

薬事・食品衛生審議会
医薬品部会
第二次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品レルベア100エリプタ14吸入用、同100エリプタ30吸入用、同200エリプタ14吸入用及び同200エリプタ30吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品ウルティプロ吸入用カプセルの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品注射用レザフィリン100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品ガドサイラ点滴静注用100mg及び同点滴静注用160mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.4)
- 議題5 ソラフェニプトシル酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.5)
- 議題6 dolutegravir sodiumを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.6)
- 議題7 mepolizumabを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.7)
- 議題8 アレクチニブ塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.8)
- 議題9 trametinibを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.9)
- 議題10 dabrafenibを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.10)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ゲンタシン注10、同注40及び同注60の製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.11)
- 議題2 医薬品フィプロガミンP静注用の製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.12)
- 議題3 医療用医薬品の承認条件について
(タルセバ錠25mg、同錠50mg、同150mg) (資料No.13)
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について
(プロジフ静注液100、同200、同400) (資料No.14)

4. その他

5. 閉会

平成25年8月26日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	レルベア100エリプタ14吸入用 同 100エリプタ30吸入用 同 200エリプタ14吸入用 同 200エリプタ30吸入用	グラクソ・スミスクライン(株)	製販製販製販	承認承認承認	①ピランテロールトリフェニル酢酸塩 ②フルチカソンプランカルボン酸エステル	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品・新医療用配合剤	-	8年	原体: ①劇薬(指定予定) ②非該当 製剤:非該当
審議	ウルティプロ吸入用カプセル	ノバルティスファーマ(株)	製販	承認	①インダカテロールマレイン酸塩 ②グリコピロニウム臭化物	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とする新医療用配合剤	-	残余 (平成32年9月27日まで)	原体:①劇薬(指定済み) ②劇薬(指定済み) 製剤:非該当
審議	注射用レザフィリン100mg	Meiji Seikaファルマ(株)	製販	一変	タラポルフィンナトリウム	原発性悪性脳腫瘍(腫瘍摘出手術を施行する場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
審議	カドサイラ点滴静注用100mg 同 点滴静注用160mg	中外製薬(株)	製販製販	承認承認	トラスツズマブエムタンシン(遺伝子組換え)	HER2陽性の手術不能又は再発乳癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	【優先審査】	8年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
報告	ゲンタシン注10 同 注40 同 注60	MSD(株)	製販製販製販	一変一変一変	ゲンタマイシン硫酸塩	<適応菌種> ゲンタマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、緑膿菌 <適応症> 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、中耳炎 を効能・効果とする新用量医薬品	-	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
報告	フィプロガミンP静注用	CSLベーリング(株)	製販	一変	乾燥人血液凝固第XIII因子	後天性血液凝固第XIII因子欠乏による出血傾向の効能・効果を追加とする新効能医薬品	【事前評価済告知申請】	-	原体:非該当 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ソラフェニブ	<p>甲状腺癌</p> <p>※甲状腺癌は、分化癌(乳頭癌、濾胞癌)、低分化癌、未分化癌及び髓様癌に大別され、進行例などでは予後不良であり、特に未分化癌の生命予後の中央値は2ヶ月～9ヶ月とされている。</p> <p>厚生労働省の平成23年患者調査によると、本邦における甲状腺癌の総患者数は29,000人と推計される。また、厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究事業「がん罹患・死亡動向の実態把握に関する研究」班による全国がん罹患モニタリング集計では、2008年における甲状腺癌の罹患数(推計値)は11,658人(男性3,043人、女性8,615人)と報告されている。以上より、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考ええる。</p> <p>甲状腺癌に対する治療の第一選択は手術療法であり、一部の患者では放射性ヨウ素内用療法が行われる。化学療法としてはブレオマイシン等が承認されているものの、確立した標準治療はなく、治療の選択肢は極めて限られていることから、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で無増悪生存期間(PFS)の有意な延長が認められたことから、本薬の開発の可能性は高いと考える。</p>	バイエル薬品株式会社

<p>2</p>	<p>ダブラフェニブ／トラメチニブ</p> <p>※指定は1剤ずつ行う ※併用で使用する予定</p>	<p>BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫</p> <p>※悪性黒色腫は皮膚悪性腫瘍の一種であり、色素産生細胞であるメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍である。遠隔転移を有する悪性黒色腫の5年生存率は20%以下と極めて予後不良であり、皮膚癌による死亡の約45%を占めている。</p> <p>厚生労働省による2011年の患者調査結果によると、患者数は約4,000人とされている。本邦の悪性黒色腫患者におけるBRAF^{V600} 遺伝子変異陽性頻度は、20～30%と想定され、日本人における対象患者数は800～1,200人と考えられる。以上より、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>本邦で悪性黒色腫の適応を有している薬剤は、ダカルバジン、シクロフォスファミド及びインターフェロンβのみである。本邦においては、BRAF遺伝子変異陽性悪性黒色腫に対して、ダカルバジン単剤療法が標準治療として行われてきたが、その有益性は満足できるものではない。また、BRAF遺伝子変異陽性悪性黒色腫は、それらの治療に対する感受性が低くなる可能性が指摘されていることから、変異型BRAFを有する細胞に対して選択的な阻害作用を示す本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>BRAF^{V600E} 変異陽性の転移性悪性黒色腫を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、ダカルバジン群と比較して本薬群で無増悪生存期間の有意な延長が認められた。また本薬は米国で2013年5月29日に承認されており、欧州では現在審査中であるため、開発の可能性は高いと考える。</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p>
----------	--	---	-------------------------

<p>3</p> <p style="text-align: center;">アレクチニブ塩酸塩</p>	<p style="text-align: center;">ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>※非小細胞肺癌は、肺癌のうち、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌等が該当する。肺癌は本邦で最も死亡者数が多い癌腫であり、5年生存率は29.0%と癌の中でも予後の悪い疾患の一つである。</p> <p>地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975年～2008年)によると、2008年における本邦の肺癌の罹患数は97,275人と報告されており、その内80%が非小細胞肺癌、さらにその2～5%がALK陽性と推定され、ALK検査未実施の潜在患者も考慮すると、本邦におけるALK陽性非小細胞肺癌患者数は約1,600～3,900人程度と考えられる。以上より、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考ええる。</p> <p>本邦では、進行期のALK陽性非小細胞肺癌の治療には、プラチナ製剤やクリゾチニブ、ドセタキセル、エルロチニブ等が用いられているが、いずれもその治療効果は満足できるものではない。また、本剤は既存のALK阻害剤とは異なる構造を有しており、ALKに対する極めて高い選択性が期待されており、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>国内において、化学療法歴のあるALK融合遺伝子を有する非小細胞肺癌患者を対象に第I/II相試験が実施されており、安全性及び有効性ともに良好な成績が得られている。また、米国においても第I/II相試験が実施中であることから本剤の開発の可能性は高いと考ええる。</p>	<p style="text-align: center;">中外製薬株式会社</p>
---	---	---

<p>4</p>	<p>dolutegravir sodium</p>	<p>HIV感染症</p> <p>本邦におけるHIV感染症患者数は、厚生労働省エイズ動向委員会報告によると、2013年3月31日時点のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者、後天性免疫不全症候群(AIDS)患者及び凝固因子製剤による感染者の累計報告例数は、それぞれ14,932例、6,824例及び1,439例であった。以上より、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考ええる。</p> <p>HIV感染症に対する根治療法は存在しない。HIV感染症治療の原則は、3剤以上の抗HIV薬(核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤及び侵入阻害剤)を併用することで、血中ウイルス量を検出限界以下に抑制し、免疫力を回復させ、HIV関連疾患を減少させることであるが、薬剤耐性ウイルスの出現が懸念されているため医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>本剤は、新規のインテグラーゼ阻害薬であり、海外の第Ⅲ相試験の主要4試験において有効性が示されている。また、薬物動態試験において、日本人と外国人における本薬の薬物動態に大きな差異は認められなかったことから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p>	<p>ヴィーブヘルスケア株式会社</p>
----------	----------------------------	--	----------------------

5	Mepolizumab	<p>チャーグ・ストラウス症候群(CSS)</p> <p>※CSSは、アレルギー性肉芽腫性血管炎(Allergic Granulomatous Angiitis)とも呼ばれ、気管支喘息が先行して発症し、好酸球増多及び血管炎症状をきたす疾患である。時に、脳出血・脳梗塞、心筋梗塞・心外膜炎、消化管穿孔等を生じ重篤化することがあり、予後不良因子(血清クレアチニン高値、蛋白尿、重度の消化管病変、心病変、中枢神経障害)のうち2つ以上を有する場合の5年生存率は54%と報告されている。</p> <p>本邦におけるCSS患者数は、2009年の厚生労働科学研究費補助金に基づく調査研究班により実施された全国疫学調査で、国内推計患者数は1866例、年間新規患者数が約100例と報告されている。また、成人喘息患者におけるCSS患者の割合と成人喘息患者数から、推定患者数は3216～4288人と推定されている。</p> <p>以上より、本疾患の患者数は希少疾病用医薬品の指定要件(5万人未満)を満たすと考えられる。</p> <p>CSS治療の第一選択薬は副腎皮質ステロイド剤(以下、ステロイド剤)であり、ステロイド剤効果不十分又は抵抗性を示す患者には免疫抑制剤の併用が推奨されている。しかし、これらの治療を行っても約20%の患者で重篤な臓器障害が生じ、寛解例であっても約10%程度の患者で再燃をきたすと報告されている。また、ステロイド剤が効果不十分の場合、本邦では静注用人免疫グロブリン製剤(IVIg)が「チャーグ・ストラウス症候群及びアレルギー性肉芽腫性血管炎における神経障害の改善」を適応として承認されているが、その他の臓器障害に対するIVIgの有効性は明らかにされていない。以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>本剤は、抗IL-5ヒト化モノクローナル抗体である。活動性のCSS患者で血中IL-5の上昇が認められていること等から、海外において再燃又は難治性のCSS患者を対象として本剤の開発が進められ、これまでに、非盲検非対照試験として第Ⅱ相臨床試験2試験が実施され、寛解例も認められている。2013年10月から、国際共同第Ⅲ相臨床試験が実施予定であり日本からも参加することから本剤の開発の可能性はあると考えられる。</p>	<p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p>
---	-------------	--	-------------------------

平成25年8月26日 医薬品第二部会 報告品目 (再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	プロジフ静注液100 同 静注液200 同 静注液400	ファイザー株式会 社	ホスフルコナゾール	カンジダ属及びクリプトコッ カス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真 菌腹膜炎、消化管真菌症、尿 路真菌症、真菌髄膜炎	8年	平成15年10月16日

平成25年8月26日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	タルセバ錠 25mg、同錠 100mg、同錠 150mg	中外製薬株式 会社	エルロチニブ 塩酸塩	<p>①切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌</p> <p>②EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌</p>	<p><タルセバ錠25mg、同錠100mg> 通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><タルセバ錠150mg> 通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p>	<p>①2007年10月19日 ②2013年6月14日</p>

(新聞発表用)

1	販売名	ゲンタシン注 10 ゲンタシン注 40 ゲンタシン注 60
2	一般名	ゲンタマイシン硫酸塩
3	申請者名	MSD 株式会社
4	成分・含量	ゲンタシン注 10 (1 アンプル 1mL)、同注 40 (1 アンプル 1mL)、同注 60 (1 アンプル 1.5mL) は、それぞれ 1 アンプル中にゲンタマイシン硫酸塩 10mg (力価)、40mg (力価)、60mg (力価) 含有
5	用法・用量	通常、成人ではゲンタマイシン硫酸塩として <u>1 日 3mg (力価) /kg を 3 回に分割して筋肉内注射または点滴静注する。増量する場合は、1 日 5mg (力価) /kg を限度とし、3~4 回に分割して投与する。</u> 小児では、 <u>1 回 2.0~2.5mg (力価) /kg を 1 日 2~3 回筋肉内注射または点滴静注する。</u> 点滴静注においては 30 分~2 時間かけて注入する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 <p style="text-align: right;">(下線部は今回変更)</p>
6	効能・効果	<適応菌種> ゲンタマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌 <適応症> 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、中耳炎 <p style="text-align: right;">(変更なし)</p>
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、アミノグリコシド系抗生物質であり、今回成人患者及び小児患者での体重換算用量による高用量の筋肉内注射及び点滴静注に関する用法・用量変更について申請した。

アミノグリコシド系抗生物質製剤

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

ゲンタシン®注10
ゲンタシン®注40
ゲンタシン®注60

	注10	注40	注60
承認番号	15700EMZD1474000	21700AMX00011000	15700EMZD1475000
薬価収載	1970年6月	2005年12月	1978年4月
販売開始	1970年6月	1968年8月	1978年4月
再審査結果	1991年12月		
再評価結果	2004年9月		

貯法：室温保存
使用期間：2年6箇月
使用期限：外箱等に記載

GENTACIN® Injection 10, 40, 60
ゲンタマイシン硫酸塩注射液



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びピシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
本人又はその血族がアミノグリコシド系抗生物質による難聴又はその他の難聴のある患者〔難聴が発現又は増悪するおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

成分	1アンプル中の含有量		
	ゲンタシン®注10 (1mL)	ゲンタシン®注40 (1mL)	ゲンタシン®注60 (1.5mL)
有効成分 日局ゲンタマイシン硫酸塩	10mg (力価)	40mg (力価)	60mg (力価)
添加物			
ベンジルアルコール	15mg	15mg	22.5mg
乾燥亜硫酸ナトリウム	0.3mg	0.5mg	0.75mg
ピロ亜硫酸ナトリウム	1.7mg	1.5mg	2.25mg

2. 性状

	ゲンタシン®注10	ゲンタシン®注40	ゲンタシン®注60
剤形	注射剤	注射剤	注射剤
色	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	4.0~6.0	4.0~6.0	4.0~6.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1	約1	約1

【効能・効果】

〈適応菌種〉

ゲンタマイシンに感性的ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、緑膿菌

〈適応症〉

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、中耳炎

【用法・用量】

通常、成人ではゲンタマイシン硫酸塩として1日3mg（力価）/kgを3回に分割して筋肉内注射または点滴静注する。増量する場合は、1日5mg（力価）/kgを限度とし、3~4回に分割して投与する。

小児では、1回2.0~2.5mg（力価）/kgを1日2~3回筋肉内注射または点滴静注する。

点滴静注においては30分~2時間かけて注入する。

なお、年齢、症状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. 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. 腎障害のある患者には、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
3. 成人に1日最大5mg（力価）/kgまで増量した場合、副作用の発現を防ぐため、臨床的改善が認められた場合は、速やかに減量すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続し、腎障害が悪化するおそれがあり、また、第8脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- (2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 重症筋無力症の患者〔神経筋遮断作用がある。〕
- (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。〕
- (6) 低出生体重児、新生児（「小児等への投与」、【薬物動態】の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) 眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなりやすく、聴力障害の危険性がより大きくなるので、聴力検査を実施することが望ましい。アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は、高周波音に始まり低周波音へと波及するので、障害の早期発見のために、聴力検査の最高周波数である8kHzでの検査が有用である。
- (3) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。
- (4) 投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。特に、腎機能障害患者、低出生体重児、新生児、高齢者、長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなりやすいので、注意すること。（「高齢者への投与」、「小児等への投与」、【薬物動態】「腎機能障害患者への投与方法」、【薬物動態】「血中濃度モニタリング」の項参照）

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
腎障害を起こすおそれのある血液代用剤 デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン等	腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。 腎障害が発生した場合には、投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、近位尿管上皮の空胞変性が生じるといふ報告がある。
ループ利尿剤 エタクリン酸、アゾセמיד、フロセמיד等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるといふ報告がある。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン塩酸塩、エンピオマイシン硫酸塩、白金含有抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン)等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが相互作用の機序は不明。
麻酔剤、筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物、バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、トルペリゾン塩酸塩、ボツリヌス毒素等	呼吸抑制があらわれおそれがある。 呼吸抑制があらわれた場合には、必要に応じて、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤ともに神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。
腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物、アムホテリシンB、ホスカルネットナトリウム水和物等	腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。	両薬剤ともに腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明。

4. 副作用

筋肉内注射については、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。
点滴静注については、副作用集計の対象となった5,403例中145例(2.68%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている(承認後～再審査終了時)。主な副作用は、肝機能異常29例(0.54%)、腎機能異常27例(0.50%)、ALT(GPT)上昇25例(0.46%)、AST(GOT)上昇21例(0.39%)であった。以下の副作用発現頻度は、点滴静注の使用成績調査結果に基づき算定した。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明): ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、心悸亢進、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 急性腎不全(0.1%未満): 急性腎不全等の重篤な腎障害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。
- 3) 第8脳神経障害(0.1%未満): 眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳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、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が望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^(注1)	そう痒等		発疹、発熱等
腎臓	浮腫	腎機能障害 ^(注1) (BUN・クレアチニン上昇、尿所見異常、乏尿等)	血尿、カリウム等電解質の異常
肝臓	ビリルビン上昇	肝機能障害 ^(注1) (AST(GOT)・ALT(GPT)・ALPの上昇等)	
神経 ^(注2)	四肢のしびれ感、幻覚、妄想、痙攣、意識障害		頭痛
血液		好酸球増多	貧血、白血球減少、血小板減少
消化器	嘔吐、食欲不振		悪心
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)		
注射部位 ^(注3)	疼痛、硬結等		

注1) 異常又は症状が認められた場合には投与を中止すること。
注2) 症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。
注3) 筋肉内注射時

5. 高齢者への投与

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

- (1) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎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り、第8脳神経障害、腎障害等の副作用があらわれやすい。
- (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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがある。また、動物実験(モルモット)で新生仔に外有毛細胞の消失がみられたとの報告がある。]
- (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。[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

- (1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。低出生体重児や新生児では腎の発達が未熟であるため、血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続するおそれがある。したがって、やむを得ず投与する場合には投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。
- (2) 本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。外国において、低出生体重児へのベンジルアルコールの静脈内大量投与(一日平均投与量99~234mg/kg)によりGaspig症候群が発現したとの報告がある。したがって、低出生体重児に対してやむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。

8. 過量投与

徴候, 症状: 腎障害, 聴覚障害, 前庭障害, 神経筋遮断症状, 呼吸麻痺があらわれることがある。
 処置: 血液透析等による薬剤の除去を行う。神経筋遮断症状, 呼吸麻痺に対してはコリンエステラーゼ阻害剤, カルシウム製剤の投与又は機械的呼吸補助を行う。

9. 適用上の注意

- (1) 取扱い方法: アンブルカット時に異物の混入を避けるため, アンブルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) 調製方法:
 - 1) 点滴静注にあたって本剤の希釈には, 通常「日局」生理食塩液, 5%ブドウ糖注射液を用いるが, この他に現在までに配合変化がないことが確認されている補液は, 「日局」リンゲル液, 20%フルクトン注, クリニット注5%・10%, ソリタ T3号・T3号G, EL1号・2号・3号, ラクテック注, 10%ES ポリタミン注射液, プロテアミン12X 注射液, マニトン S20%があり, これらのいずれも用いることができる。
 - 2) ヘパリンナトリウムと混合すると, 本剤の活性低下を来すので, それぞれ別経路で投与すること。
 - 3) 点滴静注時: 点滴静注の場合, 急速に投与しないこと。
 - 4) 筋肉内注射時: 筋肉内注射にあたっては, 組織・神経等への影響を避けるため以下の点に注意すること。
 - 1) 同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また, 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児, 小児には特に注意すること。
 - 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。なお, 注射針を刺入したとき, 神経にあたって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。
 - 3) 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。
 - 4) 硬結を来すことがあるので, 注射直後は局所を十分にもむこと。

10. その他の注意

クエン酸で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者にアミノグリコシド系抗生物質を投与すると, 投与経路にかかわらず, 神経筋遮断症状, 呼吸麻痺があらわれることがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 腎機能正常成人に, 本剤60mg (力価) を筋肉内注射又は30分, 1時間及び2時間点滴静注したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータは下表に示したとおりであった。筋肉内注射6時間後に平均1.09µg/mL, 点滴静注開始6~8時間後には平均0.68~1.45µg/mLに低下した。¹⁾

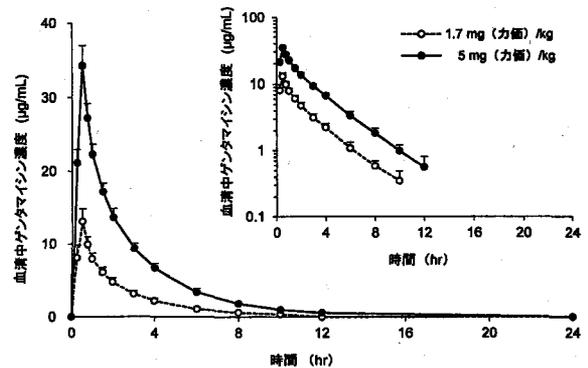
投与方法	n	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	t1/2 (hr)	AUC (µg·hr/mL)
筋肉内注射	4	0.54	5.09	2.49	20.69
点滴静注 (30min)	3	0.5*	6.66	3.27	27.09
点滴静注 (1 hr)	5	1.0*	5.79	3.14	19.66
点滴静注 (2 hr)	5	2.0*	5.17	4.33	22.05

*: 点滴終了時

- (2) 健康成人又は腎機能障害患者に本剤60mg (力価) を1時間点滴静注したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータは下表に示したとおりであった。腎機能低下に伴い t1/2 の延長, AUC の増大の傾向が認められた。²⁾

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	n	Cmax (µg/mL)	t1/2 (hr)	AUC (µg·hr/mL)
健康成人	3	5.1	1.11	10.75
60 ≤ Ccr ≤ 80	3	4.7	1.72	13.45
30 ≤ Ccr < 60	3	4.5	1.77	12.96
30 > Ccr	1	5.8	7.13	53.54

- (3) 健康成人男性に, 本剤1.7mg (力価) /kg 及び5mg (力価) /kg を30分点滴静注したとき, 血清中濃度は点滴終了時にピークを示し, その後二相性に低下した。その消失パターンは用量間で類似 (平行推移) していた。³⁾
 (注) 本剤の承認された成人投与量は, 1日3mg (力価) /kg を3分割 [増量する場合は, 1日5mg (力価) /kg を限度とし3~4分割] である。



健康成人に本剤を単回投与 (30分点滴静注) したときの血清中ゲンタマイシン濃度推移 (EMIT[®])

算術平均値 + 標準偏差 (n=8), EMIT[®]: ホモジニアス酵素免疫測定法

健康成人に本剤を単回投与 (30分点滴静注) したときの薬物動態パラメータ

用量	Tmax [†] (hr)	Cmax [‡] (µg/mL)	C _{8hr} [‡] (µg/mL)	AUC _{0-∞} [§] (µg·hr/mL)	t1/2 (hr)
1.7 mg (力価) /kg	0.5	13.0 (13%)	0.577 (21%)	29.8 (15%)	α: 0.252 (41%) β: 2.11 (4%)
5 mg (力価) /kg	0.5	34.1 (8%)	1.80 (23%)	82.9 (9%)	α: 0.301 (34%) β: 2.23 (7%)

幾何平均値及びCV% (n=8)

ノンコンパートメントモデル解析。ただし, t1/2はゲンタマイシン C₁ (LC-MS/MS) 濃度に基づく2-コンパートメントモデル解析

[†]: 点滴終了時

[‡]: Cmax 及び C_{8hr} はゲンタマイシン濃度 (EMIT[®])

[§]: AUC_{0-∞}はゲンタマイシン推定値 (EMIT[®]相当値, ゲンタマイシン C₁ (LC-MS/MS) に基づく解析結果に換算係数1.7819を乗じた値)

- (4) 乳児, 幼児, 小児に本剤2.0又は2.5mg (力価) /kg を30分又は1時間点滴静注したときの血清中濃度及び薬物動態パラメータは下表に示したとおりであった。いずれの年齢区分においても, Cmax の平均値は5~10 µg/mLに達し, 投与終了6時間後には2 µg/mL未満に低下した。⁴⁾

小児に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

点滴時間 (min)	用量	年齢区分	薬物動態パラメータ	
			C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)
30	2.5mg (力価) /kg	乳児	7.63 (4)	1.84 (2)
		幼児	9.94 (4)	1.46 (4)
		小児	9.84 (4)	1.85 (4)
60	2.0mg (力価) /kg	乳児	5.28 (3)	1.98 (3)
		幼児	5.33 (2)	1.39 (2)
		小児	7.31 (2)	1.35 (2)
	2.5mg (力価) /kg	幼児	7.56 (3)	1.68 (2)
		小児	8.58 (2)	1.31 (1)

測定方法：イムノアッセイ法

()内は例数

2. 分布

(1) 体液・組織内移行

1) 脳脊髄液中濃度⁵⁾

頭部外傷患者に本剤80mg (力価) を筋肉内注射したとき、投与1時間後に1.15~1.50μg/mL の最高脳脊髄液中濃度を示した。

2) 胆汁中濃度^{5,6)}

胆石の胆のう摘出後患者に本剤40mg (力価) を筋肉内注射したとき、胆汁中濃度は投与30分後に最高値7.2μg/mL 又は投与2時間後に最高値5.0~6.4μg/mL を示した。

3) 母乳中濃度⁷⁾

授乳婦に本剤80mg (力価) を筋肉内注射したとき、母乳中濃度はピーク時の血中濃度の約1/50の値 (0.157μg/mL) であった。

(注) 本剤の承認された成人投与量は、1日3mg (力価) /kg を3分割 [増量する場合は、1日5mg (力価) /kg を限度とし3~4分割]である。

(2) 血清蛋白結合⁸⁾

ヒト血清蛋白結合率は10μg/mL の濃度で3.4%であった (in vitro)。

3. 代謝⁹⁾

(参考) ラット及びイヌの尿中に抗菌活性をもつ代謝産物は認められなかった。

4. 排泄⁹⁾

本剤の主排泄経路は尿中排泄であった。健康成人に本剤1mg (力価) /kg を筋肉内注射及び点滴静注 (1時間及び2時間) したとき、投与開始6時間後までに点滴静注 (1時間) で83.0%、点滴静注 (2時間) で85.7%、筋肉内注射で96.5%が尿中に排泄された。

5. 腎機能障害患者への投与方法

腎機能障害患者では、血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続して、第8脳神経障害又は腎障害があらわれるおそれがあるので、腎機能障害度に応じて、次のような方法により投与量及び投与間隔を調節する。ただし、これらの方法を用いて調節しても高い血中濃度が長時間持続する可能性があるため、投与期間中は血中濃度をモニタリングしながら慎重に投与すること。

(1) 投与間隔を調節する方法

通常量を「血清クレアチニン値 (mg/dL) × 8」時間毎に投与する。

(2) 1回投与量を調節する方法

初回は通常量を投与し、以降の維持量は通常量を血清クレアチニン値 (mg/dL) で除した用量を8時間毎に投与する。

6. 血中濃度モニタリング

アミノグリコシド系抗生物質による副作用発現の危険性は、最高血中濃度 (筋肉内注射後15~60分又は点滴静注終了時) あるいは最低血中濃度 (次回投与直前値) が異常に高い場

合に大きくなるといわれている。本剤の場合は、最高血中濃度が12μg/mL 以上、最低血中濃度が2μg/mL 以上が繰り返されると、腎障害や第8脳神経障害発生の危険性が大きくなるといわれている。

腎機能障害患者、低出生体重児、新生児、高齢者、長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなりやすいので、特に最高血中濃度と最低血中濃度を測定し、投与量や投与間隔を調整することが望ましい。

例えば、異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し、異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど投与方法の調整を行う。

【臨床成績】

承認適応疾患を対象とした1,146例の一般臨床試験の概要は次のとおりである。

敗血症：緑膿菌、ブドウ球菌属等による敗血症に対する有効率は72.7% (8/11) であった。

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染：緑膿菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属等による外傷・熱傷及び手術創等の二次感染に対する有効率は67.7% (88/130) であった。

肺炎：緑膿菌、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属等による肺炎に対する有効率は79.4%

(150/189) であった。

腹膜炎：緑膿菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属等による腹膜炎に対する有効率は82.2% (97/118) であった。

尿路感染症：緑膿菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、セラチア属、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属等による腎盂腎炎には76.3% (244/320)、膀胱炎には70.4% (236/335) の有効率を示した。

中耳炎：緑膿菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ブドウ球菌属、クレブシエラ属等による中耳炎に対する有効率は65.1% (28/43) であった。

【薬効薬理】

抗菌作用^{10,11)}

本剤は、細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示し、その作用は殺菌的であり、臨床分離株の緑膿菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、セラチア属、ブドウ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属に抗菌作用を示す (in vitro)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゲンタマイシン硫酸塩 (JAN)

Gentamicin Sulfate (JAN) Gentamicin (INN)

略号：GM

化学名：ゲンタマイシン C₁硫酸塩：

(6R)-2-Amino-2,3,4,6-tetra-deoxy-6-methylamino-6-methyl-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

ゲンタマイシン C₂硫酸塩：

(6R)-2,6-Diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy-6-methyl-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

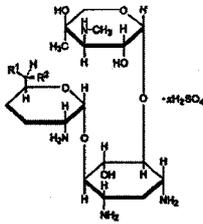
ゲンタマイシン C_{1a}硫酸塩：

2,6-Diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-

添付文書 (案)

methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-
D-streptomine sulfate

構造式:



ゲンタマイシン C₁硫酸塩: R¹=CH₃ R²=NHCH₃

ゲンタマイシン C₂硫酸塩: R¹=CH₃ R²=NH₂

ゲンタマイシン C_{1a}硫酸塩: R¹=H R²=NH₂

本品の力価は、ゲンタマイシン C₁ (C₂₁H₄₃N₅O₇: 477.60)

としての量を質量 (力価) で示す。

性状: 本品は白色～淡黄白色の粉末である。本品は水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

【包装】

ゲンタシン[®]注10 (1 mL): 10アンプル

ゲンタシン[®]注40 (1 mL): 10アンプル

ゲンタシン[®]注60 (1.5mL): 10アンプル

【主要文献】

- 1) 白松 幸爾 他: Jpn.J.Antibiot., 36 (2), 293 (1983)
- 2) 沢江 義郎: 健康成人および腎機能低下例における Gentamicin 点滴静注時の薬動学的検討 (社内資料)
- 3) 健康成人における単回投与試験 (社内資料)
- 4) 佐藤 吉壮 他: Chemotherapy, 36 (5), 421 (1988)
- 5) 石山 俊次 他: Chemotherapy, 15 (4), 361 (1967)
- 6) 上田 泰 他: Chemotherapy, 15 (4), 275 (1967)
- 7) 伊藤 達也: Jpn.J.Antibiot., 23 (3), 298 (1970)
- 8) 池田智恵子 他: Jpn.J.Antibiot., 32 (3), 16 (1979)
- 9) 平野 学 他: 西日泌尿, 43 (4), 851 (1981)
- 10) 出口 浩一 他: Jpn.J.Antibiot., 43 (10), 8 (1990)
- 11) Hahn, F.E., et al.: J.Infect.Dis., 119 (4&5), 364 (1969)

【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。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方: フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

MSD 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

(新聞発表用)

1	販売名	フィプロガミンP 静注用
2	一般名	乾燥濃縮人血液凝固第XIII因子
3	申請者名	CSLベーリング株式会社
4	成分・含量	有効成分：人血液凝固第XIII因子 1バイアル中の分量 4mL：健常人血漿 1mL 中の第 XIII 因子活性の 240 倍以上
5	用法・用量	<p>本品を添付の日局注射用水に溶解する。</p> <p>先天性及び後天性血液凝固第XIII因子欠乏による出血傾向： 1日量4～20mLを緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状などにより適宜増減する。</p> <p>血液凝固第XIII因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔： 通常、成人に対して1日量12～24mLを緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消褪した後で、血清総タンパク、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第XIII因子が70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。</p> <p>シェーンライン・ヘノッフ紫斑病における下記症状の改善： 通常、1日1回12～20mLを緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第XIII因子が90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に3日間の投与とする。</p> <p>(下線部追加、波線部変更)</p>

6	効能・効果	<p>先天性及び後天性血液凝固第ⅩⅢ因子欠乏による出血傾向 血液凝固第ⅩⅢ因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔 シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善 腹部症状、関節症状</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付。

血漿分画製剤(乾燥濃縮人血液凝固第XIII因子製剤)

特定生物由来製品
処方せん医薬品[※]

フィブrogamin[®] P 静注用

バスターゼーション(液状加熱) —60℃、10時間処理—
血液凝固第XIII因子含量 60倍以上/mL

Fibrogamin[®] P I.V. Injection

貯法: 10℃以下に凍結を避けて保存
使用期限: 2年間、使用の期限は外箱に表示
注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22100AMX00055
薬価収載	2009年3月
販売開始	1994年9月
効能追加	XXXX年XX月

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

成分	1バイアル中の分量		備考
	4mL		
有効成分	人血液凝固第XIII因子	健常人血漿 1mL 中の第XIII因子活性の240倍以上	ヒト血液由来成分 採血国: 米国、ドイツ、オーストリア 採血の区分 [※] : 非献血
添加物	人血清アルブミン	0.8w/v%	
	ブドウ糖	0.5w/v%	
	塩化ナトリウム	0.85w/v%	

1倍とは健常人血漿 1mL に相当する第XIII因子活性
本剤には溶解液として日局注射用水 4mL が添付されている。
注) 「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

2. 製剤の性状

本剤は凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液(日局注射用水 4mL) 全量で徐々に溶解した場合、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。

pH: 6.5~7.5

浸透圧比: 約1(生理食塩液に対する比)

****【効能又は効果】**

1. 先天性及び後天性血液凝固第XIII因子欠乏による出血傾向
2. 血液凝固第XIII因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔
3. シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善
腹部症状、関節症状

****【用法及び用量】**

本品を添付の日局注射用水に溶解する。
〈先天性及び後天性血液凝固第XIII因子欠乏による出血傾向〉
1日量 4~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状などにより適宜増減する。
〈血液凝固第XIII因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔〉

通常、成人に対して1日量 12~24mL を緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消褪した後で、血清総タンパク、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第XIII因子が70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。

〈シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善〉

通常、1日1回 12~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第XIII因子が90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に3日間の投与とする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

用量の増減において、後天性血液凝固第XIII因子欠乏症については、欠乏の原因(インヒビターなど)についても考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 新鮮血栓症の患者[投与により症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 溶血性・失血性貧血の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
- (3) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]

2. 重要な基本的注意

〔患者への説明〕

本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原

料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT によるスクリーニングを実施し、適合した血漿を用いている。

その後の製造工程である 60℃、10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。

(4) 頻回輸注した場合、患者の血清中に血液凝固第 XIII 因子に対するインヒビターの発生を否定できないので、観察を十分に行うこと。

(5) シェーンライン・ヘノッホ紫斑病患者に投与する場合には以下の点に留意すること。

- 1) 腹部症状もしくは関節症状を呈している患者に投与すること (本剤は、腹部症状、関節症状以外の症状に対して効果は確認されていない)。
- 2) 原則として入院を必要とする比較的症状の重い患者

3. 副作用

フィプロガミン (胎盤組織由来の血液凝固第 XIII 因子を成分とする製剤) での調査では、総症例 2,951 例中、60 例 (2.03%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告され、副作用発現件数は 90 件 (3.05%) であった。(「先天性第 XIII 因子欠乏症」、「縫合不全及び瘻孔」は再審査終了時、「シェーンライン・ヘノッホ紫斑病」は再審査申請時)

また、フィプロガミン P (血漿由来の血液凝固第 XIII 因子を成分とする製剤) では承認時までの調査で総症例 68 例中 11 例 (16.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告され、副作用発現件数は 24 件 (35.3%) であった。その主なものは、ALT (GPT) 上昇 4 件、AST

(GOT) 上昇 3 件、 γ -GTP 上昇 2 件、Al-P 上昇 2 件、好酸球増多 2 件、発熱 2 件等であった。

(1) 重大な副作用

ショック…ショック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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明または 5% 以上	0.1%~5% 未満	0.1% 未満
過敏症 ^{注1)}		発疹、発熱等	
消化器		悪心、嘔吐	
精神神経系			頭痛、めまい
血液			血小板減少、好酸球増多
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇	γ -GTP、Al-P、ビリルビン、LDH 上昇	
腎臓 ^{注2)}			BUN、クレアチニン上昇
その他			倦怠感

注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害 (流産、胎児水腫、胎児死亡) が起こる可能性がある。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

調製時:

- (1) 溶解時に著しい沈殿の認められるものは投与しないこと。
- (2) 溶解後は直ちに使用すること。
- (3) 一部を使用した残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- (4) 他の製剤との混注は避けることが望ましい。
- (5) アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。
- (6) 本剤添付の溶解液 (日局注射用水) を注入後、速やかにバイアルを上下又は横にゆるやかに振り溶解する。

【薬物動態】¹⁾

先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症患者 4 例 (年齢 26~43 歳: 平均 37.8 歳) に本剤 16mL を投与し、血中の第 XIII 因子活性を経時的に測定した。第 XIII 因子活性が最高値となった時の上昇率 (本剤を 1 倍/kg 投与したと仮定した時の第 XIII 因子活性の上昇率) は、0.84~

2.13% (平均 1.52%) であった。

各症例について投与後 7 日目まで第 XIII 因子活性を経時的に測定し、その理論曲線から生物学的半減期 ($t_{1/2}$) を求めると、6.9~13.2 日 (平均 10.1 日) であった。

【臨床成績】 1~4)

先天性第 XIII 因子欠乏症	有効率 100% (4 例/4 例)
縫合不全及び瘻孔	総症例 46 例中本剤を 1 日量 24mL 投与し、効果を判定した。評価可能例 38 例に対する改善率 (中央委員会判定) は、以下のとおりであった。
	縫合不全 改善率 68.2% (15 例/22 例)
	瘻孔 改善率 81.3% (13 例/16 例)
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病	本剤を 1 日 1 回、12~20mL ^{注)} を 3 日間連続投与し、効果を判定した。解析対象 12 例でのシェーンライン・ヘノッホ紫斑病重症度スコアの推移において、有意な改善が認められた (Friedman の順位検定)。

注) 第 XIII 因子活性として 30~50 倍/kg に相当する。

【薬効薬理】

1. 止血作用

本剤は、先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向を速やかに改善する^{5~9)}。その作用は、ヒト血漿を用いた *in vitro* の試験により第 XIII 因子のもつフィブリン網の安定化作用にあると考えられる¹⁰⁾。

2. 縫合不全・瘻孔の改善作用

本剤は外科手術等により血液凝固第 XIII 因子が低下した際に起こる縫合不全、瘻孔を改善する^{2, 11~13)}。その作用はマウスの線維芽細胞を用いた *in vitro* の試験により、第 XIII 因子が線維芽細胞の増殖担体であるフィブリンを架橋し、フィブリン網の構造を変えることにより線維芽細胞増殖を促進するものと考えられる^{14~16)}。また、ラットを用いた *in vivo* の試験により、第 XIII 因子は創部におけるコラーゲン合成の促進作用を有することが認められた¹⁷⁾。

3. シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における症状の改善

本剤は、血液凝固第 XIII 因子の低下を伴うシェーンライン・ヘノッホ紫斑病の腹部・関節症状を改善する。その作用は血液凝固第 XIII 因子が血管破綻部に生じたフィブリンクロットを強固なものにすることにより、消化管からの出血を抑制し、腹部症状 (腹痛、血便) の改善に効果を示すものと考えられる^{3, 4)}。ラットを用いた胃出血モデルにおいても第 XIII 因子が胃出血を抑制することが明らかとなっている¹⁸⁾。更に、こうして生じた強固なクロット上で線維芽細胞の増殖を促進させることにより^{14~16)} 消化管、腎等の侵襲部位の組織修復を促進し、効果を示すものと考えられる。また第 XIII 因子はフィブロンectin 分子間にも架橋結合を形成することから¹⁹⁾、細胞間接着を安定化させることにより血管透過性亢進を抑制することが示唆されており^{20, 21)}、関節症状の改善に効果を示すものと考えられる。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号 (ロット番号)、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

【包装】

- 1 パイアル (日局注射用水 4mL×1 アンプル付)
- 6 パイアル (日局注射用水 4mL×6 アンプル付)

【主要文献】

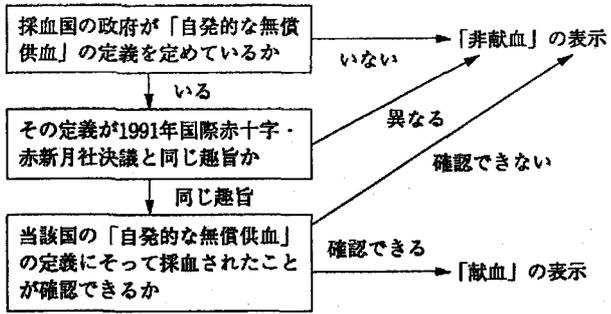
- 1) 杉村大作 他:新薬と臨床, 42 (7), 1368, 1993
- 2) 武藤輝一 他:新薬と臨床, 44 (1), 26, 1995
- 3) 大国真彦 他:新薬と臨床, 44 (8), 1310, 1995
- 4) 大国真彦 他:新薬と臨床, 48 (2), 165, 1999
- 5) 福井 弘 他:基礎と臨床, 8 (10), 3203, 1974
- 6) 三上俊衛 他:薬理と治療, 4 (8), 1963, 1976
- 7) 中村克己 他:臨床血液, 18 (5), 636, 1977
- 8) 武 弘道 他:日本小児科学会雑誌, 81 (5), 380, 1977
- 9) 塚田理康:共済医報, 26 (2), 138, 1977
- 10) Mckee, P. A., et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 202, 127, 1972
- 11) 第 XIII 因子研究会 (第一報):最新医学, 36 (12), 2492, 1981
- 12) 第 XIII 因子研究会 (第二報):最新医学, 36 (12), 2496, 1981
- 13) 第 XIII 因子研究会 (第三報):最新医学, 39 (10), 2132, 1984
- 14) Ueyama, M., et al.: Japan. J. Exp. Med., 48 (2), 135, 1978
- 15) 上山 護 他:血液と脈管, 10 (4), 505, 1979
- 16) 宮地就久 他:薬理と治療, 21 (6), 1721, 1993
- 17) 磯部 潔 他:応用薬理, 22 (5), 709, 1981
- 18) 田中俊三 他:薬理と治療, 18 (3), 205, 1990
- 19) Mosher, D. F., et al.: J. Biol. Chem., 250, 6614, 1975
- 20) Takahashi, M., et al.: The XXIV Congress of Inter-national Society of Hematology in London (Abstract), 1992
- 21) Hirahara, K., et al.: Thromb. Res., 71, 139, 1993

* 【文献請求先】

CSL ベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目 7 番 12 号
■0120-534-587 FAX (03) 3534-5861

【献血又は非献血の区別の考え方】

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



*製造販売（輸入）:

CSLベーリング株式会社
東京都江東区東雲一丁目7番12号