

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部
議事第二次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品ヴォリエント錠200mg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.2)
- 議題3 医薬品アラミスト点鼻液27.5 μ g56噴霧用の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品沈降細胞培養インフルエンザワクチンH5N1筋注30 μ g/mL「北里第一三共」及び同筋注60 μ g/mL「北里第一三共」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.4)
- 議題5 医薬品スミスリンローション5%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.5-1)
(資料No.5-2)
- 議題6 医薬品ポテリジオ点滴静注20mg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.6)
- 議題7 医薬品レスピア静注・経口液60mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.7)
- 議題8 医薬品テビケイ錠50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.8)
- 議題9 ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.9)
- 議題10 タラポルフィンナトリウム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)

議題11 医薬品テノゼット錠300mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の
要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の
要否について

(資料No.17-1)

(資料No.17-2)

議題12 生物学的製剤基準の一部改正について

(資料No.18)

3. 報告事項

議題1 医薬品ゾラデックスLA10.8mgデボ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 医薬品アフィニール錠2.5mg及び同錠5mg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 医薬品ビームゲン、同注0.25mL、同注0.5mL及びヘプタボックス-IIの製造販
売承認事項一部変更承認について

(資料No.13)

議題4 医療用医薬品の承認条件について
(スタリビルド配合錠)

(資料No.14)

議題5 医療用医薬品の再審査結果について
(ハイカムチン注射用1.1mg)

(資料No.15-1)

(リレンザ)

(資料No.15-2)

(セレベント25ロタディスク、同50ロタディスク、同50ディスク)

(資料No.15-3)

(クラリチン錠10mg、同レディタブ錠10mg、同ドライシロップ1%)

(資料No.15-4)

議題6 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(フルオシロンアセトニド眼内埋植用製剤)

(資料No.16)

4. その他

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

(資料No.19)

5. 閉会

平成26年2月28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	乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチンH5N1筋注用「化血研」	(一財)化学及血清療法研究所	製販	承認	乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン(H5N1株)	新型インフルエンザ(H5N1)の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	ヴェトリエント錠200mg	グラクソ・スミスクライン(株)	製販	一変	パノバニブ塩酸塩	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の効能・効果を追加とする新効能医薬品	-	5年10 ヵ月	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
審議	アラミスト点鼻液27.5µg 56噴霧用	グラクソ・スミスクライン(株)	製販	一変	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	アレルギー性鼻炎の効能・効果について、小児用量を追加する新用量医薬品	-	4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	沈降細胞培養インフルエンザワクチンH5N1筋注30µg/mL「北里第一三共」同筋注60µg/mL「北里第一三共」	北里第一三共ワクチン(株)	製販	承認	沈降細胞培養インフルエンザワクチン(H5N1株)	新型インフルエンザ(H5N1)の予防を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	スミスリンローション5%	クラシエ製薬(株)	製販	承認	フェノリン	疥癬を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	優先審査	4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ボテリジオ点滴静注20mg	協和発酵キリン(株)	製販	一変	モガムリズマブ(遺伝子組換え)	再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫、再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫の効能・効果を追加とする新効能医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
審議	レスピア静注・経口液60mg	ノーベルファーマ(株)	製販	承認	無水カフェイン	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)を効能・効果とする新投与経路医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定済み) 製剤:非該当
審議	テビケイ錠50mg	ヴィー・ヘルスケア(株)	製販	承認	ドルテグラビルナトリウム	HIV感染症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬(指定予定) 製剤:劇薬(指定予定)
審議	テノゼット錠300mg	グラクソ・スミスクライン(株)	製販	承認	テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝炎患者におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	優先審査	5年10 ヵ月	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
報告	ゾラデックスLA10.8mgデポ	アストラゼネカ(株)	製販	一変	ゴセリン酢酸塩	閉経前乳癌の効能・効果を追加とする新効能医薬品	-	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
報告	アフィニール錠2.5mg 同錠5mg	ノバルティスファーマ(株)	製販	一変 一変	エベロリムス	手術不能又は再発乳癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	残余(平成30年1月19まで)	原体:毒薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)
報告	(1)ビームゲン (2)同注0.25mL (3)同注0.5mL (4)ヘプタボックス-II	(1)~(3) (一財)化学及血清療法研究所 (4)MSD(株)	製販 製販 製販	一変 一変 一変	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs免疫グロブリンとの併用)の効能・効果について、用法・用量を変更する新用量医薬品	事前評価済公知申請	-	原体:劇薬(指定済み) 製剤:劇薬(指定済み)

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
一般財団法人 化学及血清療法研究所	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワク チン H5N1 筋注用「化血研」	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株) (新有効成分)	
効能・効果	新型インフルエンザ (H5N1) の予防	
用法・用量	抗原製剤を添付の専用混和液と混合し、通常、その 0.5mL を 2 週間以上の間隔を おいて、筋肉内に 2 回注射する。	
申請年月日	平成 25 年 3 月 28 日	
再審査期間	10 年 (希少疾病用医薬品)	
承認条件	直後調査	
その他	希少疾病用医薬品 (指定日：平成 24 年 6 月 13 日)	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は弱毒化したインフルエンザウイルス (H5N1 株) をアヒル胚性幹細胞由来株化細胞で増殖させ、精製したウイルス粒子を不活化し、界面活性剤処理して得られた不活化スプリットインフルエンザウイルスを有効成分とする。接種時に免疫補助剤である AS03 (専用混和液) と用時混合する。 ・ 本剤は海外では開発されていない。 ・ 類薬は、鶏卵培養法で、沈降インフルエンザワクチン H5N1 「ビケン」の他 3 品目が、細胞培養法で、細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 「バクスター」及び同ワクチン H5N1 「タケダ」 5mL の 2 品目が本邦で承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
グラクソ・スミスクライン 株式会社	ヴォトリエント錠 200mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	パゾパニブ塩酸塩	
効能・効果	悪性軟部腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (下線部今回追加)	
用法・用量	通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (追加・変更なし)	
申請年月日	平成25年3月29日	
再審査期間	5年10カ月	
承認条件	直後調査	
その他	—	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、GlaxoWellcome社（現 GlaxoSmithKline社）により創製されており、細胞の増殖・分化などに重要な役割を果たすチロシンキナーゼ等を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制する。 ・ 本邦において、本薬は、「悪性軟部腫瘍」（希少疾病用医薬品、患者数：約3,000人）を効能・効果として、2012年9月に承認されている。 ・ 海外においては、2013年11月現在、腎細胞癌に関する適応にて、米国（2009年10月承認）及びEU（2010年6月承認）を含む58の国又は地域で承認されている。 ・ 現在、本邦において、腎細胞癌に適応を持ち、本薬と類似の作用メカニズムを有する薬剤として、スニチニブリンゴ酸塩、アキシチニブ等がある。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
グラクソ・スミスクライン株式会社	アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	
効能・効果	アレルギー性鼻炎（変更なし）	
用法・用量	<p><成人> 成人には、通常 1 回各鼻腔に 2 噴霧（1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 µg を含有）を 1 日 1 回投与する。</p> <p><小児> 小児には、通常 1 回各鼻腔に 1 噴霧（1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 µg を含有）を 1 日 1 回投与する。 (下線部追加)</p>	
申請年月日	平成 25 年 6 月 17 日	
再審査期間	4 年（新用量医薬品）	
承認条件	直後調査	
その他	なし	
概要	<ul style="list-style-type: none"> 本剤は、点鼻副腎皮質ステロイド薬であり、抗炎症作用により鼻炎症状を抑える。 本剤は、英国グラクソ・スミスクライン社が開発し、2007 年に米国で、2008 年に欧州でアレルギー性鼻炎の治療薬として承認された。本邦においては、2009 年にアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されており、今回は、小児にも適応範囲を広げる申請。 小児アレルギー性鼻炎の推定患者数は 750 万人。 海外では、本剤はアレルギー性鼻炎治療薬として 100 カ国以上の国で承認されており、そのうち小児適応については、欧米の他 16 カ国以上の国及び地域で承認されている（2013 年 6 月現在）。 類薬は、小児アレルギー性鼻炎の適応を有するステロイド点鼻薬として、ナゾネックス点鼻液、リノコートパウダースプレー鼻用、小児用フルナーゼ点鼻液。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
北里第一三共ワクチン株式会社	沈降細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL「北里第一三共」、同ワクチン H5N1 筋注 60 μ g/mL「北里第一三共」	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株) (新有効成分)	
効能・効果	新型インフルエンザ (H5N1) の予防	
用法・用量	通常、1mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。	
申請年月日	平成 25 年 6 月 19 日 (細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 筋注 30 μ g/mL「北里第一三共」)、平成 25 年 9 月 26 日 (同ワクチン H5N1 筋注 60 μ g/mL「北里第一三共」)	
再審査期間	10 年 (希少疾病用医薬品)	
承認条件	直後調査	
その他	希少疾病用医薬品 (指定日：平成 24 年 12 月 11 日)	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤は弱毒化したインフルエンザウイルス (H5N1 株) をイヌ腎由来 MDCK 細胞で増殖させ、精製したウイルス粒子を不活化し、免疫補助剤として水酸化アルミニウムを添加した沈降全粒子ワクチンである。 ・ 本剤は海外では開発されていない。 ・ 類薬は、鶏卵培養法で、沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」の他 3 品目が、細胞培養法で、細胞培養インフルエンザワクチン H5N1「バクスター」及び同ワクチン H5N1「タケダ」5mL の 2 品目が承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
クラシエ製薬株式会社	スミスリンローション 5%	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	フェノトリン	
効能・効果	疥癬	
用法・用量	通常、1週間隔で、1回1本（30g）を頸部以下（頸部から足底まで）の皮膚に塗布し、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワー等で洗浄、除去する	
申請年月日	平成25年7月10日	
再審査期間	4年（新効能・新用量医薬品）	
承認条件	直後調査	
その他	優先審査	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・疥癬は、ダニが皮膚の角質層に寄生することで、ダニ自身やダニの排泄物に対するアレルギー反応による皮膚病変とそう痒が起こる皮膚感染症であり、国内推定患者数は年間8～20万人。 ・本剤は、ピレスロイド系化合物であり、ダニの神経を麻痺させることで殺虫作用を示す。 ・これまで、一般用医薬品（第2類）として、本薬の低濃度（0.4%）製剤「スミスリンパウダー」「スミスリンLシャンプータイプ」が、シラミの駆除の効能・効果で承認、製造販売されている。 ・今般、より高濃度のローション剤が疥癬治療薬として開発された。 ・海外で承認されている国はない（2013年12月現在） ・類薬は、疥癬の適応を有するストロメクトール錠及びイオウ。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取り扱い
協和発酵キリン株式会社	ポテリジオ点滴静注 20mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫 (下線部今回追加)	
用法・用量	[再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫] 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。 [再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫] 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回量 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回点滴静注する。 (今回追加部分のみ)	
申請年月日	平成 25 年 7 月 19 日	
再審査期間	10 年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	直後調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、協和発酵工業（株）（現：協和発酵キリン（株））により創製されたヒト化抗 CCR4*モノクローナル抗体であり、がん細胞表面に発現した CCR4 と結合することで、抗体依存性の細胞傷害活性を介して、がん細胞の増殖を抑制する。 ※CCR4：白血球などの遊走を引き起こし、炎症の形成に関与する受容体の一つ。 ・ 海外においては、2013 年 11 月現在、本薬の承認を取得又は申請している国又は地域はない。 ・ 「皮膚 T 細胞性リンパ腫」の効能を有する類薬としてボリノスタット、末梢性 T 細胞リンパ腫の一種である「再発又は難治性の CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫」の効能を有する類薬として、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）がある。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノーベルファーマ株式会社	レスピア静注・経口液 60 mg	新規承認 部会：審議/分科会：文書報告
一般名	無水カフェイン	
効能・効果	早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）	
用法・用量	初回投与：カフェインクエン酸塩として 20 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与する。 維持投与：カフェインクエン酸塩として 5mg/kg を 1 日 1 回、経口投与又は 10 分かけて静脈内投与する。なお、症状に応じて、10 mg/kg を 1 日 1 回まで増量できる。	
申請年月日	平成 25 年 8 月 22 日	
再審査期間	10 年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・直後調査 ・全例調査 	
その他	希少疾病用医薬品、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議開発要請品目	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・早産・低出生体重児における原発性無呼吸は、20 秒以上の呼吸停止又は短時間の呼吸停止でも徐脈、チアノーゼ・蒼白を伴うものとされ、37 週未満の早産児に多く発症し、患児数は 16000～26000 人と推定されている。 ・本剤は、呼吸の働きを担う中枢神経を刺激することで呼吸促進作用を示す。 ・本剤は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、厚労省より日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に対して開発要請を行ったもの。日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社とノーベルファーマ株式会社が、共同開発契約を締結し、今般、ノーベルファーマ株式会社により承認申請された。 ・海外では、欧州を始め 38 ヶ国以上において承認されている（2013 年 8 月現在）。 ・類薬は、アプネカット経口液、アプニション静注 	

申請品目の概要

申 請 者	販 売 名	取扱い
ヴィーブヘルスケア株式会社	テビケイ錠 50mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ドルテグラビルナトリウム（新有効成分）	
効能・効果	HIV 感染症	
用法・用量	<p>通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 2. インテグラーゼ阻害薬による治療経験のある患者 ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 2 回経口投与する。 <p>なお、12 歳以上及び体重 40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与できる。</p>	
申請年月日	平成 25 年 12 月 5 日	
再審査期間	10 年（希少疾病用医薬品）	
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 直後調査 2. 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。 3. 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。 4. 全例調査 	
そ の 他	希少疾病用医薬品	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、HIV ウイルスが増殖するのに必要な酵素（インテグラーゼ）を阻害するもの。 ・海外では、米国において 2013 年 8 月に承認されており、2013 年 11 月に欧州から承認勧告を受けている。また、カナダ、スイス及びオーストラリア等、12 カ国で審査中。 ・類薬は、インテグラーゼ阻害薬としてアイセントレス錠、スタリビルド配合錠（本剤を含む配合錠）。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
グラクソ・スミスクライン株式会社	テノゼット錠 300mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩	
効能・効果	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制	
用法・用量	通常、成人にはテノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩として 1 回 300mg を 1 日 1 回経口投与する。	
申請年月日	平成 25 年 8 月 30 日	
再審査期間	5 年 10 カ月	
承認条件	直後調査	
その他	優先審査	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、B 型肝炎ウイルス（HBV）が人の細胞内で増殖するのに必要な HBV の酵素（DNA ポリメラーゼ）の働きを阻害するもの。 ・本薬は、米国 Gilead Sciences 社により開発されたもので、本邦においては 2004 年に日本たばこ産業株式会社がピリアード錠 300mg として HIV-1 感染症の効能効果で承認を取得している。 ・海外では、B 型肝炎治療薬としては、米国を含む 109 の国又は地域で承認されている（2013 年 3 月現在）。 ・類薬は、B 型肝炎の適応を有し本剤と同様の作用機序である、ヘプセラ錠、バラクルード錠、ゼフィックス錠。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い																
アストラゼネカ株式会社	ゾラデックス LA10.8mg デポ	一部変更 部会：報告/分科会：なし																
一般名	ゴセレリン酢酸塩																	
効能・効果	前立腺癌、閉経前乳癌 (下線部今回追加)																	
用法・用量	通常、成人には本剤1筒(ゴセレリンとして10.8mg含有)を前腹部に12～13週ごとに1回皮下投与する。 (変更なし)																	
申請年月日	平成25年3月29日																	
再審査期間	—																	
承認条件	—																	
その他	—																	
概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ ゴセレリン酢酸塩(本薬)は、黄体形成ホルモン放出ホルモン(脳の視床下部から分泌されるホルモン)と似た構造を持つ物質で、脳の下垂体の反応性を低下させ、卵巣からのエストロゲン(いわゆる女性ホルモン)の分泌を減らすことで、腫瘍細胞の増殖を抑制する。 ・ 本薬は、英国 ICI Pharmaceuticals 社(現 AstraZeneca 社)により創製された、本邦における開発状況は、下表のとおりである。本剤の特徴は、他の品目と比較して、1回投与における効果の持続期間が長いことである。 <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">販売名</th> <th style="width: 35%;">効能・効果</th> <th style="width: 35%;">承認年月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ゾラデックス 1.8mg デポ</td> <td>子宮内膜症</td> <td>平成4年7月</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ゾラデックス 3.6mg デポ</td> <td>前立腺癌</td> <td>平成3年6月</td> </tr> <tr> <td>閉経前乳癌</td> <td>平成6年1月</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ゾラデックス LA10.8mg デポ (本剤)</td> <td>前立腺癌</td> <td>平成14年1月</td> </tr> <tr> <td>閉経前乳癌</td> <td>2月部会報告</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、本邦において、閉経前乳癌に適応を持ち、本薬と類似の作用メカニズムを有する薬剤として、リュープロレリン酢酸塩がある。 		販売名	効能・効果	承認年月	ゾラデックス 1.8mg デポ	子宮内膜症	平成4年7月	ゾラデックス 3.6mg デポ	前立腺癌	平成3年6月	閉経前乳癌	平成6年1月	ゾラデックス LA10.8mg デポ (本剤)	前立腺癌	平成14年1月	閉経前乳癌	2月部会報告
販売名	効能・効果	承認年月																
ゾラデックス 1.8mg デポ	子宮内膜症	平成4年7月																
ゾラデックス 3.6mg デポ	前立腺癌	平成3年6月																
	閉経前乳癌	平成6年1月																
ゾラデックス LA10.8mg デポ (本剤)	前立腺癌	平成14年1月																
	閉経前乳癌	2月部会報告																

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ノバルティス ファーマ株式会社	アフィニトール錠 2.5mg、 同錠 5mg	一部変更 部会：報告/分科会：なし
一般名	エベロリムス	
効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 手術不能又は再発乳癌 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (下線部今回追加)	
用法・用量	手術不能又は再発乳癌の場合 内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回 10mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (今回追加部分のみ)	
申請年月日	平成 25 年 4 月 26 日	
再審査期間	残余 (平成 30 年 1 月 19 日まで)	
承認条件	—	
その他	—	
概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬は、申請者により創製された化合物であり、細胞の増殖や血管新生等を調節する「哺乳類ラパマイシン標的タンパク (以下、「mTOR」)」に結合して、 mTOR の働きを抑制する作用を有する。 ・ 海外においては、2013 年 12 月現在、乳癌に関する適応にて、米国及び EU (ともに 2012 年 7 月承認) を含む 82 の国又は地域で承認されている。 ・ 現在、本邦では、乳癌に関する適応を持つ類薬として、エキセメスタン等がある。 	

申請品目の概要

<「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告>

- ・ 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申 請 者	販 売 名	取扱い
一般財団法人化学及血清療法研究所	① ビームゲン ② ビームゲン注 0.25mL ③ ビームゲン注 0.5mL	一部変更 部会：報告/分科会：なし
成分・分量	組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）	
効能・効果	（変更なし） B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）	
用法・用量	（二重取消線部を削除、下線部を追加） ・ B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用） 通常、0.25 mL を 1 回、生後 2～3 <u>3</u> 箇月 12 時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25 mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び 3～6 <u>6</u> 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。	
申請年月日	平成 25 年 11 月 15 日	
再審査期間	なし（公知申請）	
承認条件	なし	
そ の 他	公知申請（医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて公知該当性を確認済み）	

申請品目の概要

＜「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告＞

- ・ 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申請者	販売名	取り扱い
MSD 株式会社	ヘプタバックスーII	一部変更 部会：報告/分科会：なし
成分・分量	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	
効能・効果	(変更なし) ・ B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）	
用法・用量	(二重取消線部を削除、下線部を追加) ・ B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用） 通常、0.25 mLを1回、生後 2～3 <u>3</u> 箇月 12時間以内を目安に 皮下に注射する。更に、0.25 mLずつを初回注射の1箇月後及び 3 <u>6</u> 箇月後の2回、同様の用法で注射する。	
申請年月日	平成25年11月14日	
再審査期間	なし（公知申請）	
承認条件	なし	
その他	公知申請（医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて公知該当性を確認済み）	

希少疾病用医薬品の概要

名 称	タラポルフィンナトリウム
申 請 者	Meiji Seika ファルマ株式会社
予定される効能・効果	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
疾 病 の 概 要	本疾患は、進行性の食道癌に対して実施された化学放射線療法又は放射線療法後に、食道癌が消失まで至らずに遺残したもの、あるいは一旦は病変が消失したが、再発を来したものである。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	推定 3,000 人（5万人未満を満たす）
医療上の必要性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、本疾患患者に対する確立された標準治療はなく、一般的には救済（サルベージ）外科手術や抗がん剤治療が行われている。 ・ 化学放射線療法後のサルベージ外科手術は、現時点で、長期生存が期待できる唯一の治療法であり、5年生存率は25～38%と報告されているが、侵襲性が大きい等の課題がある。 ・ このような状況の中、より侵襲の少ないサルベージ治療として、光線力学的療法（以下、「PDT」）が期待されている。しかし、既存のPDTは、早期の表在型食道癌を適応としており、遺残再発病変に対する適応はない。さらに、光線過敏症の合併頻度が高いなどの問題点も存在することから、新たなPDTの開発が望まれている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開発の可能性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2012年10月より、京都大学を中心とした医師主導治験が実施されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
申 請 者	協和発酵キリン株式会社
予定される効能・効果	骨髄異形成症候群に伴う貧血
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄異形成症候群 (以下、「MDS」) は、造血器腫瘍の一つで、血球減少と白血病移行を臨床的な特徴とする疾患群である。 ・ 特に血球減少に伴う貧血は、ほとんどのMDS患者で認められる所見であり、息切れ、動悸、全身倦怠感、脱力感等といった臨床症状がみられる。 ・ MDSの予後分類では、貧血の重症度が患者の予後因子として特定されており、重症化した際には、赤血球輸血による治療が行われている。
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
患 者 数	推定 7,000 人以下 (5万人未満を満たす)
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ MDSの治療目的は、国内外のガイドライン等に基づき、血球減少に対する対策と、白血病移行を阻止することにおかれる。 ・ 本邦において、血球減少 (貧血) の改善を目的とした治療選択肢としては、免疫抑制剤、レナリドミド、アザシチジン等の薬物療法及び輸血等がある。 ・ しかし、免疫抑制剤やレナリドミドでは、効果の期待できる患者集団が限定されること、アザシチジンでは血球減少が高頻度に認められていること、赤血球輸血では、ウイルス感染やアナフィラキシーショック等の副作用等の課題を有する。 ・ これらのことから、貧血の重症化を防ぎ、赤血球輸血の回避及び輸血依存からの離脱又は輸血量を減少させる新規薬剤の開発が望まれている。 ・ 本剤は、造血ホルモンであるヒト エリスロポエチンのアミノ酸配列の一部を改変した遺伝子組換え糖たん白質製剤であり、その特徴として、既存類薬と比較して血中半減期が長く、投与頻度の減少が期待されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球輸血依存の日本人MDS患者を対象として、国内第Ⅱ相臨床試験が実施されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

1 制度の概要

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

2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「新型インフルエンザ（H5N1）の予防」を効能・効果とする「沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1 株）」及び「乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（H5N1 株）」の承認の可否等について審議することとなり、併せて当該ワクチンの品質確保の観点から、当該ワクチンに係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部に沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1 株）及び乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（H5N1 株）の基準を追加する改正を行うもの。

平成26年2月24日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

No.	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
1	スタリビルド 配合錠	日本たばこ産 業株式会社	エルビテグラビル/コビシ スタット/エムトリシタピン/ テノホビル ジソプロキシ ルフマル酸塩	HIV-1感染症	通常、成人には1回1錠(エル ビテグラビルとして150mg、コ ビシスタットとして150mg、エ ムトリシタピンとして200mg及 びテノホビル ジソプロキシ ルフマル酸塩として300mgを含 有)を1日1回食事中又は食 直後に経口投与する。	<p>1. 本剤については、我が国におい て薬物動態試験が実施されること から、使用に当たっては、患者に対 して本剤に関して更なる有効性・安 全性のデータを引き続き収集中で あること等を十分に説明し、イン フォームドコンセントを得るよう、医 師に要請すること。</p> <p>2. 我が国における薬物動態試験に ついては、進捗状況を定期的に報 告するとともに、終了後速やかに 試験成績及び解析結果を提出する こと。また、海外において現在実施 中又は計画中の臨床試験につい ても、終了後速やかに試験成績及 び解析結果を提出すること。</p>	平成25年3月25日

平成26年2月28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	ハイカムチン注射用1.1mg	日本化薬株式会社	ノギテカン塩酸塩	小細胞肺癌	6年	平成12年12月22日
2	リレンザ	グラクソ・スミスクライン株式会社	ザナミビル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防 下線部：今回の再審査対象	4年	平成19年1月26日
3	①セレベント25 ロタディスク ②セレベント50 ロタディスク ③セレベント50 ディスカス	グラクソ・スミスクライン株式会社	サルメテロールキシナホ酸塩	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）	①② 8年間 ③ 残余期間 （平成16年2月25日～平成22年4月10日）	①② 平成14年4月11日 ③ 平成16年2月25日
4	①クラリチン錠10mg ②クラリチンレディタブ錠10mg ③クラリチンドライシロップ1%	MSD株式会社	ロラタジン	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 ※成人に関するものに限る。	① 8年間 ② ①の残余期間 （平成16年2月27日～平成22年7月4日） ③ ①の残余期間 （平成19年10月19日～平成22年7月4日）	①平成14年7月5日 ②平成16年2月27日 ③平成19年10月19日

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(15薬)第162号	フルオシロンアセトニド眼内埋 植用製剤	後眼部に及ぶぶどう膜炎	ポシュロム イン コーポレイテッド	平成15年5月29日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行った。

記

ソル・メドロール静注用 40mg、同静注用 125mg、同静注用 500mg、同静注用 1000mg

(一般名：メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム)

予定される適応：治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(報道発表用)

1	販売名	ゾラデックス LA 10.8mg デポ
2	一般名	ゴセレリン酢酸塩
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・含量	ゴセレリン 10.8mg (ゴセレリン酢酸塩として 11.3mg)
5	用法・用量	通常、成人には本剤1筒 (ゴセレリンとして10.8 mg含有) を前腹部に12~13週ごとに1回皮下投与する。
6	効能・効果	前立腺癌 閉経前乳癌
7	備考	「添付文書(案)」は、別紙として添付。 本剤は、黄体形成ホルモン (LH-RH) アゴニストであり、今回「閉経前乳癌」に関する効能・効果追加について申請した。

**2014年X月改訂(第14版)
*2011年2月改訂

LH-RHアゴニスト

日本標準商品分類番号
872499

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

ゾラデックス® LA10.8mgデポ

ゴセレリン酢酸塩デポ

Zoladex® LA 10.8mg depot

承認番号	21400AMY00014
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年4月
再審査結果	2008年12月
** 効能追加	—

貯法：凍結を避け、冷所に保存すること
使用期限：組箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- ** 1. 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)
- ** 2. 授乳中の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 3. 本剤の成分又はLH-RH作動薬に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゾラデックスLA10.8mgデポ
成分・含量(1筒中)	ゴセレリン10.8mg (ゴセレリン酢酸塩として11.3mg)
添加物	乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(高分子量) 乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(低分子量)

* 2. 性状

販売名	ゾラデックスLA10.8mgデポ
剤形	白色～淡黄褐色の円柱状の固形物 (直径約1.5mm、重量約0.036g)
全長(キャップ有)	約166.0mm
全長(キャップ無)	約160.0mm
針の長さ(露出部)	約27.6mm
針の太さ	14G

【効能・効果】

前立腺癌

** 閉経前乳癌

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

【閉経前乳癌の場合】

本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には本剤1筒(ゴセレリンとして10.8mg含有)を前腹部に12～13週ごとに1回皮下投与する。

【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)

脊髄圧迫又は尿路閉塞による腎障害を既に呈しているか、又は新たに発生するおそれのある前立腺癌患者(「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- ** (1) LH-RH作動薬の投与開始初期に、男性では血中テストステロンの、女性では血中エストラジオールの一過性の上昇を認める。この時期に骨性疼痛の一過性増悪がみられることがあるが、このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。また、前立腺癌患者において尿路閉塞あるいは脊髄圧迫のみられるおそれがあるので、慎重に投与し、投与開始1ヵ月間は十分観察を行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判

断される患者についてのみ使用すること。

- * (3) 本剤投与部位周囲から出血し、出血性ショックに至った例が報告されているので、以下の点に注意すること。

- 1) 血管を損傷する可能性の少ない部位を選択すること。
- 2) 易出血状態の患者(抗凝固剤を投与している患者等)については、本剤投与の可否を慎重に判断すること。

3. 副作用

** 【前立腺癌の場合】

国内臨床試験及び「使用実態における特別調査」、「蓄積性に関する特別調査」における総症例3,037例中、185例(6.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が252件報告された。主な副作用は体のほてり1.4%(41件)、肝機能異常0.6%(17件)、AST(GOT)上昇0.5%(15件)、ALP上昇0.5%(14件)、ALT(GPT)上昇0.4%(13件)、発汗0.5%(15件)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 前立腺癌随伴症状の増悪(0.1%未満)：本剤投与開始初期に骨性疼痛、尿路閉塞、排尿困難、脊髄圧迫等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には対症療法を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) アナフィラキシー(0.1%未満)：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) 間質性肺炎(0.1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- 4) 肝機能障害、黄疸(0.1～5%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 糖尿病の発症又は増悪(0.1%未満)：糖尿病の発症又は増悪があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) 心不全(0.1%未満)：心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症(0.1%未満)：心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
* 循環器		血圧の変動 ^{※1)} (高血圧、低血圧等)
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛
内分泌	勃起力低下	性欲減退、乳房腫脹、乳房圧痛
泌尿器		排尿困難、BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
** 精神神経系		感覚異常(しびれ等)、幻覚、妄想、気分変調(抑うつ等)

	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器		悪心、嘔吐
筋・骨格系		骨性疼痛、関節痛、骨密度の低下
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
注射部位	注射部位反応(出血、血腫、腫瘍、硬結、疼痛等)	
その他	発汗、体のほてり、トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、浮腫、倦怠感	食欲不振、顔面潮紅、発熱、体重増加、鼻出血、血糖値上昇、下垂体卒中、下垂体腫瘍

発現頻度は国内臨床試験及び特別調査の合計より算出した。なお、国内臨床試験及び特別調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。
注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本剤投与中止等の適切な処置を取ること。

**【閉経前乳癌の場合】

国内臨床試験及び国際共同試験において、安全性評価対象243例(日本人136例含む)中128例(52.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり93例(38.3%)、頭痛15例(6.2%)、関節痛14例(5.8%)、無月経13例(5.3%)であった。(効能・効果追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **高カルシウム血症(0.1%未満)**: 骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー(0.1%未満)**: アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺炎(0.1%未満)**: 間質性肺炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- 4) **肝機能障害、黄疸(0.1%未満)**: AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **血栓塞栓症(0.1%未満)**: 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器		血圧の変動 ^{注1)} (高血圧、低血圧等)	
皮膚		蕁麻疹、そう痒感、脱毛	ざ瘡
内分泌	ほてり、月経回復遅延	白帯下、性器出血、膣乾燥感	乳房萎縮、性欲減退
肝臓		ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇
精神神経系	頭痛	めまい、気分変動(抑うつ等)、頭重感、不眠、感覚異常(しびれ等)	いらいら感、幻覚、妄想
消化器		悪心	嘔吐
筋・骨格系	関節痛	骨密度の低下、骨痛 ^{注2)}	
血液		白血球減少、血小板減少	貧血
注射部位		注射部位反応(出血、血腫、腫瘍、硬結、疼痛等)	
その他	発汗	更年期様症状(ほてり、食欲不振等)、浮腫、体重増加、トリグリセリド上昇、コレステロール上昇	発熱、倦怠感、鼻出血、卵巣腫瘍、下垂体卒中、下垂体腫瘍

発現頻度は国内臨床試験及び国際共同試験(効能・効果追加承認時)より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。
注1) 通常、一過性で、治療の継続又は休薬により回復するが、必要に応じて本

剤投与中止等の適切な処置を取ること。

注2) 骨痛には乳癌随伴症状として本剤投与開始初期にあらわれるものがある。異常が認められた場合には対症療法を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

**4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。**治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。[動物実験で流産もしくは分娩障害が認められており、また他のLH-RH作動薬による流産の報告がある。]
- (2) **授乳中の婦人には投与しないこと。**[動物実験で乳汁移行が報告されている。]

5. 小児等への投与

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

6. 適用上の注意

- (1) 必要に応じて投与部位にあらかじめ局所麻酔を施行する。
- (2) 皮下投与にあたっては次の点に注意する。

- *1) 血管を損傷する可能性の少ない投与部位を慎重に選択すること。
- *2) 投与部位は毎回変更し、同一部位への反復投与は行わないこと。

7. その他の注意

- (1) 本薬で抗腫瘍効果が得られず進行を認めた場合は、集学的治療法などの治療法を考慮すること。
- (2) 雄ラットに長期投与した試験で、対照群に比し、良性の下垂体腫瘍の発現の増加がみられている。本所見は外科的に去勢した雄ラットにおいても報告されている。

** (3) 外国において子宮筋腫の患者で、筋腫変性によると考えられる大量の子宮出血、下腹痛等の症状があらわれたとの報告がある²⁾。

** (4) まれに本剤治療中に閉経し、本剤を中止しても月経が回復しないことがある。

【薬物動態】

**1. 前立腺癌患者における血清中ゴセレリン濃度推移

前立腺癌患者に本剤を皮下投与した場合、投与後2時間に最高血清中濃度が認められた(平均7.24ng/mL)。その後速やかに減少し、投与後72時間以降、次回投与時期に至る迄(12週後)血清中濃度は低濃度に維持された³⁾。また、蓄積性に関する特別調査(30例)にて、12~13週ごとに継続投与した場合の血清中濃度を12か月にわたり観察したが、臨床的に影響を与えられられる蓄積性は認められなかった⁴⁾。

**2. 閉経前乳癌患者における血漿中ゴセレリン濃度推移

閉経前乳癌患者に本剤を皮下投与した場合、血漿中ゴセレリン濃度は、投与後2時間に最高値(平均4.5ng/mL)を示し、その後、投与48時間後まで速やかに低下した。投与後48時間以降、血漿中ゴセレリン濃度は緩やかに低下し、投与10及び12週後においては、定量下限(0.1ng/mL)付近で推移した⁵⁾。

3. 肝機能障害または腎機能障害患者での薬物動態

前立腺癌患者にゴセレリン250 μ gを水性注射液として単回皮下投与しAUCを基に評価した結果、肝機能障害はゴセレリンの血中消失半減期またはクリアランスに対し統計的に有意な影響を及ぼさないことが判明した⁶⁾。

同様に前立腺癌患者にゴセレリン250 μ gを水性注射液として単回皮下投与した結果、血中消失半減期は腎機能障害の程度に応じ延長することが認められた。正常腎機能患者における血中消失半減期は4.2時間であり、重症腎機能障害患者(CrCl₀-20mL/min)における血中消失半減期は12時間であった⁷⁾。(英国での成績)

4. その他

前立腺癌患者に本剤を皮下投与した場合のバイオアベイラビリティは水性注射剤に対して約58%であった⁸⁾。ゴセレリンの血漿蛋白結合率は20~28%であった⁹⁾。

【臨床成績】

** 1. 前立腺癌

(1) 有効性¹⁰⁾

試験の種類 (試験番号)	期間	抗腫瘍 効果 総合効果の 奏効率 (奏効例 /評価例)	抗腫瘍 効果 PSA 低下率 ^{注3)} (評価例)	薬力学的 効果 誘導率 ^{注4)} (誘導例 /評価例)	薬力学的 効果 維持率 ^{注5)} (維持例 /評価例)
国内後期第II相試験	12週	90.0% (18/20例) ^{注1)}	94.8% (20例)	100.0% (20/20例)	100.0% (36/36例)
外国第III相試験 (118630/1805)	12週	—	—	100.0% (39/39例)	97.2% (35/36例)
外国第III相試験 (118630/1805)	48週	—	—	—	95.9% (71/74例)
外国第III相試験 (9393HQ/0001)	12週	—	—	100.0% (37/37例)	94.3% (33/35例)
外国第III相試験 (9393HQ/0001)	48週	—	—	—	96.2% (76/79例)
外国第IIIb相試験 (9393IL/0024)	12週	—	95.0% (54例)	—	94.7% (54/57例)
外国第IIIb相試験 (9393IL/0024)	13週	—	95.3% (58例)	100.0% (31/31例)	94.8% (55/58例)
外国第IIIb相試験 (9393IL/0024)	65週	79.3% (46/58例) ^{注2)}	99.7% (4例)	—	98.1% (53/54例)

注1) 「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」による12週後の奏効率 (PR以上) を示した。

注2) 「National Prostate Cancer Project (NPCP) 判定基準」による最大効果時の奏効率 (PR以上) を示した。

注3) 治療前のPSA濃度に対する各評価時点のPSA濃度の低下率 (〔治療前濃度-各評価時点濃度〕/治療前濃度) について、評価例の中央値を示した。

注4) デボ初回投与後4週以内に血清テストステロン濃度が去勢域 (72ng/dL) 以下に低下した症例の割合を示した。

注5) 去勢域 (72ng/dL) 以下に低下した血清テストステロン濃度が、各評価期間中 (12週: 0~12週, 13週: 0~13週, 48週: 12~48週, 65週: 12~65週) に去勢域以下を維持した症例の割合を示した。

(2) その他

国内後期第II相臨床試験でグレード1 (軽度) の臨床検査値異常変動がゾラデックス3.6mgデボからの切替例よりも初回治療例で多く観察された。

** 2. 閉経前乳癌

有効性

1) 国内第II試験⁹⁾

乳癌摘出術後のエストロゲン受容体 (ER) 陽性の閉経前乳癌患者を対象に、術後補助療法として、タモキシフェン酸塩併用下で、本剤を12週間に1回皮下投与した際の無病生存期間について、ゾラデックス3.6mgデボを対照として評価した (投与期間: 96週)。イベント数は本剤群で4件 (4.7%)、3.6mgデボ群で1件 (1.2%)、無病生存の追跡期間の中央値 (最小値、最大値) は本剤群で675.0日 (142日、687日)、3.6mgデボ群で675.5日 (160日、685日) であった。

2) アジア共同第III相試験¹¹⁾

ER陽性の進行又は再発閉経前乳癌患者を対象に、タモキシフェン酸塩との併用下で、本剤を12週間に1回皮下投与した際の有効性及び安全性について、ゾラデックス3.6mgデボを対照として評価した (投与期間: 24週)。主要評価項目である投与開始24週時点の無増悪生存率は、本剤群で67/109例 (61.5%)、3.6mgデボ群で68/113例 (60.2%)、両群の差 [95%CI] は1.29% [-11.40, 13.90] であり、予め設定した非劣性の基準を満たした。

【薬効薬理】

1. 作用機序

** ゴセレリンはLH-RHアゴニストとして下垂体LH-RH受容体に作用する。初期刺激時にはゴナドトロピン分泌能を増大させるが、継続的刺

激により受容体のダウン・レギュレーションを引き起こし、ゴナドトロピン分泌能を低下させ、その結果、精巣からのテストステロン分泌あるいは卵巣からのエストラジオール分泌を抑制する。この下垂体-性腺系機能抑制作用により、前立腺癌あるいは閉経前乳癌に対する抗腫瘍効果を発揮する¹²⁾。

2. 下垂体-性腺系機能抑制作用

** ラット及びサルにおいて、下垂体機能の抑制 (血清LH値、FSH値の低下) 及び下垂体機能の低下に伴う性腺機能の抑制 (雄で血清テストステロン値の低下、雌では血清エストラジオール値の低下) が認められた¹²⁾。

前立腺癌患者に本剤を皮下投与したとき、血清LH値及び血清テストステロン値上昇のピークは初回投与3日後にみられ、以後漸次低下し、投与4週後に去勢域に達した³⁾。去勢域への抑制は多くの患者で投与16週まで維持された¹³⁾。12週~13週ごとの継続投与により血清テストステロン値は、去勢域内に維持された⁴⁾。

** 閉経前乳癌患者に本剤を皮下投与したとき、血清エストラジオール値は、投与開始4週後までに閉経期レベルの上限値未満に低下した。12週ごとの継続投与により血清エストラジオール値は閉経期のレベルに維持された。

なお、本剤の投与初期には期間や程度の差はあるが、性器出血がみられる場合がある。出血はおそらくエストロゲン低下による出血と考えられ、これはエストロゲンが低値で安定すれば自然に消失すると考えられる。

3. 抗腫瘍作用

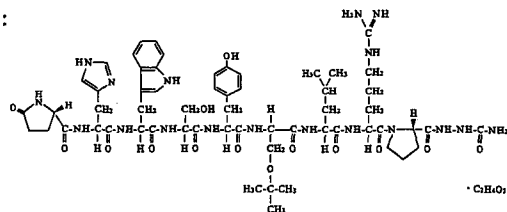
** Dunning R3327アンドロゲン依存性ラット前立腺癌において、外科的去勢術と同等の抗腫瘍効果を示した¹²⁾。また、DMBA誘発ラット乳癌においても優れた抗腫瘍効果を示した¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゴセレリン酢酸塩 (Goserelin Acetate) (JAN)

化学名: 1-(5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide acetate

構造式:



分子式: C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · C₂H₄O₂

分子量: 1329.46

性状: 白色の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、アセトニリル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】

1. 本剤は無菌製剤であり、また吸湿性を有するため使用直前まで開封しないこと。
2. アルミパウチを開封及び取り出す際に、プランジャー (押棒) が引っ掛かることがあるので、開封部付近にプランジャー (押棒) が無いことを確認して開封し、開封部を十分広げた上で、慎重に取り出すこと。
3. プランジャー (押棒) からクリップを外す際に、注入器本体からプランジャー (押棒) が抜けないようにすること。
4. 本剤は針刺し事故防止機能付き専用注入器のため、使用前に末尾掲載の「投与方法」を確認すること。
5. プランジャー (押棒) を注入器本体の内側までしっかりと押し込み、デボ剤の注入と注射針カバーを作動させること。
6. 注射針カバーが十分に作動しない場合には、針刺し事故に注意しながら投与部位から注射針を抜くこと。
7. 使用後は感染防止に留意し、安全な方法で処分すること。

【包装】

ゾラデックスLA10.8mgデボ:1筒(専用注入器付)

【主要文献】

- 1) Iswaran, T.J. 他:薬理と治療, 17(3), 799, 1989
- ** 2) Gregora, M., et al.:Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol., 35(1), 111, 1995
- 3) 古武敏彦 他:泌尿紀要, 47, 349, 2001
- 4) 社内資料(蓄積性に関する特別調査, 2006)
- ** 5) Masuda, N.:Breast Cancer Res. Treat., 126(2), 443, 2011
- 6) 社内資料(ゴセリンの体内動態に及ぼす肝機能障害の影響, 2006)
- 7) Adam, H.K., et al.:Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 10, 57, 1988
- 8) 社内資料(バイオアベイラビリティ, 2002)
- 9) Cockshott, I.D.:Clin. Pharmacokinet., 39(1), 27, 2000
- ** 10) 社内資料(前立腺患者を対象とした主要臨床試験成績(有効性)の要約, 2002)
- ** 11) 社内資料(閉経前乳癌患者を対象としたアジア共同第III相試験, 2013)
- 12) Furr, B.J.A.:R. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Ser., (125), 1, 1987
- ** 13) 社内資料(前立腺患者を対象としたその他の臨床試験成績(有効性)の要約, 2002)

【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下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076大阪府北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

投与方法

(ゾラデックス投与前に必ずお読みください。)

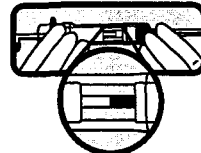
投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデボ剤(ゾラデックス)の存在を必ず確認ください。

① アルミパウチから滅菌済みの注入器を取り出してください。
注) 開封部付近にプランジャー(押棒)が無いことを確認して開封し、開封部を十分広げた上で、慎重に取り出します。(図1)



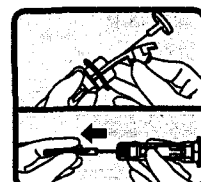
(図1)

② 投与する前に注入器のチャンバー(透明箇所)内にデボ剤(ゾラデックス)があることを確かめてください。(図2)
注) デボ剤はシリンジ内で移動するため、チャンバー(透明箇所)内に一部しか見えな場合があります。



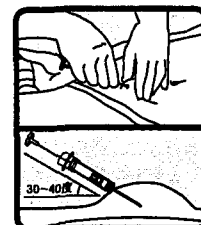
(図2)

③ 投与部位を消毒します。術創がある場合は術創とは反対側を投与部位に選んでください。



(図3)

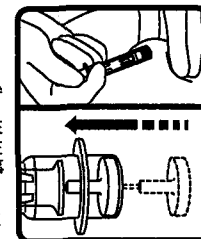
④ プランジャー(押棒)を固定しているクリップをはずした後に注射針キャップをはずします。(図3)注) この時、絶対にプランジャーを押し下ろしたり、指ではじいたりしないように注意してください(空気抜きは必要ありません)。



(図4)

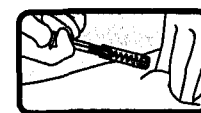
⑤ 下腹部の皮下をつまみ上げ注射針の切り口を上向きにして、皮下組織にシリンジ部分が患者に触れるぐらいの深さまで注射針を30~40度の角度で速やかに穿刺してください。投与に際しては、針先が腱筋や腹膜に到達しないよう、特に術創がある場合や皮下脂肪の少ない場合には血管損傷にご注意ください。穿刺は血管走行と同じ縦方向にすると出血が少なくて済みます。(図4)

⑥ プランジャー(押棒)を注入器本体の内側までしっかりと押し込みデボ剤を注入してください。プランジャー(押棒)の先端が注射針の針先より突出し、更に注射針カバーが作動して針刺し事故を防止します。(図5)



(図5)

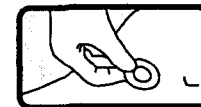
⑦ 投与終了後注射針を抜くと、注射針カバーが針先を覆います。(図6)



(図6)

注) 注射針カバーが十分に作動しない場合には、針刺し事故に注意しながら投与部位から注射針を抜き、安全な方法で処理してください(注射針カバーが作動しない場合でもデボ剤の注入は完了しています)。

⑧ 投与部位は止血確認後に滅菌テープなどで保護してください。なお、出血を認める場合は、適切な止血処置を確実に行ってください。(図7)



(図7)

®:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2002



製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

ZOL10.8
BC4XS

(報道発表用)

1	販売名	アフィニトール錠 2.5mg, アフィニトール錠 5mg
2	一般名	エベロリムス
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成分・含量	アフィニトール錠 2.5mg (1錠中, エベロリムス 2.5 mg を含有) アフィニトール錠 5mg (1錠中, エベロリムス 5 mg を含有)
5	用法・用量	腎細胞癌, 膵神経内分泌腫瘍, 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合 通常, 成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。 なお, 患者の状態により適宜減量する。 <u>手術不能又は再発乳癌の場合</u> <u>内分泌療法剤との併用において, 通常, 成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお, 患者の状態により適宜減量する。</u> 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合 通常, エベロリムスとして3.0mg/m ² を1日1回経口投与する。 なお, 患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 <u>手術不能又は再発乳癌</u> 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫 (下線部は今回追加)
7	備考	本剤は mTOR 阻害剤であり, 今回, 手術不能又は再発乳癌に関する効能追加について申請した。 添付文書 (案) を別紙として添付

Ver20140218

貯法：

室温保存

光及び湿気を避けるため、
PTP包装のまま保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤

(mTOR阻害剤)

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)

アフィニール錠2.5mg
アフィニール錠5mg

AFINITOR[®] tablets

エベロリムス錠

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	2.5mg:22400AMX01370000 5mg: 22200AMX00246000	
	2.5mg	5mg
薬価収載	2012年11月	2010年4月
販売開始	2012年11月	2010年4月
国際誕生	2009年3月	
効能追加	2012年11月	

NOVARTIS



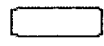
【警告】




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、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・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投与すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
4. 本剤とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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）

【組成・性状】

アフィニール錠 2.5mg	成分・含量	1錠中エベロリムス2.5mg		
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			

アフィニール錠 5mg	識別コード	NVR LCL		
	大きさ(約)	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g		
	成分・含量	1錠中エベロリムス5mg		
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR 5		
	大きさ(約)	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g		

【効能又は効果】

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 膵神経内分泌腫瘍
3. 手術不能又は再発乳癌
4. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合
 - 1)スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 2)本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (2)膵神経内分泌腫瘍の場合

臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3)手術不能又は再発乳癌の場合
 - 1)非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - 2)臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
 - 3)本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (4)結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1)食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- (2)間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード ^(*) (症状)	投与の可否等
グレード1 (無症候性の画像所見)	投与継続
グレード2 (症候性：日常生活に支障なし)	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード3 (症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する)	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード4 (生命を脅かす：人工呼吸を要する)	投与中止

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- (3)肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (4)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び膵神経内分泌腫瘍の場合
サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (5)手術不能又は再発乳癌の場合

エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。（【臨床成績】の項参照）

(6)結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合

- 1)本剤とアフィニール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）
- 2)本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
- (2)感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (3)肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）
- (4)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (5)肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1)間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

1)投与開始前

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

2)投与開始後

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

- (2)本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

- (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査 (血球数算定等) を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上下下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

(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
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン 等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には	代謝酵素 (CYP3A4等) の抑制又は競合により、本剤の

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ル ポリコナゾール フルコナゾール 等	治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン 等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4等) の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

4. 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与274例 (日本人15例を含む) 中、副作用は248例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120例 (43.8%)、発疹81例 (29.6%)、貧血77例 (28.1%)、疲労68例 (24.8%)、下痢65例 (23.7%)、無力症63例 (23.0%)、食欲減退57

例(20.8%)、高コレステロール血症54例(19.7%)、悪心53例(19.3%)、粘膜の炎症48例(17.5%)、嘔吐48例(17.5%)、末梢性浮腫46例(16.8%)、高トリグリセリド血症44例(16.1%)、咳嗽41例(15.0%)、そう痒症39例(14.2%)、感染症39例(14.2%)、皮膚乾燥36例(13.1%)、鼻出血34例(12.4%)、呼吸困難28例(10.2%)、味覚異常28例(10.2%)等であった。(試験終了時の集計)

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与204例(日本人23例を含む)中、副作用は195例(95.6%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)131例(64.2%)、発疹99例(48.5%)、下痢70例(34.3%)、疲労66例(32.4%)、感染症49例(24.0%)、末梢性浮腫45例(22.1%)、悪心41例(20.1%)、食欲減退41例(20.1%)、頭痛40例(19.6%)、鼻出血36例(17.6%)、貧血35例(17.2%)、味覚異常35例(17.2%)、体重減少34例(16.7%)、嘔吐31例(15.2%)、そう痒症30例(14.7%)、高血糖28例(13.7%)、血小板減少症27例(13.2%)、無力症26例(12.7%)、爪の障害26例(12.7%)、肺炎25例(12.3%)、発熱24例(11.8%)、咳嗽23例(11.3%)、高コレステロール血症21例(10.3%)、皮膚乾燥21例(10.3%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)
エストロゲン受容体(estrogen receptor, ER)陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与482例(日本人71例を含む)中、副作用は465例(96.5%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)309例(64.1%)、発疹163例(33.8%)、疲労115例(23.9%)、食欲減退96例(19.9%)、下痢94例(19.5%)、味覚異常92例(19.1%)、悪心85例(17.6%)、感染症77例(16.0%)、肺炎72例(14.9%)、体重減少66例(13.7%)、貧血55例(11.4%)、鼻出血54例(11.2%)、高血糖51例(10.6%)、血小板減少症50例(10.4%)、そう痒症48例(10.0%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)
進行性胃癌(未承認)患者を対象とした第II相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例(98.1%)にみられた。主な副作用は、口内炎38例(71.7%)、食欲不振25例(47.2%)、発疹23例(43.4%)、疲労22例(41.5%)、悪心13例(24.5%)、そう痒症10例(18.9%)、味覚異常9例(17.0%)、血小板減少症8例(15.1%)、下痢8例(15.1%)、肺炎8例(15.1%)、発熱6例(11.3%)等であった。(試験終了時の集計)

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫(孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認)患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与79例(日本人7例を含む)中、副作用は76例(96.2%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)59例(74.7%)、感染症33例(41.8%)、高コレステロール血症18例(22.8%)、ざ瘡12例(15.2%)、疲労10例(12.7%)、貧血8例(10.1%)、LDH増加8例(10.1%)、白血球減少症8例(10.1%)、悪心8例(10.1%)等であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)
結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第III相海外臨床試験において、本剤投与78例中、副作用は67例(85.9%)にみられた。主な副作用は、口

内炎(口腔内潰瘍等を含む)47例(60.3%)、感染症23例(29.5%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)
副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であられていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患(15.0%)**：間質性肺疾患(肺炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む)があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **感染症(19.6%)**：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症(肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) **腎不全(1.1%)**：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) **高血糖(10.0%)、糖尿病の発症又は増悪(2.5%)**：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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減量するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 5) **貧血(16.8%)、ヘモグロビン減少(2.6%)、白血球減少(6.3%)、リンパ球減少(5.3%)、好中球減少(6.0%)、血小板減少(11.6%)**：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定等)を実施する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減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 6) **口内炎(59.6%)**：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍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休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー(頻度不明)**：アナフィラキシー(呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 8) **急性呼吸窮迫症候群 (0.2%)** : 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。
- 9) **肺塞栓症 (0.5%)**、**深部静脈血栓症 (0.1%)** : 肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍 (二次発癌) (0.1%)** : 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) 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。
- 11) **進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)** : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **BKウイルス腎症 (頻度不明)** : BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **血栓性微小血管障害 (頻度不明)** : 溶血性尿毒症症候群 (HUS : 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状 (血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする) 等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **肺胞蛋白症 (頻度不明)** : 肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) **心嚢液貯留 (0.2%)** : 心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、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するなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白 (LDL) 増加
精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	—	—	眼瞼浮腫	結膜炎
心血管系	—	—	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	—	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	喀血、咽頭の炎症
消化器	—	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下	胃炎

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
			障害、鼓腸、便秘	
肝臓	—	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP の増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹 (紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹)、そう痒症	皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	—
筋骨格系	—	—	関節痛	—
腎臓・泌尿器	—	—	血中クレアチニン増加、昼間頻尿	蛋白尿
生殖器	無精子症	—	不規則月経	無月経、膣出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下 (テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加)
全身症状	—	疲労、無力症、末梢性浮腫、体重減少	発熱、粘膜の炎症	胸痛、創傷治癒不良、易刺激性、歩行障害
その他	血中フィブリノーゲン減少、血中IgG 減少、高クレアチン血症	—	LDH 増加	出血 (網膜出血、メレナ、血尿等) ^{注2)} 、APTT 延長

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

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ことが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(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。

妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験 (ラット及びウサギ) で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. **小児等への投与**

腎細胞癌、副神経内分泌腫瘍、乳癌、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、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)。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. **過量投与**

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

9. 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)

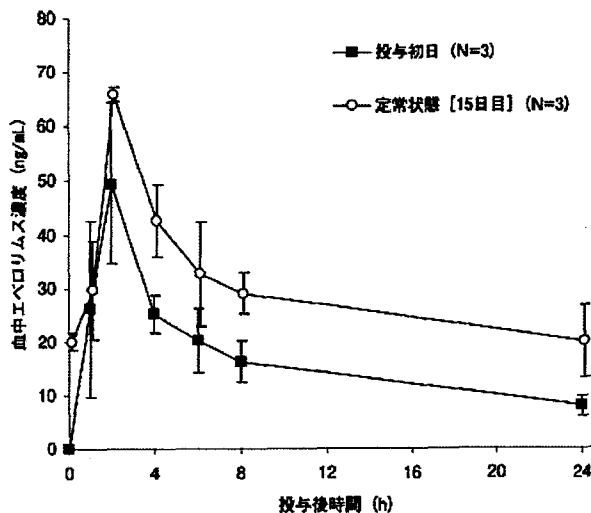
10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量(治療量の範囲内)で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休業による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1~2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態(投与開始15日目)におけるCmax及びAUC_{0-24h}は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC_{0-24h}比から計算した累積率は1.6~2.6であった。¹⁾



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量		
	2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)
投与初日			
Tmax(h)	1.98 (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
Cmax(ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態 (Day)			
Tmax(h)	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
Cmax(ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
AUC _{0-24h}	134±24.1	543±189	711±113

薬物動態パラメータ	投与量		
	2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)
15) Tmax (ng·h/mL)			

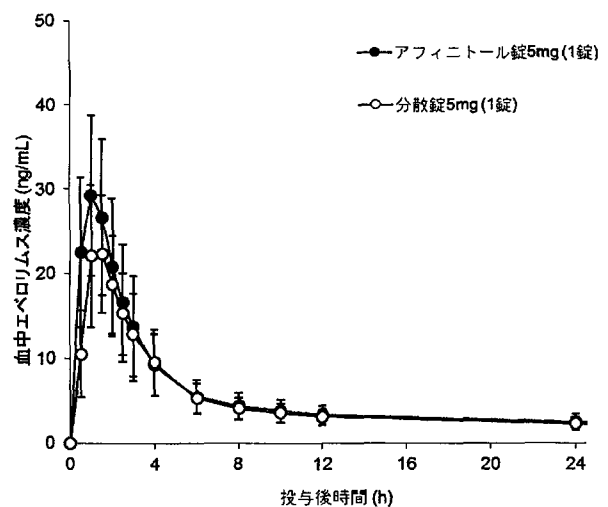
Tmaxは中央値(最小値~最大値)、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2~48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1~41.5ng/mL、トラフ濃度の中央値は6.6~7.8ng/mLであった。²⁾

本剤(アフィニトール錠)と分散錠の比較

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg(国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、AUC_{0-144h}の幾何平均比の90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC_{0-144h}は10%低く、Cmaxは20%低かった。³⁾

(外国人のデータ)



健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠(N=53)	分散錠(N=53)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	32.0	25.8	0.80(0.75,0.86)
AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90(0.85,0.95)

数値は幾何平均値

* アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

2. 食事の影響

健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC_{0-inf}は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC_{0-inf}は32%低下した。T_{1/2}は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。⁴⁾

(外国人のデータ)

3. 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した (*in vitro*のデータ)。⁵⁾本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。⁶⁾ (外国人のデータ)

4. 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される (*in vitro*のデータ)。⁷⁾腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。⁸⁾ (外国人のデータ)

5. 排泄

腎移植患者に¹⁴C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。⁸⁾ (外国人のデータ)

6. 肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときのAUC_{0-inf}は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。⁹⁾ (外国人のデータ)

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

9. 小児での薬物動態

小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者 (3~17歳) に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量 (1.5~14.6 mg/m²) とトラフ濃度 (0.5~20.8 ng/mL) の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。¹¹⁾ (外国人のデータ)

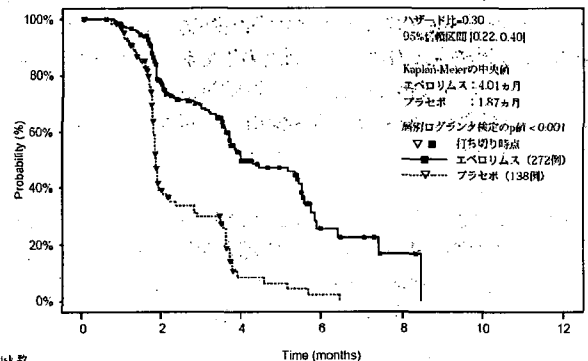
【臨床成績】

1. 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験)^{12,13)}

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者24例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%) がエベロリムス群 (272例) 又はプラセボ群 (138例) に無作為割付けされた。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS; 中央値) は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22~0.40; MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(第2回中間解析時のデータ: 2007年10月カットオフ)



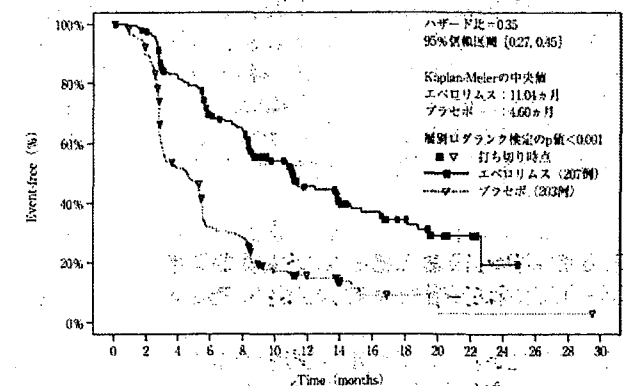
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

2. 腭神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験)^{14,15)}

切除不能または転移性の腭神経内分泌腫瘍患者 (低分化型を除く) を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者40例を含む) がエベロリムス群 (207例) 又はプラセボ群 (203例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.27~0.45; 前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001)。

(最終主要解析時データ: 2010年2月カットオフ)



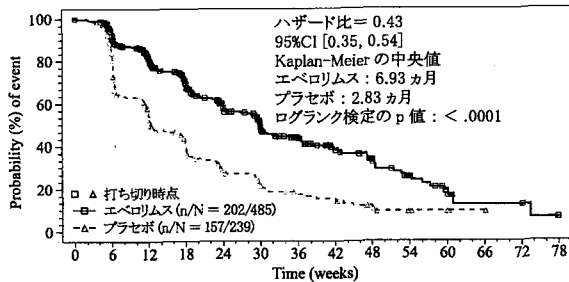
治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

3. 局所進行又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界24カ国で実施された二重盲検比較試験）¹⁶⁾

ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、エキセメスタンの併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを食後に連日経口投与を行った。

合計724例（日本人106例を含む）がエベロリムス群（485例）又はプラセボ群（239例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間（PFS；中央値）は、エベロリムス群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比0.43、95%信頼区間0.35～0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p < 0.0001$ ）。

（中間解析時のデータ：2011年2月カットオフ）



at risk 数

期間 (週)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
エベロリムス	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
プラセボ	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月であった（ハザード比 0.89、95%信頼区間0.73～1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 $p = 0.1426$ ）。

（OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ）

4. 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫^{注3)}患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界11カ国で実施された二重盲検比較試験）²⁾

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 $p < 0.0001$ ）。

（注3：孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）

5. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験

(1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）¹¹⁾

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、本剤（開始用量3.0mg/m²の1日1回又は隔日投与、トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25mg～17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49～14.23）cm³であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31～7.98）cm³であり、中央値で0.80（範囲：0.06～6.25）cm³の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 $p < 0.001$ ）。

(2) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（世界10カ国で実施された二重盲検比較試験）¹²⁾（参考）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg^{註4)}（開始用量4.5mg/m²/日^{註5)}、トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲1～22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8～26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 $p < 0.0001$ ）。

（注4：本試験で使用された臨床試験錠1mgとアフィニートール錠との薬物動態を比較する試験は実施されていない。）

（注5：本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m²である。【用法及び用量】の項参照）

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。^{18～23)}また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス^{24～30)}、同系腫瘍移植マウス³¹⁾及び同系腫瘍移植ラット^{32,33)}の腫瘍増殖を抑制した。

2. 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。⁴⁰⁾また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。⁴¹⁾*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。⁴¹⁾B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロ

リムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。³⁷⁾

3. TSC遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis (TSC) 遺伝子のうち、TSC1遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。⁴²⁾また、エベロリムスは、TSC2遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。⁴³⁾

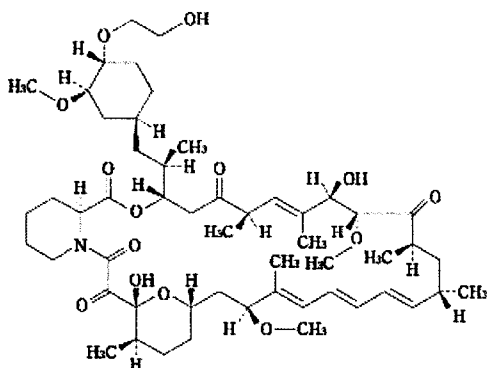
4. 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。⁴⁴⁾エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。

エベロリムスを投与された担癌マウス⁴⁵⁾及び担癌ラット³⁸⁾の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。³⁹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： エベロリムス (Everolimus)

化学名： (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-((1R)-2-((1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式： C₃₃H₄₃NO₁₄

分子量： 958.22

性状： 白色～淡黄色の粉末で、エタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、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用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

膵神経内分泌腫瘍

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2. 膵神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、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用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

手術不能又は再発乳癌

乳癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、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用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、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用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

アフィニトール錠2.5mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

アフィニトール錠5mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1),17,2010 [CERJ00122]
- 2) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2302試験) [CERU00063]
- 3) 社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00066]
- 4) 社内資料：食事の影響 (2120試験) [CERU00025]
- 5) 社内資料：³H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 6) Kovarik, J.M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5),425,2001. [CERM00127]
- 7) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 8) 社内資料：維持期腎移植患者における¹⁴C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 9) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [CERU00054]
- 10) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- 11) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485試験) [CERU00065]
- 12) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240試験) [CERU00028]
- 13) Motzer, R.J. et al. : Lancet 372(9637),449,2008 [CERM00841]
- 14) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324試験) [CERU00055]
- 15) Yao, J.C. et al. : N Engl J Med 364(6),514,2011 [CERM01678]

- 16) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (Y2301試験)
[XXXXXXXX]
- 17) 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301試験)
[CERU00064]
- 18) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル)
[CERU00029]
- 19) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株)
[CERU00030]
- 20) Missiaglia E. et al. J.: Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010
[CERM01243]
- 21) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (腓神経内分泌腫瘍BON細胞株)
[CERU00056]
- 22) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌細胞株)
[XXXXXXXX]
- 23) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (アロマトーゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌細胞株)
[XXXXXXXX]
- 24) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (膵臓癌細胞株)
[CERU00031]
- 25) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB31細胞株)
[CERU00032]
- 26) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株)
[CERU00033]
- 27) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株)
[CERU00034]
- 28) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株)
[CERU00035]
- 29) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株)
[CERU00036]
- 30) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB-8511細胞株)
[CERU00037]
- 31) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織)
[CERU00038]
- 32) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織)
[CERU00039]
- 33) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株)
[CERU00040]
- 34) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (膵神経内分泌腫瘍BON細胞株)
[CERU00057]
- 35) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株)
[CERU00058]
- 36) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株)
[XXXXXXXX]
- 37) Lane, H. A. et al.: Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009
[CERM00998]
- 38) Boulay, A. et al.: Cancer Res. 64(1), 252, 2004
[CERM00235]
- 39) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (下垂体癌GH3細胞株)
[CERU00041]
- 40) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用
[CERU00042]
- 41) 社内資料：*In vivo* 血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 42) Meikle, L. et al.: J Neurosci. 28(21):5422, 2008
[CERM00816]
- 43) Pollizzi, K. et al. : Mol Cancer. 8:38, 2009
[CERM01073]
- 44) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能
[CERU00044]

45) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響
[CERU00045]

【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。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販売名	① ヘプタボックス-II ② ビームゲン、ビームゲン注 0.25mL、ビームゲン注 0.5mL
2	一般名	組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)
3	申請者名	① MSD 株式会社 ② 一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	① 1 バイアル (0.5mL 製剤) 中に有効成分として組換え HBs 抗原 (酵母由来) 10 μ g を含有する。 ② 1 バイアル中に有効成分として組換え HBs 抗原 (酵母由来) を 0.25mL 製剤は 5 μ g、0.5mL 製剤は 10 μ g 含有する。
5	用法・用量	①②共通 ・ B 型肝炎の予防 通常、0.5mL ずつを 4 週間隔で 2 回、更に、20~24 週を経過した後に 1 回 0.5mL を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10 歳未満の者には、0.25mL ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。 ・ B 型肝炎ウイルス母子感染の予防 (抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用) 通常、0.25mL を 1 回、 <u>2~3 箇月生後 12 時間以内</u> を目安に皮下に注射する。更に、0.25mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び <u>36 箇月</u> 後の 2 回、同様の用法で注射する。 ・ HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防 (抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用) 通常、0.5mL を 1 回、事故発生後 7 日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に 0.5mL ずつを初回注射の 1 箇月後及び 3~6 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。なお、10 歳未満の者には、0.25mL ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。 ただし、能動的 HBs 抗体が獲得されていない場合には追加注射する。 (取消線部を削除、下線部を追加)
6	効能・効果	①②共通 ・ B 型肝炎の予防 ・ B 型肝炎ウイルス母子感染の予防 (抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用) ・ HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防 (抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用) (変更なし)

7	備考	<p>①②共通</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付</p> <p>本剤は、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）であり、今回 B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）に対する用法・用量変更（接種開始時期及び接種スケジュールの変更）について申請した。</p>
---	----	---

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

ウイルスワクチン類
ヘプタバックス®-II

貯法：遮光、10℃以下、凍結を避けること
（「取扱上の注意」の項参照）

有効期間：検定合格日から2年
最終有効年月日：外箱に表示

HEPTAVAX®-II
生物学的製剤基準
組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）

承認番号	16300EZY00713000
薬価収載	1990年4月 (健保等一部限定適用)
販売開始	1988年6月
再審査結果	1998年3月
効能追加	1990年3月



【接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、遺伝子組換え技術を用いて酵母（Saccharomyces cerevisiae）により産生させたB型肝炎ウイルス表面抗原（HBs抗原）を回収、精製した後、水酸化アルミニウムに吸着させて沈降ワクチンとしたものである。

2. 組成・性状

販売名	ヘプタバックス®-II
剤形	バイアル
有効成分の名称	組換えHBs抗原たん白質（酵母由来）
容量	0.5mL
含量	10µg (組換えHBs抗原たん白質（酵母由来）として)
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）0.25mg、塩化ナトリウム4.5mg、ホウ砂35µg
pH	5.5～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤
含有する型	adw

【効能・効果及び用法・用量】

【効能・効果】	【用法・用量】
B型肝炎の予防	通常、0.5mLずつを4週間隔で2回、更に、20～24週を経過した後に1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。
B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）	通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1箇月後及び6箇月後の2回、同様の用法で注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。
HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）	通常、0.5mLを1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に0.5mLずつを初回注射の1箇月後及び3～6箇月後の2回、同様の用法で注射する。なお、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

(1) 一般的注意

- 1) B型肝炎ウイルス母子感染の予防及びHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後B型肝炎発症予防には、抗HBs人免疫グロブリンを併用すること。
- 2) B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることもできるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。¹⁾
- 3) 本剤の3回目接種1～2箇月後^{2), 3)}を目途に抗体検査を行い、HBs抗体が獲得されていない被接種者には追加接種を考慮すること。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

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

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去に痙攣の既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4) 本剤のバイアルのゴム栓には乾燥天然ゴム（ラテックス）が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（アザチオプリン等）等との関係
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4. 副反応

臨床試験（治験）

延べ接種症例数7,603例（調査症例数2,643例）中、延べ968例（12.7%）、1,670件の副反応が認められた。その主なものは注射部位疼痛308件（4.1%）、倦怠感304件（4.0%）、発熱182件（2.4%）、注射部位発赤142件（1.9%）であった。

使用成績調査（再審査終了時）

延べ接種症例数11,891例（調査症例数4,109例）中、延べ247例（2.1%）、355件の副反応が認められた。その主なものは倦怠感93件（0.8%）、注射部位疼痛46件（0.4%）、発熱23件（0.2%）、手の脱力感22件（0.2%）であった。

使用成績調査（チメロサル除去製剤）

調査症例数384例中6例（1.6%）8件の副反応が認められた。主な副反応は注射部位痒痒感等の注射部位局所反応3例（0.8%）5件であった。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック（0.1%未満）、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（血圧低下、呼吸困難、顔面蒼白等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、脊髄炎、視神経炎、ギラン・バレー症候群、末梢神経障害（いずれも頻度不明）：症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類/頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	湿疹	発熱、ほてり	悪寒、発疹、痒痒、蕁麻疹
免疫系	血管炎		
筋・骨格系	関節炎		筋肉痛、関節痛、肩こり、背部痛
局所症状 (注射部位)		疼痛、発赤、硬結、痒痒感、熱感、腫脹	
消化器系		嘔気	嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振
精神神経系	痙攣	頭痛、違和感	眠気、めまい
眼	ぶどう膜炎		
その他	耳痛、血小板減少(症)	倦怠感、手の脱力感	多汗、感冒様症状

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。
外国で行われたB型肝炎ワクチンの臨床研究では、高齢者で抗体産生反応が減弱する可能性が示されている。²⁾

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

7. 接種時の注意

(1) 接種時：

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

ばならない。

(2) 接種部位：

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

(3) 筋肉内注射時：

筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けること。
- 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈臨床効果〉

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1. B型肝炎の予防

HBs 抗原、HBs 抗体及び HBe 抗体が陰性の成人及び小児に本剤0.5mL（小児は0.25mL）3回接種後の抗体陽転率*は、成人で92.4%（1,438/1,557例）、小児で100%（88/88例）を示した。成人について投与経路間で比較すると、筋肉内投与では95.0%（662/697例）と皮下投与の90.2%（776/860例）に比べ、やや高い抗体陽転率*を示した。^{4)~7)}

* 抗体陽転率は、測定可能な HBs 抗体が検出された被接種者の割合を示すもので、B型肝炎に対する感染防御を示す被接種者の割合ではない。

2. B型肝炎ウイルス母子感染の予防

HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児（11例）に本剤0.25mLを3回接種後全例に HBs 抗体の獲得が認められ、キヤリア化の防止において有効性が認められた。⁸⁾

3. HBs 抗原陽性・HBe 抗原陽性血液による汚染事故後の B型肝炎発症予防

HBs 抗原陽性血液による汚染に対し、本剤0.5mL1～3回接種した結果、HBs 抗原、HBe 抗体の陽性化等感染を疑わせる所見も認められず、B型肝炎の発症例はなかった（6例）。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

チンパンジーを用いた B型肝炎ウイルス感染防御試験において本剤10μg3回筋肉内接種により HBs 抗体の産生が認められ、このチンパンジーに B型肝炎ウイルスを感染させても B型肝炎の発症はみられなかった。またマウスを用いた試験において本剤は血漿由来ワクチンと同程度の HBs 抗体産生能をもつことが認められた。

2. 作用機序

ワクチンの主成分は、遺伝子組換えによって酵母中に産生させた B型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）たん白質である。この HBs 抗原を生体に投与することにより、B型肝炎ウイルスの中和抗体である HBs 抗体を産生させる。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

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

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用する。特に本剤は沈降しやすいので、使用直前によく振り混ぜてから吸引すること。
- (2) 一度針を刺したものはただちに使用し、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

【包装】

1パイアル0.5mL（10μg）：1パイアル

【保険給付上の注意】

1. 「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象とはなりません。
但し、血友病患者に「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象となります。（平成2年3月30日付事務連絡）

2. 「HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B型肝炎発症予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）」及び「B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）」の目的で使用した場合には保険給付されます。その場合の取扱いについては、下記の通りですから、十分ご留意ください。

(1) 「HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B型肝炎発症予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）」の場合の取扱い

汚染の原因	業務上	業務外
適用範囲		
1. 当該負傷を原因として HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性血液による汚染を受けたことが明らかで、洗浄、消毒、縫合等の処置とともに抗 HBs 人免疫グロブリンの注射に加え、本剤の接種が行われた場合	労災保険 適用	健康保険等 適用
2. 既存の負傷に HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性血液が付着し汚染を受けたことが明らかで、上記1と同様の処置が行われた場合	労災保険 適用	健康保険等 適用

(2) 「B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）」の場合の取扱い

1995年4月1日より、下記の診療については健康保険で給付されます。

- 1) HBs 抗原陽性の妊婦に対する
 - ・ HBe 抗原検査
- 2) HBs 抗原陽性の妊婦から出生した乳児に対する
 - ・ HBs 抗原・抗体検査
 - ・ 抗 HBs 人免疫グロブリン投与及び B型肝炎ワクチン接種

（平成7年3月31日付保険発第53号）

なお、妊婦に対する HBs 抗原検査は妊婦健康診査の内容に含めて実施されます。

（平成9年4月1日付児発第251号）

【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：組換え沈降 B型肝炎ワクチン（酵母由来）B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）
- 2) CDC : A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States, MMWR, 55(RR-16) : 1, Dec 8, 2006
- 3) 厚生労働省：B型肝炎について（一般的な Q&A）改訂第3版（平成20年4月）
- 4) 飯野四郎 他：薬理と治療, 15(6) : 2383, 1987
- 5) 山本祐夫 : 薬理と治療, 15(6) : 2389, 1987
- 6) 飯野四郎 他：薬理と治療, 15(6) : 2403, 1987
- 7) 中尾 亨 他：小児科臨床, 40(12) : 3377, 1987
- 8) 千葉靖男 他：小児科臨床, 41(9) : 2067, 1988

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

ウイルスワクチン類

ビームゲン®

Bimmugen

生物学的製剤基準
組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)

日本標準商品分類番号

876313

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

	ビームゲン
承認番号	16300EZZ01834
薬価収載	1990年4月 (一部限定適用)
販売開始	1988年6月
再審査結果	1998年3月
効能追加	1990年1月

貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(【取扱い上の注意】参照)
有効期間：検定合格日から2年(最終有効年月日は外箱等に表示)

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、組換えDNA技術を応用して、酵母により産生されたHBs抗原を含む液にアルミニウム塩を加えてHBs抗原を不溶性とした液剤である。

2. 組成

本剤は、1バイアル中に次の成分を含有する。

成 分		0.25mL製剤	0.5mL製剤
有効成分	HBs抗原(B型肝炎ウイルス表面抗原)	5 µg	10 µg
添 加 物	水酸化アルミニウム	0.125mg以下	0.25mg以下
	ホルマリン(ホルムアルデヒド換算)	0.01w/v%以下	
	チメロサール	0.0025mg	0.005mg
	塩化ナトリウム	2.125mg	4.25mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.645mg	1.29mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.11mg	0.22mg

3. 製剤の性状

本剤は、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。

pH：5.5～8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

含有する型型：adr

【効能・効果及び用法・用量】

効 能 ・ 効 果	用 法 ・ 用 量
B型肝炎の予防	通常、0.5mLずつを4週間隔で2回、更に、20～24週を経過した後に1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。
B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)	通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1箇月後及び6箇月後の2回、同様の用法で注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。
HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)	通常、0.5mLを1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に0.5mLずつを初回注射の1箇月後及び3～6箇月後の2回、同様の用法で注射する。なお、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 一般的注意

- B型肝炎ウイルス母子感染の予防及びHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防には、抗HBs人免疫グロブリンを併用すること。
- B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることもできるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。¹⁾
- 本剤の3回目接種1～2箇月後²⁾を目途に抗体検査を行い、HBs抗体が獲得されていない被接種者には追加接種を考慮すること。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

- 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3) 過去にけいれんの既往のある者
(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照)

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(アザチオプリン等)等との関係

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

4. 副反応

承認時及び市販後使用成績調査時の総接種例数4,721例中469例(9.9%)に副反応が認められた。主な副反応は倦怠感、頭痛・頭重感、発熱、局所における疼痛、腫脹、硬結、熱感などであった。(再審査終了時)

(1) 重大な副反応

- 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(血圧低下、呼吸困難、顔面蒼白等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
 2) 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群(いずれも頻度不明): 症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	湿疹、そう痒、蕁麻疹	発熱、発疹
局所症状(注射部位)		疼痛、腫脹、硬結、発赤、そう痒感、熱感
筋・骨格系	関節炎、肩こり、背部痛	関節痛、筋肉痛
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等	
消化器	嘔吐、腹痛	嘔気、下痢、食欲不振
精神神経系	眠気、めまい	頭痛
その他	悪寒	倦怠感、違和感

5. 高齢者への接種

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用いる。
 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種時

- 1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する。
 また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用して

はならない。

- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。
 なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
 2) 筋肉内注射に当たっては、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。
 (a) 神経走行部位を避けること。
 (b) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

1. B型肝炎の予防⁰⁾

HBs抗原、HBs抗体及びHBe抗体が陰性の成人、小児を対象に本剤0.5mL(10歳未満0.25mL)の3回接種を行ったところ、96.3%(1,712/1,777)がHBs抗体陽性となった。

2. B型肝炎ウイルス母子感染の予防⁰⁾

HBs抗原陽性の母親から生まれた新生児を対象に本剤0.25mLの3回接種を行ったところ、キャリア化予防率は96.4%(106/110)であり、生後12カ月時点でのHBs抗体陽転率は100%であった。

3. HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防⁰⁾

汚染事故8例に対し、本剤を1~3回接種した結果、経過中、全例ともAST(GOT)、ALT(GPT)に異常は認められず、B型肝炎発症も認められなかった。汚染源は8例ともHBs抗原陽性であり、うち5例はHBe抗原が陽性であった。

【薬効薬理】

感染により血中に入ったB型肝炎ウイルスは、肝細胞に取り込まれ増殖するが、あらかじめB型肝炎ワクチンを接種して能動免疫が獲得されていると、血中に迷入したB型肝炎ウイルスは肝細胞に取り込まれる以前に血流中で中和され、肝炎の発症が防御される。

B型肝炎ワクチンのチンパンジーを用いた抗体産生試験及びB型肝炎ウイルス感染防御試験においても、対象となったすべてのチンパンジーにHBs抗体の産生が認められ、十分な防御効果があることが報告されている。¹⁾

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

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

3. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。特に本剤は沈降しやすいため、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
 (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

- 5 μ g(0.25mL): 1バイアル
 10 μ g(0.5mL): 1バイアル

【保険給付上の注意】

1. 「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象とはなりません。ただし、血友病患者に「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象となります。(平成2年3月30日付 事務連絡)
 2. 「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」及び「B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の目的で使用した場合には保険給付されます。その場合の取扱いについては、下記のとおりですから、十分ご留意ください。
- (1)「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の場合の取扱い

汚染の原因	業務上	業務外
適用範囲		
1. 当該負傷を原因としてHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液による汚染を受けたことが明らかで、洗浄、消毒、縫合等の処置とともに抗HBs人免疫グロブリンの注射に加え、本剤の接種が行われた場合	労災保険 適用	健康保険 等適用
2. 既存の負傷にHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液が付着し汚染を受けたことが明らかで、上記1と同様の処置が行われた場合	労災保険 適用	健康保険 等適用

- (2)「B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の場合の取扱い
1995年4月1日より、下記の診療については健康保険で給付されます。
- 1) HBs抗原陽性の妊婦に対する
 - ・HBe抗原検査
 - 2) HBs抗原陽性の妊婦から出生した乳児に対する
 - ・HBs抗原・抗体検査
 - ・抗HBs人免疫グロブリン投与及びB型肝炎ワクチン接種
(平成7年3月31日付 保険発第53号)
- なお、妊婦に対するHBs抗原検査は妊婦健康診査の内容に含めて実施されます。
(平成9年4月1日付 児発第251号)

【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：組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)
- 2) CDC: MMWR, 55 (RR-16): 1, Dec 8, 2006 [R05215]
 - 3) 厚生労働省：B型肝炎について(一般的なQ&A)
改訂第3版(平成20年4月)
 - 4) 矢野右人：基礎と臨床 21 (6) 2681, 1987 [HBV00263]
 - 5) 矢野右人：基礎と臨床 22 (9) 2633, 1988 [HBV00448]
 - 6) 石原義光ほか：基礎と臨床 22 (9) 2641, 1988 [HBV00307]
 - 7) McAleer, W. J. et al. : Nature 307 178, 1984 [HBV00118]

【文献請求先】

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371

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

ウイルスワクチン類

※※ **ビームゲン®注0.25mL**
※※ **ビームゲン®注0.5mL**
Bimmugen

生物学的製剤基準
組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)

日本標準商品分類番号
876313

	0.25mL製剤	0.5mL製剤
※※ 承認番号	22500AMX01249	22500AMX01250
薬価収載		
販売開始	1988年6月	
再審査結果	1998年3月	
効能追加	1990年1月	

貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(【取扱上の注意】参照)
有効期間：検定合格日から2年(最終有効年月日は外箱等に表示)

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、組換えDNA技術を応用して、酵母により産生されたHBs抗原を含む液にアルミニウム塩を加えてHBs抗原を不溶性とした液剤である。

2. 組成

本剤は、1バイアル中に次の成分を含有する。

成 分		0.25mL製剤	0.5mL製剤
有効成分	HBs抗原(B型肝炎ウイルス表面抗原)	5 μg	10 μg
添 加 物	水酸化アルミニウム	0.125mg以下	0.25mg以下
	ホルマリン(ホルムアルデヒド換算)	0.01w/v%以下	
	チメロサル	0.0025mg	0.005mg
	塩化ナトリウム	2.125mg	4.25mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	0.645mg	1.29mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.11mg	0.22mg

3. 製剤の性状

本剤は、振り混ぜるとき、均等に白濁する液剤である。

pH：5.5~8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約1

含有する亜型：adr

【効能・効果及び用法・用量】

効 能 ・ 効 果	用 法 ・ 用 量
B型肝炎の予防	通常、0.5mLずつを4週間隔で2回、更に、20~24週を経過した後に1回0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。
※※ B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)	通常、0.25mLを1回、 <u>生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1箇月後及び6箇月後の2回、同様の用法で注射する。</u> ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。
HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)	通常、0.5mLを1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)は、0.5mLずつを初回注射の1箇月後及び3~6箇月後の2回、同様の用法で注射する。なお、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 一般的注意

- 1) B型肝炎ウイルス母子感染の予防及びHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防には、抗HBs人免疫グロブリンを併用すること。
- 2) B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることもできるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。¹⁾
- 3) 本剤の3回目接種1~2箇月後²⁾³⁾を目途に抗体検査を行い、HBs抗体が獲得されていない被接種者には追加接種を考慮すること。

(2) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

- (2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照)

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

免疫抑制剤(アザチオプリン等)等との関係

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

4. 副反応

承認時及び市販後使用成績調査時の総接種例数4,721例中469例(9.9%)に副反応が認められた。主な副反応は倦怠感、頭痛・頭重感、発熱、局所における疼痛、腫脹、硬結、熱感などであった。(再審査終了時)

(1) 重大な副反応

- 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(血圧低下、呼吸困難、顔面蒼白等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群(いずれも頻度不明)：症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

	頻度不明	0.1~5%未満
過敏症	湿疹、そう痒、蕁麻疹	発熱、発疹
局所症状(注射部位)		疼痛、腫脹、硬結、発赤、そう痒感、熱感
筋・骨格系	関節炎、肩こり、背部痛	関節痛、筋肉痛
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等	
消化器	嘔吐、腹痛	嘔気、下痢、食欲不振
精神神経系	眠気、めまい	頭痛
その他	悪寒	倦怠感、違和感

5. 高齢者への接種

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 接種時の注意

(1) 接種用器具

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種時

- 1) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3) 接種部位

- 1) 接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
- 2) 筋肉内注射に当たっては、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。
 - (a) 神経走行部位を避けること。
 - (b) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

1. B型肝炎の予防⁹⁾

HBs抗原、HBs抗体及びHBe抗体が陰性の成人、小児を対象に本剤0.5mL(10歳未満0.25mL)の3回接種を行ったところ、96.3%(1,712/1,777)がHBs抗体陽性となった。

2. B型肝炎ウイルス母子感染の予防⁹⁾

HBe抗原陽性の母親から生まれた新生児を対象に本剤0.25mLの3回接種を行ったところ、キャリア化予防率は96.4%(106/110)であり、生後12カ月時点でのHBs抗体陽転率は100%であった。

3. HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防⁹⁾

汚染事故8例に対し、本剤を1~3回接種した結果、経過中、全例ともAST(GOT)、ALT(GPT)に異常は認められず、B型肝炎発症も認められなかった。汚染源は8例ともHBs抗原陽性であり、うち5例はHBe抗原が陽性であった。

【薬効薬理】

感染により血中に入ったB型肝炎ウイルスは、肝細胞に取り込まれ増殖するが、あらかじめB型肝炎ワクチンを接種して能動免疫が獲得されていると、血中に迷入したB型肝炎ウイルスは肝細胞に取り込まれる以前に血流中で中和され、肝炎の発症が防御される。

B型肝炎ワクチンのチンパンジーを用いた抗体産生試験及びB型肝炎ウイルス感染防御試験においても、対象となったすべてのチンパンジーにHBs抗体の産生が認められ、十分な防御効果があることが報告されている。⁷⁾

【取扱い上の注意】

1. 保存時

誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種前

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

3. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等に使用すること。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

5 μg(0.25mL)：1バイアル

10 μg (0.5mL)：1バイアル

【保険給付上の注意】

1. 「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象とはなりません。ただし、血友病患者に「B型肝炎の予防」の目的で使用した場合は、保険給付の対象となります。(平成2年3月30日付 事務連絡)
2. 「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」及び「B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の目的で使用した場合には保険給付されます。その場合の取扱いについては、下記のとおりですから、十分ご留意ください。
 - (1) 「HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の場合の取扱い

汚染の原因	業務上	業務外
適用範囲		
1. 当該負傷を原因としてHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液による汚染を受けたことが明らかで、洗浄、消毒、縫合等の処置とともに抗HBs人免疫グロブリンの注射に加え、本剤の接種が行われた場合	労災保険適用	健康保険等適用
2. 既存の負傷にHBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性血液が付着し汚染を受けたことが明らかで、上記1と同様の処置が行われた場合	労災保険適用	健康保険等適用

- (2) 「B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)」の場合の取扱い

1995年4月1日より、下記の診療については健康保険で給付されます。

- 1) HBs抗原陽性の妊婦に対する
 - ・ HBe抗原検査
 - 2) HBs抗原陽性の妊婦から出生した乳児に対する
 - ・ HBs抗原・抗体検査
 - ・ 抗HBs人免疫グロブリン投与及びB型肝炎ワクチン接種(平成7年3月31日付 保険発第53号)
- なお、妊婦に対するHBs抗原検査は妊婦健康診査の内容に含めて実施されます。
(平成9年4月1日付 児発第251号)

【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：組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)
- 2) CDC：MMWR, 55 (RR-16)：1, Dec 8, 2006 [R05215]
 - 3) 厚生労働省：B型肝炎について(一般的なQ&A) 改訂第3版(平成20年4月)
 - 4) 矢野右人：基礎と臨床 21 (6) 2681, 1987 [HBV00263]
 - 5) 矢野右人：基礎と臨床 22 (9) 2633, 1988 [HBV00448]
 - 6) 石原義光ほか：基礎と臨床 22 (9) 2641, 1988 [HBV00307]
 - 7) McAleer, W. J. et al.：Nature 307 178, 1984 [HBV00118]

【文献請求先】

(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120-189-371