 ^{注3)}		口内炎、大腸炎（カンジダ、非感受性のクレブシエラ等による）
6) 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) 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。

注3) このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎の場合

	5%以上	1～5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便（13.7%）、下痢（9.1%）	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
2) 肝臓 ^{注4)}		AST（GOT）、ALT	

		(GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血液 ^{注4)}		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^{注5)}		発疹	痒疹
5) 精神神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセリド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾールの3剤投与の試験成績に基づく。

注4) 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。

注5) このような場合には投与を中止すること。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用（頻度1%以上）は次のとおりである。

	5%以上	1～5%未満
1) 消化器	下痢（13.2%）、味覚異常（8.7%）	悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加
2) 肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇
3) 過敏症		発疹
4) 精神神経系		頭痛、めまい

表中の頻度表示は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン又はメトロニダゾール及びランソプラゾールの3剤投与の試験成績に基づく。

4. 高齢者への投与

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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験（ラット）において、アモキシシリン水和物（500 mg/kg/日）、クラリスロマイシン（160 mg/kg/日）及びランソプラゾール（50 mg/kg/日）を併用投与すると、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。〕

6. その他の注意

- (1) ラットにアモキシシリン水和物（2,000 mg/kg/日）、ランソプラゾール（15 mg/kg/日以上）を4週間併用経口投与した試験、及びイスにアモキシシリン水和物（500 mg/kg/日）、ランソプラゾール（100 mg/kg/日）、クラリスロマイシン（25 mg/kg/日）を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

- (2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾール併用時の薬物動態

健康成人(6例)にアモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に経口投与した場合^{注6)}、本剤の薬物動態学的パラメータは表のとおりである。

	絶食下
T_{max}	1.7±0.5h
C_{max}	10.05±1.62 μ g/mL
$T_{1/2}$	0.99±0.24h
AUC	29.04±7.15 μ g·h/mL

6例の平均値±標準偏差

なお、3剤投与時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人(7例)に3剤を同様の用量で同時に1日2回7日間反復経口投与した時、薬物動態に変化は認められていない。

注6) ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する承認用法・用量と異なる。〔用法・用量〕の項参照)

【臨床成績】

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びランソプラゾールの3剤投与)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性。

・胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	87.5% (84/96例)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	89.2% (83/93例)

・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 200mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	91.1% (82/90例)
アモキシシリン水和物 750mg(力価) クラリスロマイシン 400mg(力価) ランソプラゾール 30mg	2回/日	83.7% (82/98例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^{注7)}においても、同程度の成績が認められている。

注7) 各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。〔用法・用量〕の項参照)

米国: アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国: アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)、クラリスロマイシンとして1回250mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用¹⁻⁴⁾

- (1) 大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等のグラム陽性菌に対し抗菌作用を示し、最小発育阻止濃度(MIC)はアンピシリンとほぼ同等である。
- (2) 作用は殺菌的で、殺菌作用はアンピシリンより強い。
- (3) マウス実験的感染症において、経口投与によりアンピシリンよりすぐれた治療効果が認められている。
- (4) アンピシリンと同様、penicillinaseにより不活化される。

(5) ヘリコバクター・ピロリに対する作用

- 1) 殺菌的な抗菌作用を示す。
- 2) アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。

2. 作用機序⁵⁾

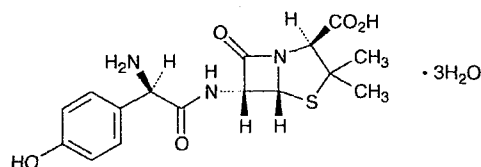
細菌の細胞壁の合成を阻害する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対するアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビターの3剤投与

- (1) アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンとともにランソプラゾールとの併用により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。
- (2) プロトンポンプインヒビターの強力な胃酸分泌抑制作用により胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性が高まると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: アモキシシリン水和物 (Amoxicillin Hydrate) [JAN]

略号: AMPC

化学名: (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

分子式: $C_{16}H_{19}N_3O_6S \cdot 3H_2O$

分子量: 419.45

融点: 約195℃(分解)

性状: アモキシシリン水和物は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

【包装】

100g、120g(1g 分包, 4包×30)

【主要文献】

- 1) Neu, H. C. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 407, 1970.
- 2) Sutherland, R. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 411, 1970.
- 3) Acred, P. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 416, 1970.
- 4) Hunter, P. A. et al. : Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 4 : 285, 1973.
- 5) 上田 泰他編: 感染症学—基礎と臨床, 204, 1982. メジカルビュー社

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売(輸入)元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

マクロライド系抗生物質製剤
日本薬局方 クラリスロマイシン錠

処方せん医薬品[※]

クラリス錠200

Clarith[®] tab. 200

クラリスロマイシン製剤

承認番号	3AM-251
薬価収載	1991年5月
販売開始	1991年6月
* 再審査結果	2011年3月
** 効能追加	201X年X月
再評価結果	2004年9月

* 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2. ピモジド、エルゴタミン含有製剤、タダラフィル〔アドシルカ〕を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
3. 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

【組成・性状】

販売名	クラリス錠200
成分・含量	1錠中 日局 クラリスロマイシン 200mg(力価)
添加物	カルボキシメチルスチナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール(部分ケン化物)、ヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸

販売名	剤形	外形・サイズ等		
		上面	下面	側面
クラリス錠200	白色フィルムコーティング錠			
		直径(mm)	厚み(mm)	重量(mg)
		約8.6	約5.4	約250

** 【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 一般感染症 (適応菌種) 本剤に感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属 〈適応症〉 ●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 ●肛門周囲膿瘍 ●咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ●尿道炎 ●子宮頸管炎 ●感染性腸炎 ●中耳炎、副鼻腔炎 ●歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)を2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 非結核性抗酸菌症

〈適応菌種〉
本剤に感性的マイコバクテリウム属
〈適応症〉
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)を2回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症
(適応菌種)
本剤に感性的ヘリコバクター・ピロリ
(適応症)
胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びプロトンポンプ阻害剤の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
4. ヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染性胃炎であることを確認すること。

* 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. 非結核性抗酸菌症の肺マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症及び後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症の治療に用いる場合、国内外の最新のガイドライン¹⁾等を参考に併用療法を行うこと。
3. 非結核性抗酸菌症に対する本剤の投与期間は、以下を参照すること。

疾患名	投与期間
肺MAC症	排菌陰性を確認した後、1年以上の投与継続と定期的な検査を行うことが望ましい。また、再発する可能性があるため治療終了後においても定期的な検査が必要である。
後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症	臨床的又は細菌学的な改善が認められた後も継続投与すべきである。

4. 免疫不全など合併症を有さない軽症ないし中等症のレジオネラ肺炎に対し、1日400mg 分2投与することにより、通常2～5日で症状は改善に向う。症状が軽快しても投与は2～3週間継続することが望ましい。また、レジオネラ肺炎は再発の頻度が高い感染症であるため、特に免疫低下の状態にある患者などでは、治療終了後、更に2～3週間投与を継続し症状を観察する必要がある。なお、投与期間中に症状が悪化した場合には、速やかにレジオネラに有効な注射剤(キノロン系薬剤など)への変更が必要である。
5. クラミジア感染症に対する本剤の投与期間は原則として14日間とし、必要に応じて更に投与期間を延長する。
6. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mgのいずれか1剤を選択する。

【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)他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝機能障害のある患者[肝機能障害を悪化させることがある(「副作用」の項参照)]
- (3)腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)、「相互作用」の項参照]
- (4)心疾患のある患者[QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動をおこすことがある(「副作用」の項参照)]
- (5)高齢者[高齢者への投与]及び「薬物動態」の項参照]

*2. 重要な基本的注意

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン水和物及びプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾールマグネシウム水和物)の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

*3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素チトクローム P450(CYP)3A4 阻害作用を有することから、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、本剤はCYP 3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]

(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]	QT 延長、心室性不整脈(Torsades de pointesを含む)等の心血管系副作用が報告されている。	本剤のCYP 3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤 [クリアミン] [ジヒデルゴット]	血管攣縮等の重篤な副作用をおこすおそれがある。	

タダラフィル [アドシルカ]	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	
-------------------	-------------------------------------	--

(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
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	本剤の腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系 血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン シクロスポリン タクロリムス水和物	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチン カルシウム水和物 シンバスタチン ロバスタチン (国内未承認)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 (CYP3A4で代謝される薬剤) トリアゾラム ミダゾラム等 ジソピラミド エプレレノン エレトリプタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 (CYP3A4で代謝される薬剤) ニフェジピン ベラパミル塩酸塩等 ジエノゲスト ホスホジエステラーゼ5阻害剤 シルデナフィル クエン酸塩 タダラフィル [シアリス]等 クマリン系抗凝固剤 ワルファリンカリウム等 フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増加等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩 リトナビル等 デラビルジンメシル酸塩	本剤の未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩、デラビルジンメシル酸塩の併用においては、これらの薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤と左記薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
リファブチン エトラピリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。 また、左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン エファビレンツ ネビラピン	本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤の作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

* 4. 副作用

一般感染症

承認時: 総症例 3,894 例(成人 2,885 例、小児 1,009 例)中、副作用は成人 96 例(3.33%)、小児 21 例(2.08%) 合計 117 例(3.00%)に認められた。副作用の種類は主に腹痛、下痢等の消化器症状で成人 84 件、小児 20 件、合計 104 件(2.67%)であった。臨床検査値の変動は、ALT(GPT)上昇(成人 2.44%、小児 2.05%)、AST(GOT)上昇(成人 1.74%、小児 2.05%)、好酸球増多(成人 1.52%、小児 3.68%)が主なものであった。

再審査終了時: 製造販売後の使用成績調査において総症例 22,964 例(成人 16,897 例、小児 6,067 例)中、副作用は成人 129 例(0.76%)、小児 54 例(0.89%) 合計 183 例(0.80%)に認められた。その主なものは発疹 41 件(0.18%)、下痢 32 件(0.14%)であった。また、主な臨床検査値の変動は、ALT(GPT)上昇 70 件(1.65%)、AST(GOT)上昇 63 件(1.48%)、好酸球増多 40 件(1.06%)であった。

後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症

承認時: 国内における後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした臨床試験では総症例 6 例中、副作用は 2 例(33.3%)に認められ、副作用の種類は腹痛及び肝機能検査異常であった。

海外の臨床試験: 米国における後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした臨床試験では総症例 496 例中、副作用は 181 例(36.5%)に認められた。副作用の種類は主に嘔気(19.6%)、嘔吐(12.7%)、味覚倒錯(8.7%)、腹痛(7.3%)、下痢(6.7%)等 416 件であった。

再審査終了時: 製造販売後の使用成績調査において総症例 59 例中、副作用は 23 例(39.0%)に認められた。その主なものは肝機能異常及び下痢が各 5 件(8.5%)であった。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

〈アモキシシリン水和物及びランソプラゾールとの併用の場合〉

承認時: 国内で行われた試験では 430 例中 217 例(50.5%)に、外国で行われた試験では 548 例中 179 例(32.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

再審査終了時: 製造販売後の使用成績調査において総症例 3,491 例中 318 例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

〈アモキシシリン水和物及びオメプラゾールとの併用の場合〉

承認時: 国内で行われた試験では 513 例中 273 例(53.2%)に副作用が認められている。[用法・用量変更時の製造販売後臨床試験を含む]

再審査終了時: 製造販売後の高齢者に対する特定使用成績調査において総症例 473 例中 40 例(8.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

〈アモキシシリン水和物及びラベプラゾールナトリウムとの併用の場合〉

承認時: 国内で行われた試験では 508 例中 205 例(40.4%)に副作用が認められている。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、痙攣、発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動(頻度不明): QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動があることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合

には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること〔慎重投与〕の項参照。

3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明): 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症(頻度不明): 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症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) 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)(頻度不明): 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)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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) PIE 症候群・間質性肺炎(頻度不明): 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う PIE 症候群・間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明): 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

9) 痙攣(頻度不明): 痙攣(強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 急性腎不全、尿細管間質性腎炎(頻度不明): 急性腎不全、尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 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、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) 薬剤性過敏症症候群²⁾(頻度不明): 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹 ³⁾		痒痒感
精神神経系		めまい 頭痛 不眠	幻覚 ³⁾ 失見当識 ³⁾ 意識障害 ³⁾ せん妄 ³⁾ 躁病 ³⁾ 眠気 振戦 ³⁾ しびれ(感) ³⁾
感覚器		味覚異常 (にがみ等)	耳鳴 ³⁾ 聴力低下 ³⁾

消化器	悪心 嘔吐 胃部不快感 腹部膨満感 腹痛 下痢	食欲不振 軟便 口内炎 舌炎 舌変色	嗅覚異常 ³⁾ 口腔内びらん ³⁾ 胸やけ 口渇 歯牙変色 ³⁾
血液	好酸球増多		
肝臓	AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇	γ -GTP 上昇 LDH 上昇 Al-P 上昇	
筋・骨格			筋肉痛 ³⁾
その他		倦怠感	浮腫 カンジダ症 ³⁾ 動悸 ³⁾ 発熱 CK(CPK)上昇 ³⁾ 脱毛 頻尿 低血糖 ³⁾

注) あらわれた場合には投与を中止すること。

(3) 後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした試験で認められた副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ³⁾
精神神経系		不眠症	頭痛 めまい 激越 神経過敏症 感覚異常 痙攣 妄想 幻覚 運動過多 躁病反応 偏執反応 末梢神経炎 精神病
感覚器		味覚減退	味覚倒錯 難聴 耳鳴 味覚喪失 結膜炎
皮膚		発疹	痒痒感 斑状丘疹性皮膚疹 瘡瘡 帯状疱疹 紫斑皮膚疹 光線過敏性反応 発汗
消化器	下痢	悪心 食欲不振 腹痛 嘔吐 逆流性食道炎	鼓腸放屁 消化不良 便秘 おくび 口渇 舌炎 舌変色
血液		白血球減少 貧血 再生不良性貧血 好中球減少	

		骨髄機能不全	
肝臓	肝機能異常	γ-GTP 上昇 ALP 上昇	AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 胆汁うっ滞性黄疸 肝炎 ビリルビン上昇
腎臓		急性腎不全 腎機能障害	BUN 上昇 クレアチニン上昇
生殖器		子宮頸部上皮 異形成	膣カンジダ症
筋・骨格			筋肉痛 関節痛
その他		高脂血症 トリグリセリド 上昇 高尿酸血症 低カリウム血 症徐脈	無力感 アミラーゼ上昇 カンジダ症 疼痛 しゃっくり 発熱 胸痛 さむけ 酵素上昇

頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の合算に基づいている。

注) 米国の臨床試験でのみ認められた副作用は頻度不明として記載した。

(4)ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法(3剤併用)で認められた副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹	痒痒
精神神経系			頭痛 しびれ感 めまい 眠気 不眠 うつ状態
消化器	下痢(15.5%) 軟便(13.5%) 味覚異常	腹痛 腹部膨満感 口内炎 便秘 食道炎	口渇 悪心 舌炎 胃食道逆流 胸やけ 十二指腸炎 嘔吐 痔核 食欲不振
血液 ^{注2)}		好中球減少 好酸球増多	貧血 白血球増多 血小板減少
肝臓 ^{注2)}		AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇 LDH 上昇 γ-GTP 上昇	ALP 上昇 ビリルビン上昇
その他		尿蛋白陽性 トリグリセリド上昇 総コレステロール 上昇・減少	尿糖陽性 尿酸上昇 倦怠感 熱感 動悸 発熱 QT 延長 カンジダ症 浮腫 血圧上昇

	5%以上	1～5%未満	1%未満
			霧視

表中の副作用は胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌療法(3 剤併用: プロトンポンプインヒビターがランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウムの場合)の承認時の国内臨床試験成績(アモキシシリン水和物及びオメプラゾールとの併用の場合の用法・用量変更時の製造販売後臨床試験を含む)に基づいている。

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること[薬物動態]の項参照。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されているので、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投与すること。

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD 系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル(35～70mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。

また、ラットにクラリスロマイシン(160mg/kg/日)、ランソプラゾール(50mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)を併用投与した試験において、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

さらに、ラットにクラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)、ラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。

(2)ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

なお、動物実験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。

7. 小児等への投与

低出生体重児および新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1)レジオネラ肺炎の治療において単独で使用する事が望ましいが、患者の症状に応じて併用が必要な場合には以下の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択すること。

1)中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある。

2) *in vitro* 抗菌力の検討において、本剤とレボフロキサシンまたはシプロフロキサシンとの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある。

(2)投与時: 健康人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、本剤の吸収が低下するとの報告がある。

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

9. その他の注意

(1)ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)とランソプラゾール(15mg/kg/日以上)の4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキ

シシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

(2)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意:ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)健康成人、小児^{3),4)}

健康成人に 200mg、400mg(力価)を、また小児に5mg(力価)/kg を空腹時単回経口投与したときの平均血中濃度及び各パラメーターの値は以下のようであった。なお、個体間のバラツキは少なく、食事による影響もほとんど認められなかった。また、アモキシシリン水和物、ランソプラゾール又はオメプラゾールと併用して 400mg(力価)を空腹時単回経口投与したときの平均血中濃度及び各パラメーターの値は以下のようであった。

	測定法	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
成人(n=8)200mg	Bioassay	1.16	1.9	4.04	8.98
成人(n=8)400mg	Bioassay	2.24	2.7	4.36	20.30
成人(n=6)400mg、 アモキシシリン 水和物、ランソ プラゾール併用時 注1)	HPLC 未変化体	1.39	2.0	4.5	10.36
	HPLC 代謝物	0.78	1.8	7.4	8.02
成人(n=12)400mg、 アモキシシリン 水和物、オメ プラゾール併 用時注2)	HPLC 未変化体	1.34	1.8	5.3	10.22
	HPLC 代謝物	0.81	2.0	8.1	9.84
小児(n=6) 5mg/kg	HPLC 未変化体	1.05	1.4	1.8	3.54
	HPLC 代謝物	0.98	1.4	3.2	5.37

注1)アモキシシリン水和物 1,000mg、ランソプラゾール 30mg

注2)アモキシシリン水和物 1,000mg、オメプラゾール 20mg

アモキシシリン水和物、ラベプラゾールナトリウムと併用して 400mg(力価)を 1 日 2 回 7 日間(計 12 回)反復経口投与したときの平均血中濃度及び各パラメーターの値は以下のようであった。

	測定法	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
成人(EM ^{注1)} 、n=15) 400mg、アモキシシ リン水和物、ラベ プラゾールナトリウム 併用時注2)	HPLC 未変化体	2.33	2.4	6.43	17.50
	HPLC 代謝物	0.82	2.6	9.71	7.65
成人(PM ^{注1)} 、n=4) 400mg、アモキシシ リン水和物、ラベ プラゾールナトリウム 併用時注2)	HPLC 未変化体	1.99	2.5	4.49	14.03
	HPLC 代謝物	0.95	2.4	7.51	8.46

注1)肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 遺伝子型

EM; extensive metabolizer

PM; poor metabolizer

注2)アモキシシリン水和物 750mg、ラベプラゾールナトリウム 20mg

(2)腎機能障害者⁵⁾

腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者に 200mg(力価)を空腹時単回経口投与し、クレアチニンクリアランス(Ccr)とその体内動態との関係を検討した結果、腎機能の低下に伴って Cmax、AUC は増加、T_{1/2} は延長した(測定法: Bioassay)。

クレアチニン クリアランス (mL/min)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
Ccr $\geq$ 100(n=5)	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr $\geq$ 50(n=5)	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr $\geq$ 30(n=5)	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr $\geq$ 5(n=5)	3.54	1.48	6.13	36.89

(3)高齢者⁶⁾

重篤な基礎疾患のない 66~82 歳(平均 72.2 歳)の女性 3 名に 200mg(力価)を空腹時単回経口投与し、その体内動態を検討した結果、健康成人と比べると Tmax、T_{1/2} はほぼ同様であったが、Cmax、AUC は明らかに高かった(測定法: Bioassay)。

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
高齢者(n=3)	3.72	2.3	4.2	19.20

2. 組織内移行^{7)~12)}

健康成人における唾液、また、患者における喀痰、気管支分泌物等への移行性を測定した結果、それぞれの組織への移行は良好で、血清中濃度と同等もしくはそれ以上の濃度を示した。また、皮膚、扁桃、上顎洞粘膜等の組織中濃度はほとんどの例で血清中濃度を大きく上まわった。なお、ヒト血清蛋白結合率は 42~50%であった。

3. 代謝・排泄^{13)~16)}

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本剤は主として CYP 3A4 で代謝されることが報告されている。また、CYP3A4 に対する阻害作用を有する。

ヒトにおける主代謝物は 14 位水酸化体であり、血清中には未変化体とほぼ同量存在し、尿中には投与後 24 時間までに 30~50%が主に未変化体及び 14 位水酸化体として排泄された。

【臨床成績】^{17)~30)}

- 皮膚科領域感染症、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、扁桃炎、中耳炎、歯科口腔外科領域感染症、後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症に対する二重盲検比較試験、及び胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に対する二重盲検比較試験、オープン試験で本剤の有用性が認められた。
- 下記の疾患に対する二重盲検比較試験を含む臨床試験により本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率(%) 【有効以上】
皮膚科領域感染症 (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)	76.7 (355/463)
呼吸器感染症 (咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染)	81.9 (749/914)
尿道炎	87.0 (314/361)
子宮頸管炎	84.6 (121/143)
耳鼻科領域感染症 (中耳炎、副鼻腔炎)	66.8 (155/232)
歯科口腔外科領域感染症 (歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎)	83.0 (254/306)
その他の感染症 (肛門周囲膿瘍、感染性腸炎)	100 (9/9)
後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症	

疾患名	有効率(%) 【有効以上】
日本 (米国)	50.0 (2/ 4) (77.0 (114/148))
胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症(除菌率) (ランソプラゾールとの併用の場合)	
胃潰瘍 (400mg) ^{注1)}	87.5(84/ 96)
(800mg) ^{注2)}	89.2(83/ 93)
十二指腸潰瘍 (400mg) ^{注1)}	91.1(82/ 90)
(800mg) ^{注2)}	83.7(82/ 98)
(米国: 14 日間投与) ^{注3)}	87.6(197/225)
(米国: 10 日間投与) ^{注3)}	83.7(103/123)
(英国: 7 日間投与) ^{注4)}	90.4(103/114)
(オメプラゾールとの併用の場合)	
胃・十二指腸潰瘍 (800mg) ^{注5)}	78.8(89/113)
(400mg) ^{注6)}	81.1(116/143)
(800mg) ^{注7)}	80.0(116/145)
(海外: 十二指腸潰瘍) ^{注8)}	96.4(106/110)
(海外: 胃潰瘍) ^{注9)}	79.2(38/ 48)
(ラベプラゾールナトリウムとの併用の場合)	
胃潰瘍 (400mg) ^{注9)}	87.7(57/ 65)
(800mg) ^{注10)}	89.7(61/ 68)
十二指腸潰瘍 (400mg) ^{注9)}	83.3(45/ 54)
(800mg) ^{注10)}	87.8(36/ 41)
胃・十二指腸潰瘍 (米国: 10 日間投与) ^{注11)}	86.0(147/171)
(米国: 7 日間投与) ^{注11)}	84.3(140/166)
(欧州: 7 日間投与) ^{注11)}	93.8(61/ 65)

注1) クラリスロマイシンとして1回 200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びランソプラゾールとして1回 30mg の3剤を同時に1日2回7日間経口投与。

注2) クラリスロマイシンとして1回 400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びランソプラゾールとして1回 30mg の3剤を同時に1日2回7日間経口投与。

注3) 十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(クラリスロマイシンとして1回 500mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 1,000mg(力価)及びランソプラゾールとして1回 30mg の3剤を同時に1日2回経口投与)。承認の効能・効果、用法・用量と異なる「効能・効果、用法・用量」の項参照

注4) 十二指腸潰瘍等におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(クラリスロマイシンとして1回 250mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 1,000mg(力価)及びランソプラゾールとして1回 30mg の3剤を同時に1日2回経口投与)。承認の効能・効果、用法・用量と異なる「効能・効果、用法・用量」の項参照

注5) クラリスロマイシンとして1回 400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びオメプラゾールとして1回 20mg の3剤を同時に1日2回7日間経口投与。

注6) クラリスロマイシンとして1回 200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びオメプラゾールとして1回 20mg の3剤を同時に1日2回7日間経口投与(国内の製造販売後臨床試験)。

注7) クラリスロマイシンとして1回 400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びオメプラゾールとして1回 20mg の3剤を同時に1日2回7日間経口投与(国内の製造販売後臨床試験)。

注8) クラリスロマイシンとして1回 500mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 1,000mg(力価)及びオメプラゾールとして1回 20mg の3剤を同時に1日2回経口投与。承認の効能・効果、用法・用量と異なる「効能・効果、用法・用量」の項参照

注9) クラリスロマイシンとして1回 200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg の3剤を同時に1日2回7日間経口投与。

注10) クラリスロマイシンとして1回 400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 750mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg の3剤を同時に1日2回7日間経口投与。

注11) 胃・十二指腸潰瘍等におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(クラリスロマイシンとして1回 500mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回 1,000mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回 20mg の3剤を同時に1日2回経口投与)。承認の効能・

効果、用法・用量と異なる「効能・効果、用法・用量」の項参照

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{31)~40)}

(1)ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌の好気性グラム陽性菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属等の一部のグラム陰性菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)及びヘリコバクター・ピロリに抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同等以上である。一方、各種感染症モデルにおいては、本剤の良好な組織移行性を反映し、更に優れた防御及び治療効果を示す。

(2)ヒト主代謝物 14 位水酸化体の抗菌力は、ブドウ球菌属等に対しては未変化体とほぼ同等であるが、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)及びヘリコバクター・ピロリに対しては未変化体より弱い。

2. 作用機序⁴¹⁾

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: クラリスロマイシン(JAN)

clarithromycin(JAN, INN)

化学名: (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*R*)-5-(3, 4,

6-*Tri*deoxy-3-dimethylamino- β -D-xylo-

hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl-3-*O*-methyl- α -

-L-*ribo*-hexopyranosyloxy)-11,12-

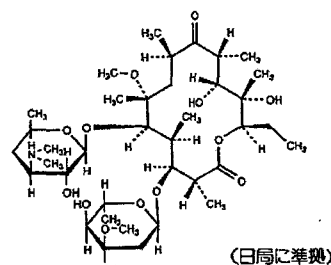
dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10,12-hexamethyl-

9-oxopentadecan-13-olide

(日局に準拠)

略 号: CAM

構造式:



分子式: $C_{38}H_{69}NO_{13}$

分子量: 747.95

性 状: 白色の結晶性の粉末で、においはなく味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融 点: 220~227°C

【包装】

PTP100錠、PTP500錠

* 【主要文献】

- 1) Griffith, D. E., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 175, 367(2007)
- 2) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤過敏症症候群
- 3) 諏訪俊男ほか: Chemotherapy, 36(12), 921(1988)
- 4) 坂田英明ほか: 日本化学療法学会雑誌, 57(2), 97(2009)
- 5) 瀧井昌英ほか: Chemotherapy, 37(1), 15(1989)
- 6) 足立暁ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 660(1988)
- 7) 佐々木次郎ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 1058(1988)
- 8) 古賀宏延ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 698(1988)
- 9) 力富直人ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 715(1988)
- 10) 塙伸太郎ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 950(1988)
- 11) 宮崎康博ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 926(1988)
- 12) 諏訪俊男ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 213(1988)
- 13) Suzuki, A., et al.: Drug Metab. Pharmacokin., 18(2), 104(2003)
- 14) Mayhew, B. S., et al.: Drug Metab. Dispos., 28(9), 1031(2000)
- 15) 本廣孝ほか: Jpn. J. Antibiot., 42(2), 465(1989)
- 16) 諏訪俊男ほか: Chemotherapy, 36(12), 933(1988)
- 17) 原耕平ほか: Chemotherapy, 37(2), 200(1989)

- 18)原耕平ほか:Chemotherapy, 37(3), 314(1989)
- 19)河村正三ほか:耳鼻と臨床, 35(1), 134(1989)
- 20)馬場駿吉ほか:耳鼻と臨床, 35(1), 113(1989)
- 21)野原望ほか:Chemotherapy, 37(2), 172(1989)
- 22)佐々木次郎ほか:Jpn. J. Antibiot., 42(4), 983(1989)
- 23)Asaka, M., et al.: Helicobacter, 6(3), 254(2001)
- 24)Schwartz, H., et al.: Am. J. Gastroenterol., 93(4), 584(1998)
- 25)Fennerty, M. B., et al.: Arch. Intern. Med., 158, 1651(1998)
- 26)Misiewicz, J. J., et al.: Gut, 41, 735(1997)
- 27)Lind, T., et al.: Helicobacter, 1(3), 138(1996)
- 28)Malfertheiner, P., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 13(6), 703(1999)
- 29)Kuwayama, H., et al.: Clin. Drug Invest., 25(5), 293(2005)
- 30)Higuchi, K., et al.: Clin. Drug Invest., 26(7), 403(2006)
- 31)小野武夫ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 1(1988)
- 32)五島瑛智子ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 35(1988)
- 33)横田健ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 59(1988)
- 34)西野武志ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 95(1988)
- 35)長手尊俊ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 129(1988)
- 36)加藤直樹ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 71(1988)
- 37)洲崎健ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 111(1988)
- 38)吉沢花子ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 117(1988)
- 39)長手尊俊ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 156(1988)
- 40)Cederbrant, G., et al.: J. Antimicrob. Chemother., 34, 1025(1994)
- 41)懸川友人ほか:Chemotherapy, 36(S-3), 123(1988)

【文献請求先】

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
電話 0120-591-818 03-3985-5599



発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1



製造販売
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

**201x 年 x 月改訂(第 2X 版)

*2011 年 8 月改訂

貯法: 室温保存

使用期限: ラベル、ケースに記載

マクロライド系抗生物質製剤
日本薬局方 クラリスロマイシン錠処方せん医薬品[※]**クラリシッド[®] 錠 200mg**

〈クラリスロマイシン錠〉

®登録商標

(アボットラボラトリーズ所有)

日本標準商品分類番号

876149

承認番号

20300AMZ00254000

薬価収載

1991年 5 月

販売開始

1991年 6 月

再審査結果*

2011 年 3 月

効能追加**

201x 年 x 月

再評価結果

2004年 9 月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

Klaricid[®]

■禁忌(次の患者には投与しないこと)*

- (1)本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2)ピモジド、エルゴタミン含有製剤、タダラフィル[アドシルカ]を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (3)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〕

■組成・性状

販売名	クラリシッド錠 200mg		
成分・含量	1 錠中 日局クラリスロマイシン 200mg(力価)		
添加物	カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ、パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸		
色・剤形	白色のフィルムコート錠	外形	
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)
	約8.6	約5.4	約0.25
	識別コード		☐12

■効能・効果、用法・用量**

効能・効果	用法・用量
1. 一般感染症 <適応菌種> 本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属 <適応症> ○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 ○肛門周囲膿瘍 ○咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ○尿道炎 ○子宮頸管炎 ○感染性腸炎 ○中耳炎、副鼻腔炎 ○歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)を2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 非結核性抗酸菌症 <適応菌種> 本剤に感性的のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量
3. ヘリコバクター・ピロリ感染症 <適応菌種> 本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ <適応症> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**

- (1)進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2)特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3)早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- (4)ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

＜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)非結核性抗酸菌症の肺マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症及び後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性 MAC 症の治療に用いる場合、国内外の最新のガイドライン¹⁾等を参考に併用療法を行うこと。
- (3)非結核性抗酸菌症に対する本剤の投与期間は、以下を参照すること。

疾患名	投与期間
肺 MAC 症	排菌陰性を確認した後、1年以上の投与継続と定期的な検査を行うことが望ましい。また、再発する可能性があるため治療終了後においても定期的な検査が必要である。
後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性 MAC 症	臨床的又は細菌学的な改善が認められた後も継続投与すべきである。

- (4) 免疫不全など合併症を有さない軽症ないし中等症のレジオネラ肺炎に対し、1日 400mg 分2投与することにより、通常2～5日で症状は改善に向う。症状が軽快しても投与は2～3週間継続することが望ましい。また、レジオネラ肺炎は再発の頻度が高い感染症であるため、特に免疫低下の状態にある患者などでは、治療終了後、更に2～3週間投与を継続し症状を観察する必要がある。なお、投与期間中に症状が悪化した場合には、速やかにレジオネラに有効な注射剤（キノロン系薬剤など）への変更が必要である。
- (5) クラミジア感染症に対する本剤の投与期間は原則として14日間とし、必要に応じて更に投与期間を延長する。
- (6) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回 30mg、オメプラゾールとして1回 20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg 又はエソメプラゾールとして1回 20mg のいずれか1剤を選択する。

■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) 他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させることがある（「副作用」の項参照）〕
- (3) 腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）, 「相互作用」の項参照〕
- (4) 心疾患のある患者〔QT延長, 心室頻拍（Torsades de pointesを含む）, 心室細動をおこすことがある（「副作用」の項参照）〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意*

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン水和物及びプロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾールマグネシウム水和物）の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用*

本剤は、肝代謝酵素チトクローム P450（CYP）3A4 阻害作用を有することから、CYP3A4 で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、本剤はCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕

(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
ビモジド 〔オーラップ〕	QT延長, 心室性不整脈（Torsades de pointesを含む）等の心血管系副作用が報告されている。	本剤はCYP 3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン（エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤 〔クリアミン、ジヒデルゴット〕	血管攣縮等の重篤な副作用をおこすおそれがある。	
タダラフィル 〔アドシルカ〕	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	

(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
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	本剤の腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド 等	低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン シクロスポリン タクロリムス水和物	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン ロバスタチン（国内未承認）	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 (CYP3A4で代謝される薬剤) トリアゾラム ミダゾラム 等 ジソピラミド エブレノン エレトリブタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 (CYP3A4で代謝される薬剤) ニフェジピン ベラパミル塩酸塩 等 ジエノゲスト ホスホジエステラーゼ5阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル [シアリス] 等 クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム 等 フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩 リトナビル 等 デラビルジンメシル酸塩	本剤の未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩、デラビルジンメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤と左記薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
リファブチン エトラピリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。 また、左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン エファビレンツ ネビラピン	本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤の作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用*

一般感染症

承認時：総症例3,894例(成人2,885例、小児1,009例)中、副作用は成人96例(3.33%)、小児21例(2.08%)、合計117例(3.00%)に認められた。副作用の種類は主に腹痛、下痢等の消化器症状で成人84件、小児20件、合計104件(2.67%)であった。臨床検査値の変動は、ALT(GPT)上昇(成人2.44%、小児2.05%)、AST(GOT)上昇(成人1.74%、小児2.05%)、好酸球増多(成人1.52%、小児3.68%)が主なものであった。

再審査終了時：製造販売後の使用成績調査において総症例22,964例(成人16,897例、小児6,067例)中、副作用は成人129例(0.76%)、小児54例(0.89%)、合計183例(0.80%)に認められた。その主なものは発疹41件(0.18%)、下痢32件(0.14%)であった。また、主な臨床検査値の変動は、ALT(GPT)上昇70件(1.65%)、AST(GOT)上昇63件(1.48%)、好酸球増多40件(1.06%)であった。

後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症

承認時：国内における後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした臨床試験では総症例6例中、副作用は2例(33.3%)に認められ、副作用の種類は腹痛及び肝機能検査異常であった。

海外の臨床試験：米国における後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした臨床試験では総症例496例中、副作用は181例(36.5%)に認められた。副作用の種類は主に嘔気(19.6%)、嘔吐(12.7%)、下痢(6.7%)、腹痛(7.3%)、味覚倒錯(8.7%)等416件であった。

再審査終了時：製造販売後の使用成績調査において総症例59例中、副作用は23例(39.0%)に認められた。その主なものは肝機能異常及び下痢が各5件(8.5%)であった。

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症(アモキシシリン水和物及びランソプラゾールとの併用の場合)

承認時：国内で行われた試験では430例中217例(50.5%)に、外国で行われた試験では548例中179例(32.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

再審査終了時：製造販売後の使用成績調査において総症例3,491例中318例(9.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

(アモキシシリン水和物及びオメプラゾールとの併用の場合)

承認時：国内で行われた試験では513例中273例(53.2%)に副作用が認められている。[用法・用量変更時の製造販売後臨床試験を含む]

再審査終了時：製造販売後の高齢者に対する特定使用成績調査において総症例473例中40例(8.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

(アモキシシリン水和物及びラベプラゾールナトリウムとの併用の場合)

承認時：国内で行われた試験では508例中205例(40.4%)に副作用が認められている。

(I) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、痙攣、発赤等)をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動(頻度不明): QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者には特に注意すること[「慎重投与」の項参照]。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明): 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症(頻度不明): 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症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) 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)(頻度不明): 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)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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) P I E症候群・間質性肺炎(頻度不明): 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うP I E症候群・間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎(頻度不明): 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 9) 痙攣(頻度不明): 痙攣(強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 急性腎不全、尿細管間質性腎炎(頻度不明): 急性腎不全、尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 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、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) 薬剤性過敏症候群²⁾(頻度不明): 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹 ^{注)}		そう痒感
精神神経系		めまい 頭痛 不眠	幻覚 ^{注)} 失見当識 ^{注)} 意識障害 ^{注)} せん妄 ^{注)} 躁病 ^{注)} 眠気 振戦 ^{注)} しびれ(感) ^{注)}
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
感覚器		味覚異常 (にがみ等)	耳鳴 ^{注)} 聴力低下 ^{注)} 嗅覚異常 ^{注)}
消化器	嘔気 嘔吐 胃部不快感 腹部膨満感 腹痛 下痢	食欲不振 軟便 口内炎 舌炎 舌変色	口腔内びらん ^{注)} 胸やけ 口渇 歯牙変色 ^{注)}
血液	好酸球増多		
肝臓	AST(GOT)上昇 ALT(GPT)上昇	γ -GTP上昇 LDH上昇 Al-P上昇	
筋・骨格			筋肉痛 ^{注)}
その他		倦怠感	浮腫 カンジダ症 ^{注)} 動悸 ^{注)} 発熱 CK(CPK)上昇 ^{注)} 脱毛 頻尿 低血糖 ^{注)}

注) あらわれた場合には投与を中止すること。

- (3) 後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリア・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした試験で認められた副作用

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
精神神経系		不眠症	頭痛 めまい 激越 神経過敏症 感覚異常 痙攣 妄想 幻覚 運動過多 躁病反応 偏執反応 末梢神経炎 精神病

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
感覚器		味覚減退	味覚倒錯 難聴 耳鳴 味覚喪失 結膜炎
皮膚		発疹	そう痒感 斑状丘疹状皮疹 ざ瘡 帯状疱疹 紫斑皮疹 光線過敏性反応 発汗
消化器	下痢	悪心 食欲不振 腹痛 嘔吐 逆流性食道炎	鼓腸放屁 消化不良 便秘 おくび 口渇 舌炎 舌変色
血液		白血球減少 貧血 再生不良性貧血 好中球減少 骨髓機能不全	
肝臓	肝機能異常	γ-GTP 上昇 Al-P 上昇	AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇 胆汁うっ滞性黄疸 肝炎 ビリルビン上昇
腎臓		急性腎不全 腎機能障害	BUN 上昇 クレアチニン上昇
生殖器		子宮頸部上皮異形成	陰カンジダ症
筋・骨格			筋肉痛 関節痛
その他		高脂血症 トリグリセリド上昇 高尿酸血症 低カリウム血症 徐脈	無力症 アミラーゼ上昇 カンジダ症 疼痛 しゃっくり 発熱 胸痛 さむけ 酵素上昇

頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後の使用成績調査の合算に基づいている。

注) 米国の臨床試験でのみ認められた副作用は頻度不明として記載した。

(4) ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法(3 剤併用)で認められた副作用

	5 % 以上	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^{※1)}		発疹	そう痒
精神神経系			頭痛 しびれ感 めまい 眠気 不眠 うつ状態

	5 % 以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢(15.5%) 軟便(13.5%) 味覚異常	腹痛 腹部膨満感 口内炎 便秘 食道炎	口渇 悪心 舌炎 胃食道逆流 胸やけ 十二指腸炎 嘔吐 痔核 食欲不振
血液 ^{※2)}		好中球減少 好酸球増多	貧血 白血球増多 血小板減少
肝臓 ^{※2)}		AST(GOT) 上昇 ALT(GPT)上昇 LDH上昇 γ-GTP上昇	Al-P上昇 ビリルビン上昇
その他		尿蛋白陽性 トリグリセリド上昇 総コレステロール上昇・減少	尿糖陽性 尿酸上昇 倦怠感 熱感 動悸 発熱 QT 延長 カンジダ症 浮腫 血圧上昇 霧視

表中の副作用は胃潰瘍・十二指腸潰瘍における除菌療法(3 剤併用：プロトンポンプインヒビターがランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウムの場合)の承認時の国内臨床試験成績(アモキシシリン水和物及びオメプラゾールとの併用の場合の用法・用量変更時の製造販売後臨床試験を含む)に基づいている。

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されているので、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投与すること。

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15～150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15～1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常ならびにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル(35～70mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。また、ラットにクラリスロマイシン(160mg/kg/日)、ランソプラゾール(50mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)を併用投与した試験において、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

さらに、ラットにクラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)、ラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。

- (2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。
 なお、動物実験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

- (1) レジオネラ肺炎の治療において単独で使うことが望ましいが、患者の症状に応じて併用が必要な場合には以下の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択すること。
- 1) 中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある。
- 2) *in vitro* 抗菌力の検討において、本剤とレボフロキサシン又はシプロフロキサシンの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある。
- (2) 投与時: 健康人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、本剤の吸収が低下するとの報告がある。
- (3) 薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- (1) ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)とランソプラゾール(15mg/kg/日以上)の4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。
- (2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

■薬物動態*

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人に200mg, 400mg(力価)を空腹時単回経口投与した時の血清中濃度及び各パラメーターの値は、以下のとおりであった。なお、食事による影響はほとんど認められなかった³⁾。
 また、アモキシシリン水和物、ランソプラゾール又はオメプラゾールと併用して400mg(力価)を空腹時単回経口投与した時の平均血中濃度及び各パラメーターの値は以下のとおりであった。

	測定法	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
成人(n=8) 200mg	バイオアッセイ法	1.16	1.9	4.04	8.98
成人(n=8) 400mg	バイオアッセイ法	2.24	2.7	4.36	20.30
成人(n=6) 400mg, アモキシシリン水和物, ランソプラゾール併用時 ^{注1)}	HPLC 未変化体	1.39	2.0	4.5	10.36
	HPLC 代謝物	0.78	1.8	7.4	8.02
成人(n=12) 400mg, アモキシシリン水和物, オメプラゾール併用時 ^{注2)}	HPLC 未変化体	1.34	1.8	5.3	10.22
	HPLC 代謝物	0.81	2.0	8.1	9.84

注1) アモキシシリン水和物 1,000mg, ランソプラゾール 30mg

注2) アモキシシリン水和物 1,000mg, オメプラゾール 20mg

アモキシシリン水和物、ランソプラゾールナトリウムと併用して400mg(力価)を1日2回7日間(計12回)反復経口投与したときの平均血中濃度及び各パラメーターの値は以下のようであった。

	測定法	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)
成人(EM ^{注1)} , n=15) 400mg, アモキシシリン水和物, ランソプラゾールナトリウム併用時 ^{注2)}	HPLC 未変化体	2.33	2.4	6.43	17.50
	HPLC 代謝物	0.82	2.6	9.71	7.65
成人(PM ^{注1)} , n=4) 400mg, アモキシシリン水和物, ランソプラゾールナトリウム併用時 ^{注2)}	HPLC 未変化体	1.99	2.5	4.49	14.03
	HPLC 代謝物	0.95	2.4	7.51	8.46

注1) 肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 遺伝子型

EM: extensive metabolizer

PM: poor metabolizer

注2) アモキシシリン水和物 750mg, ランソプラゾールナトリウム 20mg

健康成人に200mg(力価)を空腹時に単回経口投与し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法で測定したところ、血清中には未変化体及び活性代謝物の14位水酸化体がほぼ同量存在し、その合算値はバイオアッセイ法で測定した濃度とほぼ一致した⁴⁾。

(2) 腎機能障害者

腎機能障害者に200mg(力価)を空腹時単回経口投与し、バイオアッセイ法で測定したところ、腎機能の低下に伴ってC_{max}の上昇、T_{1/2}の延長及びAUCの増加が認められた⁵⁾。

腎機能障害の程度 (C _{cr} :mL/min)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
C _{cr} ≧ 100	2.02	1.24	2.38	8.89
C _{cr} ≧ 50	2.15	1.89	5.74	21.69
C _{cr} ≧ 30	2.55	0.96	4.69	18.73
C _{cr} ≧ 5	3.54	1.48	6.13	38.89

(3) 高齢者

重篤な基礎疾患のない66～82歳(平均72.2歳)の女性3名に200mg(力価)を空腹時単回経口投与し、バイオアッセイ法で測定したところ、健康成人と比べ、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ はほぼ同様であったが、 C_{max} 、AUCは明らかに高かった⁶⁾。

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
高齢者200mg	3.72	2.3	4.2	19.20

2. 組織内移行

健康成人における唾液⁷⁾、及び患者における喀痰⁸⁾、気管支分泌物⁹⁾等への移行をバイオアッセイ法にて測定したところ、良好で、血清中濃度と同等又はそれ以上の濃度を示した。また、皮膚¹⁰⁾、扁桃、上顎洞粘膜¹¹⁾等の組織中濃度はほとんどの例で血清中濃度を大きく上回った。なお、ヒト血清蛋白結合率は42～50%であった¹²⁾。

3. 代謝・排泄

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、本剤は主としてCYP3A4で代謝されることが報告されている¹³⁾。また、CYP3A4に対する阻害作用を有する¹⁴⁾。健康成人に200mg(力価)を空腹時に単回経口投与し、バイオアッセイ法で測定したところ、投与後24時間までに投与量の38.3%が尿中へ排泄された³⁾。尿中には主に未変化体及び活性代謝物の14位水酸化体が認められた⁴⁾。

■臨床成績*

二重盲検比較試験を含む臨床試験での成績は次のとおりである。また、肺炎¹⁵⁾、慢性呼吸器病変の二次感染¹⁶⁾、扁桃炎¹⁷⁾、中耳炎¹⁸⁾、皮膚科領域感染症¹⁹⁾、歯科口腔外科領域感染症²⁰⁾を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている。

疾患名	有効率(%)
皮膚科領域感染症 (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)	76.7(355/463)
呼吸器感染症 (咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、 肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次 感染)	81.9(749/914)
尿道炎	87.0(314/361)
子宮頸管炎	84.6(121/143)
耳鼻科領域感染症(中耳炎、副鼻腔炎)	66.8(155/232)
歯科口腔外科領域感染症 (歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎)	83.0(254/306)
その他の感染症 (肛門周囲膿瘍、感染性腸炎)	100(9/9)

後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症に対する二重盲検比較試験を含む臨床試験において、本剤の有用性が認められている。成人を対象とした試験成績は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)
後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症	日本 50.0(2/4) 米国 77.0(114/148)

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に対する二重盲検比較試験、オープン試験での本剤の試験成績は次のとおりである。

疾患名	除菌率(%)
胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症(除菌率) (ランソプラゾールとの併用の場合) ^{21)~24)}	
胃潰瘍：400mg投与 ²¹⁾	87.5(84/96)
800mg投与 ²²⁾	89.2(83/93)
十二指腸潰瘍：400mg投与 ²¹⁾	91.1(82/90)
800mg投与 ²²⁾	83.7(82/98)
(米国：14日間投与) ²³⁾	87.6(197/225)
(米国：10日間投与) ²³⁾	83.7(103/123)
(英国：7日間投与) ²⁴⁾	90.4(103/114)
胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症(除菌率) (オメプラゾールとの併用の場合) ^{25)~28)}	
胃・十二指腸潰瘍：800mg投与 ²⁵⁾	78.8(89/113)
400mg投与 ²⁶⁾	81.1(116/143)
800mg投与 ²⁷⁾	80.0(116/145)
(海外：十二指腸潰瘍) ²⁸⁾	96.4(106/110)
(海外：胃潰瘍) ²⁸⁾	79.2(38/48)
(ラベプラゾールナトリウムとの併用の場合)	
胃潰瘍：400mg投与 ²⁹⁾	87.7(57/65)
800mg投与 ³⁰⁾	89.7(61/68)
十二指腸潰瘍：400mg投与 ²⁹⁾	83.3(45/54)
800mg投与 ³⁰⁾	87.8(36/41)
胃・十二指腸潰瘍： (米国：10日間投与) ³¹⁾	86.0(147/171)
(米国：7日間投与) ³¹⁾	84.3(140/166)
(欧州：7日間投与) ³¹⁾	93.8(61/65)

- 注1) クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与
- 注2) クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与
- 注3) 十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回経口投与)
承認の効能・効果、用法・用量と異なる[「効能・効果、用法・用量」の項参照]
- 注4) 十二指腸潰瘍等におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(クラリスロマイシンとして1回250mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回経口投与)
承認の効能・効果、用法・用量と異なる[「効能・効果、用法・用量」の項参照]
- 注5) クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与
- 注6) クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与(国内の市販後臨床試験)
- 注7) クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与(国内の市販後臨床試験)
- 注8) クラリスロマイシンとして1回500mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回経口投与
承認の効能・効果、用法・用量と異なる[「効能・効果、用法・用量」の項参照]
- 注9) クラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与
- 注10) クラリスロマイシンとして1回400mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回7日間経口投与

注11) 胃・十二指腸潰瘍等におけるヘリコバクター・ピロリ感染症患者を対象とした臨床試験(クラリスロマイシンとして1回500mg(力価), アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びラベプラゾールナトリウムとして1回20mgの3剤を同時に1日2回経口投与承認の効能・効果、用法・用量と異なる[「効能・効果、用法・用量」の項参照])

■薬効薬理*

1. 抗菌作用

(1) クラリスロマイシンは、グラム陽性菌^{29~33)}のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性菌^{29~33)}のモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属ならびにマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)³⁴⁾、ヘリコバクター・ピロリ³⁵⁾、嫌気性菌³⁶⁾のペプトストレプトコッカス属ならびにクラミジア属³⁷⁾、マイコプラズマ属³⁸⁾に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同等ないしはそれ以上である。

(2) クラリスロマイシンのヒトでの主代謝物14位水酸化体は、未変化体とほぼ同等の抗菌力を有する³⁹⁾が、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)⁴⁰⁾及びヘリコバクター・ピロリ³⁵⁾に対しては未変化体より弱い。

2. 作用機序

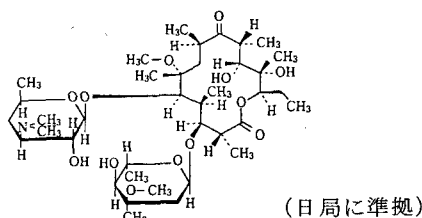
細菌の70Sのリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する⁴¹⁾。

3. 実験的感染に対する防御及び治療効果

マウスの腹腔内感染(防御効果)^{29, 30, 32, 33, 39)}、皮下感染(防御効果)^{29, 32, 33, 36)}、呼吸器感染症(治療効果)^{29, 30, 33)}に対し、抗菌力と組織移行性を反映した良好な効果を示す。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: クラリスロマイシン Clarithromycin

化学名: (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylohexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide (日局に準拠)

略号: CAM 分子式: C₃₈H₆₉NO₁₃ 分子量: 747.95

融点: 220~227°C

性状: 白色の結晶性の粉末で、味は苦い。アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■包装

クラリシッド錠200mg 100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)

■主要文献*

- 1) Griffith, D.E., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 175, 367, 2007
- 2) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 3) 諏訪 俊男 ほか: Chemotherapy, 36(12), 921, 1988
- 4) 諏訪 俊男 ほか: Chemotherapy, 36(12), 933, 1988

- 5) 瀧井 昌英 ほか: Chemotherapy, 37(1), 15, 1989
- 6) 足立 暁 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 660, 1988
- 7) 佐々木次郎 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 1058, 1988
- 8) 古賀 宏延 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 698, 1988
- 9) 力富 直人 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 715, 1988
- 10) 塙 伸太郎 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 950, 1988
- 11) 宮崎 康博, ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 926, 1988
- 12) 諏訪俊男 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 213, 1988
- 13) Suzuki, A., et al.: Drug Metab. Pharmacokinet., 18(2), 104, 2003
- 14) Mayhew, B. S., et al.: Drug Metab. Dispos., 28(9), 1031, 2000
- 15) 原 耕平 ほか: Chemotherapy, 37(2), 200, 1989
- 16) 原 耕平 ほか: Chemotherapy, 37(3), 314, 1989
- 17) 河村 正三 ほか: 耳鼻と臨床, 35(1), 134, 1989
- 18) 馬場 駿吉 ほか: 耳鼻と臨床, 35(1), 113, 1989
- 19) 野原 望 ほか: Chemotherapy, 37(2), 172, 1989
- 20) 佐々木次郎 ほか: The Japanese Journal of Antibiotics, 42(4), 983, 1989
- 21) Asaka, M., et al.: Helicobacter, 6(3), 254, 2001
- 22) Schwartz, H., et al.: The American Journal of Gastroenterol., 93(4), 584, 1998
- 23) Fennerty, M., et al.: Arch. Intern. Med., 158(15), 165, 1998
- 24) Misiewicz, J., et al.: Gut, 41(6), 735, 1997
- 25) Lind, T., et al.: Helicobacter, 1(3), 138, 1996
- 26) Malfertheiner, P., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 13(6), 703, 1999
- 27) Kuwayama, H., et al.: Clin. Drug Invest., 25(5), 293, 2005
- 28) Higuchi, K., et al.: Clin. Drug Invest., 26(7), 403, 2006
- 29) 小野 武夫 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 1, 1988
- 30) 五島瑛智子 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 35, 1988
- 31) 横田 健 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 59, 1988
- 32) 西野 武志 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 95, 1988
- 33) 長手 尊俊 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 129, 1988
- 34) Brown, A.B., et al.: Antimicrobial agents and chemotherapy, 36(9), 1987, 1992
- 35) Cederbrant, G., et al.: Journal of antimicrobial chemotherapy, 34, 1025, 1994
- 36) 加藤 直樹 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 71, 1988
- 37) 吉沢 花子 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 117, 1988
- 38) 洲崎 健 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 111, 1988
- 39) 長手 尊俊 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 156, 1988
- 40) Cohen, Y., et al.: Antimicrobial agents and chemotherapy, 36(10), 2104, 1992
- 41) 懸川 友人 ほか: Chemotherapy, 36(S-3), 123, 1988

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6303 東京都港区三田 3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

 Abbott

アボット ジャパン株式会社

製造販売元 東京都港区三田 3-5-27



技術提携

大正製薬株式会社

※※201X年X月改訂(第X版 効能・効果の追加)

※2011年8月改訂

日本標準商品分類番号

876149

処方せん医薬品：注意-医師等の
処方せんにより
使用すること

マクロライド系抗生物質製剤

日本薬局方 クラリスロマイシン錠

クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」

Clarithromycin Tab. 200mg "Mylan"

貯 法：室温保存

使用期限：3年

(容器に表示の使用期限内
に使用すること)

承認番号	21800AMZ10262
薬価収載	2008年2月
販売開始	2006年7月
※効能追加	201X年X月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2. ピモジド、エルゴタミン含有製剤、タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
3. 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(「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

組成

販売名	クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」
成分・含量 (1錠中)	日局 クラリスロマイシン200mg(力価)
添加物	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスホビドン、ポリソルベート80、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン

製剤の性状

クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」

外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	識別コード
表	裏	側面				
			9.2	5.2	290	M 556

本品は白色のフィルムコーティング錠である。

※※【効能・効果】

1. 一般感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

〈適応症〉

- 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
- 肛門周囲膿瘍
- 咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
- 尿道炎
- 子宮頸管炎
- 感染性腸炎
- 中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 非結核性抗酸菌症

〈適応菌種〉

本剤に感性的マイコバクテリウム属

〈適応症〉

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性的ヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

※※〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- ※※ 4. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

※【用法・用量】

1. 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 非結核性抗酸菌症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. ヘリコバクター・ピロリ感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、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. 非結核性抗酸菌症の肺マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症及び後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症の治療に用いる場合、国内外の最新のガイドライン¹⁾等を参考に併用療法を行うこと。
3. 非結核性抗酸菌症に対する本剤の投与期間は、以下を参照すること。

疾患名	投与期間
肺 MAC 症	排菌陰性を確認した後、1年以上の投与継続と定期的な検査を行うことが望ましい。また、再発する可能性があるため治療終了後においても定期的な検査が必要である。
後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性 MAC 症	臨床的又は細菌学的な改善が認められた後も継続投与すべきである。

4. 免疫不全など合併症を有さない軽症ないし中等症のレジオネラ肺炎に対し、1日400mg分2投与することにより、通常2～5日で症状は改善に向う。症状が軽快しても投与は2～3週間継続することが望ましい。また、レジオネラ肺炎は再発の頻度が高い感染症であるため、特に免疫低下の状態にある患者などでは、治療終了後、更に2～3週間投与を継続し症状を観察する。

必要がある。なお、投与期間中に症状が悪化した場合には、速やかにレジオネラに有効な注射剤(キノロン系薬剤など)への変更が必要である。

5. クラミジア感染症に対する本剤の投与期間は原則として 14 日間とし、必要に応じて更に投与期間を延長する。
- ※ 6. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして 1 回 30mg、オメプラゾールとして 1 回 20mg、ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg 又はエソメプラゾールとして 1 回 20mg のいずれか 1 剤を選択する。

※【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) 他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させることがある(「4. 副作用」の項参照)〕
- (3) 腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある(「3. 相互作用」の項参照)〕
- (4) 心疾患のある患者〔QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)、心室細動をおこすことがある(「4. 副作用」の項参照)〕
- (5) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

※2. 重要な基本的注意

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン水和物及びプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾールマグネシウム水和物)の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP)3A4 阻害作用を有することから、CYP3A4 で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、本剤は CYP3A4 によって代謝されることから、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ	QT 延長、心室性不整脈(Torsades de pointes を含む)等の心血管系副作用が報告されている。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤 クリアミン ジヒデルゴット	血管攣縮等の重篤な副作用をおこすおそれがある。	
タダラフィル アドシルカ	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	

(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
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	本剤の腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくは P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン シクロスポリン タクロリムス水和物	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン ロバスタチン(国内未承認)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 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。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 (CYP3A4 で代謝される薬剤) トリアゾラム ミダゾラム等 ジソピラミド エブレレノン エレトリブタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 (CYP3A4 で代謝される薬剤) ニフェジピン ベラパミル塩酸塩等 ジェノゲスト ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩 タダラフィル(シアリス)等 クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等 フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	
イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩 リトナビル等 デラビルジンメシル酸塩	本剤の未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩、デラビルジンメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤と左記薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン エトラビルン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。 また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン エファビレンツ ネビラピン	本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤の作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、痙攣、発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動：QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者には特に注意すること(「1. 慎重投与」の項参照)。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症：血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症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) 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)：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)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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) PIE症候群・間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群・間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 9) 痙攣：痙攣(強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 急性腎不全、尿管間質性腎炎：急性腎不全、尿管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) アレルギー性紫斑病：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、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) 薬剤性過敏症候群²⁾：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過敏症	過	そう痒感、発疹 ^{注1)}
精神神経系	過	幻覚 ^{注1)} 、失見当識 ^{注1)} 、意識障害 ^{注1)} 、せん妄 ^{注1)} 、躁病 ^{注1)} 、眠気、振戦 ^{注1)} 、しびれ(感) ^{注1)} 、めまい、頭痛、不眠
感覚器	過	耳鳴 ^{注1)} 、聴力低下 ^{注1)} 、嗅覚異常 ^{注1)} 、味覚異常(にがみ等)
消化器	過	口腔内びらん ^{注1)} 、胸やけ、口渇、歯牙変色 ^{注1)} 、悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢、食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、舌変色
血液	過	好酸球増多
肝臓	過	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、A1-P上昇
筋・骨格	過	筋肉痛 ^{注1)}
その他	過	浮腫、カンジダ症 ^{注1)} 、動悸 ^{注1)} 、発熱、CK(CPK)上昇 ^{注1)} 、脱毛、頻尿、低血糖 ^{注1)} 、倦怠感

注1) あらわれた場合には投与を中止すること。

- (3) 後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした試験で認められた副作用

種類	頻度	頻度不明
精神神経系	過	頭痛、めまい、激越、神経過敏症、感覚異常、痙攣、妄想、幻覚、運動過多、躁病反応、偏執反応、末梢神経炎、精神病、不眠症
感覚器	過	味覚倒錯、難聴、耳鳴、味覚喪失、結膜炎、味覚減退
皮膚	過	痒痒感、斑状丘疹状皮疹、痤瘡、帯状疱疹、紫斑皮疹、光線過敏性反応、発汗、発疹
消化器	過	鼓腸放屁、消化不良、便秘、おくび、口渇、舌炎、舌変色、下痢、悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐、逆流性食道炎
血液	過	白血球減少、貧血、再生不良性貧血、好中球減少、骨髓機能不全
肝臓	過	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、胆汁うっ滞性黄疸、肝炎、ビリルビン上昇、肝機能異常、 γ -GTP上昇、A1-P上昇
腎臓	過	BUN上昇、クレアチニン上昇、急性腎不全、腎機能障害
生殖器	過	陰カンジダ症、子宮頸部上皮異形成
筋・骨格	過	筋肉痛、関節痛
その他	過	無力症、アミラーゼ上昇、カンジダ症、疼痛、しゃっくり、発熱、胸痛、さむけ、酵素上昇、高脂血症、トリグリセリド上昇、高尿酸血症、低カリウム血症、徐脈

- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法(3剤併用)で認められた副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	過	発疹、そう痒、
精神神経系	過	頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
消化器	過	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎、口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振

種類	頻度	頻度不明
血	液 ^{注3)}	好中球減少、好酸球增多、貧血、白血球增多、血小板減少
肝	臓 ^{注3)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇
その他		尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇・減少、尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、動悸、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、血圧上昇、霧視

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

※(1)動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されているので、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投与すること。

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15~150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15~1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル(35~70mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。

また、ラットにクラリスロマイシン(160mg/kg/日)、ランソプラゾール(50mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)を併用投与した試験において、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

さらに、ラットにクラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)、ラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。

(2)ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

なお、動物実験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1)レジオネラ肺炎の治療において単独で使用する事が望ましいが、患者の症状に応じて併用が必要な場合には以下の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択すること。

1)中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある。

2)in vitro 抗菌力の検討において、本剤とレボフロキサシン又はシプロフロキサシンとの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある。

(2)投与時:健康人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、本剤の吸収が低下するとの報告がある。

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

9. その他の注意

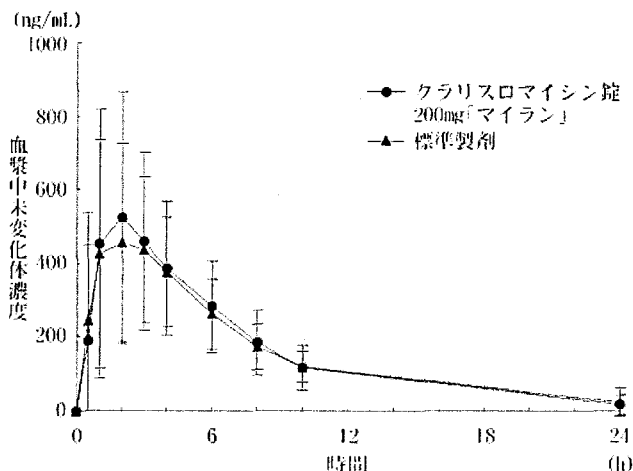
(1)ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)とランソプラゾール(15mg/kg/日以上)の4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

(2)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意:ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、 ^{13}C -尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(クラリスロマイシンとして200mg(力価))健康成人男子19名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。



	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
クラリスロマイシン錠 200mg「マイラン」	576±339	3982±1885	2.0±1.1	4.91±3.51
標準製剤	517±249	3883±1270	2.1±1.4	8.97±14.10

(mean±sd, n=19)

血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」は日本薬局方各条に定められたクラリスロマイシン錠200mgの溶出規格に適合していることが確認されている¹⁾。

【薬効薬理】

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、たん臼合成を阻害することにより、抗菌作用を発揮する。

ブドウ球菌属、レンサ球菌属などの好気性グラム陽性菌、ブランハメラ・カタラーリス、インフルエンザ菌、百日咳菌、カンビロバクター属などの一部のグラム陰性菌、ヘブストレプトコッカス属、マイコプラズマ属、クラミジア属及びMycobacterium avium complexに対する抗菌作用は他のマクロライド系抗生物質と同等以上であり、良好な組織移行性を反映して、各種感染症モデルですぐれた防御及び治療効果を示す。ヒトの主代謝物である14位水酸化体は、ブドウ球菌属などに対して未変化体とほぼ同等の抗菌力を有するが、Mycobacterium avium complexに対しては未変化体よりも弱い。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

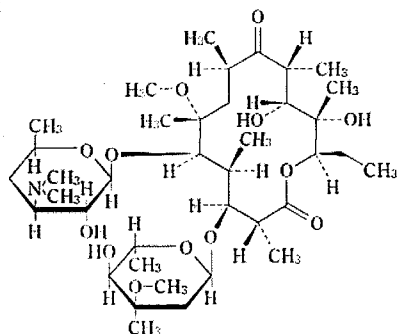
一般名: [日局] クラリスロマイシン (Clarithromycin)

化学名: (2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11, 12-dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

分子式: C₃₈H₆₆NO₁₁

分子量: 747.95

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末で、味は苦い。

本品はアセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

融点：220～227℃

【取扱い上の注意】

安定性試験：加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、クラリスロマイシン錠200mg「マイラン」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された⁶⁾。

【包装】

PTP 100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1) Griffith, D. E., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 175, 367 (2007)
- 2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 3) 社内資料 (生物学的同等性試験資料)
- 4) 社内資料 (溶出試験資料)
- 5) 第十五改正日本薬局方 解説書 C-1128(廣川書店)
- 6) 社内資料 (安定性試験資料)

【製品に関するお問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル：0120-194-701
Fax：0120-933-850

® 登録商標

製造販売元
マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示(3年)

承認番号	21800AMZ10288
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年7月
効能追加	2013年●月

マクロライド系抗生物質製剤

処方せん医薬品

(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

クラリスロマイシン錠200mg「タカタ」

日本薬局方 クラリスロマイシン錠

CLARITHROMYCIN

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】*

1. 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
2. ピモジド、エルゴタミン含有製剤、タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
3. 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(「3. 相互作用」の項参照)

前回改訂⇒

【組成・性状】

1. 組成

品 名	クラリスロマイシン錠200mg「タカタ」
成分・分量	1錠中 クラリスロマイシン200mg(力価)
添 加 物	乳糖水和物、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80、カルナウバロウ、パラフィン

2. 製剤の性状

品 名	クラリスロマイシン錠200mg「タカタ」		
性 状	白色のフィルムコーティング錠		
外 形	表面径	裏面重さ	側面厚さ
	 約8.6mm	 約0.25g	 約5.1mm
識別コード	TTS-636		

【効能・効果】** 【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 一般感染症 〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属 〈適応症〉 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、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)(2錠)を2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 非結核性抗酸菌症 〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)(4錠)を2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量
3. ヘリコバクター・ピロリ感染症 〈適応菌種〉 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ 〈適応症〉 胃潰瘍・十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）（1錠）、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）（2錠）1日2回を上限とする。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

1. 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
2. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
3. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
4. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

〈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. 非結核性抗酸菌症の肺マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症及び後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症の治療に用いる場合、国内外の最新のガイドライン¹⁾等を参考に併用療法を行うこと。
3. 非結核性抗酸菌症に対する本剤の投与期間は、以下を参照すること。

疾患名	投与期間
肺MAC症	排菌陰性を確認した後、1年以上の投与継続と定期的な検査を行うことが望ましい。また、再発する可能性があるため治療終了後においても定期的な検査が必要である。
後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性MAC症	臨床的又は細菌学的な改善が認められた後も継続投与すべきである。

4. 免疫不全など合併症を有さない軽症ないし中等症のレジオネラ肺炎に対し、1日400mg分2投与することにより、通常2～5日で症状は改善に向う。症状が軽快しても投与は2～3週間継続することが望ましい。また、レジオネラ肺炎は再発の頻度が高い

感染症であるため、特に免疫低下の状態にある患者などでは、治療終了後、更に2～3週間投与を継続し症状を観察する必要がある。なお、投与期間中に症状が悪化した場合には、速やかにレジオネラに有効な注射剤(キノロン系薬剤など)への変更が必要である。

5. クラミジア感染症に対する本剤の投与期間は原則として14日間とし、必要に応じて更に投与期間を延長する。
6. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mgのいずれか1剤を選択する。

【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) 他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 肝機能障害のある患者[肝機能障害を悪化させることがある。](「4. 副作用」の項参照)
 - (3) 腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。](「3. 相互作用」の項参照)
 - (4) 心疾患のある患者[QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動を起こすことがある。](「4. 副作用」の項参照)
 - (5) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる際には、アモキシシリン水和物及びプロトンポンプインヒビター(ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾールマグネシウム水和物)の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。
3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素チトクロームP450(CYP)3A4阻害作用を有することから、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、本剤はCYP3A4によって代謝されることから、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。

- (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド オーラップ	QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointesを含む)等の心血管系副作用が報告されている。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン(エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)含有製剤 クリアミン、ジヒデルゴット	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
タダラフィル アドシルカ	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	

(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
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	本剤の腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系 血糖降下剤 グリベンクラミ ド等	低血糖(意識障害に至ることがある)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、本剤との併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン、 テオフィリン、 アミノフィリン水 和物、 コリンテオフィリ ン、 シクロスポリン、 タクロリムス水和 物	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等々に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチン カルシウム水和物、 シンバスタチン、 ロバスタチン(国内 未承認)	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 腎機能障害のある患者には、特に注意すること。	

前回改訂⇒

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 なお、 <u>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。</u>	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 CYP3A4で代謝される薬剤 トリアゾラム、ミダゾラム等 ジソピラミド、エプレレノン、エレトリプタン臭化水素酸塩、カルシウム拮抗剤 CYP3A4で代謝される薬剤 ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩等 ジェノゲスト、ホスホジエステラーゼ5阻害剤 シルденаフィルクエン酸塩、タダラフィルシアルス等 クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等 <u>フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩</u>	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	
イトラコナゾール、 HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩、 リトナビル等 デラビルジンメシル酸塩	本剤の未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩、デラビルジンメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤と左記薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。

前回改訂⇒

前回
改訂
⇒

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン、 エトラピリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。 また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン、 エファピレンツ、 ネビラピン	本剤の未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤の作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、痙攣、発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動 QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者には、特に注意すること。(「1.慎重投与」の項参照)
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症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) 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) 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 :

前回
改訂
⇒

前回
改訂
⇒

TEN)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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 6) PIE症候群・間質性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群・間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 9) 痙攣 痙攣(強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 急性腎不全、尿管間質性腎炎 急性腎不全、尿管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) アレルギー性紫斑病 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、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) 薬剤性過敏症候群²⁾ 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	頻 度 不 明
過敏症 ³⁾	発疹、痒痒感
精神神経系 ³⁾	めまい、頭痛、不眠、幻覚、失見当識、意識障害、せん妄、躁病、眠気、振戦、しびれ(感)
感覚器 ³⁾	味覚異常(にがみ等)、耳鳴、聴力低下、嗅覚異常
消化器 ³⁾	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢、食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、舌変色、口腔内びらん、胸やけ、口渇、歯変色
血液	好酸球増多



	頻 度 不 明
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、Al-P上昇
筋・骨格 ^(注)	筋肉痛
その他 ^(注)	倦怠感、浮腫、カンジダ症、動悸、発熱、CK(CPK)上昇、脱毛、頻尿、 <u>低血糖</u>

注) 症状(異常)が認められた場合には、投与を中止すること。(太字)

- (3) 後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を対象とした試験で認められた副作用

	頻 度 不 明
精神神経系	不眠症、頭痛、めまい、激越、神経過敏症、感覚異常、痙攣、妄想、幻覚、運動過多、躁病反応、偏執反応、末梢神経炎、精神病
感覚器	<u>味覚減退</u> 、 <u>味覚倒錯</u> 、 <u>難聴</u> 、 <u>耳鳴</u> 、 <u>味覚喪失</u> 、 <u>結膜炎</u>
皮 膚	発疹、痒痒感、斑状丘疹状皮疹、ざ瘡、帯状疱疹、紫斑皮疹、光線過敏性反応、発汗
消化器	下痢、悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐、逆流性食道炎、鼓腸放屁、消化不良、便秘、おくび、口渇、舌炎、舌変色
血 液	<u>白血球減少</u> 、 <u>貧血</u> 、 <u>再生不良性貧血</u> 、 <u>好中球減少</u> 、 <u>骨髓機能不全</u>
肝 臓	肝機能異常、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、胆汁うっ滞性黄疸、肝炎、ビリルビン上昇
腎 臓	<u>急性腎不全</u> 、 <u>腎機能障害</u> 、BUN上昇、クレアチニン上昇
生殖器	<u>子宮頸部上皮異形成</u> 、 <u>膣カンジダ症</u>
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
その他	<u>高脂血症</u> 、 <u>トリグリセリド上昇</u> 、 <u>高尿酸血症</u> 、 <u>低カリウム血症</u> 、 <u>徐脈</u> 、 <u>無力症</u> 、 <u>アミラーゼ上昇</u> 、 <u>カンジダ症</u> 、 <u>疼痛</u> 、 <u>しゃっくり</u> 、 <u>発熱</u> 、 <u>胸痛</u> 、 <u>さむけ</u> 、 <u>酵素上昇</u>

- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染症に対する除菌療法(3剤併用)で認められた副作用

	頻 度 不 明
過敏症 ^(注1)	発疹、痒痒
精神神経系	頭痛、しびれ感、めまい、眠気、不眠、うつ状態
消化器	下痢、軟便、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、口内炎、便秘、食道炎、口渇、悪心、舌炎、胃食道逆流、胸やけ、十二指腸炎、嘔吐、痔核、食欲不振
血 液 ^(注2)	<u>好中球減少</u> 、 <u>好酸球增多</u> 、 <u>貧血</u> 、 <u>白血球增多</u> 、 <u>血小板減少</u>
肝 臓 ^(注2)	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇
その他	尿蛋白陽性、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇・減少、尿糖陽性、尿酸上昇、倦怠感、熱感、動悸、発熱、QT延長、カンジダ症、浮腫、血圧上昇、霧視

注1) 症状(異常)が認められた場合には、投与を中止すること。(太字)
注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。(太字)

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されているので、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投与すること。

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15~150mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15~1,000mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる最高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。また、サル(35~70mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。

また、ラットにクラリスロマイシン(160mg/kg/日)、ランソプラゾール(50mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)を併用投与した試験において、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

更に、ラットにクラリスロマイシン(50mg/kg/日以上)、ラベプラゾールナトリウム(25mg/kg/日)及びアモキシシリン水和物(400mg/kg/日以上)を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。

- (2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

なお、動物実験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。

7. 小児等への投与

低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 適用上の注意

- (1) レジオネラ肺炎の治療において単独で使用する事が望ましいが、患者の症状に応じて併用が必要な場合には、以下の報告を参考に併用する薬剤の特徴を考慮し選択すること。

- 1) 中等症以上の患者にリファンピシンと併用し有効との報告がある。
- 2) *in vitro*抗菌力の検討において、本剤とレボフロキサシン水和物又はシプロフロキサシンとの併用効果(相乗ないし相加作用)が認められたとの報告がある。

(2) 投与時：健康人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、本剤の吸収が低下するとの報告がある。

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

9. その他の注意

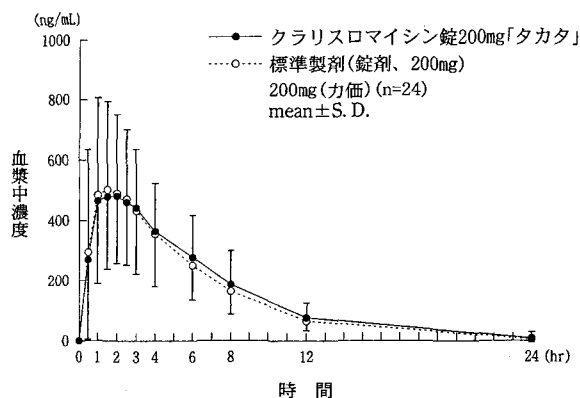
(1) ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)とランソプラゾール(15mg/kg/日以上)の4週間併用経口投与した試験、及びイヌにアモキシシリン水和物(500mg/kg/日)、ランソプラゾール(100mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25mg/kg/日)の4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

(2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、 ^{13}C -尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、 ^{13}C -尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験³⁾

本剤と標準製剤(錠剤、200mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子24名にそれぞれ1錠[クラリスロマイシンとして200mg(力価)]を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12及び24時間に前腕静脈から採血した。LC/MS/MSにより測定したクラリスロマイシンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log 0.8 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
クラリスロマイシン錠 200mg「タカタ」	3714.45 ± 1452.73	590.21 ± 230.37	2.1 ± 1.2	3.7 ± 2.6
標準製剤 (錠剤、200mg)	3506.02 ± 1640.20	584.06 ± 311.23	1.9 ± 1.4	3.4 ± 1.5

(mean ± S. D.)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動⁴⁾

本剤は、日本薬局方医薬品各条に定められたクラリスロマイシン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

クラリスロマイシンは、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害することにより、抗菌作用を発揮する。

ブドウ球菌属、レンサ球菌属などの好気性グラム陽性菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、カンピロバクター属などの一部のグラム陰性菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)に対する抗菌作用は他のマクロライド系抗生物質と同等以上であり、良好な組織移行性を反映して、各種感染症モデルですぐれた防御及び治療効果を示す。ヒトの主代謝物である14位水酸化体は、ブドウ球菌属などに対して未変化体とほぼ同等の抗菌力を有するが、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)に対しては未変化体よりも弱い。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クラリスロマイシン[日局]

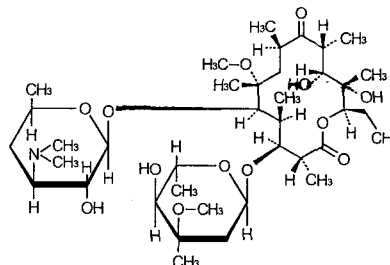
Clarithromycin

略号：CAM

化学名：(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-

(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-11, 12-dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

構造式：



分子式：C₃₈H₆₉NO₁₃

分子量：747.95

性状：白色の結晶性の粉末で、味は苦い。

アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

旋光度：〔α〕_D：－87～－97°（脱水物に換算したもの0.25g、

クロロホルム、25mL、100mm）

融 点：220～227℃

【取扱い上の注意】

安定性試験⁵⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、36ヵ月）の結果、3年間安定であることが確認された。

【包 装】

クラリスロマイシン錠200mg「タカタ」

PTP包装：100錠（10錠×10）

500錠（10錠×50）

【主 要 文 献】*

1) Griffith, D. E., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med.,
175 : 367, 2007.

前
回
改
訂
⇒

2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤
性過敏症症候群

3) 関野久邦他：医学と薬学，55(4)：525，2006.

4) 高田製薬株式会社内資料（溶出性）

5) 高田製薬株式会社内資料（安定性）

【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。

高田製薬株式会社 学術部

〒331-8588 さいたま市西区宮前町203番地1

電話 048(622)2617

FAX 048(623)3065



製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1

貯 法：気密容器・室温保存
 使用期限：外箱等に表示（使用期間5年）

日本標準商品分類番号
876419

抗原虫剤*
 日本薬局方 メトロニダゾール錠
 処方せん医薬品^{※1)}

フラジール®内服錠250mg
Flagyl®

シオノギ製薬

承認番号	22000AMX00878
薬価収載	2008年6月
販売開始	1961年11月
再評価結果	1976年10月
効能追加	20●年●月

注1) 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）】*

- 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者
- 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳腫瘍の患者を除く）
 [中枢神経系症状があらわれることがある。]
- 妊娠3ヵ月以内の婦人（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フラジール内服錠 250mg
成分・含量 (1錠中)	メトロニダゾール 250mg
添加物	コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水ア メ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプ ングリコール酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチ ン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナ ウバロウ

2. 性状

販売名	フラジール内服錠 250mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠で、においはなく、味は甘い。
外形	
大きさ	直径 約 10.8mm 厚さ 約 6.0mm
重量	約 0.6g
識別コード	763

【効能・効果】**、*

- トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）
- 嫌気性菌感染症
 <適応菌種>
 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデ
 属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム
 属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属
 <適応症>
 ○ 深在性皮膚感染症
 ○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
 ○ 骨髄炎
 ○ 肺炎、肺膿瘍
 ○ 骨盤内炎症性疾患
 ○ 腹膜炎、腹腔内膿瘍
 ○ 肝膿瘍
 ○ 脳膿瘍
- 感染性腸炎
 <適応菌種>
 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル
 <適応症>
 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

4. 細菌性陰症

<適応菌種>

本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデ
 ス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガ
 ードネラ・バジナリス

<適応症>

細菌性陰症

5. ヘリコバクター・ピロリ感染症

<適応菌種>

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減
 少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘ
 リコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染
 胃炎

6. アメーバ赤痢

7. ランブル鞭毛虫感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>*

本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合

- プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラ
 ゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾー
 ル）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用に
 よる除菌治療が不成功だった患者に適用すること。
- 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除
 菌治療の有効性は確立していない。
- 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参
 照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される
 症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバク
 ター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は
 確立していない。
- ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合は、ヘリコバ
 クター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリ
 コバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】*

- トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）
 通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1
 回 250mg を 1 日 2 回、10 日間経口投与する。
- 嫌気性菌感染症
 通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 500mg を 1 日 3
 回又は 4 回経口投与する。
- 感染性腸炎
 通常、成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250mg を 1 日 4
 回又は 1 回 500mg を 1 日 3 回、10～14 日間経口投与する。
- 細菌性陰症
 通常、成人にはメトロニダゾールとして、1 回 250mg を 1 日
 3 回又は 1 回 500mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与する。

5. ヘリコバクター・ピロリ感染症

アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

6. アメーバ赤痢

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500mgを1日3回10日間経口投与する。

なお、症状に応じて1回750mgを1日3回経口投与する。

7. ランブル鞭毛虫感染症

通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250mgを1日3回5～7日間経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg又はエソメプラゾールとして1回20mgのいずれか1剤を選択する。

【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) 血液疾患のある患者〔白血球減少、好中球減少があらわれることがある。〕
- (2) 脳膿瘍の患者〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合は、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム又はエソメプラゾール）及びアモキシシリン水和物の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。
- (2) 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、構語障害、小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。
- (4) 末梢神経障害、中枢神経障害等の副作用があらわれることがあるので、特に10日を超えて本剤を投与する場合や1500mg/日以上的高用量投与時には、副作用の発現に十分注意すること。

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
アルコール	腹部の痛痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	本剤はアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビルはエタノール18%を含有するので本剤により血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）が出現することがある。	機序は不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	本剤はワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	不明

4. 副作用

トリコモナス症に対する再評価結果における安全性評価対象例968例中、副作用は304例（31.4%）に認められた¹⁾。

(1) 重大な副作用

- 1) 末梢神経障害（0.1%未満）：末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、四肢のしびれ、異常感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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 2) 中枢神経障害（頻度不明）：痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の中枢神経障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 3) 無菌性髄膜炎（頻度不明）：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 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）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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) 急性肺炎（頻度不明）：急性肺炎があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇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。
- 6) 白血球減少、好中球減少（頻度不明）：白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

- 1) トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性陰症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症

種類\頻度	5%以上又は頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、総ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
その他	暗赤色尿、発熱

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2) ヘリコバクター・ピロリ感染症

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、そう痒感
血液 ^{注2)}	好塩基球増多
消化器	下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、出血性腸炎、鼓腸、黒色便
肝臓 ^{注3)}	肝機能障害
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

注1：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2：投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また、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。

注3：定期的に血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 胎児に対する安全性は確立していないので、有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。〔経口投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。〕

（「薬物動態」の項参照）

- (2) 授乳中の婦人に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。（「薬物動態」の項参照）〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (1) マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が^{2),3)}、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが⁴⁾、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある³⁾。
- (2) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週間以降の時点で実施することが望ましい。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康婦人5例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与したときの血中濃度を図1に示す。血中濃度は2時間後に最高値を示した⁵⁾。

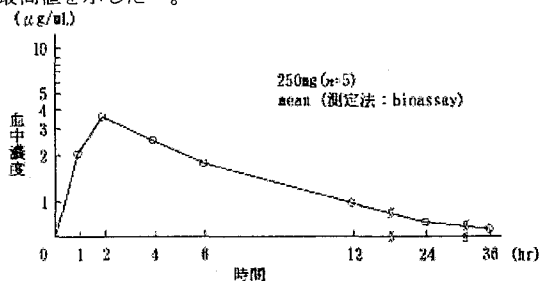


図1 経口投与時の血中濃度

2. 分布

(1) 腔内への移行

健康婦人5例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与した場合、症例によって多少の変動を認めたが、4時間後まで十分な抗原虫濃度を示した⁵⁾。

(2) 胎児への移行

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠200mg（承認外用量）を3時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定したとき、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた⁶⁾。（外国人によるデータ）

(3) 母乳中への移行

平均年齢22.5歳の母親及び生後5日の新生児10例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠200mg（承認外用量）を経口投与し、4時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は4時間3.4μg/mL、8時間2.2μg/mL、12時間1.8μg/mLで母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血中濃度は痕跡〜0.4μg/mLと極めて微量であった⁷⁾。（測定法：polarography）（外国人によるデータ）

3. 代謝

主として肝臓で代謝される。

尿中に排泄されたニトロ基を含む代謝物中、未変化のメトロニダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が30〜40%を占め、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロイミダゾール及びそのグルクロン酸抱合体が主代謝物で40〜50%を占めた⁸⁾。（外国人によるデータ）

4. 排泄

健康婦人3例にメトロニダゾール内服錠250mgを単回経口投与したときの48時間までの尿中排泄率は、生物学的測定法では9.2%であった⁵⁾。

5. その他

血清蛋白結合率：平衡透析法にて測定された血清蛋白結合率は1μg/mLの濃度では8.1%、10μg/mLの濃度では11.2%であった⁹⁾。（外国人によるデータ）

【臨床成績】

1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）

再評価結果における有効性評価対象例337例中、治癒率は96.4%（325例）であった。また、原虫再出現率は有効性評価対象例284例中、14.1%（40例）であった¹⁰⁾。

2. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

プロトンポンプインヒビター／アモキシシリン水和物／メトロニダゾール併用療法（PPI/AM療法）は承認の用法・用量（プロトンポンプインヒビター常用量＋アモキシシリン水和物750mg＋メトロニダゾール250mg1日2回、7日間）において、81.7〜100%の除菌効果*が得られる治療法であることが報告されている。

※：評価基準等が異なる複数の臨床研究成績^{11)〜13)}に基づき記載

【薬効薬理】

1. 薬理作用

*Trichomonas vaginalis*に対し、抗原虫作用を示す¹⁴⁾。

2. 作用機序

抗原虫及び抗菌作用

メトロニダゾールは原虫又は菌体内の酸化還元系によって還元を受け、ニトロソ化合物（R-NO）に変化する。このR-NOが抗原虫作用及び抗菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招く^{15)〜17)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：メトロニダゾール（JAN）〔日局〕

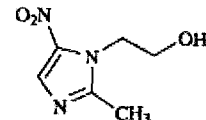
Metronidazole

化学名：2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol

分子式：C₆H₉N₃O₃

分子量：171.15

化学構造式：



性状： 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸（100）に溶けやすく，エタノール（99.5）又はアセトンにやや溶けにくく，水に溶けにくい。
希塩酸に溶ける。
光によって黄褐色になる。

融点： 159～163℃

分配係数： 0.81 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

フラジール内服錠 250mg：PTP100錠（10錠×10）

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計；長峰敏治ほか：臨床婦人科産科，1961, 15(9), 769 [196100010] を含む計 23 文献
- 2) Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 1972, 48(3), 721 [197200266]
- 3) Roe, F. J. C. et al. : Surgery, 1983, 93(1), 158 [198302421]
- 4) Rustia, M. et al. : J. Natl. Cancer Inst., 1979, 63(3), 863 [197901172]
- 5) 青河寛治ほか：産婦人科の世界，1971, 23(2), 183 [197100108]
- 6) Scott, G. M. : J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 1961, 68(5), 723 [196100046]
- 7) Scott, G. M. et al. : Br. J. Vener. Dis., 1961, 37, 278 [196100028]
- 8) Stambaugh, J. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 161(2), 373 [196800111]
- 9) Schwartz, D. E. et al. : Chemotherapy, 1976, 22, 19 [197600810]
- 10) 塩野義製薬集計；網野栄作ほか：産婦人科の実際，1964, 13(3), 245 [196400045] を含む計 10 文献
- 11) Shimoyama, T. et al. : J. Gastroenterol., 2004, 39(10), 927 [200701312]
- 12) 沖本忠義ほか：第 9 回日本ヘリコバクター学会学術抄録集，2003, p. 46, 松本 [200701304]
- 13) Isomoto, H. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 2003, 18, 101 [200701301]
- 14) Jennison, R. F. et al. : J. Clin. Pathol., 1961, 14, 431 [196100029]
- 15) Osato, M. S. : Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 1545 [200701302]
- 16) 山本達男ほか：日本臨牀，2005, 63(S-11), 376 [200602102]
- 17) Upcroft, P. et al. : Clin. Microbiol. Rev., 2001, 14(1), 150 [200701303]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

®：登録商標

FGT 29 DA

処方せん医薬品^{注1)}

貯 法:室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

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

ランサップ®400 ランサップ®800 「タケダ」 LANSAP®400 & 800

	承認番号	薬価収載	販売開始
400	21400AMZ00531	2002年12月	2002年12月
800	21400AMZ00530	2002年12月	2002年12月

効能追加	
再審査結果	2008年3月

ランソプラゾールカプセル、日本薬局方アモキシシリンカプセル、日本薬局方クラリスロマイシン錠

本製品に包装されている個々の製剤を単独、もしくは本製品の効能・効果以外の目的に使用しないこと。また、用法・用量のとおり、同時に服用すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) タケブロン、アモリン及びクラリスの成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩、リルピピリン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン含有製剤、タダラフィル〔アドシルカ〕を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3) 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)
- (4) 伝染性単核症のある患者〔アモキシシリン水和物で紅斑性丘疹の発現頻度が高いとの報告がある。〕
- (5) 高度の腎障害のある患者〔アモキシシリン水和物、クラリスロマイシンの血中濃度が上昇することがあり、本製品では各製剤の投与量を調節できないため、本製品の使用を避けること。〕

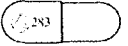
【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要な場合には慎重に投与すること)
ペニシリン系抗生物質に対する過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

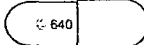
本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

ランサップ 400 1シート(1日分)中	タケブロンカプセル 30 アモリンカプセル 250 クラリス錠 200	2カプセル 6カプセル 2錠
ランサップ 800 1シート(1日分)中	タケブロンカプセル 30 アモリンカプセル 250 クラリス錠 200	2カプセル 6カプセル 4錠

3製剤各々の組成・性状は次のとおりである。
タケブロンカプセル 30

1カプセル中の有効成分	ランソプラゾール 30 mg
色調・剤形	白色〜わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤
識別コード	Ⓐ283
形状・号数	 3号
長径(mm)	15.8
短径(mm)	5.8

添加物:炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

1カプセル中の有効成分	アモキシシリン水和物 250 mg (力価)
色調・剤形	頭部及び胴部とも白色の硬カプセル剤
識別コード	Ⓐ640
形状・号数	 2号
長径(mm)	18.8
短径(mm)	6.3

添加物:ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

クラリス錠 200

1錠中の有効成分	クラリスロマイシン 200 mg (力価)		
色調・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
形状	上面 	下面 	側面 
直径(mm)	約 8.6		
厚さ(mm)	約 5.4		

添加物:カルボキシメチルスターチナトリウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、カルナバロウ、パラフィン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ヒプロメロース、酸化チタン、軽質無水ケイ酸

【効能・効果】

〈適応菌種〉

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】

通常、成人にはランソプラゾールとして1回 30 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400 mg(力価)1日2回を上限とする。

【使用上の注意】

本製品は3製剤を組み合わせたものであり、本【使用上の注意】は3製剤各々の【使用上の注意】より記載している。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

タケブロン

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者〔ランソプラゾールの代謝、排泄が遅延することがある。〕
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

注 1) 処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること

アモリン

- (1)セフェム系抗生物質に対する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〔高い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。〕

クラリス

- (1)他のマクロライド系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させることがある。（「副作用」の項参照）〕
- (3)腎機能障害のある患者〔クラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」、「相互作用」の項参照）〕
- (4)心疾患のある患者〔QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動をおこすことがある。（「副作用」の項参照）〕
- (5)高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

アモリン

ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。

3. 相互作用

ランソプラゾールは主として肝薬物代謝酵素 CYP2C19 又は CYP3A4 で代謝される。また、ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。クラリスロマイシンは CYP3A4 阻害作用を有することから¹⁾、CYP3A4 で代謝される薬剤と併用したとき、併用薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。一方、クラリスロマイシンは CYP3A4 によって代謝されることから²⁾、CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が阻害され未変化体の血中濃度が上昇する可能性があり、また、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用したとき、クラリスロマイシンの代謝が促進され未変化体の血中濃度が低下する可能性がある。

- (1)併用禁忌（併用しないこと）

タケブロン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビモジド 〔オーラップ〕	QT延長、心室性不整脈（Torsades de pointesを含む）等の心血管系副作用が報告されている。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、それらの血中濃度が上昇する可能性がある。
エルゴタミン （エルゴタミン酒石酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）含有製剤 〔クリアミン〕 〔ジヒデルゴット〕	血管攣縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	
タダラフィル 〔アドシルカ〕	左記薬剤のクリアランスが高度に減少し、その作用が増強するおそれがある。	

(2)併用注意（併用に注意すること）

タケブロン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリンの代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的にランソプラゾールの投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することが頻発（オメプラゾール）で報告されている。	

クラリス

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等注意到し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖（意識障害に至ることがある）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、クラリスロマイシンとの併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン テオフィリン、アミノフィリン水和物、コリンテオフィリン シクロスポリン タクロリムス水和物	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、左記薬剤の血中濃度の推移等に注意し、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチン カルシウム水和物、シンバスタチン ロバスタチン（国内未承認）	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 腎機能障害のある患者には特に注意すること。	

コルヒチン	コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状(汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等)が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。 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、クラリスロマイシンを併用しないこと。	
ベンゾジアゼピン系薬剤 CYP3A4 で代謝される薬剤 トリアゾラム、ミダゾラム等 ジソピラミド エブレノン エレクトリブタン 臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 CYP3A4 で代謝される薬剤 ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩等 ジェノゲスト ホスホジエステラーゼ5 阻害剤 シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル〔シアリス〕等 クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム等 フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	
イトラコナゾール HIV プロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩、リトナビル等 デラビルジンメシル酸塩	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩、デラビルジンメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンと左記薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。
リファブチン、エトラビリン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。また、左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。

リファンピシン エファビレンツ、 ネビラピン	クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性があるため、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	左記薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。
------------------------------	--	--

4. 副作用

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症：国内で行われた承認時までの試験では 430 例中 217 例 (50.5%) に、製造販売後の調査では 3,491 例中 318 例 (9.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(再審査終了時点)。
また、外国で行われた試験では 548 例中 179 例 (32.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。
以下の副作用は、上記の国内で行われた試験で認められたものである。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
1) 消化器	軟便 (13.7%)、 下痢 (9.1%)	味覚異常、腹部膨満感	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、舌炎、口渇、胸やけ、胃食道逆流、食欲不振
2) 肝 臓 ^{注2)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
3) 血 液 ^{注2)}		好中球減少、好酸球増多、白血球増多、貧血	血小板減少
4) 過敏症 ^{注3)}		発疹	痒疹
5) 精 神 神経系			頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ感、うつ状態
6) その他		トリグリセリド、尿酸の上昇、総コレステロールの上昇・低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性	倦怠感

注 2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 3) このような場合には投与を中止すること。

なお、外国で行われた試験で認められている副作用(頻度 1%以上)は次のとおりである。

	5%以上	1~5%未満
1) 消化器	下痢 (13.7%)、 味覚異常 (9.9%)	悪心、口内炎、舌炎
2) その他		頭痛、めまい、眩暈・モニア症

胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎：国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。
なお、タケブロン、アモリン、クラリスでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

タケブロン

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー反応(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、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。
- 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1~5%未満)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。
- 黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(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、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。
- 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)(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、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。
- 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、タケブロン投与を中止

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。

- 6) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、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。
- (2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症 ^(注3)	発疹、痒疹		多形紅斑
2) 肝 臓 ^(注2)	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇		
3) 血 液	好酸球増多		
4) 消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎(collagenous colitis等 ^(注4) を含む)
5) 精 神 神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
6) その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^(注3) 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症

注 2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 3) このような場合には投与を中止すること。

* 注 4) 下痢が継続する場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

アモリン

(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%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、眩暈、便意、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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)(いずれも0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛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。
- 3) 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。
- 4) 顆粒球減少(0.1%未満)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど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。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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
1) 過敏症 ^(注5)	発熱、発疹、蕁麻疹	
2) 血 液		好酸球増多、貧血
3) 肝 臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
4) 消化器	下痢、悪心、食欲不振	
5) 菌交代症 ^(注6)		口内炎、大腸炎(カンジダ、非感受性のクレブシエラ等による)
6) 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 5) 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。

注 6) このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

クラリス

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、痙攣、発赤等)

(頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 3) 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症(頻度不明)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) 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)(頻度不明)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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE 症候群・間質性肺炎(頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎(頻度不明)があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)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、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 9) 痙攣(強直間代性、ミオクロヌス、意識消失発作等)(頻度不明)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。
- 10) 急性腎不全、尿細管間質性腎炎(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) アレルギー性紫斑病(頻度不明)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。
- 12) 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な薬剤性過敏症候群³⁾(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

次表のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 過敏症	発疹 ^(注7)		痒痒感
2) 精 神 神経系		めまい、頭痛、不眠	幻覚 ^(注7) 、失見当識 ^(注7) 、意識障害 ^(注7) 、せん妄 ^(注7) 、躁病 ^(注7) 、眠気、振戦 ^(注7) 、しびれ(感) ^(注7)
3) 感覚器		味覚異常(にがみ等)	耳鳴 ^(注7) 、聴力低下 ^(注7) 、嗅覚異常 ^(注7)
4) 消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部膨満感、腹痛、下痢	食欲不振、軟便、口内炎、舌炎、舌変色	口腔内びらん ^(注7) 、胸やけ、口渇、歯牙変色 ^(注7)
5) 血 液	好酸球増多		
6) 肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇	γ-GTP、LDH、ALP上昇	
7) 筋・骨格			筋肉痛 ^(注7)
8) その他		倦怠感	浮腫、カンジダ症 ^(注7) 、動悸 ^(注7) 、発熱、CK(CPK)上昇 ^(注7) 、脱毛、頻尿、低血糖 ^(注7)

注 7) 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

次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 一般に高齢者では酸分泌能が低下しており、その他生理機能の低下もあるので慎重に投与すること。(タケブロンによる)
- (2) 一般に高齢者では生理機能が低下しており、アモキシシリン水和物による副作用が発現しやすく、クラリスロマイシンの高い血中濃度が持続するおそれがある。
- (3) 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。(アモリンによる)

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まわると判断される場合にのみ投与すること。
[クラリスロマイシンでは、母動物に毒性があらわれる高用量において、胎児毒性(心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等)が報告されている。

なお、国外における試験で次のような報告がある。SD系ラット(15~150 mg/kg/日)及びCD-1系マウス(15~1,000 mg/kg/日)において、それぞれ母動物に毒性があらわれる高用量でラット胎児に心血管系異常並びにマウス胎児に口蓋裂が認められた。

また、サル(35~70 mg/kg/日)において、母動物に毒性があらわれる70 mg/kg/日で9例中1例に低体重の胎児がみられたが、外表、内臓、骨格には異常は認められなかった。

また、ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。⁴⁾ また、ウサギ(経口30 mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。⁵⁾

なお、ラットにランソプラゾール(50 mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500 mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160 mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。]

- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。⁴⁾

また、クラリスロマイシンでは、動物試験(ラット)の乳汁中濃度は、血中濃度の約2.5倍で推移した。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

- (1) 投与時：健康人での薬物動態試験で天然ケイ酸アルミニウムと併用した場合、クラリスロマイシンの吸収が低下するとの報告がある。
- (2) 薬剤交付時：PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- (1) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質の服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼吸試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼吸試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

(2) その他

ラットにアモキシシリン水和物(2,000 mg/kg/日)、ランソプラゾール(15 mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験、及びビスにはアモキシシリン水和物(500 mg/kg/日)、ランソプラゾール(100 mg/kg/日)、クラリスロマイシン(25 mg/kg/日)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

タケブロン

- (1) 類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。

- (2) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50 mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。⁹⁾さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15 mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5 mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15 mg/kg/日以上及び雄ラットの50 mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。

精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サルの毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

- (3) タケブロン投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

- (4) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

- (5) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

【薬物動態】

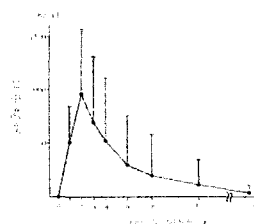
1. 血中濃度

健康成人(6例)にランソプラゾールとして1回30 mg、アモキシシリン水和物として1回1,000 mg(力価)¹⁰⁾及びクラリスロマイシンとして1回400 mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合、ランソプラゾールの未変化体、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの血中濃度は図のとおりである。

ランソプラゾールの未変化体

	絶食下
T_{max}	1.7±0.5h
C_{max}	1,104±481ng/mL
$T_{1/2}$	1.88±1.88h
AUC	5,218±6,284ng・h/mL

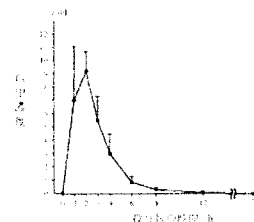
6例の平均値±標準偏差



アモキシシリン水和物

	絶食下
T_{max}	1.7±0.5h
C_{max}	10.05±1.62 μg/mL
$T_{1/2}$	0.99±0.24h
AUC	29.04±7.15 μg・h/mL

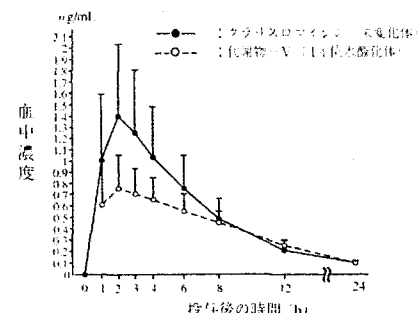
6例の平均値±標準偏差



クラリスロマイシン

	絶食下	代謝物-V(14位水酸化体)
T_{max}	2.0±0.6h	1.8±0.8h
C_{max}	1.39±0.64 μg/mL	0.78±0.28 μg/mL
$T_{1/2}$	4.5±2.6h	7.4±2.0h
AUC	10.36±3.84 μg・h/mL	8.02±1.98 μg・h/mL

6例の平均値±標準偏差



3剤併用時の3剤各々の血中濃度は単独投与時の血中濃度とほぼ同様の推移を示す。

また、健康成人(7例)にランソプラゾールとして1回30 mg、アモキシシリン水和物として1回1,000 mg(力価)¹⁰⁾及びクラリスロマイシンとして1回400 mg(力価)の3剤を同時に1日2回7日間反復経口投与した時の薬物動態からみて、蓄積性に問題はないと考えられる。

2. 尿中排泄

健康成人(6例)に絶食下でランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)^⑨及びクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)の3剤を同時に経口投与した場合、尿中にランソプラゾールの未変化体は検出されず、全て代謝物であり、それらを合計した24時間排泄率は16.4%である。また、アモキシシリン水和物の24時間排泄率は35.8%であり、また、クラリスロマイシンの24時間排泄率は未変化体及び代謝物—V(14位水酸化体)の合計で41.9%である。

注8)ランサップの承認用法・用量と異なる。【用法・用量】の項参照)

(参考)

クラリスロマイシン単独投与時の腎機能障害者及び高齢者における血中濃度

腎機能正常者と種々な程度の腎機能障害者及び重篤な基礎疾患のない66〜82歳(平均72.2歳)の女性3名に200mg(力価)を空腹時単回経口投与したときのクラリスロマイシン(未変化体)の血中濃度パラメータは表のとおりである(測定法: Bioassay)。

①腎機能障害者⁷⁾

クレアチニンクリアランス(mL/min)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC(μg·h/mL)
Ccr≧100(n=5)	2.02	1.24	2.38	8.89
Ccr≧50(n=5)	2.15	1.89	5.74	21.69
Ccr≧30(n=5)	2.55	0.96	4.69	18.73
Ccr≧5(n=5)	3.54	1.48	6.13	36.89

②高齢者⁸⁾

高齢者(n=3)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC(μg·h/mL)
高齢者(n=3)	3.72	2.3	4.2	19.20

【臨床成績】

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした除菌の臨床試験(ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤療法)における除菌率は表のとおりである。

※培養法及び組織診断法の結果がいずれも陰性

・胃潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.5% (84/96例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.2% (83/93例)

・十二指腸潰瘍における除菌率(7日間経口投与)

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	91.1% (82/90例)
ランソプラゾール30mg アモキシシリン水和物750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	83.7% (82/98例)

除菌率は基本解析対象集団を対象とした。

なお、米国及び英国で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^⑨においても、同程度の成績が認められている。

注9)各薬剤の投与量、投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量と異なる。【用法・用量】の項参照)

米国: ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、10日間又は14日間経口投与

英国: ランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回1,000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回250mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1)アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンはヘリコバクター・ピロリに対し殺菌的な抗菌作用を示す。
 - (2)クラリスロマイシンの抗菌力はpHの影響を受け、酸性では中性に比べて減弱する。一方、アモキシシリン水和物はクラリスロマイシンと比べてpHの影響は少ない。
 - (3)アモキシシリン水和物とクラリスロマイシンとの併用における抗菌力には、相乗又は相加作用が認められ、いずれの菌株においても拮抗作用は認められていない。
- また、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンともにランソプラゾールとの併用投与により、経口投与後の胃組織中濃度の上昇が認められる(ラット)。

2. 作用機序

アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害することにより効果を発揮し、また、クラリスロマイシンは細菌の70Sリボソムの50Sサブユニットと結合し蛋白合成を阻害することにより効果を発揮する。^{9,10)}

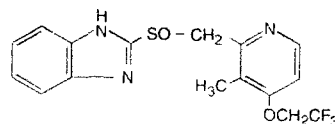
ランソプラゾールは胃粘膜壁細胞のH⁺、K⁺-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制し胃内pHを上昇させる。¹¹⁻¹⁴⁾

アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤療法におけるランソプラゾールの役割は胃内pHを上昇させることにより、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

ランソプラゾール

化学構造式:



一般名: ランソプラゾール(Lansoprazole) [JAN]

化学名: (R,S)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl)sulfinyl)benzimidazole

分子式: C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

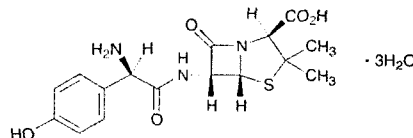
分子量: 369.36

融点: 約166°C(分解)

性状: ランソプラゾールは白色〜帯褐色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

アモキシシリン水和物

化学構造式:



一般名: アモキシシリン水和物(Amoxicillin Hydrate) [JAN]

略号: AMPC

化学名: (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetylamin]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

分子式: C₁₆H₁₉N₃O₆S·3H₂O

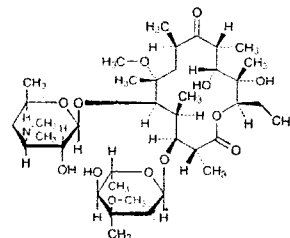
分子量: 419.45

融点: 約195°C(分解)

性状: アモキシシリン水和物は、白色〜淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

クラリスロマイシン

化学構造式:



一般名: クラリスロマイシン(Clarithromycin) [JAN]

略号: CAM

化学名: (2R,3S,4S,5R,6R,8R,10R,11R,12S,13R)-5-(3,4,6-Trimethoxy-3-dimethylamino-β-D-xylohexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-D-ribohexopyranosyloxy)-11,12-dihydroxy-6-methoxy-2,4,6,8,10,12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

分子式 : $C_{38}H_{49}NO_{13}$

分子量 : 747.95

融 点 : 220~227°C

性 状 : クラリスロマイシンは、白色の結晶性の粉末で、味は苦い。
アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、メタノール、
エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けにくく、水には
ほとんど溶けない。

【包装】

PTP 入り 7 シート(1 シート×7)、35 シート(1 シート×7×5)

【主要文献】

- 1) Mayhew, B. S. et al. : Drug Metab. Dispos., **28** : 1031, 2000.
- 2) Suzuki, A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., **18** : 104, 2003.
- 3) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性過敏症候群
- 4) 三輪 清 他 : 薬理と治療, **18** : 3413, 1990.
- 5) Schardein, J. L. et al. : 薬理と治療, **18** (Suppl. 10) : 2773, 1990.
- 6) Atkinson, J. E. et al. : 薬理と治療, **18** (Suppl. 10) : 2713, 1990.
- 7) 瀧井昌英 他 : Chemotherapy, **37** : 15, 1989.
- 8) 足立 暁 他 : Chemotherapy, **36** (Suppl. 3) : 660, 1988.
- 9) 上田 泰 他編 : 感染症学—基礎と臨床, 204, 1982. メジカルビュー社
- 10) 懸川友人 他 : Chemotherapy, **36** (Suppl. 3) : 123, 1988.
- 11) Satoh, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **248** : 806, 1989.
- 12) Nagaya, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **55** : 425, 1991.
- 13) Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **248** : 799, 1989.
- 14) Nagaya, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **252** : 1289, 1990.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目 12 番 10 号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

処方せん医薬品^{注1)}

貯 法：室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

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

ランピオン®パック

「タケダ」

LAMPION® Pack

承認番号	薬価収載	販売開始
22200AMX00806	2010年11月	2010年11月

効能追加

ランソプラゾールカプセル、日本薬局方アモキシシリンカプセル、日本薬局方メトロニダゾール錠

本製品に包装されている個々の製剤を単独、もしくは本製品の効能・効果以外の目的に使用しないこと。また、用法・用量のとおり、同時に服用すること。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) タケブロン、アモリン及びフラジールの成分に対する過敏症の既往歴のある患者
- (2) アタザナビル硫酸塩、リルピビルン塩酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3) 伝染性単核症のある患者[アモキシシリン水和物で紅斑性丘疹の発現頻度が高いとの報告がある。]
- (4) 高度の腎障害のある患者[アモキシシリン水和物の血中濃度が上昇することがあり、本製品では各製剤の投与量を調節できないため、本製品の使用を避けること。]
- (5) 脳、脊髄に器質的疾患のある患者(脳膿瘍の患者を除く)[メトロニダゾールで中枢神経系症状があらわれることがある。]
- (6) 妊娠3ヵ月以内の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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、特に必要な場合には慎重に投与すること)
ペニシリン系抗生物質に対する過敏症の既往歴のある患者

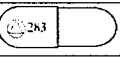
【組成・性状】

本製品は以下の3製剤を組み合わせたものである。

1シート(1日分)中	タケブロンカプセル30	2カプセル
	アモリンカプセル250	6カプセル
	フラジール内服錠250mg	2錠

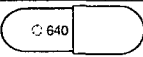
3製剤各々の組成・性状は次のとおりである。

タケブロンカプセル30

1カプセル中の有効成分	ランソプラゾール 30mg
色調・剤形	白色〜わずかに褐色を帯びた白色の腸溶性顆粒を含む頭部がうすい橙色の不透明、胴部がうすい黄色の不透明の硬カプセル剤
識別コード	㊦ 283
形状・号数	 3号
長 径(mm)	15.8
短 径(mm)	5.8

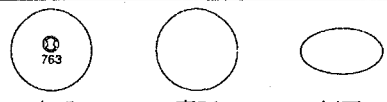
添加物：炭酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、メタクリル酸コポリマーLD、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

アモリンカプセル250

1カプセル中の有効成分	アモキシシリン水和物 250mg(力価)
色調・剤形	頭部及び胴部とも白色の硬カプセル剤
識別コード	㊦ 640
形状・号数	 2号
長 径(mm)	18.8
短 径(mm)	6.3

添加物：ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

フラジール内服錠250mg

1錠中の有効成分	メトロニダゾール 250mg
色調・剤形	白色の円形の糖衣錠で、においはなく、味は甘い。
識別コード	㊦ 763
形 状	
直 径(mm)	約10.8
厚 さ(mm)	約6.0

添加物：コムギデンプン、グリセリン、メチルセルロース、水アメ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、デンプングリコール酸ナトリウム、アラビアゴム末、ゼラチン、沈降炭酸カルシウム、安息香酸ナトリウム、カルナウバロウ

【効能・効果】

〈適応菌種〉

アモキシシリン、メトロニダゾールに感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- (4) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

【用法・用量】

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはランソプラゾールとして1回30mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【使用上の注意】

本製品は3製剤を組み合わせたものであり、本【使用上の注意】は3製剤各々の【使用上の注意】より記載している。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

タケブロン

(1)薬物過敏症の既往歴のある患者

(2)肝障害のある患者〔ランソプラゾールの代謝、排泄が遅延することがある。〕

(3)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

アモリン

(1)セフェム系抗生物質に対する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)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(4)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。〕

フラジール

(1)血液疾患のある患者〔白血球減少、好中球減少があらわれることがある。〕

(2)脳腫瘍の患者〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕

2. 重要な基本的注意

アモリン

ショックがあらわれることがあるので、十分な問診を行うこと。

フラジール

(1)白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。

(2)中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、構語障害、小脳失調等の症状の発現に十分注意すること。〕

3. 相互作用

ランソプラゾールは主として肝薬物代謝酵素CYP2C19又はCYP3A4で代謝される。また、ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

タケブロン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアッツ）	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。
リルピピリン塩酸塩（エジュラント）	リルピピリン塩酸塩の作用を減弱するおそれがある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりリルピピリン塩酸塩の吸収が低下し、リルピピリンの血中濃度が低下することがある。

(2)併用注意（併用に注意すること）

タケブロン

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が低下することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素を誘導し、テオフィリン

		の代謝を促進することが考えられている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	ランソプラゾールが肝薬物代謝酵素におけるタクロリムスの代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン、メチルジゴキシン	左記薬剤の作用を増強する可能性がある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
イトラコナゾール、ゲフィチニブ	左記薬剤の作用を減弱する可能性がある。	ランソプラゾールの胃酸分泌抑制作用により左記薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的にランソプラゾールの投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。
フェニトイン、ジアゼパム	左記薬剤の代謝、排泄が遅延することがある。	類薬（オメプラゾール）で報告されている。

フラジール

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の痙攣、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	メトロニダゾールはアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル	ジスルフィラム-アルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビルはエタノール18%を含有するのでメトロニダゾールにより血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）が出現することがある。	機序は不明
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	メトロニダゾールはワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	機序は不明

4. 副作用

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症：ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。外国で行われた試験（ランソプラゾール、アモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの3剤投与）では132例中60例（45.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、その主な副作用（頻度1%以上）は次のとおりである。

	5%以上	1～5%未満
消化器	下痢（11.4%）	味覚異常、悪心、嘔吐、口内炎、腹痛、排便回数増加、口渇、口腔カンジダ症
肝臓	AST(GOT)、	

	ALT (GPT) の上昇 (各9.1%)	
過敏症		発疹
精神 神経系	頭痛(6.8%)	めまい、傾眠
その他		倦怠感

胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎：国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない(承認時)。なお、タケブロン、アモリン及びフラジールでは、他にもそれぞれに次の副作用が認められている。

タケブロン

(1)重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応(全身発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)(0.1%未満)があらわれることがあり、ショック(0.1%未満)を起こした例もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(0.1%未満)、また、顆粒球減少、血小板減少、貧血(0.1～5%未満)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。
- 3) 黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害(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、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) 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)(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、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) 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、タケブロン投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性腎炎(頻度不明)があらわれ、急性腎不全に至ることもあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン上昇等)に注意し、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。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、痒疹		多形紅斑
肝 臓 ^{注3)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-GTPの上昇		
血 液	好酸球増多		
消化器	便秘、下痢、口渇、腹部膨満感	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、カンジダ症、味覚異常	口内炎、舌炎、大腸炎(collagenous colitis等 ^{注4)} を含む)
精神 神経系	頭痛、眠気	うつ状態、不眠、めまい、振戦	
その他	発熱、総コレステロール、尿酸の上昇	女性化乳房 ^{注2)} 、浮腫、倦怠感、舌・口唇のしびれ感、四肢のしびれ感、筋肉痛、脱毛	かすみ目、脱力感、関節痛、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注4) 下痢が継続する場合、collagenous colitis等が発現している可能性があるため、速やかに本剤の投与を中止すること。腸管粘膜に縦走潰瘍、びらん、易出血等の異常を認めることがあるので、下血、血便が認められる場合には、適切な処置を行うこと。

アモリン

(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%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、眩暈、便意、耳鳴、発汗、喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、全身の潮紅・蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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)(いずれも0.1%未満)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、膿疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛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。
- 3) 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。
- 4) 顆粒球減少(0.1%未満)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど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。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するなど適切な処置を行うこと。
- 6) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注5)}	発熱、発疹、蕁麻疹	
血 液		好酸球増多、貧血
肝 臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
消化器	下痢、悪心、食欲不振	
菌交代症 ^{注6)}		口内炎、大腸炎(カンジダ、非感受性のクレブシエラ等による)
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5) 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。

注6) このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

フラジール

(1)重大な副作用

- 1) 末梢神経障害(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、四肢のしびれ、異常感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。
- 2) 痙攣、意識障害、構語障害、錯乱、幻覚、小脳失調等の中枢神経障害(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 3) 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎(頻度不明)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。
- 4) 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)(頻度不明)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。
- 5) 急性膵炎(頻度不明)があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、悪心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇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。

- 6) 白血球減少、好中球減少(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)その他の副作用

- 1) トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症)、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性腔症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症

	5%以上又は頻度不明
過敏症 ^{注7)}	発疹
消化器	舌苔、食欲不振、悪心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現
その他	暗赤色尿、発熱

注7) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2)ヘリコバクター・ピロリ感染症

	頻度不明
過敏症 ^{注8)}	発疹、痒痒感
血液 ^{注9)}	好塩基球増多
消化器	下痢、胸やけ、悪心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、出血性腸炎、鼓腸、黒色便
肝臓 ^{注10)}	肝機能障害
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感

注8) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注9) 投与中は定期的に血液学的検査を行うことが望ましい。また、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。

注10) 定期的に血液生化学的検査を行うことが望ましい。また、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。

5.高齢者への投与

次の点に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 1) 一般に高齢者では酸分泌能が低下しており、その他生理機能の低下もあるので慎重に投与すること。
- 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。(アモリンによる)

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 胎児に対する安全性は確立していないので、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。

- 1) メトロニダゾールでは、妊婦への経口投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。胎児に対する安全性は確立していないので、特に妊娠3ヵ月以内は経口投与をしないこと。〔【薬物動態】の項参照〕
- 2) ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)において胎児血漿中濃度は母動物の血漿中濃度より高いことが認められている。¹⁾ また、ウサギ(経口30mg/kg/日)で胎児死亡率の増加が認められている。²⁾

- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

- 1) メトロニダゾールでは、授乳婦への経口投与により母乳中へ移行することが報告されている。〔【薬物動態】の項参照〕
- 2) ランソプラゾールでは、動物試験(ラット)において乳汁中へ移行することが報告されている。¹⁾

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(ランソプラゾールでは使用経験が少ない。メトロニダゾールでは使用経験がない)。

8.適用上の注意

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

9.その他の注意

- (1) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ランソプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定結果が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。

(2)タケブロン

- 1) 類薬(オメプラゾール)で、視力障害が発現したとの報告がある。

- 2) ラットに52週間強制経口投与した試験で、50mg/kg/日群(臨床用量の約100倍)において1例に良性の精巣間細胞腫が認められている。³⁾ さらに、24ヵ月間強制経口投与した試験で、15mg/kg/日以上群において良性の精巣間細胞腫の発生増加が、また、5mg/kg/日以上群において胃のカルチノイド腫瘍が認められており、加えて、雌ラットの15mg/kg/日以上及び雄ラットの50mg/kg/日以上群において網膜萎縮の発生頻度の増加が認められている。

精巣間細胞腫及び網膜萎縮については、マウスのがん原性試験、イヌ、サル毒性試験では認められず、ラットに特有な変化と考えられる。

- 3) タケブロン投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

- 4) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。

- 5) 海外における主に入院患者を対象とした複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターを投与した患者においてクロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染のリスク増加が報告されている。

(3)フラジール

マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が^{4,5)}、またラットでは乳房腫瘍の発生が報告されているが⁶⁾、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある。⁵⁾

(4)その他

ラットにアモキシシリン水和物(2,000mg/kg/日)、ランソプラゾール(15mg/kg/日以上)を4週間併用経口投与した試験で、アモキシシリン水和物を単独あるいは併用投与した動物に結晶尿が認められているが、結晶はアモキシシリン水和物が排尿後に析出したものであり、体内で析出したものではないことが確認されている。

【薬物動態】

フラジール

1.胎児への移行

分娩開始初期からメトロニダゾール内服錠200mgを3時間ごとに投与して、母子の血中濃度を測定したとき、胎盤関門を通過して胎児に移行することが認められた。⁷⁾ (外国人によるデータ)

2.母乳中への移行

平均年齢22.5歳の母親及び生後5日の新生児10例を選び、母親にメトロニダゾール内服錠200mgを経口投与し、4時間ごとに授乳して母乳中及び新生児の血中への移行を測定した。母乳中の平均濃度は4時間3.4μg/mL、8時間2.2μg/mL、12時間1.8μg/mLで母親の血中と同程度に移行したが、新生児の血

中濃度は痕跡～0.4 μ g/mLと極めて微量であった。⁸⁾(測定法: polarography)(外国人によるデータ)

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

アモキシシリン水和物はヘリコバクター・ピロリに対し殺菌的な抗菌作用を示す。

2. 作用機序

アモキシシリン水和物は細菌の細胞壁合成を阻害することにより効果を発揮する。⁹⁾

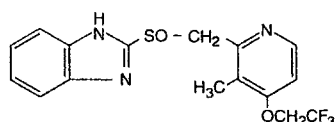
ランソプラゾールは胃粘膜壁細胞のH⁺, K⁺-ATPaseのSH基と結合し、酵素活性を抑制することにより、酸分泌を抑制し胃内pHを上昇させる。^{10～13)}

メトロニダゾールはヘリコバクター・ピロリ菌体内のニトロ還元酵素系の反応によって還元を受け、ニトロソ化合物(R-NO)に変化する。このR-NOがヘリコバクター・ピロリに対する殺菌作用を示す。また、反応の途中で生成したヒドロキシラジカルがDNAを切断し、DNAらせん構造の不安定化を招く。^{14～16)}

【有効成分に関する理化学的知見】

ランソプラゾール

化学構造式:



一般名: ランソプラゾール (Lansoprazole) [JAN]

化学名: (RS)-2-([3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl)sulfinyl benzimidazole

分子式: C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S

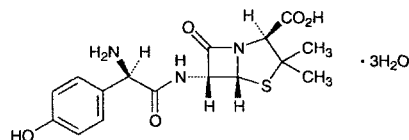
分子量: 369.36

融点: 約166℃ (分解)

性状: ランソプラゾールは、白色～帯褐色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

アモキシシリン水和物

化学構造式:



一般名: アモキシシリン水和物 (Amoxicillin Hydrate) [JAN]

略号: AMP C

化学名: (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetylamin]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

分子式: C₁₆H₁₉N₃O₈S·3H₂O

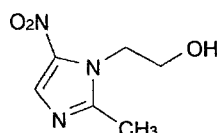
分子量: 419.45

融点: 約195℃ (分解)

性状: アモキシシリン水和物は、白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

メトロニダゾール

化学構造式:



一般名: メトロニダゾール (Metronidazole) [JAN]

化学名: 2-(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) ethanol

分子式: C₆H₉N₃O₃

分子量: 171.15

融点: 159～163℃

性状: メトロニダゾールは、白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)又はアセトンにやや溶けにくく、水に溶けにくい。希塩酸に溶ける。光によって黄褐色になる。

分配係数: 0.81 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

P T P入り 7シート (1シート×7)

35シート (1シート×7×5)

【主要文献】

- 1) 三輪 清 他: 薬理と治療, 18: 3413, 1990.
- 2) Schardein, J. L. et al.: 薬理と治療, 18(Suppl.10): 2773, 1990.
- 3) Atkinson, J. E. et al.: 薬理と治療, 18(Suppl.10): 2713, 1990.
- 4) Rustia, M. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 48: 721, 1972.
- 5) Roe, F. J. C. et al.: Surgery, 93: 158, 1983.
- 6) Rustia, M. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 63: 863, 1979.
- 7) Scott, G. M.: J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 68: 723, 1961.
- 8) Scott, G. M. et al.: Br. J. Vener. Dis., 37: 278, 1961.
- 9) 上田 泰 他編: 感染症学—基礎と臨床, 204, 1982. メジカルビュー社
- 10) Satoh, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 248: 806, 1989.
- 11) Nagaya, H. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 55: 425, 1991.
- 12) Nagaya, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 248: 799, 1989.
- 13) Nagaya, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 252: 1289, 1990.
- 14) Osato, MS.: Curr. Pharm. Des., 6: 1545, 2000.
- 15) 山本達男 他: 日本臨牀, 63(S-11): 376, 2005.
- 16) Upcroft, P. et al.: Clin. Microbiol. Rev., 14: 150, 2001.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販売名	① ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g ② ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ヤクルト」、同点滴静注用 1g「ヤクルト」 ③ ゲムシタビン点滴静注用 200mg「サワイ」、同点滴静注用 1g「サワイ」 ④ ゲムシタビン点滴静注用 200mg「NK」、同点滴静注用 1g「NK」 ⑤ ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ホスピーラ」、同点滴静注用 1g「ホスピーラ」
2	一般名	ゲムシタビン塩酸塩
3	申請者名	① 日本イーライリリー株式会社 ② 高田製薬株式会社 ③ 沢井製薬株式会社 ④ 日本化薬株式会社 ⑤ ホスピーラ・ジャパン株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にゲムシタビン塩酸塩 228mg 又は 1140mg(ゲムシタビンとして 200mg 又は 1000mg) を含有する用時溶解注射剤
5	用法・用量	1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1250mg/m ² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、 <u>再発又は難治性の悪性リンパ腫</u> (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は、代謝拮抗性の抗悪性腫瘍剤であり、今回、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会における事前評価を受け、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する公知申請を行ったものである。 添付文書(案)を別紙として添付する。

日本イーライリリー株式会社

※20XX年XX月改訂(第14版)

※2011年2月改訂

劇薬

処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ジェムザール®注射用200mg^①

ジェムザール®注射用1g^②

Gemzar® Injection

注射用ゲムシタビン塩酸塩

日本標準商品分類番号

87 4224

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱等に表示

※※

	①	②
承認番号	21300AMY00405	21300AMY00404
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	1999年8月	1999年8月
再審査結果	2008年10月	2008年10月
効能追加	20XX年XX月	20XX年XX月

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[相互作用]の項参照]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
2. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
3. 胸部への放射線療法を施行している患者[外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[相互作用]の項参照]
4. 重症感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

【組成・性状】

販売名	ジェムザール注射用200mg	ジェムザール注射用1g
成分・含量 (1バイアル中)	ゲムシタビン塩酸塩228mg (ゲムシタビンとして200mg)	ゲムシタビン塩酸塩1140mg (ゲムシタビンとして1000mg)
添加物	D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg pH調節剤 適量
性状・剤形	白色の軽質の塊又は粉末(凍結乾燥剤)(注射剤)	
pH*	約3 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液) 約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)	
浸透圧比* (生理食塩液に対する比)	約2 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液) 約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)	

*:ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液):平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度(ゲムシタビン1600mg相当量/100mL生理食塩液)
ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液):用法・用量における溶解時最高濃度(ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液)

【効能・効果】※※

非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>*

胆道癌の場合

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】※※

1. 非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

(注射液の調製法)

本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者[間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。]
- (3) 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者[肝機能の悪化を引き起こすことがある。]
- (4) 腎障害のある患者[腎機能が低下しているので、副作用があらわれやすくなることがある。]
- (5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 心筋梗塞の既往のある患者[心筋梗塞がみられることがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/ μ L未満又は血小板数が7万/ μ L未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

2) 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 過敏症状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。
- (5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。
- (6) 動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。
- (7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献[「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタピン塩酸塩(卵巣癌)」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタピン塩酸塩(再発・難治性悪性リンパ腫)」等]を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時に併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

国内で実施された本剤の臨床試験において発現した副作用を記載した。

<承認時>

本剤単独投与の臨床試験における全投与例は506例であり、そのうち安全性評価対象は481例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与例506例中9例(1.8%)に認められた。9例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例、敗血症2例及び急性呼吸不全1例であった^{1)~6)}。

転移・再発乳癌を対象とした本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験における全投与例は62例であり、そのうち安全性評価対象は62例であった。本剤及びパクリタキセルの因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

安全性評価対象62例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制[特に、白血球減少(91.9%)、好中球減少(93.5%)、リンパ球減少(51.6%)、赤血球減少(64.5%)、ヘモグロビン減少(77.4%)及び血小板減少(69.4%)]、AST(GOT)上昇(77.4%)、ALT(GPT)上昇(64.5%)、倦怠感(62.9%)、脱毛(61.3%)、悪心(48.4%)、食欲不振(46.8%)、血管障害(43.5%)、関節痛(38.7%)、感覚鈍麻(35.5%)、味覚異常(33.9%)、筋痛(32.3%)であった。

<再審査終了時>

使用成績調査(非小細胞肺癌)の結果、安全性評価対象例2110例のうち副作用発現症例は1581例(74.9%)であり、副作用発現件数は4974件であった。

市販後臨床試験の結果、安全性評価対象例238例のうち副作用発現症例は238例(100%)であり、副作用発現件数は4249件であった。

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたものを記載した。

- 骨髄抑制:白血球減少(72.6%、ただし、2000/ μ L未満の減少は17.5%)、好中球減少(69.2%、ただし、1000/ μ L未満の減少は32.1%)、血小板減少(41.4%、ただし、5万/ μ L未満の減少は4.2%)、貧血[ヘモグロビン減少(66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%)、赤血球減少(52.6%)]等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休業等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
- 間質性肺炎(1.0%):間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- アナフィラキシー様症状(0.2%):呼吸困難等のアナフィラキシー様症状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。
- 心筋梗塞(0.2%):心筋梗塞がみられることがある。
- うっ血性心不全:うっ血性心不全があらわれることがある。
- 肺水腫:肺水腫があらわれることがある。
- 気管支痙攣:気管支痙攣があらわれることがある。
- 成人呼吸促迫症候群(ARDS):成人呼吸促迫症候群(ARDS)があらわれることがある。
- 腎不全:腎不全があらわれることがある。
- 溶血性尿毒症症候群(0.2%):溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- 皮膚障害(頻度不明):重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。
- 肝機能障害、黄疸(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

副作用分類	10%以上又は頻度不明 (頻度不明には*)	1~10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)
呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症 ^{※1)} 、低酸素血症、咳嗽	PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	菌肉炎
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、A/G比低下、 γ -GTP上昇、ウロビリノー尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常 ^{※2)}	嗜眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛 ^{※3)} 、そう痒感	蕁麻疹
注射部位		注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)	
血管障害		末梢性血管炎 ^{※3)}	末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)*、放射線照射リコール反応*、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球增多、関節痛 ^{※4)} 、悪寒、味覚異常 ^{※5)} 、鼻出血、倦怠感 ^{※6)} 、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛 ^{※7)} 、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

注1) 肺癌の臨床試験11例における発現頻度である

注2) 国内における本剤とバクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施された本剤とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。

項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0

注) WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、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投与しないこと。[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

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. 適用上の注意

- 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温(15~30℃)で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
- 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 2コンパートメントモデル薬物動態解析

肺癌患者11例に本剤1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて未変化体(ゲムシタビン)の血漿中濃度を測定した。第1コースの第1投与日に得られたゲムシタビンの血漿中濃度推移を以下の図に示した。

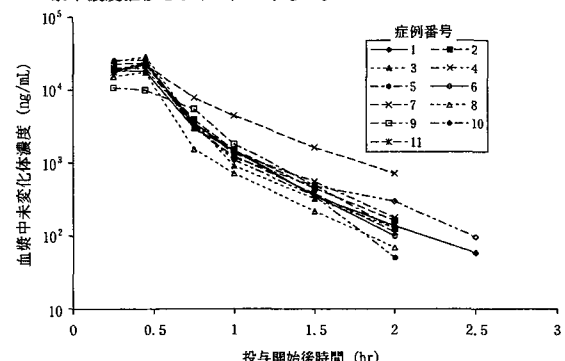


図 肺癌患者11例での血漿中未変化体濃度推移

算出された未変化体の薬物動態パラメータを以下に示した。

パラメータ	平均±標準偏差
血漿クリアランス(CL)	85.6±17.8(L/hr/m ²)
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	8.80±7.49(L/m ²)
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	6.95±2.26(L/m ²)
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	22.3±11.1(L/hr/m ²)
α相の消失半減期(t _{1/2α})	3.1±2.0(min)
β相の消失半減期(t _{1/2β})	18.9±4.0(min)
最高血漿中濃度(C _{max})	21865±4165(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC _{0-∞})	12100±2227(ng·hr/mL)

(2) Population Pharmacokinetics解析

非小細胞肺癌患者45例に本剤1回800～1250mg/m²を、30分間かけて点滴静注し、未変化体及びそのウラシル体代謝物(2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジン:dFdU)の血漿中濃度をHPLC法により測定し、本剤の薬物動態に対する症例背景(性・年齢など)の影響をNONMEM法を用いたpopulation pharmacokinetics解析により検討した。

その結果得られた未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

注)本剤の非小細胞肺癌における1回用量は1000mg/m²である。

パラメータ	母集団平均値の推定値 < >: 例内変動、(): 範囲
血漿クリアランス(CL)	187L/hr<35.5%>
中心コンパートメントの分布容積(V ₁)	17.1L<69.4%>
末梢コンパートメントの分布容積(V ₂)	26.8L
コンパートメント間分布クリアランス(Q)	
(男性)	97.5L/hr
(女性)	33.2L/hr
消失半減期(t _{1/2})	
(男性)	19.7min(15～27min)
(女性)	40.9min(36～44min)
定常状態における分布容積(V _{ss})	46.1L(36.2～85.3L)

血漿クリアランスは非常に大きかった。未変化体の消失半減期は男性よりも女性で長かったが、いずれも1時間以内と速やかであり男女間の差は臨床的に有意ではないと考えられた。なお、1000mg/m²投与時の血漿中濃度時間下面積(AUC_{0-∞})は血漿クリアランス(CL)から、5347.6ng·hr/mL・m²と算出される。

(3) 外国での臨床試験におけるPopulation Pharmacokinetics解析

国内での成績とはほぼ同様の結果であったが、外国における試験では血漿クリアランスが年齢によって影響を受けることが示唆されており、高齢者では血漿クリアランスが減少する傾向を認めた。しかしながら、血漿クリアランスは比較的高値のため、投与量を減じる必要はないものと考えられた。

(4) 乳癌患者におけるパクリタキセルとの併用

外国で実施した臨床試験において、転移性乳癌患者に本剤とパクリタキセルを併用投与(16例)(3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1250mg/m²を投与)した⁹⁾。本剤とパクリタキセルを併用投与した1日目及び本剤を単独投与した8日目における本剤の未変化体の薬物動態パラメータを以下に示す。

パラメータ	併用投与(1日目)	単独投与(8日目)
最高血漿中濃度(C _{max}) [*]	33500±18700(ng/mL)	30300±10200(ng/mL)
血漿中濃度時間下面積(AUC _{0-∞}) [*]	19100±9300(ng·hr/mL)	16900±4670(ng·hr/mL)
血漿クリアランス(CL)	76.4±27.3(L/hr/m ²)	78.7±19.9(L/hr/m ²)
定常状態における分布容積(V _{ss})	17.4±9.44(L/m ²)	15.9±10.1(L/m ²)
消失半減期(t _{1/2})	0.276±0.0531(hr)	0.318±0.103(hr)

平均±標準偏差

*: 投与量を1250mg/m²に標準化した値

2. 尿中排泄

進行性癌患者5例に¹⁴C-ゲムシタピン塩酸塩1000mg/m²を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92～98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタピンの主な排泄経路は尿とされた。尿中総放射活性は未変化体の放射活性とウラシル体代謝物の放射活性の和に等しいことより、ヒトの主な代謝物はウラシル体と考えられた。尿中未変化体量は投与量の10%未満であった。

3. 血漿中蛋白結合率⁹⁾

in vitroにおけるヒト血漿中蛋白結合率は約10%であった。

【臨床成績】

◇非小細胞肺癌

1. 腫瘍縮小効果

本剤単独投与による非小細胞肺癌の化学療法初回治療例に対する後期第Ⅱ相試験2試験(試験A及びB)における適格例での奏効率及び効果が認められるまでの期間は以下のとおりであった^{1), 2)}。

試験	適格例数	奏効例数 (奏効率: %)	効果が認められる ³⁾ までの期間[日] 中央値(範囲)
A	73	19 (26.0)	33(4～82)
B	67	14 (20.9)	34.5(20～76)
合計	140	33 (23.6)	34(4～82)

注)この場合、「投与開始後50%以上の腫瘍縮小に到達」の意味

以前に化学療法を受けたことのある非小細胞肺癌例における有効性については十分確認されておらず前期第Ⅱ相試験での16例の検討においては、奏効例は認められなかった⁴⁾。

2. 骨髄抑制発現及び回復の期間

本剤の投与後に認めた白血球減少、好中球減少、血小板減少及びヘモグロビン減少の最低値、最低値までの期間及び最低値からの回復期間を下表に示す。本データは国内で実施された臨床試験での肺癌204例でのデータであり、それぞれの副作用を認めた症例における1コース目の数値である。4コース目まで同様の解析を行ったが、いずれの副作用もコースを経るに従い増悪する傾向を認めなかった。

項目	発現例数 (%)	投与前値[μL]* 中央値(範囲)	最低値[μL]* 中央値(範囲)	最低値までの 期間[日] 中央値(範囲)	最低値からの 回復期間**[日] 中央値(範囲)
白血球減少	131 (64.2)	6700 (4200～23800)	2800 (700～3900)	17 (3～31)	7 (1～42)
好中球減少	128 (62.7)	4060 (1872～21182)	1202.2 (49～1989)	19 (3～31)	7 (1～24)
血小板減少	42 (20.6)	22.7万 (10.0万～51.8万)	7万 (1.2万～9.9万)	14 (7～50)	7 (2～13)
ヘモグロビン減少	126 (61.8)	11.7 (9.0～15.0)	9.55 (6.3～10.9)	20 (5～48)	7 (1～65)

*: 「ヘモグロビン減少」での単位は(g/dL)

** : 回復は各副作用において、日本癌治療学会の「副作用様式」グレード0又は投与前値のいずれか低い値に回復したとき

これらの副作用で最低値に至るまでの日数は14～20日(中央値)であり、回復までの期間はいずれも7日(中央値)であった。

◇肺癌

1. 症状緩和効果(Clinical Benefit Response)及び生存期間⁹⁾

本邦における本剤単独投与による肺癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅱ相試験(レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与)において、疼痛、鎮痛剤の使用量及びKarnofsky Performance Status(KPS)を総合的に評価する症状緩和効果を用いて検討を行った結果、症状緩和効果における評価対象例での有効率は28.6%(2/7例)であった⁵⁾。外国における本剤単独投与による肺癌の5-FU無効例に対する第Ⅱ相試験及び化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において(いずれも第1コースのみ週1回最長7週連続投与)、評価対象例での症状緩和効果における有効率及び生存期間は下表のとおりであった^{1), 10)}。

試験	症状緩和効果に おける有効率 ¹¹⁾	生存期間 中央値	6ヵ月生存率	9ヵ月生存率	1年生存率
第Ⅱ相試験 (n=63)	27.0% (17/63)	3.85ヵ月	31%	15%	4%
第Ⅲ相試験 (n=63)	23.8% (15/63)	5.7ヵ月	46%	24%	18%

注)海外での症状緩和効果(Clinical Benefit Response)は、疼痛、鎮痛剤の使用量、Karnofsky Performance Status(KPS)及び体重を総合的に評価する評価方法である。

2. 外来への移行⁹⁾

本邦での第Ⅱ相試験(レベル2の第1コースのみ週1回7週連続投与)においては、第1コース以降は外来での投与も可としていたが、第1コースのみで試験を中止又は終了した4例を除く7例全例で入院から外来へ移行することができた。

*: 本剤の承認用法・用量は、ゲムシタピンとして1回1000mg/m²週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

◇胆道癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

本剤単独投与による局所進行又は遠隔転移がある胆道癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅱ相試験において、適格例での奏効率及び生存期間は以下のとおりであった⁶⁾。

試験	奏効率 (例数)	生存期間 中央値	1年 生存率
第Ⅱ相試験 (n=40)	17.5%(7/40) 内訳 初発例 1/23(乳頭部癌 0/0、胆嚢癌 1/18、肝外胆管癌 0/5) 術後再発例 6/17(乳頭部癌 3/6、胆嚢癌 2/4、肝外胆管癌 1/7)	7.6ヵ月	25.0%

注)腫瘍縮小効果は図形がん化学療法直接効果判定基準に従って判定した。

◇尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療期(Stage IV)に対して、本剤とシスプラチンとの併用投与(GC療法)4週間を1コースとして、本剤1000mg/m²を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与)をM-VAC療法(メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法)と比較した第Ⅲ相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった¹⁾。

	GC群	M-VAC群	HR(95%CI)	p値
生存期間 中央値	12.8ヵ月	14.8ヵ月	1.08(0.84-1.40)	0.55 ^{*1}
腫瘍増大までの 期間中央値	7.4ヵ月	7.6ヵ月	1.02(0.82-1.28)	0.84 ^{*1}
奏効率(例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	-	0.51 ^{*2}

^{*1}:log-rank検定、^{*2}:カイ2乗検定

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象³⁾に本剤とパクリタキセルとの併用投与(GT群:3週を1コースとして、1日目に本剤1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目に本剤1250mg/m²を投与)をパクリタキセル単独投与(T群:3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与)と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった¹²⁾。

注)臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR(95%CI)	p値
生存期間	18.6ヵ月 ^{*1}	15.8ヵ月 ^{*1}	0.817 (0.667-1.000)	0.0489 ^{*2}
無増悪 生存期間	5.3ヵ月 ^{*1}	3.4ヵ月 ^{*1}	0.74 (0.62-0.88)	0.0008 ^{*2}
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差 ^{*3} :15.1% (95%CI:7.1-23.2)	

^{*1}:中央値、^{*2}:log-rank検定、^{*3}:奏効率の差:GT群-T群

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

ゲムシタビン(dFdC)は、非小細胞肺癌や乳癌をはじめとする第1継代ヒト固形腫瘍細胞、並びに他の様々なマウス及びヒトの腫瘍細胞に対して殺細胞作用を示し¹⁹⁾⁻²⁰⁾、その作用は濃度及び時間依存的であった¹⁹⁾。dFdCは、異種移植ヒト固形腫瘍モデルを用いた試験においても、非小細胞肺癌細胞(CALU-6)、乳癌細胞(H-31、H-71)及び他の様々な腫瘍細胞に対してスケジュール依存的に¹⁹⁾抗腫瘍効果を示した¹⁹⁾⁻²⁴⁾。すなわち、3~4日に1回の投与により非致死量で優れた抗腫瘍効果がみられるのに対して、1日1回の投与においては毒性が強く抗腫瘍効果は認められなかった。この異種移植ヒト腫瘍モデルにおいては、従来の抗癌剤には低感受性であることが知られているヒト肺癌細胞(H-74及びCPH SCLC54B)にも有効性がみられた²⁰⁾。また、ヒト膀胱癌細胞(MIA PaCa-2及びPANC-1)²⁰⁾、ヒト胆道癌細胞(TGBC2TKB及びHuCCCT1)及びヒト尿路上皮癌細胞(639-V、BFTC-909、RT-4、RT-112)においても腫瘍増殖抑制効果が認められた。

2. 作用機序

ゲムシタビン(dFdC)は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物(dFdCDP)及び三リン酸化物(dFdCTP)となり²⁶⁾、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す²⁷⁾。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸(dCTP)と競合しながら²⁷⁾DNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死(アポトーシス)を誘発する²⁸⁾。また、dFdCDPはリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより²⁹⁾、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が增強される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゲムシタビン塩酸塩(JAN)
Gemcitabine Hydrochloride

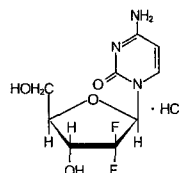
略号: GEM

化学名: (+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride

分子式: C₈H₁₀F₂N₄O₄·HCl

分子量: 299.66

構造式:



性状: 白色〜微黄白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール及びエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約237℃(分解)

【承認条件】

膀胱に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

注射剤200mg:1バイアル

注射剤1g :1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

- 1) 福岡正博 他:癌と化学療法, 23, 1825 (1996)
- 2) 横山晶 他:癌と化学療法, 23, 1681 (1996)
- 3) 田口鐵男 他:癌と化学療法, 23, 1011 (1996)
- 4) 福岡正博 他:癌と化学療法, 23, 1813 (1996)
- 5) Okada, S. et al.:Japanese Journal of Clinical Oncology, 31 (1), 7 (2001)
- 6) Okusaka, T. et al.:Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 57, 647 (2006)
- 7) 社内資料:転移性乳癌患者におけるゲムシタビンとパクリタキセル併用投与時の薬物動態
- 8) Esumi, Y. et al.:Xenobiotica, 24, 957 (1994)
- 9) Rothenberg, M. L. et al.:Annals of Oncology, 7, 347 (1996)
- 10) Burris, H. A. et al.:Journal of Clinical Oncology, 15, 2403 (1997)
- 11) Von der Maase, H. et al.:Journal of Clinical Oncology, 17, 3068 (2000)
- 12) Albain K. S. et al.:Journal of Clinical Oncology, 26, 3950 (2008)
- 13) Von Hoff, D. D. et al.:Anti-Cancer Drugs, 3, 143 (1992)
- 14) Peters, G. J. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 57 (1991)
- 15) Bhalla, K. et al.:Gynecologic Oncology, 45, 32 (1992)
- 16) Momparler, R. L. et al.:Anti-Cancer Drugs, 2, 49 (1991)
- 17) Weber, G. et al.:Biochemical and Biophysical Research Communications, 184(2), 551 (1992)
- 18) Rockwell, S. et al.:Oncology Research, 4, 151 (1992)
- 19) Hertel, L. W. et al.:Cancer Research, 50, 4417 (1990)
- 20) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 50, 3675 (1990)
- 21) Braakhuis, B. J. M. et al.:Cancer Research, 51, 211 (1991)
- 22) Kristjansen, P. E. G. et al.:Annals Oncology, 4, 157 (1993)
- 23) 藤田昌英 他:癌と化学療法, 21(4), 517 (1994)
- 24) Peters, G. J. et al.:Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 72 (1995)
- 25) Schultz, R. M. et al.:Oncology Research, 5, 223 (1993)
- 26) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 48, 4024 (1988)
- 27) Plunkett, W. et al.:Cancer Research, 51, 6110 (1991)
- 28) Plunkett, W. et al.:Seminars in Oncology, 22(4), Suppl II, 19 (1995)
- 29) Plunkett, W. et al.:Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A, 125 (1991)
- 30) Plunkett, W. et al.:Molecular Pharmacology, 38, 567 (1990)

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。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605(医療関係者向け)

受付時間:月〜金 8:45〜17:30

®:登録商標

高田製薬株式会社

※※2019年●月改訂(第6版)
※2011年9月改訂

貯 法	室温保存
使用期限	容器および外装に記載

代謝拮抗性抗癌性腫瘍剤

劇薬・処方せん医薬品*

ゲムシタビン点滴静注用200mg「ヤクルト」

ゲムシタビン点滴静注用1g「ヤクルト」

ゲムシタビン塩酸塩点滴静注用

日本標準商品分類番号
874224

	ゲムシタビン点滴静注用200mg「ヤクルト」	ゲムシタビン点滴静注用1g「ヤクルト」
承認番号	22200AMX00145	22200AMX00146
薬価収載	2010年5月	
販売開始	2010年5月	
効能追加	2019年●月	

Gemcitabine for IV Infusion 200mg「Yakult」
Gemcitabine for IV Infusion 1g「Yakult」

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警 告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. [禁忌]、[慎重投与]の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[相互作用]の項参照]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 高度な骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
- (2) 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者
[症状が増悪し、致命的となることがある。]
- (3) 胸部への放射線療法を施行している患者
[外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[相互作用]の項参照]
- (4) 重症感染症を合併している患者
[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
- (5) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

※[組成・性状]

1. 組 成

販売名	ゲムシタビン点滴静注用200mg「ヤクルト」	ゲムシタビン点滴静注用1g「ヤクルト」
成分・含量	ゲムシタビン塩酸塩 228mg (ゲムシタビンとして 200mg)	ゲムシタビン塩酸塩 1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg)
添加物 1バイアル中	D-マンニトール 200mg 無水酢酸ナトリウム 12.5mg ニコチン酸アミド 25mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量	D-マンニトール 1000mg 無水酢酸ナトリウム 62.5mg ニコチン酸アミド 125mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量

2. 製剤の性状

色・性状	白色の粉末を含む軽質の塊である。
pH*	約3 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)
浸透圧比* (生理食塩液に対する比)	約2 ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液)
	約3 ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液)

*: ゲムシタビン16mg相当量/mL(生理食塩液): 平均的な体表面積から換算した投与量を100mLに希釈した時の濃度(ゲムシタビン1600mg相当量/100mL生理食塩液)
ゲムシタビン40mg相当量/mL(生理食塩液): 用法・用量における溶解時最高濃度(ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液)

※※[効能・効果]

非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

胆道癌の場合
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合
本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合
本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

※※[用法・用量]

1. 非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 手術不能又は再発乳癌の場合

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

(注射液の調製法)

本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩水に溶解して用いること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者
[「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者
[間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。]
- (3) 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者
[肝機能の悪化を引き起こすことがある。]
- (4) 腎障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用があらわれやすくなる可能性がある。]
- (5) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]
- (6) 心筋梗塞の既往のある患者
[心筋梗塞がみられることがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

① 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

② 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 過敏症状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。
- (5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。

(6) 動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖系に対する影響を考慮すること。

(7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩(卵巣癌)」)、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩(再発・難治性悪性リンパ腫)」等を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時に併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

① 骨髄抑制

白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少)等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。

② 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。

③ アナフィラキシー様症状

呼吸困難等のアナフィラキシー様症状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。

④ 心筋梗塞

心筋梗塞がみられることがある。

⑤ うっ血性心不全

うっ血性心不全があらわれることがある。

⑥ 肺水腫

肺水腫があらわれることがある。

⑦ 気管支痙攣

気管支痙攣があらわれることがある。

⑧ 成人呼吸促迫症候群(ARDS)

成人呼吸促迫症候群(ARDS)があらわれることがある。

- ⑨ 腎不全
腎不全があらわれることがある。
- ⑩ 溶血性尿毒症症候群
溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- ⑪ 皮膚障害
重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。
- ⑫ 肝機能障害、黄疸
AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
- (2) その他の副作用
次表のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度	
	頻度不明	
循環器	頻脈、血圧上昇、血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)	
呼吸器	呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血症、咳嗽、PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ	
腎 臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下、BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、乏尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘、口内炎、胃部不快感、歯肉炎	
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、A/G比低下、γ-GTP上昇、ウロビリリン尿	
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、知覚異常、嗜眠、しびれ	
皮 膚	発疹、脱毛、痒痒感、尋常性瘡	
注射部位	注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)	
血管障害	末梢性血管炎、末梢性壊疽	
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応、血小板増加、体重減少、尿酸陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感、眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼痛、無力症、顔面浮腫	

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報
外国で実施されたゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。
(ジェムザール®注射用200mg・1gの添付文書による)

項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0

注)WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与
高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、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(マウス、ウサギ)で催奇形作用が報告されている。]
(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]
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. 適用上の注意
(1) 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
(2) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温(15~30℃)で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
(3) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
9. その他の注意
変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【臨床成績】

尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例(Stage IV)に対して、ゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与(GC療法: 4週間を1コースとして、ゲムシタピン1000mg/m²を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与)をM-VAC療法(メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法)と比較した第Ⅲ相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった。

(ジェムザール®注射用200mg・1gの添付文書による)

	GC群	M-VAC群	HR(95%CI)	p値
生存期間 中央値	12.8か月	14.8か月	1.08(0.84-1.40)	0.55*1
腫瘍増大までの 期間中央値	7.4か月	7.6か月	1.02(0.82-1.28)	0.84*1
奏効率(例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	-	0.51*2

*1: log-rank検定, *2: カイ2乗検定

手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象^{*)}にゲムシタピン塩酸塩とパクリタキセルとの併用投与(GT群: 3週を1コースとして、1日目にゲムシタピン1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目にゲムシタピン1250mg/m²を投与)をパクリタキセル単独投与(T群: 3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与)と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった。

注)臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

(ジェムザール®注射用200mg・1gの添付文書による)

	GT群	T群	HR(95%CI)	p値
生存期間	18.6か月*1	15.8か月*1	0.817 (0.667-1.000)	0.0489**
無増悪 生存期間	5.3か月*1	3.4か月*1	0.74 (0.62-0.88)	0.0008**
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差** : 15.1% (95%CI : 7.1-23.2)	

*1 中央値, *2 log-rank検定, *3 奏効率の差 : GT群-T群

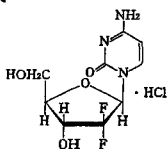
〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ゲムシタビン塩酸塩(Gemcitabine Hydrochloride)
(JAN)

略 号：GEM

化学名：(+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine
monohydrochloride

構造式：



分子式：C₈H₁₁F₂N₃O₄ · HCl

分子量：299.66

性 状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、アセトン又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融 点：約260℃(分解)

〔取扱い上の注意〕

1. 安定性試験¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6か月)の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

〔承認条件〕

肺癌に対する本剤の国内における臨床の有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

〔包 装〕

ゲムシタビン 点滴静注用 200mg「ヤクルト」：1バイアル

ゲムシタビン 点滴静注用 1g「ヤクルト」：1バイアル

※〔主要文献〕

1) 高田製薬：安定性試験(社内資料)。

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部

医薬学術部 くすり相談室

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21

銀座木挽ビル

電話：0120-589601

FAX：03-3544-8081

発売元 **株式会社ヤクルト本社**

〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21 銀座木挽ビル

製造販売元



高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1

沢井製薬株式会社

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
劇薬・処方せん医薬品*

ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「サワイ」

ゲムシタビン点滴静注用 1g 「サワイ」

GEMCITABINE

注射用ゲムシタビン塩酸塩

日本標準商品分類番号

874224

	200mg	1g
承認番号	22300AMX01059000	22300AMX01060000
薬価収載	2011 年 11 月	2011 年 11 月
販売開始	2011 年 11 月	2011 年 11 月
効能追加	○年○月	○年○月

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯 法 : 室温保存
使用期限 : 外箱等に表示

【警 告】

- 1) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 2) 週 1 回投与を 30 分間点滴静注により行うこと。〔外国の臨床試験において、週 2 回以上あるいは 1 回の点滴を 60 分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。〕
- 3) 「禁忌」、 「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
- 4) 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。〕
- 5) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。〔間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。〕
- 6) 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。〔外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。〔「相互作用」の項参照〕〕
- 7) 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻りに臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部 X 線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 1) 高度な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。〕
- 2) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状が増悪し、致命的となることがある。〕
- 3) 胸部への放射線療法を施行している患者〔外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。〔「相互作用」の項参照〕〕
- 4) 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
- 5) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。〕

品 名	ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「サワイ」	ゲムシタビン点滴静注用 1g 「サワイ」
有効成分・ 含量	1 バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩 228mg (ゲムシタビンとして 200mg)	1 バイアル中 ゲムシタビン塩酸塩 1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg)
添加物	D-マンニトール 200mg 酢酸ナトリウム水和物 20.7mg pH 調節剤	D-マンニトール 1000mg 酢酸ナトリウム水和物 103.7mg pH 調節剤
剤形・性状	白色の軽質の塊又は粉末、凍結乾燥品 用時溶解して用いる注射剤	
pH [#]	約 3 (ゲムシタビン 16mg 相当量/mL 生理食塩液)	
	約 3 (ゲムシタビン 40mg 相当量/mL 生理食塩液)	
浸透圧比* (生理食塩液 に対する比)	約 2 (ゲムシタビン 16mg 相当量/mL 生理食塩液)	
	約 3 (ゲムシタビン 40mg 相当量/mL 生理食塩液)	

#ゲムシタビン 16mg 相当量/mL 生理食塩液：平均的な体表面積から換算した投与量を 100mL に希釈した時の濃度（ゲムシタビン 1600mg 相当量/100mL 生理食塩液）
ゲムシタビン 40mg 相当量/mL 生理食塩液：用法・用量における溶解時最高濃度（ゲムシタビン 200mg 相当量/5mL 生理食塩液又はゲムシタビン 1g 相当量/25mL 生理食塩液）

* 【効能・効果】

非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

胆道癌の場合

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合

- 1) 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

* 【用法・用量】

*

1. 非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

(注射液の調製法)

本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄抑制のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者〔間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。〕
- 3) 肝障害(肝転移、肝炎、肝硬変等)、アルコール依存症の既往又は合併のある患者〔肝機能の悪化を引き起こすことがある。〕
- 4) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用があらわれやすくなることがある。〕
- 5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 6) 心筋梗塞の既往のある患者〔心筋梗塞がみられることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- 2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(1) 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

(2) 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- 3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

- 4) 過敏症状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。
- 5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。
- 6) 動物実験(マウス、ウサギ)において、生殖毒性(先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等)が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。

- * 7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩(卵巣癌)」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩(再発・難治性悪性リンパ腫)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤(1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法(体外照射)と同時に併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **骨髄抑制**：白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少)等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
- (2) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。

- (3) **アナフィラキシー様症状**：呼吸困難等のアナフィラキシー

一様症状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。

- (4) **心筋梗塞**：心筋梗塞がみられることがある。
- (5) **うっ血性心不全**：うっ血性心不全があらわれることがある。
- (6) **肺水腫**：肺水腫があらわれることがある。
- (7) **気管支痙攣**：気管支痙攣があらわれることがある。
- (8) **成人呼吸促迫症候群 (ARDS)**：成人呼吸促迫症候群 (ARDS) があらわれることがある。
- (9) **腎不全**：腎不全があらわれることがある。
- (10) **溶血性尿毒症症候群**：溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、LDH 上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- (11) **皮膚障害**：重篤な皮膚障害 (紅斑、水疱、落屑等) があらわれることがある。
- (12) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P の上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	頻脈、血圧上昇、血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常 (ST 上昇)
呼吸器	呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血、咳嗽、PIE (肺好酸球浸潤) 症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下、BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘、口内炎、胃部不快感、歯肉炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、A/G 比低下、γ-GTP 上昇、ウロビリノ尿
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、知覚異常、嗜眠、しびれ
皮膚	発疹、脱毛、痒痒感、蕁麻疹
注射部位	注射部位反応 (静脈炎、疼痛、紅斑)
血管障害	末梢性血管炎、末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状 (倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応、血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感、眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施されたゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において 203 例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。(ジェムザール注射用 200mg・1g の添付文書による)

項目	グレード 3 (%)	グレード 4 (%)

血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0

注) WHO 毒性基準により判定し、いずれかの投与群において 2% を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、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 (マウス、ウサギ) で催奇形作用が報告されている。〕
- 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。〕

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. 適用上の注意

- 1) 30 分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 2) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温 (15～30℃) で保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
- 3) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【臨床成績】

○尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例 (Stage IV) に対して、ゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与 (GC 療法; 4 週間を 1 コースとして、ゲムシタピン 1000mg/m² を 1 日目、8 日目及び 15 日目に、シスプラチン 70mg/m² を 2 日目に投与) を M-VAC 療法 (メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法) と比較した第Ⅲ相試験において、GC 群 203 例、M-VAC 群 202 例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった。(ジェムザール注射用 200mg・1g の添付文書による)

	GC 群	M-VAC 群	HR (95%CI)	p 値
生存期間中央値	12.8 ヶ月	14.8 ヶ月	1.08 (0.84・1.40)	0.55*1

腫瘍増大までの 期間中央値	7.4 ヶ月	7.6 ヶ月	1.02(0.82-1.28)	0.84 ^{※1}
奏効率(例数)	49.4% (81/164 例)	45.7% (69/151 例)	—	0.51 ^{※2}

※1: log-rank 検定、※2: カイ 2乗検定

○手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象^(注)にゲムシタビン塩酸塩とパクリタキセルとの併用投与(GT群: 3週を1コースとして、1日目にゲムシタビン 1250mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² を投与し、8日目にゲムシタビン 1250mg/m² を投与)をパクリタキセル単独投与(T群: 3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル 175mg/m² を投与)と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった。(ジェムザール注射用 200mg・1g の添付文書による)

(注)臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の 1 レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT 群	T 群	HR (95%CI)	p 値
生存期間	18.6 ヶ月 ^{※1}	15.8 ヶ月 ^{※1}	0.817 (0.667-1.000)	0.0489 ^{※2}
無増悪 生存期間	5.3 ヶ月 ^{※1}	3.4 ヶ月 ^{※1}	0.74 (0.62-0.88)	0.0008 ^{※2}
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差 ^{※3} : 15.1% (95%CI: 7.1-23.2)	

※1 中央値、※2 log-rank 検定、※3 奏効率の差: GT 群・T 群

【薬効薬理】

ゲムシタビンはデオキシシチジンの誘導体で、細胞内に取り込まれた後に活性型のゲムシタビン三リン酸(dFdCDP)及びゲムシタビン三リン酸(dFdCTP)に代謝される。dFdCTP はデオキシシチジン三リン酸(dCTP)と競合して DNA 鎖へ取り込まれることで直接的に DNA 合成を阻害し、dFdCDP は DNA 合成経路に関わるリボヌクレオチドレダクターゼを抑制することで dCTP 濃度を低下させて間接的に DNA 合成阻害作用を増強すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゲムシタビン塩酸塩 (Gemcitabine Hydrochloride)

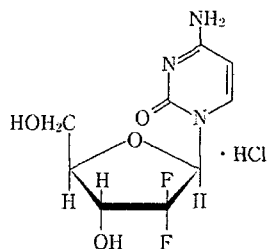
略 号: GEM

化学名: (+)-2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride

分子式: C₉H₁₁F₂N₃O₄・HCl

分子量: 299.66

構造式:



性 状: ゲムシタビン塩酸塩は白色～微黄白色の粉末又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)又はアセトンにほとんど溶けない。

【取扱上の注意】

・安定性試験

バイアルに充てんしたものを用いた加速試験(40℃75%RH、6 ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。^{1), 2)}

【承認条件】

肺癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包 装】

ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「サワイ」: 1 バイアル

ゲムシタビン点滴静注用 1g 「サワイ」: 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1)、2) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5 丁目 2-30

TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原 5 丁目 2-30

日本化薬株式会社

※※20●●年●●月改訂 6

※2011 年 8 月改訂 5

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 2 4

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「NK」

ゲムシタビン点滴静注用 1g 「NK」

Gemcitabine for I.V. Infusion 200mg・1g 「NK」

点滴静注用ゲムシタビン塩酸塩

〔規制区分〕

劇薬、処方せん医薬品*

〔貯 法〕

室温保存

〔使用期限〕

3 年（バイアル及び外箱に表示）

〔取扱い上の注意〕

〔取扱い上の注意〕の項参照

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	200mg	22200AMX00492
	1 g	22200AMX00493
薬価収載	2010 年 11 月	
販売開始	2010 年 11 月	
※※効能追加	20●●年●●月	

【警 告】

- (1) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 週 1 回投与を 30 分間点滴静注により行うこと。
〔外国の臨床試験において、週 2 回以上あるいは 1 回の点滴を 60 分以上かけて行くと、副作用が増強した例が報告されている。〕
- (3) 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
- (4) 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。
〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。〕
- (5) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。
〔間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。〕
- (6) 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。
〔外国の臨床試験において、ゲムシタビン塩酸塩と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。〔3. 相互作用〕の項参照〕
- (7) 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部 X 線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 高度な骨髄抑制のある患者
〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。〕
- (2) 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者
〔症状が増悪し、致命的となることがある。〕
- (3) 胸部への放射線療法を施行している患者
〔外国の臨床試験でゲムシタビン塩酸塩と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。〔3. 相互作用〕の項参照〕
- (4) 重症感染症を合併している患者
〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
- (5) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。〕

【組成・性状】

1. 組 成

ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「NK」及びゲムシタビン点滴静注用 1g 「NK」は、1 バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		200mg	1g
有効成分	ゲムシタビン塩酸塩 (ゲムシタビンとして)	228mg (200mg)	1140mg (1000mg)
添加物	D-マンニトール	200mg	1000mg
	無水酢酸ナトリウム	12.5mg	62.5mg
	pH 調節剤	適量	適量

2. 製剤の性状

ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「NK」及びゲムシタビン点滴静注用 1g 「NK」は、白色の軽質の塊又は粉末である。

pH*	約 3 ゲムシタビン 16mg 相当量/mL（生理食塩液）
	約 3 ゲムシタビン 40mg 相当量/mL（生理食塩液）
浸透圧比* （生理食塩液 に対する比）	約 2 ゲムシタビン 16mg 相当量/mL（生理食塩液）
	約 3 ゲムシタビン 40mg 相当量/mL（生理食塩液）

*：ゲムシタビン 16mg 相当量/mL（生理食塩液）：平均的な体表面積から換算した投与量を 100mL に希釈した時の濃度（ゲムシタビン 1600mg 相当量/100mL 生理食塩液）
ゲムシタビン 40mg 相当量/mL（生理食塩液）：用法・用量における溶解時最高濃度（ゲムシタビン 200mg 相当量/5mL 生理食塩液又はゲムシタビン 1g 相当量/25mL 生理食塩液）

※※【効能・効果】

非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

胆道癌の場合

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

ゲムシタピン点滴静注用 200mg・1g「NK」

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

※【用法・用量】

1. 非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回 1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。

(注射液の調製法)

本剤の200mg パイアルは5mL以上、1g パイアルは25mL以上の生理食塩液に溶解して用いること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者
[「2. 重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者
[間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。]
- (3) 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者
[肝機能の悪化を引き起こすことがある。]
- (4) 腎障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用があらわれやすくなる可能性がある。]
- (5) 高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
- (6) 心筋梗塞の既往のある患者
[心筋梗塞がみられることがある。]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
- (2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

1) 骨髄抑制

本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL未満又は血小板数が7万/μL未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。

2) 間質性肺炎等の肺毒性

本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

- (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (4) 過敏症状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。
- (5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。
- (6) 動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。
- (7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩（卵巣癌）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部放射線照射	外国の臨床試験でゲムシタピン（1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与）と胸部への根治的放射線療法（2Gy/日を週5回）を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺炎が出現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法（体外照射）と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド 等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 骨髄抑制：白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血〔ヘモグロビン減少、赤血球減少〕等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。な

お、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。

- 2) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等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。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- 3) アナフィラキシー様症状：呼吸困難等のアナフィラキシー様症状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。
- 4) 心筋梗塞：心筋梗塞がみられることがある。
- 5) うっ血性心不全：うっ血性心不全があらわれることがある。
- 6) 肺水腫：肺水腫があらわれることがある。
- 7) 気管支痙攣：気管支痙攣があらわれることがある。
- 8) 成人呼吸促迫症候群 (ARDS)：成人呼吸促迫症候群 (ARDS) があらわれることがある。
- 9) 腎不全：腎不全があらわれることがある。
- 10) 溶血性尿毒症症候群：溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、LDH 上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- 11) 皮膚障害：重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。
- 12) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P の上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
- (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	頻脈、血圧上昇、血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常 (ST 上昇)
呼吸器	呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血、咳嗽、PIE (肺好酸球浸潤) 症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下、BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘、口内炎、胃部不快感、歯肉炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、A1-P 上昇、ビリルビン上昇、A/G 比低下、γ-GTP 上昇、ウロビリノ尿
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、知覚異常、嗜眠、しびれ
皮膚	発疹、脱毛、痒痒感、蕁麻疹
注射部位	注射部位反応 (静脈炎、疼痛、紅斑)
血管障害	末梢性血管炎、末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状 (倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、放射線照射リコール反応、血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感、眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施されたゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において 203 例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。

(ジェムザール®注射用 200mg・1g の添付文書による)

項目	グレード 3 (%)	グレード 4 (%)
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0

注) WHO 毒性基準により判定し、いずれかの投与群において 2% を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髓抑制等の副作用の発現に注意し、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 (マウス、ウサギ) で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

[動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。]

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. 適用上の注意

- (1) 30 分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (2) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温 (15~30℃) で保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
- (3) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた in vitro 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【臨床成績】

◇尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例 (Stage IV) に対して、ゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与 (GC 療法; 4 週間を 1 コースとして、ゲムシタピン 1000mg/m² を 1 日目、8 日目及び 15 日目に、シスプラチン 70mg/m² を 2 日目に投与) を M-VAC 療法 (メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法) と比較した第Ⅲ相試験において、GC 群 203 例、M-VAC 群 202 例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった。

(ジェムザール®注射用 200mg・1g の添付文書による)

ゲムシタビン点滴静注用 200mg・1g「NK」

	GC群	M-VAC群	HR (95%CI)	p 値
生存期間 中央値	12.8 ヶ月	14.8 ヶ月	1.08 (0.84-1.40)	0.55 ^{*1}
腫瘍増大までの期間 中央値	7.4 ヶ月	7.6 ヶ月	1.02 (0.82-1.28)	0.84 ^{*1}
奏効率 (例数)	49.4% (81/164 例)	45.7% (69/151 例)	—	0.51 ^{*2}

*1: log-rank 検定, *2: カイ 2 乗検定

◇手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象^(注)にゲムシタビン塩酸塩とパクリタキセルとの併用投与 (GT 群: 3 週を 1 コースとして、1 日目にゲムシタビン 1250mg/m² 及びパクリタキセル 175mg/m² を投与し、8 日目にゲムシタビン 1250mg/m² を投与) をパクリタキセル単独投与 (T 群: 3 週を 1 コースとして、1 日目にパクリタキセル 175mg/m² を投与) と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった。

(ジェムザール[®]注射用 200mg・1g の添付文書による)

注) 臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の 1 レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT 群	T 群	HR (95%CI)	p 値
生存期間	18.6 ヶ月 ^{*1}	15.8 ヶ月 ^{*1}	0.817 (0.667-1.000)	0.0489 [*] z
無増悪 生存期間	5.3 ヶ月 ^{*1}	3.4 ヶ月 ^{*1}	0.74 (0.62-0.88)	0.0008 [*] z
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差 ^{*3} : 15.1% (95%CI: 7.1-23.2)	

*1 中央値、*2 log-rank 検定、*3 奏効率の差: GT 群-T 群

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゲムシタビン塩酸塩 (Gemcitabine Hydrochloride)

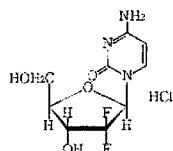
略 号: GEM

化学名: (+)-2'-Deoxy-2', 2'-difluorocytidine
monohydrochloride

分子式: C₈H₁₁F₂N₃O₄・HCl

分子量: 299.66

構造式:



性 状: ゲムシタビン塩酸塩は、白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験: 最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、ゲムシタビン点滴静注用 200mg「NK」及びゲムシタビン点滴静注用 1g「NK」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。¹⁾

※【承認条件】

膀胱癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

ゲムシタビン点滴静注用 200mg「NK」: 1 バイアル

ゲムシタビン点滴静注用 1g「NK」: 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1) 日本化薬株式会社 社内資料: 安定性試験

〈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下さい。

日本化薬株式会社 医薬事業本部

営業本部 医薬品情報センター

(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

03-3237-5051



ホスピーラ・ジャパン株式会社

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方せん医薬品^(※)

ゲムシタビン点滴静注用200mg「ホスピーラ」

ゲムシタビン点滴静注用1g「ホスピーラ」

Gemcitabine for I.V. Infusion 200mg Hospira

Gemcitabine for I.V. Infusion 1g Hospira

(ゲムシタビン塩酸塩・凍結乾燥注射剤)

貯 法：室温保存

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

	200mg	1g
承認番号	22200AMX00561000	22200AMX00562000
薬価収載	2010年11月	2010年11月
販売開始	2010年11月	2010年11月
※※ 効能追加	2012年XX月	2012年XX月

【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。]
3. 「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。[骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
5. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。[間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。]
6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。[外国の臨床試験において、ゲムシタビン塩酸塩と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[「相互作用」の項参照]]
7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査(血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等)を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
2. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
3. 胸部への放射線療法を施行している患者[外国の臨床試験でゲムシタビン塩酸塩と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。[「相互作用」の項参照]]
4. 重症感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
5. 本剤の成分に対し重篤な過敏性の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

【組成・性状】

1. 組成

本剤は1バイアル中に下記成分を含む。

販 売 名	ゲムシタビン点滴静注用 200mg「ホスピーラ」	ゲムシタビン点滴静注用 1g「ホスピーラ」
成分・含量	ゲムシタビン塩酸塩 228mg (ゲムシタビンとして 200mg)	ゲムシタビン塩酸塩 1140mg (ゲムシタビンとして 1000mg)
添 加 物	D-マンニトール 200mg 酢酸ナトリウム水和物 20.75mg pH調節剤	D-マンニトール 1000mg 酢酸ナトリウム水和物 103.75mg pH調節剤

2. 製剤の性状

本剤は白色～微黄白色の粉末の凍結乾燥注射剤で、pH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH* : 2.7～3.3

浸透圧比* : 約3 (生理食塩液に対する比)

*ゲムシタビン200mg相当量/5mL生理食塩液又はゲムシタビン1g相当量/25mL生理食塩液

※※【効能・効果】

非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

(効能・効果に関連する使用上の注意)

胆道癌の場合

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

尿路上皮癌の場合

本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

手術不能又は再発乳癌の場合

1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

※※【用法・用量】

1. 非小細胞肺癌、肺癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 手術不能又は再発乳癌の場合
通常、成人にはゲムシタピンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合
には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を
選択すること。

（注射液の調製法）

本剤の200mgバイアルは5mL以上、1gバイアルは25mL以上の
生理食塩液に溶解して用いること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 骨髄抑制のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
 - (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者〔間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。〕
 - (3) 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者〔肝機能の悪化を引き起こすことがある。〕
 - (4) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用があらわれやすくなる可能性がある。〕
 - (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
 - (6) 心筋梗塞の既往のある患者〔心筋梗塞がみられることがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 肺病の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。
 - (2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 1) 骨髄抑制
本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000 μ L未満又は血小板数が7万 μ L未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。
 - 2) 間質性肺炎等の肺毒性
本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
 - (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること
 - (4) 過敏症状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。
 - (5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。
 - (6) 動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胎児発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖系に対する影響を考慮すること。

※※ (7) 卵巣癌、悪性リンパ腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩（卵巣癌）」、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ゲムシタピン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部放射線照射	外国の臨床試験でゲムシタピン（1000mg/m ² /日を週1回放射線照射前に投与）と胸部への根治的放射線療法（2Gy/日を週5回）を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺炎炎が出現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の最適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腹部放射線照射	腹部放射線療法（体外照射）と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が出現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルコール 等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 骨髄抑制：白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少）等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。
- 2) 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。
- 3) アナフィラキシー様症状：呼吸困難等のアナフィラキシー様症状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。
- 4) 心筋梗塞：心筋梗塞がみられることがある。
- 5) うっ血性心不全：うっ血性心不全があらわれることがある。
- 6) 肺水腫：肺水腫があらわれることがある。
- 7) 気管支痙攣：気管支痙攣があらわれることがある。
- 8) 成人呼吸促進症候群（ARDS）：成人呼吸促進症候群（ARDS）があらわれることがある。
- 9) 腎不全：腎不全があらわれることがある。
- 10) 溶血性尿毒症症候群：溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管病性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。
- 11) 皮膚障害：重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。
- 12) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	頻脈、血圧上昇、血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常（ST上昇）
呼吸器	呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血症、咳嗽、PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下、BUN上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘、口内炎、胃部不快感、歯肉炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、A/G比低下、γ-GTP上昇、ウロビリノ尿
精神神経系	頭痛、めまい、不眠、知覚異常、嗜眠、しびれ
皮膚	発疹、脱毛、痒痒感、尋麻疹
注射部位	注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）
血管障害	末梢性血管炎、末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感、眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫、インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等）、放射線照射リコール反応

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施されたゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった（ジェムザール注射用200mg・1gの添付文書による）。

項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心・嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5
血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0

注) WHO毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、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（マウス、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
- 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意

変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

【臨床成績】

1. 尿路上皮癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌の化学療法初回治療例（Stage IV）に対して、ゲムシタピン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与（GC療法；4週間を1コースとして、ゲムシタピン1000mg/m²を1日目、8日目及び15日目に、シスプラチン70mg/m²を2日目に投与）をM-VAC療法（メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチン併用療法）と比較した第Ⅲ相試験において、GC群203例、M-VAC群202例が割り付けられ、得られた結果は以下のとおりであった（ジェムザール注射用200mg・1gの添付文書による）。

	GC群	M-VAC群	HR (95%CI)	p値
生存期間中央値	12.8 ヶ月	14.8 ヶ月	1.08 (0.84-1.40)	0.55*1
腫瘍増大までの期間中央値	7.4 ヶ月	7.6 ヶ月	1.02 (0.82-1.28)	0.84*1
奏効率 (例数)	49.4% (81/164例)	45.7% (69/151例)	-	0.51*2

*1 log-rank検定、*2 カイ2乗検定

2. 手術不能又は再発乳癌

腫瘍縮小効果及び生存期間

外国で実施された術前又は術後にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬を投与された切除不能、局所再発又は転移性乳癌患者を対象にゲムシタピン塩酸塩とパクリタキセルとの併用投与（GT群：3週を1コースとして、1日目にゲムシタピン1250mg/m²及びパクリタキセル175mg/m²を投与し、8日目にゲムシタピン1250mg/m²を投与）をパクリタキセル単独投与（T群：3週を1コースとして、1日目にパクリタキセル175mg/m²を投与）と比較した第Ⅲ相試験を実施した。その結果は以下のとおりであった（ジェムザール注射用200mg・1gの添付文書による）。

注) 臨床的にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の使用が禁忌で他の1レジメンの化学療法剤による術前・術後補助化学療法後の手術不能又は再発乳癌患者も対象患者に含まれている。

	GT群	T群	HR (95%CI)	p値
生存期間	18.6 ヶ月*1	15.8 ヶ月*1	0.817 (0.667-1.000)	0.0489*2
無増悪生存期間	5.3 ヶ月*1	3.4 ヶ月*1	0.74 (0.62-0.88)	0.0008*2
奏効率	41.4% (110/266)	26.2% (69/263)	奏効率の差*3: 15.1% (95%CI: 7.1-23.2)	

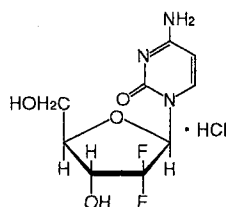
*1 中央値、*2 log-rank検定、*3 奏効率の差：GT群-T群

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゲムシタピン塩酸塩（Gemcitabine Hydrochloride）

化学名：(+) -2'-Deoxy-2',2'-difluorocytidine monohydrochloride

構造式：



分子式：C₈H₁₁F₂N₃O₄ · HCl

分子量：299.66

性 状：ゲムシタピン塩酸塩は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品は水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

融 点：約280℃（分解）

【取扱い上の注意】

安定性試験

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ゲムシタビン点滴静注用200mg「ホスピーラ」及びゲムシタビン点滴静注用1g「ホスピーラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された¹⁾。

【承認条件】

肺癌に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。

【包装】

200mg：1バイアル

1g：1バイアル

【主要文献】

1) ホスピーラ・ジャパン株式会社社内資料（安定性試験）

※【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。

持田製薬株式会社 学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955



※※



販売

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地



製造販売元(輸入元)

ホスピーラ・ジャパン株式会社

大阪市中央区城見1-2-27

(新聞発表用)

1	販 売 名	①タキソール注射液 30mg、同注射液 100mg ②パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」、同注 100mg/16.7mL「NK」 ③パクリタキセル注射液 30mg「サワイ」、同注射液 100mg「サワイ」、同注射液 150mg「サワイ」
2	一 般 名	パクリタキセル
3	申 請 者 名	①ブリストル・マイヤーズ株式会社 ②日本化薬株式会社 ③沢井製薬株式会社
4	成分・含量	①・② 1バイアル中にパクリタキセル 30mg 又は 100mg を含有する注射剤 ③ 1バイアル中にパクリタキセル 30mg、100mg、又は 150mg を含有する注射剤
5	用法・用量	非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌には A 法を使用する。 乳癌には A 法又は B 法を使用する。 卵巣癌には A 法又はカルボプラチンとの併用で C 法を使用する。 <u>再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用で A 法を使用する。</u> 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫には B 法を使用する。 進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D 法を使用する。 A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $210\text{mg}/\text{m}^2$(体表面積)を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $100\text{mg}/\text{m}^2$(体表面積)を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 C 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $80\text{mg}/\text{m}^2$(体表面積)を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 $135\text{mg}/\text{m}^2$(体表面積)を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。 (下線部追加)
6	効能・効果	卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、<u>再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)</u> (下線部追加)
7	備 考	本剤は、抗悪性腫瘍化合物であるパクリタキセルの注射剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

1 添付文書（案）

※※20XX年X月改訂（第21版）
※2012年3月改訂

日本標準商品分類番号

87424

貯 法：遮光・室温保存

使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

【取扱い上の注意】の項参照

※※

	タキソール注射液 30mg	タキソール注射液 100mg
承認番号	21700AMX00177000	21700AMX00178000
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1997年10月	2000年4月
再審査結果	2008年6月	
効能追加	20XX年X月	
国際誕生	1992年12月	

毒薬，処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

抗悪性腫瘍剤

タキソール® 注射液 30mg

タキソール® 注射液 100mg

TAXOL® INJECTION

（パクリタキセル注射液）

【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。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) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと（重大な副作用の項参照）。また、【禁忌】、【慎重投与】の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕

- (2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（【使用上の注意】「6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (5) 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム，シアナミド，カルモフル，プロカルバジン塩酸塩（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

タキソール注射液 30mg，タキソール注射液 100mg は 1 バイアル（5，16.7mL）中に下記の成分を含有する。

販 売 名		タキソール注射液 30mg	タキソール注射液 100mg
成 分		1 バイアル中の分量	
		5mL	16.7mL
有効成分	パクリタキセル	30mg	100mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）	2.5mL	8.35mL
	無水エタノール	適量	適量

2. 製剤の性状

外観	無色～微黄色澄明の粘稠性の油液
pH	4.3～6.3 (10v/v%水溶液)
浸透圧比	約 4 (本剤 50mL を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 500mL で希釈時)
	約 3 (本剤 33.3mL を生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 500mL で希釈時)

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

※※【効能又は効果】

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

※※【用法及び用量】

非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌には A 法を使用する。

乳癌には A 法又は B 法を使用する。

卵巣癌には A 法又はカルボプラチンとの併用で C 法を使用する。

再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用で A 法を使用する。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫には B 法を使用する。

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D 法を使用する。

A 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210mg/m²(体表面積)を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

B 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 100mg/m²(体表面積)を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 6 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

C 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 80mg/m²(体表面積)を 1 時間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 135mg/m²(体表面積)を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

※<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 投与時

- 1) 本剤投与時、A 法では 500mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3 時間かけて点滴静注すること。B 法及び C 法では 250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1 時間かけて点滴静注すること。D 法では 12 時間毎の 2 回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を 250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12 時間かけて点滴静注する。これを 1 回分として、2 回連続して投与する。

- 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22 ミクロン以下のメンブレンフィルターを用いたインラインフィルターを通

して投与すること。

- 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含有しているものの使用を避けること。

- 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。

- 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1 滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。

- ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
- ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

(2) 前投薬

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

1) A 法

本剤投与約 12～14 時間前及び約 6～7 時間前の 2 回、もしくは本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、1 回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして 20mg)を静脈内投与、本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として 50mg)を経口投与、本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして 50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして 20mg)を静脈内投与すること。

2) B 法、C 法及び D 法

- ① 本剤投与約 30 分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして 8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして 50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして 20mg)を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として 50mg)を経口投与すること。

- ② デキサメタゾンは初回投与時 8mg とし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床に特に問題のない過敏症状の場合は、2 週目の投与より半量(4mg)に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低 1mg まで減量し投与してもよい。

- (3) 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

- 1) A 法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が 4,000/mm³ 未満又は好中球数が 2,000/mm³ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投

- 与後、白血球数が 1,000/mm³ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
- 2) B 法：各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が 3,000/mm³ 未満又は好中球数が 1,500/mm³ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与前の臨床検査で白血球数が 2,000/mm³ 未満又は好中球数が 1,000/mm³ 未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が 1,000/mm³ 未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

<減量の目安>

投与方法	減量段階	投与量
A 法	通常投与量	210mg/m ²
	1 段階減量	180mg/m ²
	2 段階減量	150mg/m ²
	3 段階減量	135mg/m ²
B 法	通常投与量	100mg/m ²
	1 段階減量	80mg/m ²
	2 段階減量	60mg/m ²

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【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) 骨髓抑制のある患者〔骨髓抑制を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (3) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (4) 高齢者（【使用上の注意】「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (5) アルコールに過敏な患者〔本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くあらわれるおそれがある。〕
- (6) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髓抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A 法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後 11 日後、13 日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに 7 日間（中央値）で回復した。また、B 法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はともに投与開始後 22 日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ 14 日間（中央値）、13 日間（中央値）で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用にも考慮すること。

- (2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）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。本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後 2、3 日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3 クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- (5) 発熱が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約 6～10 日後にあらわれ、また、1 クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- (6) 末梢神経障害が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約 3～5 日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。
- (7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

※※(11) 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌（C 法）、胚細胞腫瘍に本剤を使用する際には、関連文獻（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1)・2)}等）を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム シアナミド カルモプルー アル プロカルバジン塩酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等）を起すおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

(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
放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等を増強することがあるため、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキソルビシン塩酸塩	(1) 併用時、本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。 (2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、ドキソルビシンのクリアランスが低下し、ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソルビシノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA	併用により骨髄抑制等の	併用薬剤が

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラバチニブトシル酸塩水和物	副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	P450-CYP2C8, CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
N-メチルトトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、セフオペラゾンナトリウム、セフミノクスナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、ラタモキシフナトリウム、メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

4. 副作用

<国内副作用の概要(再審査終了時及び効能追加時の集計)>

A法(再審査終了時及び効能追加時の集計))

総症例 3,817 例(承認時 500 例, 使用成績調査 3,169 例及び

市販後臨床試験 148 例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 83.3%(3,181 例/3,817 例)であり、主な副作用は末梢神経障害(37.6%), 関節痛(23.5%), 筋肉痛(18.7%)及び悪心(21.3%), 嘔吐(15.0%)等の消化器症状であり、その他脱毛(30.5%), 発熱(11.0%)等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少(48.5%), 好中球数減少(43.8%), ヘモグロビン減少(16.6%), 血小板数減少(10.6%)等の骨髄抑制が主であり、AST(GOT)上昇(8.0%), ALT(GPT)上昇(9.4%)等の肝機能検査値異常, BUN 上昇(4.0%)等の腎機能検査値異常が認められた。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、A 法では 1.6%(6 例/373 例)であった。

B 法 (用法追加時)

安全性評価対象 181 例(承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の 112 例を含む)において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、B 法では 2.2%(4 例/181 例)であった。

主な副作用発現率 (10%以上の副作用)		
総投与量(中央値)	1,100mg/m ²	
副作用	全体	Grade3 以上
脱毛症	92.3%	— ^a
発疹	37.6%	1.1%
爪の障害	20.4%	— ^a
感覚減退 ^b	76.8%	5.0%
味覚異常	12.7%	— ^a
浮動性めまい	11.0%	0.6%
疲労	70.2%	2.8%
浮腫	17.1%	0.6%
発熱	12.2%	0%
悪心	39.2%	2.2%
嘔吐	18.2%	1.7%
下痢	29.8%	1.1%
便秘	22.1%	3.9%
食欲不振	21.0%	1.7%
口内炎	17.7%	0%
筋肉痛	43.1%	0%
関節痛	39.8%	0%
鼻咽頭炎	18.2%	0%
体重減少	12.7%	0.6%
体重増加	10.5%	0%
高血圧	12.7%	1.1%

判定基準: 「NCI-CTC version 2」

a NCI-CTC では Grade3~4 の評価基準がない

b しびれ等の末梢神経障害

主な臨床検査値異常 (10%以上の臨床検査値異常)		
総投与量(中央値)	1,100mg/m ²	
臨床検査値異常変動項目	全体	Grade3 以上
白血球数減少	77.9% (141/181)	24.3% (44/181)
好中球数減少	75.1% (136/181)	31.5% (57/181)
ヘモグロビン減少	74.0% (134/181)	4.4% (8/181)
赤血球数減少	62.4% (113/181)	—
血小板数増加	16.0% (29/181)	—
ALT (GPT) 上昇	38.1% (69/181)	1.1% (2/181)
AST (GOT) 上昇	28.7% (52/181)	1.1% (2/181)
LDH 上昇	26.5% (48/181)	—
Al-P 上昇	10.6% (19/180)	0.6% (1/180)
CRP 増加	52.6% (90/171)	—
血中アルブミン減	27.6% (50/181)	1.1% (2/181)

総投与量(中央値)	1,100mg/m ²	
臨床検査値異常変動項目	全体	Grade3 以上
少		
総蛋白減少	22.2% (40/180)	—
血中ナトリウム減少	16.7% (30/180)	3.9% (7/180)
血中カリウム増加	15.6% (28/180)	1.1% (2/180)
尿中蛋白陽性	12.7% (22/173)	0.6% (1/173)
BUN 上昇	11.6% (21/181)	—

判定基準: 「NCI-CTC version 2」

<海外臨床試験成績>

外国の第 II 相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が 9 例(敗血症 7 例, 低血圧 1 例, 肺炎/肺・腎機能不全 1 例)に認められた。本剤投与による安全性評価症例 1,106 例中、主な副作用は筋肉痛・関節痛、末梢神経障害及び消化器症状であり、その他脱毛、無力症、発熱等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少等の骨髄抑制が主であり、AST (GOT), ALT (GPT) の上昇等の肝機能検査値異常, BUN 上昇等の腎機能検査値異常が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック, アナフィラキシー様症状: ショック (0.2%), アナフィラキシー様症状 (0.3%) を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗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。
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制: 白血球減少 (61.4%), 好中球減少 (55.5%), 貧血 [ヘモグロビン減少 (30.7%), ヘマトクリット値減少 (5.0%), 赤血球減少 (11.2%) 等], 血小板減少 (11.7%), 汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症 [尿路感染 (2.3%), 上気道感染 (4.8%), 敗血症 (0.9%), 带状疱疹 (1.0%), 肺炎 (1.1%) 等] の併発が報告されている。
- 3) 末梢神経障害、麻痺: しびれ等の末梢神経障害 (43.8%), 麻痺 (0.1%), 片麻痺 (0.1%未満), 不全麻痺 (頻度不明) 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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症: 間質性肺炎 (0.5%), 肺線維症 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 急性呼吸窮迫症候群: 急性呼吸窮迫症候群 (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、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常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。
- 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫: 心筋梗塞 (0.1%未満), うっ血性心不全 (0.1%未満), 心伝導障害 (頻度不明), 肺塞栓 (0.1%), 血栓性静脈炎 (0.4%), 脳卒中 (0.1%未満), 肺水腫 (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、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 7) 難聴、耳鳴：難聴（0.2%）、耳鳴（0.5%）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こと。
 - 8) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死（頻度不明）、消化管穿孔（0.1%未満）、消化管出血（0.1%未満）、消化管潰瘍（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 9) 重篤な腸炎：出血性大腸炎（0.1%未満）、偽膜性大腸炎（頻度不明）、虚血性大腸炎（頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢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。
 - 10) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞（1.6%）、腸管麻痺（0.1%）（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
 - 11) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害（4.0%）、黄疸（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、異常が認められた場合には投与を中止すること。
 - 12) 脾炎：脾炎（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、血清アミラーゼ値等に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。
 - 13) 急性腎不全：急性腎不全（0.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：中毒性表皮壊死融解症（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）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) 播種性血管内凝固症候群（DIC）：播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※(2) その他の副作用

種類\頻度	20%以上 又は 頻度不明	5%～20% 未満	5%未満
過敏症 ^{注)}		発疹	発赤
循環器		低血圧	不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消化器	悪心・嘔吐(35.1%)	下痢、食欲不振、口内炎、便秘	消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下

種類\頻度	20%以上 又は 頻度不明	5%～20% 未満	5%未満
			障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛
肝臓		AST(GOT)上昇、 AI-P上昇、 LDH上昇、 ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇
泌尿器		電解質異常、BUN上昇	クレアチニン上昇、 蛋白尿、排尿困難、 血尿、尿失禁、尿閉、 出血性膀胱炎
皮膚	脱毛 (45.3%)、 斑状丘疹性皮膚疹*、 強皮症様変化*		そう痒、皮膚疾患、 爪の障害、皮膚潰瘍、 蕁麻疹、皮膚炎、 色素沈着、皮膚乾燥、 表皮剥離、皮膚腫脹、 爪変色
精神神経系			めまい、不眠、不安、 うつ病、傾眠、思考異常、 振戦、失神、激越、 神経学的疾患、痙攣、 運動失調、健忘症、 緊張低下、意識障害、 寡動、言語障害、緊張亢進、 精神症状、譫妄、 眼振、不随意運動、 嗄声、気分変動
感覚器	暗点*		味覚倒錯、味覚喪失、 視力異常、眼疾患、 結膜炎、耳痛、眼痛、 霧視、流涙増加、 眼精疲労、飛蚊症、 眼乾燥、角膜炎、 舌異常感、結膜出血、 光視症
呼吸器		呼吸困難	低酸素症、咳増加、 喀痰増加、咽頭不快感
全身症状		無力症、腹痛、倦怠感、頭痛	浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、 腹部腫脹、さむけ、 体重増加、体重減少
筋骨格	関節痛 (32.3%)、 筋肉痛 (28.8%)、 筋力低下*	骨痛、背部痛	頸部痛、腰痛
その他		発熱、潮紅	胸痛、出血、注射部反応、 末梢性浮腫、総蛋白減少、 アルブミン減少、骨盤痛、 発汗、吃逆、口渇、不正出血、 無月経、注射部痛、 酩酊感、高血糖、低血糖、 脱水

*：頻度不明

注) 投与を中止すること。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、第Ⅱ相試験の安全性解析対象例（国内 681 例、海外 1,106 例）、使用成績調査（3,169 例）及び市販後臨床試験（148 例）の 5,104 例による集計

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は 5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- 3) 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。
- 2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

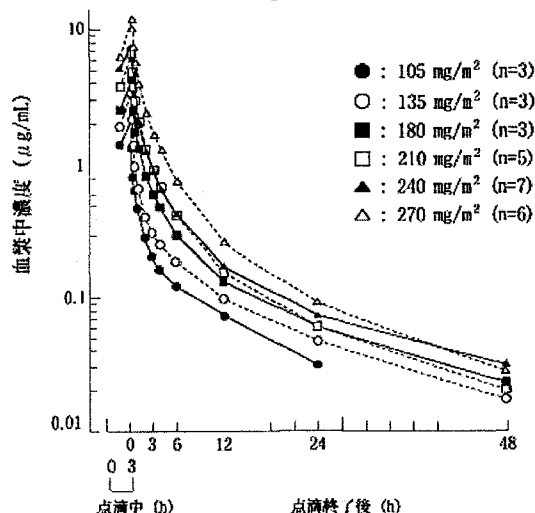
9. その他の注意

- (1) 使用成績調査において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休薬期間が承認用法の 3 週間以上の症例では 0.27%（5 例/1,862 例）であったが、3 週間より短かった症例では 1.41%（12 例/852 例）であった。
- (2) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。
- (3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血球、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

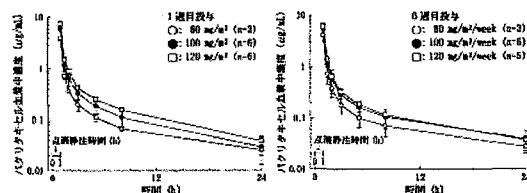
1. 血中濃度^{7),8)}

- (1) 各種悪性腫瘍患者に本剤 105~270mg/m²を 3 時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度は 2 相性の消失を示し、半減期は 9.9~16.0 時間であった。AUC 及び Cmax は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC 及び Cmax は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。(注)本剤の承認された A 法の用量は 210mg/m²である。



パクリタキセル 3 時間点滴静注時の血漿中濃度

- (2) 非小細胞肺癌患者に本剤 80~120mg/m²を 1 時間かけて点滴静注したとき、半減期は 8.5~11.6 時間であった。AUC 及び Cmax は用量依存的な増加傾向を示した。血中動態は非線形性を示し、AUC 及び Cmax は投与量の増加に比例する以上の増加傾向を示した。また、6 週間投与においても蓄積はなく、薬物動態に変化はみられなかった。(注) 本剤の B 法の承認は、乳癌に 100mg/m²の用量である。



パクリタキセル 1 時間点滴静注時の血漿中濃度

血漿中濃度パラメータ (100mg/m²投与時の平均値)

	C _{max}	AUC	t _{1/2}	CLT	V _{ss}
1 週目投与時	5.9μg/mL	8.1μg·h/mL	8.5h	211.5mL/min/m ²	50.0L/m ²
6 週目投与時	5.9μg/mL	8.5μg·h/mL	12.0h	208.1mL/min/m ²	71.0L/m ²

2. 分布^{9),10)}

ラットに ¹⁴C 標識体を単回静注した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系を除く各臓器・組織に速やかに移行し、特に、肝臓、消化管、胸腺、腎臓、唾液腺、脾臓、肺、脾臓で高値を示した。投与後 120 時間後においても胸腺では比較的高濃度の放射能が検出されたが、この時点での放射能の体内残存率は 1%未満であった。ヒト血清を用いて *in vitro* で蛋白結合率を測定した結果、0.1~50μg/mL の濃度範囲で 88.4~90.6%であった。

3. 代謝^{10)~15)}

動物(ラット、イヌ)において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ排泄された。代謝反応としては水酸化、脱アセチル化、エピ化、加水分解が確認又は推定されたが、未変化体及び代謝物の抱合体は検出されなかった。ヒトにおける主代謝物はタキサン環6位の水酸化及び3'位フェニル基の水酸化体で、これらの代謝にはP450-CYP2C8, CYP3A4等の分子種が関与していることが知られている。

4. 排泄⁷⁾

各種悪性腫瘍患者に本剤 105~270mg/m² を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後75時間までで6~12%であった。(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。

【臨床成績】

日本国内における本剤単独3時間点滴静注のA法による臨床第II相試験は、卵巣癌患者66例、非小細胞肺癌患者122例、乳癌患者65例、胃癌患者107例、子宮体癌23例を対象として実施された。また、1時間点滴静注のB法による臨床第II相試験は、乳癌患者69例を対象として実施された。外国での検討として本剤単独3時間点滴静注について卵巣癌患者195例、乳癌患者471例を対象として実施された。

1. 国内臨床試験成績^{16)~25)}

日本国内における本剤単独3時間点滴静注のA法による第II相試験において適格例に対する奏効率は、卵巣癌26.6%(17/64)、非小細胞肺癌35.0%(42/120)、乳癌33.9%(21/62)、胃癌23.4%(25/107)、子宮体癌30.4%(7/23)であった。本剤単独1時間点滴静注のB法による第II相試験において、有効性評価対象例に対する奏効率は、乳癌44.9%(31/69)であった。

2. 海外臨床試験成績^{26),27)}

海外における本剤単独3時間点滴静注の3週間隔投与(用量175mg/m²又は135mg/m²)による第II相試験において全症例に対する奏効率は、卵巣癌14.9%(29/195)、乳癌24.6%(116/471)であった。(注)本剤の承認されたA法の用量は210mg/m²である。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{28)~36)}

マウス可移植性ヒト卵巣癌(A2780)、非小細胞肺癌(LX-1, L2987, H2981)、乳癌(MCF-7, MX-1)、胃癌(MKN-1, MKN-45, MKN-74, St-4)、子宮体癌(EC-1-JCK)に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

*in vitro*の試験で、シスプラチン(CDDP)感受性ヒト卵巣癌培養細胞KF1とそのCDDP耐性株KFrbに対し、腫瘍増殖抑制効果が認められている。

また、CDDP耐性株(A2780卵巣癌)での検討において、パクリタキセルは交叉耐性を示さなかった。

2. 作用機序^{37)~41)}

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。また、パクリタキセル処理培養癌細胞(HeLa細胞)を用いて染色体の動態を検討したところ、経時的にG2+M期細胞の増加とG1期細胞の減少が認められ、薬剤添加18及び27時間後にはほとんどの細胞がG2+M期であり、4倍体の染色体を示した。この結果より、パクリタキセルは細胞周期をG2+M期でブロックすると考えられた。

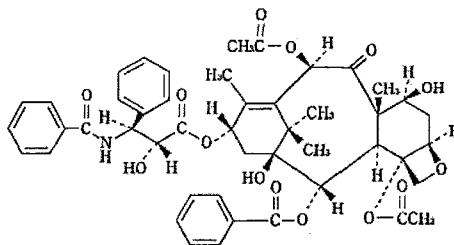
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: パクリタキセル (Paclitaxel)

化学名:

(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

構造式:



分子式: C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量: 853.91

融点: 220~223℃

性状: パクリタキセルは白色〜微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

【包装】

タキソール注射液 30mg: 5mL (パクリタキセル 30mg 含有)
1 バイアル

タキソール注射液 100mg: 16.7mL (パクリタキセル 100mg 含有)
1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

※※主要文献

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: パクリタキセル (頭頸部癌)
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: パクリタキセル (食道癌)
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: パクリタキセル (血管肉腫)
- 4) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: パクリタキセル (子宮頸癌)
- 5) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: パクリタキセル (卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加)
- 6) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: パクリタキセル (再発又は難治性の胚細胞腫瘍)
- 7) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 86, 1203(1995)
- 8) 西條 長宏: 社内資料 (2006)
- 9) 間瀬 英志 他: 基礎と臨床, 28(3), 695(1994)

- 10) 中名生 宏 他: 基礎と臨床, 28(3), 707(1994)
- 11) J. W. Harris, et al.: Cancer Research, 54, 5543(1994)
- 12) D. S. Sonnichsen, et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 275, 566(1995)
- 13) R. C. Gaver, et al.: 社内資料 (1994)
- 14) R. Mayol, et al.: 社内資料 (1994)
- 15) R. C. Gaver, et al.: 社内資料 (1993)
- 16) 野田起一郎 他: 癌と化学療法, 23(3), 317 (1996)
- 17) 古瀬 清行 他: 新薬と臨牀, 46(5), 487 (1997)
- 18) Sekine, et al.: Clin. Cancer Res., 2, 941(1996)
- 19) 伊藤 良則 他: 新薬と臨牀, 46(5), 476 (1997)
- 20) 田口 鐵男: 社内資料 (1999)
- 21) 大津 敦: 社内資料 (2000)
- 22) 坂田 優: 社内資料 (2000)
- 23) 野澤 志朗: 社内資料 (2003)
- 24) 福岡 正博: 社内資料 (2005)
- 25) 田島 知郎: 社内資料 (2005)
- 26) E. Eisenhauer, et al.: 社内資料 (1992)
- 27) D. M. Namer, et al.: 社内資料 (1994)
- 28) W. C. Rose: Anticancer Drugs, 3, 311 (1992)
- 29) T. Yamori, et al.: Jpn. J. Cancer Res., 88, 1205 (1997)
- 30) T. Kubota, et al.: J. Surg. Oncol., 64, 115 (1997)
- 31) 吉崎 陽 他: 日本癌治療学会誌, 30(5), 730 (1995)
- 32) 吉崎 陽 他: 産婦人科治療, 69(2), 234 (1994)
- 33) C. R. Fairchild: 社内資料 (1992)
- 34) C. R. Fairchild: 社内資料 (1993)
- 35) 矢守隆夫 他: 社内資料 (2000)
- 36) 吉村ますみ: 社内資料 (2002)
- 37) P. B. Schiff, et al.: Biochemistry, 20(11), 3247 (1981)
- 38) L. Wilson, et al.: Biochemistry, 24(19), 5254 (1985)
- 39) N. Kumar: J. Biol. Chem., 256(20), 10435 (1981)
- 40) J. Parness, et al.: J. Cell Biol., 91, 479 (1981)
- 41) P. B. Schiff, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561(1980)

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
 (住所) 東京都新宿区西新宿 6-5-1
 (TEL) 0120-093-507

登録商標



特許
 商標

ブリストル・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿5-5-1

※※20●年●月改訂 10

※2012年3月改訂9

日本標準商品分類番号

87424

抗悪性腫瘍剤

パクリタキセル注30mg/5mL「NK」

パクリタキセル注100mg/16.7mL「NK」

Paclitaxel Inj. 30mg/5mL・100mg/16.7mL「NK」

パクリタキセル製剤

〈規制区分〉

毒薬、処方せん医薬品*

〈貯 法〉

遮光、室温保存

〈使用期限〉

3年（バイアル及び外箱に表示）

〈取扱い上の注意〉

【取扱い上の注意】の項参照

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	30mg/5mL	21800AMZ10212
	100mg/16.7mL	21800AMZ10213
薬価収載	2006年7月	
販売開始	2006年7月	
※※効能追加	20●年●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。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) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照。
また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと〔「重大な副作用」の項参照〕。
また、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者
〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- (2) 感染症を合併している患者
〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (5) 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩
〔「3. 相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組 成

パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」及びパクリタキセル注 100mg/16.7mL「NK」は、1バイアル（5mL、16.7mL）中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		30mg/5mL	100mg/16.7mL
有効成分	パクリタキセル	30mg	100mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油	2.5mL	8.35mL
	無水クエン酸	10mg	33.4mg
	無水エタノール	適量	適量

2. 製剤の性状

パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」及びパクリタキセル注 100mg/16.7mL「NK」は、無色～微黄色澄明の粘稠性の油液である。

pH	3.0～7.0（10v/v%水溶液）
浸透圧比	約4（本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）
	約3（本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時）

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

※※【効能・効果】

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

※※【用法・用量】

非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用する。

乳癌にはA法又はB法を使用する。

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 投与時

- 1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。
- 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含有しているものの使用を避けること。
- 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網（面積の小さなフィルター）が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。
 - ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
 - ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

(2) 前投薬

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

1) A法

本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして20mg）を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg）を経口投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与すること。

2) B法、C法及びD法

- ① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして8mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20mg）を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg）を経口投与すること。
- ② デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量（4mg）に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与して

もよい。

- (3) 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

- 1) A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
- 2) B法：各クールを開始する際（初回クールを含む）、投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

〈減量の目安〉

投与方法	減量段階	投与量
A法	通常投与量	210mg/m ²
	1段階減量	180mg/m ²
	2段階減量	150mg/m ²
	3段階減量	135mg/m ²
B法	通常投与量	100mg/m ²
	1段階減量	80mg/m ²
	2段階減量	60mg/m ²

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【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) 骨髓抑制のある患者
[骨髓抑制を増悪させるおそれがある。]
- (2) 肝障害のある患者
[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (3) 腎障害のある患者
[腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (4) 高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
- (5) アルコールに過敏な患者
[本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。]
- (6) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者
[症状を増悪させるおそれがある。]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髓抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間（中央値）で回

復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ14日間（中央値）、13日間（中央値）で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

- (2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）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。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- (5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6～10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- (6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3～5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと。
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- (7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- (10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (11) 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌（C法）、胚細胞腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1）～9）}等）を熟読すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラムシアナミド カルモフル プロカルバジン塩酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等）を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

(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
------	-----------	---------

放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキソルビン塩酸塩	(1) 併用時、本剤をドキソルビンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビンの後に投与すること。 (2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキソルビンの前に投与した場合、ドキソルビンのクリアランスが低下し、ドキソルビンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキソルビン及びその代謝物であるドキソルビンノールの血中濃度が上昇する。
ビタミンA、アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等）、ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等）、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等）、シクロスポリン、ペラバミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450-CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセ	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等）を起こすお	本剤はエタノールを含有しているため。

フェム系抗生物質： セフメノキシム塩酸塩 セフォペラゾンナトリウム セフブペラゾンナトリウム セフミノクスナトリウム水和物 セフメタゾールナトリウム ラタモキシセフナトリウム メトロニダゾール	それがある。	
---	--------	--

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗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。
- 2) 白血球減少等の骨髓抑制：白血球減少、好中球減少、貧血（ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、赤血球減少等）、血小板減少、汎血球減少等が認められることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髓抑制の持続により、感染症（尿路感染、上気道感染、敗血症、带状疱疹、肺炎等）の併発が報告されている。
- 3) 末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢神経障害、麻痺、片麻痺、不全麻痺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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常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。
- 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 7) 難聴、耳鳴：難聴、耳鳴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こと。
- 8) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 重篤な腸炎：出血性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢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。

- 10) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞、腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 11) 肝機能障害、黄疸：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投与を中止すること。
- 12) 膵炎：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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。
- 13) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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) 播種性血管内凝固症候群（DIC）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※ (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{※)}	発疹、発赤
循環器	低血圧、不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消化器	悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎、便秘、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇
泌尿器	電解質異常、BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎
皮膚	脱毛、斑状丘疹性皮疹、強皮症様変化、痒疹、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剥離、皮膚腫脹、爪変色
精神神経系	めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、夢遊、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔吐、気分変動
感覚器	暗点、味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症
呼吸器	呼吸困難、低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感
全身症状	無力症、腹痛、倦怠感、頭痛、浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少
筋骨格	関節痛、筋肉痛、筋力低下、骨痛、背部痛、頸部痛、腰痛
その他	発熱、潮紅、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渴、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。
[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (1) 調製時
 - 1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
 - 2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
 - 3) 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
- (2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
- (3) 投与時
 - 1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発生した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。
 - 2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

9. その他の注意

- (1) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発生した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。
- (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パクリタキセル (Paclitaxel)

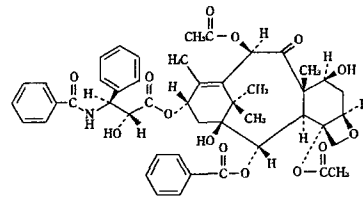
化学名：(–)-(1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 7*S*, 8*S*, 10*R*, 13*S*)

–4, 10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5, 20-epoxy-1, 7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2*R*, 3*S*)

–3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式：C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量：853.91



性状：パクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

※【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
4. 安定性試験：最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、パクリタキセル注 30mg/5mL「NK」及びパクリタキセル注 100mg/16.7mL「NK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。^{D)}

【包装】

30mg/5mL : 1 バイアル

100mg/16.7mL : 1 バイアル

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(頭頸部癌)
- 2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(食道癌)
- 3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(血管肉腫)
- 4) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(子宮頸癌)
- 5) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加)
- 6) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：パクリタキセル(再発又は難治性の胚細胞腫瘍)
- 7) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本化薬株式会社 医薬事業本部

営業本部 医薬品情報センター

(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号

(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

03-3237-5051

構造式：

製造販売元



日本化薬株式会社
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

●●●●DK

抗悪性腫瘍剤

毒薬・処方せん医薬品*

パクリタキセル注射液 30mg「サワイ」

パクリタキセル注射液 100mg「サワイ」

パクリタキセル注射液 150mg「サワイ」

PACLITAXEL

パクリタキセル注射液

貯 法：遮光室温保存
使用期限：外箱等に表示
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 4

	30mg	100mg	150mg
承認番号	21800AMZ10244000	21900AMX00596000	21900AMX00597000
薬価収載	2007年7月	2007年7月	2007年7月
販売開始	2007年8月	2007年8月	2007年8月
効能追加	年月	年月	年月

**

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【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。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) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例(敗血症、脳出血)あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと(「重大な副作用」の項参照)。

また、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 重篤な骨髄抑制のある患者(骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。)
- 2) 感染症を合併している患者(骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。)
- 3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 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)
- 5) 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

品 名	パクリタキセル注射液30mg「サワイ」	パクリタキセル注射液100mg「サワイ」	パクリタキセル注射液150mg「サワイ」
有効成分・含量	1バイアル(5mL)中 パクリタキセル 30mg	1バイアル(16.7mL)中 パクリタキセル 100mg	1バイアル(25mL)中 パクリタキセル 150mg
添加物	ポリオキシエチレンヒマシ油 2.5mL 無水エタノール 適量	ポリオキシエチレンヒマシ油 8.35mL 無水エタノール 適量	ポリオキシエチレンヒマシ油 12.5mL 無水エタノール 適量
性 状	無色～微黄色澄明の粘稠な油液		
浸透圧比	約4(本剤50mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時) 約3(本剤33.3mLを生理食塩液又は5%ブドウ糖液500mLで希釈時)		

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巢腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

**【用法・用量】

非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用する。

乳癌にはA法又はB法を使用する。

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。

再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。



D法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m² (体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1) 投与時

- * (1)本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。
- (2)本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- (3)点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含有しているものの使用を避けること。
- (4)輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にある過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。
- (5)本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。
- ①自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。
- ②滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。

2) 前投薬

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。

(1) A法

本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与すること。

(2) B法、C法及びD法

①本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与、ジフェンヒドラミ

ン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。

②デキサメタゾンは初回投与時8mgとし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床的に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量(4mg)に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1mgまで減量し投与してもよい。

3)本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。

(1)A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm³未満又は好中球数が2,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

(2)B法：各クールを開始する際(初回クールを含む)、投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm³未満又は好中球数が1,500/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/mm³未満であれば、骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

〈減量の目安〉

投与方法	減量段階	投与量
A法	通常投与量	210mg/m ²
	1段階減量	180mg/m ²
	2段階減量	150mg/m ²
	3段階減量	135mg/m ²
B法	通常投与量	100mg/m ²
	1段階減量	80mg/m ²
	2段階減量	60mg/m ²

また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髓抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。

【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骨髓抑制のある患者〔骨髓抑制を増悪させるおそれがある。〕
- ②肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- ③腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- ④高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- ⑤アルコールに過敏な患者(本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるので、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。)
- ⑥間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- ①骨髓抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A法では、白血球

及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間(中央値)で回復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間(中央値)はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ14日間(中央値)、13日間(中央値)で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。

- 2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状(呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等)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。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン(血圧、脈拍数)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール(1～3クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。
- 5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6～10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
- 6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状(しびれ等)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3～5日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- 7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- 9) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
- 10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

***11) 頭頸部痛、食道痛、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)、胚細胞腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」^{1)～6)}等)を熟読すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム (ノックピン) シアナミド (シアナマイド) カルモフル プロカルバジン塩 酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等)を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。

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
放射線照射	1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目 ¹⁾ が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
シスプラチン	1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。
ドキソルビン塩 酸塩	1) 併用時、本剤をドキソルビンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビンの後に投与すること。 2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をドキソルビンの前に投与した場合、ドキソルビンのクリアランスが低下し、ドキソルビンの血中濃度が上昇する。 胆汁排泄の競合により、ドキソルビン及びその代謝物であるドキソルビンノールの血中濃度が上昇する。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン等 ステロイド系ホルモン剤 エチニルエスト ラジオール等 ジヒドロピリジン 系カルシウムチャ ンネルブロッカー ニフェジピン等 シクロスポリン ペラバミル塩酸塩 キニジン硫酸塩水 和物 ミダゾラム フェナセチン ラパチニブトシル 酸塩水合物	併用により骨髄抑制等の副 作用が増強するおそれがあ る。併用療法を行う場合に は、患者の状態を観察しな がら、減量するか又は投与 間隔を延長すること。	併用薬剤がP450 CYP2C8、CYP3 A4等を阻害し、 パクリタキセルの 代謝が阻害され、 パクリタキセルの 血中濃度が上昇す る。
N-メチルテトラ ザールチオメチル 基を有するセフエ ム系抗生物質 セフメノキシム 塩酸塩 セフォペラゾン ナトリウム セフオペラゾン ナトリウム セフミノクスナ トリウム水和物 セフメタゾール ナトリウム ラタモキシセフナ トリウム メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコー ル反応(顔面潮紅、悪心、 頻脈、多汗、頭痛等)を起 こすおそれがある。	本剤はエタノール を含有しているた め。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗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。
- (2) **白血球減少等の骨髄抑制**：白血球減少、好中球減少、貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、赤血球減少等)、血小板減少、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症(尿路感染、上気道感染、敗血症、带状疱疹、肺炎等)の併発が報告されている。
- (3) **末梢神経障害、麻痺**：しびれ等の末梢神経障害、麻痺、片麻痺、不全麻痺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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。
- (4) **間質性肺炎、肺線維症**：間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う

こと。

- (5) **急性呼吸窮迫症候群**：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常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。
- (6) **心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫**：心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- (7) **難聴、耳鳴**：難聴、耳鳴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こと。
- (8) **消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍**：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (9) **重篤な腸炎**：出血性大腸炎、偽膜性大腸炎、虚血性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢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。
- (10) **腸管閉塞、腸管麻痺**：腸管閉塞、腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- (11) **肝機能障害、黄疸**：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投与を中止すること。
- (12) **脾炎**：脾炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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。
- (13) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹、発赤
循 環 器	低血圧、不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消 化 器	悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎、便秘、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛
肝 臓	AST(GOT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇



	頻度不明
泌尿器	電解質異常、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎
皮膚	脱毛、斑状丘疹性皮疹、強皮症様変化、掻痒、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剥離、皮膚腫脹、爪変色
精神神経系	めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声、気分変動
感覚器	暗点、味覚鈍減、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症
呼吸器	呼吸困難、低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感
全身症状	無力症、腹痛、倦怠感、頭痛、浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少
* 筋骨格	関節痛、筋肉痛、筋力低下、骨痛、背部痛、頸部痛、腰痛
その他	発熱、潮紅、胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渴、不正出血、無月経、注射部痛、酪酐感、高血糖、低血糖、脱水

注)投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。〕
- 2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

1) 調製時：

- (1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
- (2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
- (3) 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。

2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

3) 投与时：

- (1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発生した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall現象」が認められたとの報告がある。
- (2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

9. その他の注意

- 1) 他社製剤において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休業期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%であったが、3週間より短かった症例では1.41%であったとされている。
- 2) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- 3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬効薬理】

パクリタキセルはタキサン化合物である。タキサン化合物は微小管を形成するチューブリンの重合を促進して微小管を過剰形成・安定化させ、脱重合を抑制することによって細胞分裂を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パクリタキセル(Paclitaxel)

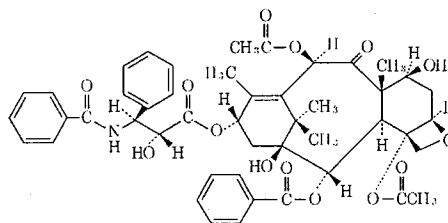
化学名：(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-

Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl(2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式：C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量：853.91

構造式：



性状：パクリタキセルは白色～微黄白色の粉末である。アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

・取扱い上の注意

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

・安定性試験

バイアルに充てんしたものを用いた長期保存試験(25℃60%RH、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁷⁾

【包装】

パクリタキセル注射液 30mg「サワイ」：1バイアル
 パクリタキセル注射液100mg「サワイ」：1バイアル
 パクリタキセル注射液150mg「サワイ」：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

**** 主要文献**

- 1)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(頭頸部癌)
- 2)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(食道癌)
- 3)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(血管肉腫)
- 4)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(子宮頸癌)
- 5)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(卵巣癌の週1回投与の用
法・用量の追加)
- 6)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への
該当性に係る報告書：パクリタキセル(再発又は難治性の胚細胞腫
瘍)
- 7)沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K10 A120908

(報道発表用)

1	販 売 名	①ロイナーゼ注用 5000 ②ロイナーゼ注用 10000
2	一 般 名	L-アスパラギナーゼ
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	①1 瓶中に L-アスパラギナーゼを 5,000 K.U.含有する凍結乾燥製剤 ②1 瓶中に L-アスパラギナーゼを 10,000 K.U. 含有する凍結乾燥製剤
5	用 法 ・ 用 量	<u>(静脈内投与)</u> 通常, 1日量体重1 kgあたり 50～200 K単位を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。 年齢, 全身状態により適宜増減する。 <u>(筋肉内投与)</u> 通常, 1日1回体表面積1 m² あたり10000 K単位を週3回, または1日1回体表面積1 m² あたり25000 K単位を週1回, 筋肉内に注入する。なお, 患者の状態により適宜減ずる。 (下線部は今回変更又は追加)
6	効 能 ・ 効 果	急性白血病 (慢性白血病の急性転化例を含む), 悪性リンパ腫
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付

※201●年●月改訂(用法・用量追加、下線部分)〈第7版〉

※2009年10月改訂(薬事法改正に伴う「指定医薬品」の規制区分の廃止)

貯 法: 冷所保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍酵素製剤

※ 劇薬、
処方せん医薬品*

ロイナーゼ®注用5000

ロイナーゼ®注用10000

LEUNASE® Injection

注射用アスパラギナーゼ

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

※※

※※

	5000K. U. 注	10000K. U. 注
承認番号	21700AMX00049	21700AMX00051
薬価収載	2005年12月	2005年12月
販売開始	1971年9月	1971年9月
用法追加	201●年●月	201●年●月
警告設定	201●年●月	201●年●月

※※【 警 告 】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

ロイナーゼ注用5000、ロイナーゼ注用10000は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

品 名	ロイナーゼ 注用5000	ロイナーゼ 注用10000
有効成分	5000K. U.	10000K. U.
	L-アスパラギナーゼ凍結乾燥品	

(1K. U. はロイナーゼが L-アスパラギンを37℃で分解し、1分間に1μmoleのNH₃を発生する時の量とする。)

2. 製剤の性状

品 名	外 観	規格pH域	浸透圧比
ロイナーゼ 注用5000	白色の粉末又は 多孔質の軽い塊 (凍結乾燥製剤)	6.5~7.5	0.02(日局注射用水0.5mLに溶解)
ロイナーゼ 注用10000			0.02(日局注射用水1mLに溶解)

安定性: 結晶の状態では熱、pH、光等に対して比較的安定である。水溶液の安定なpH域は6.0~8.5である。

【効能・効果】

急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)
悪性リンパ腫

※※【用法・用量】

(静脈内投与) 通常、1日量体重1kgあたり50~200K. U. を連日または隔日に点滴で静脈内に注入する。
年齢、全身状態により適宜増減する。

(筋肉内投与) 通常、1日1回体表面積1m²あたり10000K. U. を週3回、または1日1回体表面積1m²あたり25000K. U. を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の状態により適宜減ずる。

(溶液調製法)

「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>^{1),2)}

1. 静脈内投与時は、最初に2~5mLの日局注射用水により溶解し、その溶液を更に補液で200~500mLに希釈して使用すること。
2. 筋肉内投与時は、本剤5000K. U. あたり日局注射用水又は5%ブドウ糖液0.5~1.0mLに溶解すること。
3. 日局生理食塩液で直接溶解すると塩析のため白濁することがあるので、日局生理食塩液での溶解は避けること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肺炎又は肺炎の既往のある患者〔肺炎が再発したり悪化するおそれがある。〕
- 2) 肝障害のある患者〔高アンモニア血症があらわれやすい。〕
- 3) 腎障害のある患者〔高窒素血症があらわれることがある。〕
- 4) 骨髓機能抑制のある患者〔骨髓機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- 5) 感染症を合併している患者〔骨髓機能抑制により感染症を悪化させるおそれがある。〕
- 6) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常が起こることがあるので、投与中は頻回にフィブリノーゲン、プラスミノーゲン、AT-III、プロテインC等の検査を行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な急性肺炎が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の酵素の上昇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。
また、重篤な糖尿病が起こることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、口渴感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 骨髓機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- 4) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 5) 小児では副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

※※7) 過去に抗生物質等の筋肉内注射により、筋肉拘縮症が発現したとの事例が報告されているので、筋肉内注射に際しては適用上の注意を守り、十分に注意すること。(「適用上の注意」の項参照)

※※8) 急性白血病及び悪性リンパ腫に本剤の筋肉内投与を行う際

には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：L-アスパラギナーゼ（急性白血病及び悪性リンパ腫の筋肉内注射に関する用法・用量の追加）」等）を熟読すること。

※ 3. 副作用

静脈内投与の承認時188例における副作用及び臨床検査値異常の発現例は128例（発現率68.1%）であった。また静脈内投与の承認時及び1976年5月1日までの副作用頻度調査を含む調査対象例302例の主な副作用は嘔気103件（34.1%）、嘔吐89件（29.5%）、食欲不振63件（20.9%）、発熱43件（14.2%）、高アンモニア血症12/96（12.5%）、ショック6件（2.0%）等であった。

1) 重大な副作用

- (1) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫、悪寒、嘔吐、呼吸困難、意識混濁、痙攣、血圧低下等の症状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) 脳出血、脳梗塞、肺出血等の重篤な凝固異常（フィブリンノーゲン減少、プロトロンビン減少、プラスミノノーゲン減少、AT-Ⅲ減少、プロテインC減少等）があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 重篤な急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇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。
また、膵内分泌機能障害（膵ランゲルハンス島炎）による糖尿病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、口渇感、多飲多尿等の症状があらわれた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 意識障害を伴う高アンモニア血症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休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 昏睡、意識障害、見当識障害等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 肝不全等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の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。
- (7) 広範な脳の器質的障害を来し、死亡した症例がある。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症	発疹		
血液	血小板減少	貧血	
肝臓	脂肪肝		肝機能障害
腎臓		浮腫、 高窒素血症	蛋白尿、 利尿不全
消化器	食欲不振、 悪心、嘔吐、 下痢		
精神 神経系	倦怠感	傾眠、不安、 頭痛	
投与部位			投与部位反応 (硬結、疼痛、 出血、血腫、 膿瘍等)

※※

その他	発熱		血管痛、耐糖 能異常、高脂 血症、唾液腺 炎、耳下腺炎
-----	----	--	--------------------------------------

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に肝障害があらわれやすいので、用量に留意して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

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（マウス及びラット）で脳ヘルニア、胸椎及び肋骨異常、化骨化遅延等が報告されている³⁾。〕
- 2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

「重要な基本的注意」の項5) 6) 参照

※※ 7. 適用上の注意

1) 投与時

- (1) 皮内反応試験〔ショックがあらわれるおそれがあるので、本剤投与に先立って実施することが望ましい。〕
〔本剤5000K.U.を日局注射用水2mLで溶解後、日局生理食塩液にて全量5mLとする。このうち0.1mLを注射筒で分取し、日局生理食塩液で全量1mLとした後、この0.1mLを皮内注射する（投与量：10K.U.）⁴⁾。〕
皮内注射後15～30分間異常がないことを確認する。〕
- (2) 溶解後速やかに使用すること。
- (3) 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 同一部位への反復注射は行わないこと。特に乳児、幼児、小児には注意すること。
② 神経走行部位を避けること。
③ 注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
④ 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。
⑤ 本剤の投与液量及び患者の状態を考慮した上で、必要に応じて複数箇所へ分割投与すること。

2) 投与経路

点滴静注又は筋肉内注射にのみ使用すること。

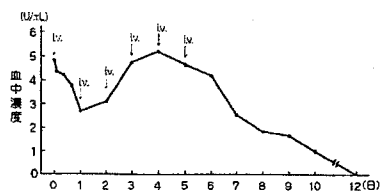
3) その他

本剤は諸外国で製造・使用されている他のL-アスパラギナーゼ製剤に比べ生体内活性が高いとの報告⁵⁾があるので、海外の治療法を参考に使用する場合には、投与量に留意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁶⁾

リンパ肉腫患者にL-アスパラギナーゼ1回量11000K.U. (200K.U./kg)を6日間連続静脈内注射した場合の血中濃度推移は下図のとおりである。



2. 分布(参考:ラットでのデータ)⁷⁾

ラットにL-アスパラギナーゼ2500K.U./kgを静脈内注射15分後の主要組織内濃度を測定したところ、肝臓>脾臓>肺>腎臓>胃>小腸の順での分布が認められた。

3. 排泄(参考:ラットでのデータ)⁷⁾

ラットにL-アスパラギナーゼを大量(50000~100000K.U./kg)静脈内注射した場合、投与後24時間以内の尿に投与量の0.014~0.032%しか回収されず、尿中へ活性体のまま排泄されることは極めて少ない。なお、少量投与では尿中に活性は検出されなかった。

【臨床成績】^{8)~10)}

国内36施設において、主として造血器腫瘍を対象に行われた臨床試験の成績概要は次のとおりである。なお、効果判定には木村らの急性白血病の治療効果判定基準、悪性リンパ腫の治療効果判定基準及び各施設毎の判定基準に基づき、完全寛解例、部分寛解例を有効例として算出した。

病型名	種別	有効率
急性白血病	リンパ性白血病	75.0%(51/68)
	骨髄性白血病	40.8%(29/71)
	その他	44.4%(4/9)
悪性リンパ腫	ホジキン氏病	36.4%(4/11)
	細網肉腫	53.8%(7/13)
	リンパ肉腫	68.9%(13/19)
計		56.5%(108/191)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性^{11)~13)}

マウスのリンパ芽球腫L5178Y、マウスのリンパ腫6C3HED、ラットの肉腫Walker 256等に抗腫瘍性を示す。

2. 作用機序⁸⁾¹⁴⁾

血中のL-アスパラギンを分解し、アスパラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることにより抗腫瘍効果を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

321のアミノ酸から成るサブユニット4つで構成される蛋白質

一般名:L-アスパラギナーゼ L-Asparaginase

分子量:141,000 (Yhantisの方法による)

性状:柱状あるいは針状の単斜晶型に属する白色の結晶

溶解性:水に極めて溶けやすいが、メタノール、アセトン又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

【包装】

ロイナーゼ注用5000:1瓶

ロイナーゼ注用10000:1瓶

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1)社内資料:土屋智子,他;ロイナーゼ注(10000K.U.)溶解後の安定性
- 2)社内資料:三浦重三,他;ロイナーゼ注溶解後の追加安定性試験
- 3)大黒友路,他:山口医学,18,(2,3),271,(1969)
- 4)土屋 純,他:臨床検査,32,(2),205,(1988)
- 5)Nowak-Gottl U.,et al.:Haematologica,81,127,(1996)
- 6)藤田 浩,他:癌と化学療法,1,(2),215,(1974)
- 7)根岸嗣治,他:応用薬理,4,(4),593,(1970)
- 8)山田一正,他:最新医学,25,(5),1064,(1970)
- 9)養島 章,他:小児科,11,(1),81,(1970)
- 10)長村重之,他:癌の臨床,16,(10),1032,(1970)
- 11)Kidd J. G.:Recent Results in Cancer Research

〈文献請求No.〉

- Experimental and Clinical Effects of L-Asparaginase Springer-Verlag, P. 3, (1970) 011-347
- Burchenal J. H., et al.: Recent Results in Cancer Research Experimental and Clinical Effects of L-Asparaginase Springer-Verlag, P.102, (1970) 011-349
- Patterson Jr. M. K.: Recent Results in Cancer Research Experimental and Clinical Effects of L-Asparaginase Springer-Verlag, P.22, (1970) 011-350
- Broome J. D.: Recent Results in Cancer Research Experimental and Clinical Effects of L-Asparaginase Springer-Verlag, P.15, (1970) 011-348

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1