

薬事・食品衛生審議会
医薬品部
議事第二次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品カンサイダス点滴静注用50mg及び同点滴静注用70mg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.1)
- 議題2 医薬品治療用ダニアレゲンエキス皮下注「トリー」100,000JAU/mL及び同皮下注「トリー」10,000JAU/mL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.2)
- 議題3 医薬品コセンテックス皮下注150 mgシリンジ及び同皮下注用150 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品イロクテイト静注用250、同静注用500、同静注用750、同静注用1000、同静注用1500、同静注用2000、同静注用3000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 医薬品ロゼックスゲル0.75%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)
- 議題6 医薬品ネスブ注射液5 μ gプラシリンジ、同注射液10 μ gプラシリンジ、同注射液15 μ gプラシリンジ、同注射液20 μ gプラシリンジ、同注射液30 μ gプラシリンジ、同注射液40 μ gプラシリンジ、同注射液60 μ gプラシリンジ、同注射液120 μ gプラシリンジ及び同注射液180 μ gプラシリンジ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 医薬品ゼルボラフ錠240mg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 医薬品パッチテストパネル(S)の毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.8)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品献血ヴェノグロブリンH5%静注2.5g/50mLの製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.9)
- 議題2 医薬品スクラッチダニアルergenエキス「トリイ」100,000 JAU/mLの製造販売承認について (資料No.10)
- 議題3 医薬品パッチテストパネル(S)の製造販売承認について (資料No.11)
- 議題4 医薬品アブラキサン点滴静注用100mg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5 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について (資料No.13)
- 議題6 医薬品アドリアシン注用10及び同注用50並びにドキシソルビン塩酸塩注射用10mg「NK」及び同注射用50mg「NK」の製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.14)
- 議題7 医薬品キロサイド注20mg、同注40mg、同注60mg、同注100mg及び同注200mgの製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.15)
- 議題8 医薬品注射用サイメリン50mg及び同100mgの製造販売承認事項一部変更承認について (資料No.16)
- 議題9 医療用医薬品の再審査結果について (注射用エラスポール100) (資料No.17)

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.18)

5. 閉会

平成26年11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	カンサイダス点滴静注用50mg 同 点滴静注用70mg	MSD(株)	製販 製販	一変 一変	カスポファン ギン酢酸塩	真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、カンジダ属又はアスペルギルス属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症を効能効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	—	残余 (平成32年1月17日まで)	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
審議	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL 同 皮下注「トリイ」10,000JAU/mL	鳥居薬品(株)	製販 製販	承認 承認	なし	ダニアレルギー性鼻炎(減感作療法)、ダニアレルギー性気管支喘息(減感作療法)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	コセンテックス皮下注150 mgシリンジ 同 皮下注用150 mg	ノバルティスファーマ(株)	製販 製販	承認 承認	セクキヌマブ (遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
審議	イロクテイト静注用250 同 静注用500 同 静注用750 同 静注用1000 同 静注用1500 同 静注用2000 同 静注用3000	バイオジェン・アイデック・ジャパン(株)	製販 製販 製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認 承認 承認	エフラロクトコグアルファ (遺伝子組換え)	血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ロゼックスゲル0.75%	ガルデルマ(株)	製販	承認	メロニダゾール	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減を効能・効果とする新投与経路医薬品	—	6年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ネスプ注射液5μgプラシリンジ 同 注射液10μgプラシリンジ 同 注射液15μgプラシリンジ 同 注射液20μgプラシリンジ 同 注射液30μgプラシリンジ 同 注射液40μgプラシリンジ 同 注射液60μgプラシリンジ 同 注射液120μgプラシリンジ 同 注射液180μgプラシリンジ	協和発酵キリン(株)	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変 一変	ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え)	骨髄異形成症候群に伴う貧血の効能・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	ゼルボラフ錠240mg	中外製薬(株)	製販	承認	ベムラフェニブ	BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を効能・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)
報告	献血ヴェノグロブリン1H5%静注2.5g/50mL	一般社団法人日本血液製剤機構	製販	一変	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	—	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」	鳥居薬品(株)	製販	承認	なし	アレルギー性疾患のアレルゲンの確認を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	—	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	パッチテストパネル(S)	佐藤製薬(株)	製販	承認	パッチテスト用医薬品のため該当せず	アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認を効能・効果とするパッチテスト用医薬品	—	—	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:非該当

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
報告	アブラキサシ点滴静注用100mg	大鵬薬品工業(株)	製販	一変	パクリタキセル	治癒切除不能な肺癌の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	優先審査	—	原体: 毒薬 (指定済み) 製剤: 毒薬 (指定済み)
報告	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)	CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	迅速審査	残余 (平成34年3月29日まで)	原体: 劇薬 (指定済み) 製剤: 劇薬 (指定済み)
報告	アドリアシン注用10 同 注用50	協和発酵キリン(株)	製販 製販	一変 一変	ドキソルピシン塩酸塩	悪性リンパ腫の自覚的及び他覚的症状の緩解を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	迅速審査	—	原体: 毒薬 (指定済み) 製剤: 劇薬 (指定済み)
報告	ドキソルピシン塩酸塩注射用 10mg「NK」 同 注射用 50mg「NK」	日本化薬(株)	製販 製販	一変 一変	ドキソルピシン塩酸塩	悪性リンパ腫の自覚的及び他覚的症状の緩解を効能・効果とする新効能・新用量医薬品	迅速審査	—	原体: 毒薬 (指定済み) 製剤: 劇薬 (指定済み)
報告	キロサイド注20mg 同 注40mg 同 注60mg 同 注100mg 同 注200mg	日本新薬(株)	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	シタラビン	急性白血病(赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む)を効能・効果とする新投与経路医薬品	迅速審査	—	原体: 劇薬 (指定済み) 製剤: 劇薬 (指定済み)
報告	注射用サイメリン50mg 同 100mg	田辺三菱製薬(株)	製販 製販	一変 一変	ラニムスチン	悪性リンパ腫を効能・効果とする新用量医薬品	迅速審査	—	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
MSD 株式会社	①カンサイダス点滴静注用 50mg ②カンサイダス点滴静注用 70mg	一部変更 部会：審議／分科会：報告
一般名	カスポファンギン酢酸塩	
効能・効果	1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症 <ul style="list-style-type: none"> ・ 食道カンジダ症 ・ 侵襲性カンジダ症 ・ アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ） <div style="text-align: right;">（変更なし）</div>	
用法・用量	<p><成人></p> 1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 通常、カスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症 <ul style="list-style-type: none"> ・ 食道カンジダ症 通常、カスポファンギンとして 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。 ・ 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症 通常、カスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。 <p><小児></p> <p><u>真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、カンジダ属又はアスペルギルス属による食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症</u></p> <p><u>通常、カスポファンギンとして投与初日に 70mg/m²（体表面積）を、投与 2 日目以降は 50mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。なお、1 日 1 回 50mg/m²（体表面積）の投与で効果不十分の場合には、1 日用量を 70mg/m²（体表面積）まで増量することができる。いずれの場合も 1 日用量として 70mg を超えないこと。</u></p> <p>（下線部追加、取り消し線部削除）</p>	
申請年月日	平成 25 年 12 月 19 日	
再審査期間	残余（平成 32 年 1 月 17 日まで）	
承認条件	市販直後調査	
その他	-	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 深在性真菌症は脳、肺、心臓などの内部臓器まで及ぶ真菌症で、致死的な疾患である。 	

[開発の経緯]

- ・カスポファンギン酢酸塩は、キャンディン系抗真菌薬である。これを有効成分とするカンサイダス点滴静注用製剤（以下、「本剤」）は、成人の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマ）を効能・効果として2012年1月に承認されている。
- ・本邦では、小児の適応を有する抗真菌薬は限られていることから、新たな治療選択肢が必要とされている。

[作用機序・特徴]

- ・真菌細胞壁の構成成分である β -(1,3)-D-グルカンの合成を阻害することにより抗真菌活性を示す。

[類薬]

- ・小児に対する同様の効能・効果を有する薬剤として、本邦ではファンガード点滴用 25mg・50mg・75mg（ミカファンギンナトリウム）、アムビゾーム点滴静注用 50mg（アムホテリシンB）、ジフルカンカプセル 50mg・100mg、同静注液 50mg・100mg・200mg、同ドライシロップ 350mg・1400mg（フルコナゾール）、ブイフェンド錠 50mg・200mg、同 200mg 静注用、同ドライシロップ 2800mg（ポリコナゾール）が承認されている。

[臨床上の位置づけ]

- ・類薬と同様の位置付けであり、治療選択肢の一つとなり得る。

[海外の開発状況]

- ・平成26年8月現在、真菌感染症の治療薬として93の国及び地域で承認されている。
- ・小児適応については、このうちの76の国及び地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
鳥居薬品株式会社	スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」 100,000 JAU/mL	新規承認 部会：報告/分科会：－
一般名	なし	
効能・効果	診断 アレルギー性疾患のアレルゲンの確認	
用法・用量	診断 通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品1滴を滴下し、15～30分後に膨疹径が対照の2倍以上又は5mm以上を陽性とする。 なお、対照液はアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を用いる。	
申請年月日	平成25年12月24日	
再審査期間	なし	
承認条件	市販直後調査	
その他	－	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦の通年性アレルギー性鼻炎の有病率は23.4%、喘息の有病率は小児で10%以上、成人では6～10%とされている。 ・アレルギー性鼻炎のためアレルゲンテストを受けた患者における既存の室内塵ダニ（House dust mite、以下、「HDM」）陽性率は成人で29.3%、小児で47.1%と報告されている。 ・HDMアレルギー疾患において、特にコナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニの2種が主要アレルゲンとされている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HDMの診断薬（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ）はコナヒョウヒダニエキスのみを含有しているのに対し、本剤はコナヒョウヒダニエキス及びヤケヒョウヒダニエキスを含有する。 ・両アレルゲンを含有する減感作療法薬（治療用標準化ダニエキス皮下注「トリイ」10,000AU/mL、同皮下注「トリイ」1,000 AU/mL）の開発に併せて、本剤の開発が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー性疾患の診断に当たり、原因アレルゲンを特定するための皮膚テスト（プリック/スクラッチテスト）に用いる診断薬 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は既存HDMエキスと同様の位置づけと想定される。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は米国、カナダ及びメキシコで承認されている。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
鳥居薬品株式会社	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL、同皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	なし	
効能・効果	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎、気管支喘息（減感作療法）	
用法・用量	<p>減感作療法の実施に際し、ダニアレルゲンに陽性の患者に皮内反応テストを行い、皮内反応閾値を求める。その閾値及びその時々々の患者の症状に応じ、初回投与濃度及び量、初回後の投与濃度又は量、投与回数、投与間隔並びに維持量は適宜に定め得る。</p> <p>1. 閾値の求め方 本剤を診断用アレルギー皮内エキス対照液「トリイ」で、100、10、1、0.1、0.01及び0.001AU/mLに用時希釈し、さらに患者の症状に応じて低濃度に順次希釈する。最も低濃度の液から0.02 mLずつ皮内に注射し、その反応を皮内反応判定基準に従って判定する。陽性反応を呈した最低濃度（最大希釈度）をもってその患者のアレルゲンに対する閾値とする。</p> <p>2. 初回投与濃度 患者のアレルゲンに対する閾値の濃度、若しくは患者の症状の程度によって更にこの濃度の1/10又は1/100の濃度を初回投与濃度とする。</p> <p>3. 投与方法 通常、初回投与量として0.02～0.05 mLを皮下に注射する。初回後の投与量は1週1～2回約50%ずつ増量し、0.5 mLに至れば10倍濃度の液0.05 mLにかえて同様に増量しながら投与を続け次第に高濃度の液に移り、維持量に達したら2週に1回の注射を数回行い、その後は1ヵ月に1回とする。</p> <p>4. 増量及び投与回数 各回の投与後の患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起こし、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。また、増量期間中の投与間隔は通常1週1～2回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の1/10又は1/100の濃度の液を投与する。</p> <p>5. 維持量 患者において投与可能な最高用量をもって維持量とするが、患者のその時々々の症状に応じて減量する等適宜投与量を定める。</p>	
申請年月日	平成25年12月24日	
再審査期間	8年	
承認条件	市販直後調査	
その他	-	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦の通年性アレルギー性鼻炎の有病率は23.4%、喘息の有病率は小児で10%以上、成人では6～10%とされている。 ・アレルギー性鼻炎のためアレルギーテストを受けた患者における既存の室内塵ダニ（House dust mite、以下、「HDM」）陽性率は成人で29.3%、小児で47.1%と報告されている。 ・HDMアレルギー疾患において、特にコナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニの2種が主要アレルゲンとされている。 	

[開発の経緯]

- ・本邦において、HDMによるアレルギー性鼻炎及びアレルギー性喘息に対する減感作療法製剤は承認されておらず、医療現場では気管支喘息の適応をもったハウスダストエキスがその代替として用いられているが、既存ハウスダストエキスはダニ成分の活性が低いことから、医療現場よりダニエキスを成分とする減感作療法（SCIT）用製剤の早期開発が要望され、本剤の開発が行われた。

[作用機序・特徴]

- ・抗原に感作された患者に原因抗原を投与することにより、原因抗原に対するアレルギー症状の発現を抑制する減感作療法薬

[類薬]

- ・治療用アレルギーエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト1:10、同皮下注「トリイ」ハウスダスト1:100（既存ハウスダストエキス）

[臨床上の位置づけ]

- ・本剤は既存HDMエキスと同様の位置づけと想定される。

[海外の開発状況]

- ・本剤は米国、カナダ及びメキシコで承認されている。

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	①コセンティクス皮下注150mgシリンジ、 ②コセンティクス皮下注用150mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬	
用法・用量	通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により150mgを投与することができる。	
申請年月日	平成25年12月26日	
再審査期間	8年	
承認条件	市販直後調査	
その他	-	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・乾癬は、皮膚病変として毛細血管拡張による紅斑、表皮の肥厚及び過剰な鱗屑形成（角化）、明瞭な境界（局面）等を呈する皮膚疾患で5つの病型に分類される。 ・尋常性乾癬は局面型皮疹のみを有するのに対し、関節症性乾癬は局面型皮疹に炎症性関節炎を伴う疾患である。 ・日本での乾癬患者数は43万人で、有病割合は0.3%。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、本邦においては、本剤の乾癬に対する臨床開発が行われ、今般、国際共同治験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は炎症性サイトカインであるIL-17Aと結合し、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害することにより、IL-17Aの活性を阻害する。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・インフリキシマブ（遺伝子組換え）（レミケード点滴静注用100）、アダリムマブ（遺伝子組換え）（ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL）、ウスチキヌマブ（遺伝子組換え）（ステララーラ皮下注45mgシリンジ） <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・類薬と同様に、既存治療に効果不十分な中等症又は重症乾癬患者に対する生物製剤の一つと位置づけられ、新たな治療の選択肢を提供する。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・欧州及び米国では2013年10月に承認申請され、現在審査中である。 	

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社	イロクテイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 750、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）	
効能・効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	
用法・用量	<p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に投与する。</p> <p>通常、1 回体重 1 kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、1 日目に体重 1 kg 当たり 25 国際単位、4 日目に体重 1 kg 当たり 50 国際単位の週 2 回投与から開始する。以降は患者の状態に応じて、投与量は 1 回体重 1 kg 当たり 25～65 国際単位の範囲で、投与間隔は 3～5 日間の範囲で適宜調節する。また、体重 1 kg 当たり 65 国際単位を週 1 回投与することもできる。</p>	
申請年月日	平成 26 年 1 月 24 日	
再審査期間	8 年	
承認条件	市販直後調査	
その他	—	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固第 VIII 因子（以下、「FVIII」）欠乏症は、先天的又は後天的に FVIII の量的低下又は質的異常により引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。 ・平成 25 年度血液凝固異常症全国調査において、血友病 A（先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症）の患者数は 4761 名、後天性血友病 A の患者数は 141 名と報告されている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、遺伝子組換え B ドメイン除去型 FVIII 製剤と人免疫グロブリン G（以下、「IgG」）の Fc 領域の融合たん白質である。 ・海外において 2009 年 12 月から第 I / II 相試験が実施され、2010 年 11 月から本邦を含む 19 か国が参加する国際共同第 III 相試験が実施された。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血友病 A 患者の FVIII を補充し、機能不全に陥っていた血液凝固カスケードを進行させ、止血を行う。 ・IgG の Fc 領域と結合させることにより、FVIII の消失半減期の延長を企図している。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子組換え FVIII 製剤：コージネイト®FS バイオセット注（バイエル薬品株式会社）、アドベイト注射用（バクスター株式会社）、ノボエイト®静注用（ノボ ノルデイスク ファーマ株式会社） ・人血漿由来 FVIII 製剤：クロスエイト M®静注用、クロスエイト MC 静注用、コンコ 	

	<p>エイト®-HT（以上、一般社団法人日本血液製剤機構）、コンファクト®F 注射用（一般財団法人化学及血清療法研究所）</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤と同様に、IgG の Fc 領域結合による消失半減期延長を企図した製剤として、オルプロリクス静注用（エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）、バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社）がある。 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none">・類薬と同様の位置付けで、選択肢を増やすもの。既存の FVIII 製剤よりも消失半減期を延長させた、長時間作用型を目指した FVIII 製剤としては、初めての製剤。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none">・2014年8月現在、米国において承認されている。オーストラリア、カナダ及び南アフリカでは承認申請中である。
--	---

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ガルデルマ株式会社	ロゼックスゲル0.75%	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	メトロニダゾール	
効能・効果	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	
用法・用量	症状及び病巣の広さに応じて適量を使用する。潰瘍面を清拭後、1日1～2回ガーゼにのぼして貼付するか、又は患部に直接塗布しその上をガーゼで保護する。	
申請年月日	平成26年2月28日	
再審査期間	6年	
承認条件	市販直後調査	
その他	-	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん性皮膚潰瘍は、進行がんの皮膚潰瘍部から発生する特有の不快な臭気（がん性悪臭）を伴うことが知られている。 ・主に潰瘍部位に感染した嫌気性菌が産生する物質が特有の不快な臭気の原因と考えられている。 ・本邦の患者数は年間で約2000例 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん性悪臭の軽減と嫌気性菌の消失には関連があることが報告されており、国内外の診療ガイドライン及び成書において、がん性悪臭に対する対症療法として、メトロニダゾール（以下、「本薬」）の外用剤による処置が推奨されている。 ・本邦では、本薬はがん性悪臭の軽減の効能・効果を有する医薬品は承認されていないことから、本薬の経口剤（フラジール内服錠250mg、アスゾール錠250mg）を用いて調製された外用剤が、院内製剤としてがん性悪臭に対して使用されている。 ・以上を踏まえ、厚生労働省の「第6回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2012年11月）において、本薬の外用剤はがん性悪臭に対して、「医療上の必要性が高い」と評価され、ガルデルマ株式会社に対して開発要請がなされた。その後、がん性皮膚潰瘍に伴う悪臭を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施され、今般、本剤の製造販売承認申請が行われた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は菌体又は原虫内の酸化還元系の反応によってニトロソ化合物に還元され、嫌気性菌に対する殺菌作用及び抗原虫作用を示す。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦において同様の効能・効果を有する薬剤はない。 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外のガイドラインには、本薬の外用剤が標準的治療薬として位置付けられていることから、本剤は本邦においても標準的治療薬になり得る。 <p>[海外の開発状況]</p>	

	<ul style="list-style-type: none">・平成 26 年 9 月現在、海外 64 カ国で承認されており、申請効能・効果に対しては、このうちの 1 カ国（英国）で承認されている。
--	--

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
協和発酵キリン株式会社	ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ、同注射液 10 μ g プラシリンジ、同注射液 15 μ g プラシリンジ、同注射液 20 μ g プラシリンジ、同注射液 30 μ g プラシリンジ、同注射液 40 μ g プラシリンジ、同注射液 60 μ g プラシリンジ、同注射液 120 μ g プラシリンジ、同注射液 180 μ g プラシリンジ	一部変更 部会：審議／分科会：報告
一般名	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	
効能・効果	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血	（下線部追加）
用法・用量	【骨髄異形成症候群に伴う貧血】 通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回 240 μ g を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。 （追加部分のみ記載）	
申請年月日	平成 26 年 3 月 31 日	
再審査期間	10 年	
承認条件	市販直後調査	
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・適応外薬検討会議における検討を経て開発要請	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄異形成症候群は、骨髄中の多能性造血幹細胞に異常が起きる疾患で、異常細胞が正常細胞以上の速度で増殖する結果、正常な造血が妨げられ、貧血等の症状を示す。 ・低又は中リスクの骨髄異形成症候群に伴う貧血には赤血球輸血が行われるが、輸血依存状態に陥りやすく、長期にわたる輸血の実施はウイルス感染や鉄過剰症等を引き起こす危険性がある。 ・骨髄異形成症候群患者数は 11,000 人とされており、そのうち、本薬の投与が推奨されている患者群の割合は、63.5%と報告されていることから、本薬の投与対象患者の総数は約 7,000 人と推定される。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は、ヒトエリスロポエチンの遺伝子組換え製剤である。 ・本邦及び韓国で骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験が実施され、今般、当該試験の成績を主な根拠として、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。 ・本剤は医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、2012 年 4 月に厚生労働省から申請者に対して開発要請がなされている。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、体内での持続性を高めるようにヒトエリスロポエチンの遺伝子組換えを行った製剤であり、ヒトエリスロポエチン受容体を介して赤芽球系前駆細胞の分化及 	

び増殖を刺激することにより、赤血球数の増加を誘導する。

[類薬]

- ・本邦で「骨髄異形成症候群に伴う貧血」に関する効能・効果で承認された医薬品はない。

[臨床上の位置づけ]

- ・本邦で同様の効能・効果で承認された医薬品はなく、骨髄異形成症候群に伴う貧血の標準的治療法となりうる。

[海外の開発状況]

- ・2014年7月時点において、骨髄異形成症候群に伴う貧血に関する効能・効果について、本薬が承認されている国はトルコ共和国のみである。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
中外製薬株式会社	ゼルボラフ錠 240mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	ベムラフェニブ	
効能・効果	BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫	
用法・用量	通常、成人にはベムラフェニブとして1回 960mg を1日2回経口投与する。	
申請年月日	平成26年4月9日	
再審査期間	10年	
承認条件	全例調査、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫は皮膚等に存在する色素細胞（メラノサイト）の癌化によって生じる悪性腫瘍であり、皮膚癌に占める割合は5%未満であるが、死亡者数は皮膚癌全体の約75%を占める、極めて予後不良な疾患である。 ・悪性黒色腫の約50%には、酵素（セリン/スレオニンキナーゼ）をコードする BRAF 遺伝子に特徴的な変異（BRAF^{V600} 遺伝子変異）が認められており、この変異が細胞の異常増殖等を引き起こすと考えられている。 ・BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する根治切除不能（Stage III 又は IV）な悪性黒色腫患者のうち既治療の患者は200例程度、新規の患者は100例/年程度。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BRAF^{V600} 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として国内第 I / II 相試験及び海外第 III 相試験が実施され、今般、当該試験成績を根拠として承認申請がなされた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、BRAF^{V600} 遺伝子変異により生じる異常なセリン/スレオニンキナーゼを阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦で「悪性黒色腫」に関する効能・効果を有する医薬品として、シクロホスファミド（エンドキサン[®]）、ダカルバジン、インターフェロン ベータ（フエロン[®]）、ニボルマブ（遺伝子組換え）（オプジーボ[®]）が承認されている。 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療選択肢の一つと位置付けられる。 <p>[海外の開発状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性黒色腫に関する効能・効果について、米国では2011年8月に、EUでは2012年2月に承認されており、2014年9月現在、86の国又は地域で承認されている。 	

[その他]

<コンパニオン診断薬について>

・本申請に併せて BRAF^{V600} 遺伝子変異を検査するコンパニオン診断薬が申請中である。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い												
一般社団法人 日本血液製剤機構	献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL	一部変更 部会：報告/分科会：文書報告												
一般名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン													
効能・効果	血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）													
用法・用量	人免疫グロブリンGとして初回は 300mg (6mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、原則として 4 週間とする。 (※追加予定の用法・用量のみ記載)													
申請年月日	平成 9 年 12 月 25 日													
再審査期間	なし													
承認条件	なし													
その他	-													
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・人免疫グロブリン (IgG) のサブクラスのひとつである IgG2 の産生能の発達遅延による血清 IgG2 濃度低下に伴い、肺炎球菌やインフルエンザ菌等の細菌に感染しやすくなり、急性中耳炎や急性気管支炎、肺炎を発症しやすくなる。 ・申請者の文献検索に基づく試算では、IgG2 を欠乏する患者数は 3 年間で約 100 例、実際に本剤の適応となる患者数は、3 年間で 10~40 例とされている。 <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、昭和 55 年に承認を取得した静注用人免疫グロブリン製剤。効能追加の経緯は以下のとおり。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">承認年</th> <th>取得効能</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>昭和 55 年</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症 ・重症感染症における抗生物質との併用 ・特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） </td> </tr> <tr> <td>平成 8 年</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） </td> </tr> <tr> <td>平成 12 年</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） </td> </tr> <tr> <td>平成 23 年</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） </td> </tr> <tr> <td>平成 25 年</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） </td> </tr> </tbody> </table>		承認年	取得効能	昭和 55 年	<ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症 ・重症感染症における抗生物質との併用 ・特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 	平成 8 年	<ul style="list-style-type: none"> ・川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 	平成 12 年	<ul style="list-style-type: none"> ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 	平成 23 年	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 	平成 25 年	<ul style="list-style-type: none"> ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
承認年	取得効能													
昭和 55 年	<ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症 ・重症感染症における抗生物質との併用 ・特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 													
平成 8 年	<ul style="list-style-type: none"> ・川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 													
平成 12 年	<ul style="list-style-type: none"> ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 													
平成 23 年	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 													
平成 25 年	<ul style="list-style-type: none"> ・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 													

[作用機序・特徴]

- ・血清中濃度が低下している IgG2 を補充することにより、急性中耳炎等の感染症の発症を抑制する。

[類薬]

- ・申請効能に関する承認を取得している製剤はない。
- ・本剤と同じ静注用人免疫グロブリン製剤としては以下が承認されている。ただし、申請効能に関する開発はいずれの類薬でも行われていない。
 - 献血ベニロンー I 静注用 (乾燥スルホ化人免疫グロブリン、一般財団法人化学及血清療法研究所)
 - 献血グロベニン静注用 (乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、日本製薬株式会社)
 - 日赤ポリグロビン N 5 % 静注 (pH4 処理酸性人免疫グロブリン、一般社団法人日本血液製剤機構)
 - サングロポール点滴静注用 (乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン、CSL ベーリング株式会社)
 - ガンマガード静注用 (イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン、バクスター株式会社)

[臨床上の位置づけ]

- ・ IgG2 低下により細菌感染症に反復罹患する患者を対象とし、更なる感染を抑制するための薬剤として位置づけられる。

[海外の開発状況]

- ・海外での開発は実施されていない。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
佐藤製薬株式会社	パッチテストパネル (S)	新規承認 部会：報告/分科会：—
一般名	(各種アレルゲン 21 種が配置：欄外に記載)	
効能・効果	アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認	
用法・用量	<p>パッチテストパネルを皮膚面に貼付する。貼付 2 日後にパッチテストパネルを剥がし、剥がしてから 30 分から 1 時間後及び 1 日又は 2 日後に反応を以下の基準により判定する。なお、必要に応じて剥がしてから 3～5 日後にも同様に判定する。</p> <p style="margin-left: 2em;">—：反応なし +?：紅斑のみ +：紅斑+湿潤、丘疹 ++：紅斑+湿潤+丘疹+小水疱 +++：大水疱 IR：刺激反応</p>	
申請年月日	平成 26 年 3 月 20 日	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	—	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は化学物質による接触皮膚炎に対し、原因アレルゲンの確認を行うためのパッチテスト。2 枚のシートに計 21 種のアレルゲンが配置されている。 ・接触皮膚炎は、アレルゲン物質が皮膚に付着することによりアレルギー反応を惹起し、皮膚の紅斑、腫れ、水ぶくれ等を生じさせる皮膚疾患の総称。漆アレルギーなどが有名。(なお、患者数について統計的なデータは見当たらない。) <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、T.R.U.E. Test (海外のアレルギーパッチテスト製剤) をもとに、日本人における典型的なアレルゲンの構成にローカライズしたもの。 ・日本皮膚学会のガイドラインに掲げる 25 種のアレルゲンのうち、21 種をカバーする (残り 4 種は製剤化上の課題などからパッチ化できなかった)。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレルゲンが配置されたパッチを背中などに貼付し、2 日後のアレルギー反応の様子を観察することで、アレルゲンの特定を行う。 <p>[類薬]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アレルギーパッチテストとしては、同社のパッチテストテープ (アレルゲンごとに 6 種存在) と、鳥居薬品 (株) のパッチテスト試薬 (アレルゲン計 40 種を配置) があるが、それぞれ対象とするアレルゲンが異なる。 <p>[臨床上の位置づけ]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦における標準アレルゲンを概ね網羅しており、原因アレルゲンの初期スクリーニングとして有用。 	

[海外の開発状況]

- ・本剤と同一の製剤は海外では販売されていないが、配置されたアレルゲンの異なる T.R.U.E. Test は、2013年12月現在、欧米を含む31カ国で承認。

[その他]

- ・パッチテスト（疾病の診断のために皮膚に貼付して使用される医薬品）については、安全性上のリスクが少ないこと等から、承認に際して薬食審の意見を聴く医薬品に該当せず、再審査期間も付与されない（平成3年局長通知等）。

(パッチテストの構成)

	No.	試験片の名称	主な用途	原薬の成分
パネル 1	1	硫酸ニッケル	メッキ、合金、塗料等	硫酸ニッケル
	2	ラノリンアルコール	化粧品等 (樹脂)	ラノリンアルコール
	3	フラジオマイシン硫酸塩	外用の抗生物質	フラジオマイシン硫酸塩
	4	重クロム酸カリウム	メッキ、皮革のなめし剤	重クロム酸カリウム
	5	カインミックス	局所麻酔剤	アミノ安息香酸エチル
				ジブカイン塩酸塩
				テトラカイン塩酸塩
	6	香料ミックス	香料、食品添加物	α -アミルシンナムアルデヒド
				イソオイゲノール
				ケイ皮アルデヒド
				オイゲノール
				ケイ皮アルコール
ヒドロキシシトロネラル				
ゲラニオール				
オークモス				
7	ロジン (精製松脂)	塗料、滑り止め等	ロジン (精製松脂)	
8	パラベンミックス	防腐剤	パラオキシ安息香酸メチル	
			パラオキシ安息香酸エチル	
			パラオキシ安息香酸プロピル	
			パラオキシ安息香酸ブチル	
			パラオキシ安息香酸ベンジル	
9	陰性対照	-	-	
10	ペルーバルサム	化粧品等 (樹脂)	ペルーバルサム	
11	金チオ硫酸ナトリウム	装身具、歯科金属等	金チオ硫酸ナトリウム	
12	塩化コバルト	セメント、合金等	塩化コバルト	
パネル 2	13	<i>p-tert</i> -ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂	接着剤等 (樹脂)	<i>p-tert</i> -ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂
	14	エポキシ樹脂	接着剤、塗料等 (樹脂)	エポキシ樹脂
	15	カルバミックス	ゴム硬化剤	ジフェニルグアニジン
				ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛
				ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛
	16	黒色ゴムミックス	ゴム老化防止剤	<i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン
				<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン
				<i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン
	17	イソチアゾリノンミックス	防腐剤	5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン及び2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン
	18	陰性対照	-	-
	19	メルカプトベンゾチアゾール	ゴム硬化剤	メルカプトベンゾチアゾール
	20	パラフェニレンジアミン	毛染め剤等	パラフェニレンジアミン
21	ホルムアルデヒド	防腐剤	<i>N</i> -ヒドロキシメチルスクシンイミド	
22	メルカプトミックス	ゴム硬化剤	モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール	
			<i>N</i> -シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド	
			ジベンゾチアジルスルフィド	
23	チメロサール	保存剤、防腐剤等	チメロサール	
24	チウラムミックス	ゴム硬化剤	テトラメチルチウラムモノスルフィド	
			テトラメチルチウラムジスルフィド	
			ジスルフィラム	
			ジペンタメチレンチウラムジスルフィド	

(※) メルカプトベンゾチアゾールのみ、単味 (No. 19) と混合物 (No. 22) で2カ所に配置している。このため、アレルゲン21種に対し、22ヶ所ある。また、陰性対照 (No. 9とNo. 18) はアレルゲン成分を含んでおらず、アレルギー反応が生じない (陰性) 比較対照として用いる。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
大鵬薬品工業株式会社	アブラキサン点滴静注用 100mg	一部変更 部会：報告/分科会：－
一般名	パクリタキセル	
効能・効果	乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、 <u>治癒切除不能な膵癌</u> (下線部追加)	
用法・用量	<p>乳癌、胃癌にはA法を使用し、非小細胞肺癌にはB法を、<u>膵癌にはC法を使用する。</u></p> <p>A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 260mg/m² (体表面積) を30分かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 100mg/m² (体表面積) を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、これを1コースとして、投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>C法：ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 125mg/m² (体表面積) を30分かけて点滴静注し、少なくとも6日間休薬する。週1回投与を3週間連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。</u> なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p style="text-align: right;">(取消線部削除、下線部追加)</p>	
申請年月日	平成26年4月22日	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他	優先審査	
概要	<p>[対象疾患]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・膵癌は膵臓から発生する悪性腫瘍であり、早期では特徴的な症状がなく発見が困難であり、予後は極めて悪いとされる。 ・2008年に膵癌と新たに診断された患者数は男性15912人、女性13672人である。また、2012年の膵癌による死亡は約30,000人である <p>[開発の経緯]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、人血清アルブミン懸濁型のパクリタキセル製剤であり、2010年7月に「乳癌」、2013年2月に「非小細胞肺癌」及び「胃癌」を効能・効果としてそれぞれ承認されている。 ・膵癌患者を対象として本剤とゲムシタピン塩酸塩の併用投与の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験が実施され、今般、これらの試験成績を根拠として「膵癌」に関する効能・効果及び用法・用量を追加する本剤の承認事項一部変更承認申請がなされた。 <p>[作用機序・特徴]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、細胞分裂に関与する微小管の安定化及び過剰形成を引き起こし、紡錘体の 	

機能を障害することにより細胞分裂を阻害して腫瘍細胞の増殖を抑制する。

[類薬]

- ・「膀胱癌」の効能・効果を有する医薬品として、イリノテカン（カンプト®他）、ゲムシタビン（ジェムザール®）、レボホリナート（アイソボリン®他）、シクロホスファミド（エンドキサン®）等が承認されている。
- ・他のパクリタキセル製剤（タキソール®等）は膀胱癌に関する効能・効果は有していない。

[臨床上の位置づけ]

- ・本剤とゲムシタビン塩酸塩との併用投与は、治癒切除不能な膀胱癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる。

[海外の開発状況]

- ・膀胱癌に関する適応について、米国では2013年4月に、EUでは2013年12月に承認されており、2014年8月時点で39の国又は地域で承認されている。

申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
①②協和発酵キリン株式会社 ③日本化薬株式会社 ④日本新薬株式会社 ⑤田辺三菱製薬株式会社	①ポテリジオ点滴静注 20mg ②アドリアシン注用 10、同注用 50 ③ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」、同注射用 50mg 「NK」 ④キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg、同注 200mg ⑤注射用サイメリン 50mg、同 100mg	一部変更 部会：報告/分科会：－
一般名	①モガムリズマブ（遺伝子組換え） ②③ドキシソルビシン塩酸塩 ④シタラビン ⑤ラニムスチン	
効能・効果	①初発未治療の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫の効能追加（再発又は難治例に 関しては既承認） ②③上記と併用される mLSG15 レジメンに関する効能追加 ④⑤変更なし 詳細については別紙参照	
用法・用量	①他剤併用時の用法・用量の追加及び未治療例に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する 旨の記載 ②③④⑤上記と併用される mLSG15 レジメンに関する用法・用量の追加 詳細については別紙参照	
申請年月日	平成 26 年 6 月 30 日	
再審査期間	①残余（平成 34 年 3 月 29 日まで） ②③④⑤なし	
承認条件	なし	
その他	①②③④⑤迅速審査、①希少疾病用医薬品、②③④公知申請	
概要	[対象疾患] ・成人 T 細胞白血病リンパ腫は、免疫細胞の一種である T 細胞の異常により生じる悪 性腫瘍であり、5 年生存率が約 14%と予後不良の疾患である。 ・本邦における成人 T 細胞白血病リンパ腫の患者数は約 2,000 人、また、新規患者の うち 8~9 割が積極的な薬物療法が必要とされることから、対象患者数は多くとも 1,800 人程度と推定される。 [開発の経緯] ・ドキシソルビシン塩酸塩、シタラビン、ラニムスチンを含む抗癌剤の併用療法である mLSG15 レジメンは、国内第Ⅲ相臨床試験において奏効率及び全生存割合で優れた成 績が得られたことから、国内ガイドラインにおいて成人 T 細胞白血病リンパ腫の第 一選択治療とされている。 ・モガムリズマブ（遺伝子組換え）と mLSG15 レジメンの併用投与に関して、初発未治 療のケモカイン受容体 4（CCR4）陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とし	

た国内第 I / II 相試験が実施され、当該試験成績を主な根拠としてモガムリズマブ（遺伝子組換え）の「初発未治療の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

- ・ドキシソルビシン塩酸塩、シタラビン、ラニムスチンにおいては、mLSG15 レジメンでの使用方法は既承認の効能・効果及び用法・用量の範囲外であったため、モガムリズマブ（遺伝子組換え）の申請と併せて mLSG15 レジメンに係る効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が各製販業者よりなされた。
- ・ドキシソルビシン塩酸塩及びシタラビンについては、海外の承認状況、国内外の教科書及びガイドラインの記載内容等から医学薬学上公知と判断された。

[作用機序・特徴]

- ・モガムリズマブ（遺伝子組換え）は、成人 T 細胞白血病リンパ腫に多く発現している CCR4 に結合し、細胞の傷害を引き起こす抗体製剤である。
- ・ドキシソルビシン塩酸塩は、細胞分裂に関与する DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ及びトポイソメラーゼ II を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。
- ・シタラビンは、DNA ポリメラーゼの阻害により DNA 合成を阻害し、また、DNA に取り込まれることにより細胞分裂を阻害する。
- ・ラニムスチンは、DNA 及び RNA をアルキル化し、DNA 合成や RNA プロセッシングを阻害して腫瘍細胞の増殖を抑制する。

[類薬]

- ・モガムリズマブ（遺伝子組換え）：ペントスタチン（コホリン[®]）、ソブゾキサソ（ペラゾリン[®]）（成人 T 細胞白血病リンパ腫に関する効能・効果を有する薬剤）
- ・ドキシソルビシン：エピルビシン塩酸塩（ファルモルビシン[®]）、ピラルビシン塩酸塩（テラルビシン[®]他）、ミトキサントロン塩酸塩（ノバントロン[®]）、アクラルビシン塩酸塩（アクラシノン[®]）（悪性リンパ腫に関する効能・効果を有するアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤）
- ・シタラビン：メトトレキサート（メソトレキサート[®]）（白血病の髄膜浸潤に対して髄腔内投与される薬剤）
- ・ラニムスチン：ニムスチン（サイメリン[®]他）（悪性リンパ腫に関する効能・効果を有するニトロソウレア系抗悪性腫瘍剤）

[臨床上の位置づけ]

- ・モガムリズマブ（遺伝子組み換え）と mLSG15 レジメンの併用投与は、成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する治療選択肢の一つと位置付けられる。

[海外の開発状況]

- ・モガムリズマブ（遺伝子組み換え）：海外において承認されている国又は地域はない。
- ・ドキシソルビシン：悪性リンパ腫に関する効能・効果について 4 カ国で承認されている。
- ・シタラビン：急性白血病等に関する効能・効果について 67 の国又は地域で承認されており、このうち 32 の国又は地域で白血病における髄膜浸潤に対する髄腔内投与が承認されている。
- ・ラニムスチン：海外において承認されている国又は地域はない。

申請品目

- ①
- [販売名] ポテリジオ点滴静注 20mg
 [一般名] モガムリズマブ (遺伝子組換え)
 [申請者名] 協和発酵キリン株式会社
 [申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日
 [剤形・含量] 1 バイアル (5mL) 中にモガムリズマブ (遺伝子組換え) 20mg を含有する注射剤
 [申請時効能・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
 (取消線部削除)
- [申請時用法・用量] CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
 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。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。
なお、未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。
- 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。
 (下線部追加)
- ②
- [販売名] アドリアシン注用 10、同注用 50
 [一般名] ドキソルビシン塩酸塩
 [申請者名] 協和発酵キリン株式会社
 [申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日
 [剤形・含量] 1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10mg (力価) 又は 50mg (力価) を含有する用時溶解注射剤
- ③
- [販売名] ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」、同注射用 50mg 「NK」
 [一般名] ドキソルビシン塩酸塩
 [申請者名] 日本化薬株式会社
 [申請年月日] 平成 26 年 9 月 30 日
 [剤形・含量] 1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 10mg (力価) 又は 50mg (力価) を含有する用時溶解注射剤
- [申請時効能・効果] (取消線部削除)
 ドキソルビシン塩酸塩通常療法
 下記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解
 悪性リンパ腫 (細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌 (胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫
 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
 乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)、子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法)、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)
- M-VAC 療法
 尿路上皮癌
 [申請時用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)
 ドキソルビシン塩酸塩通常療法

悪性リンパ腫（網膜肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合

- 1) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg (0.2mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 2) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg (0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 3) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg～30mg (0.4～0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 4) 総投与量はドキシソルビシン塩酸塩として500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

悪性リンパ腫の場合

- 5) 上記1)～3) に従う。
- 6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。
 - (1) 通常、ドキシソルビシン塩酸塩として25～50mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後13～20日間休薬し、投与を繰り返す。
 - (2) 通常、ドキシソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) /m² (体表面積)、8日目は30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。
この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 57) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。
この方法を1クールとし、4クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 68) シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 79) イホスファミドとの併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20～30mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3～4週毎繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。
本剤単剤では3)、4) に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 81) シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 911) ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキシソルビシン塩酸塩として9mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 1012) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。
- (1) 1日20~40mg (力価) /m² (体表面積) を24時間持続点滴1コース20~80mg (力価) /m² (体表面積) を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) /m² (体表面積) とする。
 - (2) 1日1回20~40mg (力価) /m² (体表面積) を静注または点滴静注1コース20~80mg (力価) /m² (体表面積) を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) /m² (体表面積) とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

膀胱腫瘍の場合

- 1113) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) /mLになるように溶解し、1日1回連日または週2~3回膀胱腔内に注入する。また、年齢・症状に応じて適宜増減する。
- (ドキシソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法)
- ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキシソルビシン塩酸塩30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) /mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1~2時間膀胱把持する。

M-VAC療法

尿路上皮癌

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキシソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキシソルビシン塩酸塩30mg (力価) /m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m²以下とする。

(悪性リンパ腫の用法・用量について、以下のように変更予定)

悪性リンパ腫の場合

5) 上記1) ~3) に従う。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回25~50mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後13~20日間休薬し、投与を繰り返す。

(2) ドキシソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) /m² (体表面積)、8日目は30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

④

[販売名] キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg、同注 200mg
 [一般名] シタラビン
 [申請者名] 日本新薬株式会社
 [申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日
 [剤形・含量] 1 管 (1mL、2mL、3mL、5mL 又は 10mL) 中にシタラビン 20mg、40mg、60mg、100mg 又は 200mg を含有する注射剤

[申請時効能・効果] (変更なし)

1. 急性白血病 (赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む)。
2. 消化器癌 (胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等)、肺癌、乳癌、女性性器癌 (子宮癌等) 等。ただし他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等) と併用する場合に限る。
3. 膀胱腫瘍

[申請時用法・用量] (下線部追加)

1. 急性白血病

(1) 寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常 1 日小児 0.6~2.3mg/kg、成人 0.8~1.6mg/kg を 250~500mL の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は 20mL の 20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常 2~3 週間連続投与を行う。

(2) 維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

(3) 髄腔内化学療法

白血病の髄膜浸潤において、通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25~40mg を 1 週間に 1~2 回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調整する。なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1 歳	2 歳	3 歳以上
15~20mg	20~30mg	25~40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

(1) 静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等) と併用するときは、シタラビンとして通常 1 回 0.2~0.8mg/kg を 1 週間に 1~2 回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

(2) 局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常 1 日 0.2~0.4mg/kg を他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等) と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3. 膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 200~400mg を、また、他の抗腫瘍剤 (マイトマイシン C 等) と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 100~300mg を 10~40mL の生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して 1 日 1 回又は週 2~3 回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

(急性白血病の用法・用量について、以下のように変更予定)

急性白血病

(3) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして1回 25~40mg を1週間に1~2回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下表を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。

なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1歳	2歳	3歳以上
15~20mg	20~30mg	25~40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

(下線部追加)

- ⑤
- [販売名] 注射用サイメリン 50mg、同 100mg
- [一般名] ラニムスチン
- [申請者名] 田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 6 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にラニムスチン 50mg 又は 100mg を含有する用時溶解注射剤
- [申請時効能・効果] 膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症
- [申請時用法・用量] 通常、下記用量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90 分で点滴静注するか、又は 10~20mL に溶解し、ゆっくり (30~60 秒) 静脈内に投与する。ラニムスチンとして 1 回投与量は 50~90mg/m² とし、次回の投与は血液所見の推移に従ってしたがって 6~8 週後に行う。悪性リンパ腫のうち成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、次回の投与は 4 週以降に行う。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。

(取消線部削除、下線部追加)

(用法・用量について、以下のように変更予定)

通常、下記用量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90 分で点滴静注するか、又は 10~20mL に溶解し、ゆっくり (30~60 秒) 静脈内に投与する。ラニムスチンとして 1 回投与量は 50~90mg/m² とし、次回の投与は血液所見の推移に従ってしたがって 6~8 週後に行う。悪性リンパ腫のうち成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用する場合は、投与間隔は 4 週間以上とすること。なお、年齢、症状患者の状態により適宜増減する。

(取消線部削除、下線部追加)

平成26年11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	注射用エラスポール100	小野薬品工業株式会社	シベレスタットナトリウム水和物	全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善	8年	平成14年4月11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

① ソル・コーテフ注射用 100mg・同静注用 250mg・同静注用 500mg

(一般名：ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム)

予定される適応：気管支喘息の効能・効果の追加、用法・用量の追加・変更

(ソル・コーテフ静注用 250mg 及び同静注用 500mg について、「気管支喘息」の効能・効果、用法・用量の追加が要望された。同注射用 100mg については既承認であり、用法・用量の変更が要望された。)

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

(新聞発表用)

1	販 売 名	献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL
2	一 般 名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
3	申 請 者 名	一般社団法人日本血液製剤機構
4	成 分・含 量	1 バイアル (50mL) 中に人免疫グロブリン G 2500mg を含有する注射剤
5	用 法・用 量	<p>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低並びに無ガンマグロブリン血症： <p>通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。</p> ・重症感染症における抗生物質との併用： <p>通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg (2～3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。</p> ・特発性血小板減少性紫斑病： <p>通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400mg (4～8mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p> ・川崎病の急性期： <p>通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg (40mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> ・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)： <p>通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。</p> ・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (多巣性運動ニューロパチーを含む) の筋力低下の改善： <p>通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> ・全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)： <p>通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。</p> ・天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)： <p>通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。</p> ・<u>血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制 (ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る)：</u> <u>人免疫グロブリン G として初回は 300mg (6mL) /kg 体重、2 回目以降は 200mg (4mL) /kg 体重を投与する。投与間隔は、通常、4 週間とする。</u> <p style="text-align: right;">(下線部：今回追加)</p>

6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 低並びに無ガンマグロブリン血症 2. 重症感染症における抗生物質との併用 3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） 4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） 5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 7. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） 8. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） 9. <u>血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）</u> <p style="text-align: right;">（下線部：今回追加）</p>
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書（案）を別紙として添付 ・本剤は、静注用の人免疫グロブリン製剤であり、今回「血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限る）」に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請したものである。 ・取扱い区分：既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品

(案)

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 4 3

血漿分画製剤（液状・静注用免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 0.5g/10mL

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 1g/20mL

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 2.5g/50mL

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 5g/100mL

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注 10g/200mL

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

Venoglobulin®IH 5% i.v. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL, 10g/200mL

特定生物由来製品
処方箋医薬品[Ⓐ]

貯法：凍結を避け10℃以下に保存

有効期間：検定合格の日から2年

（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049	22500AMX00847
薬価収載	2009年9月				2013年5月
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月	2013年7月
再評価結果	2001年8月				—
再審査結果	2003年6月				—
効能追加	2014年12月				2013年8月

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、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・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	500mg 製剤 (10mL)	1,000mg 製剤 (20mL)	2,500mg 製剤 (50mL)	5,000mg 製剤 (100mL)	10,000mg 製剤 (200mL)
有効成分 [1瓶中]	人免疫グロブリンG 500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg	10,000mg
添加物 [1瓶中]	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸 適量 適量	1,000mg 適量 適量	2,500mg 適量 適量	5,000mg 適量 適量	10,000mg 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH	3.9~4.4				
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）				
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）				

【効能・効果】

●500mg 製剤(10mL), 1,000mg 製剤(20mL),
2,500mg 製剤(50mL), 5,000mg 製剤(100mL)

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
2. 重症感染症における抗生物質との併用
3. 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
4. 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロ

パチーを含む）の筋力低下の改善

7. 全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）
8. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
9. 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り）

●10,000mg 製剤(200mL)

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

<参考>規格別の効能の有無

効能・効果	500mg 製剤 (10mL)	1,000mg 製剤 (20mL)	2,500mg 製剤 (50mL)	5,000mg 製剤 (100mL)	10,000mg 製剤 (200mL)
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症	効能あり				
2. 重症感染症における抗生物質との併用	効能あり				
3. 特発性血小板減少性紫斑病	効能あり				
4. 川崎病の急性期	効能あり				
5. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善	効能あり				
6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	効能あり				
7. 全身型重症筋無力症	効能あり				
8. 天疱瘡	効能あり				
9. IgG2値低下を伴う、反復する急性中耳炎等	効能あり				効能なし

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- (2) 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。
- (3) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。
[ステロイド剤が効果不十分の判断基準]
 - ① 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上以上のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。
 - ② 本剤投与前の12週未満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾロン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上以上のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。
- (4) 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない（本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない）。
- (5) 全身型重症筋無力症に用いる場合は、ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。また、本剤による治療を行う前に、胸腺摘除術の実施を考慮すること。（臨床試験では、プレドニゾロン換算で60mg/隔日以上若しくは1.2mg/kg/隔日以上、又は30mg/連日以上若しくは0.6mg/kg/連日以上以上のステロイド剤を4週間以上服用した治療歴があり、現在も継続してステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤を服用しているにもかかわらず十分な改善が認められない又は再燃を繰り返す患者に対し、本剤の有効性及び安全性が検討されている。【臨床成績】6.の項参照）
- (6) 天疱瘡に用いる場合は、副腎皮質ホルモン剤による適切な治療によっても十分な効果が得られない患者のみを対象とすること。同種同効製剤（乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン）の臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日（プレドニゾロン換算）以上を3～7日間使用したにもかかわらず、臨床症状の改善が認められなかった患者に対し、当該製剤の有効性及び安全性が検討されている。
- (7) 腫瘍随伴性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (8) 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、投与開始時に以下のすべての条件を満たす患者にのみ投与すること。
 - ・過去6ヵ月間に急性中耳炎として4回以上、又は、急性気管支炎若しくは肺炎として2回以上の発症を認めること。
 - ・起炎菌として肺炎球菌又はインフルエンザ菌が同定されていること。
 - ・血清IgG2値80mg/dL未満が継続していること。

【用法・用量】

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

・低並びに無ガンマグロブリン血症：

通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg(4～12mL)/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。

・重症感染症における抗生物質との併用：

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

・特発性血小板減少性紫斑病：

通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg(4～8mL)/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

・川崎病の急性期：

通常、人免疫グロブリンGとして1日に400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリンGとして2,000mg(40mL)/kg体重を1回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

・多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）：

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

・全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り）：

通常、成人には1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間点滴静注する。

・天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）：

通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

・血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り）：

人免疫グロブリンGとして初回は300mg(6mL)/kg体重、2回目以降は200mg(4mL)/kg体重を投与する。投与間隔は、通常、4週間とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

に観察し、本剤投与終了後4週間においては本剤の追加投与は行わないこと。

(7) 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制に用いる場合は、本剤の投与は6回を目安とすること。なお、投与を再開する場合には、対象患者の条件（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）への適合を再度確認し、本剤投与の要否を判断すること。

【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) IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (4) 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- (5) 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

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

- (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-I 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜による過処理及び pH3.9~4.4 の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
 - 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス 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排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
 - (2) ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
 - (3) 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、まれに溶血性貧血を起こすことがある。
 - (4) 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
 - (5) 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。

- (6) 川崎病の患者では特に1歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
- (7) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。〕
- (8) 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下及び全身型重症筋無力症において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。
- (9) 本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多単性運動ニューロパチーを含む）の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。
- (10) 本剤による天疱瘡の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非経口用生ワクチン (麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等)	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多単性運動ニューロパチー (MMN) を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIPD)、全身型重症筋無力症、天疱瘡に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上) 延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

総症例数 2,525 例（使用対象疾患：川崎病 2,355 例、多発性筋炎・皮膚筋炎 52 例、低並びに無ガンマグロブリン血症[※]15 例、重症感染症 26 例、特発性血小板減少性紫斑病 15 例、全身型重症筋無力症 23 例、血清 IgG2 値の低下を伴って、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者 39 例）中 296 例 (11.72%) 578 件の副作用が報告されている。主な症状としては、肝障害 143 件 (5.66%)、悪寒・戦慄 79 件 (3.13%)、発熱 46 件 (1.82%)、チアノーゼ 29 件 (1.15%)、振戦 26 件 (1.03%) 等であった。〔血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制の効能・効果追加承認時〕

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

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

血清 IgG2 値の低下を伴って、急性中耳炎、急性気管支

炎又は肺炎を反復する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、安全性評価対象 39 例中 11 例 (28.2%) に 38 件の副作用が認められた。主な副作用は、発熱 7 例、振戦 3 例であった。

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

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

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、蕁麻疹	顔面潮紅、局所性浮腫	痒痒感、全身発赤、汗疱
精神神経系 ^{注)}			振戦、痙攣	傾眠	意識障害、不穏、しびれ
循環器 ^{注)}			顔色不良、四肢冷感	血圧上昇、徐脈	
肝臓		肝機能検査値の異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等]			
呼吸器				咳嗽	喘息様症状、低酸素血症
消化器			悪心、嘔吐、下痢	腹痛	

血液			好中球減少	白血球減少、好酸球増多、溶血性貧血
その他		頭痛、発熱、悪寒・戦慄、体温低下	四肢痛	倦怠感、関節痛、背部痛、CK (CPK) 上昇、ぼてり、不機嫌

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

(1) 調製時:

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

(2) 投与時:

- 1) 室温程度に戻した後投与すること。
- 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。
- 3) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。〔乳幼児において、点滴静注時に血管外へ漏れ、投与部位を中心に皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれた例が報告されている。〕

【薬物動態】

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

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症²⁾

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

2. 重症感染症³⁾

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

3. 特発性血小板減少性紫斑病⁴⁾

特発性血小板減少性紫斑病患者 15 例(評価対象 14 例)について、5 万/mm³以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で 80.0%(4/5)、成人で 66.7%(6/9)、合計 71.4%(10/14)であった。

4. 川崎病^{5,6)}

多施設群間比較試験において、30 病日までの冠動脈病変を指標とした 400mg/kg 体重/日 5 日間連日投与群の有効率は、95.4%(145/152)であり、200mg/kg 体重/日 5 日間連日投与群の 87.1%(128/147)に比し、有意に優れていた(差の 95%信頼区間 4.0~10.8%)⁵⁾。

海外の静注用免疫グロブリン製剤による 400mg/kg 体重/日 4 日間連日投与群と 2g/kg 体重単回投与群との比較試験で、登録 2 週間後及び 7 週間後での冠動脈病変の相対的発生率(400mg/kg 体重/日 4 日間連日投与群/2g/kg 体重単回投与群)は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ 1.94(p=0.045)、1.84(p=0.099)、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ 2.33(p=0.067)、1.67(p=0.307)であったと報告されている⁶⁾。

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎⁷⁾

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

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

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

平均値±標準偏差

6. 全身型重症筋無力症⁸⁾

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

表 ベースラインからの最終評価時の合計 QMG スコアの変化量

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

平均値±標準偏差

7. 血清 IgG2 値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制⁹⁾

血清 IgG2 値が 80mg/dL 未満で、急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎を反復する患者 44 例(評価対象 33 例)に対して、本剤投与期間中の感染症の発症回数を指標とした有効率は 78.8%(26/33)であった。また、本剤投与期間中の急性中耳炎、急性気管支炎及び肺炎の発症頻度は本剤投与開始前と比較して有意に減少した。

【薬効薬理】

1. 抗体活性¹⁰⁾

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

2. オプソニン効果¹¹⁾

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

3. 補体共存下の殺菌効果¹¹⁾

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

4. 血小板減少抑制効果¹²⁾

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)モデルマウスにおいて、用量依存的に血小板数の減少が抑制された。

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果¹³⁾

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

6. 筋炎に対する効果¹⁴⁾

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

7. 実験的重症筋無力症に対する効果¹⁵⁾

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

8. IgG2 による細菌数の減少促進効果¹⁶⁾

肺炎球菌臨床分離株に対して、4 種類の IgG サブクラスの中では IgG2 が最も高い抗体価を示し、好中球の貪食作用を促進するとともに、マウス血液からの細菌数の減少を早めた。

【取扱い上の注意】

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

【承認条件】

1. 川崎病

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

2. 多発性筋炎・皮膚筋炎

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

3. 全身型重症筋無力症

全身型重症筋無力症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

4. 天疱瘡

天疱瘡について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定期間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。

【包装】

献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL 10mL 1瓶
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL 20mL 1瓶
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL 50mL 1瓶
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL 100mL 1瓶
献血ヴェノグロブリン IH5%静注 10g/200mL 200mL 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 兵頭行夫 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1273-1282
- 2) Liese J.G, et al. : Am J Dis Child 1992;146 (3) : 335-339
- 3) 正岡 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2000;48 (3) :199-217
- 4) 安永幸二郎 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1295-1301
- 5) 森川良行 他：Acta Paediatrica Japonica 1994;36:347-354
- 6) Newburger JW, et al. : N. Engl. J. Med.
1991;324(23):1633-1639
- 7) Nobuyuki Miyasaka, et al. : Mod. Rheumatol.
2012;22:382-393
- 8) 日本血液製剤機構：内部資料（全身型重症筋無力症患者における無作為化比較試験）
- 9) 崎山幸雄 他：日本臨床免疫学会会誌 1998;21(2):70-79
- 10) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991;25(13):3999-4004
- 11) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991;25(13):4005-4009
- 12) 禿 英樹 他：新薬と臨床 2008;57(10):1632-1640
- 13) 沖津祥子 他：炎症 1996;16(6):395-402
- 14) 日本血液製剤機構：内部資料（マウス筋炎モデル）
- 15) 日本血液製剤機構：内部資料（重症筋無力症モデル）
- 16) 中江 孝 他：日本化学療法学会雑誌 1998;46 (6) :223-229

2. 文献請求先

主要文献に記載の内部資料につきましても下記にご請求下さい。

一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室
〒105-6107 東京都港区浜松町 2-4-1
電話 0120-853-560

この製品は献血血液から製造されています。

製造販売元

一般社団法人 日本血液製剤機構

東京都港区浜松町2-4-1

販売

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

様式 3

(新聞発表用)

1	販売名	スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mL
2	一般名	なし
3	申請者名	鳥居薬品株式会社
4	成分・含量	1mL 中コナヒョウヒダニエキス 10,000 AU/mL 0.5 mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000 AU/mL 0.5 mL 含有
5	用法・用量	<p>診断</p> <p>通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品1滴を滴下し、15～30分後に膨疹径が対照の2倍以上又は5mm以上を陽性とする。</p> <p>なお、対照液はアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」を用いる。</p>
6	効能・効果	<p>診断</p> <p>アレルギー性疾患のアレルゲンの確認</p>
7	備考	

注意

- (1) 添付文書（案）を別紙で添付して下さい。

〇〇〇〇年〇〇月作成（第1版）

貯法：遮光、2～8℃保存

使用期限：直接の容器、外箱に表示（1年）

注意：使用後は汚染を防ぐため

スポイトキャップをよく締めること。

日本標準商品分類番号

87729

承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	〇〇〇〇年〇〇月
販売開始	〇〇〇〇年〇〇月
国際誕生	1991年7月

アレルギー検査薬

処方箋医薬品[※]

スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mL

(案)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

販売名	スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mL
組成	成分 1mL 中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL 0.5mL 及 びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL 0.5mL
	添加物 濃グリセリン 52.5%(v/v)、フェノール 0.42%(w/v)、 塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、pH 調整 剤
性状	無色～褐色の澄明の液であり、振り混ぜるとき わずかな浮遊物を認めることがある。
pH	6.3～8.2

【AU/mL】

アレルギー患者の皮膚試験に基づきアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）により設定されたアレルギー活性単位（Allergy Units/mL）。FDA のダニ標準品（10,000AU/mL）と相対比較して総アレルギー活性が同等の製品を 10,000AU/mL と表示。

【JAU/mL】

アレルギー患者の皮膚試験に基づき一般社団法人日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルギー活性単位（Japanese Allergy Units）であり、ダニアレルゲンエキスにおいては Der f 1[※] と Der p 1[※] の合計濃度が 22.2～66.7 μg/mL 含まれるエキスを 100,000 JAU/mL[※] と表示できる。

※ Der f 1 はコナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*）の主要アレルギーのうちの1つ、Der p 1 はヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*）の主要アレルギーのうちの1つ。

※※ 10,000AU/mL に相当

【効能又は効果】

診断

アレルギー性疾患のアレルゲンの確認

【用法及び用量】

診断

通常乱刺（ブリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品1滴を滴下し、15～30分後に膨疹径が対照の2倍以上又は5mm以上を陽性とする。

なお、対照液はアレルギースクラッチエキス対照液「トリイ」を用いる。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) ショック、アナフィラキシー等の発現を予測するため、十分な問診を行うこと。
- (2) ショック、アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。
- (3) 投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。
- (4) 正確な皮膚反応テストを行うため、皮膚反応テスト検査前日から抗ヒスタミン薬やメチルエタゾリン酸系薬等の投与を中止すること。

また、皮膚反応テストを実施する約1週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。

- (5) 反応が陰性を示したときでも、問診等から原因アレルゲンとして特に疑われる場合には、日を改めて再検査することが望ましい。
- (6) 原因アレルゲンの特定に際しては、本剤による検査結果のみではなく、問診や特異的 IgE 抗体検査の結果等も踏まえて総合的に判定すること。
- (7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意
検査のために本剤が投与されたときに、本剤による反応（アレルギー反応）が強くなる可能性がある。
また、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が通常用量では十分発現しないことがある。
- (8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が増強されることがある。

2. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象 80 例中 1 例（1.3%）に検査後四肢（手、足、下腿）の紅斑が認められた。（承認時）

- (1) 重大な副作用
ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、くしゃみ、蕁麻疹、血管浮腫、不快感、口内異常感、喘鳴、耳鳴等の異常があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用
観察を十分に行い、次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。

	1～2%未満	頻度不明 [※]
過敏症	紅斑（投与部位外）	喘息発作の誘発、眼瞼又は口唇の浮腫、発疹、そう痒等

※頻度不明：他の診断用アレルギースクラッチエキスの添付文書の記載に準じた

3. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、検査に際しては注意すること。
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
ヒスタミンは子宮筋収縮作用を有することが知られているため、妊娠中はヒスタミン遊離が考えられる広範な皮膚反応テストは避けること。
5. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼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
投与部位のアレルギー症状が数日持続する場合がある。

【臨床成績】

5歳以上63歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患者又は喘息患者80例を対象に、既存のアレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ[®]を対照とした無作為化二重盲検比較試験による皮膚反応テスト（プリック法）判定結果の一致率は以下のとおりであった。

注）ダニ種：コナヒョウヒダニ

濃度：50%グリセリン食塩溶液で抽出した原料重量に対し100倍液
(1:100)

アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ判定結果との一致率

(1)陽性一致率：98.6% (73例/74例)

(2)陰性一致率：66.7% (4例/6例)

(3)診断一致率：96.3% (77例/80例)

		本剤		合計
		陽性	陰性	
アレルゲンスクラッチエキス 「トリイ」ダニ	陽性	73例	1例	74例
	陰性	2例	4例	6例
合計		75例	5例	80例

判定基準：20分後の膨疹径（長径）が対照の2倍以上または5mm以上を陽性とする。

【薬効薬理】

本剤は投与皮膚局所においてヒスタミン等のケミカルメディエータを遊離させ、膨疹及び紅斑を惹起させると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分：コナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニから抽出したエキス

性状：無色～褐色の澄明の液

【包装】

1mL 1本（点滴用スポイト付瓶）

【主要文献】

1)鳥居薬品社内資料：臨床成績

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

製造
販売元



鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

(新聞発表用)

1	販売名	パッチテストパネル (S)
2	一般名	別添 1 参照
3	申請者名	佐藤製薬株式会社
4	成分・含量	別添 1 参照
5	用法・用量	<p>本剤を皮膚面に貼付する。貼付 2 日後に本剤を剥がし、剥がしてから 30 分から 1 時間後及び 1 日又は 2 日後に反応を以下の基準により判定する。なお、必要に応じて剥がしてから 3～5 日後にも同様に判定する。</p> <p>— : 反応なし +? : 紅斑のみ + : 紅斑+浸潤、丘疹 ++ : 紅斑+浸潤+丘疹+小水疱 +++ : 大水疱 IR : 刺激反応</p>
6	効能・効果	アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認
7	備考	添付文書(案)を別紙 1 として添付する。

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

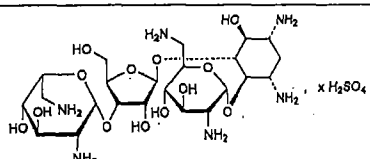
No.1 硫酸ニッケル試験片

有効成分	硫酸ニッケル 含量（試験片・1枚中）160 μg
構造式	分子式：NiSO ₄ ・6H ₂ O 分子量：262.85

No.2 ラノリンアルコール試験片

有効成分	ラノリンアルコール 含量（試験片・1枚中）810 μg
構造式	-

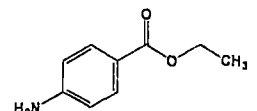
No.3 フラジオマイシン硫酸塩試験片

有効成分	フラジオマイシン硫酸塩 含量（試験片・1枚中）490 μg
構造式	 分子式：C ₂₃ H ₄₆ N ₆ O ₁₃ ・x H ₂ SO ₄

No.4 重クロム酸カリウム試験片

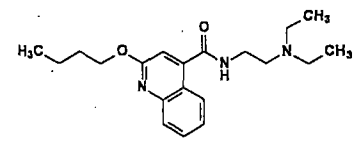
有効成分	重クロム酸カリウム 含量（試験片・1枚中）44 μg
構造式	分子式：K ₂ Cr ₂ O ₇ 分子量：294.18

No.5 カインミックス試験片(1)

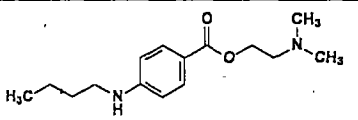
有効成分	アミノ安息香酸エチル 含量（試験片・1枚中）364 μg
構造式	 分子式：C ₉ H ₁₁ NO ₂ 分子量：165.19

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

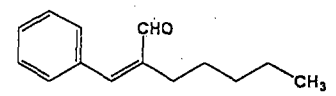
No.5 カインミックス試験片(2)

有効成分	ジブカイン塩酸塩 含量（試験片・1枚中）73 μg
構造式	 ・HCl 分子式：C ₂₀ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ 分子量：379.92

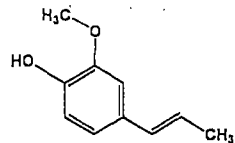
No.5 カインミックス試験片(3)

有効成分	テトラカイン塩酸塩 含量（試験片・1枚中）73 μg
構造式	 ・HCl 分子式：C ₁₅ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ 分子量：300.82

No.6 香料ミックス試験片(1)

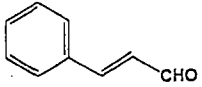
有効成分	α-アミルシンナムアルデヒド 含量（試験片・1枚中）18 μg
構造式	 分子式：C ₁₄ H ₁₈ O 分子量：202.29

No.6 香料ミックス試験片(2)

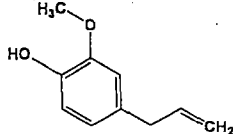
有効成分	イソオイゲノール 含量（試験片・1枚中）18 μg
構造式	 分子式：C ₁₀ H ₁₂ O ₂ 分子量：164.20

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

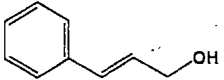
No.6 香料ミックス試験片(3)

有効成分	ケイ皮アルデヒド 含量（試験片・1枚中）39 µg	
構造式		分子式：C ₉ H ₈ O 分子量：132.16

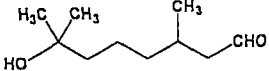
No.6 香料ミックス試験片(4)

有効成分	オイゲノール 含量（試験片・1枚中）39 µg	
構造式		分子式：C ₁₀ H ₁₂ O ₂ 分子量：164.20

No.6 香料ミックス試験片(5)

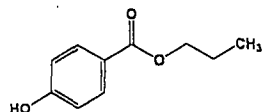
有効成分	ケイ皮アルコール 含量（試験片・1枚中）63 µg	
構造式		分子式：C ₉ H ₁₀ O 分子量：134.18

No.6 香料ミックス試験片(6)

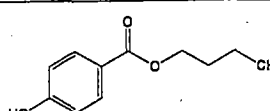
有効成分	ヒドロキシシトロネール 含量（試験片・1枚中）63 µg	
構造式		分子式：C ₁₀ H ₂₀ O ₂ 分子量：172.26

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

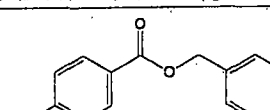
No.8 パラベンミックス試験片(3)

有効成分	パラオキシ安息香酸プロピル 含量（試験片・1枚中）160 µg
構造式	 分子式：C ₁₀ H ₁₂ O ₃ 分子量：180.20

No.8 パラベンミックス試験片(4)

有効成分	パラオキシ安息香酸ブチル 含量（試験片・1枚中）160 µg
構造式	 分子式：C ₁₁ H ₁₄ O ₃ 分子量：194.23

No.8 パラベンミックス試験片(5)

有効成分	パラオキシ安息香酸ベンジル 含量（試験片・1枚中）160 µg
構造式	 分子式：C ₁₄ H ₁₂ O ₃ 分子量：228.24

No.10 ベルーバルサム試験片

有効成分	ベルーバルサム 含量（試験片・1枚中）650 µg
構造式	-

No.11 金チオ硫酸ナトリウム試験片

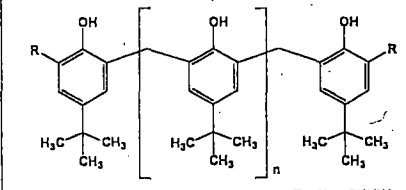
有効成分	金チオ硫酸ナトリウム 含量（試験片・1枚中）61 µg
構造式	分子式：AuNa ₃ O ₆ S ₄ ·2H ₂ O 分子量：526.22

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

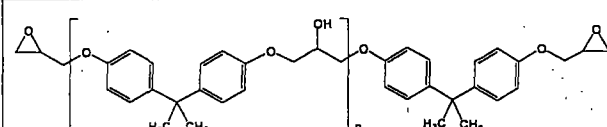
No.12 塩化コバルト試験片

有効成分	塩化コバルト 含量（試験片・1枚中）16 µg
構造式	分子式：CoCl ₂ ·6H ₂ O 分子量：237.93

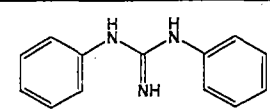
No.13 p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂試験片

有効成分	p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂 含量（試験片・1枚中）36 µg
構造式	 分子量：約 2200 R = H or CH ₂ OH

No.14 エポキシ樹脂試験片

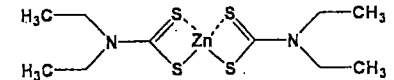
有効成分	エポキシ樹脂 含量（試験片・1枚中）41 µg
構造式	 n = 0 - 2

No.15 カルバミックス試験片(1)

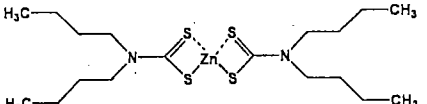
有効成分	ジフェニルグアニジン 含量（試験片・1枚中）68 µg
構造式	 分子式：C ₁₃ H ₁₃ N ₃ 分子量：211.26

別添1: パッチテストパネル (S) に使用される原薬の情報

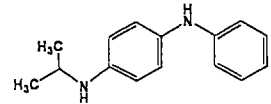
No.15 カルバミックス試験片(2)

有効成分	ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛 含量 (試験片・1枚中) 68 µg
構造式	 分子式: $C_{10}H_{20}N_2S_4Zn$ 分子量: 361.92

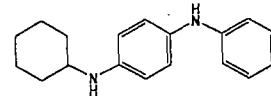
No.15 カルバミックス試験片(3)

有効成分	ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛 含量 (試験片・1枚中) 68 µg
構造式	 分子式: $C_{18}H_{36}N_2S_4Zn$ 分子量: 474.13

No.16 黒色ゴムミックス試験片(1)

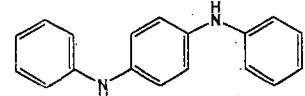
有効成分	<i>N</i> -イソプロピル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン 含量 (試験片・1枚中) 10 µg
構造式	 分子式: $C_{15}H_{18}N_2$ 分子量: 226.32

No.16 黒色ゴムミックス試験片(2)

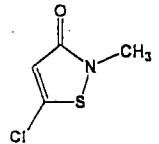
有効成分	<i>N</i> -シクロヘキシル- <i>N'</i> -フェニルパラフェニレンジアミン 含量 (試験片・1枚中) 25 µg
構造式	 分子式: $C_{18}H_{22}N_2$ 分子量: 266.38

別添1: パッチテストパネル (S) に使用される原薬の情報

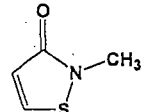
No.16 黒色ゴムミックス試験片(3)

有効成分	<i>N,N'</i> -ジフェニルパラフェニレンジアミン 含量 (試験片・1枚中) 25 µg
構造式	 分子式: $C_{18}H_{16}N_2$ 分子量: 260.33

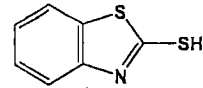
No.17 イソチアゾリノンミックス試験片(1)

有効成分	5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン 含量 (試験片・1枚中) 2.4 µg
構造式	 分子式: C_4H_4ClNOS 分子量: 149.60

No.17 イソチアゾリノンミックス試験片(2)

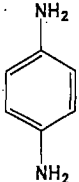
有効成分	2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン 含量 (試験片・1枚中) 0.8 µg
構造式	 分子式: C_4H_5NOS 分子量: 115.15

No.19 メルカプトベンゾチアゾール試験片

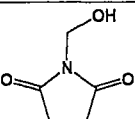
有効成分	メルカプトベンゾチアゾール 含量 (試験片・1枚中) 61 µg
構造式	 分子式: $C_7H_5NS_2$ 分子量: 167.25

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

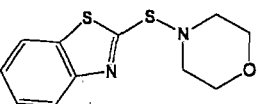
No.20 パラフェニレンジアミン試験片

有効成分	パラフェニレンジアミン 含量（試験片・1枚中）65 µg
構造式	 <p>分子式：C₆H₈N₂ 分子量：108.14</p>

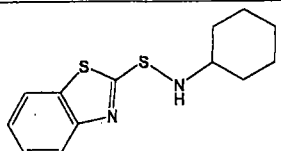
No.21 ホルムアルデヒド試験片

有効成分	N-ヒドロキシメチルスクシンイミド 含量（試験片・1枚中）645 µg
構造式	 <p>分子式：C₅H₇NO₃ 分子量：129.11</p>

No.22 メルカプトミックス試験片(1)

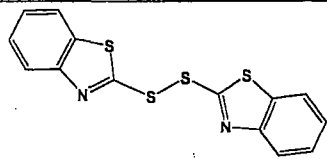
有効成分	モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール 含量（試験片・1枚中）20 µg
構造式	 <p>分子式：C₁₁H₁₂N₂OS₂ 分子量：252.36</p>

No.22 メルカプトミックス試験片(2)

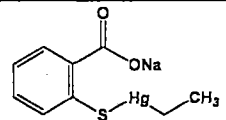
有効成分	N-シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド 含量（試験片・1枚中）20 µg
構造式	 <p>分子式：C₁₃H₁₆N₂S₂ 分子量：264.41</p>

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

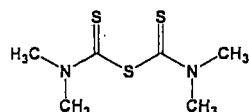
No.22 メルカプトミックス試験片(3)

有効成分	ジベンゾチアジルスルフィド 含量（試験片・1枚中）20 µg
構造式	 <p>分子式：C₁₄H₈N₂S₄ 分子量：332.49</p>

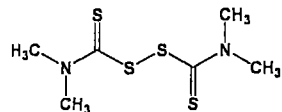
No.23 チメロサル試験片

有効成分	チメロサル 含量（試験片・1枚中）5.7 µg
構造式	 <p>分子式：C₉H₉HgNaO₂S 分子量：404.81</p>

No.24 チウラムミックス試験片(1)

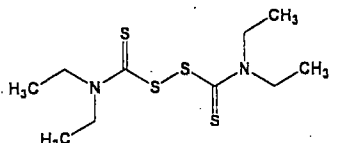
有効成分	テトラメチルチウラムモノスルフィド 含量（試験片・1枚中）5.5 µg
構造式	 <p>分子式：C₆H₁₂N₂S₃ 分子量：208.37</p>

No.24 チウラムミックス試験片(2)

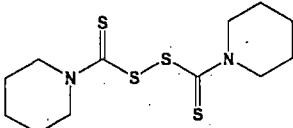
有効成分	テトラメチルチウラムジスルフィド 含量（試験片・1枚中）5.5 µg
構造式	 <p>分子式：C₆H₁₂N₂S₄ 分子量：240.43</p>

別添1：パッチテストパネル（S）に使用される原薬の情報

No.24 チウラムミックス試験片(3)

有効成分	ジスルフィラム 含量（試験片・1枚中）5.5 µg
構造式	 <p>分子式：C₁₀H₂₀N₂S₄ 分子量：296.54</p>

No.24 チウラムミックス試験片(4)

有効成分	ジペンタメチレンチウラムジスルフィド 含量（試験片・1枚中）5.5 µg
構造式	 <p>分子式：C₁₂H₂₀N₂S₄ 分子量：320.56</p>

アレルギー性皮膚疾患の検査薬
処方箋医薬品^{注)}

パッチテストパネル®(S)

PATCH TEST PANEL (S)

(パッチテスト用診断薬)

日本標準商品分類番号	
87729	
承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

貯法	2~8℃保存
使用期限	外箱、アルミ袋に表示(2年)

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

No.	成分	含量(試験片1枚中)	添加物	試験片の色
パネル1	1 硫酸ニッケル	160µg	ヒドロキシプロピルセルロース	無色透明
	2 ラノリンアルコール	810µg	ポビドン	無色透明
	3 フラジオマイシン硫酸塩	490µg	ポビドン	無色透明
	4 重クロム酸カリウム	44µg	ポビドン	淡黄色~黄褐色透明
	5 カインミックス (アミノ安息香酸エチル、ジブカイン硫酸塩、テトラカイン硫酸塩)	510µg	ポビドン	無色透明
	6 香料ミックス (α-アミルシンナムアルデヒド、イソオイゲノール、ケイ皮アルデヒド、オイゲノール、ケイ皮アルコール、ヒドロキシシトロネラール、ゲラニオール、オークモス)	400µg	ポビドン、β-シクロデキストリン	淡黄色~黄色
	7 ロジン(精製松脂)	970µg	ポビドン、BHA、BHT	無色透明
	8 パラベンミックス (パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸ベンジル)	800µg	ポビドン	無色透明
	9 陰性対照	-	-	無色透明
	10 ベルーバルサム	650µg	ポビドン	淡褐色透明
パネル2	11 金チオ硫酸ナトリウム	61µg	ヒドロキシプロピルセルロース	無色透明
	12 塩化コバルト	16µg	ヒドロキシプロピルセルロース	淡青色透明
	13 p-tert-ブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂	36µg	ヒドロキシプロピルセルロース	無色透明
	14 エポキシ樹脂	41µg	ヒドロキシプロピルセルロース	無色透明
	15 カルバミックス (ジフェニルグアニジン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛)	200µg	ヒドロキシプロピルセルロース	無色透明
	16 黒色ゴムミックス (N-イソプロピル-N'-フェニルパラフェニレンジアミン、N-シクロヘキシル-N'-フェニルパラフェニレンジアミン、N,N'-ジフェニルパラフェニレンジアミン)	60µg	ポビドン	淡褐色透明

No	成分	含量(試験片1枚中)	添加物	試験片の色																								
パネル2	17 イソチアゾリノンミックス (5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン)	3.2µg	ポビドン	無色透明																								
	18 陰性対照	-	-	無色透明																								
	19 メルカプトベンゾチアゾール	61µg	ポビドン	無色透明																								
	20 パラフェニレンジアミン	65µg	ポビドン	淡赤色~淡赤紫色透明																								
	21 ホルムアルデヒド (N-ヒドロキシメチルスクシンイミド)	150µg (645µg)	ポビドン、乾燥炭酸Na、炭酸水素Na	無色透明																								
	22 メルカプトミックス (モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール、N-シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド、ジベンゾチアジルスルフィド)	60µg	ポビドン	無色透明																								
	23 チメロサル	5.7µg	ポビドン	無色透明																								
	24 チウラムミックス (テトラメチルチウラムモノスルフィド、テトラメチルチウラムジスルフィド、ジスルフィラム、ジベンタメチレンチウラムジスルフィド)	22µg	ポビドン	無色透明																								
	貼付剤(2枚の白色の粘着テープ上に、それぞれ12枚ずつの試験片を配置し、片面に保護シートを施したもの)																											
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>パネル1</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>1.</td><td>7.</td></tr> <tr><td>2.</td><td>8.</td></tr> <tr><td>3.</td><td>9.</td></tr> <tr><td>4.</td><td>10.</td></tr> <tr><td>5.</td><td>11.</td></tr> <tr><td>6.</td><td>12.</td></tr> </table> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>パネル2</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>13.</td><td>19.</td></tr> <tr><td>14.</td><td>20.</td></tr> <tr><td>15.</td><td>21.</td></tr> <tr><td>16.</td><td>22.</td></tr> <tr><td>17.</td><td>23.</td></tr> <tr><td>18.</td><td>24.</td></tr> </table> </div> </div>					1.	7.	2.	8.	3.	9.	4.	10.	5.	11.	6.	12.	13.	19.	14.	20.	15.	21.	16.	22.	17.	23.	18.
1.	7.																											
2.	8.																											
3.	9.																											
4.	10.																											
5.	11.																											
6.	12.																											
13.	19.																											
14.	20.																											
15.	21.																											
16.	22.																											
17.	23.																											
18.	24.																											
剤形	貼付剤(2枚の白色の粘着テープ上に、それぞれ12枚ずつの試験片を配置し、片面に保護シートを施したもの)																											
外形																												
大きさ	粘着テープ: 52×130mm 試験片: 9×9mm (面積: 81mm ²)																											

【効能・効果】

アレルギー性皮膚疾患のアレルゲンの確認

【用法・用量】

本剤を皮膚面に貼付する。貼付2日後に本剤を剥がし、剥がしてから30分から1時間後及び1日又は2日後に反応を以下の基準により判定する。なお、必要に応じて剥がしてから3~5日後にも同様に判定する。

- : 反応なし
- +? : 紅斑のみ
- + : 紅斑+浸潤、丘疹
- ++ : 紅斑+浸潤+丘疹+小水疱
- +++ : 大水疱
- IR : 刺激反応

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 誤った判定をすることがあるので、にきび、損傷、皮膚炎のある部位にはパッチテストを行わないこと。
2. 副腎皮質ホルモン剤は陽性反応を抑制することがあるので、パッチテストを行う1週間前より検査部位への局所適用、内服又は注射を原則として避けること。
3. 抗ヒスタミン剤又は免疫抑制剤を全身適用した場合のパッチテスト結果に及ぼす影響は不明であるが、検査部位への局所適用は原則として避けること。
4. 多部位に陽性反応が見られた患者は刺激反応又は偽陽性の可能性があるため、判定には十分注意し、後日の再検査実施を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
本剤に含まれているアレルゲン又は添加物のいずれかに対し、重度の全身性又は局所性のアレルギー反応を示したことがある患者
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の使用前に十分な問診及び視診を実施し、本剤の使用が適切と判断した場合に使用すること。
 - (2) 皮膚炎が急性期にある場合には、皮膚炎の増悪、汎発化を来すことがあり、また皮膚の反応性が高まっているため非特異的の反応を起こしやすいのでパッチテストは行わないこと。
 - (3) 夏期に2日間貼付した場合、非特異的の反応が起こることがあるので注意すること。
 - (4) 感作が誘発されることがある。検査実施後10~20日以降に陽性反応が発現した場合には、新たな感作が成立した可能性があるため、再検査の実施を考慮すること。ただし、再検査の際には慎重に使用すること。
 - (5) 遅発陽性反応が検査7~10日後に発現することがある。
 - (6) 陽性反応は通常1~2週間以内に消退するが、まれに1カ月以上持続することがある。
 - (7) 原因アレルゲンの特定に際しては、本剤による検査結果のみではなく、問診の結果等も踏まえて総合的に判定すること。
3. 副作用
国内における本剤の臨床試験において、総症例52例に副作用は認められなかった。海外における本剤以外のアレルゲンを含めた臨床試験において、総症例4935例中、副作用が報告されたのは67例(1.36%)であった。主な副作用は、皮膚炎の増悪33例(0.67%)、発疹の増悪18例(0.36%)等であった。その他の副作用
以下のような症状があらわれた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

<海外臨床試験及び国内外市販後自発報告>

頻度 種類	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{*)}
皮膚	皮膚炎の増悪、発疹の増悪	皮膚炎の再燃、発疹の再燃、小水疱性皮膚疹、ニキビ様病変、浮腫、小水疱、疼痛、そう痒感、感染、痂皮形成、二次的なパッチテスト反応、テープによる刺激反応	急性アレルギー反応、極度の陽性反応、被刺激皮膚症候群、刺激性接触皮膚炎、粘着テープ部位の接触皮膚炎
その他	感作の疑い	発熱、咽頭痛、息切れ、口内炎	

注) 国内（パッチテストテープ）及び海外における自発報告のため、頻度不明。

4. 高齢者への使用
一般に高齢者では生理機能が低下しているため、使用に際しては注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用
妊娠中の使用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、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。
6. 小児等への使用
小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少くない。]
7. 適用上の注意

パッチテスト施行時の注意

- (1) 貼付部位は肩甲間部（脊髄を避けた両側）が最適である。
- (2) パッチテスト施行中は入浴及び過激な運動を避けさせること。また、日光への暴露を最小限に抑えること。
- (3) パラフェニレンジアミンは染料であるため、皮膚が着色されることがある。この着色は約2週間持続することがある。

【臨床成績】

1. 国内比較臨床試験¹⁾

金属アレルゲン（硫酸ニッケル、塩化コバルト）のパッチテストが有用と考えられた患者51例を対象に、FC（Finn Chamber）法による既承認薬を対照として実施した比較臨床試験において、本剤の有用性が下表のとおり確認された。

アレルゲン名	判定分類 一致率	FC陽性 一致率	FC陰性 一致率
硫酸ニッケル	92.2% (47/51)	100% (9/9)	90.5% (38/42)
塩化コバルト	94.1% (48/51)	0% (0/1)	96.0% (48/50)

2. 海外比較臨床試験^{2)~10)}

アレルギー性接触皮膚炎の疑いのある患者2775例を対象に、FC法等によるICDRG標準アレルゲンを対照として複数の比較臨床試験を実施した^{2)~6)}。また、ホルムアルデヒドについては別途臨床試験を実施し、至適用量が設定された⁷⁾。本剤の有用性が下表のとおり確認された。さらに、別途臨床試験を実施し、パラフェニレンジアミン二塩酸塩からパラフェニレンジアミンへ改良され^{8,9)}、フラジオマイシン硫酸塩と重クロム酸カリウムについては、用量が改良された¹⁰⁾。

アレルゲン名	判定分類 一致率	FC陽性 一致率	FC陰性 一致率
硫酸ニッケル	94.3% (1409/1494)	95.2% (378/397)	94.9% (1014/1069)
ラノリンアルコール	98.5% (1697/1723)	61.1% (22/36)	99.6% (1671/1677)
フラジオマイシン硫酸塩 ^{*)}	97.0% (1449/1494)	57.4% (31/54)	99.1% (1414/1427)
重クロム酸カリウム ^{**)}	96.5% (1441/1494)	85.9% (79/92)	98.9% (1353/1375)
カインミックス	98.1% (1465/1494)	84.1% (53/63)	99.2% (1410/1422)
香料ミックス	93.5% (1397/1494)	54.6% (71/130)	99.2% (1321/1332)
ロジン（精製松脂）	98.6% (1473/1494)	86.2% (50/58)	99.2% (1420/1432)
パラベンミックス	99.0% (1705/1723)	73.7% (14/19)	99.6% (1688/1694)
ペルーバルサム	95.2% (1422/1494)	67.7% (42/62)	97.7% (1377/1409)
金チオ硫酸ナトリウム	82.6% (90/109)	100.0% (7/7)	83.0% (83/100)
塩化コバルト	94.4% (1179/1249)	82.7% (110/133)	97.8% (1051/1075)
p-tert-ブチルフェノール ホルムアルデヒド樹脂	99.4% (1712/1723)	96.3% (26/27)	99.6% (1683/1689)
エポキシ樹脂	98.7% (1474/1494)	78.6% (11/14)	98.8% (1461/1478)
カルバミックス	97.3% (1677/1723)	80.5% (33/41)	98.4% (1635/1661)
黒色ゴムミックス	98.5% (1697/1723)	62.5% (10/16)	99.1% (1682/1698)
イソチアゾリノンミックス	97.7% (1683/1723)	70.0% (35/50)	99.3% (1648/1659)
メルカプトベンゾチアゾール	99.4% (1713/1723)	94.1% (16/17)	99.6% (1697/1704)
パラフェニレンジアミン二塩酸塩 ^{*)}	96.3% (1439/1494)	55.4% (41/74)	98.8% (1397/1414)
ホルムアルデヒド	97.3% (248/255)	75.0% (6/8)	99.2% (242/244)

アレルゲン名	判定分類一致率	FC陽性一致率	FC陰性一致率
メルカプトミックス	99.4% (1713/1723)	81.8% (18/22)	99.6% (1695/1701)
チメロサル	98.5% (1336/1356)	87.7% (50/57)	99.2% (1283/1293)
チウラムミックス	98.6% (1473/1494)	85.7% (54/63)	99.4% (1414/1423)

注1) 比較臨床試験時の用量: 160 μg/試験片
 注2) 比較臨床試験時の用量: 20 μg/試験片
 注3) 本剤にはパラフェニレンジアミンが含まれる
 判定分類: 陽性(+)以上、陰性(-)、その他(?)及びIR)の3つに分類する。
 判定分類一致率: FC法と本剤の判定が一致した割合
 FC陽性一致率: FC法における陽性患者の中で本剤においても陽性と判定された患者の割合
 FC陰性一致率: FC法における陰性患者の中で本剤においても陰性と判定された患者の割合

【有効成分に関する理化学的知見】

No	有効成分			
	一般名	化学名	分子式(分子量)	性状
1	硫酸ニッケル Nickel sulphate	Nickel (II) sulphate hexahydrate	NiSO ₄ ·6H ₂ O (262.85)	青色~青緑色の結晶で、水に溶けやすい
2	ラノリンアルコール Wool alcohols	-	-	淡黄色又は黄褐色のもろい塊で、熱可塑性である。沸騰したエタノール(99.5)又はジクロロメタンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない
3	フラジオマイシン硫酸塩 Fradiomycin sulfate	-	C ₂₂ H ₄₀ N ₆ O ₁₃ ·xH ₂ SO ₄	白色又は黄白色の粉末で、吸湿性であり、水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい
4	重クロム酸カリウム Potassium dichromate	Potassium dichromate	K ₂ Cr ₂ O ₇ (294.18)	淡橙色~赤色の結晶で、水にやや溶けやすい
5	アミノ安息香酸エチル Ethyl aminobenzoate	Ethyl 4-aminobenzoate	C ₉ H ₁₁ NO ₂ (165.19)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、エタノール(95)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい
	ジブカイン塩酸塩 Dibucaine hydrochloride	2-Butyloxy-N-(2-diethylaminoethyl)-4-quinolinecarboxamide monohydrochloride	C ₂₀ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ (379.92)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、吸湿性であり、水に極めて溶けやすく、アセトン又はエタノール(95)に溶けやすい。薬毒性がある
	テトラカイン塩酸塩 Tetracaine hydrochloride	2-(Dimethylamino)ethyl 4-(butylamino)benzoate monohydrochloride	C ₁₃ H ₂₂ ClN ₂ O ₂ (300.82)	白色の結晶性の粉末で、わずかに吸湿性があり、水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすい
	α-アミルシンナムアルデヒド α-Amyl cinnamaldehyde	α-Pentylcinnamaldehyde	C ₁₄ H ₁₈ O (202.29)	淡黄色の液体で、花のジャスミン様又はユリ様のおいがあり、エタノール(99.5)と混和する
	イソオイゲノール Isoeugenol	2-Methoxy-4-propenylphenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ (164.20)	淡黄色油状の液体で、花様、スパイス様の甘いにおいがあり、水に溶けにくく、エタノール(99.5)と混和する
6	ケイ皮アルデヒド Cinnamaldehyde	3-Phenyl-2-propenal	C ₉ H ₈ O (132.16)	淡黄色油状の液体であり、シナモン様のおいがあり、エタノール(99.5)と混和する
	オイゲノール Eugenol	2-Methoxy-4-(2-propenyl)phenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ (164.20)	無色又は淡黄色澄明の液体で、チョウジ様のおいがあり、薄めたエタノール(99.5)(7→10)に溶けやすく、水にほとんど溶けず、エタノール(95)と混和する。空気中にさらすと、色が濃くなる
	ケイ皮アルコール Cinnamyl alcohol	3-Phenyl-2-propen-1-ol	C ₉ H ₁₀ O (134.18)	針状又は結晶状の固体で、ヒヤシンス様のおいがあり、エタノール(95)に溶けやすく、水にやや溶けやすい
	ヒドロキシシトロンネール Hydroxycitronellal	7-Hydroxy-3,7-dimethyloctan-1-al	C ₁₀ H ₁₈ O ₂ (172.26)	無色~淡黄色の液体で、花様の甘いにおいがあり、水と混和する
	グラニオール Geraniol	2-trans-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-ol	C ₁₀ H ₁₈ O (154.25)	無色~淡黄色の液体で、甘い、バラ様のおいがあり、水にほとんど溶けず、エタノール(99.5)と混和する
オークモス Oak moss	-	-	暗緑色の粘潤性のペーストであり、エタノール(99.5)と混和する	

No	有効成分			
	一般名	化学名	分子式(分子量)	性状
7	ロジン(精製松脂) Colophony	-	-	半透明で淡黄色~黄褐色の角があり、不規則な形で、もろく、表面が貝殻状の模様をしており、異なった大きさのガラス状の物質である
8	パラオキシ安息香酸メチル Methyl parahydroxybenzoate	Methyl 4-hydroxybenzoate	C ₈ H ₈ O ₃ (152.15)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい
	パラオキシ安息香酸エチル Ethyl parahydroxybenzoate	Ethyl 4-hydroxybenzoate	C ₁₀ H ₁₀ O ₃ (166.17)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい
	パラオキシ安息香酸プロピル Propyl parahydroxybenzoate	Propyl 4-hydroxybenzoate	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ (180.20)	白色の結晶性の粉末で、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい
10	パラオキシ安息香酸ブチル Butyl parahydroxybenzoate	Butyl 4-hydroxybenzoate	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ (194.23)	無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい
	パラオキシ安息香酸ベンジル Benzyl parahydroxybenzoate	Benzyl 4-hydroxybenzoate	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ (228.24)	白色~乳白色の結晶性の粉末で、水にほとんど溶けない
10	ペルーバルサム Balsam of Peru	-	-	暗褐色澄明の粘潤性の液体で、エタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けず、ヒマシ油以外の脂肪油と混和しない
11	金チオ硫酸ナトリウム Gold(II) sodium thiosulfate	Bis(monothio-sulfato-(2-)O,S)aurate(3-)	Au ₂ Na ₂ O ₄ S ₄ ·2H ₂ O (526.22)	白色の塊状になった微粉末で、水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない
12	塩化コバルト Cobalt chloride	Cobalt(III) chloride hexahydrate	CoCl ₂ ·6H ₂ O (237.93)	淡紅色~赤色の結晶で、水又はエタノール(95)にやや溶けやすい
13	p-tert-ブチルフェニルホルムアルデヒド樹脂 p-tert-Butylphenol formaldehyde resin	-	-	淡褐色の薄片で、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない
	エポキシ樹脂 Epoxy resin	-	-	澄明で粘潤な液体で、水にほとんど溶けない
15	ジフェニルグアニジン Diphenylguanidine	1,3-Diphenylguanidine	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ (211.26)	灰白色~乳白色の粒又は粉末で、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、冷水に溶けにくい
	ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛 Zinc diethyldithiocarbamate	Zinc diethyldithiocarbamate	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ S ₂ Zn (361.92)	白色~黄白色の粉末で、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない
16	ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛 Zinc dibutyldithiocarbamate	Zinc dibutyldithiocarbamate	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ S ₂ Zn (474.13)	白色~黄白色の粉末で、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない
	N-イソプロピル-N'-フェニルパラフェニレンジアミン N-Isopropyl-N'-phenylparaphenylenediamine	N-(1-Methyl-ethyl)-N'-phenyl-1,4-phenylenediamine	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ (226.32)	淡灰色~黄褐色の粉末又は薄片で、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい
16	N-シクロヘキシル-N'-フェニルパラフェニレンジアミン N-Cyclohexyl-N'-phenylparaphenylenediamine	N-Cyclohexyl-N'-phenyl-1,4-phenylenediamine	C ₁₆ H ₂₅ N ₂ (266.38)	紫色の粉末又は薄片で、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい
	N,N'-ジフェニルパラフェニレンジアミン N,N'-Diphenylparaphenylenediamine	N,N'-Diphenyl-1,4-phenylenediamine	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ (260.33)	灰紫色又は暗褐色の結晶性の粉末又は薄片で、エタノール(95)に溶けにくく、水にほとんど溶けない

No	有効成分			性状
	一般名	化学名	分子式(分子量)	
17	5-クロロ-2-メチル4イソチアゾリン-3-オン	5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one	C ₄ H ₄ ClNOS (149.60)	淡黄褐色の液体で、水と混和する。比重(20度, 20度)は約1.2である
	2-メチル4イソチアゾリン-3-オン	2-Methyl-4-isothiazolin-3-one	C ₄ H ₆ NOS (115.15)	
19	メルカプトベンゾチアゾール	2-Mercapto-benzothiazole	C ₆ H ₅ NS ₂ (167.25)	淡黄色の粉末で、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない
20	パラフェニレンジアミン	1,4-Phenylenediamine	C ₆ H ₈ N ₂ (108.14)	白色～微赤色の結晶で、水又はエタノール(95)にやや溶けやすい
21	N-ヒドロキシメチルスクシンイミド	1-(Hydroxymethyl)-2,5-pyrrolidinedione	C ₅ H ₇ NO ₃ (129.11)	無色又は白色の結晶性の粉末で、水中で分解してホルムアルデヒドを生ずる
22	モルホリニルメルカプトベンゾチアゾール	Morpholinyl-mercaptobenzothiazole	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS ₂ (252.36)	淡黄色又は淡褐色の粒状である
	N-シクロヘキシルベンゾチアジルスルフェンアミド	N-Cyclohexylbenzothiazylsulphenamide	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ S ₂ (264.41)	
	ジベンゾチアジルスルフィド	Dibenzothiazyl disulphide	C ₁₄ H ₈ N ₂ S ₄ (332.49)	
23	チメロサル	Ethyl (2-mercaptobenzoato-S) mercury sodium salt	C ₉ H ₉ HgNaO ₂ S (404.81)	白色～類白色の結晶性粉末で、水に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすい
24	テトラメチルチウラムモノスルフィド	Bis (dimethylthiocarbamoyl) monosulphide	C ₆ H ₁₂ N ₂ S ₃ (208.37)	淡黄色の小粒で、水にほとんど溶けない
	テトラメチルチウラムジスルフィド	Bis (dimethylthiocarbamoyl) disulphide	C ₆ H ₁₂ N ₂ S ₄ (240.43)	
	ジスルフィラム	Bis (diethylthiocarbamoyl) disulphide	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ S ₄ (296.54)	
	ジペンタメチレンチウラムジスルフィド	Bis (pentamethylenethiocarbamoyl) disulphide	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ S ₄ (320.56)	

【取り扱い上の注意】

貯法：2～8℃保存

【包装】

1ユニット(パネル1・パネル2、診断補助ゲージ)×5

【主要文献】

- 1) 中田土起文ほか：臨床医薬。2009；25：12
- 2) M. Ruhnke-Forsbeck, et al. : Acta. Derm. Venereol. 1988；68：123
- 3) J.-M. Lachapelle, et al. : Contact Dermatitis. 1988；19, 91
- 4) B. Stenberg, et al. : Current Topics in Contact Dermatitis. 1989；518
- 5) J. D. Wilkinson, et al. : Contact Dermatitis. 1990；22：21
- 6) 佐藤製薬株式会社 社内資料：Clinical Evaluation of T.R.U.E TEST® Panel 3.2 Allergens: Gold Sodium Thiosulfate, Hydrocortisone-17-Butyrate, Methyl dibromoglucaronitrile, Bacitracin, Parthenolide, Disperse Blue 106, and Bronopol.
- 7) T. Fischer, et al. : Curr. Prob. Dermatol; 1995; 22: 24
- 8) 佐藤製薬株式会社 社内資料：Retest of p-phenylenediamine discordant reactions revised from a clinical investigation of TRUE Test™ standard panel, Spanish multicenter study.

9) 佐藤製薬株式会社 社内資料：A controlled, non-blind, dose-response and irritation study on p-Phenylenediamine using the TRUE Test™ concept.

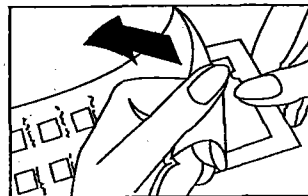
10) 佐藤製薬株式会社 社内資料：Clinical Evaluation of T.R.U.E TEST® Neomycin Sulfate and Potassium Dichromate Allergens Bioequivalence of Vehicle Formulations.

【文献請求先】

主要文献は下記にご請求ください。

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

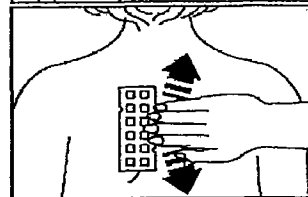
パッチテストパネル(S)の使用法



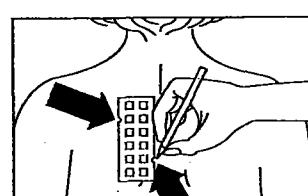
1) アルミ袋を開封し、パネル1を取り出す。



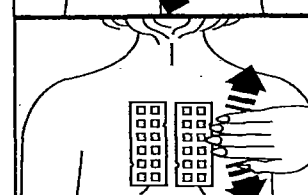
2) パネル1の表面からポリエチレンフィルムを剥がす。アレルギーに触れないように注意する。



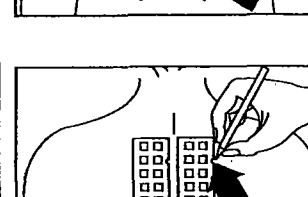
3) アレルゲン No. 1 が左上の隅に来るようにしてパネル1を患者背部左側上方(正中線から約5cm離す)に貼付する。パネルが肩甲骨辺縁上に被らないように注意する。各アレルギーが皮膚と確実に密着するようにパネルの中心から緑の方向に外側に向けてパネルを平らに貼付する。



4) 医療用サージカルペンを使用し、パネル上の2か所の切れ込みに合わせて皮膚上に印を付ける。



5) アレルゲン No. 13 が左上の隅に来るようにしてパネル2を患者背部右側上方(正中線から約5cm離す)に貼付する。パネルが肩甲骨辺縁上に被らないように注意する。各アレルギーが皮膚と確実に密着するようにパネルの中心から緑の方向に外側に向けてパネルを平らに貼付する。



6) 医療用サージカルペンを使用し、パネル上の2か所の切れ込みに合わせて皮膚上に印を付ける。

製造販売元(輸入)

佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

(新聞発表用)

1	販売名	アブラキサン点滴静注用 100 mg
2	一般名	パクリタキセル
3	申請者名	大鵬薬品工業株式会社
4	成分・含量	アブラキサン点滴静注用 100 mg (1バイアル中 パクリタキセル 100 mg 含有)
5	用法・用量	<p>乳癌, 胃癌には A 法を使用し, 非小細胞肺癌には B 法を, <u>治癒切除不能な膵癌には C 法を使用する。</u></p> <p>A 法: 通常, 成人にはパクリタキセルとして, 1 日 1 回 260 mg/m²(体表面積)を 30 分かけて点滴静注し, 少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして, 投与を繰り返す。 なお, 患者の状態により適宜減量する。</p> <p>B 法: 通常, 成人にはパクリタキセルとして, 1 日 1 回 100 mg/m²(体表面積)を 30 分かけて点滴静注し, 少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し, これを 1 コースとして, 投与を繰り返す。 なお, 患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>C 法: ゼムシタビンとの併用において, 通常, 成人にはパクリタキセルとして, 1 日 1 回 125 mg/m²(体表面積)を 30 分かけて点滴静注し, 少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し, 4 週目は休薬する。これを 1 コースとして, 投与を繰り返す。</u> <u>なお, 患者の状態により適宜減量する。</u></p>
6	効能・効果	乳癌, 胃癌, 非小細胞肺癌, <u>治癒切除不能な膵癌</u>
7	備考	本剤は, パクリタキセルのアルブミン懸濁型注射剤であり, 今回治癒切除不能な膵癌に関する効能追加について申請した。

2010年●月改訂 (第6版)

日本標準商品分類番号 87 424

貯 法：遮光，室温保存
 使用期限：3年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと。）
 注 意：「取扱い上の注意」の項参照

抗悪性腫瘍剤

特定生物由来製品，毒薬，処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

アブラキサン[®]点滴静注用 100mg

Abraxane, I.V. Infusion 100mg

バクリタキセル注射剤（アルブミン懸濁型）

本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しており，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・除去処理等を実施し，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ができないため，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）

【警告】

1. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので，頻りに臨床検査（血液検査，肝機能検査，腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。
3. 本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読し，本剤の投与方法，適応症，薬物動態等が他のバクリタキセル製剤と異なることを理解して投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity）であり，感染症を伴い，重篤化する可能性がある。〕
2. 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により，感染症を増悪させるおそれがある。〕
3. 本剤又はバクリタキセル，アルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名	アブラキサン点滴静注用100 mg
成分・含量	1バイアル中 バクリタキセル100 mg
添加物(1バイアル中)	人血清アルブミン800 mg
性状	用時懸濁して用いる白色ないし黄色の凍結乾燥注射剤
pH ^{注1)}	6.0~7.5
浸透圧比 ^{注1)}	約1（生理食塩液に対する比）
備考	本剤の添加物人血清アルブミンは，ヒトの血漿（採血圏：米国，採血方法：非献血）を原材料としている。

注1) 本剤を生理食塩液 20 mL にて調製したとき。

【効能・効果】

乳癌，胃癌，非小細胞肺癌，治癒切除不能な肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の手術の補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 治癒切除不能な肺癌においては，患者の病期，全身状態等について，「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。

【用法・用量】

乳癌，胃癌には A 法を，非小細胞肺癌には B 法を，治癒切除不能な肺癌には C 法を使用する。

A 法：通常，成人にはバクリタキセルとして，1日1回 260 mg/m²（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとして，投与を繰り返す。

なお，患者の状態により適宜減量する。

B 法：通常，成人にはバクリタキセルとして，1日1回 100 mg/m²（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し，これを 1 コースとして，投与を繰り返す。

なお，患者の状態により適宜減量する。

C 法：ゲムシタピンとの併用において，通常，成人にはバクリタキセルとして，1日1回 125 mg/m²（体表面積）を 30 分かけて点滴静注し，少なくとも 6 日間休薬する。週 1 回投与を 3 週間連続し，4 週目は休薬する。

これを 1 コースとして，投与を繰り返す。

なお，患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 乳癌及び胃癌においては，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。
2. 本剤の投与にあたっては下記に留意し，必要に応じ休薬，減量を実施すること。

1) A 法又は B 法

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し，次コース投与前の臨床検査で好中球数が 1,500 /mm³ 未満又は血小板数が 100,000 /mm³ 未満であれば，骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。また，B 法の同一コース内の投与にあたっては，投与前の臨床検査で好中球数が 500 /mm³ 未満又は血小板数が 50,000 /mm³ 未満であれば，骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後，好中球数が 7 日間以上にわたって 500 /mm³ 未満となった場合，血小板数が 50,000 /mm³ 未満になった場合，発熱性好中球減少症が発現した場合，更に B 法では次コース投与開始が 7 日間以上延期となる好中球減少が発現した場合も次コースの投与量を減量すること。

また，高度（Grade 3）な末梢神経障害が発現した場合には，軽快又は回復（Grade 1 以下）するまで投与を延期し，次の投与量を減量して投与すること。

2) C 法

＜第 1 日目（各コース開始時）＞

好中球数及び血小板数の変動に十分留意し，投与前の臨床検査で好中球数が 1,500 /mm³ 未満又は血小板数が 100,000 /mm³ 未満であれば，骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。

＜第 8 及び 15 日目＞

第 8 日目		
	投与前血液検査 (/mm ³)	対応
①	好中球数 1,000 超 かつ 血小板数 75,000 以上	投与量変更なし
②	好中球数 500 以上 1,000 以下 又は 血小板数 50,000 以上 75,000 未満	1 段階減量
③	好中球数 500 未満 又は 血小板数 50,000 未満	休薬

第15日目		
投与前血液検査 (mm^3)	第8日目での 血液検査の結果	対応
好中球数1,000超 かつ 血小板数75,000以上	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第1日目投与量に増量可
	③の場合	1段階減量
好中球数500以上 1,000以下 又は 血小板数50,000以上 75,000未満	①の場合	投与量変更なし
	②の場合	第8日目投与量と同じ
	③の場合	1段階減量
好中球数500未満 又は 血小板数50,000未満	①~③の場合	休薬

投与後、好中球数が7日間以上にわたって $500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満になった場合、又は発熱性好中球減少症が発現した場合、次回以降の投与量を減量すること。

高度 (Grade 3) な末梢神経障害が発現した場合には、軽快又は回復 (Grade 1以下) するまで投与を延期し、次回以降の投与量を減量して投与すること。

3) 減量の目安

減量段階	A法	B法	C法
通常投与量	260 mg/m^2	100 mg/m^2	125 mg/m^2
1段階減量	220 mg/m^2	75 mg/m^2	100 mg/m^2
2段階減量	180 mg/m^2	50 mg/m^2	75 mg/m^2

3. 非小細胞肺癌において、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、選択すること。

【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) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増強するおそれがある.]
- (2) 肝障害のある患者 [代謝機能等が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある.]
- (3) 腎障害のある患者 [腎機能が低下しているため、副作用が強くあらわれるおそれがある.]
- (4) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (5) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者 [症状を増悪させるおそれがある.]

2. 重要な基本的注意

- (1) 患者への説明及び人血清アルブミンについて
 - i) 【患者への説明】本剤の使用にあたっては、下記を患者に説明し、理解を得るよう努めること。
 - ・ 疾病の治療における本剤の必要性
 - ・ 本剤は添加物としてヒト血液由来成分を含有しているため、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、ヒト血漿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
 - ii) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原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、HBV-DNA、HCV-RNA 及び HIV-1-RNA 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。人血清アルブミンの製造工程である、Cohn 低温エタノール分画法及び $60 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 10~11 時間の液状加熱処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、除去・不活化効果を有することが確認されているが、本剤投与による感染症発生の可能性は否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
 - iii) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 など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。
 - iv) 現在までに本剤の投与により変異型クワイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) などが伝播したとの報告はない。しかしながら、本剤の添加物である人血清アルブミンの製造工

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 などの伝播のリスクを完全には排除できないので、本剤投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

- (2) 骨髄抑制などの重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査 (血液検査、肝機能検査、腎機能検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- (3) 末梢神経障害が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状 (しびれなど) があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- (4) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状 (呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等) があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与中は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (6) 関節痛及び筋肉痛が高頻度にかかるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。
- (7) 発熱が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。
- (8) 感染症 (敗血症を含む) が起こることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、抗菌薬投与等の適切な処置を行うこと。
- (9) 出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (10) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
- (11) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 で代謝される (「薬物動態」の項参照)。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	(1) バクリタキセルに胸部への放射線照射を併用した場合、重篤な食道炎又は肺炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺炎等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験 (マウス) でバクリタキセルによる放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。
抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。
シスプラチン	(1) 併用時、バクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量	バクリタキセルをシスプラチンの後に投与した場合、バクリタキセルのクリアランスが低下し、バクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドキシソルビシン塩酸塩	<p>するか又は投与間隔を延長すること。</p> <p>(1)併用時、バクリタキセルをドキシソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルビシンの後に投与すること。</p> <p>(2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。</p>	<p>バクリタキセルをドキシソルビシンの前に投与した場合、ドキシソルビシンのクリアランスが低下し、ドキシソルビシンの血中濃度が上昇する。</p> <p>胆汁排泄の競合により、ドキシソルビシン及びその代謝物であるドキシソルビシノールの血中濃度が上昇する。</p>
ピタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、シクロスポリン、ベラミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、ラパチニブトシル塩酸塩水和物	<p>併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。</p>	<p>併用薬剤が CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、バクリタキセルの代謝が阻害され、バクリタキセルの血中濃度が上昇する。</p>

4.副作用

<副作用概要(効能追加時)>

胃癌の国内第 II 相試験における副作用の発現率は 100% (55/55 例) であり、主な副作用は脱毛 (94.5%)、末梢神経障害 (92.7%)、白血球減少 (85.5%)、好中球減少 (78.2%)、関節痛 (65.5%)、筋肉痛 (63.6%)、発疹 (54.5%)、食欲不振 (52.7%)、貧血 (38.2%)、リンパ球減少 (38.2%)、悪心 (38.2%)、ALT (GPT) 上昇 (36.4%)、AST (GOT) 上昇 (34.5%)、口内炎 (32.7%) であった。

非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験 (日本人 72 例を含む) における副作用の発現率は 91.2% (469/514 例) であり、主な副作用は好中球減少 (59.1%)、脱毛 (55.8%)、貧血 (48.8%)、末梢神経障害 (45.5%)、血小板減少 (44.7%) であった。

乳癌の使用成績調査 (全例調査) における副作用の発現率は 92.8% (867/934 例) であり、主な副作用は白血球減少 (64.8%)、末梢神経障害 (63.7%)、好中球減少 (56.2%)、貧血 (31.0%)、筋肉痛 (14.9%)、血小板減少 (13.1%)、関節痛 (12.7%) であった。

膵癌の国内第 VII 相試験における副作用の発現率は 100% (34/34 例) であり、主な副作用は、血小板減少 (88.2%)、脱毛 (88.2%)、好中球減少 (85.3%)、白血球減少 (82.4%)、末梢神経障害 (76.5%)、貧血 (61.8%)、食欲減退 (55.9%)、悪心 (44.1%)、発疹 (41.2%)、ALT (GPT) 上昇 (35.3%)、倦怠感 (35.3%)、下痢 (32.4%) であった。

膵癌の海外第 III 相試験における副作用の発現率は 95.7% (403/421 例) であり、主な副作用は疲労 226 例 (53.7%)、脱毛 211 例 (50.1%)、悪心 207 例 (49.2%)、末梢神経障害 206 例 (48.9%)、貧血 194 例 (46.1%)、好中球減少 193 例 (45.8%)、下痢 156 例 (37.1%)、血小板減少 149 例 (35.4%)、末梢性浮腫 141 例 (33.5%)、嘔吐 133 例 (31.6%) であった。

(1) 重大な副作用^{※2)}

1) 白血球減少などの骨髄抑制: 好中球減少 (55.9%)、白血球減少 (46.2%)、リンパ球減少 (3.3%)、貧血 [ヘモグロビン減少 (39.7%)、ヘマトクリット値減少 (1.1%)、赤血球減少 (1.1%) 等]、血小板減少 (27.6%)、汎血球減少 (0.4%) 等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休業等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、発熱性好中球減少症等の感染症の併発が報告されている。

2) 感染症: 好中球減少の有無にかかわらず敗血症 (0.8%) 等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤投与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。

3) 末梢神経障害、麻痺: しびれなどの末梢神経障害 (57.4%)、麻痺 (0.1%)、片麻痺、不全麻痺があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、

休業等適切な処置を行うこと。

4) 脳神経麻痺: 顔面神経麻痺、声帯麻痺等の脳神経麻痺 (0.2%) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休業、中止等適切な処置を行うこと。

5) ショック、アナフィラキシー: ショック^{*}、アナフィラキシー (0.2%) を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎、肺線維症: 間質性肺炎 (0.8%)、肺線維症^{*} があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 急性呼吸窮迫症候群: 急性呼吸窮迫症候群 (0.1%) 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。

8) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害: 心筋梗塞 (0.1%)、うっ血性心不全 (0.2%)、心伝導障害 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

9) 脳卒中、肺塞栓、肺水腫、血栓性静脈炎: 脳卒中 (0.2%)、肺塞栓 (0.2%)、肺水腫 (0.2%)、血栓性静脈炎 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

10) 難聴、耳鳴: 難聴 (0.1%)、耳鳴 (0.2%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

11) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍: 消化管壊死^{*}、消化管穿孔^{*}、消化管出血 (0.5%)、消化管潰瘍 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12) 重篤な腸炎: 出血性大腸炎^{**}、偽膜性大腸炎 (0.2%)、虚血性大腸炎^{*}等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 腸管閉塞、腸管麻痺: 腸管閉塞 (0.2%)、腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

14) 肝機能障害、黄疸: 肝機能障害 (2.0%)、黄疸 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

15) 肺炎: 肺炎 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

16) 急性腎不全: 急性腎不全 (0.4%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

17) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群): 中毒性表皮壊死融解症^{*}、皮膚粘膜眼症候群^{*} があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) 播種性血管内凝固症候群 (DIC): 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 2) 頻度は胃癌の国内第 II 相試験、非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験、乳癌の使用成績調査、膵癌の国内第 VII 相試験及び膵癌の海外第 III 相試験に基づき記載した。

* 頻度不明: 胃癌の国内第 II 相試験、非小細胞肺癌の国際

添付文書 (案)

共同第 III 相試験、乳癌の使用成績調査、膀胱癌の国内第 III 相試験及び膀胱癌の海外第 III 相試験以外で認められた情報であり、頻度不明とした。

**他のバクリタキセル製剤の記載に基づき記載した。

(2)その他の副作用^{注3)}

分類\頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	脱毛(症)	発疹	そう痒症、爪の異常、顔面腫脹、蕁麻疹、手足症候群、皮膚乾燥、色素沈着	光線過敏症
神経系障害		味覚異常	嗜眠、めまい、頭痛、運動失調、振戦、反射減弱、注意力障害	
全身障害及び投与局所状態	倦怠感	無力症、発熱、浮腫	疼痛、胸痛、注射部位反応	
胃腸障害	悪心	下痢、口内炎、嘔吐、便秘	腹痛、消化不良、腹部膨満(感)、口内乾燥、嚥下障害、口唇炎、舌痛	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛	四肢痛、骨痛、背部痛、胸壁痛、筋力低下、筋痙攣	
代謝及び栄養障害		食欲不振	脱水(症)	
臨床検査		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇、体重減少、ALP 上昇、クレアチニン上昇、カリウム上昇、カリウム低下、ビリルビン上昇、アルブミン減少、カルシウム低下、ナトリウム低下、好酸球数増多、総蛋白減少、血糖値上昇、尿糖陽性、尿蛋白陽性	
呼吸器、胸郭及び循環障害			呼吸困難、咽喉頭痛、咳嗽、胸水、鼻炎、鼻出血、咯血、発声障害、しゃっくり	
眼障害			視力異常、眼痛、眼乾燥、角膜炎、結膜炎、流涙、黄斑浮腫	
精神障害			不眠症、不安、うつ病	
血管障害			高血圧、潮紅、低血圧	
腎及び尿路障害			尿失禁	
心臓障害			頻脈、不整脈	徐脈
耳及び迷路障害			耳痛	
生殖系及び乳房障害				乳房痛

注3) 頻度は胃癌の国内第 II 相試験、非小細胞肺癌の国際共同第 III 相試験、乳癌の使用成績調査、膀胱癌の国内第 III 相試験及び膀胱癌の海外第 III 相試験に基づき記載し、それら以外の情報は頻度不明とした。

5.高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなどして注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で催奇形性作用が報告されて

いる。]

(2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が類薬にて報告されている。]

7.小児等への投与

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

8.過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、バイタルサイン等を十分に監視すること。

9.適用上の注意

(1)調製時

- 1)懸濁液の調製に当たっては、必ず生理食塩液を使用すること。また、本懸濁液は他の薬剤とは混注しないこと。
- 2)本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に本剤又は懸濁液が付着した場合は、直ちに多量の流水及び石けんでよく洗い流すこと。
- 3)懸濁液は調製後速やかに使用するか、又は箱に戻し、冷蔵庫(2~8℃)に遮光保存して8時間以内に使用すること。
- 4)点滴バッグ中に入れた懸濁液は速やかに使用すること。
- 5)使用前に懸濁液に未懸濁物、沈殿物が認められ、再懸濁させても沈殿物が認められた場合は使用しないこと。

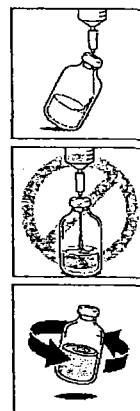
(2)投与経路:必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3)投与時

- 1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位にバクリタキセルを再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。
- 2)本剤投与時には、インラインフィルターは使用しないこと。
- 3)他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。

<懸濁液調製方法>

- 1)無菌的環境下にて、患者の体表面積にあわせ必要なバイアルを準備し、アルコールでゴム栓を拭う。
 - 2)1 バイアル当たり生理食塩液 20 mL をバイアルの内壁伝いに、直接、内容物にかけないよう泡立ちに注意しながらゆっくりと注入する。(この操作は、泡立ちの発生を最小限にするため重要である。)
 - 3)内容物が確実に濡れるよう5分間以上バイアルを静置する。
 - 4)内容物が十分に濡れたら、均一な白色ないし黄色の懸濁液になるまで、静かに円弧を描くように回したり、緩やかに上下に転倒を繰り返して混和する。(泡立ちに注意する。)
 - 5)調製した懸濁液は必要量をバイアルから抜き取り、事前に用意した空の点滴バッグ等にゆっくりと注入する。
- 注意:懸濁液を生理食塩液に入れて希釈しないこと。



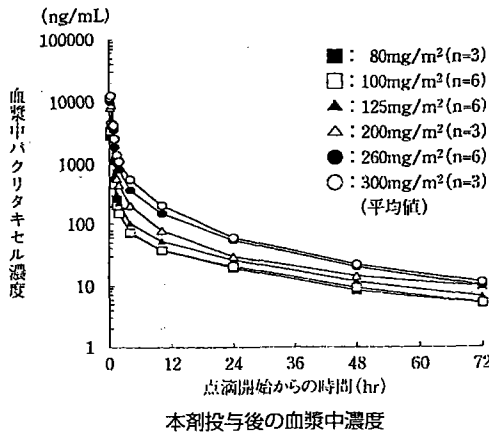
10.その他の注意

- (1)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者にバクリタキセルを投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall現象」が認められたとの報告がある。
- (2)バクリタキセルと他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中動態¹⁾

日本人進行固形癌患者に本剤 80~300 mg/m²を 30 分間点滴静注したときの血漿中パクリタキセル濃度は多相性の消失を示し、AUC 及び C_{max} は 80~300 mg/m²まで用量依存的な増加を示した。消失半減期は 16.5~40.2 時間であった。



なお、本剤の承認用量は A 法: 260 mg/m², B 法: 100 mg/m², C 法: 125 mg/m²である。

2. 分布²⁾

(参考) ラットに本剤の³H 標識体を投与した 24 時間後における組織内放射能濃度は、脳を除く各臓器・組織で高く、速やかに移行した。また、前立腺、肝臓、肺、精囊、脾臓、脾臓、消化管、腎臓で血液・血漿より高かった。120 時間後における放射能が高かった組織は肝臓、肺、精巣及び卵巣であった。

3. 代謝^{3,4)}

(参考) ヒトにおいては、パクリタキセルは主に CYP2C8 により 6α-ヒドロキシパクリタキセルに代謝され、CYP3A4 により 3'-p-ヒドロキシパクリタキセルに代謝される。また、これら 2 種の代謝物はそれぞれ CYP3A4 及び CYP2C8 により更に 6α, 3'-p-ジヒドロキシパクリタキセルに代謝されることが知られている。

これらの代謝物は、外国人乳癌患者の尿中、糞中及び血漿中にも認められた。

4. 排泄⁴⁾

外国人乳癌患者に本剤 260 mg/m²を 30 分間点滴静注したときの未変化体パクリタキセルの尿中排泄量の平均値は約 4% であり、これは腎外での消失が主な排泄経路であることを示している。代謝物である 6α-ヒドロキシパクリタキセル及び 3'-p-ヒドロキシパクリタキセルの尿中排泄率は総投与量の 1% 以下であった。糞中には総投与量の約 20% が排泄された。

5. 肝機能障害患者⁵⁾

AST 及びビリルビンに基づいて肝機能障害の程度を分類し、その障害の程度に応じ 3 用量 (130 mg/m², 200 mg/m², 260 mg/m²) を設定し、本剤の薬物動態について検討した。

肝機能障害の程度		投与量 (n)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	CL (L/hr/m ²)
AST	ビリルビン			
>ULN - <10×ULN	>ULN - ≤1.25×ULN	260 mg/m ² (5)	11983±4335	23.8±7.5
	1.26 - 2.0×ULN	200 mg/m ² (4)	8660±2891	24.9±7.0
	2.01 - 5.0×ULN	130 mg/m ² (5)	7146±1326	18.7±3.1

ULN: 基準値上限、AUC₀₋₇₂ 及び CL は平均±標準偏差を示した。
AST ≥ 10×ULN あるいはビリルビン > 5.0×ULN の肝機能障害患者については検討されていない。

【臨床成績】

1. 胃癌に対する臨床成績⁶⁾

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった胃癌患者を対象とした国内第 II 相試験 (本剤 260 mg/m² 30 分点滴静注 3 週ごと投与) における奏効率は、27.8% (15/54 例) であった。

2. 乳癌に対する臨床成績⁹⁾

乳癌患者を対象に実施した本剤と他のパクリタキセル製剤との海外第 III 相試験成績は以下のとおりであった。

	本剤 (260 mg/m ²) (30 分点滴静注, 3 週ごと投与)	他のパクリタキセル製剤 (175 mg/m ²) (3 時間点滴静注, 3 週ごと投与)
症例数 (例)	229	225
奏効例 (例)	55	25
標的病変奏効率 (%)	24.0	11.1
95%信頼区間 (%)	18.48 ~ 29.55	7.00 ~ 15.22

3. 非小細胞肺癌に対する臨床成績⁷⁾

非小細胞肺癌患者 (Stage IIIB/IV) の初回治療において、本剤とカルボプラチンの併用投与 (A 群: 3 週を 1 コースとして、1 日目に本剤 100 mg/m² 及びカルボプラチン AUC=6^{註 4)} を投与し、8 日目と 15 日目に本剤 100 mg/m² を投与) と、他のパクリタキセル製剤とカルボプラチンの併用投与 (T 群: 3 週を 1 コースとして、1 日目に他のパクリタキセル製剤 200 mg/m² 及びカルボプラチン AUC=6 を投与) を比較した国際共同第 III 相試験結果は以下のとおりであった。

	A 群	T 群	p 値
奏効率 (例数)	33% (170/521)	25% (132/531)	0.005 ^a

a: カイ二乗検定

註 4) カルボプラチンの投与量は、カルバートの式 [投与量 (mg/body) = AUC 目標値 × {GFR (糸球体濾過率) + 25}] に従って算出した。

4. 肺癌に対する臨床成績

遠隔転移を有する肺癌患者の初回治療において、本剤とゲムシタピンの併用投与 (A 群: 4 週を 1 コースとして、本剤 125 mg/m² 及びゲムシタピン 1000 mg/m² を週 1 回 (1, 8 及び 15 日目) 投与し、4 週目 (22 日目) を休薬) と、ゲムシタピン単独投与 (B 群: 4 週を 1 コースとして、ゲムシタピン 1000 mg/m² を週 1 回 (1, 8 及び 15 日目) 投与し、4 週目 (22 日目) を休薬 (第 1 サイクルのみ 22 日目にも投与))^{註 5)} を比較した海外第 III 相試験結果は以下のとおりであった⁸⁾。

註 5) 肺癌に対するゲムシタピンの承認用法・用量は、ゲムシタピンとして 1,000 mg/m² を週 1 回 3 週投与し、1 週間休薬である。

群 (例数)	A 群 (431)	B 群 (430)	ハザード比	p 値
生存期間中央値 (月)	8.5	6.7	0.72	<0.001 ^b

b: 層別 log-rank 検定

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{2,10)}

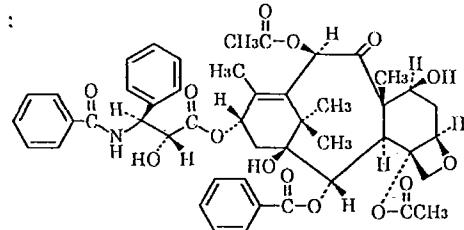
ヌードマウスの皮下に移植されたヒト乳癌組織 (MX-1) 及びヒト肺癌由来細胞株 (AsPC-1) に対し、腫瘍退縮効果あるいは腫瘍増殖抑制効果が認められている。

2. 作用機序^{11,12)}

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: パクリタキセル (Paclitaxel)

化学名: (-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4,10-Diacetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13-yl (2R,3S)-3-benzoylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate

分子式: C₄₇H₅₁NO₁₄

分子量: 853.91

添付文書(案)

【取扱い上の注意】

1.記録の保存

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

2.包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。

【包装】

アブラキサン 点滴静注用 100 mg : 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1.主要文献

- 1)臨床第 I 相試験における ABI-007 投与後の薬物動態データをを用いた用量比例性の解析, 社内資料, 研究報告書 No.341 (2009)
- 2) Sparreboom, A. et al. : Clin. Cancer Res., 11(11), 4136 (2005)
- 3) Rochat, B. : Clin. Pharmacokinet, 44(4), 349 (2005)
- 4) 転移性乳癌患者における ABI-007 の多施設共同無作為化

非盲検臨床第 III 相比較試験, 社内資料, 研究報告書 No.342 (2009)

- 5) 肝機能障害を有する固形癌患者を対象とした安全性及び薬物動態の検討, 社内資料, 研究報告書 No.343 (2009)
- 6) フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学治療に不応となった進行・再発胃癌患者を対象とした ABI-007 (3 週ごと投与) 第 II 相試験, 社内資料, 研究報告書 No.384 (2013)
- 7) Socinski, M.A. et al. : J. Clin. Oncol., 30(17), 2055 (2012)
- 8) Von Hoff, D.D. et al. : N. Engl. J. Med., 369(18), 1691 (2013)
- 9) Desai, N. et al. : Clin. Cancer Res., 12(4), 1317 (2006)
- 10) Awasthi, N. et al. : Carcinogenesis, 34(10), 2361 (2013)
- 11) Schiff, P.B. et al. : Nature, 277, 665 (1979)
- 12) Schiff, P.B. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(3), 1561 (1980)

2.文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。
大鵬薬品工業株式会社

メディカルアフェアーズ本部 MA 部 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

(新聞発表用)

1	販 売 名	ポテリジオ点滴静注 20mg
2	一 般 名	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアル (5mL) 中 モガムリズマブ (遺伝子組換え) 20mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</u> 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。 <u>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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 2 週間間隔で 8 回点滴静注する。</u> なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。 <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫</u> <u>再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫</u> 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。 (下線部は今回追加・変更)
6	効 能 ・ 効 果	<u>CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</u> 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 (下線部は今回変更)
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤は、ヒト化抗 CCR4 抗体の抗悪性腫瘍剤であり、今回、「化学療法未治療の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」に関する効能追加並びに用法・用量の追加について申請したものである。

添付文書案

※※20●●年●月改訂(効能・効果追加、他)(第4版)

※2014年3月改訂(効能・効果追加、他)

貯法: 遮光下、2~8℃に保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗CCR4^{注2)}モノクローナル抗体

※※ 生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品^{注1)}

ポテリジオ[®]点滴静注 20mg

POTELIGEO[®] Injection

モガムリズマブ(遺伝子組換え)製剤

承認番号	22400AMX00660
薬価収載	2012年5月
販売開始	2012年5月
効能追加	20●●年●月
国際誕生	2012年3月

※※注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

※※

注2) CCR4: CC chemokine receptor 4(CCケモカイン受容体4)

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。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を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis :TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)
 - (1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけでなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。
 - (2) 皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		ポテリジオ点滴静注 20 mg	
成分・含量 (1パイアル5 mL中)	有効成分	モガムリズマブ(遺伝子組換え)	20 mg
	添加物	グリシン	112.5 mg
		ポリソルベート80	1 mg
		塩酸	(適量)
		水酸化ナトリウム	(適量)
		クエン酸水和物	
色・性状	無色澄明の注射液		
pH	pH 5.2~5.8		
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)		

本剤の有効成分モガムリズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

※※【効能・効果】

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。
- ※2. CCR4抗原は、フローサイトメトリー(FCM)又は免疫組織化学染色(IHC)法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること(【臨床成績】の項参照)。
- ※※3. CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【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。
- ※4. 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)又は皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)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。

※※【用法・用量】

CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫

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。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、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2週間間隔で8回点滴静注する。

なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

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

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ※※1. 化学療法未治療のCCR4陽性のATLの場合
 - (1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を

熟知した上で、選択すること。

(3)併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

※2.再発又は難治性の CCR4 陽性の ATL、PTCL 又は CTCL の場合

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

※3. 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction (発熱、悪寒、頻脈等)を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。

4. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reaction を認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。

※5. 注射液の調製方法及び点滴時間

本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200mL～250mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する(「適用上の注意」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) 感染症を合併している患者[好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者[投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (3) 重篤な骨髄機能低下のある患者[好中球減少及び血小板減少を増悪させ重症化させるおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者[肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。](「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction(発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等)に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は初回投与時の投与後 8 時間以内に多く認められるが、それ以降や 2 回目投与以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)
- ※(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction 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。
- (3) 本剤の投与により、B 型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

なお、本剤投与開始前に HBs 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性患者において、B 型肝炎ウイルスの増殖により肝炎に至った症例が報告されている。(「重大な副作用」の項参照)

※※(4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	

※※4. 副作用

※<単独投与>

国内の臨床試験(第 I 相臨床試験 1 試験、第 II 相臨床試験 2 試験)の安全性評価対象 80 例中、79 例(98.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(10.0%以上)は、リンパ球減少 71 例(88.8%)、Infusion reaction 47 例(58.8%)、発熱 45 例(56.3%)、白血球減少 45 例(56.3%)、好中球減少 38 例(47.5%)、血小板減少 37 例(46.3%)、悪寒 26 例(32.5%)、ALT(GPT)上昇 25 例(31.3%)、AST(GOT)上昇 21 例(26.3%)、Al-P 上昇 19 例(23.8%)、発疹 19 例(23.8%)、LDH 上昇 14 例(17.5%)、頻脈 13 例(16.3%)、悪心 11 例(13.8%)、血中アルブミン減少 10 例(12.5%)、ヘモグロビン減少 10 例(12.5%)、血圧上昇 9 例(11.3%)、血中リン減少 9 例(11.3%)、低酸素血症 9 例(11.3%)、そう痒症 9 例(11.3%)、鼻咽頭炎 8 例(10.0%)、低アルブミン血症 8 例(10.0%)であった。[CCR4 陽性 PTCL、CCR4 陽性 CTCL 効能追加承認時]

<併用投与>(VCAPI/AMP/VECP 療法)^{注 3)}

国内の臨床試験(第 II 相臨床試験 1 試験)の安全性評価対象 29 例中、全例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用(30.0%以上)は、好中球数減少 29 例(100%)、血小板減少 29 例(100%)、白血球減少 29 例(100%)、貧血 28 例(96.6%)、リンパ球減少 28 例(96.6%)、発熱性好中球減少症 26 例(89.7%)、発熱 24 例(82.8%)、脱毛症 23 例(79.3%)、食欲減退 21 例(72.4%)、体重減少 19 例(65.5%)、悪心 18 例(62.1%)、便秘 18 例(62.1%)、口内炎 16 例(55.2%)、嘔吐 13 例(44.8%)、倦怠感 13 例(44.8%)、頭痛 12 例(41.4%)、丘疹性皮膚疹 12 例(41.4%)、ALT(GPT)上昇 11 例(37.9%)、高血糖 11 例(37.9%)、味覚異常 11 例(37.9%)、下痢 10 例(34.5%)、血中アルブミン減少 10 例(34.5%)であった。[化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時]

注 3) VCAPI(ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾロン)、AMP(ドキシソルピシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン)及び VECP(ビンデシン硫酸塩、エトボシド、カルボプラチン、プレドニゾロン)の他、シタラビン、メトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含む療法

※(1) 重大な副作用^{注4)}

- 1) **Infusion reaction (58.8%:単、44.8%:併)**: 発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。
- 2) **重度の皮膚障害**: 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明:単・併)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (1.3%:単)、発疹 (6.3%:単、3.4%:併)、丘疹性皮膚疹 (1.3%:単、20.7%:併)、紅斑性皮膚疹 (1.3%:単、6.9%:併) 等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置(副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等)を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **感染症 (13.8%:単、58.6%:併)**: 細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。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、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎 (頻度不明:単・併)、肝炎 (1.3%:単)**: B 型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎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肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **腫瘍崩壊症候群 (1.3%:単、20.7%:併)**: 本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 6) **重度の血液毒性**: リンパ球減少 (71.3%:単、96.6%:併)、白血球減少 (18.8%:単、100%:併)、好中球減少 (18.8%:単、100%:併)、血小板減少 (7.5%:単、89.7%:併)、発熱性好中球減少症 (2.5%:単、89.7%:併) 及びヘモグロビン減少 (1.3%:単) があらわれることがある。定期的に血液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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害**: ALT (GPT) 上昇 (31.3%:単、37.9%:併)、AST (GOT) 上昇 (26.3%:単、27.6%:併)、ALP 上昇 (23.8%:単、17.2%:併)、LDH 上昇 (17.5%:単、24.1%:併)、γ-GTP 上昇 (6.3%:単、6.9%:併)、高ビリルビン血症 (3.8%:単、13.8%:併) 及び肝機能異常 (2.5%:単、13.8%:併) 等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺疾患**: 肺炎 (1.3%:単、3.4%:併)、間質性肺炎 (頻度不明:単、10.3%:併) 等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **高血糖 (2.5%:単、37.9%:併)**: 高血糖があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場

合には適切な処置を行うこと。

注 4) ()内は単:本剤の単独投与時、併:本剤の併用投与 (VCAP/AMP/VECP 療法) 時の発現頻度を表す。

(2) その他の副作用

※<単独投与>

	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛	感覚鈍麻、不眠症
血液			好酸球百分率増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器	血圧上昇、頻脈	血圧低下、潮紅、左室機能不全、ほてり	心拍数増加、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、洞性頻脈
呼吸器	低酸素血症	咳嗽	胸水、口腔咽頭痛、喘鳴、鼻閉
消化器	悪心	便秘、嘔吐	口内炎、下痢、腹痛
泌尿器		クレアチニン上昇、蛋白尿	尿中ウロビリノーゲン増加、尿中血陽性、血中尿素増加
皮膚	そう痒症		多汗症、湿疹
筋・骨格系			関節痛、頸部痛
感染症	鼻咽頭炎		
代謝	電解質異常(ナトリウム、カリウム、カルシウム)、低アルブミン血症、低リン酸血症	高尿酸血症	総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性
その他	発熱、悪寒	倦怠感、食欲減退、疲労、体重増加、浮腫	体重減少、CRP 上昇、低体温、サイトカイン放出症候群

<併用投与> (VCAP/AMP/VECP 療法)^{注5)}

	40%以上	20~40%未満	20%未満
精神・神経系	頭痛	味覚異常、末梢性ニューロパチー	振戦、不眠症、感覚鈍麻
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少
循環器			血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図 QT 延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり
呼吸器		口腔咽頭痛	咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感
消化器	悪心、便秘、口内炎、嘔吐	下痢	腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感
泌尿器			クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害
皮膚	脱毛症		紫斑
筋・骨格系			四肢痛、背部痛

代謝	電解質異常 (ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム)、低アルブミン血症	低リン酸血症	総蛋白減少、脱水
その他	発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感	浮腫、悪寒	CRP 上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応

注 5) 本剤と VCAP/AMP/VECP 療法の併用で認められた副作用(本剤又は VCAP/AMP/VECP 療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象)に基づき、発現頻度を表した。

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与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投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。[本剤を用いた動物実験(サル)において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胎・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。]
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験では 1 回 1mg/kg を超える用量での使用経験がない。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) パイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。
- ※ 2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200 mL~250mL に添加する。
- 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
- 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。
- 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。
- 6) 他の薬剤との混注はしないこと。

(2) 投与経路

必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与时

- 1) 本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静注は行わないこと。
- 2) 本剤は、2 時間かけて点滴静注すること。

10. その他の注意

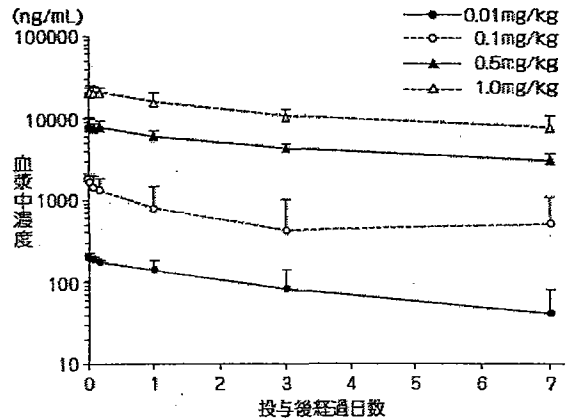
海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されている。

※【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

CCR4 陽性 ATL 日本人患者、CCR4 陽性 PTCL 日本人患者又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者に本剤 0.01~1 mg/kg を単回投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。



単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数 n=2~6)

単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

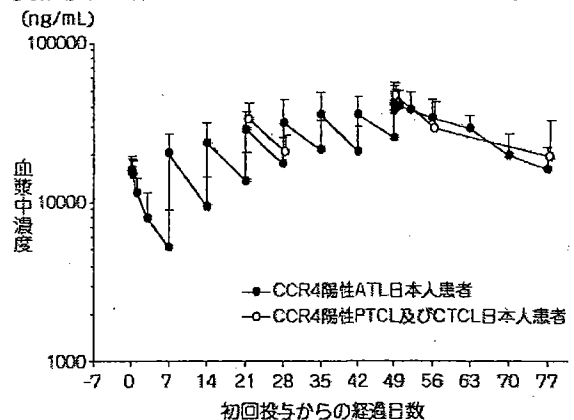
対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7 days} (µg·h/mL)
CCR4 陽性 ATL 日本人患者	0.01 (n=3)	206.0 ±23.1	41.0 ±39.0	14.9 ±7.7
	0.1 (n=4)	1831.7 ±334.1	254.9 ±447.4	87.6 ±93.7
CCR4 陽性 PTCL 日本人患者	0.5 (n=3)	8353.2 ±1993.4	2985.0 ±605.8	761.9 ±130.8
	1 (n=6)	21758.0 ±3495.4	7544.2 ±3008.8	1901.2 ±466.6

平均値±標準偏差

*本剤の承認用量は 1 回 1mg/kg である(【用法・用量】の項参照)。

(2) 反復投与^{2,3)}

CCR4 陽性 ATL 日本人患者、CCR4 陽性 PTCL 日本人患者又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者に本剤 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりである。



1 週間間隔で 8 回反復静脈内投与したときの血漿中濃度推移(平均値+標準偏差、各採血時点での被験者数 n=3~27)

1 週間間隔で8回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

対象患者	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _{0-7 days} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
CCR4 陽性 ATL 日本人患者	1 (n=5)	42943.2 ±14239.5	33638.3 ±10572.2 ^{a)}	6297.4 ±1812.5 ^{a)}	422 ±147
CCR4 陽性 PTCL 日本人患者 又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者	1 (n=9)	45940.7 ±9251.2	29017.4 ±13328.6	—	—

平均値±標準偏差
a) n=4

2. 分布¹⁾

CCR4 陽性 ATL 日本人患者、CCR4 陽性 PTCL 日本人患者又は CCR4 陽性 CTCL 日本人患者に本剤 0.01~1 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回反復静脈内投与したときの分布容積は 102.7~115.8 mL/kg であり、おおむね血液容量に相当した。

(参考)動物実験の結果

分布⁴⁾

¹²⁵I 標識したモガムリズマブを雄性カニクイザルに単回静脈内投与したところ、血漿と血液を除く組織への放射能の分布量は最大で投与量の 4.86% であり、血漿中濃度に対する組織中濃度比は最大で 0.26 (脾臓) であった。

【臨床成績】

※再発・再燃 ATL を対象とした第 II 相臨床試験²⁾

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く、急性型、リンパ腫型又は予後不良因子 (LDH 高値、BUN 高値及びアルブミン低値) を有する慢性型の CCR4 陽性*の再発・再燃 ATL 日本人患者 27 例を対象に、本剤 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回、点滴静注を行った。有効性解析対象 26 例を対象とした奏効率は 50.0% (95%信頼区間: 29.9~70.1%) であった。26 例の内訳は、急性型 14 例、リンパ腫型 6 例、予後不良因子を有する慢性型 6 例であり、病型別での奏効率は、急性型 42.9% (6/14 例)、リンパ腫型 33.3% (2/6 例)、予後不良因子を有する慢性型 83.3% (5/6 例) であった。

対象 被験者数	完全寛解	不確定 完全寛解	部分寛解	奏効 被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
26	8	0	5	13	50.0% (29.9~70.1%)

第 II 相臨床試験において、本剤 8 回投与を完遂し奏効に至った後に再燃した 1 例に本剤が再投与され、部分寛解を認めた。また、副作用は、Infusion reaction、リンパ球減少、白血球減少、頻脈、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、発熱及び体重増加であった。

なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外した。

*CCR4 抗原検査は FCM 又は IHC 法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

※※化学療法未治療 ATL を対象とした第 II 相臨床試験⁵⁾

急性型、リンパ腫型又は予後不良因子 (LDH 高値、BUN 高値及びアルブミン低値) を有する慢性型の CCR4 陽性*の化学療法未治療 ATL 日本人患者 54 例を対象に、化学療法 (VCAP、AMP、VECP 療法) と化学療法+本剤を比較する第 II 相臨床試験を実施した。化学療法は、VCAP 療法 (ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾン: Day 1)、AMP 療法 (ドキシソルピシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾン: Day 8) 及び VECP 療法 (ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾン: Day 15) の他、シタラビン、ストレキサート及びプレドニゾンの髄腔内投与 (2、4 コース: Day 2~1) を 4 週 (Day 28) 1 コースとして合計 4 コース行った。化学療法+本剤は、化学療法に加え本剤

1mg/kg を VCAP 療法投与開始日 (1 コース目は VCAP 投与日の翌日 (4 日後まで可) に投与し、2 コース目以降は VCAP 投与日の前日 (3 日前まで可) に投与) 及び VECP 療法投与開始日 (VECP 投与日の前日 (3 日前まで可) に投与) を基準として 2 週間間隔で 8 回、点滴静注を行った。有効性解析対象 53 例を対象とした完全寛解率は、化学療法+本剤が 51.7% (15/29 例) (95%信頼区間: 32.5~70.6%)、化学療法が 33.3% (8/24 例) (95%信頼区間: 15.6~55.3%) であった。病型別での完全寛解率は、化学療法+本剤及び化学療法の順に、急性型が 55.0% (11/20 例) 及び 29.4% (5/17 例)、リンパ腫型が 50.0% (3/6 例) 及び 42.9% (3/7 例)、予後不良因子を有する慢性型が 33.3% (1/3 例) 及び該当被験者なしであった。

投与群	対象 被験者数	完全 寛解	不確定 完全 寛解	完全寛解 被験者数*	完全寛解率 (95%信頼区間)
化学療法+本剤	29	9	6	15	51.7% (32.5~70.6%)
化学療法	24	5	3	8	33.3% (15.6~55.3%)

*CCR4 抗原検査は FCM 又は IHC 法により実施することが規定され、いずれの検査法も用いられた。

**完全寛解被験者数: 完全寛解+不確定完全寛解

※再発・再燃 PTCL 及び CTCL を対象とした第 II 相臨床試験^{3、6)}

前治療としての化学療法によって寛解に到達しなかった治療抵抗例を除く CCR4 陽性*の再発・再燃 PTCL 日本人患者 29 例及び CTCL 日本人患者 8 例 (合計 37 例) を対象に、本剤 1mg/kg を 1 週間間隔で 8 回、点滴静注を行った。有効性解析対象 37 例を対象とした奏効率は 35.1% (95%信頼区間: 20.2~52.5%) であった。

対象被験者数	完全 寛解	不確定 完全 寛解	部分 寛解	奏効 被験者数	奏効率 (95%信頼区間)
合計: 37	4	1	8	13	35.1% (20.2~52.5%)
PTCL: 29	4	1	5	10	34.5% (17.9~54.3%)
末梢性 T 細胞リンパ腫 非特異型: 16	1	0	2	3	18.8%
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫: 12	3	0	3	6	50.0%
未分化大細胞型リンパ腫、未分化リンパ腫 リン酸化酵素陰性: 1	0	1	0	1	100.0%
CTCL: 8	0	0	3	3	37.5% (8.5~75.5%)
菌状糸肉腫: 7	0	0	2	2	28.6%
皮膚原発 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症: 1	0	0	1	1	100.0%

第 II 相臨床試験において、本剤 8 回投与を完遂し奏効に至った後に再発又は再燃した 6 例に本剤が再投与された。6 例のうち 3 例 (PTCL 2 例及び CTCL 1 例) は再投与を含め治験を完了し、うち 2 例に部分寛解を認めた。また、副作用は、リンパ球減少及び丘疹性皮膚疹 (各 2 例)、Al-P 上昇、そう痒症、電解質異常 (カリウム)、多汗症、白血球減少、好中球減少、紅斑性皮膚疹及び血小板減少 (各 1 例) であった。なお、本試験では造血幹細胞移植実施例は対象から除外したが、化学療法後の自家造血幹細胞移植療法実施例は対象とし、該当症例は 2 例 (いずれも PTCL) であった。

* CCR4 抗原検査は原則として IHC 法により実施し、セザリ一症候群で末梢血に異常リンパ球が多い場合は FCM 法による検査も可能としていた。本試験ではセザリ一症候群の患者は登録されなかったため、FCM 法による検査の経験はない。

※【薬効薬理】

1. 作用機序^{7、8)}

モガムリズマブは、主に抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を介して、CCR4 陽性細胞を傷害すると考えられる。

2. 抗腫瘍作用

(1) *in vitro* 試験^{1,2)}

- 1) モガムリズマブは、CCR4 陽性のヒト ATL 由来細胞株 (TL-Om1、ATN-1 及び ATL102) 及び CTCL 由来細胞株 (HH 及び Hut78) (ターゲット細胞) に対して、ヒト末梢血単核細胞 (エフェクター細胞) 存在下で ADCC 活性を示した。
- 2) モガムリズマブは、ATL 患者由来の CD3 陽性細胞* (ターゲット細胞) に対して、同一患者由来の CD3 陰性細胞 (autologous なエフェクター細胞) 存在下で ADCC 活性を示した。更に、モガムリズマブは、PTCL-NOS 患者由来の CD3 陽性* (ターゲット細胞) に対して、健康成人由来の CD3 陰性細胞 (allogeneic なエフェクター細胞) 存在下で ADCC 活性を示した。

*CCR4 陽性細胞を含む。

(2) *in vivo* 試験²⁾

モガムリズマブは、CCR4 陽性のヒト ATL 由来細胞株 (TL-Om1) 及び CTCL 由来細胞株 (HH) を皮下移植した重症複合免疫不全マウスモデルにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：モガムリズマブ (遺伝子組換え)

Mogamulizumab (Genetical Recombination)

分子量：約 149,000

本質：ヒト CC ケモカイン受容体 4 に対する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 449 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。

※【承認条件】

○再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

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

【包装】

ポテリジオ点滴静注 20 mg・1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

<文献請求 No.>

- 1) 社内資料: 国内第 I 相臨床試験の薬物動態
- 2) Ishida T, et al: J Clin Oncol., 30, 837 (2012)
- ※3) 社内資料: CCR4 陽性の再発・再燃 PTCL・CTCL 国内第 II 相臨床試験
- 4) 社内資料: 薬物動態試験 (分布: カニクイザル組織分布試験)
- ※※5) 社内資料: CCR4 陽性の化学療法未治療 ATL 国内第 II 相臨床試験
- ※※6) Ogura M, et al: J Clin Oncol., 32, 1157 (2014)
- 7) 社内資料: 薬理試験 (抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 試験)
- 8) Ishii T, et al: Clin Cancer Res., 16, 1520 (2010)
- 9) 社内資料: 薬理試験 (抗腫瘍効果試験)

※<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-6-1

(新聞発表用)

1	販 売 名	①アドリアシン注用 10、同注用 50 ②ドキソルビシン塩酸塩注射用 10mg「NK」、同注射用 50mg「NK」
2	一 般 名	①②ドキソルビシン塩酸塩
3	申 請 者 名	①協和発酵キリン株式会社 ②日本化薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①②1 バイアル中、ドキソルビシン塩酸塩 10mg (力価) 又は 50mg (力価) を含有する
5	用 法 ・ 用 量	<p>◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、骨肉腫の場合</p> <p>1)1日量、ドキソルビシン塩酸塩として10mg(0.2mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。 この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。</p> <p>2)1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg(0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。 この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。</p> <p>3)1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg～30mg(0.4～0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。 この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。</p> <p>4)総投与量はドキソルビシン塩酸塩として500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>悪性リンパ腫の場合</p> <p>5) 上記 1) ～3) に従う。</p> <p>6)他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。</p> <p><u>(1)ドキソルビシン塩酸塩として1日1回 25～50mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。</u></p> <p><u>(2)ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は 40mg (力価) /m² (体表面積)、8日目は 30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後 20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。</u></p> <p><u>投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。</u></p> <p>乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>7)シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として 60mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。 この方法を1クールとし、4クール繰り返す。</p>

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

8) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として $60\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

9) イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として $20\sim 30\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3~4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

本剤単剤では3)、4)に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として $20\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

11) ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として $9\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

12) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日 $20\sim 40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を24時間持続点滴

1コース $20\sim 80\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大 $40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) とする。

(2) 1日1回 $20\sim 40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を静注または点滴静注

1コース $20\sim 80\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大 $40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積) 以下とする。

		<p>m² (体表面積) 以下とする。</p> <p>膀胱腫瘍の場合 13) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として 30mg~60mg (力価) を 20~40mL の日局生理食塩液に 1~2mg (力価) /mL になるように溶解し、1日1回連日または週 2~3回膀胱腔内に注入する。 また、年齢・症状に応じて適宜増減する。 (ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法) ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩 30mg~60mg (力価) を 20~40mL の日局生理食塩液に 1~2mg (力価) /mL になるように溶解して膀胱腔内に注入し、1~2時間膀胱把持する。</p> <p>◇M-VAC療法 尿路上皮癌 メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回 30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m² を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m²、ドキソルビシン塩酸塩 30mg (力価) /m² 及びシスプラチン 70mg/m² を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート 30mg/m² 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m² を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg (力価) /m² 以下とする。</p> <p>(取消線部削除、下線部追加・変更)</p>
6	効能・効果	<p>◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫 (細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病) 肺癌 消化器癌 (胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等) 乳癌 膀胱腫瘍 骨肉腫</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌 (手術可能例における術前、あるいは術後化学療法) 子宮体癌 (術後化学療法、転移・再発時化学療法) 悪性骨・軟部腫瘍 悪性骨腫瘍 多発性骨髄腫 小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)</p> <p>◇M-VAC療法 尿路上皮癌</p> <p>(取消線部削除)</p>
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> 添付文書 (案) を別紙として添付。 本剤はアントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤であり、今回「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」 (平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号) に基づき、悪性リンパ腫に係る用法・用量、効能・効果の変更を申請した。

※2011年8月改訂

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
874235

抗悪性腫瘍剤

※※
劇薬、
処方箋医薬品

日本薬局方 注射用ドキシソルピシン塩酸塩

アドリアシン®注用10
アドリアシン®注用50

※※ 効能追加等

	10mg注	50mg注
承認番号	21800AMX10312	22200AMX00787
薬価収載	2006年6月	2010年11月
販売開始	1975年 3月	2010年11月
効能追加等	膀胱腫瘍: 1979年 5月	—
	骨肉腫: 1983年 5月	—
	尿路上皮癌(用法追加): 2004年 1月	—
	乳癌、子宮体癌、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍(併用療法等): 2005年 2月	—
	悪性リンパ腫(併用療法): 2014年●月	
警告設定	2004年 1月	—

ADRIACIN® Injection

※※*注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 2) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 心機能異常又はその既往歴のある患者[心筋障害があらわれることがある。]
- 2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

アドリアシン注用10、アドリアシン注用50は、1瓶中に次の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

品名		アドリアシン注用10	アドリアシン注用50
有効成分	日局ドキシソルピシン塩酸塩	10mg(力価)	50mg(力価)
	日局乳糖水和物	100mg	500mg
添加物	日局パラオキシ安息香酸メチル	1mg	5mg
	pH調整剤		

2. 製剤の性状

品名	外観	規格pH域	浸透圧比
アドリアシン注用10	だいたい赤色の粉末又は塊(凍結乾燥製剤)	5.0~6.0	約1 (注射用水1mLに溶解)
アドリアシン注用50			約1 (注射用水5mLに溶解)

安定性: 水溶液はpHによって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ側では不安定であり経時的に力価が低下する。

【効能・効果及び用法・用量】

◇ドキシソルピシン塩酸塩通常療法

※※【効能・効果】

下記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解
悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)、子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)

※※【用法・用量】

悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳癌、骨肉腫の場合
1) 1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として10mg(0.2mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4~6日間連日静脈内ワンショット投与後、7~10日間休業する。
この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。
2) 1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20mg(0.4mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2~3日間静脈内にワンショット投与後、7~10日間休業する。
この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。
3) 1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20mg~30mg(0.4~0.6mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休業する。
この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。
4) 総投与量はドキシソルピシン塩酸塩として500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

悪性リンパ腫の場合

5) 上記 1) ~3) に従う。

6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) ドキソルビシン塩酸塩として1日1回25~50mg (力価) / m² (体表面積) を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。

(2) ドキソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) / m² (体表面積)、8日目は30mg (力価) / m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m² (体表面積) 以下とする。

乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

7) シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg (力価) / m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m² (体表面積) 以下とする。

子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

8) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg (力価) / m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m² (体表面積) 以下とする。

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

9) イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20~30mg (力価) / m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3~4週毎繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m² (体表面積) 以下とする。

本剤単剤では3)、4)に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg (力価) / m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m² (体表面積) 以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

11) ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキソルビシン塩酸塩として9mg (力価) / m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m² (体表面積) 以下とする。

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

12) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20~40mg (力価) / m² (体表面積) を24時間持続点滴1コース20~80mg (力価) / m² (体表面積) を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) / m² (体表面積) とする。

(2) 1日1回20~40mg (力価) / m² (体表面積) を静注または点滴静注1コース20~80mg (力価) / m² (体表面積) を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg (力価) / m² (体表面積) とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m² (体表面積) 以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13) 1日量、ドキソルビシン塩酸塩として30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) / mLになるように溶解し、1日1回連日または週2~3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

(ドキソルビシン塩酸塩の膀胱腔内注入法)

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキソルビシン塩酸塩30mg~60mg (力価) を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg (力価) / mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1~2時間膀胱把持する。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキソルビシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg (力価) / m² (体表面積) を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg / m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg / m²、ドキソルビシン塩酸塩30mg (力価) / m²及びシスプラチン70mg / m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg / m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg / m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) / m²以下とする。

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等について、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

【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) 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。〕
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 3) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤はドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤の代替として使用しないこと。また、本剤をドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤と同様の用法・用量で投与しないこと。
- 2) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
- 3) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が500mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるのに特に注意すること。
- 4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること。
- 5) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 6) 24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるため、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。
- 7) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

4. 副作用

〈全身投与例〉

承認時及び副作用頻度調査において、1,196例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,103例(発現率92.2%)で、3,516件であった。
主な副作用は脱毛737件(61.6%)、白血球減少519件(43.4%)、悪心・嘔吐513件(42.9%)、食欲不振475件(39.7%)、口内炎266件(22.2%)、血小板減少187件(15.6%)、貧血・赤血球減少175件(14.6%)、心電図異常145件(12.1%)であった。

〈膀胱腔内注入例〉

承認時及び副作用頻度調査において、919例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は327例(発現率35.6%)で、796件であった。
主な副作用は膀胱刺激症状312件(33.9%)、発熱11件(1.2%)、食欲不振10件(1.1%)、白血球減少9件(1.0%)、萎縮膀胱、残尿感、脱毛各8件(0.9%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) 心筋障害、更に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こと。また、総投与量が500mg/m²を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
- (2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※(4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (5) 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱(0.9%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
心臓	心電図異常、頻脈	不整脈、胸痛	
肝臓		肝障害	
腎臓		蛋白尿	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢		
皮膚	脱毛	色素沈着	
精神神経系		倦怠感、頭痛	
泌尿器(膀胱時)	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿	残尿感	
呼吸器			気胸・血胸(肺転移症例)
過敏症		発疹	
その他	発熱	鼻出血	

5. 高齢者への投与

高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるため、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験(ラット)で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。〕
- 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。
 なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。〔「警告」、「重要な基本的注意」の項7) 8) 参照〕

8. 適用上の注意

1) 投与経路

- 皮下、筋肉内投与はしないこと。
- 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。

2) 投与时

- 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

3) 調製時

- 本剤は溶解時のpHにより安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射液又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ(注射筒)を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。
- 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg(力価)当たり1mL以上で速やかに行うこと。〔微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。〕
- 溶解後速やかに使用すること。

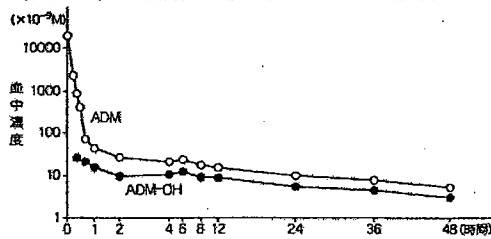
9. その他の注意

- ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。
- 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度(参考: 欧州での試験成績)¹⁾

癌患者8名にアドリアマイシン(ADM) 50mg/m²を急速静脈内投与した場合の未変化体(ADM)と活性代謝物アドリアマイシノール(ADM-OH)の血中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。
 (ただし、血中濃度推移は代表的患者の成績である。)



薬物動態パラメータ

半減期(hr)			CL (L/hr)	Vd (L/kg)	AUC _{0-∞} (nmol·min/mL)
T _{1/2α}	T _{1/2β}	T _{1/2γ}			
0.041	0.79	25.8	60.4	24.0	1.79
±0.02	±1.13	±11.4	±23.4	±12.0	±1.17

mean ± S. D.

2. 分布

● 体組織への分布(参考: ラットでのデータ)²⁾

ラットに³H-アドリアマイシン(2.3μCi/mg)を静脈内投与し経時的に臓器内濃度を測定した。
 臓器内濃度は脾臓>肺>腎臓>肝臓>心臓の順に高く、脳への分布は極めて少なかったが、他の臓器へは強く吸着され、持続的であった。

● 蛋白結合率

添加濃度(μg/mL)	0.1	1
血漿蛋白結合率(%)	83.0	83.9

3. 代謝(参考: 米国での試験データ)³⁾⁻⁵⁾

アドリアマイシンは、細胞内に存在するNADPH依存性のaldoketo reductase及びmicrosomal glycosidaseによりそれぞれadriamycinolとdoxyadriamycin aglyconeを生じる。更にdoxyadriamycinol aglycone, demethyldeoxyadriamycinol aglyconeに代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、adriamycinolは未変化体よりも弱い活性を有する。また、代謝物は投与後速やかに血中に出現し、肝機能障害を有する患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められている。

4. 排泄(参考: イタリアでの試験成績)⁶⁾

癌患者7名に³H-アドリアマイシン0.5mg/kgを静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の24時間で投与量の11.5%、次の24時間で3.5%が排泄され、7日間の総排泄率は22.7%であった。また、糞中への7日間の総排泄率は14~45%であった。

【臨床成績】

全国29施設における単独使用例448例中190例(42.4%)に臨床効果が認められた。疾患別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率はKarnofsky判定基準の「0-C」以上、日本癌治療学会判定基準及び腫瘍縮小効果に自覚症状の改善を加味した施設毎の判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。⁷⁾⁻⁹⁾

(医薬品申請時資料, 1973年)
 膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入法においては、膀胱鏡所見に基づき腫瘍縮小効果の統一基準を設定し、50%以上の腫瘍縮小を有効例として算定した。¹⁰⁾¹¹⁾

(効能・効果追加申請時資料, 1978年)
 また、骨肉腫においては肺転移に対する効果をKarnofsky判定基準の「1-A」以上を有効例として算定した。¹²⁾⁻¹⁴⁾

※※

対象疾患		有効率(有効例/評価例)	対象疾患	有効率(有効例/評価例)
悪性リンパ腫	リンパ肉腫	46.7%(7/15)	結腸癌	22.2%(2/9)
	細網肉腫	23.1%(6/26)	肝臓癌	16.7%(1/6)
	ホジキン病	40.0%(2/5)	膵臓癌	40.0%(2/5)
	肺癌	34.2%(25/73)	乳癌	50.0%(10/20)
	胃癌	29.7%(22/74)	膀胱腫瘍	59.3%(102/172)
	胆のう・胆管癌	60.0%(3/5)	骨肉腫	25.9%(7/27)
	直腸癌	9.1%(1/11)		

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍性¹⁵⁾¹⁶⁾

移植癌に対して広い抗癌スペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma, Sarcoma180, Hepatoma MH-134, Lymphoma 6C₃HED・OG, L-1210、吉田肉腫等に対して強い抗腫瘍効果を示す。
 また、本剤はマイトマイシンC、5-FU等の他剤に耐性となった吉田肉腫に対しても抗腫瘍効果を示した。

2. 作用機序¹⁷⁾¹⁸⁾

腫瘍細胞のDNAとcomplexを形成することによって、DNA polymerase反応、RNA polymerase反応を阻害し、DNA、RNAの双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

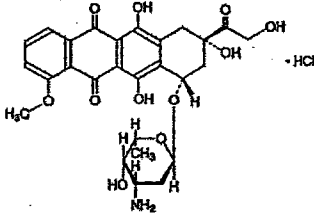
一般名: ドキシソルビシン塩酸塩 Doxorubicin Hydrochloride

慣用名: アドリアマイシン Adriamycin

化学名: (2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride

分子式: C₂₇H₂₉NO₁₁·HCl=579.98

化学構造式：



性状：赤だいたい色の結晶性の粉末である。

溶解性：水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

分配係数：logP' OCT=1.4

〔測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

【包装】

アドリアシン注用10：10瓶
アドリアシン注用50：1瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) K. Mross, et al.: J. Clin. Oncol., 6, (3), 517, (1988)	009-359
2) 根岸嗣治, 他: 基礎と臨床, 7, (3), 425, (1973)	011-962
3) S. Takanashi, et al.: Drug Metab. Disp., 4, (1), 79, (1976)	011-959
4) R. Benjamin, et al.: Cancer Research, 37, 1416, (1977)	001-280
5) R. Benjamin, et al.: Cancer Chemotherapy Reports, 58, (2), 271, (1974)	001-281
6) G. Di Fronzo, et al.: Biomedicine, 19, 169, (1973)	003-108
7) 小川一誠, 他: 癌の臨床, 18, (11), 806, (1972)	002-325
8) 横山正和, 他: 癌の臨床, 20, (7), 536, (1974)	002-321
9) 伊勢 泰, 他: 小児科診療, 37, (5), 576, (1974)	002-315
10) 宇山 健, 他: 西日本泌尿器科, 39, (6), 916, (1977)	002-303
11) 窪田吉信, 他: 癌と化学療法, 5, (suppl. 1), 275, (1978)	002-304
12) 山脇慎也, 他: 癌の臨床, 22, (11), 848, (1976)	002-293
13) 阿部光俊, 他: 整形外科, 27, (2), 119, (1976)	002-292
14) 前山 茂, 他: 癌と化学療法, 7, (10), 1832, (1980)	001-719
15) 北浦晴三, 他: Jpn. J. Antibiotics, XXV, (2), 65, (1972)	002-313
16) 太田和雄, 他: 医学のあゆみ, 91, (4), 161, (1974)	001-355
17) A. Di Marco: Cancer Chemother. Rep., 6, (2), 91, (1975)	001-813
18) 根岸嗣治, 他: 薬学雑誌, 93, (11), 1498, (1973)	002-326

※※ 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

提携

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

2014年〇月作成

日本標準商品分類番号

874235

〈規制区分〉
劇薬、処方箋医薬品*
〈貯法〉
室温保存
〈使用期限〉
2年（バイアル及び外箱に表示）
〈取扱い上の注意〉
【取扱い上の注意】の項参照

*注意—医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤
ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」
ドキシソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」
日本薬局方 注射用ドキシソルビシン塩酸塩
Doxorubicin Hydrochloride for Injection
10mg・50mg 「NK」

承認番号	10mg	22200AMX00020
	50mg	22200AMX00021
薬価収載	2010年5月	
販売開始	2010年5月	
効能追加	2010年〇月	

【警告】

(1) ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤との取違いに注意すること。
【2. 重要な基本的注意】の項参照

(2) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

(3) 本剤の小児悪性固形腫瘍での使用は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) 心機能異常又はその既往歴のある患者
【心筋障害があらわれることがある。】

(2) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成
ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」及びドキシソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」は、1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有する。

	成分	含有量	
		10mg	50mg
有効成分	ドキシソルビシン塩酸塩	10mg(力価)	50mg(力価)
添加物	乳糖水和物	100mg	500mg
	パラオキシ安息香酸メチル	1mg	5mg
	pH調節剤	適量	適量

2. 製剤の性状
ドキシソルビシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」及びドキシソルビシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」は、赤だいたい色の粉末又は塊である。

pH	5.0～6.0
浸透圧比	約1（注射用水1mLに溶解）

安定性：水溶液は pH によって安定性が左右され、酸性側ではほぼ安定であるが、アルカリ性側では不安定であり経時的に力価が低下する。

【効能・効果及び用法・用量】

◇ドキシソルビシン塩酸塩通常療法

【効能・効果】

下記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解
悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、膀胱腫瘍、骨肉腫

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、悪性骨・軟部腫瘍、悪性骨腫瘍、多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）

【用法・用量】

悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）、肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）、乳癌、骨肉腫の場合

- 1) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として10mg (0.2mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 2) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg (0.4mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回2～3日間静脈内にワンショット投与後、7～10日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 3) 1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg～30mg (0.4～0.6mg/kg) (力価) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。
この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。
- 4) 総投与量はドキシソルビシン塩酸塩として500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

悪性リンパ腫の場合

- 5) 上記1)～3) に従う。
- 6) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。
(1) ドキシソルビシン塩酸塩として1日1回25～50mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、繰り返す場合には少なくとも2週間以上の間隔をあけて投与する。
(2) ドキシソルビシン塩酸塩として、1日目は40mg (力価) /m² (体表面積)、8日目は30mg (力価) /m² (体表面積) を静脈内投与し、その後20日間休薬する。この方法を1クールとし、投与を繰り返す。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg (力価) /m² (体表面積) 以下とする。

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

- 1) シクロホスファミド水合物との併用において、標準的なドキシソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として60mg (力価) /m² (体表面積) を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与後、20日間休薬する。

この方法を1クールとし、4クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

8) シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

悪性骨・軟部腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

9) イホスファミドとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20~30mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与し、その後休薬し3~4週毎繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。本剤単剤では3)、4)に従う。

悪性骨腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

10) シスプラチンとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として20mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

多発性骨髄腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

11) ビンクリスチン硫酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量ドキシソルピシン塩酸塩として9mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4週毎繰り返す方法を1クールとする。

なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

12) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、標準的なドキシソルピシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、以下のとおりとする。

(1) 1日20~40mg(力価)/m²(体表面積)を24時間持続点滴

1コース20~80mg(力価)/m²(体表面積)を24~96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

(2) 1日1回20~40mg(力価)/m²(体表面積)を静注または点滴静注

1コース20~80mg(力価)/m²(体表面積)を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。1日投与量は最大40mg(力価)/m²(体表面積)とする。

投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。

膀胱腫瘍の場合

13) 1日量、ドキシソルピシン塩酸塩として30mg~60mg(力価)を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg(力価)/mLになるように溶解し、1日1回連日または週2~3回膀胱腔内に注入する。

また、年齢・症状に応じて適宜増減する。

(ドキシソルピシン塩酸塩の膀胱腔内注入法)

ネラトンカテーテルで導尿し、十分に膀胱腔内を空にしたのち同カテーテルより、ドキシソルピシン塩酸塩30mg~60mg(力価)を20~40mLの日局生理食塩液に1~2mg(力価)/mLになるように溶解して膀胱腔内に注入し、1~2時間膀胱把持する。

◇M-VAC療法

【効能・効果】

尿路上皮癌

【用法・用量】

メトトレキサート、ビンブラスチン硫酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ドキシソルピシン塩酸塩を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、成人1回30mg(力価)/m²(体表面積)を静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m²、ドキシソルピシン塩酸塩30mg(力価)/m²及びシスプラチン70mg/m²を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m²及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m²を静脈内に注射する。これを1クールとして4週毎に繰り返すが、ドキシソルピシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²以下とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 24時間持続静脈内注射を実施する場合は、中心静脈カテーテルを留置して投与すること。
- (2) 悪性リンパ腫に対して本剤を投与する際には、本剤の投与量、投与スケジュール、併用薬等については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

【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) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
 - (2) 肝障害又は腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (3) 感染症を合併している患者
[骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
 - (4) 高齢者
[「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - (5) 水痘患者
[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤と有効性、安全性及び薬物動態等が異なるドキシソルピシン塩酸塩リボソームに封入した製剤があることから、本剤とドキシソルピシン塩酸塩リボソーム注射剤との取違えに注意すること。
 - (2) 骨髄機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査、心機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用にも考慮すること。

- (3) アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が 500mg/m² を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。また、胸部あるいは腹部に放射線療法を受けた患者では心筋障害が増強されるおそれがあるので特に注意すること。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、二次性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生することがあるので注意すること。
- (5) 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- (6) 24時間持続静脈内注射を実施する場合、直接末梢静脈に投与すると薬液の漏出による局所の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈カテーテルを留置して中心静脈より投与すること。また、血管内留置カテーテルによる感染症の合併に十分注意すること。
- (7) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (8) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

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
投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
パクリタキセル	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は、パクリタキセルの前に本剤を投与すること。	本剤投与前にパクリタキセルを投与すると、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 心筋障害、更に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こと。また、総投与量が 500mg/m² を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
- 2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制及び出血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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に

行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	頻度不明
心臓	心電図異常、頻脈、不整脈、胸痛
肝臓	肝障害
腎臓	蛋白尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎、下痢
皮膚	脱毛、色素沈着
精神神経系	倦怠感、頭痛
泌尿器(膀胱時)	頻尿、排尿痛、膀胱炎、血尿、残尿感
呼吸器	気胸・血胸(肺転移症例)
過敏症	発疹
その他	発熱、鼻出血

5. 高齢者への投与

高齢者では特に心毒性、骨髄機能抑制があらわれやすく、また、本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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が望ましい。

[動物実験(ラット)で、消化器系、泌尿器系及び心臓血管系に催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児では、本剤投与後に遅発性心毒性の発現のリスクが高いとの報告があるため、治療終了後も定期的な心機能検査を実施することが望ましい。

なお、低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

[「警告」、「2. 重要な基本的注意」の項(7)(8)参照]

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

- 1) 皮下、筋肉内投与はしないこと。
- 2) 腹腔内に投与すると、腸管の癒着を起こすことがあるので、腹腔内投与は避けること。

(2) 投与時

- 1) 静脈内投与により血管痛、静脈炎、血栓を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
- 2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

(3) 調製時

- 1) 本剤は溶解時の pH により安定性が低下することがあるので、他の薬剤との混注を避け、日局注射用水又は日局生理食塩液に溶解すること。またフルオロウラシル注射液等のアルカリ性薬剤の調剤に使用したシリンジ(注射筒)を本剤の調製時に使用すると不溶性の凝集物を形成するので避けること。
- 2) 本剤を日局生理食塩液で溶解する場合は、ドキシソルピシン塩酸塩として10mg(力価)当たり1mL以上で速やかに行うこと。
[微量の日局生理食塩液で溶解を開始すると溶けにくくなることがある。]
- 3) 溶解後速やかに使用すること。

9. その他の注意

- (1) ラットに静脈内投与した実験で乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。
- (2) 本剤の尿中排泄により尿が赤色になることがある。

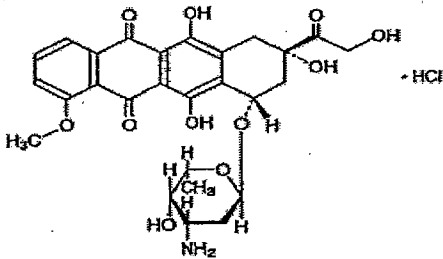
ドキシソルピシン塩酸塩注射用 10mg・50mg 「NK」

【薬効薬理】¹⁾

移植がんに対して広い抗がんスペクトラムを有し、Ehrlich ascites carcinoma、Sarcoma 180、Hepatoma MH-134、Lymphoma 6C₃ HEDOG、L-1210、吉田肉腫などに対して強い抗腫瘍効果を示す。マイトマイシンC、フルオロウラシルなどの多剤耐性吉田肉腫にも抗腫瘍効果を有し、アントラサイクリン系抗がん薬以外の他の抗腫瘍薬と交差耐性を示さない。作用機序は腫瘍細胞のDNAと複合体を形成することによって、DNA polymerase や RNA polymerase 反応を阻害し、DNA複製、RNAの合成、ひいてはたんぱく合成を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ドキシソルピシン塩酸塩 (Doxorubicin Hydrochloride)
化学名：(2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2,5,12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-6,11-dione monohydrochloride
分子式：C₂₇H₂₉NO₁₁・HCl
分子量：579.98
構造式：



性状：ドキシソルピシン塩酸塩は、赤だいたい色の結晶性の粉末である。
水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験：最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、2年間)の結果、ドキシソルピシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」 及びドキシソルピシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」 は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。²⁾

【包装】

ドキシソルピシン塩酸塩注射用 10mg 「NK」：10バイアル
ドキシソルピシン塩酸塩注射用 50mg 「NK」：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書 C-3014
- 2) 日本化薬株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

製造販売元



日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	キロサイド注 20mg、同注 40mg、同注 60mg、同注 100mg、同注 200mg						
2	一 般 名	シタラビン、Cytarabine (JAN)						
3	申 請 者 名	日本新薬株式会社						
4	成 分 ・ 分 量	<p>キロサイド注 20mg [1 管 (1mL) 中シタラビン 20mg を含有]</p> <p>キロサイド注 40mg [1 管 (2mL) 中シタラビン 40mg を含有]</p> <p>キロサイド注 60mg [1 管 (3mL) 中シタラビン 60mg を含有]</p> <p>キロサイド注 100mg [1 管 (5mL) 中シタラビン 100mg を含有]</p> <p>キロサイド注 200mg [1 管 (10mL) 中シタラビン 200mg を含有]</p>						
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. 急性白血病</p> <p>(1) 寛解導入 急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常 1 日小児 0.6~2.3 mg/kg、成人 0.8~1.6mg/kg を 250~500mL の 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は 20mL の 20%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常 2~3 週間連続投与を行う。</p> <p>(2) 維持療法 寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。</p> <p>(3) 髄腔内化学療法 通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25~40mg を 1 週間に 1~2 回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。 なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。</p> <table border="1" data-bbox="498 1220 1047 1299"> <thead> <tr> <th>1 歳</th> <th>2 歳</th> <th>3 歳以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15~20mg</td> <td>20~30mg</td> <td>25~40mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>年齢、症状により適宜増減する。 併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。</p> <p>2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等</p> <p>(1) 静脈内注射 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩等）と併用するときは、シタラビンとして通常 1 回 0.2~0.8mg/kg を 1 週間に 1~2 回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。</p> <p>(2) 局所動脈内注射 局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常 1 日 0.2~0.4mg/kg を他の抗腫瘍剤（フルオロウラシル、マイトマイシン C、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等）と併用して持続注入ポンプで投与する。 年齢、症状により適宜増減する。 併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。</p> <p>3. 膀胱腫瘍 膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 200~400 mg を、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシン C 等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 100~300mg を 10~40mL</p>	1 歳	2 歳	3 歳以上	15~20mg	20~30mg	25~40mg
1 歳	2 歳	3 歳以上						
15~20mg	20~30mg	25~40mg						

		<p>の生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2~3回膀胱内に注入する。</p> <p>年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。</p> <p>(下線部今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. 急性白血病(赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む)。</p> <p>2. 消化器癌(胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等)、肺癌、乳癌、女性性器癌(子宮癌等)等。ただし他の抗腫瘍剤(フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩等)と併用する場合に限る。</p> <p>3. 膀胱腫瘍</p>
7	備考	<p>添付文書(案)は別紙のとおり。</p> <p>本剤は、ピリミジンヌクレオシド系抗腫瘍剤であり、今回、急性白血病に対する髄腔内化学療法に関する用法・用量について申請したものである。</p>

※※2010年〇月改訂(第5版)

※2014年3月改訂

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱及びアンプルに表示創薬
処方箋医薬品[®]代謝拮抗性
抗悪性腫瘍剤キロサイド[®]注 20mg
キロサイド[®]注 40mg
キロサイド[®]注 60mg
キロサイド[®]注 100mg
キロサイド[®]注 200mgCycloside Injection
〈シタラビン注射液〉

日本標準商品分類番号

8 7 4 2 2 4

承認番号	キロサイド注 20mg: 21800AMX10195000 キロサイド注 40mg: 21800AMX10196000 キロサイド注 60mg: 21800AMX10197000 キロサイド注 100mg: 21800AMX10198000 キロサイド注 200mg: 21800AMX10199000
薬価収載	2006年6月
販売開始	キロサイド注 20mg: 1971年4月 キロサイド注 40mg, 60mg: 1971年11月 キロサイド注 100mg, 200mg: 1987年10月
再審査結果	1991年12月
効能追加	1973年4月, 1984年2月
再評価結果	2014年4月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

※※ 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

禁 忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1. 組成

- キロサイド注 20mg は 1 管 (1 mL) 中シタラビン 20mg を含有する。
添加物として塩化ナトリウム 9mg を含有する。
- キロサイド注 40mg は 1 管 (2 mL) 中シタラビン 40mg を含有する。
添加物として塩化ナトリウム 18mg を含有する。
- キロサイド注 60mg は 1 管 (3 mL) 中シタラビン 60mg を含有する。
添加物として塩化ナトリウム 27mg を含有する。
- キロサイド注 100mg は 1 管 (5 mL) 中シタラビン 100mg を含有する。
添加物として塩化ナトリウム 45mg を含有する。
- キロサイド注 200mg は 1 管 (10 mL) 中シタラビン 200mg を含有する。
添加物として塩化ナトリウム 90mg を含有する。

2. 製剤の性状

キロサイド注 20mg、キロサイド注 40mg、キロサイド注 60mg、キロサイド注 100mg、キロサイド注 200mg は無色澄明の水溶性注射液である。

pH: 7.5~9.0

浸透圧比: 1.1~1.5

※効能・効果

- 急性白血病 (赤白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む)。
- 消化器癌 (胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌等)、肺癌、乳癌、女性性器癌 (子宮癌等) 等。ただし他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ピンクリスチン硫酸塩等) と併用する場合に限る。
- 膀胱腫瘍

※※ 用法・用量

1. 急性白血病

(1) 寛解導入

急性白血病の寛解導入には、シタラビンとして通常 1 日小児 0.6~2.3mg/kg、成人 0.8~1.6mg/kg を 250~500mL の 5% ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、点滴で静脈内投与するか、又は 20mL の 20% ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して、ワンショットで静脈内投与する。通常 2~3 週間連続投与を行う。

(2) 維持療法

寛解が得られた場合は、維持療法として上記用量を 1 週 1 回そのまま皮下、筋肉内投与するか、あるいは上記用法に従い静脈内投与する。

(3) 髄腔内化学療法

通常、成人にはシタラビンとして 1 回 25~40mg を 1 週間に 1~2 回髄腔内に投与する。小児に投与する場合には、下記を参考に年齢・体格等に応じて投与量を調節する。なお、併用する他の抗腫瘍剤及び患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。髄液に異常所見を認める場合は、正常化するまで投与を継続すること。

1 歳	2 歳	3 歳以上
15~20mg	20~30mg	25~40mg

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等

(1) 静脈内注射

消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌等に他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、メトトレキサート、ピンクリスチン硫酸塩等) と併用するときは、シタラビンとして通常 1 回 0.2~0.8mg/kg を 1 週間に 1~2 回点滴で静脈内投与するか、又はワンショットで静脈内投与する。

(2) 局所動脈内注射

局所動脈内注入の場合は、シタラビンとして通常 1 日 0.2~0.4mg/kg を他の抗腫瘍剤 (フルオロウラシル、マイトマイシンC、シクロホスファミド水和物、ピンクリスチン硫酸塩、ピンブラスチン硫酸塩等) と併用して持続注入ポンプで投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

3. 膀胱腫瘍

膀胱腫瘍に単独膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 200~400mg を、また、他の抗腫瘍剤（マイトマイシンC等）と併用し、膀胱内注入を行う場合は、シタラビンとして通常 100~300mg を 10~40mL の生理食塩液又は注射用蒸留水に混合して1日1回又は週2~3回膀胱内に注入する。

年齢、症状により適宜増減する。
併用する薬剤の組合せ、併用量等は医師の判断による。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 急性白血病の髄腔内化学療法に対して本剤を使用する際には、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
2. キロサイド注の膀胱内注入法
 - 1) カテーテルで十分に導尿し、膀胱内を空にする。
 - 2) キロサイド注を単独注入の場合はシタラビンとして 200~400mg を、また、他の抗腫瘍剤との併用注入の場合は 100~300mg を 10~40mL の生理食塩液又は注射用蒸留水で 5~20mg/mL になるよう混合する。
 - 3) この液を前記のカテーテルより膀胱内に注入し、1~2時間排尿を我慢させる。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制を増悪させるおそれがある。]
 - (2) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (3) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
 - (4) 感染症を合併している患者
[骨髄機能抑制により、感染を増悪させるおそれがある。]
 - (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
 - ※※(6) 小児（「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）
 - (7) 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. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強すること があるので、併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に行うこと。	骨髄機能抑制等の相加・相乗作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他剤併用療法 フルオロウラシル マイトマイシンC 副腎皮質ホルモン等	副作用の項に記載したものを以外に、静脈炎、脱毛があらわれることがある。	
フルシトシン	骨髄機能抑制の副作用が増強することがあるので、併用する場合には患者の状態を観察しながら、減量する等慎重に投与すること。 フルシトシンの効果を減弱させるとの報告がある。	骨髄機能抑制の相加・相乗作用による。 フルシトシンの血中濃度の低下による。
フルダラビン	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物である Ara-CTP の細胞内濃度の上昇が認められている。

4. 副作用

静・動脈内注射

本剤単独投与の場合（評価症例 198 例）の副作用は、悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器障害が最も多く出現した（26.8%）。なお他の抗腫瘍剤との併用時（評価症例 3, 494 例）には、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢等の消化器障害（42.7%）及び白血球減少、血小板減少等の血液障害（24.6%）が主な副作用であった。（承認時~1976年4月までの集計）

膀胱内注入

本剤単独投与の場合（評価症例 341 例）は、白血球減少（1.76%）、膀胱刺激症状（1.76%）が出現した。マイトマイシンCとの併用の場合（評価症例 917 例）には膀胱刺激症状（11.1%）、白血球減少（2.18%）及び発疹（1.20%）が主な副作用であった。（再審査終了時）

なお、自発報告のみで認められた副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄機能抑制に伴う血液障害

汎白血球減少（頻度不明）、白血球減少（12.9%）、血小板減少（4.0%）、貧血（1.8%）、網赤白血球減少（頻度不明）、巨赤芽球様細胞の発現（頻度不明）等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

2) ショック

ショック（頻度不明）を起こすことがある。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状を伴うことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められる場合は投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

3) 消化管障害

消化管潰瘍、出血、好中球減少性腸炎等の消化管障害（頻度不明）があらわれたとの報告があるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 急性呼吸促進症候群、間質性肺炎

急性呼吸促進症候群、間質性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 急性心膜炎、心のう液貯留

急性心膜炎、心のう液貯留 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※6) 中枢神経系障害

脳症 (白質脳症を含む)、麻痺、痙攣、小脳失調、意識障害 (意識消失を含む) 等の中枢神経系障害 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	10~20% 未満	5~10%未満	5%未満	頻度不明
皮膚				発疹等	脱毛 (症)、 有痛性紅斑
消化器		悪心・嘔吐、 食欲不振	腹痛・下痢	口内炎等	
精神神経系				倦怠感、 頭痛等	
肝臓				肝障害	
腎臓					腎機能異常
泌尿器			膀胱内注入療法の場合、 頻尿、排尿痛、膀胱炎、 血尿等の膀胱刺激症状		
その他				発熱	結膜炎、血栓性静脈炎

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状況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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

〔催奇形性を疑う症例報告があり、また、動物実験 (マウス、ラット) で催奇形作用が報告されている。〕

(2) 授乳婦

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

※※7. 小児等への投与

髄腔内化学療法の場合、低出生体重児、新生児又は乳児 (1歳未満) に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

8. 過量投与

大量投与により、まれに白質脳症等の中枢神経系障害、シタラビン症候群 (発熱、筋肉痛、骨痛) があらわれることがある。

9. 適用上の注意

(1) 皮下・筋肉内投与時

本剤の皮下・筋肉内投与後、神経麻痺又は硬結等を来すことがあるので、下記のことには注意すること。なお、乳児、小児、高齢者、衰弱者においては特に注意すること。

1) 注射部位については、神経走行部位 (特に橈骨神経、尺骨神経、坐骨神経等) を避けて慎重に投与すること。

2) 繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児・小児においては連用しないことが望ましい。

3) 注射針刺入時、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、部位を変えて注射すること。

(2) アンブルカット時

本剤には「一点カットアンブル」を採用しているが、異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

※※10. その他の注意

(1) 本剤の承認外投与経路である髄腔内投与でメトトレキサートと併用された症例 (しばしば放射線照射も併用されている) で、まれに白質脳症等の中枢神経系障害が報告されている。

(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、白血病、肺腺癌等の二次性悪性腫瘍が発生したとの報告がある。

(2) 染色分体の切断を含む重度の染色体異常及びげっ歯類の培養細胞の悪性形質転換が報告されている。^{33), 34)}

薬物動態^{1)~3), 注)}

注) : 日本人のデータではない。

注) : 本剤の承認された1回用量は0.2~1.6mg/kgである。

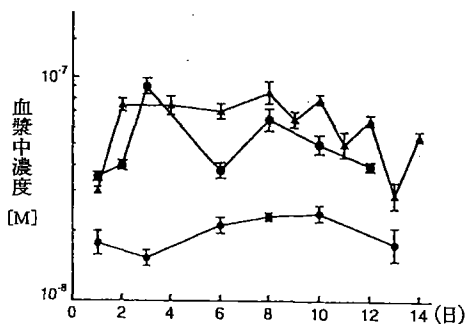
1. 血漿中濃度

(1) 単回静脈内注射

³H-シタラビンの 67~3,000mg/m² を癌患者に単回静脈内注射した場合、血漿中のシタラビン濃度は二相性を示し、第一相 10~20分、第二相 2~3時間の半減期で消失した。

(2) 持続点滴静脈内注射

シタラビン 20mg/m²/日を非定型性白血病患者に14日間持続点滴静脈内注射した場合の血漿中濃度推移を示す。



2. 代謝と排泄

シタラビン (Ara-C) を癌患者に静脈内注射あるいは持続点滴静脈内注射すると90%以上が肝臓、血液中等でuracil arabinoside (Ara-U) に代謝され、その大部分が24時間以内に尿中に排泄された。

シタラビンの尿中排泄率

投与経路	投与量 (mg/m ²)	患者数	24時間累積尿中排泄 (%、平均値)		
			合計	Ara-C	Ara-U
静脈内注射	47~3,000	8	78.0	7.1	70.9
持続点滴静脈内注射	100~400	4	83.8	7.8	76.0

3. 膀胱粘膜よりの吸収

ウサギ膀胱内注入時シタラビンは安定であり、その吸収率は0.2%を示すにすぎない。

臨床成績

1. 急性白血病に対する効果^{4)~8), 35)}

国内22施設において小児急性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、単球性白血病、赤白血病及び慢性骨髄性白血病の急性転化例を対象に、キロサイド注の臨床試験を実施した。

完全寛解率	部分寛解率	寛解率 (「部分寛解」以上)
30.1% (43/143)	31.5% (45/143)	61.5% (88/143)

2. 消化器癌、肺癌、乳癌、女性性器癌に対する効果 (多剤併用療法)^{29)~11), 35)}
国内9施設において各種固形癌を対象に、キロサイド注を組み入れたMFC、FCMT、FAMC、METVFC等の多剤併用療法を実施した。

疾患名	有効率 (有効以上例数/評価対象例数)
消化器癌	41.0% (68/166)
肺癌	26.6% (17/64)
乳癌	33.3% (4/12)
女性性器癌	65.6% (21/32)
全 体	38.7% (128/331)

3. 膀胱腫瘍に対する効果^{12)~17), 35)}

(1) 単独膀胱内注入療法

膀胱腫瘍患者 36 例中 11 例 (30.6%) に腫瘍の消失又は縮小効果がみられた。また、術後の再発防止の検討では、113 例の4年間の観察においてマイトマイシンCと同程度の効果を示した。

(2) キロサイド・マイトマイシンC併用療法

膀胱腫瘍患者 150 例中 92 例 (61.3%) に有効であり、再発防止の検討では、237 例の4年間の観察においてマイトマイシンCと同程度の効果を示した。

薬効薬理

シタラビンの代謝拮抗性作用機序は、DNA 合成過程における CDP reductase レベルと DNA polymerase レベルでの阻害によると考えられている¹⁸⁾。最近では、本剤が DNA 合成能の低下した stationary phase の白血病細胞に対しても、濃度依存的な殺細胞作用を示すことや¹⁹⁾、殺細胞作用以下の作用濃度で白血病細胞の分化を誘導することも報告されている²⁰⁾。

1. 抗腫瘍作用 (in vitro)

シタラビンは L1210 白血病²¹⁾をはじめとする各種マウス腫瘍に抑制効果を示す²²⁾。更に腹水肝癌 AH66 を移植したラットの生存日数を延長するのみならず²³⁾、ヒト膀胱腫瘍株 KU-1 の増殖をも抑制する²⁴⁾。

2. 併用効果

シタラビンはマイトマイシンC、フルオロウラシル、メルカプトプリン水和物、ダウノルビシン塩酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、カルボコンと相乗的、メトトレキサート、ビンクリスチン硫酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物と相乗的抗腫瘍効果を示す^{21), 25)}。更にマイトマイシンC、フルオロウラシルとの3剤併用 MFC^{26), 29)}及びダウノルビシン塩酸塩、メルカプトプリン水和物との3剤併用 DCMP (DPC)^{26), 27)}は相乗効果を示す (L1210 マウス白血病)。また5-フルオロウラシル、シタラビン、マイトマイシンC、クロモマイシンA₃の4剤併用FCMTはFAMTに比し、AH7974を移植したラットの生存率を高める²⁸⁾。シタラビンはマイトマイシンC、カルボコン、ドキシソルビシン塩酸塩と併用することにより、ラット膀胱腫瘍株 BC-35、BC-50 に対して抗腫瘍効果を増強する^{29)~31)}。株化ヒト結腸癌細胞を用いた実験で、シスプラチンと相乗効果のあることも認められている³²⁾。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：シタラビン (Cytarabine) (JAN)

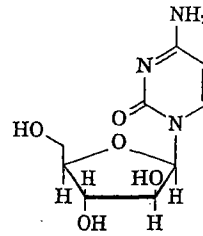
慣用名：シトシンアラビノシド (Cytosine arabinoside)

化学名：1-β-D-Arabinofuranosylcytosine

分子式：C₉H₁₃N₃O₅

分子量：243.22

化学構造式：



融点：約 214℃ (分解)

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

本品は 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

取扱い上の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

包装

キロサイド注 20mg : 10 管、50 管

キロサイド注 40mg : 10 管、50 管

キロサイド注 60mg : 10 管

キロサイド注 100mg : 10 管

キロサイド注 200mg : 10 管

主要文献

- 1) Ho, D. H. W., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 12, 944(1971)
- 2) Spriggs, D., et al. : Blood, 65(5), 1087(1985)
- 3) 小野泰道ほか：基礎と臨床, 10(12), 3268(1976)
- 4) 天木一太ほか：最新医学, 25(9), 1928(1970)
- 5) 喜多島康一ほか：新薬と臨床, 18(12), 1646(1969)
- 6) 檀 和夫ほか：臨床血液, 25(10), 1600(1984)
- 7) 田島政郎ほか：日本臨床, 44(2), 388, (1986)
- 8) 椿 和央ほか：癌と化学療法, 13(4), 996(1986)
- 9) 中尾 功ほか：癌の臨床, 18(2), 138(1972)
- 10) 太田和雄ほか：日本癌治療学会誌, 6(2), 267(1971)
- 11) 須賀昭二ほか：癌の臨床, 18(3), 209(1972)
- 12) 吉田英機ほか：泌尿紀要, 23(1), 51(1977)
- 13) 今村一男ほか：癌と化学療法, 7(7), 1244(1980)
- 14) 加藤廣海ほか：泌尿紀要, 24(7), 595(1978)
- 15) 佐藤 仁ほか：癌と化学療法, 7(7), 1250(1980)
- 16) 徳永 毅ほか：泌尿紀要, 26(2), 299(1980)
- 17) 加野資典ほか：西日泌尿, 42(1), 19(1980)
- 18) Kimball, A. P., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 127, 95(1968)
- 19) Smets, L. A., et al. : Cancer Res., 45, 3113(1985)
- 20) Choimienne, C., et al. : Seminars in Oncology, 12(2), Suppl. 3(June), 60(1985)
- 21) 太田和雄ほか：薬物療法, 2(9), 1437(1969)
- 22) Evans, J. S., et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 106, 350(1961)
- 23) 佐藤 博ほか：日本新薬キロサイド注文献集
- 24) 田崎 寛ほか：Chemotherapy, 24(8), 1597(1976)
- 25) 星野 章ほか：日化学療法誌, 18(4), 384(1970)
- 26) 星野 章：最新医学, 28(5), 844(1973)
- 27) 星野 章ほか：日血会誌, 33(6/7), 781(1970)
- 28) 木村禎代二ほか：日本新薬キロサイド注文献集
- 29) 横田武彦ほか：日泌尿会誌, 66(5), 249(1975)
- 30) 香川 征ほか：西日泌尿, 38(5), 651(1976)
- 31) 宇山 健ほか：西日泌尿, 39(6), 916(1977)
- 32) Bergerat, J. P., et al. : Cancer Res., 41, 25(1981)

- 33) Benedict, W. F., et al. : Science, 171, 680(1971)
- 34) Kouri, R. E., et al. : Cancer Research, 35, 2413(1975)
- 35) 日本新薬社内資料

文献請求先

日本新薬株式会社 医薬情報センター
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

(新聞発表用)

1	販売名	注射用サイメリン 50mg、同 100mg
2	一般名	ラニムスチン
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	注射用サイメリン 50mg (1バイアル中にラニムスチンとして 50 mg 含有) 注射用サイメリン 100 mg (1バイアル中にラニムスチンとして 100 mg 含有)
5	用法・用量	通常、下記用量を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100~250mL に溶解し、30~90 分で点滴静注するか、又は 10~20mL に溶解し、ゆっくり (30~60 秒) 静脈内に投与する。 ラニムスチンとして 1 回投与量は 50~90mg/m ² とし、次回の投与は血液所見の推移にしたがって 6~8 週後に行う。悪性リンパ腫のうち成人 T 細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、 <u>投与間隔は 4 週間以上とする。</u> なお、患者の状態により適宜増減する。 (下線部は今回変更)
6	効能・効果	膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症
7	備考	添付文書(案)は、別紙として添付。 本剤は、ニトロソウレア系の抗悪性腫瘍剤である。

添付文書 (案)

**201●年●月改訂(第●版)
*2009年10月改訂

日本標準商品分類番号
874219

劇薬
処方せん医薬品[㊞]

抗悪性腫瘍剤
注射用サイメリン® 50mg
注射用サイメリン® 100mg

注射用ラニムスチン
CYMERIN® 50mg Injection, 100mg Injection

貯 法：遮光保存，10℃以下に保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	50mg	100mg
承認番号	16200AMZ00042	16200AMZ00043
薬価収載	1987年 5月	
販売開始	1987年 7月	
再審査結果	1994年 3月	
** 用法追加	201●年●月	

【警告】
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【組成・性状】

販売名	注射用サイメリン 50mg	注射用サイメリン 100mg
有効成分 (1 瓶中)	ラニムスチン 50mg	ラニムスチン 100mg
色・剤形	淡黄色の結晶又は結晶性の固形物の注射剤 (褐色瓶)	
pH	4.0~6.0 [水溶液 (1→100), 溶解後 5分]	
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

膠芽腫，骨髄腫，悪性リンパ腫，慢性骨髄性白血病，真性多血症，本態性血小板増多症

【用法・用量】

** 通常，下記用量を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100~250mLに溶解し，30~90分で点滴静注するか，又は10~20mLに溶解し，ゆっくり(30~60秒)静脈内に投与する。ラニムスチンとして1回投与量は50~90mg/m²とし，次回の投与は血液所見の推移にしたがって6~8週後に行う。悪性リンパ腫のうち成人T細胞白血病リンパ腫に対して他の抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は，投与間隔は4週間以上とする。
なお，患者の状態により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能抑制が増悪するおそれがある。〕
 - 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
 - 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
 - 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により，感染症が増悪するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 遅延性の骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので，投与後少なくとも6週間は，1週間ごとに臨床検査(血液検査，肝機能・腎機能検査等)を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量，休薬，輸血等の適切な処置を行うこと。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遅延性に推移することがあ

- るので，投与は慎重に行うこと。
- 感染症，出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
 - 二次性悪性腫瘍として骨髄異形成症候群(MDS)，急性白血病，骨髄線維症，慢性骨髄性白血病を起こすことがあるので，これらの発現には十分注意すること。
 - 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。
 - 小児等及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。

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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。 患者の状態を観察しながら減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強すると考えられる。

4. 副作用

総症例数1,015例中370例(36.5%)1,119件の副作用が報告されている。主な副作用は白血球減少203件(22.2%)，血小板減少185件(20.6%)，食欲不振110件(10.8%)，悪心・嘔吐103件(10.1%)，赤血球減少85件(8.65%)，血色素量減少80件(8.14%)，貧血72件(7.32%)，ALT(GPT)上昇63件(6.27%)，AST(GOT)上昇57件(5.67%)，全身倦怠感57件(5.62%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制：白血球減少(22.2%)，血小板減少(20.6%)，貧血，汎血球減少，出血傾向があらわれることがあるので，投与後少なくとも6週間は1週ごとに末梢血液検査を行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎：間質性肺炎(0.10%)があらわれることがあるので観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1~5%未満
肝臓		AST(GOT)上昇， ALT(GPT)上昇	Al-P上昇，総ビリルビン上昇，総蛋白低下，A/G比低下
腎臓			BUN上昇，クレアチニン上昇，高尿酸血症，血尿
消化器		食欲不振，悪心・嘔吐	下血，下痢
過敏症			発疹
皮膚			色素沈着，毛のう炎

その他	全身倦怠感	頭重, 発熱, 耳鳴, めまい, 手のしびれ, 不快感
-----	-------	-----------------------------------

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔ラットを用いた器官形成期投与試験(妊娠7~11日)で、ラニムスチン5.0mg/kgの投与により外形異常(頭頂部水泡形成, 水頭症, 全身性浮腫等)が, 10.0mg/kgの投与により骨格異常(脊椎骨の癒着, 肋骨の癒着等)が報告されている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に投与する場合には代謝系が未発達であるため、副作用(血小板・白血球減少等)があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

8. 適用上の注意

(1) 投与时:

皮下又は筋肉内に投与しないこと。

(2) 静脈内注射時:

1) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹, 硬結・壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

2) 本剤溶解後は速やかに使用すること。

(3) 調製時:

他剤と配合した場合は変化することがあるので注意すること。特に、中性~アルカリ性を示す薬剤との配合では分解しやすく、また、構造上アミノ基を有する化合物を含む薬剤との配合では反応生成物が認められることがあるので注意すること。

(4) その他:

眼には接触させないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗浄すること。

(参考) 溶解後の安定性

① 温度の影響

1%水溶液では、温度依存性があり、温度が低いほど安定であった。30℃では4時間で約9%、8時間で約20%の分解を認めた。

② 光の影響

1%水溶液では、光に対して不安定であり、室内散乱光下では、2時間で約8%、6時間で約20%の分解を認めた。

③ pHの影響

緩衝液に溶かした1%溶液ではpH依存性があり、pH4で最も安定で、ついでpH2, pH6, pH8の順であり、中性~アルカリ性側では不安定であった。pH4での安定性は30℃、4時間で約13%、8時間で約23%の分解を認めた。

9. その他の注意

ラット・イヌに投与した実験で精巣の重量減少・萎縮が発現したとの報告がある。

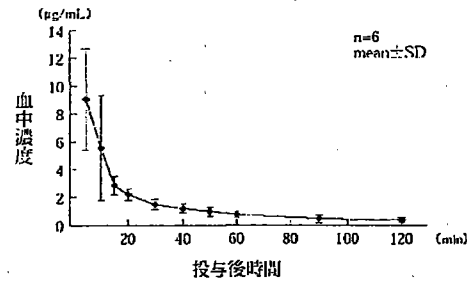
【薬物動態】

1. 脳腫瘍患者における薬物動態¹⁾

脳腫瘍患者6例(悪性グリオーマ3例, 転移性脳腫瘍3例)にラニムスチン150mg(2.34~3.75mg/kg)を静注後、血液、髄液、脳腫瘍組織及び尿を採取し、高速液体クロマトグラフィにて測定した結果を以下に示す。

(1) 血中濃度

血中濃度は投与5分後に9.1μg/mLを示し、その後二相性に推移した。α相の半減期は4.4分(n=5)、β相の半減期は41.0分(n=6)であった。



(2) 髄液中濃度

転移性脳腫瘍2例の髄液中濃度を測定した結果、投与5分後から移行が認められた。投与40分後には、それぞれ0.36, 0.40μg/mLを認めた。

(3) 脳腫瘍組織内濃度

悪性グリオーマ患者(3例)では10分で最高濃度2.38μg/g, 転移性脳腫瘍患者(3例)では20分で最高濃度3.31μg/gを認め、投与後30~50分にわたり腫瘍/血液比は1以上を示した。

(4) 尿中濃度

投与5分後に83.6μg/mL, 15分後に85.0μg/mLの尿中濃度を認め、以後次第に減少し120分後には21.6μg/mLとなった(n=6)。

2. (参考) 動物における分布, 排泄^{2, 3)}

ラットに¹⁴Cで標識したラニムスチン(Chloroethyl-¹⁴C-標識体, Glucose-¹⁴C-標識体)を静脈内投与した場合の薬物動態を以下に示す。

(1) 分布

両標識体とも、投与3時間後では腎、肝、腸などに多く分布し、以後、Chloroethyl-¹⁴C-標識体は腎、胸腺、肝、脾に、Glucose-¹⁴C-標識体は腎、筋肉、骨髄、脾、血液に多く分布した。腫瘍組織内濃度は、投与15分及び1時間後に血漿中の1.4~1.8倍を示し、腫瘍外縁部に多く分布した。血漿中の未変化体(Glucose-¹⁴C-標識体)の割合は、投与15分後、6%以下と少なく、胸腺、腫瘍組織及び睾丸における未変化体の割合は、それぞれ69.3%、44.1%、35.9%と高かった。

(2) 排泄

¹⁴C-標識体1mg/kg投与後96時間までの尿中、糞中及び48時間までの呼気中排泄率(% of dose)を表に示す。

	Chloroethyl- ¹⁴ C-標識体	Glucose- ¹⁴ C-標識体
尿中	71.7	78.7
糞中	5.1	13.6
呼気中	15.6	1.1

【臨床成績】

国内47施設にて、比較試験を含む臨床試験の評価対象221例における各疾患別の寛解率は次のとおりであった⁴⁻¹⁰⁾。

	症例数	完全寛解 [CR] (%)	不完全寛解 [PR] (%)	寛解率 [CR+PR] (%)
膠芽腫	14	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (35.7)
骨髄腫	41	1 (2.4)	8 (19.5)	9 (22.0)
悪性リンパ腫	33	4 (12.1)	4 (12.1)	8 (24.2)
慢性骨髄性白血病	75	59 (78.7)	6 (8.0)	65 (86.7)

慢性骨髄性白血病 (急性転化期)	11	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)
真性多血症	29	6 (20.7)	20 (69.0)	26 (89.7)
本態性血小板 増多症	18	12 (66.7)	4 (22.2)	16 (88.9)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

- (1) マウスのL1210白血病, P388白血病, ザルコーマ180, エールリッヒ腹水癌, アデノカルシノーマ755, NF肉腫, ルイス肺癌, B16メラノーマ及びラットのウォーカー256癌肉腫, BC47膀胱癌, 腹水肝癌等の移植腫瘍に対する効果を認めた(延命率, 腫瘍重量・容積の抑制率)^{11~15)}.
- (2) L1210白血病及びメチルコラントレン誘発悪性グリオーマを脳内に移植したマウスに対して延命効果を認めた^{15~16)}.

2. 耐性¹⁹⁾

マウスL1210白血病細胞を用いた耐性発現推移では, 19世代目で完全耐性を獲得した. また, 交叉耐性試験では, 他のニトロソウレア剤と交叉耐性を有するが, その他の制癌剤とは交叉耐性を認めなかった.

3. 作用機序^{20, 21)}

癌細胞のDNA, 蛋白質, RNAをアルキル化し, 特にDNA合成を強く阻害, DNA鎖を切断する. また, RNAプロセッシング阻害を来すことにより癌細胞の増殖阻害, 殺細胞作用を示すと推測されている (*in vitro*).

【有効成分に関する理化学的知見】

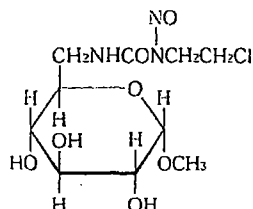
一般名: ラニムスチン, Ranimustine (JAN)

化学名: Methyl 6- [3- (2-chloroethyl) -3-nitrosoureido] -6-deoxy- α -D-glucopyranoside

分子式: $C_{10}H_{18}ClN_3O_7$

分子量: 327.72

構造式:



性状: 淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である. 水に極めて溶けやすく, メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく, ジエチルエーテルに極めて溶けにくい. 光又は湿った空気によって変化する.

融点: 106~112°C (分解)

分配係数: -0.71 [オクタノール/水]

【包装】

注射用サイメリン 50mg: 1 瓶

注射用サイメリン100mg: 1 瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 原田 廉 他: 癌と化学療法1981; 8 (5): 735-742
- 2) 江角凱夫 他: 医薬品研究1985; 16 (3): 381-401
- 3) 江角凱夫 他: 医薬品研究1985; 16 (3): 414-428
- 4) 正岡 徹 他: 癌と化学療法1985; 12 (5): 1111-1118
- 5) 若林俊彦 他: 癌と化学療法1984; 11 (12): 2729-2737
- 6) 原田 廉 他: 癌と化学療法1985; 12 (7): 1423-1431
- 7) 古江 尚 他: 癌と化学療法1983; 10 (7): 1679-1683
- 8) 正岡 徹 他: Chemotherapy 1985; 33 (3): 271-278

- 9) 樋口晶文 他: 癌と化学療法1985; 12 (6): 1253-1259
- 10) 田中 公 他: 癌と化学療法1985; 12 (3): 493-498
- 11) Sekido, S. et al.: Cancer Treat. Rep. 1979; 63 (6): 961-970
- 12) 田辺三菱製薬(株): ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料1 (社内資料)
- 13) 田辺三菱製薬(株): ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料2 (社内資料)
- 14) 田辺三菱製薬(株): ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料3 (社内資料)
- 15) Fujimoto, S. et al.: Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 1984; 75 (10): 937-946
- 16) 田辺三菱製薬(株): ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料4 (社内資料)
- 17) 原田 廉 他: Neurol. Med. Chir. 1981; 21 (10): 1017-1023
- 18) 原田 廉 他: 癌と化学療法1981; 8 (8): 1211-1215
- 19) 田辺三菱製薬(株): ラニムスチンの薬効薬理に関わる資料5 (社内資料)
- 20) 金丸龍之介 他: 癌と化学療法1981; 8 (6): 877-884
- 21) 中村 徹 他: 日本血液学会雑誌1985; 48 (3): 734-741

* 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

田辺三菱製薬株式会社くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2 - 6 - 18
電話 0120-753-280

* 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

