

(新聞発表用)

1	販 売 名	①ウェールナラ配合錠 ②ジュリナ錠 0.5mg* *製造販売承認事項一部変更承認申請
2	一 般 名	①エストラジオール・レボノルゲストレル ②エストラジオール
3	申 請 者 名	①日本シエーリング株式会社 (現, バイエル薬品株式会社) ②バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 分 量	①ウェールナラ配合錠 1錠中にエストラジオールを 1.0mg 及びレボノルゲストレルを 0.04mg 含有する配合剤 ②ジュリナ錠 0.5 mg 1錠中にエストラジオールを 0.5mg 含有する錠剤
5	用 法 ・ 用 量	①ウェールナラ配合錠 通常, 成人に対し 1日 1錠を経口投与する. ②ジュリナ錠 0.5 mg 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状 通常, 成人に対しエストラジオールとして 1日 1回 0.5mg を経口投与する. なお, 増量する場合は, エストラジオールとして 1日 1回 1.0mg を経口投与することができる. <u>閉経後骨粗鬆症</u> 通常, 成人に対しエストラジオールとして 1日 1回 1.0mg を経口投与する. (下線部追加)
6	効 能 ・ 効 果	①ウェールナラ配合錠 閉経後骨粗鬆症 ②ジュリナ錠 0.5 mg 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状 血管運動神経症状 (Hot Flush 及び発汗), 膣萎縮症状 <u>閉経後骨粗鬆症</u> (下線部追加)
7	備 考	添付文書 (案): 別紙として添付 ①ウェールナラ配合錠 本剤は, エストラジオール及びレボノルゲストレルを有効成分とする経口配合剤である. ②ジュリナ錠 0.5 mg 本剤は, エストラジオールを有効成分とする経口剤である. 今回, 閉経後骨粗鬆症に関する効能・効果追加及び用法・用量について一部変更承認申請した.

(案)

2008年 月作成 (新様式第1版)

経口エストラジオール・プロゲステン配合

日本標準商品分類番号 872482

貯法：室温保存

指定医薬品

閉経後骨粗鬆症治療剤

使用期限：外箱に表示

処方せん医薬品<sup>注</sup>

**ウェールナラ配合錠**

(エストラジオール・レボノルゲストレル錠)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	



Wellnara®

D1

**■禁忌** (次の患者には投与しないこと)

- (1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌, 子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (2) 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある.]
- (3) 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者, 又はその既往歴のある患者 [エストロゲンは凝固因子を増加させ, 血栓形成傾向を促進するとの報告がある.]
- (4) 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば, 冠動脈性心疾患, 脳卒中) 又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]
- (6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため, 症状が増悪することがある.]
- (7) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は, 癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- (8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**■用法・用量**

通常, 成人に対し1日1錠を経口投与する。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

本剤を投与する場合, 投与後6カ月～1年後に骨密度を測定し, 効果が認められない場合には投与を中止し, 他の療法を考慮すること。

**■使用上の注意**

**1. 慎重投与** (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させることがある.]
- (2) 子宮内膜症のある患者 [症状が増悪するおそれがある.]
- (3) 子宮筋腫を有する患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある.]
- (4) 高血圧, 心疾患, 腎疾患, 又はその既往歴のある患者 [エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し, これらの疾患を悪化させるおそれがある.]
- (5) 片頭痛, てんかんの患者 [症状を悪化させることがあるので, 観察を十分に行うこと.]
- (6) 糖尿病患者 [耐糖能を低下させるおそれがあるため, 十分管理を行いながら使用すること.]
- (7) 乳癌家族素因が強い患者, 乳房結節のある患者, 乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者 [症状を悪化させるおそれがある.]
- (8) 術前又は長期臥床状態の患者 [血液凝固能が亢進され, 心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある.]
- (9) 全身性エリテマトーデスの患者 [症状を悪化させるおそれがある.]

**■組成・性状**

販売名	ウェールナラ配合錠
成分・含量	1錠中, エストラジオール1mg 及びレボノルゲストレル0.04mg 含有
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, アルファ化デンプン, ポビドン, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール6000, タルク, 酸化チタン, 三二酸化鉄
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	
直径 (mm)	6
厚さ (mm)	2.85
重さ (mg)	82

**■効能・効果**

閉経後骨粗鬆症

(10) ポルフィリン症の患者[症状を悪化させるおそれがある.]

(11) 重篤な高トリグリセリド血症の患者[急性膵炎を発症するおそれがある.]

## 2. 重要な基本的注意

(1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。（「その他の注意」の項参照）

(2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行うこと。

(3) 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。

(4) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

1) 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等

2) 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かせない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

(5) 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与方法では治療周期の最終日以降、また逐次の投与方法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。

(6) 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。

## 3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

**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
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素CYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が减弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素CYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。

## 4. 副作用

総症例 259 例中 150 例 (57.9%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、乳房不快感 61 例 (23.6%)、乳房痛 26 例 (10.0%)、性器分泌物 25 例 (9.7%)、性器出血 15 例 (5.8%)、腹痛 15 例 (5.8%)、乳頭痛 13 例 (5.0%) 等であった。（承認申請時）

### (1) 重大な副作用

**静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎**（頻度不明）：静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) 重大な副作用（類薬）

**アナフィラキシー様症状**：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器分泌物、性器出血	外陰腔不快感、子宮頸管ポリープ、月経困難症(性器出血時の腹痛)、女性陰部痒痒症、膻真菌症		
乳房	乳房不快感、乳房痛、乳頭痛	乳房嚢胞、乳房障害(乳腺症)		
消化器	腹痛	腹部膨満、便秘、悪心、胃炎		下痢、腹部不快感
精神神経系		頭痛、浮動性めまい	感覚減退(四肢のしびれ感等)、不眠症	
循環器		血圧上昇	動悸	
電解質代謝			浮腫	
内分泌・代謝系		TSH 増加		血中トリグリセリド増加
筋・骨格系		背部痛		筋骨格硬直(肩又は手のこわばり等)
皮膚				蕁疹
その他		倦怠感		

### 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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤は、75歳を超える高齢者での使用経験はない。

### 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女性には使用しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合、児の成長後脛上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新生児に投与した場合、児の成長後脛上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の女性には使用しないこと。〔ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。〕

### 7. 適用上の注意

**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔

をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

### 8. その他の注意

(1) ホルモン補充療法(HRT)と子宮内膜癌の危険性  
卵胞ホルモン剤を長期間(約1年以上)使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し(1～5年間で2.8倍、10年以上で9.5倍)、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる(対照群の女性と比較して0.8倍)との疫学調査の結果が報告されている<sup>1)</sup>。

(2) HRTと乳癌の危険性

1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験(Women's Health Initiative (WHI) 試験)の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.24)との報告がある<sup>2)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.80)との報告がある<sup>3),4)</sup>。

2) 英国における疫学調査(Million Women Study (MWS))の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり(2.00倍)、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる(1年未満:1.45倍、1～4年:1.74倍、5～9年:2.17倍、10年以上:2.31倍)との報告がある<sup>5)</sup>。

(3) HRTと冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始1年後では有意に高くなる(ハザード比:1.81)との報告がある<sup>6)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.91)との報告がある<sup>3)</sup>。

(4) HRTと脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.31)との報告がある<sup>7)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.37)との報告がある<sup>3),8)</sup>。

(5) HRT と認知症の危険性

米国における 65 歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験 (WHI Memory Study (WHIMS)) の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 2.05) との報告がある<sup>9)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた (ハザード比: 1.49) との報告がある<sup>10)</sup>。

(6) HRT と卵巣癌の危険性

1) 卵巣ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>11), 12), 13)</sup>。

2) 米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた (ハザード比: 1.58) との報告がある<sup>14)</sup>。

(7) 卵巣ホルモン剤の長期投与により、肝腫瘍が発生したとの報告がある。

(8) 高用量の卵巣ホルモン剤の投与により、プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍 (プロラクチノーマ) が増大したとの報告がある。

(9) HRT と胆嚢疾患の危険性

米国における WHI 試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高く (ハザード比: 1.59) 、並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる (ハザード比: 1.67) との報告がある<sup>15)</sup>。

■薬物動態

単回投与<sup>16)</sup>

閉経後の健康女性 10 例に、エストラジオール (E2) 1.0mg 及びレボノルゲストレル (LNG) 0.04mg を併用して単回経口投与したとき、E2 は経口投与後 2 時間以内に速やかに吸収され、血漿中 E2 濃度は投与 6~8 時間後に血漿中最大薬物濃度 (C<sub>max</sub>) に達した。その後 12 時間後までその血漿中濃度はほぼ一定であった。血漿中 E2 濃度は投与 48 時間後には、ほぼ投与前値まで減少した。また、血漿中エストロン (E1) 濃度の経時的変化は E2 で認められたものと類似していた。血漿中 LNG 濃度は投与 1 時間後に血漿中最大薬物濃度 (C<sub>max</sub>) に達し、その後二相性の消失を示した。

E2 1.0mg 及び LNG 0.04mg を併用して単回経口投与したときの血漿中 E2、E1 及び LNG の薬物動態学的パラメータ

測定物質	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC(0-48h) (ng-h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2 (9 例)	32.4 ± 7.5	7.3 ± 2.9	0.82 ± 0.22	18.0 ± 6.2
E1 (9 例)	209.4 ± 56.6	7.3 ± 2.5	4.49 ± 1.44	13.2 ± 5.2
LNG (10 例)	1210 ± 490	1.1 ± 0.4	7.7 ± 5.6	39.1 ± 19.7

算術平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, AUC: 血漿中濃度曲線下面積, t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

反復投与<sup>17)</sup>

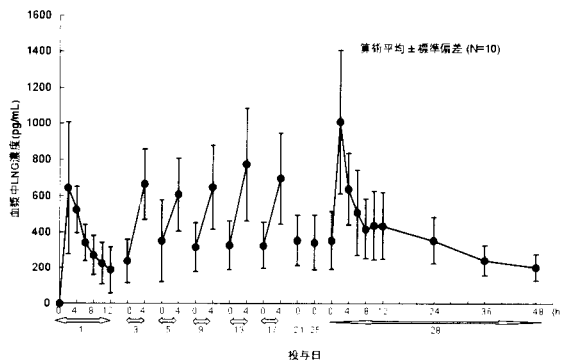
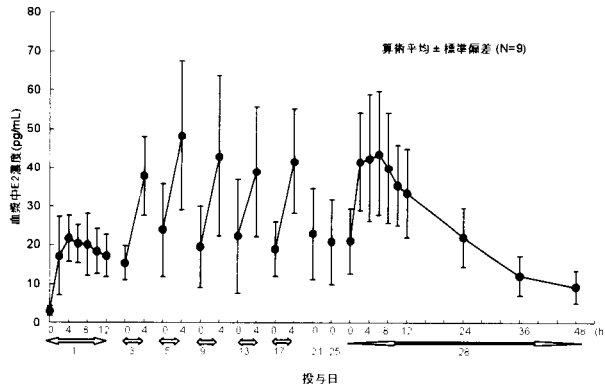
閉経後の健康女性 10 例にエストラジオール (E2) 1.0mg 及びレボノルゲストレル (LNG) 0.04mg を併用して 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、血漿中 E2 濃度は投与開始後第 5 日目までに定常状態に達し、定常状態の E2 の血漿中平均トラフ濃度は約 20pg/mL であった。28 日間反復経口投与した場合の E2 の蓄積係数は約 2 であった。血漿中エストロン (E1) 濃度は、血漿中 E2 の 6~7 倍の濃度で、E2 と類似した血漿中濃度推移を示した。血清中 LNG 濃度は投与開始後第 5 日目までに定常状態に達し、定常状態下の LNG の血清中平均トラフ濃度は約 330pg/mL であった。28 日間反復経口投与した場合の LNG の蓄積係数は約 2 であった。

E2 1.0mg 及び LNG 0.04mg を併用して反復経口投与したときの血漿中 E2、E1 及び LNG の薬物動態学的パラメータ

	測定物質	投与第 1 日目 <初回投与>	投与第 28 日目 <最終投与>
C <sub>max</sub> [pg/mL]	E2 (9 例)	23.4 ± 6.8	47.8 ± 15.4
	E1 (9 例)	175.2 ± 49.8	315.9 ± 130.2
	LNG (10 例)	720 ± 270	1020 ± 390
t <sub>max</sub> [h]	E2 (9 例)	4.22 ± 1.86	4.44 ± 1.67
	E1 (9 例)	5.56 ± 1.94	3.78 ± 1.20
	LNG (10 例)	2.60 ± 0.97	2.20 ± 0.63
AUC(0-12h) [ng-h/mL]	E2 (9 例)	0.216 ± 0.067	0.461 ± 0.150
	E1 (9 例)	1.44 ± 0.45	2.73 ± 1.01
	LNG (10 例)	4.19 ± 1.64	6.81 ± 2.59

算術平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間, AUC: 血漿中濃度曲線下面積



**E2 1.0mg 及び LNG 0.04mg を併用して 1日 1回 28日間反復経口投与したときの血漿中 E2 及び LNG 濃度の推移**

**■臨床成績**

自然閉経又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 309 例（子宮摘出例を含む）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験（基礎治療薬としてカルシウム 500mg, ビタミン D3 200IU/日を全例投与）において、エストラジオール 1.0mg 含有製剤を投与した患者（下表脚注参照）の腰椎骨密度はプラセボ対照群に比して有意に増加した（下表参照）。骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に回復し、最小有意変化を超える投与前からの変化率を示した<sup>18)</sup>。

**表. 腰椎骨密度の変化率 (%)**

		28 週	52 週	80 週	104 週
腰椎骨密度 (L <sub>2-4</sub> -DEXA 法)	プラセボ 投与	+ 0.80	+ 0.11	-	-
	E2 1.0mg 投与	+ 6.16	+ 7.95	- 9.60	+ 10.15

子宮を有する患者にエストラジオール 1.0mg/レボノルゲストレル 0.04mg 配合剤、子宮摘出例にエストラジオール 1.0mg 単剤を投与した時の平均変化率を示す。

子宮内膜組織診を 1 年間投与後に実施した 118 例、2 年間投与後に実施した 76 例に、子宮内膜増殖症は認められなかった。投与 1 年後の発現率は 0.0% (95%信頼区間: 0.0~3.1) であった。また、投与前に 1.87mm であ

った平均子宮内膜厚は、1 年後には 2.75mm (N=98) , 2 年後には 3.04mm (N=88) に増加した。

**■薬効薬理**

卵巣摘出ラットにエストラジオール 2.5mg/kg/日(経口)あるいはエストラジオール 2.5mg/kg (経口) にレボノルゲストレル 0.25mg/kg (皮下) の併用を 12 週間投与したとき、卵巣摘出による大腿骨及び第 4 腰椎海綿骨骨密度の減少を抑制し、レボノルゲストレル併用による影響は認められなかった。また、骨量、形成面及び骨形成速度にはレボノルゲストレル併用による影響は認められなかった<sup>19)</sup>。

N-メチル-N-ニトロソウレア処置マウスにおいて、エストラジオールで誘発した子宮内膜過形成及び子宮内膜癌の発生に対して、レボノルゲストレルの併用投与はこれらの発生頻度を用量依存的に抑制した<sup>20)</sup>。エストラジオール投与量の 1/100~1/25 量のレボノルゲストレルを併用投与することにより子宮重量の減少が認められた<sup>21)</sup>。

**■有効成分に関する理化学的知見**

	エストラジオール	レボノルゲストレル
構造式		
一般名 (JAN)	エストラジオール (Estradiol)	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
化学名	Estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17β-diol	(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one
分子式	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>
分子量	272.38	312.45
融点	175~180℃	235~241℃
性状	本品は白色〜微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、おおいにはない。 本品は 1, 4-ジオキササン又は N,N'-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は硫酸に溶ける。本品は吸湿性である。	本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール (99.5)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## ■包装

錠剤

PTP 包装 140 錠 (28 錠×5) , 280 錠 (28 錠×10)

## ■主要文献

- 1) Grady, D. et al. : Obstet Gynecol **85** (2), 304 (1995)
- 2) Chlebowski R. T. et al. : JAMA **289** (24), 3243 (2003)
- 3) Anderson, G. L. et al. : JAMA **291** (14), 1701 (2004)
- 4) Stefanick, M. L. et al. : JAMA **295** (14), 1647 (2006)
- 5) Beral, V. et al. : Lancet **362** (9382), 419 (2003)
- 6) Manson, J. E. et al. : New Engl J Med, **349** (6), 523 (2003)
- 7) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA **289** (20), 2673 (2003)
- 8) Hendrix S. L. et al. : Circulation **113**(20), 2425 (2006)
- 9) Shumaker, S. A. et al. : JAMA **289** (20), 2651 (2003)
- 10) Shumaker, S. A. et al. : JAMA **291** (24), 2947 (2004)
- 11) Rodriguez, C. et al. : JAMA **285** (11), 1460 (2001)
- 12) Lacey, J. V. Jr. et al. : JAMA **288** (3), 334 (2002)
- 13) Beral, V., et al. : Lancet **369** (9574), 1703 (2007)
- 14) Anderson, G.L. et al. : JAMA **290** (13), 1739 (2003)
- 15) Cirillo D. J. et al. : JAMA **293** (3), 330 (2005)
- 16) 金子真紀：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (単回投与)] (1995)
- 17) 長澤俊樹：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (反復投与)] (2000)
- 18) 石田小津枝：バイエル薬品社内資料 [骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験] (2005)
- 19) 間宮祥隆：バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2000)
- 20) 間宮祥隆：バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2000)
- 21) 間宮祥隆：バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (1999)

## ■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。

バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

## ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  
フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

# (案)

2008年 月改訂(第〇版)

経口エストラジオール製剤

日本標準商品分類番号 872473

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注</sup>

**ジュリナ<sup>®</sup>錠 0.5mg**  
(エストラジオール錠)

承認番号	22000AMX01595
薬価収載	2008年6月
販売開始	
効能追加	
国際誕生	2008年4月



Julina<sup>®</sup> 0.5mg

## ■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌、子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
- (2) 乳癌の既往歴のある患者 [乳癌が再発するおそれがある。]
- (3) 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者、又はその既往歴のある患者 [エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。]
- (4) 動脈性の血栓塞栓疾患 (例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中) 又はその既往歴のある患者 [「その他の注意」の項参照]
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (6) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
- (7) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
- (8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## ■効能・効果

- 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状  
血管運動神経症状 (Hot flush 及び発汗)、腔萎縮症状
- 閉経後骨粗鬆症




## ■用法・用量

- **更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う症状**  
通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回0.5mgを経口投与する。  
なお、増量する場合は、エストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与することができる。
- **閉経後骨粗鬆症**  
通常、成人に対しエストラジオールとして1日1回1.0mgを経口投与する。

## ■用法・用量に関連する使用上の注意

閉経後骨粗鬆症に対して本剤を投与する場合、投与後6カ月～1年後に骨密度を測定し、効果が認められない場合には投与を中止し、他の療法を考慮すること。

## ■組成・性状

販売名	ジュリナ錠 0.5mg
成分・含量	1錠中、エストラジオール 0.5mg 含有
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄
色・剤形	明るい灰黄色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)	  
直径(mm)	6
厚さ(mm)	2.85
重さ(mg)	82

## ■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) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させることがある。]
  - (2) 子宮内膜症のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
  - (3) 子宮筋腫を有する患者 [子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。]
  - (4) 高血圧、心疾患、腎疾患、又はその既往歴のある患者 [エストロゲンの過量投与では体液貯留を来し、これらの疾患を悪化させるおそれがある。]



- (5) 片頭痛、てんかんのある患者〔症状を悪化させることがあるので、観察を十分に行うこと。〕
- (6) 糖尿病患者〔耐糖能を低下させるおそれがあるので、十分管理を行いながら使用すること。〕
- (7) 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8) 術前又は長期臥床状態の患者〔血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。〕
- (9) 全身性エリテマトーデスの患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (10) ポルフィリン症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 重篤な高トリグリセリド血症の患者〔急性膵炎を発症するおそれがある。〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。（「その他の注意」の項参照）
- (2) 投与前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、投与開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行うこと。
- (3) 投与初期に性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、頻発する場合又は持続する場合には、必要に応じて子宮内膜検査を行うこと。
- (4) 本剤の服用により、血栓症があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
  - 1) 下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、中枢神経症状（めまい、意識障害、四肢の麻痺等）、急性視力障害等
  - 2) 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等

- (5) 子宮を有する女性に投与する場合は、子宮内膜癌予防の見地から黄体ホルモンの併用が原則である。（「その他の注意」（1）の項参照）
- (6) 他のホルモン補充療法から本剤に切り替える場合、周期的投与法では治療周期の最終日以降、また逐次的投与法では休薬の後、本剤の投与を開始すること。

**3. 相互作用**

本剤は主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

**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
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる。

**4. 副作用**

＜更年期障害及び卵巣欠落症状＞

更年期障害及び卵巣欠落症状に対する国内試験において、エストラジオール 0.5mg あるいは 1.0mg 投与した総症例 143 例中 44 例 (30.7%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、性器分泌物 24 例 (16.8%)、乳房不快感 9 例 (6.3%)、性器出血 6 例 (4.2%)、腹部膨満 6 例 (4.2%)、腹痛 6 例 (4.2%) 等であった。（承認時）

＜閉経後骨粗鬆症＞

閉経後骨粗鬆症に対する国内試験において、総症例 56 例中 34 例 (60.7%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、乳房不快感 12 例 (21.4%)、乳頭痛 8 例 (14.3%)、性器分泌

物 5 例 (8.9%)、乳房痛 5 例 (8.9%) 等であった。  
(効能追加承認申請時)

### (1) 重大な副作用

**静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎**(頻度不明)：静脈血栓塞栓症や血栓性静脈炎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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) 重大な副作用(類薬)

**アナフィラキシー様症状**：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
生殖器	性器分泌物	性器出血	外陰腫不快感、子宮頸管ポリープ	月経困難症(性器出血時の腹痛)、女性陰部痒痒症、膣真菌症
乳房	乳房不快感	乳房痛、乳頭痛		乳房嚢胞、乳房障害(乳腺症)
消化器		腹部膨満、腹痛、悪心	便秘、腹部不快感、下痢、胃炎	
精神神経系		浮動性めまい	頭痛、不眠症、感覚減退(四肢のしびれ感等)	
循環器			血圧上昇、動悸	
電解質代謝		浮腫		
内分泌・代謝系		血中トリグリセリド増加	TSH 増加	
筋・骨格系		背部痛、筋骨格硬直(肩又は手のこわばり等)		
皮膚			湿疹	
その他				倦怠感

## 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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤は、75歳を超える高齢者での使用経験はない。

## 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女性には使用しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤を妊娠マウスに投与した場合、児の成長後腔上皮及び子宮内膜の癌性変化を示唆する結果が報告されている。また新

生児に投与した場合、児の成長後腔上皮の癌性変化を認めたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の女性には使用しないこと。〔ヒトにおいて、母乳中への移行が報告されている。〕

## 7. 適用上の注意

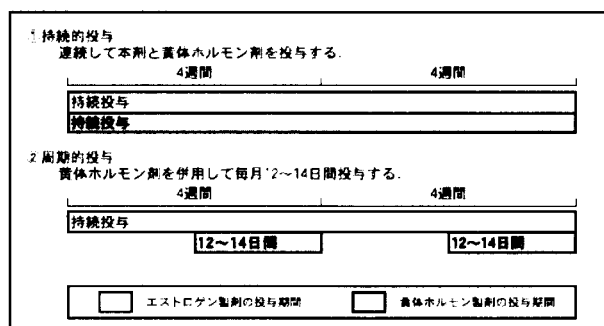
**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕

## 8. その他の注意

(1) ホルモン補充療法(HRT)と子宮内膜癌の危険性  
卵胞ホルモン剤を長期間(約1年以上)使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し(1~5年間で2.8倍、10年以上で9.5倍)、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる(対照群の女性と比較して0.8倍)との疫学調査の結果が報告されている<sup>1)</sup>。

(2) 黄体ホルモン剤の併用投与については、以下のいずれかの方法で行うことが望ましい。

<参考>



### (3) HRTと乳癌の危険性

1) 米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験(Women's Health Initiative (WHI)試験)の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.24)との報告がある<sup>2)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.80)との報告がある<sup>3),4)</sup>。

2) 英国における疫学調査(Million Women Study (MWS))の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり(2.00倍)、この危険性は、併用期間が長期

になるに従って高くなる(1年未満:1.45倍, 1~4年:1.74倍, 5~9年:2.17倍, 10年以上:2.31倍)との報告がある<sup>5)</sup>。

(4) HRTと冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では, 冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり, 特に服用開始1年後では有意に高くなる(ハザード比:1.81)との報告がある<sup>6)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, 冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.91)との報告がある<sup>3)</sup>。

(5) HRTと脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では, 脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.31)との報告がある<sup>7)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, 脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.37)との報告がある<sup>3), 8)</sup>。

(6) HRTと認知症の危険性

米国における65歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験(WHI Memory Study (WHIMS))の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では, アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:2.05)との報告がある<sup>9)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが, 高い傾向が見られた(ハザード比:1.49)との報告がある<sup>10)</sup>。

(7) HRTと卵巣癌の危険性

- 1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では, 卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>11, 12, 13)</sup>。
- 2) 米国におけるWHI試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において, 卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが, 高い傾向がみられた(ハザード比:1.58)との報告がある<sup>14)</sup>。

(8) 卵胞ホルモン剤の長期投与により, 肝腫瘍が発生したとの報告がある。

(9) 高用量の卵胞ホルモン剤の投与により, プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍(プロラクチノーマ)が増大したとの報告がある。

(10) HRTと胆嚢疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果, 結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において, 胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高く(ハザード比:1.59), 並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果, 結合型エストロゲン単独投与群では, 胆嚢疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.67)との報告がある<sup>15)</sup>。

■薬物動態

単回投与<sup>16)</sup>

閉経後の健康女性10例に, エストラジオール(E2)1.0mgを単回経口投与したとき, E2は経口投与後2時間以内に速やかに吸収され, 血漿中E2濃度は投与後6~8時間後に血漿中最大薬物濃度(C<sub>max</sub>)に達した。その後12時間後までその血漿中濃度はほぼ一定であった。血漿中E2濃度は投与48時間後には, ほぼ投与前値まで減少した。また, 血漿中エストロン(E1)濃度の経時的変化はE2で認められたものと類似していた。

E2 1.0mgを単回経口投与したときの血漿中E2及びE1の薬物動態学的パラメータ

測定物質	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC(0-48h) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
E2(10例)	37.2±13.0	8.1±6.9	1.01±0.49	23.9±10.7
E1(10例)	193.1±72.0	4.8±2.5	4.22±1.55	17.2±6.8

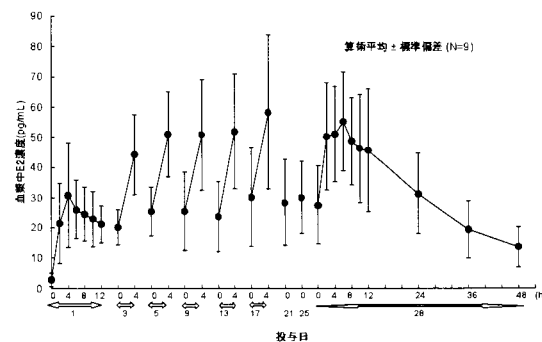
算術平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度, t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間,

AUC: 血漿中濃度曲線下面積, t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

反復投与<sup>17)</sup>

閉経後の健康女性9例にエストラジオール(E2)1.0mgを1日1回28日間反復経口投与したとき, 血漿中E2濃度は投与開始後第17日目までに定常状態に達し, 定常状態のE2の血漿中平均トラフ濃度は約30pg/mLであった。28日間反復経口投与した場合のE2の蓄積係数は2.2であった。血漿中エストロン(E1)濃度は, 血漿中E2の6~8倍の濃度で, E2と類似した血漿中濃度推移を示した。



E2 1.0mgを1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中E2濃度の推移

## E2 1.0mg を反復経口投与したときの血漿中 E2 及び E1 の薬物動態学的パラメータ

	測定物質	投与第1日目 初回投与>	投与第28日目 最終投与>
C <sub>max</sub> [pg/mL]	E2 (9例)	33.08 ± 16.33	57.66 ± 17.20
	E1 (9例)	197.99 ± 57.38	485.60 ± 175.81
t <sub>max</sub> [h]	E2 (9例)	6.22 ± 3.23	4.44 ± 1.94
	E1 (9例)	6.22 ± 2.73	4.22 ± 1.56
AUC(0-12h) [pg·h/mL]	E2 (9例)	276.10 ± 99.46	576.50 ± 187.02
	E1 (9例)	1660 ± 560	4300 ± 1610

算術平均値±標準偏差

C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、

AUC: 血漿中濃度曲線下面積

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者にエストラジオール (E2) 0.5mg 及び 1.0mg を 1日1回、8週間反復経口投与したとき、平均血清中 E2 濃度は 0.5mg 投与群 (72例) で投与前値 (3.10pg/mL) から投与8週後 (又は中止時) で 21.41pg/mL、1.0mg 投与群 (71例) で投与前値 (2.25pg/mL) から 44.95pg/mL に上昇した<sup>18)</sup>。

### ■臨床成績

更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者211例にプラセボ、エストラジオール 0.5mg 及び 1.0mg を 1日1回、8週間反復経口投与した無作為化二重盲検試験において、投与8週後 (又は中止時) の血管運動神経症状 (Hot flush, 発汗) 及び脛乾燥感の各症状は、プラセボに比して 0.5mg 群及び 1.0mg 群で有意に改善した。また、投与8週後 (又は中止時) の Hot flush の 1日平均回数の投与前値からの減少率は、0.5mg 群で 79.6%、1.0mg 群で 82.5% であり、プラセボ群の 57.9% と比して有意差が認められた<sup>18)</sup>。

自然閉経又は両側卵巣摘出に伴う骨粗鬆症患者 309例 (子宮摘出例を含む) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験 (基礎治療薬としてカルシウム 500mg、ビタミン D3 200IU/日を全例投与) において、エストラジオール 1.0mg 含有製剤を投与した患者 (下表脚注参照) の腰椎骨密度はプラセボ対照群に比して有意に増加した (下表参照)。骨代謝マーカーは閉経前女性の基準値内に回復し、最小有意変化を超える投与前からの変化率を示した<sup>19)</sup>。

表. 腰椎骨密度の変化率 (%)

		28週	52週	80週	104週
腰椎骨密度 (L <sub>2-4</sub> , DEXA 法)	プラセボ 投与	+ 0.80	+ 0.11	-	-
	E2 1.0mg 投与	+ 6.16	+ 7.95	+ 9.60	+ 10.15

子宮を有する患者にエストラジオール 1.0mg/レボノルゲストレル 0.04 mg 配合剤、子宮摘出例にエストラジオール 1.0mg 単剤を投与した時の平均変化率を示す。

### ■薬効薬理

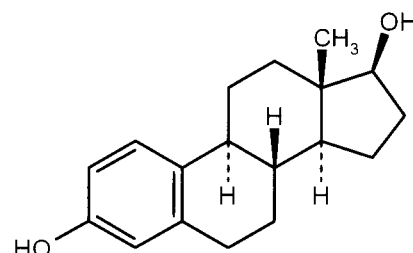
1. E2 は脛上皮の角化、脛及び子宮のシアル酸含有量の減少、脛及び子宮重量の増加を引き起こし、

黄体化ホルモンや卵巣刺激ホルモンの分泌や排卵及び着床を抑制した。

2. 卵巣機能の急激な低下に伴いエストロゲンの分泌が低下すると、エストロゲン依存性の機能及び組織の変化が引き起こされる。この持続的なエストロゲン低下による障害の代表的なものとして、のぼせ、発汗などがあげられる。本剤は E2 を経口投与することにより血中エストロゲン濃度を上昇させ、これらの症状を軽減させる。
3. ラットに卵巣摘出手術日からエストラジオール 1.5 μg/kg/日を 28日間皮下投与したとき、エストラジオールは卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した<sup>20)</sup>。
4. ラットに卵巣摘出手術日からエストラジオール 4 μg/kg/日を 28日間皮下投与したとき、エストラジオールは卵巣摘出による脛骨海綿骨骨密度の減少に対して予防効果を示した<sup>21)</sup>。
5. 卵巣摘出 29日後のラットにエストラジオール 5 μg/kg/日を 24週間皮下投与したとき、エストラジオールは卵巣摘出による脛骨及び腰椎海綿骨骨密度の減少に対して治療効果を示した<sup>22)</sup>。

### ■有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: エストラジオール (Estradiol)

化学名: Estra-1, 3, 5(10)-triene-3, 17β-diol

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 272.38

融点: 175~180°C

性状: 本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

本品は 1, 4-ジオキサン又は *N, N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は硫酸に溶ける。本品は吸湿性である。

### ■包装

錠剤

0.5mg PTP 包装 140錠 (28錠×5)、280錠 (28錠×10)

### ■主要文献

- 1) Grady, D., et al.: Obstet. Gynecol. **85** (2), 304 (1995)

- 2) Chlebowski R. T., et al. : JAMA 289 (24), 3243 (2003)
- 3) Anderson, G. L., et al. : JAMA 291 (14), 1701 (2004)
- 4) Stefanick, M. L., et al. : JAMA 295 (14), 1647 (2006)
- 5) Beral, V. et al. : Lancet 362 (9382), 419 (2003)
- 6) Manson, J. E., et al. : New Engl. J. Med. 349 (6), 523 (2003)
- 7) Wassertheil-Smoller, S., et al. : JAMA 289 (20), 2673 (2003)
- 8) Hendrix S. L. et al. : Circulation 113 (20), 2425 (2006)
- 9) Shumaker, S. A., et al. : JAMA 289 (20), 2651 (2003)
- 10) Shumaker, S. A., et al. : JAMA 291 (24), 2947 (2004)
- 11) Rodriguez, C., et al. : JAMA 285 (11), 1460 (2001)
- 12) Lacey, J. V. Jr., et al. : JAMA 288 (3), 334 (2002)
- 13) Beral, V., et al. : Lancet 369 (9574), 1703 (2007)
- 14) Anderson, G.L., et al. : JAMA 290 (13), 1739 (2003)
- 15) Cirillo D. J. et al. : JAMA 293 (3), 330 (2005)
- 16) 金子真紀：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (単回投与)] (1995)
- 17) 長澤俊樹：バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (反復投与)] (2000)
- 18) 小嶋祐子：バイエル薬品社内資料 [更年期障害及び卵巣欠落症状を有する患者を対象とした二重盲検試験] (2002)
- 19) 石田小津枝：バイエル薬品社内資料 [骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験] (2005)
- 20) Kollenkirchen, U : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2004)
- 21) Malmström, C : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (2004)
- 22) Knauthe, R : バイエル薬品社内資料 [薬効薬理] (1998)

#### ■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。

バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

#### ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  
フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号

様式 7

(新聞発表用)

1	販 売 名	タイロゲン筋注用0.9mg
2	一 般 名	
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアルを日局注射用水1.2mLで溶解した時の1.0mL中に、 有効成分 ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）を 0.9mg含む。
5	用 法 ・ 用 量	本品1バイアルに日局注射用水1.2mLを加えて溶解し、その1mL（ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）として0.9mg）を臀部筋肉内に24時間間隔で2回投与する。
6	効 能 ・ 効 果	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィーと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用又はTg試験単独による診断の補助。
7	備 考	本剤は、希少疾病用医薬品であり、分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、診断補助剤である。

日本標準商品分類番号
87799

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	

生物由来医薬品  
指定医薬品・処方せん医薬品<sup>(1)</sup>

遺伝子組換え甲状腺癌診断補助剤

## タイロゲン筋注用 0.9mg

THYROGEN<sup>®</sup>

ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え)  
筋注用凍結乾燥製剤

貯法	2～8℃、遮光保存
使用期限	外箱に記載

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

1 バイアルを日局注射用水 1.2mL で溶解した時の 1.0mL 中

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

注1) チャイニースハムスター卵巣細胞により産生。

本剤は製造工程でドナーウシ血清を使用している。

また、セルバンク調製時にドナーウシ血清、ドナー仔ウシ血清及びウシ胎児血清を使用している。

#### 2. 性状

本剤は白色～類白色の凍結乾燥粉末もしくは塊で、日局注射用水 1.2mL に溶解した時の水溶液の pH は 6.5～7.5 である。

### 【効能・効果】

分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン(Tg)試験の併用又は Tg 試験単独による診断の補助。

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

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

### 【用法・用量】

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

放射性ヨウ素の投与は、本剤最終投与 24 時間後とする。スキヤニングは、放射性ヨウ素投与 48 時間～72 時間後に行う。Tg 試験を実施する時の血清検体の採取は、本剤最終投与 72 時間後とする。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 転移癌のある甲状腺癌患者  
[腫瘍の増大による局所的な浮腫や出血の可能性がある。  
(局所的な腫瘍の拡大が患者の生死に関わる場合には、本剤の投与に先立ち、副腎皮質ステロイド剤を前もって投与する

ことを推奨する。)]

- (2) 心疾患を有する又は既往歴のある患者、多量の残存甲状腺組織がある患者  
[血清中の甲状腺ホルモン濃度が上昇することがある。また、ごく稀に甲状腺機能亢進症や心房細動を発現するとの報告がある。]
- (3) ウシ甲状腺刺激ホルモンの投与を受けたことのある患者  
過敏症状発現の可能性を上昇させるおそれがある。
- (4) 腎機能障害患者  
[放射性ヨウ素の服用量は、核医学医師によって注意深く選択されるべきである。透析を必要とする末期腎不全患者では、本剤の排泄が遅くなり、高い血中濃度の延長をもたらす。]
- (5) 肝機能が低下している患者  
[投与経験が少なく安全性が確立していない。]

#### 2. 重要な基本的注意

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

#### 3. 副作用

国内臨床試験での承認時までの調査における 10 例中 7 例 (70.0%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。副作用としては、白血球数減少 3 例 (30%)、眼瞼浮腫 1 例 (10%)、悪心 1 例 (10%)、嘔吐 1 例 (10%)、食欲減退 1 例 (10%)、呼吸困難 1 例 (10%)、白血球数増加 1 例 (10%)、尿中ブドウ糖陽性 1 例 (10%)、血中乳酸脱水素酵素増加 1 例 (10%) が認められた。

海外臨床試験 (2 試験) において報告された副作用は以下の通りである。(381 症例)

	10%以上	1～10%	1%未満
消化器	悪心	嘔吐	下痢、消化不良、食欲不振、口渇
精神神経系		錯感覚、浮動性めまい、頭痛	情動不安定
血液			白血球減少
血管系			血管拡張
循環器			低血圧
呼吸器			呼吸困難

皮膚		蕁麻疹、紅斑性丘疹、発疹*
眼		眼球炎
その他	無力症、インフルエンザ様症状**	高コレステロール血症、浮腫、投与部位反応、味覚異常

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

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

#### 4. 高齢者への投与

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

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

#### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

#### 7. 過量投与

海外臨床試験での3例および一般臨床試験の1例が、推奨されたものより高濃度の本剤の投与を受けた。1例は1.8mgの筋肉内投与後に悪心が発現し、1例は2.7mgの筋肉内投与後に脱力、浮動性めまい及び頭痛を併発した。残りの1例は3.6mgの筋肉内投与後に悪心、嘔吐及びぼてりが発現した。一般臨床試験では、甲状腺摘出術が施されていない77歳の患者に、6日間で本剤0.9mgの4回投与を受け、2日後に心房細動、心代償不全及び致命的な心筋梗塞を発現した。

さらに臨床試験で1例が、本剤の静脈内投与後に症状を発現した。この患者は、本剤0.3mgを単回静脈内投与され、15分後に重度の悪心、嘔吐、発汗、低血圧及び頻脈が発現した。

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

#### 8. 適用上の注意

- 投与経路：本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。
- 調製方法：バイアルに日本薬局方注射用水1.2mLを加え溶解する。異物や変色の見られたバイアルは使用しないこと。また、溶解後は速やかに使用すること。
- 各バイアルは1回限りの使用とすること。

#### 9. その他の注意

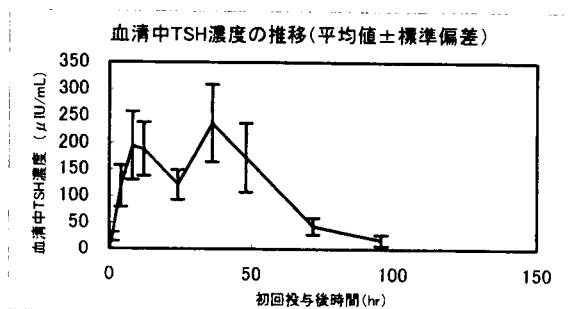
- タイロゲン誘発 Tg 試験を放射性ヨウ素シンチグラフィと併用しても、甲状腺癌を検出できない、あるいは疾患の程度を過小評価する危険性があることに注意が必要である。必要に応じて、甲状腺ホルモン投与中止後に放射性ヨウ素シンチグラフィを併用して Tg 試験を実施することを考慮すべきである。
- 抗 Tg 抗体は Tg 測定に干渉し、Tg 濃度の正しい測定を困難にする。従って、抗 Tg 抗体陽性症例においては、タイロゲン投与後の放射性ヨウ素スキャン像が陰性もしくは低レベル期であっても、例えば、甲状腺癌の局在及び程度を確認するための甲状腺ホルモン投与中止後スキャンを追加実施する等を考慮すべきである。
- 本邦においてタイロゲンを甲状腺癌放射線照射切除療法目的として放射性ヨウ素取り込み促進のために使用する際の有効性、安全性は確立していない。

#### 【薬物動態】

分化型甲状腺癌により甲状腺全摘術を施行された患者(日本9例)および全摘/準全摘術を施行された患者(米国3例)にタイロゲン0.9mgを24時間間隔で2回投与した国内<sup>1)</sup>および海外<sup>2)</sup>臨床試験における血中濃度パラメータ(平均値±標準偏差)、国内臨

床試験における血清中 TSH 濃度の推移(平均値±標準偏差)

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



#### 【臨床成績】

##### 1. 国内第Ⅲ相臨床試験<sup>1)</sup>

3施設において合計10例の分化型甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌)により甲状腺を全摘し、その後の残存甲状腺組織、分化型甲状腺癌及び転移癌の有無を診断する予定の患者を対象とした臨床試験では、放射性ヨウ素シンチグラムの評価において、本剤投与方法と甲状腺ホルモン投与中止法を比較すると、「同等」以上が70%となった。また、甲状腺ホルモン中止法における陽性患者に対する本剤投与方法でのTg試験単独及び放射性ヨウ素シンチグラフィとの併用に関して、それぞれの感度は100%(3/3例)及び90%(9/10例)となった。

評価	例数(%)
優れている(本剤投与>甲状腺ホルモン投与中止法)	0例(0%)
同等(本剤投与=甲状腺ホルモン投与中止法)	7例(70%)
劣っている(本剤投与<甲状腺ホルモン投与中止法)	3例(30%)
同等以上(本剤投与≥甲状腺ホルモン投与中止法)	7例(70%)

##### 2. 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>

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

評価	例数(%)
優れている(本剤投与>甲状腺ホルモン投与中止法)	3例(2.7%)
同等(本剤投与=甲状腺ホルモン投与中止法)	101例(89.4%)
劣っている(本剤投与<甲状腺ホルモン投与中止法)	9例(8.0%)
同等以上(本剤投与≥甲状腺ホルモン投与中止法)	104例(92.0%)

#### 【薬効薬理】

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

##### 1. ウシ甲状腺膜を用いたcAMP産生作用

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

##### 2. 甲状腺刺激作用

マウスに甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン(T<sub>3</sub>)をあらかじめ経口又は皮下投与して甲状腺機能を低下させた後、ヒトチロトロピンアルファを腹腔内に投与すると、血漿中チロトロピン(T<sub>4</sub>)が用量依存的に増加した。

また、カニクイザルにヒトチロトロピンアルファを筋肉内投与すると、用量依存的に血漿中T<sub>3</sub>及びT<sub>4</sub>の増加が認められた。

##### 3. 放射性ヨウ素摂取促進作用

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



## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒトチロトロピン アルファ（遺伝子組換え）

Thyrotropin human alfa (genetical recombination)

化学名：ヒト下垂体細胞に由来するヒト TSH-cDNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 210 個のアミノ酸残基（ $C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$ ；分子量：23,708）からなる糖たん白質（分子量：約 40,000）

## 【取扱い上の注意】

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

## 【承認条件】

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

## 【包装】

タイロゲン筋注用 0.9mg：2 バイアル

## 【主要文献】

- 1) 佐藤製薬株式会社 社内資料；有効性、安全性及び薬物動態
- 2) Meier CA, Braverman LE, et al, J Clin Endocrinol Metab. 1994; 78(1):188-196.
- 3) Haugen BR, Pacini F, et al, J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(1):3877-3885

## 【文献請求先】

主要文献（社内資料含む）は下記にご請求ください。

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

（輸入品）

製造販売元 佐藤製薬株式会社  
東京都港区元赤坂 1 丁目 5 番 27 号

(新聞発表用)

1	販 売 名	スミフェロン 300、スミフェロン 600、 スミフェロン DS300、スミフェロン DS600
2	一 般 名	インターフェロン アルファ (NAMALWA)
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	スミフェロン 300、スミフェロン 600 (1 バイアル中或いは 1 シリンジ中にインターフェロン アルファ (NAMALWA) 300 万国際単位含有) スミフェロン DS300、スミフェロン DS600 (1 バイアル中或いは 1 シリンジ中にインターフェロン アルファ (NAMALWA) 600 万国際単位含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>・腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病 通常、成人には 1 日 1 回 300 万～600 万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減又は隔日投与する。 〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 通常、成人には 1 日 1 回 300 万～600 万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。 〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中 HCV RNA 量が高い場合を除く) 使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人には 1 日 1 回 300 万～900 万国際単位を連日又は週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。 〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く) <u>使用にあたっては、HCV RNA が陽性であることを確認したうえで行う。</u> <u>通常、成人は 1 日 1 回 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 2 週間までは連日、その後 1 日 1 回 300 万～600 万国際単位を週 3 回皮下又は筋肉内に投与する。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。 〔スミフェロン 300・DS300・600・DS600〕</p> <p>・亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制 イノシン プラノバクスと併用し、通常、1 日 1 回 100 万～300 万国際単位を週 1～3 回髄腔内(脳室内を含む)に投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 〔スミフェロン 300〕</p> <p>・HTLV-I 脊髄症 (HAM) 通常、成人には 1 日 1 回 300 万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。 〔スミフェロン 300・DS300〕</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

6	効能・効果	<p>[スミフェロン 300 の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病</li> <li>・慢性骨髄性白血病</li> <li>・HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善</li> <li>・C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）</li> <li>・<u>C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）</u></li> <li>・亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制</li> <li>・HTLV-I 脊髄症（HAM）</li> </ul> <p>[スミフェロン DS300 の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病</li> <li>・慢性骨髄性白血病</li> <li>・HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善</li> <li>・C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）</li> <li>・<u>C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）</u></li> <li>・HTLV-I 脊髄症（HAM）</li> </ul> <p>[スミフェロン 600・DS600 の場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病</li> <li>・慢性骨髄性白血病</li> <li>・HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善</li> <li>・C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）</li> <li>・<u>C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ 1 の血中 HCV RNA 量が高い場合を除く）</u></li> </ul> <p>（下線部は今回追加）</p>
7	備考	本剤は、天然型インターフェロン-a 製剤である。

(薬事分科会用)

\*\*2008年●月改訂(第21版、—:改訂箇所)  
\*2008年8月改訂

生物由来製品  
劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

添付文書(案)

天然型 インターフェロン-α製剤

スミフェロン<sup>®</sup>300  
スミフェロン<sup>®</sup>600  
スミフェロン<sup>®</sup> DS 300  
スミフェロン<sup>®</sup> DS 600  
Sumiferon<sup>®</sup>

インターフェロン アルファ (NAMALWA) 注射液

日本標準商品分類番号

876399

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
300	16200EZ01385000		1987年3月	2008年●月
600	16200EZ01386000		1987年4月	2008年●月
DS 300	20800AMZ10154000		1997年7月	2008年●月
DS 600	20800AMZ10155000		1997年9月	2008年●月

再審査結果 | 1999年3月<sup>※</sup>

※スミフェロン300、スミフェロン600としての再審査結果

貯法: 遮光し、凍結を避け、10℃以下に保存すること。

使用期限: 外箱等に記載

注意: スミフェロンDS300・DS600は「スミフェロンDS取り扱い説明書」を参照

※ 注意-医師等の処方せんにより使用すること

(警告)

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、「使用上の注意」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- \* (1) 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (2) ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (3) 小柴胡湯を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (4) 自己免疫性肝炎の患者(自己免疫性肝炎が増悪することがある。)

■組成・性状

	スミフェロン300 スミフェロンDS300	スミフェロン600 スミフェロンDS600
	1バイアル(1mL) 又は 1シリンジ(1mL) 中	
有効成分	インターフェロンアルファ(NAMALWA) 300万国際単位(IU)	600万国際単位(IU)
添加物	ポリソルベート80	0.1mg
	トロメタモール	1.22mg
	塩化ナトリウム	8.8mg
	グリシン	0.76mg
pH調節剤	適量	
性状	無色澄明の注射液	
pH	6.0~7.1	
浸透圧比	1.0~1.4(生理食塩液に対する比)	

本剤は、製造工程でヒトリンパ芽球細胞樹立株ナマルバ細胞、鶏卵由来成分、マウスハイブリドーマ由来のモノクローナル抗体を、また、セルバンクにウシ乳由来成分、ウシ血清由来成分を使用している。

■効能・効果

(スミフェロン300の場合)

- 腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病
- 慢性骨髄性白血病
- HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中HCV RNA量が高い場合を除く)

\*\*○C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く)

- 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制
- HTLV-1脊髄症(HAM)

(スミフェロンDS300の場合)

- 腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病
- 慢性骨髄性白血病
- HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中HCV RNA量が高い場合を除く)

\*\*○C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く)

○HTLV-1脊髄症(HAM)

(スミフェロン600・DS600の場合)

- 腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病
- 慢性骨髄性白血病
- HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
- C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中HCV RNA量が高い場合を除く)

\*\*○C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く)

\*\*【効能・効果に関連する使用上の注意】

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く)への本剤の使用にあたっては、以下を確認すること。

セログループ1の場合には、血中HCV RNA量がアンプリコアモニター法では500KIU/mL以上でないこと、又はDNAブロープ法では4Meg/mL以上でないこと。〔臨床試験において、セログループ1で血中HCV RNA量がアンプリコアモニター法で500KIU/mL以上の患者のウイルス陰性化(投与終了24週後)は認められていない。〔臨床成績〕の項参照〕

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

■用法・用量

○腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病

通常、成人には1日1回300万~600万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減又は隔日投与する。

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

○HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

通常、成人には1日1回300万~600万国際単位を皮下又は筋肉内に投与する。

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

○C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善(血中HCV RNA量が高い場合を除く)

使用にあたっては、HCV RNAが陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人には1日1回300万~900万国際単位を連日又は週3回皮下又は筋肉内に投与する。

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

\*\*○C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く)

使用にあたっては、HCV RNAが陽性であることを確認したうえで行う。

通常、成人は1日1回600万国際単位で投与を開始し、投与後2週間までは連日、その後1日1回300万~600万国際単位を週3回皮下又は筋肉内に投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(スミフェロン300・DS300・600・DS600)

○**亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制**  
イノシン プラノベクスと併用し、通常、1日1回100万～300万国単位を週1～3回髄腔内(脳室内を含む)に投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。  
(スミフェロン300)

○**HTLV-I 脊髄症(HAM)**  
通常、成人には1日1回300万国単位を皮下又は筋肉内に投与する。  
(スミフェロン300・DS300)

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- (1)HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性の**B型慢性活動性肝炎**のウイルス血症の改善への使用にあたっては、4週間投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。  
(スミフェロン300・DS300・600・DS600)
- (2)**C型慢性肝炎**におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。  
(スミフェロン300・DS300・600・DS600)
- \*\***(3)C型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。「**重要な基本的注意**」の項参照)  
(スミフェロン300・DS300・600・DS600)
- (4)**亜急性硬化性全脳炎**におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制への使用にあたっては、患者の状態を十分に観察し、初回投与は100万国単位から開始する等十分考慮すること。また、6ヵ月投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床症状及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。  
(スミフェロン300)

**■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)アレルギー素因のある患者  
(2)心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が増悪することがある。〕  
(3)重篤な肝障害又は腎障害のある患者〔肝障害又は腎障害を起こすことがあり、より重篤な障害に至ることがある。〕  
(4)高血圧症を有する患者〔脳出血がみられたとの報告がある。〕  
(5)高度の白血球減少又は血小板減少のある患者〔白血球減少又は血小板減少がさらに増悪することがあり、感染症又は出血傾向をきたしやすい。〕  
(6)中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者〔中枢・精神神経症状が増悪することがある。〕  
(7)糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者〔糖尿病が増悪又は発症しやすい。〕  
(8)自己免疫疾患又はその素因のある患者〔疾患が増悪又は発症することがある。〕  
(9)喘息又はその既往歴のある患者〔喘息が増悪又は再発することがある。〕  
\*(10)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「**重要な基本的注意**」、「**重大な副作用**」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

\*\***(1)C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV RNAが陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝不全を伴わないことを確認する。ただし、組織所見又は肝予備能・血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。また、**ウイルス量、セロタイプ、ジェノタイプ**等により有効性が異なるので、適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。なお、HCV RNA量が高い場合は効果が低い。  
例えば、**C型慢性肝炎**の患者に600万国単位を投与した場合のウイルス陰性化率は、 $10^6$ コピー/50 $\mu$ L(CRT-PCR法)未満の症例では、ジェノタイプII型(セログループ1に相当)で46.4%(13/28)、ジェノタイプIII・IV型(セログループ2に相当)で43.8%(7/16)であったが、 $10^6$ コ

ピー/50 $\mu$ L以上の症例では、ジェノタイプII型で4.5%(1/22)、ジェノタイプIII・IV型で0%(0/5)であり、 $10^7$ コピー/50 $\mu$ Lでのウイルス陰性化例はなかった(0/2、いずれもジェノタイプII型)。300万国単位を投与した場合のウイルス陰性化率は、 $10^5$ コピー/50 $\mu$ L未満の症例では、ジェノタイプII型で50.0%(2/4)、ジェノタイプIII・IV型で80.0%(4/5)であったが、 $10^6$ コピー/50 $\mu$ L以上の症例では、ジェノタイプII型で0%(0/25)、ジェノタイプIII・IV型で25.0%(1/4)であり、 $10^6$ コピー/50 $\mu$ L以上でのウイルス陰性化例はなかった。

C型代償性肝硬変の患者に300万国単位又は600万国単位を投与した場合のウイルス陰性化率は、セログループ1の症例では、100KIU/mL(アンプリコアモニター法)未満で80.0%(4/5例)、100KIU/mL以上500KIU/mL未満で22.2%(4/18例)及び500KIU/mL以上で0.9%(0/9例)であり、セログループ2の症例では、100KIU/mL未満で68.8%(11/16例)、100KIU/mL以上500KIU/mL未満で20.8%(5/24例)及び500KIU/mL以上で5.9%(1/17例)であった。「**臨床成績**」の項参照)

- (2)本剤を**長期投与する場合**には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行うこと。なお、効果が認められない場合には投与を中止すること。  
\*\***C型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、300万国単位を48週を超えて投与した場合、及び600万国単位を25週を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。  
\*\***(3)C型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、投与初期から白血球減少、血小板減少等があらわれるおそれがあるので、投与開始から2週間は入院により管理することが望ましい。  
(4)**骨髄機能抑制、肝機能障害等**があらわれることがあるので、定期的に臨床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減量、休業等の適切な処置を行うこと。  
白血球数2000/mm<sup>3</sup>未満、血小板数50000/mm<sup>3</sup>未満、ALT(GPT)値500U以上等の著し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。  
\*\*ただし、**C型代償性肝硬変**では、一般的にC型慢性肝炎患者に比べて白血球数及び血小板数が少なく、また、本剤の投与により白血球減少、血小板減少等があらわれるおそれがあるため、血液学的検査は投与開始後2週間の連日投与期間は少なくとも2～4日に1回、以後連日投与終了2週間後に1回、その後は4週間ごとに1回を目安として実施し、減量又は投与間隔の延長及び投与の中止について下記を参考に検討すること。  
1)白血球数1500/mm<sup>3</sup>未満、血小板数30000/mm<sup>3</sup>未満、ALT(GPT)値500U以上等の著し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)血小板数30000/mm<sup>3</sup>以上50000/mm<sup>3</sup>未満等の異常が認められた場合には減量又は投与間隔を延長すること。  
(5)間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用することにあたっては、定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。  
(6)本剤の**投与初期**において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが**高熱**を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。  
(7)過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による**ブリック試験**を行うことが望ましい。  
(8)本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。  
1)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。  
2)使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

- (9) 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制への本剤の使用にあたっては、患者又はそれに代わる適切な者に対し、本剤の効果は必ずしも十分な検証がなされていないことを含め、有効性及び安全性について十分なインフォームド・コンセントを行い、文書による同意を得ること。
- (10) 亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制への本剤の使用にあたっては、著しい筋緊張亢進があらわれる場合もあるので、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継続の可否を検討すること。また、うつ様症状があらわれた場合には、病態の進行によるものか本剤の副作用によるものかを確認し、本剤の副作用が疑われた場合には、投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。

### 3. 相互作用

#### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯	間質性肺炎があらわれることがある。	機序不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

#### (2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン、アンチヒリン	テオフィリン、アンチヒリンの血中濃度を高めることが報告されている。	肝臓で各種医薬品の代謝を抑制する。
ワルファリン	ワルファリンの血中濃度を高めるおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	肝臓で各種医薬品の代謝を抑制する。

### 4. 副作用

#### \*\*○筋肉内投与及び皮下投与

腎癌、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血球病、慢性骨髄性白血病、B型慢性活動性肝炎、C型慢性肝炎、C型代償性肝硬変、HTLV-1 脊髄症(HAM)の場合、承認までの臨床試験における調査症例1531例中1275例(83.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱1022件(66.8%)、全身倦怠感341件(22.3%)等のインフルエンザ様症状、白血球減少581件(37.9%)、血小板減少455件(29.7%)であった。市販後の調査症例6396例中3640例(56.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱2454件(38.4%)、全身倦怠感448件(7.0%)等のインフルエンザ様症状、白血球減少983件(15.4%)、血小板減少939件(14.7%)であった。(C型代償性肝硬変承認時)

#### ○髄腔内(脳室内を含む)投与

亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノバクスとの併用による臨床症状の進展抑制の場合、承認までの臨床試験における調査症例40例中38例(95.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱37例(92.5%)、嘔吐5例(12.5%)、体重減少2例(5.0%)、排尿困難2例(5.0%)、髄液細胞増多4例(10.0%)、白血球減少4例(10.0%)、ALT(GPT)上昇4例(10.0%)であった。

以下の副作用には頻度が算出できない自発報告等を含む。

#### \*\* (1) 重大な副作用

##### 1) 間質性肺炎(0.1～5%未満)

患者の状態に十分注意し、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。

##### 2) 抑うつ(0.1～5%未満)；自殺企図(頻度不明)

患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

#### 3) 糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)(0.1%未満)]

糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)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。

#### 4) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常(0.1～5%未満)；潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、インスリン依存型糖尿病(IDDM)、多発性筋炎(0.1%未満)；肝炎、溶血性貧血、SLE、重症筋無力症(頻度不明)の増悪又は発症等]

定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 5) 重篤な肝障害(0.1～5%未満)

定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 6) 急性腎不全、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害(0.1%未満)

定期的に腎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を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 7) 溶血性尿毒症症候群(頻度不明)

血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数等)及び腎機能検査(クレアチニン等)を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 8) 汎血球減少、無顆粒球症(0.1%未満)；白血球減少(2000/mm<sup>3</sup>未満)、血小板減少(50000/mm<sup>3</sup>未満)(5%以上)；貧血(0.1～5%未満)；赤芽球癆(頻度不明)

定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 9) 敗血症、肺炎等の重篤な感染症(0.1～5%未満)

易感染性となり、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 10) ショック(0.1%未満)

観察を十分に行い血圧低下、胸部圧迫感、吐気、チアノーゼ等の症状があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。

#### 11) 狭心症、心筋梗塞、心筋症(0.1%未満)；心不全、完全房室ブロック、心室頻拍(頻度不明)

定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害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。

#### 12) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍(0.1%未満)；虚血性大腸炎(頻度不明)

観察を十分に行い、異常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) 脳出血(0.1%未満)

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。

#### 14) 脳梗塞(頻度不明)

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 15) 錯乱(0.1～5%未満)；意識障害、興奮、見当識障害、失神、痙攣、せん妄、躁状態、幻覚、妄想(0.1%未満)；痴呆様症状(特に高齢者)(頻度不明)

観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 16) 四肢の筋力低下、顔面神経麻痺、末梢神経障害(0.1%未満)

観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 17) 網膜症(0.1～5%未満)

網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底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。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

18) 難聴(0.1%未満)

観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 皮膚潰瘍(0.1%未満)；皮膚壊死(頻度不明)

皮膚潰瘍、皮膚壊死があらわれることがあるので(主に投与部位)、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には適切な処置を行うこと。なお、筋肉内・皮下への投与にあたっては同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

20) 無菌性髄膜炎[亜急性硬化性全脳炎患者に対して髄腔内(脳室内を含む)投与した場合](頻度不明)

発熱、頭痛、悪心・嘔吐、意識混濁、髄液細胞増多、髄液蛋白量増加等が重度で遷延することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休業するなど適切な処置を行うこと。

\*\*2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
全身症状	発熱 <sup>※1)</sup> 、全身倦怠感、悪寒・戦慄・頭痛を伴う高熱			
精神神経系 <sup>※2)</sup>		不眠、焦燥、めまい、知覚異常、冷感	眠気、集中力障害、健忘、錐体外路症状(振戦、歩行障害等)、不安、神経症	脳波異常、構語障害
過敏症		発疹、蕁麻疹、痒痒		
血液	顆粒球減少 <sup>※1)</sup> 、血小板減少 <sup>※1)</sup>	赤血球減少、ヘモグロビン減少、貧血、好酸球増多、白血球増多	リンパ節症、リンパ球減少	出血傾向
肝臓 <sup>※3)</sup>		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTP、LDHの上昇	黄疸、ビリルビンの上昇	
腎臓		蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、血尿、排尿困難	尿量減少、多尿、頻尿	
循環器		胸痛、顔面潮紅、心電図異常(洞性頻脈、期外収縮、心房細動等の不整脈、STの低下等)等の心筋障害、四肢・顔面浮腫	動悸、頻脈、血圧上昇、血圧下降	徐脈、末梢性虚血
呼吸器		咳嗽、呼吸困難	喀痰増多	血痰
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、下痢、腹痛、口内炎、味覚異常、便秘、口渇	消化不良、腹部膨満感、イレウス、口唇炎、舌炎、味覚低下、胃炎	
脾臓				急性脾炎 <sup>※4)</sup>
皮膚	脱毛	湿疹、紅斑、ヘルペス	乾癬、皮膚炎、爪疾患、紫斑、ざ瘡	光線過敏症
神経・筋		四肢のしびれ、筋肉痛、背部痛、関節痛、腰痛、脱力感、肩こり	CK(CPK)の上昇、神経痛、こわばり感	
眼	網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害 <sup>※1)、※5)</sup>	眼痛、充血	視神経炎、眼球乾燥、視野狭窄、複視	網膜静脈血栓症 <sup>※6)</sup>

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
投与部位(1) 筋肉内・皮下		疼痛	発赤、硬結、皮膚潰瘍	蜂窩織炎
投与部位(2) 髄腔内・脳室内	髄液細胞増多 <sup>※1)</sup>	髄液蛋白量の増加又は減少、髄液中粗織球の出現		
その他		体重減少、疲労、血清総蛋白量の増加又は減少、鼻出血、歯肉出血、アフタ性口内炎、咽頭炎、疼痛、尿糖陽性、耳鳴、感染症、カリウム・カルシウム・ナトリウム等の電解質異常、コレステロール値の異常	嘔声、多汗、口腔内出血、不正出血、月経異常、腹水、インポテンス、トリグリセライド値の上昇、血清アミラーゼ値の上昇、尿酸値上昇、各種自己抗体の陽性化、血糖値上昇、グロブリン上昇	サルコイドーシス、CRP上昇、移植後の拒絶反応又は移植片対宿主反応

※1) 発現頻度10%以上(網膜出血、軟性白斑等の網膜の微小循環障害の正確な発現頻度は不明)

※2) 症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止すること。

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

※4) 観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇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。

※5) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

※6) 視力低下等を伴う場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

(1) 高齢者では痴呆様症状があらわれるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

\*\*2) 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し、必要に応じて減量、休業、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕

(2) 授乳中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

(1) 小児(亜急性硬化性全脳炎患者を除く)に対する安全性は確立されていない(使用経験が少ない)。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立されていない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 調製時  
混濁しているものは投与しないこと。

(2) 筋肉内注射時

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

1) 同一部位への反復注射は行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けること。

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

(3) 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

(4) 髄腔内(脳室内を含む)注射時

髄腔内(脳室内を含む)注射にあたっては、投与部位からの感染に十分注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(5) スミフェロンDS300、DS600を使用の際は、ゴムキャップを外し、適当な注射針を取り付け投与すること。

(6) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

9. その他の注意

ときに本剤に対する中和抗体が出現するとの報告がある。

**■薬物動態**

**1. 血中濃度の推移**

(1)筋内投与(癌患者において)<sup>1)</sup>

1回投与したとき

投与量	3 × 10 <sup>6</sup> IU	6 × 10 <sup>6</sup> IU
パラメータ		
Cmax (IU/mL)	25	42
Tmax (hr)	6	9
T <sub>1/2</sub> (hr)	9.6	—

4週以上連続投与したとき

投与量	3 × 10 <sup>6</sup> IU	6 × 10 <sup>6</sup> IU
パラメータ		
Cmax (IU/mL)	110	150

(2)皮下投与(慢性骨髄性白血病において)

投与量	3 × 10 <sup>6</sup> IU (n=3)	6 × 10 <sup>6</sup> IU (n=2)
パラメータ		
Cmax <sup>※1)</sup> (IU/mL)	17.8 ± 3.1	29.5 ± 4.7
Tmax <sup>※1)</sup> (hr)	8.0 ± 1.0	6.0 ± 1.0
AUC <sup>※2)</sup> (IU・hr/mL)	203.5 ± 44.1	384.9 ± 38.0

※1) 各個人の最高血中濃度より算出 値は平均値±S.E.  
 ※2) 台形法により算出

(3)脳室内投与

亜急性硬化性全脳炎患者(3名)に1.5又は3.0 × 10<sup>6</sup> IUをオンマイヤリ  
 ザーバーから脳室内に単回投与した場合、髄液中濃度は投与3時間後に  
 最大値6.3 × 10<sup>3</sup>~1.0 × 10<sup>4</sup> IU/mLとなり、その後減少したが、投与  
 48時間後も定量下限値(4.00 IU/mL)以上であった。<sup>2)</sup>

**2. 分布・排泄**

(参考)

SD系ラットに6 × 10<sup>6</sup> IU/kgを筋肉内投与した場合、組織内濃度は腎で  
 最も高く、次いで血漿、肺、脾及び肝で高かった。また、リンパ系へ移行  
 することが認められた。<sup>3)</sup>

なお、投与6時間目までの尿及び胆汁中排泄率(投与量の0.1%以下であった。<sup>4)</sup>

**■臨床成績**

**1. 腎癌<sup>1)</sup>**

56例における臨床成績は以下のとおりであった。

CR(著効)	PR(有効)	PR以上の奏効率
4例	7例	19.6% (11/56)

転移巣の縮小効果は、投与開始2~9週後から認められ、CR、PRは投与開  
 始3~21週後に認められた。

**2. 多発性骨髄腫<sup>1)</sup>**

73例における臨床成績は以下のとおりであった。

CR(著効)	PR(有効)	PR以上の奏効率
1例	13例	19.2% (14/73)

CR、PRは投与開始3~21週後に認められた。

**3. ヘアリー細胞白血病<sup>1)</sup>**

14例における臨床成績は以下のとおりであった。

CR(著効)	PR(有効)	NC(無効)	寛解率
1例	4例	9例	35.7%

CR、PRは投与開始16~74週後に認められた。

**4. 慢性骨髄性白血病<sup>1)</sup>**

41例における臨床成績は以下のとおりであった。

病期	症例数	CR (完全寛解)	PR (不完全寛解)	CR率	寛解率	CR, PR 到達期間
慢性期	30	9	20	30.0%	96.7%	3~39週
移行期	11	3	4	27.3%	63.6%	2~18週
計	41	12	24	29.3%	87.8%	2~39週

また、6ヵ月以上投与継続した症例13例中5例(38.5%)にPh<sup>+</sup>染色体陽性  
 率の減少が認められ、うち1例は40週後にPh<sup>+</sup>染色体が消失した。

**5. B型慢性活動性肝炎<sup>1)</sup>**

92例における臨床成績は以下のとおりであった。

・DNAポリメラーゼの改善

時期	症例数	著効(陰性化)	有効	陰性化率	有効率
投与終了時	58例	32例	20例	55.2%	89.7%

・HBe抗原の陰性化

時期	症例数	著効(S.C.) <sup>※1)</sup>	有効(S.N.) <sup>※2)</sup>	S.C.率	S.N.率
投与終了時	78例	2例	8例	2.6%	10.3%
投与終了2年後	35例	11例	23例	31.4%	65.7%

※1) Seroconversion

※2) Seronegative(S.C.を含む)

**6. C型慢性肝炎**

C型慢性活動性肝炎93例における臨床成績は以下のとおりであった。<sup>7),8)</sup>

投与方法	有効率 <sup>※</sup>	HCV RNA陰性化率	
		投与終了時	6ヵ月後
9 × 10 <sup>6</sup> IU 2週間連日投与後 週3回8週間投与	44.7% (21/47)	79.3% (23/29)	52.0% (13/25)
6 × 10 <sup>6</sup> IU 2週間連日投与後 週3回14週間投与	43.5% (20/46)	92.3% (24/26)	38.1% (8/21)

※ 有効率: ALT(GPT)の正常化持続例(厚生省難治性の肝炎調  
 査研究班・治療分科会の基準(旧基準H2.2.2)による評価での  
 有効以上)の有効率を算出した。

また、C型慢性非活動性肝炎例における、ジェノタイプ別及びHCV  
 RNA量別のALT(GPT)着効率及びHCV RNA陰性化率(CRT-PCR法)は  
 以下のとおりであった。<sup>9)</sup>

投与方法	ジェノタイプ	HCV RNA量 <sup>※1)</sup> (コピー/50µL)	肝機能改善 <sup>※2)</sup> 着効率	HCV RNA 陰性化率
				投与終了時
6 × 10 <sup>6</sup> IU 2週間連日投与後 週3回14週間投与	II型	10 <sup>6</sup> 未満	50.0% (14/28)	46.4% (13/28)
		10 <sup>6</sup> 以上	18.2% (4/22)	4.5% (1/22)
	III-IV型	10 <sup>6</sup> 未満	73.7% (14/19)	43.8% (7/16)
		10 <sup>6</sup> 以上	60.0% (3/5)	0.0% (0/5)
3 × 10 <sup>6</sup> IU 2週間連日投与後 週3回14週間投与	II型	10 <sup>5</sup> 未満	50.0% (2/4)	50.0% (2/4)
		10 <sup>5</sup> 以上	8.0% (2/25)	0.0% (0/25)
	III-IV型	10 <sup>5</sup> 未満	100% (5/5)	80.0% (4/5)
		10 <sup>5</sup> 以上	25.0% (1/4)	25.0% (1/4)

※ CRT-PCR法により測定、CRT-PCR法、DNAプローブ法、アン  
 プリコモニタリング法各測定法の間にはある程度の相関は認めら  
 れているものの、測定値は2~3オーダーの幅でばらついている。  
 例えば、CRT-PCR法の10<sup>6</sup>コピー/50µLはDNAプローブ法で  
 は約4Meq/mL(臨床例による検討により得られた相関式<sup>10)</sup>に  
 基づく換算値、実測値はcut off(0.5Meq/mL)以下から40Meq/  
 mLまでに分布し、DNAプローブ法の4Meq/mLはアンプリコ  
 モニタリング法では80~400Kコピー/mLに相当すると考えられ  
 る(測定値には約10~50倍程度の差がある<sup>11)</sup>)。

**\*\*7. C型代償性肝硬変**

C型代償性肝硬変89例における臨床成績は以下のとおりであった。

投与量 (×10 <sup>6</sup> IU)	期間 (週)	投与終了 24週後	HCV RNA 陰性化率		ALT(GPT) 正常化率		AST(GOT) 正常化率	
			投与終了時	投与終了 24週後	投与終了時	投与終了 24週後	投与終了時	投与終了 24週後
3	23	22.6% (7/31)	52.2% (12/23)	30.4% (7/23)	40.0% (10/25)	20.0% (5/25)		
3	46	32.1% (9/28)	45.0% (9/20)	35.0% (7/20)	42.3% (11/26)	30.8% (8/26)		
6	23	30.0% (9/30)	60.9% (14/23)	43.5% (10/23)	51.9% (14/27)	40.7% (11/27)		

上表の成績をセログループ別及びHCV RNA量別に記載すると以下の  
 とおりであった。

セロ グループ	HCV RNA量 <sup>※</sup> (KIU/mL)	HCV RNA 陰性化率	ALT(GPT) 正常化率		AST(GOT) 正常化率	
			投与 終了時	投与終了 24週後	投与 終了時	投与終了 24週後
1	100未満	80.0% (4/5)	33.3% (1/3)	66.7% (2/3)	50.0% (2/4)	75.0% (3/4)
	100以上 500未満	22.2% (4/18)	23.1% (3/13)	15.4% (2/13)	27.8% (5/18)	11.1% (2/18)
	500以上	0.0% (0/9)	66.7% (4/6)	0.0% (0/6)	42.9% (3/7)	0.0% (0/7)
	2	100未満	68.8% (11/16)	81.8% (9/11)	72.7% (8/11)	63.6% (7/11)
2	100以上 500未満	20.8% (5/24)	45.0% (9/20)	35.0% (7/20)	41.7% (10/24)	33.3% (8/24)
	500以上	5.9% (1/17)	69.2% (9/13)	38.5% (5/13)	57.1% (8/14)	28.6% (4/14)

※ アンプリコモニタリング法により測定(投与開始前)

**8. 亜急性硬化性全脳炎<sup>12),13)</sup>**

亜急性硬化性全脳炎に特徴的な臨床症状22項目を5段階に重症度分類  
 した臨床症状スコアを主要評価項目として、インシプラノバクスの  
 併用でのオープン試験を実施した。有効性評価症例24例中、主治医  
 により本剤投与中に症状の改善が認められたと判断された症例は8例  
 (33.3%)、不変と判断された症例は7例(29.2%)、症状が進行したと判断  
 された症例は9例(37.5%)であった。



## 9. HTLV-I 腎髄症 (HAM)<sup>14)</sup>

用量設定試験(48例)における臨床成績は以下のとおりであった。

・総合判定(機能障害改善度)[投与終了時]

投与方法	著効	有効	有効率
0.3×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与	0例	0例	0.0%(0/14)
1×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与	1例	2例	17.6%(3/17)
3×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与	2例	4例	40.0%(6/15)

・排尿障害改善度[投与終了時]

投与方法	著効	有効	有効率
0.3×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与	0例	0例	0.0%(0/13)
1×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与	0例	0例	0.0%(0/16)
3×10 <sup>6</sup> IU 4週間連日投与	2例	2例	30.8%(4/13)

## ■薬効薬理

### 1. 腫瘍細胞増殖抑制作用

ヒト腎臓由来細胞株に著明な細胞増殖抑制作用を示すこと、及び、健康成人及び慢性骨髄性白血病患者から分離した顆粒球系前駆細胞の増殖を抑制することが認められている(in vitro)<sup>15),16)</sup> また、ヌードマウスに移植したヒト腎臓由来細胞株の増殖を抑制することが確認されている(in vivo)<sup>17),18)</sup>

### 2. BRM作用

インターフェロンは生体を介したBRM(Biological Response Modifiers)作用を示し、腫瘍細胞に対する生体の応答力を高めることが知られている<sup>19)</sup> また、NK細胞、K細胞、単球・マクロファージを活性化させ、腫瘍細胞に対する細胞障害性を高めることが認められている<sup>19),20),21)</sup>

また、B型肝炎ウイルス感染肝細胞破壊の指標と考えられるHLA-class I 抗原の肝細胞表面への表出を増強することが認められている(in vivo)<sup>22)</sup> HAM患者においては末梢血リンパ球の自己増殖反応が知られているが、インターフェロン-αがこの現象を抑制することが確認されている(in vitro)<sup>23)</sup>

### 3. 抗ウイルス作用

B型肝炎活動性肝炎患者の末梢血単核球細胞を用いた実験で、2-5AS(2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素)を誘導し(in vitro)<sup>24)</sup> 血中のウイルスマーカーであるDNA-p(DNAポリメラーゼ)活性を抑制することが確認されている(in vivo)<sup>25),26)</sup>

C型肝炎患者に投与した場合、血中HCV RNAの減少・陰性化が確認されている<sup>7),9),27),28)</sup>

亜急性硬化性全脳炎ウイルス(SSPEウイルス)の増殖を抑制することが認められている(in vitro)<sup>29)</sup>

HTLV-Iの増殖あるいは感染細胞の増殖に対する直接抑制効果が認められている(in vitro)<sup>30)</sup>

## ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：インターフェロン アルファ(NAMALWA)  
〔Interferon Alfa(NAMALWA)〕

化学名(本質)：ヒトリンパ芽球をセンダイウイルスで誘発して製した分子量17000～30000のたん白質。

## ■承認条件

### ○C型肝炎におけるウイルス血症の改善(血中HCV RNA量が高い場合を除く)

セロタイプ(ジェノタイプ)別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言えないことから、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施してセロタイプ(ジェノタイプ)別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。

### ○亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制

- 1)本剤の有効性及び安全性について、提出された特別調査及び市販後臨床試験に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施すること。
- 2)本剤の投与に当たっては患者又は代諾者に対して、本剤の有効性及び安全性について、十分なインフォームド・コンセントを行い、文書による同意を得ること。
- 3)インターフェロン製剤の海外における亜急性硬化性全脳炎を対象とした臨床試験で得られた有効性及び安全性に関する情報はできるだけ収集し、速やかに中央薬事審議会に報告した上で、適切に医療現場に提供すること。

### ○HTLV-I 腎髄症 (HAM)

本剤の有効性及び安全性について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえて、十分な市販後調査を実施すること。

## ■包装

スミフェロン300 : 1バイアル  
スミフェロン600 : 1バイアル  
スミフェロンDS300 : 1シリンジ  
スミフェロンDS600 : 1シリンジ

## ■主要文献

- 1) 木村禮代二：癌と化学療法，11：1324，1984。
- 2) 二瓶健次ほか：臨床医薬，20：587，2004。
- 3) 木村寛三ほか：第44回日本癌学会総会，1985。
- 4) 待井隆志ほか：臨床血液，29：2029，1988。
- 5) 小山 寛ほか：癌と化学療法，15：2959，1988。
- 6) 市田文弘ほか：肝胆膵，14：655，1987。
- 7) 林 紀夫ほか：肝胆膵，24：663，1992。
- 8) 市田文弘ほか：肝胆膵，24：332，1992。
- 9) 市田文弘ほか：肝胆膵，32：253，1996。
- 10) 長田達郎ほか：日本臨床，52：1747，1994。
- 11) 松本晶博ほか：医学と薬学，35：201，1996。
- 12) 鴨下重彦ほか：臨床医薬，13：121，1997。
- 13) 二瓶健次ほか：基礎と臨床，31：73，1997。
- 14) 納 光弘ほか：基礎と臨床，28：4255，1994。
- 15) 早川正道ほか：日本泌尿器科学会雑誌，76：734，1985。
- 16) 小山 寛ほか：医学のあゆみ，132：880，1985。
- 17) Yamaoka, T. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 14 : 184, 1985.
- 18) 柳 義和ほか：第5回HLBI研究会，1984。
- 19) 片岡達治：Oncologia, 18 : 39, 1986。
- 20) 丸茂 健ほか：日本泌尿器科学会雑誌，76：965，1985。
- 21) Koren, H. S. et al. : J. Biol. Response Mod., 2 : 151, 1983.
- 22) 山田剛太郎ほか：B型肝炎肝炎の治療：病態からみた評価，国際医書出版，東京，1987，p43-49。
- 23) Ijichi, S. et al. : J. Neuroimmunology, 23 : 175, 1989.
- 24) 西口修平ほか：肝胆膵，14：337，1987。
- 25) 松嶋 喬ほか：診断と治療，74：2443，1986。
- 26) 豊田成司ほか：B型肝炎肝炎の治療：病態からみた評価，国際医書出版，東京，1987，p24-32。
- 27) 鈴木 宏ほか：医学と薬学，26：393，1991。
- 28) 林 紀夫ほか：基礎と臨床，25：3281，1991。
- 29) 上田重晴：厚生省特定疾患「運発性ウイルス感染」調査研究班 平成6年度報告書：39，1995。
- 30) Ijichi, S. et al. : J. Neuroimmunology, 61 : 213, 1995.

## ■製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター  
TEL 0120-03-4389

## ■文献請求先

大日本住友製薬株式会社 育薬情報部  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

様式 7

(新聞発表用)

1	販売名	ホスレノールチュアブル錠 250mg ホスレノールチュアブル錠 500mg
2	一般名	炭酸ランタン水和物
3	申請者名	バイエル薬品株式会社
4	成分・含量	ホスレノールチュアブル錠 250mg (1錠中ランタンとして 250mg [炭酸ランタン水和物として 477mg] を含有) ホスレノールチュアブル錠 500mg (1錠中ランタンとして 500mg [炭酸ランタン水和物として 954mg] を含有)
5	用法・用量	通常、成人にはランタンとして 1日 750mg を開始用量とし、1日 3 回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血清リン濃度の程 度により適宜増減するが、最高用量は 1日 2,250mg とする。
6	効能・効果	下記患者における高リン血症の改善 ・透析中の慢性腎不全患者
7	備考	本剤は食物中のリン酸との結合作用を有する高リン血症治療剤であ る。

承認番号	250mg
	500mg
薬価収載	250mg
	500mg
販売開始	250mg
	500mg
国際誕生	2004年3月

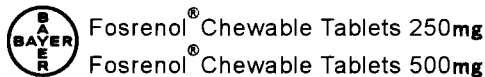
2008年X月作成(新様式第1版)  
 貯法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示  
 注意：取扱い上の注意の項参照

添付文書(案)

高リン血症治療剤

ホスレノール™ チュアブル錠 250mg  
 ホスレノール™ チュアブル錠 500mg  
 (炭酸ランタン水和物チュアブル錠)

指定医薬品  
 処方せん医薬品<sup>注)</sup>



注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること DI

■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	ホスレノール チュアブル錠 250mg	ホスレノール チュアブル錠 500mg
成分・含量	1錠中にランタン 250mg(炭酸ランタン水 和物477mg)含有	1錠中にランタン 500mg(炭酸ランタン水 和物954mg)含有
添加物	デキストレイト、軽質無水ケイ酸、 ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	白色へわずかに黄味を帯びた灰白色の錠剤(チュア ブル錠)	
外形 (識別コード)		
直径(mm)	13	18
厚さ(mm)	4.8	5.1
重さ(mg)	1.042	2.084

■効能・効果

下記患者における高リン血症の改善  
 ・透析中の慢性腎不全患者

■用法・用量

通常、成人にはランタンとして1日750mgを開始用量とし、  
 1日3回に分割して食直後に経口投与する。以後、症状、血  
 清リン濃度の程度により適宜増減するが、最高用量は1日  
 2.250mgとする。

用法・用量に関連する使用上の注意  
 (1) 本剤投与開始時又は用量変更時には、1週間後を目安  
 に血清リン濃度の確認を行うことが望ましい。  
 (2) 増量を行う場合は増量幅をランタンとして1日あたり  
 の用量で750mgまでとし、1週間以上の間隔をあけて行う  
 こと。  
 (3) 本剤は噛み砕かずに服用すると溶けにくいので、口中  
 で十分に噛み砕いた後、唾液又は少量の水で飲み込むこ  
 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) 重度の肝機能障害のある患者[重度の肝機能障害を有す  
 る患者における使用経験がない。本剤は主に胆汁中に排  
 泄されるため、胆汁排泄が著しく低下しているおそれの  
 ある重度の肝機能障害患者では、注意深く観察するこ  
 と。]  
 (2) 活動性消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管狭  
 窄のある患者[本剤の主な副作用は消化器症状のため、こ  
 れらの疾患に影響を及ぼすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は血中リンの排泄を促進する薬剤ではないので、食  
 事療法等によるリン摂取制限を考慮すること。  
 (2) 本剤の投与にあたっては、定期的に血清リン、カルシウ  
 ム及びPTH濃度を測定しながら慎重に投与すること。血  
 清リン及びカルシウム濃度の管理目標値は学会のガイド  
 ライン\*等、最新の情報を参考にすること。低カルシウム  
 血症及び二次性副甲状腺機能亢進症の発現あるいは発現  
 のおそれがある場合には、ビタミンD製剤やカルシウム  
 製剤の投与あるいは他の適切な治療法に切り替えること  
 を考慮すること。  
 (3) 2週間で効果が認められない場合には、他の適切な治療  
 法に切り替えること。  
 \*透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療  
 のガイドライン、2006

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
テトラサイク リン系抗生物 質 テトラサイ クリン、ド キシサイク リン等 ニューキノロ ン系抗菌剤 レボフロキ サシン等	左記薬剤の吸収が 低下し、効果が減 弱されるおそれ があるので、本剤服 用後2時間以上あ けて投与するこ と。	ランタンと難溶性 の複合体を形成 し、左記薬剤の腸 管からの吸収を妨 げることが考えら れる。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、305例中82例(26.9%)  
 に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)  
 は、嘔吐38例(12.5%)、悪心31例(10.2%)、胃不快感9  
 例(3.0%)、便秘7例(2.3%)であった。(承認時、短期併  
 合データ)  
 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減  
 量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
消化器	嘔吐、悪心	胃不快感、腹 痛、便秘、下 痢、逆流性食 道炎、腹部膨 満感、食欲不 振、消化不良	腹部不快感、放 屁増加、胃潰瘍、 胃炎
過敏症			発疹、そう痒
肝臓			AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇

血液		貧血	好酸球増多
内分泌		副甲状腺機能亢進症	
その他		AL-P 上昇	胸痛、背部痛、倦怠感、めまい、高カルシウム血症、低リン血症

### 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

- (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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトにおいてランタンの乳汁への移行が報告されている<sup>1)</sup>。]

### 7. 小児等への投与

小児等には投与しないことが望ましい。[小児等に対する安全性は確立していない。]

### 8. 適用上の注意

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

### 9. その他の注意

- (1) 本剤服用患者の腹部X線撮影時には、ランタンが存在する胃腸管にバリウム様の陰影を認めることがある。
- (2) 動物における薬物動態試験において、本剤の反復経口投与により、他の組織に比べて特に骨、消化管及び肝臓でランタン濃度が高く推移し、消失も遅延していた。

## ■薬物動態

### 1. 吸収・排泄

日本人健康成人男子8例に本剤250及び1,000mgを単回投与した際のランタンの薬物動態学的パラメータを表に示した。単回投与時における尿中ランタン濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった<sup>2)</sup>。

表 日本人健康成人に本剤250及び1,000mgを単回投与した際のランタン薬物動態学的パラメータ (n=8, 幾何平均値)

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng・h/mL)	糞中回収率 <sup>**</sup> (%)
250mg	0.156	4.00	7.8	1.56	59.5
1000mg	0.192	5.25	19.2	3.69	66.9

\* 中央値 \*\* 算術平均値

日本人健康成人男子9例に本剤1,000mgを1日3回10日間反復投与した時の定常状態における血漿中ランタン濃度は、投与後6時間目に最高値に達し、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-8</sub>はそれぞれ0.558ng/mL及び3.67ng・h/mLであった。最終投与後48時間までにすべての被験者から平均で投与量の0.0000164%が尿中に排泄され、投与したランタンの59.8%が糞中から回収された<sup>3)</sup>。また、本剤1,000mg単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは0.002%未満であった(外国人の成績)<sup>4)</sup>。

日本人透析患者に本剤を最大4,500mg/日投与した国内長期投与試験における投与開始後6, 28及び52週目の平均血漿中ランタン濃度はそれぞれ0.337ng/mL, 0.389ng/mL及び

0.387ng/mLであり、2年間の長期投与においても血漿中ランタン濃度に蓄積はみられなかった<sup>5)</sup>。

### 2. 分布

高リン血症を呈する血液透析患者15例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日4,500mgまで適宜増減して1年間投与した国内骨生検試験において、本剤投与開始前及び投与開始1年後に骨生検を行った結果、骨中ランタン濃度は投与開始前の57.3±33.5ng/gに対して、投与1年後には1274.7±839.6ng/gと、血漿中ランタン濃度の0.3±0.231ng/mL(投与開始前:検出感度以下)よりも高く、骨に蓄積する傾向が認められた<sup>6)</sup>。また、血液透析患者1,359例を対象として本剤を1日3,000mgまで2年間投与した海外長期投与試験においても、測定が可能であった28例における骨中ランタン濃度は投与開始前80.9±59.8ng/g、投与開始2年後1855.3±1338.3ng/gであり、同患者の血漿中ランタン濃度(投与開始前:0.0±0.07ng/mL、投与開始2年後:0.5±0.65ng/mL)よりも高かった<sup>7)</sup>。

### 3. 代謝

本剤は体内で代謝を受けない。*in vitro*代謝試験において、ランタンは1A2, 2C9/10, 2C19, 2D6及び3A4/5の各CYP分子種に対して阻害作用を示さなかった<sup>8)</sup>。

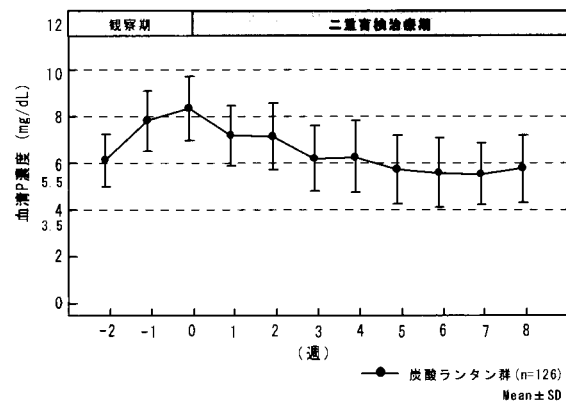
### 4. 血漿蛋白結合率

*in vitro*試験において、ランタンのヒト血漿蛋白結合率は高かった(>99.7%)<sup>9)</sup>。

## ■臨床成績

### 1. 比較試験

高リン血症を呈する血液透析患者259例(本剤126例、沈降炭酸カルシウム133例)を対象とした比較試験において、本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した。その結果、血清リン濃度(Mean±SD)は、投与開始時8.35±1.38mg/dLから投与終了時5.78±1.44mg/dLと低下が認められた。また、血清カルシウム濃度(Mean±SD)は、投与開始時9.02±0.69mg/dL、投与終了時9.22±0.61mg/dLと変化は認められず、本剤の臨床的有用性が確認された<sup>10)</sup>。



血清リン濃度の推移

### 2. 一般臨床試験

高リン血症を呈する腹膜透析患者45例を対象として本剤を1日750mgから投与を開始し、1日2,250mgまで適宜増減した結果、血清カルシウム濃度を上昇させることなく血清リン濃度(Mean±SD)が投与開始時7.16±1.21mg/dLから投与終了時5.54±1.31mg/dLと低下した<sup>11)</sup>。

### 3. 長期投与試験

高リン血症を呈する血液透析患者 145 例を対象として本剤を 1 日 750mg から投与を開始し、1 日 4,500mg まで適宜増減して 1 年間投与した結果、血清リン濃度低下効果が維持された患者も認められた<sup>9)</sup>。

#### ■薬効薬理

##### 1. 作用機序

炭酸ランタンは、消化管内で食物由来のリン酸イオンと結合して不溶性のリン酸ランタンを形成し、腸管からのリン吸収を抑制することにより、血中リン濃度を低下させる<sup>12)</sup>。

##### 2. リン結合作用

*in vitro* 試験において、炭酸ランタンをリン酸ナトリウム溶液中で反応させた結果、リン除去率は pH3 で 97.5%、pH5 で 97.1% 及び pH7 で 66.6% であった<sup>13)</sup>。

##### 3. 血清リン濃度低下作用

5/6 腎摘出ラットに炭酸ランタンを 6 週間反復投与したとき、血清リン濃度は溶媒対照群に比して有意に低下した<sup>14)</sup>。

#### ■有効成分に関する理化学的知見

一般名：炭酸ランタン水和物(Lanthanum Carbonate Hydrate)  
JAN

化学名：Lanthanum carbonate hydrate

分子式： $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$  (x = 主として 4)

分子量：529.90 (4 水和物)

性状：炭酸ランタンは、白色～ほとんど白色の粉末である。水及び有機溶媒にはほとんど溶けない。

#### ■取扱い上の注意

湿気により、製品の品質が影響を受けるので、PTP シートの状態で保存すること。

#### ■包装

錠剤

250 mg	PTP 包装	100 錠(10 錠×10)
		500 錠(10 錠×50)
500 mg	PTP 包装	90 錠(6 錠×15)
		600 錠(6 錠×100)

#### ■主要文献

- 1) Wapperlhorst, O. et al. : Nutrition, 18(4), 316 (2002)
- 2) 高原 由姫 他: バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (単回投与)] (2008)
- 3) 高原 由姫 他: バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (反復投与)] (2008)
- 4) Pennick, M. et al. : J. Clin. Pharmacol., 46(7), 738 (2006)
- 5) 重松 隆 他: バイエル薬品社内資料 [長期投与試験] (2007)
- 6) 重松 隆 他: バイエル薬品社内資料 [骨生検試験] (2007)
- 7) Finn, W.F. : バイエル薬品社内資料 [海外長期投与試験] (2005)
- 8) Matthews, A. : バイエル薬品社内資料 [チトクローム P450 (CYP) 分子種 (*in vitro*)] (2000)
- 9) Bullivant, C. A. : バイエル薬品社内資料 [血漿蛋白結合 (*in vitro*)] (2000)
- 10) 重松 隆 他: バイエル薬品社内資料 [二重盲検比較試験] (2007)
- 11) 重松 隆 他: バイエル薬品社内資料 [腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験] (2007)
- 12) Harrison, T. S. et al. : Drugs, 64(9), 985 (2004)

13) Fenn, P. D. : バイエル薬品社内資料 [リン結合作用 (*in vitro*)] (2001)

14) Shen, V. : バイエル薬品社内資料 [血清リン濃度低下作用] (2001)

#### ■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。

バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

#### ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  
ブリヂイヤルマーク 0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

(新聞発表用)

1	販売名	ビレスハ錠 200mg
2	一般名	ビルフェニドン
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	(1錠中) ビルフェニドン 200 mg
5	用法・用量	通常、成人にはビルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。 なお、症状により適宜増減する。
6	効能・効果	特発性肺線維症
7	備考	取扱い区分：劇薬 ・「添付文書(案)」は、別紙として添付 本剤は、新規の抗線維化剤である。

日本標準商品分類番号
873999

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間4年）

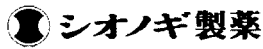
	①
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

抗線維化剤

ピルフェニドン錠

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

ピレスパ<sup>®</sup>錠 200mg ①



Pirespa<sup>®</sup>

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、光遺伝毒性試験において染色体構造異常を示し、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性のあることを患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。[「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照]
2. 本剤の使用は、特発性肺線維症の治療に精通している医師のもとで行うこと。

【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】

1. 組成

販売名	ピレスパ錠 200mg
成分・含量 (1錠中)	ピルフェニドン 200 mg
添加物	乳糖水和物，カルメロースカルシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，クエン酸トリエチル，酸化チタン，黄色三二酸化鉄，タルク

2. 性状

販売名	ピレスパ錠 200mg
性状・剤形	淡黄色～淡黄褐色の楕円形のフィルムコーティング錠である。
外形	
大きさ	長径 約 12.2 mm 短径 約 6.4 mm 厚さ 約 4.5 mm
重量	約 0.30 g
識別コード	① 521 : 200

## 【効能・効果】

特発性肺線維症

## 【用法・用量】

通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量 1 回 200 mg を 1 日 3 回（1 日 600 mg）食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら 1 回量を 200 mg ずつ漸増し、1 回 600 mg（1 日 1800 mg）まで増量する。

なお、症状により適宜増減する。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤は初期用量として 1 回 200 mg（1 日 600 mg）から開始し、2 週間を目安に 1 回 200 mg ずつ漸増し、1 回 600 mg（1 日 1800 mg）で維持することが望ましい。
2. 胃腸障害等の発現時には必要に応じて減量又は休薬を検討すること。なお、症状が軽減した場合、1. に従い漸増し、維持用量を目安に 1 回 400 mg（1 日 1200 mg）以上とすることが望ましい。
3. 食後投与と比べ空腹時投与では、本剤の血漿中濃度が高値を示し、副作用があらわれるおそれがあるので、食後に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 光線過敏症があらわれることがあり、また、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があるので、投与にあたっては、事前に患者に対し以下の点について十分に指導すること。
  - 1) 外出時には長袖の衣服、帽子等の着用や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、紫外線にあたることを避けるなど、光曝露に対する防護策を講じること。
  - 2) 発疹、そう痒等の皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医師に連絡すること。
- (2) 眠気、めまい、ふらつきが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (3) AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

### 3. 副作用

承認時における安全性評価対象例 265 例中、副作用は 233 例（87.9%）に認められた。主なものは、光線過敏症 137 例（51.7%）、食欲不振 61 例（23.0%）、胃不快感 37 例（14.0%）、嘔気 32 例（12.1%）であった。



添付文書（案）

また、臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例 265 例中 120 例（45.3%）に認められた。主なものは、 $\gamma$ -GTP 上昇 53 例（20.0%）であった。

(1) 重大な副作用

**肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）**：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
皮膚	光線過敏症（51.7%）、発疹	そう痒、紅斑、湿疹、扁平苔癬	
消化器	食欲不振（23.0%）、胃不快感（14.0%）、嘔気（12.1%）、下痢、胸やけ	腹部膨満感、嘔吐、便秘、逆流性食道炎、口内炎、腹部不快感、腹痛、口唇炎	口唇びらん
循環器		動悸	
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき（感）	頭痛、頭重	
肝臓	$\gamma$ -GTP 上昇（20.0%）、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇	
血液		白血球増加、好酸球増加、白血球減少	血小板減少
その他	倦怠感	体重減少、発熱、味覚異常、筋骨格痛、ほてり	

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[ラットにおいて、妊娠期間の延長及び出生率の低下、胎児への移行が認められている。また、ウサギでは、流産又は早産が認められている。なお、いずれの動物試験においても催奇形性は認められなかった<sup>1,2)</sup>。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて、乳汁中への移行及び哺育中期以降に出生児の体重増加抑制が認められている<sup>2,3)</sup>。]

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

**薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重

篤な合併症を併発することが報告されている。）

## 8. その他の注意

- (1) チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において、光照射による染色体構造異常誘発性が認められており、光毒性（光線過敏症）が惹起される血漿中濃度と光遺伝毒性を生じる薬物濃度に乖離がないことから、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある<sup>4)</sup>。
- (2) マウス、ラットを用いた長期がん原性試験（104 週）において、肝細胞腫瘍（マウス 800 mg/kg/日以上、ラット 750 mg/kg/日以上）及び子宮腫瘍（ラット 1500 mg/kg/日）の発生増加が認められたが、いずれもげっ歯類に特異的な機序によるものと考えられる<sup>5)</sup>。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった<sup>6)</sup>。
- (3) ラット、イヌを用いた心血管系試験において、血圧低下（ラット 300 mg/kg）、心拍数増加（ラット、イヌともに 100 mg/kg 以上）が観察され、心電図では、房室ブロック（ラット 100 mg/kg 以上）、連発性の心室性期外収縮（ラット 300 mg/kg）、QTc 間隔への影響（イヌ 100 mg/kg 以上）が認められた。なお、in vitro 心臓電気生理学的試験では、心筋活動電位や hERG 電流に対する影響は少ないことが確認されている<sup>7)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 空腹時単回投与

健康成人男性 6 例に 200 mg、400 mg 及び 600 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す。

C<sub>max</sub>、AUC はいずれも投与量にほぼ比例して増加した<sup>8)</sup>。

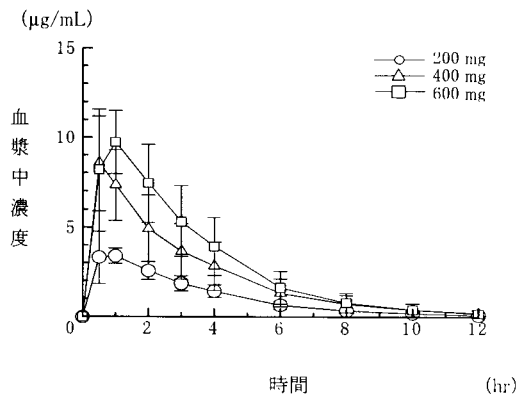


図 1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (µg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
400	6	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
600	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

(測定法: HPLC) (mean±S.D.)

(2) 反復投与

健康成人男性 12 例に 200 mg, 400 mg 及び 600 mg を漸増法でそれぞれ 1 日 3 回朝, 昼, 夕の毎食後 6 日間 (投与第 1 日目及び 6 日目は朝と昼投与の 1 日 2 回) 計 18 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2 に示す。

各投与量における投与第 1 日目と 6 日目の血漿中濃度はほぼ同様の時間推移を示し, 投与第 1 日目の C<sub>max</sub>, AUC はいずれも投与量の増加に従い比例的に増大した<sup>b)</sup>。

表 2 薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	n	投与日 (通算)	C <sub>max</sub> <sub>0-1<sup>a)</sup></sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sub>0-1<sup>a)</sup></sub> (hr)	C <sub>max</sub> <sub>1-24<sup>b)</sup></sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sub>1-24<sup>b)</sup></sub> (hr)	AUC <sub>0-24<sup>c)</sup></sub> (µg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
200	12	1	2.71 ± 0.91	1.08 ± 0.47	2.83 ± 1.12	6.04 ± 1.05	19.17 ± 6.46	2.17 ± 0.30
		6	3.06 ± 1.28	1.08 ± 0.82	2.70 ± 0.51	6.29 ± 0.96	22.03 ± 5.47	2.25 ± 0.29
1 (7)		4.94 ± 1.29	1.79 ± 0.89	6.22 ± 1.59	5.79 ± 1.36	46.13 ± 10.01	2.42 ± 0.48	
6 (12)		6.19 ± 1.89	1.17 ± 0.54	5.91 ± 2.09	6.38 ± 1.15	48.69 ± 11.21	2.36 ± 0.38	
600		1 (13)	8.20 ± 1.29	1.25 ± 0.45	9.21 ± 1.97	6.33 ± 1.15	77.22 ± 15.44	2.53 ± 0.42
		6 (18)	8.19 ± 1.54	1.71 ± 0.54	10.00 ± 1.70	6.13 ± 1.00	82.31 ± 16.50	2.55 ± 0.45

(測定法: HPLC) (mean ± S.D.)

a) 朝投与における値

b) 昼投与における値

c) 1 日 2 回投与における値

2. 食事の影響

健康成人男性 6 例に 400 mg を食後及び空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 2・表 3 に示す。

食事により C<sub>max</sub>, AUC は有意に低下し, T<sub>max</sub> は有意に遅延した<sup>b)</sup>。

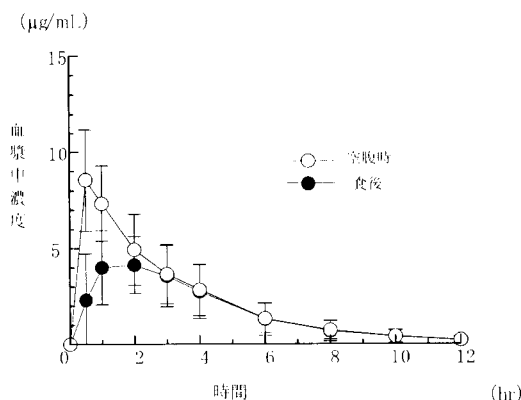


図 2 食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 3 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-18</sub> (µg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
400	食後	4.88 ± 1.72	1.83 ± 0.75	22.13 ± 10.63	1.77 ± 0.55
	空腹時	9.24 ± 1.74	0.58 ± 0.20	29.10 ± 11.77	1.96 ± 0.55

(測定法: HPLC) (mean ± S.D.)

## 3. 分布

(参考)

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -ピルフェニドン 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿より高い放射能濃度を示す臓器・組織は、肝臓、腎臓、膵臓及び包皮腺であった。大部分の臓器・組織中放射能濃度は、投与後 5～30 分に最高濃度を示した後、半減期 4～7 時間で消失したが、包皮腺の半減期は他組織に比べ長く約 15 時間であった<sup>9)</sup>。

## 4. 代謝

ヒト肝ミクロソームにおいて複数の CYP 分子種 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1) によって代謝される<sup>10)</sup>。(in vitro)

代謝反応に複数の CYP 分子種が関与するため、他剤による CYP 阻害の影響を受けにくいと推察される。

## 5. 排泄

健康成人男性 6 例に 200 mg, 400 mg 及び 600 mg を空腹時単回経口投与したとき、いずれの投与量においても 48 時間までの尿中排泄率は未変化体 1%未満、ピルフェニドン-5-カルボン酸体 (主代謝物) 約 90%であった<sup>8)</sup>。

## 6. その他

血清蛋白結合率：健康成人に 600 mg を空腹時単回経口投与したとき、限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は、投与後 1 時間及び 3 時間後において、54～62%であった<sup>8)</sup>。

## 【臨床成績】

承認時におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、ピルフェニドン投与はプラセボに比べて肺活量の低下を抑制することが示された (表 4)。なお、本試験の対象は、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第 4 次改訂の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき特発性肺線維症と診断され、投与前に実施したトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験時の労作時  $\text{SpO}_2$  最低値が 85%以上かつ安静時  $\text{SpO}_2$  との差が 5%以上である患者とした。

表 4 肺活量の変化量の比較<sup>注 1)</sup>

群	有効性評価対象例数	調整平均 (L)	標準誤差	プラセボ群との比較		
				調整平均の差 【90%信頼区間】	両側 p 値	
ピルフェニドン	1800 mg/日	104	-0.09	0.02	0.07 【0.01, 0.13】	0.0416
	1200 mg/日	54	-0.08	0.03	0.09 【0.02, 0.16】	0.0394
プラセボ	103	-0.16	0.02	—	—	

注 1：投与前値を共変量とした共分散分析

### 【薬効薬理】

炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ ，IL-1，IL-6 等）の産生抑制と抗炎症性サイトカイン（IL-10）の産生亢進を示し，Th2 型への偏りの改善（Th1・Th2 バランスの修正）につながる IFN- $\gamma$  レベルの低下の抑制を示し，線維化形成に関与する増殖因子（TGF- $\beta$  1，b-FGF，PDGF）の産生抑制を示すなどの各種サイトカイン及び増殖因子に対する産生調節作用を有する。また，線維芽細胞増殖抑制作用やコラーゲン産生抑制作用も有する。これらの複合的な作用に基づき抗線維化作用を示すと考えられる<sup>11)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ピルフェニドン（JAN）

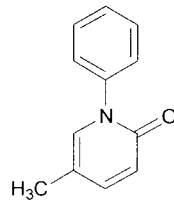
Pirfenidone

化学名：5-Methyl-1-phenyl-1H-pyridin-2-one

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO

分子量：185.22

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

メタノール，エタノール（99.5）又はジメチルスルホキシドに溶解やすく，水にやや溶けにくい。

融点：108.2°C

### 【包装】

ピレスパ錠 200mg：瓶 500 錠

PTP 100 錠（10 錠 × 10）

### 【主要文献及び文献請求先】

[文献請求番号]

- 1) 社内資料（胎盤・胎児移行性）
- 2) 社内資料（生殖発生毒性試験）
- 3) 社内資料（乳汁移行性）
- 4) 社内資料（光遺伝毒性）
- 5) 社内資料（がん原性試験）
- 6) 社内資料（遺伝毒性試験）
- 7) 社内資料（安全性薬理試験，心血管系）

添付文書（案）

- 8) 社内資料（臨床における薬物動態）
- 9) 社内資料（ラットにおける体内組織への移行性）
- 10) 社内資料（酸化的代謝に関与する CYP 分子種の同定）
- 11) 社内資料（抗線維化作用メカニズム）

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。

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

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

®：登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	ノーベルバル静注用 250mg
2	一般名	フェノバルビタールナトリウム
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中フェノバルビタールナトリウム 274mg (フェノバルビタールとして 250mg) 含有
5	用法・用量	新生児けいれん 初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kg を静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。 維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。 てんかん重積状態 フェノバルビタールとして、15～20 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与する。
6	効能・効果	新生児けいれん てんかん重積状態
7	備考	<ul style="list-style-type: none"><li>・取扱い区分：1-(3) 新投与経路医薬品</li><li>・添付文書(案)を別紙にて添付</li><li>・本剤は、フェノバルビタールナトリウムを有効成分とする静注用凍結乾燥製剤である。</li></ul>

## 抗てんかん剤

## ノーベルバル® 静注用 250mg

## NOBELBAL® 250mg for Injection

承認番号	
薬価収載	0000年00月
販売開始	0000年00月
国際誕生	0000年00月

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分またはバルピツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者
- 急性間欠性ホルフィリン症の患者〔ホルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある〕
- ポリコナゾールを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

## 【組成・性状】

販売名	ノーベルバル 静注用 250mg
成分・含量	1 バイアル中フェノバルピタルナトリウム 274 mg (フェノバルピタルとして 250mg)
添加物	なし
剤形・色調	白色の塊又は粉末・凍結乾燥注射剤
pH	9.2～10.2 (1.0 g を水 10 mL に溶解時)
浸透圧比	2.5～2.6 (1.0 g を水 10 mL に溶解時) (生理食塩液に対する比)

## 【効能・効果】

新生児けいれん

てんかん重積状態

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい（「薬効薬理」の項参照）

## 【用法・用量】

新生児けいれん

初回投与：フェノバルピタルとして、20 mg/kg を静脈内投与する（けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する）

維持投与：フェノバルピタルとして、2.5～5 mg/kg を1日1回静脈内投与する

てんかん重積状態

フェノバルピタルとして、15～20 mg/kg を1日1回静脈内投与する

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

## ＜新生児けいれんおよびてんかん重積状態＞

意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。（「小児への投与」、「過量投与」の項参照）

＜新生児けいれん＞

新生児では、5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあげた上で、実施すること。（「臨床成績」の項参照）

＜てんかん重積状態＞

小児および成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100 mg/分の投与速度を超えないこと。

## 【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）

- 低出生体重児（これらの症例に対する投与経験が少ない。）（「小児等への投与」の項参照）
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 虚弱者、呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすことがある〕
- 頭部外傷後遺症または進行した動脈硬化症の患者〔本剤の作用が強くなる可能性がある〕
- 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある〕
- 肝障害、腎障害のある患者〔これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある〕
- 薬物過敏症の患者
- アルコール中毒のある患者〔中枢抑制作用が増強される〕
- 薬物依存の傾向または既往歴のある患者〔精神依存および身体依存を示すことがある〕
- 重篤な神経症の患者〔依存を示すおそれがある〕
- 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある〕

## 2. 重要な基本的注意

- 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。（「副作用」の項参照）
- 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

## 3. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素（CYP3A 等）の誘導作用を有する。<sup>1)</sup>

## (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール (ブイフェンド)	ポリコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による

## (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルピツール酸誘導体 トランキライザー等 トピラマート	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による



抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール		
MAO阻害剤		機序不明
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある <sup>1)3)</sup> 。	(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある <sup>1)3)</sup> 。	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある <sup>1)3)</sup> 。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
イリノテカン <sup>2)</sup>	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 カルバマゼピン シクロスポリン テオフィリン アミノフィリン 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチルエストラジオール等 ベラパミル フェロジピン クロラムフェニコール フレカイニド バロキシチン <sup>3)</sup>	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること <sup>1)3)</sup> 。	
グリセオフルビン		本剤の消化管ぜん動運動亢進作用によるグリセオフルビンの吸収障害が考えられている。

ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
タクロリムス サキナビル インジナビル トロピセトロン イマチニブ アゼルニジピン <sup>1)</sup> モンテルカスト	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の量を調整すること。	
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤 等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、またはアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。

注3) 本剤を減量または中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

#### 4. 副作用

新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した10例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は6例(60%)で、呼吸抑制3例3件(30%)、酸素飽和度低下2例2件(20%)、血圧低下1例1件(10%)、徐脈1例1件(10%)、体温低下1例1件(10%)、気管支分泌増加1例1件(10%)、尿量減少1例1件(10%)であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)<sup>5)</sup>、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)<sup>5)</sup>、剥脱性皮膚炎<sup>6)~9)</sup>: これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群: 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行

うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。<sup>10)</sup>

3) 依存性：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、痙攣、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱または抑うつ状態等の禁断症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと

4) 顆粒球減少、血小板減少：これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 呼吸抑制：呼吸抑制があらわれることがある。<sup>11)</sup>

## (2) その他の副作用

	5%以上	頻度不明
過敏症 <sup>12)</sup>		猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 <sup>13)</sup>		血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓 <sup>14)</sup>		AST(GOT)・ALT(GPT)・ $\gamma$ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓 <sup>15)</sup>		蛋白尿等の腎障害
精神神経系		眠気、アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下
循環器	血圧低下、徐脈	
消化器		食欲不振
骨・歯		クル病 <sup>16)</sup> 、骨軟化症 <sup>17)</sup> 、歯牙の形成不全 <sup>18)</sup> 、低カルシウム血症
内分泌		甲状腺機能検査値(血清T <sub>4</sub> 値等)の異常
その他	酸素飽和度低下、気管支分泌増加、尿量減少、体温低下	血清薬酸値の低下、ヘマトクリン尿 <sup>19)</sup> 、発熱

注4) 投与を中止すること

注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注6) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと

注7) 連用によりあらわれることがある。

注8) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量またはビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。

## 5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。] (「重要な基本的注意」の項参照)

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のでんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)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。[妊娠中に本剤を単独、または併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形<sup>20)</sup>、<sup>21)</sup>、大動脈縮窄症等)を出生した例が多いとの疫学的調査報告がある。]

(2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわれることがある。

(4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある<sup>22)</sup>

(5) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。]<sup>23)</sup>、<sup>24)</sup>

## 7. 小児等への投与

本剤の主要代謝系は生後10日～20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児および新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。<sup>25)</sup>

## 8. 過量投与

### (1) 症状<sup>26)</sup>

中枢神経系および心血管系抑制、血中濃度40～45  $\mu$ g/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。

### (2) 処置<sup>27)</sup>

呼吸管理 炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること

## 9. 適用上の注意

(1) 本剤は静脈内のみ投与すること。

### (2) 調製方法

1) 投与に際しては、通常、1バイアルを5mLの注射用水または生理食塩液に溶解する(溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50mg/mL)。なお、溶解後は、速やか(6時間以内)に使用すること。

2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。ドハミン塩酸塩、L-アスハラギン酸カリウム、メナテレン(ビタミンK)、ペクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)

## 10. その他の注意

(1) ラット新生児への大量反復投与(60mg/kg皮下投与)で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある。<sup>28)</sup>、<sup>29)</sup>

(2) ラットおよびマウスに長期間大量投与(ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。<sup>30)</sup>、<sup>31)</sup>

(3) 血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。<sup>32)</sup>

## 【薬物動態】

### 薬物血中濃度

本剤を新生児けいれんに対し、初回投与として20mg/kgを、けいれんがコントロールできない場合は追加投与として同量を、維持投与として1日1回2.5～5mg/kgを、静脈内投与した。その結果、初回投与は17.5～20.8mg/kg、追加投与は20.1mg/kg、維持投与は2.2～5mg/kgが投与された。初回投与後2時間における血中濃度(9例)は、22.38±2.34  $\mu$ g/mL(18.8

～25.8 μg/mL)；平均±標準偏差(最小値～最大値)、追加投与を実施した(初回投与30分後)1例では42.8 μg/mLであった。また、維持投与最終投与前(中止時)の血中濃度(10例)は、27.65±9.46 μg/mL(18.7～45.3 μg/mL)であった。<sup>27)</sup>

## 【臨床成績】

### 新生児けいれん

新生児けいれんを有する患児10症例(年齢；平均日齢2.5日(範囲：日齢1～5日)、出生体重；平均2,867.7g(範囲：1,144～3,796g)、在胎週数；平均38.23週(範囲：33.1～41.1週))を対象に、本薬の初回投与後(けいれんが消失しなかった場合は、初回投与30分後に追加投与を実施)30分後での臨床所見に基づくけいれんの有無を主要評価項目とした非対照、非盲検の多施設共同試験を行い、結果は、全例で著効であった。なお、追加投与が実施された症例は、1例であり、本症例については、初回投与後30分では、「有効」と判定されたものの、断続的にけいれんが持続したため、追加投与が行われ、追加投与後にけいれんが消失し「著効」と判定された。また、本試験では、維持投与期間として6日間を設定して実施したが、維持投与が実施された9例のうち、2例にけいれんの再発が認められた。また、治験薬投与終了後の後観察期では、中止例1例を含む4例にけいれんの再発が認められた。<sup>27)</sup>

### てんかん重積状態

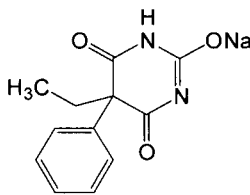
国内では臨床試験を実施していない。

## 【薬効薬理】

中枢神経系に作用し、主に網様体賦活系を抑制して、鎮静催眠作用をあらわす。作用発現は遅いが、持続的で長時間作用型に属する。鎮静催眠量以下で電気刺激あるいは薬物による痙攣を抑制する。<sup>28)～31)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

フェノバルビタールナトリウムは白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、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテル及びクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性で、湿った空气中に放置するとき、徐々に分解する。水溶液(1.0gを水10mLに溶解時)のpHは9.2～10.2である。



一般名：フェノバルビタールナトリウム  
(Phenobarbital Sodium)

化学名：5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-  
pyrimidinetrione, monosodium salt

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub>

分子量：254.22

## 【包装】

ノーベルパール静注用250mg 6バイアル、10バイアル

## 【主要文献】

- 1) 岩橋和彦,他：臨床精神薬理, 1(7), 721(1998)
- 2) Crews, K.R., et al. : Clin. Cancer Res, 8, 2202(2002)
- 3) Greb, W.H., et al. : Acta Psychiatr. Scand, 80(suppl. 350), 95(1989)
- 4) Capewell, S., et al. : Lancet, ii, 480(1988)
- 5) 松本謙一,他：皮膚科の臨床, 12(11), 973(1970)
- 6) 富田 斉,他：日本小児科学会雑誌, 91(6), 1465(1987)

- 7) 井上正和,他：山田赤十字病院雑誌, 10(10), 100(1988)
- 8) 尾崎元昭,他：皮膚科紀要, 74(1,2), 51(1979)
- 9) Sexton, D.L., et al. : J. Am. Med. Assoc, 116(8), 700(1941)
- 10) 狩野葉子：アレルギーの臨床, 21(5), 355(2001)
- 11) 田代哲男,他：精神神経学雑誌, 88(6), 441(1986)
- 12) Holmes, L.B., et al. : Arch. Neurol, 61(5), 673(2004)
- 13) Arpino, C., et al. : Epilepsia, 41(11), 1436(2000)
- 14) Thakker, J.C., et al. : Indian Pediatr, 28(1), 73(1991)
- 15) Anderson, R.C. : J. Pediatr, 89(2), 318(1976)
- 16) Annegers, J.F., et al. : Birth Defects Orig. Artic. Ser, 11(5), 157(1975)
- 17) Delgado-Escueta, A.V., et al. : Neurology, 42(Suppl. 5), 149(1992)
- 18) 鈴木喜一郎,他：周産期医学, 9(8), 1259(1979)
- 19) 磯部健一,他：発達薬理誌, 5(1), 68(1992)
- 20) Bhargava, V.O., et al. : Dev. Pharmacol. Ther, 11, 8(1988)
- 21) 山下 衛：小児科臨床, 40増, 2923(1987)
- 22) Schain, R.J., et al. : Exper. Neurol, 47, 509(1975)
- 23) Diaz, J., et al. : Biol. Neonate, 32, 77(1977)
- 24) Thorpe, E., et al. : Food Cosmet. Toxicol, 11, 433(1973)
- 25) Rossi, L., et al. : Int. J. Cancer, 19, 179(1977)
- 26) 久野保夫,他：小児科臨床, 31(9), 1681(1978)
- 27) 伊藤進,他：社内資料(新生児けいれんに対する臨床試験)
- 28) McNamara J.O. : Goodman & Gilman's ; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> ed. (McGraw-Hill), (2006)
- 29) 熊谷 洋 監修：「臨床薬理学大系」, 第4巻, (中山書店), 102(1963)
- 30) 佐藤公道：薬局, 35(1), 81(1984)
- 31) 第十五改正日本薬局方解説書(廣川書店), C-3492(2006)

## 文献請求先

主要文献に記載の資料につきましては、下記にご請求下さい。

××××株式会社 くすりの相談室

〒××××-×××× 住所

TEL:

FAX:

## 【製造販売業者等の氏名または名称および住所】

販売元

××××株式会社

住所

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区日本橋小舟町12番地10

製造元

東洋紡績株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

平成 20 年 10 月 3 日

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

審査管理課

課長 中垣 (内線 2733)

課長補佐 内田 (内線 4221)

安全対策課

課長 森 (内線 2747)

専門官 山本 (内線 2750)

(代表) 03-5253-1111

サリドマイド製剤の薬事分科会における審議結果等について

## 1 薬事分科会における審議結果等

本日、サリドマイド製剤（販売名：サレドカプセル100、申請者：藤本製薬株式会社、平成18年8月8日製造販売承認申請）の製造販売承認の可否等について、薬事・食品衛生審議会 薬事分科会において審議が行われたところである。その審議結果については、以下のとおり。

(1) 本剤の「再発又は難治性の多発性骨髄腫」治療薬としての製造販売承認を可として差し支えない。承認条件は次のとおり。厚生労働大臣に答申する。

1. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3. 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し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 本剤の安全管理については、医薬品等安全対策部会において確認された確認事項である、藤本製薬、医療関係者、患者及び行政がその役割を認識し、それぞれ

の責任を果たすものであること、そのうち、行政においては、(1)の承認条件の適切な管理、安全管理の実施に関する第三者評価への関与・支援、先天異常に関する副作用等の評価体制の充実、副作用被害救済制度による救済が可能となるよう努めること、本安全管理手順の移行期等において継続せざるを得ない個人輸入について適切な管理の仕組み作りを進めること、安全管理方策等の周知等の必要な取組を行うこと等が、分科会においても確認された。

(参考) これまでの経緯

○有効性・安全性の評価

平成20年8月11日	医薬品医療機器総合機構の審査報告
8月27日	薬食審医薬品第二部会の審議
8月27日	上記審議結果について意見募集開始 (9月18日まで)

○安全管理方策の検討

平成20年8月13日	安全管理方策に係る意見募集開始 (9月11日まで)
8月28日	第1回サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会
9月4日	第2回検討会
9月18日	第3回検討会
9月30日	薬食審医薬品等安全対策部会による検討

## 2 今後の予定

本日の答申を踏まえ、厚生労働省としては、10月中旬を目途に製造販売承認を行えるよう、政省令(広告制限薬の指定、毒薬の指定、処方せん薬の指定)の公布等、必要な手続きを速やかに進めるとともに、サリドマイド製剤の安全管理に万全を尽くすこととしている。

(新聞発表用)

1	販 売 名	サレドカプセル100
2	一 般 名	サリドマイド
3	申 請 者 名	藤本製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中 サリドマイドを100 mg含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100 mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜するが、1日400 mgを超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
7	備 考	1. 「添付文書(案)」を添付。 2. アポトーシス誘導作用等を有する多発性骨髄腫治療剤である。 3. 希少疾病用医薬品に指定されている。

抗多発性骨髄腫剤

<規制区分>

サレド<sup>®</sup>カプセル 100

THALED<sup>®</sup>(サリドマイド製剤)

日本標準商品分類番号

87429●

承認番号	●●●●●●●●
薬価収載	●●●●年●月
販売開始	●●●●年●月
国際誕生	●●●●年●月

貯 法: 室温保存、気密容器

使用期限: 外箱に表示


【警告】

1. 本剤はヒトにおいて催奇形性(サリドマイド胎芽病:無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等)が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと。「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順<sup>1)</sup>が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。「禁忌」の項参照)
3. 妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了8週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。「重要な基本的注意(1)」の項参照)  
本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
4. 本剤は情液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了8週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。
5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、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患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性(胎児への曝露の危険性を含む)を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
6. 深部静脈血栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2. 安全管理手順を遵守できない患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品 名	サレドカプセル 100	
成分・含量	1カプセル中 サリドマイドを 100 mg 含有	
添 加 物	無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン K30、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	
外 観・性状	上部だいたい色不透明、下部白色不透明の 2 号硬カプセル(内容物は白色～淡黄色の粉末)	
識別コード	FPF035	
外 形 等		長径:約 18.0 mm 短径:約 6.3 mm

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤による治療は少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400mg を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与は 1 日 1 回 100mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100mg ずつ漸増すること。
- (2) 本剤を 16 週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16 週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。
- (3) 本剤の用量を調整する場合には、国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

投与量	休薬・減量	中止
100mg	休薬:Grade2の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4 の血液毒性または Grade3 以上の非血液毒性
200mg 以上	減量:Grade2の非血液毒性または Grade3 の血液毒性が認められた場合、100mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100mg 減量する。	

(Grade は、有害事象共通用語基準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。)

【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)深部静脈血栓症のリスクを有する患者[本剤により症状が発現、増悪することがある。]
- (2)HIVに感染している患者[本剤により HIV ウイルスが増加することがある。]

2.重要な基本的注意

- (1)本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、少なくとも妊娠検査を2週間に1回実施すること。
- (2)本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は14日分を基本とすること。
- (3)本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。
- (4)傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

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
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。
ザルシタピン ピンクリスチン ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
ドキシルピシン デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
デキサメタゾン リン酸デキサメタゾンナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
プレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。

4.副作用

国内で実施された臨床試験において、総症例37例中、37例に副作用が認められた。主な副作用は、眠気、便秘、口内乾燥等であった。臨床検査値の異常変動は、35例(94.6%)に認められた。

(1)重大な副作用

- 1)催奇形性(頻度不明) 本剤には催奇形性があるので、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。
- 2)深部静脈血栓症(頻度不明) 深部静脈血栓症が発現又は増悪することがあるので、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。
- 3)末梢神経障害(頻度不明) 不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感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。
- 4)骨髄機能抑制(頻度不明) 好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5)消化管穿孔(5%未満) 致命的な消化管穿孔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)虚血性心疾患(5%未満) 虚血性心疾患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。
- 7)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎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。
- 8)嗜眠状態、傾眠、鎮静(頻度不明) 嗜眠状態、傾眠、鎮静があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9)痙攣(頻度不明) 間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがあるので、これら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。
- 10)起立性低血圧(頻度不明) 起立性低血圧があらわれることがあるので、めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11)心障害(頻度不明) 不整脈、徐脈等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。
- 12)甲状腺機能低下症(頻度不明) 甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	5%以上	5%未満
皮膚	発疹、皮膚掻痒感	
筋・骨格	関節痛	骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感
精神神経系	眠気、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛	不眠、こむら返り、運動障害、嘔声
眼	眼のかすみ	



	5%以上	5%未満
消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐
肝臓	$\gamma$ -GTP 低下、AST 上昇、ALT 上昇	総ビリルビン減少、総ビリルビン上昇
代謝・栄養系	総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、CK 低下、ALP 上昇、LDH 上昇、LDH 低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロール低下、 $\alpha_1$ -グロブリン上昇、 $\alpha_2$ -グロブリン上昇、 $\beta$ -グロブリン上昇、アルブミン低下、尿糖陽性	総蛋白上昇、CK 上昇、ALP 低下、HDL-C 増加、クロール上昇、耐糖能異常、 $\alpha_2$ -グロブリン異常
循環器	血圧上昇、四肢冷感、洞性徐脈、不整脈	鼻出血、動悸、心室性期外収縮
呼吸器		咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰
泌尿器	尿蛋白陽性、BUN 上昇、クレアチニン低下、クレアチニン上昇	BUN 低下
血液	好中球増多、好酸球増多、好酸球減少、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、D-ダイマー上昇、FDP 上昇	好塩基球減少、MCV 上昇、MCHC 減少
その他	味覚異常、疲労、浮腫、体重減少、脱力感、胸痛、熱感、倦怠感、CRP 上昇	脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹

## 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ため、患者の状態を観察しながら投与すること。

## 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。  
[本剤には催奇形性が認められている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了 8 週間後までは授乳を避けること。[乳汁中への移行が報告されている。]<sup>2)</sup>

## 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

本邦においては、400mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。

## 9. 適用上の注意

服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。また、やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血中濃度<sup>3)</sup>

日本人多発性骨髄腫患者に 100 mg のサリドマイドを 1 日 1 回単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

## 薬物動態パラメータ(n=13)

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
1.68±0.41	4.54±1.71	15.87±3.05	4.86±0.44

平均値±標準偏差

## 2. 分布<sup>2, 4~8)</sup>

妊娠マウスに  $^{14}\text{C}$ -サリドマイドを単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において広く分布し、他の臓器に比べ消化管壁・肝臓・腎臓が高く、心筋もわずかに高かった。妊娠したウサギ及びサルへの経口投与で胎児からサリドマイドが検出された。また、乳汁中(ウサギ)及び精液中(ヒト)からサリドマイドが検出されることが報告されている。

## 3. 血漿蛋白結合<sup>9)</sup>

In vitro における(+)-(R)-サリドマイド及び(-)-(S)-サリドマイドのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 55%及び 66%であったと報告されている。

## 4. 血球移行<sup>9)</sup>

In vitro における(+)-(R)-サリドマイド及び(-)-(S)-サリドマイドの血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.86 及び 0.95 であり、血球分配比は、それぞれ 0.58 及び 0.87 であったと報告されている。

## 5. 代謝<sup>10~15)</sup>

サリドマイドは非酵素的な加水分解を受け、多数の加水分解物が生成した。ヒトの血漿中や尿中から加水分解物が確認されたが、水酸化物はわずかであったと報告されている。

## 6. 排泄<sup>6, 7, 16)</sup>

サリドマイドをウサギ及びラットに経口投与した後、体内からの放射能の排泄は、主に尿中であつた。また、未変化体であるサリドマイドの尿中排泄は、ウサギ及びサルで僅かであり、尿中ではほとんどが代謝物であつた。いずれの試験でもサリドマイドの腎臓からの排泄は低いと報告されている。

## 7. 食事の影響

本剤の薬物動態に関する食事の影響は不明である。

## 〔臨床成績〕<sup>3)</sup>

治療抵抗性多発性骨髄腫患者に、サリドマイドとして 1 日 100 mg ~ 400 mg を 16 週間単独投与した国内臨床試験では、本剤が投与された 37 例における 4 週間以上継続した寛解度は 32.4% (12/37) であつた。なお、国内臨床試験では、デキサメタゾンを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用は行なわれていない。

寛解度	部分寛解	軽度寛解	不変	悪化	判定不能
例数 (%)	5 (13.5%)	7 (18.9%)	12 (32.4%)	6 (16.2%)	7 (18.9%)

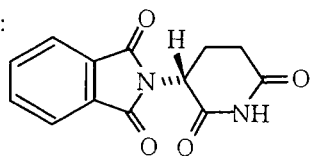
## 〔薬効薬理〕

In vivo と in vitro 試験において、サリドマイドの以下の作用が報告されている。

1. サリドマイドは、ウサギ角膜において bFGF により誘導される血管新生を抑制した<sup>17)</sup>。
2. サリドマイドは、LPS 刺激したヒト単球からの TNF- $\alpha$  産生を抑制し<sup>18)</sup>、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞とヒト骨髄ストローマ細胞との共培養により亢進する IL-6 産生を抑制した<sup>19)</sup>。
3. サリドマイドは、多発性骨髄腫患者の末梢血中のナチュラルキラー細胞数を増加させた<sup>20)</sup>。また、T 細胞受容体刺激後の IL-2 および IFN- $\gamma$  産生を亢進させ、IL-2 依存的に T 細胞(特に細胞障害性 T 細胞)の増殖を促進させた<sup>21)</sup>。
4. サリドマイドは、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導と細胞増殖抑制を示した<sup>22)</sup>。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

構造式:



及び鏡像異性体

一般名: サリドマイド (Thalidomide)

化学名: 2-[(3RS)-2,6Dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione

分子式:  $C_{13}H_{10}N_2O_4$

分子量: 258.23

融点: 274~278°C

性状: 白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

1. 薬剤管理は徹底すること。
2. 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

〔包装〕

(PTP) 7 カプセル×4

〔主要文献〕

- 1) 藤本製薬株式会社: サリドマイド製剤安全管理手順
- 2) Teo SK. et al. Toxicol Sci 81: 379-389, 2004
- 3) 藤本製薬株式会社: FPF300 の多発性骨髄腫に対する臨床試験まとめ(社内資料)
- 4) Koransky W. et al. Proc Soc Exp Biol Med 116:512-516, 1964
- 5) Schumacher H. et al. Br J Pharmacol 25: 338-351, 1965
- 6) Schumacher HJ. et al. J Pharmacol Exp Ther 173: 265-269, 1970
- 7) Fabro S. et al. Biochem J 104: 565-569, 1967
- 8) Teo SK. et al. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 767:145-151, 2002
- 9) Eriksson T. et al. Chirality 10:223-228, 1998
- 10) Schumacher H. et al. Br J Pharmacol Chemother 25:324-337, 1965
- 11) Lu J. et al. Clin Cancer Res 9:1680-1688, 2003
- 12) Eriksson T. et al. J Pharm Pharmacol 50:1409-1416, 1998
- 13) Teo SK. et al. J Biochem Mol Toxicol 14:140-147, 2000
- 14) Ando Y. et al. Cancer Biol Ther 1:669-673, 2002
- 15) Chung F. et al. Clin Cancer Res 10:5949-5956, 2004
- 16) Schumacher H. et al. J Pharmacol Exp Ther 160: 201-211, 1968
- 17) D'Amato RJ. et al. Proc Natl Acad Sci USA 91:4082-4085, 1994
- 18) Sampaio EP. et al. J Exp Med 173:699-703, 1991
- 19) Gupta D. et al. Leukemia 15:1950-1961, 2001
- 20) Davies FE. et al. Blood 98:210-216, 2001
- 21) Haslett PAJ. et al. J Exp Med 187:1885-1892, 1998
- 22) Hideshima T. et al. Blood 96:2943-2950, 2000

〔文献請求先〕

藤本製薬株式会社 サレドDI室

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

TEL:0120-001-468 FAX:072-336-5566

 藤本製薬株式会社

大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

# サリドマイド製剤安全管理手順の概要

## TERMS (Thalidomide Education and Risk Management System)

### 1. 目的

- ・ 藤本製薬株式会社が製造販売承認を受けたサリドマイド製剤（以下「本剤」という。）を厳格に管理し、併せてこの厳格な管理を基盤とした本剤の適正な使用を推進し、本剤の胎児への曝露を防止することを目的とする。

### 2. 本剤を取り扱う医療機関等

- ・ 本剤を用いて治療を行う医療機関は原則として日本血液学会研修施設とする。ただし、本剤承認時にすでに治療経験を有している施設であって、一定の条件を満たすと確認された施設を含む。
- ・ 本剤の流通は、麻薬卸売業者の免許を有する卸売一般販売業者が行う。

### 3. 登録

- ・ 処方医師（産科婦人科医師の情報を含む）、責任薬剤師、患者（薬剤管理者の情報を含む）及び特約店責任薬剤師に対し、事前に情報提供・教育を行い、理解度を確認した上で、これらの関係者を藤本製薬株式会社に登録する。

### 4. 中央一元管理

- ・ 毎回の処方及び調剤時において、患者、処方医師、薬剤師からの FAX に基づき、本手順の遵守状況等について問題がないかの確認等を行う。

### 5. 薬剤管理及び妊娠回避の徹底等

- ・ 専用のカプセルシート等を用いることにより本剤の数量管理等を行う。
- ・ 妊娠回避を徹底するとともに、定められた時期に妊娠検査を実施する。

### 6. 評価及び改善

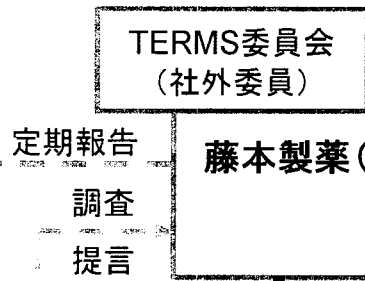
- ・ 藤本製薬株式会社は社内に設置する TERMS 委員会において、本手順の遵守状況等について評価・検討するとともに、第三者評価機関に評価を委託する。
- ・ 評価の結果、改善すべき点が認められた場合は、行政に報告し、その指示に従う。

# サリドマイド製剤安全管理手順 (TERMS) の概要

行政

- ・ TERMSの実施状況報告 (定期報告、緊急報告等)
- ・ TERMS委員会の報告 (定期報告、随時報告)
- ・ 第三者評価機関の定期報告

提言  
報告  
定期



- 情報公開
- ・ TERMSについて
  - ・ 登録状況
  - ・ 遵守状況
  - ・ 問題事例の発生状況等

サリドマイド (譲受書・譲渡書)

卸売販売業者  
特約店 (責任薬剤師)

第三者  
評価機関

- ・ 登録患者・処方医師・責任薬剤師全員を対象とし、独自調査を行う
- ・ 藤本製薬(株)より入手したデータとともに評価を行う

①情報提供

②登録

- ⑤妊娠検査
- ⑥遵守状況等確認票(A)
- ⑦遵守状況等確認票(A)の確認  
遵守状況確認票(B)の発行

- ⑩遵守状況等確認票(B)
  - ⑪遵守状況等確認票(B)の確認  
遵守状況確認票(C)の発行
- 不要薬回収(患者等から)

②登録

①情報提供

院内処方限定

調査

処方医師

⑧処方せんを発行

③教育

遵守状況等確認票  
による処方時での  
相互確認

血液学会研修施設/  
個人輸入で治療経験有施設(条件付)

患者  
薬剤管理者

④調査票  
(FAX 処方毎事前に)

遵守状況等確認票  
による調剤時での  
相互確認

サリドマイド

⑫調剤・  
服薬指導

調査

責任薬剤師  
調剤所

⑨処方せんを持参

調査

サリドマイド  
(譲受書・譲渡書)

不要薬は責任薬剤師が回収、  
藤本製薬(株)が処分

(新聞発表用)

1	販 売 名	献血グロベニン- I - ニチャク
2	一 般 名	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (生物学的製剤基準)
3	申 請 者 名	日本製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 瓶中に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を 500mg、2,500mg 又は 5,000mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤は、添付の日本薬局方注射用水 (500 mg 製剤は 10 mL、2,500 mg 製剤は 50 mL、5,000 mg 製剤は 100 mL) で溶解し、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、極めて緩徐に行う。</p> <p>◇無又は低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： 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000 mg (50～100 mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150 mg(2～3 mL)/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>◇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 200～400 mg(4～8 mL)/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> <p>◇川崎病の急性期： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 200 mg(4 mL)/kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは 2,000 mg(40 mL)/kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて 5 日間投与の場合は適宜増減、1 回投与の場合は適宜減量する。</p> <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： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg(8 mL)/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> <p>◇天疱瘡： 通常、1 日に人免疫グロブリン G として 400 mg(8 mL)/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>
6	効 能 ・ 効 果	<p>◇無又は低ガンマグロブリン血症</p> <p>◇重症感染症における抗生物質との併用</p> <p>◇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)</p> <p>◇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)</p> <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> <p>◇天疱瘡 (ステロイド剤の効果不十分な場合)</p>
7	備 考	本剤は静注用人免疫グロブリン製剤である。

\*\* 2008年10月改訂(第19版)  
\* 2008年5月改訂

日本標準商品分類番号		
876343		

\* 貯法: 30℃以下に凍結を避けて保存すること  
有効期間: 検定合格日から2年  
(最終有効年月日は瓶ラベル及び個装箱に表示)

	500mg	2,500mg	5,000mg
承認番号	(03AM)0538		
薬価収載	1991年7月		
販売開始	1992年10月	1991年11月	2001年11月
効能追加	2008年10月		
再評価結果	2001年8月		
再審査結果	2003年6月		

特定生物由来製品  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

血漿分画製剤(静注用免疫グロブリン製剤)

**献血グロベニン-I-ニチヤク**

生物学的製剤基準 乾燥ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

**kenketu glovenin<sup>®</sup>-I-NICHYAKU**

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【用法・用量】**

本剤は、添付の日本薬局方注射用水(500mg製剤は10mL、2,500mg製剤は50mL、5,000mg製剤は100mL)で溶解し、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、極めて緩徐に行う。[溶解方法は末尾を参照してください。]

◇無又は低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:

通常、成人に対しては、1回免疫グロブリン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。なお、症状により適宜増減する。

◇特発性血小板減少性紫斑病:

通常、1日に免疫グロブリン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、1日に免疫グロブリンGとして200mg(4mL)/kg体重を5日間点滴静注又は直接静注、若しくは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5日間投与の場合は適宜増減、1回投与の場合は適宜減量する。

◇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。

\*\*◇天疱瘡:

通常、1日に免疫グロブリン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。

**【組成・性状】**

本剤は、ヒトのポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGを含む凍結乾燥製剤で、500mg製剤、2,500mg製剤及び5,000mg製剤の3種類があり、1瓶中に各々下記の成分を含有する。

成分	500mg製剤	2,500mg製剤	5,000mg製剤	
有効成分	500mg	2,500mg	5,000mg	
* 添加物	ポリエチレングリコール処理免疫グロブリンG	500mg	2,500mg	5,000mg
	D-マンニトール	150mg	750mg	1,500mg
	グリシン	45mg	225mg	450mg
	塩化ナトリウム	90mg	450mg	900mg

添付溶解液: 日本薬局方注射用水 10mL 50mL 100mL

本剤の主成分であるポリエチレングリコール処理免疫グロブリンGは、日本において採取された献血血液を原料としている。また、製造工程中においてプタ腸粘菌由来のヘパリンを使用している。

性状	白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解したとき、1mL中に免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となり、肉眼的にはほとんど沈殿を認めない。
pH	6.4~7.2
浸透圧比	1.3~1.7(生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

- ◇無又は低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)
- ◇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)
- ◇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

\*\*◇天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

- (1) 重症感染症において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) 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。臨床試験では、副腎皮質ホルモン剤20mg/日(プレドニゾン換算)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、本剤の有効性及び安全性が検討されている。
- \*\* (4) 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。

**<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。(無又は低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<sup>1)</sup>:  
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ため、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、徐々に投与速度を上げてよい。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。[末尾の「体重別投与速度表」参照]
- 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) 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カ月後に認められることがあるため、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。

\*\* (4) 天疱瘡における症状の改善は、本剤投与終了4週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。

### 【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〔虚血性疾患、心臓血管障害、脳血管障害、血管障害を有する高齢者等の脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者は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〔血栓塞栓症、鎌状赤血球症、既に冠動脈瘤が形成されている川崎病、高ガンマグロブリン血症、高リポたん白血症、高血圧等の血栓塞栓症の危険性の高い患者は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〔大量投与により、心不全を発症または悪化させるおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

##### 【患者への説明】

本剤の投与にあたっては、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、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抗体及び抗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。さらに、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。その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画、ポリエチレングリコール4000処理、イオン交換体処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
  - 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ワイツフェルト・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)を参照)
- (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、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) 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与における効果不十分(発熱の持続等)で症状の改善が見られない等、必要と思われる時のみに行うこと(本剤の追加投与に関しては有効性、安全性は確立していない)。

(7) 本剤によ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。

\*\* (8) 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	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ため、生ワクチンの接種は本剤投与後3か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か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、多巣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(CIDP)、 <u>天疱瘡</u> 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か月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11か月以上)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。
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		

#### 4. 副作用

本剤及びグロベニン-Iの承認時までの調査症例893例中79例(8.8%)に副作用が認められており、効能・効果別の副作用発現状況は以下の通りであった。

- ◇無又は低ガンマグロブリン血症<sup>2)</sup>：  
39例中7例(17.9%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は8.9%(18回/203回)であった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、嘔気等であった。
- ◇重症感染症における抗生物質との併用<sup>2,3)</sup>：  
398例中5例(1.3%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は0.5%(5回/958回)であった。また、副作用の種類はアナフィラキシー様症状、発熱、悪寒、発疹等であった。
- ◇特発性血小板減少性紫斑病(ITP)<sup>4)</sup>：  
156例中21例(13.5%)に副作用が認められたが、いずれも一過性で重篤なものは認められなかった。また、副作用の種類は発熱、悪寒、頭痛、発疹、蕁麻疹等であった。なお、6例が妊娠症例であったが、いずれの症例においても副作用は認められず、それら妊婦から出生した新生児にも異常所見は認められなかった。
- ◇川崎病<sup>5,6)</sup>：  
160例中9例(5.6%)に副作用が認められ、投与回数当たりの発生頻度は1.2%(9回/758回)であった。また、副作用の種類は悪寒、チアノーゼ、発熱、熱性痙攣、プレシヨック、意識もうろう、顔色不良、頻脈、呼吸困難であったが、いずれも初回投与時に出現し、一過性であった。
- ◇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)<sup>7)</sup>：  
延べ99例中24例(24.2%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、発熱、発疹、水疱、GOT・GPT上昇等の軽度なものであったが、1例において一過性脳虚血発作に続く右視床小梗塞が認められた。

#### \*\*◇天疱瘡：

41例中13例(31.7%)に副作用が認められ、その種類は頭痛、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、血圧上昇、γ-GTP上昇、血小板数減少等であったが、1例において重篤な血小板数減少、肝機能異常が認められた。

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6.62%(48例/725例)で、そのうちショック0.14%(1例1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)2.07%(15例21件)であり、重篤な副作用の発現率は1.93%(14例30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92例/1,000kg(129例202件)で、そのうちショック51例/1,000kg(72例72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)59例/1,000kg(83例85件)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1～5%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、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 (頻度不明)：大量投与により無菌性髄膜炎 (頂部硬直、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、できるだけゆっくり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、できるだけゆっくりと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3)(4)および「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、循環血漿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、できるだけゆっくり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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、蕁麻疹、痒痒感、水疱、汗疱	顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮疹、湿疹、丘疹	
精神神経系 <sup>注2)</sup>	痙攣、振戦	めまい、しびれ感	意識障害
循環器 <sup>注2)</sup>	顔色不良、四肢冷感、胸部圧迫感		血圧上昇、動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等		
呼吸器			喘息様症状、咳嗽
消化器	悪心、嘔吐	下痢	腹痛
血液	好酸球增多、好中球減少	溶血性貧血	
その他	頭痛、発熱、悪寒、戦慄、血管痛	倦怠感	関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK上昇、ほてり、不機嫌、結膜充血、体温低下

注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 一般に高齢者では脳・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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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ので、臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射をさけること。
- 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと (本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤を含有していないため)。

(2) 投与時：

不溶性の認められるものは使用しないこと。

【薬物動態】

1. 健康成人に本剤を投与した場合の血中半減期は平均17.7日であった。<sup>8)</sup>
2. 無ガンマグロブリン血症の患者 (1歳6か月～18歳) に本剤を投与した場合の血中半減期は平均34.3日であった。<sup>2)</sup>

【臨床成績】

1. 無又は低ガンマグロブリン血症<sup>2)</sup>：

無又は低ガンマグロブリン血症患者に対する成績の概要は下記の通りであった。投与期間は2～11か月であった。

- (1) 本剤によって維持療法を実施し、効果を判定しえた28症例に対し、全例有効であった。そのうち13例には、維持療法実施期間中に感染症の罹患を認めず、15例は、維持療法実施期間中に感染症に罹患したが本剤投与開始以前より感染症に罹患する回数が減少し、感染症の重症化が防止されたと判断された。
- (2) 本剤投与開始時に感染症を併発していた12症例に対する有効率は91.7% (11例/12例) であった。
- (3) 本剤による維持療法実施期間中に感染症に罹患した15症例における感染症罹患回数当たりの有効率は96.8% (30回/31回) であった。

2. 重症感染症における抗生物質との併用<sup>9)</sup>：

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症例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン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例/265例)、対照群47.3% (113例/239例) であった。

3. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)<sup>4)</sup>：

ITP患者で副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤及び摘脾等の療法が無効又は有効であったが効果が一過性であった、本剤を単独投与した症例は109例 (急性ITP：42例、慢性ITP：67例) であり、その成績の概要は下記の通りであった。なお、本剤は原則として400mg/kg/日、5日間連日投与された。

- (1) 本剤単独投与による急性ITPに対する有効率は81.0% (34例/42例)、慢性ITPに対する有効率は61.2% (41例/67例) であった。
- (2) 本剤単独投与による血小板数増加効果 (投与前と投与後最高血小板数との差) が5万/mm<sup>3</sup>以上を示した症例は、急性ITPでは42例中36例 (85.7%)、慢性ITPでは67例中43例 (64.2%) であった。
- (3) 本剤投与後4週間以上経過観察され、患者血漿中の血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上を示した症例は、急性ITPでは31例中27例 (87.1%)、慢性ITPでは54例中30例 (55.6%) であり、そのうち4週間以上持続した症例は、急性ITPでは31例中20例 (64.5%)、慢性ITPでは54例中5例 (9.3%) であった。
- (4) 血小板数は、急性及び慢性ITPともに投与開始後5日目に最高値に達した症例が最も多かった。

4. 川崎病：

(1) 本剤が200mg/kg/日、5日間連日投与された91症例の成績は下記の通りであった。なお、本剤は発病後7日以内に投与開始された。<sup>5,6)</sup>

- 1) 本剤投与開始前に冠動脈病変が認められなかった86例における冠動脈病変の発生頻度の推移は急性期14.0% (拡大：11例、瘤：1例)、1か月後7.0% (拡大：5例、瘤：1例)、2～3か月後3.5% (拡大：2例、瘤：1例) であり、1年後まで観察のできた66例における冠動脈病変の発生頻度は3.0% (拡大：1例、瘤：1例) であった。
- 2) 本剤投与開始前に冠動脈病変 (拡大) が認められた5例の冠動脈病変の推移は、1例が急性期に瘤を形成したが、1年後には拡大へと退縮した。



残る4例中3例は急性期から2ヵ月後にかけて正常化し、1例のみ1年後まで拡大が持続した。

正常：2歳未満では冠動脈内径が2mm未満  
2歳以上では冠動脈内径が2.5mm未満  
拡大：冠動脈内径が3.9mm以下  
冠動脈瘤：冠動脈内径が4mm以上

上記川崎病に対する効果はアスピリンとの併用時に得られたものである。

(2) 信頼の出来る学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文の試験成績では、2g/kgを1回投与された原田スコア4以上の急性期ハイリスク患児72例のうち冠動脈障害が認められなかった症例は69例(95.8%)であった。<sup>10)</sup>

**5. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多発性運動ニューロパチーを含む)<sup>7)</sup>：**

本剤が400mg/kg/日、5日間連日投与された20例における有効率は65.0%(13例/20例)であった。

**\*\*6. 天疱瘡：**

副腎皮質ホルモン剤20mg/日以上を投与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天疱瘡患者に対し、プラセボ、本剤200mg/kg/日及び本剤400mg/kg/日が5日間連日投与された。本剤投与開始後85日までに臨床症状の悪化又は不変のためにステロイド剤の増量、種類の変更又は他の追加治療を実施する必要があった症例数は、プラセボ15例中10例、本剤200mg/kg/日15例中4例及び本剤400mg/kg/日15例中2例であった。

**【薬効薬理】**

1. 本剤は、各種の細菌、ウイルス、毒素に対する抗体活性を認めた。<sup>11)</sup> また、本剤製造工程における抗体価の低下は認められない。
2. 本剤は、実験的マウス感染症に対して感染防御効果を示した。<sup>12)</sup>
3. 本剤は、実験的マウス感染症に対して抗生物質との併用効果を示した。<sup>12)</sup>
4. 本剤は、マウス好中球に対して食食能促進作用を示した。<sup>13)</sup>
5. 本剤は、健康人から得た好中球に対して食食能促進作用を示した。<sup>14)</sup>
6. 本剤は、抗ラット血小板ウサギ血清により惹起させた実験的ラット血小板減少症に対して血小板減少抑制作用を示した。<sup>15)</sup>

**【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、医薬品の名称(販売名)、製造番号、投与日、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. 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ずること。

**【包装】**

500mg製剤	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 溶解液(日本薬局方注射用水)	500mg含有 10mL	1瓶 1瓶添付
2,500mg製剤	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 溶解液(日本薬局方注射用水)	2,500mg含有 50mL	1瓶 1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付
5,000mg製剤	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンG 溶解液(日本薬局方注射用水)	5,000mg含有 100mL	1瓶 1瓶添付
	溶解液注入針		1本添付

**【主要文献】**

- 1) USP DI(United States Pharmacopeia Dispensing Information) p1624, 1998.
- 2) 堀 誠：診療と新薬, 20: 2653, 1983.
- 3) 真下啓明：感染症学雑誌, 57: 724, 1983.
- 4) 安永幸二郎, 他：内科宝函, 31: 415, 1984.
- 5) 岡崎富男, 他：小児科診療, 51: 1094, 1988.
- 6) 岡崎富男, 他：小児科診療, 54: 1412, 1991.
- 7) 久堀 保, 他：脳と神経, 51: 127, 1999.
- 8) 柴田泰生, 他：診療と新薬, 19: 464, 1982.
- 9) 正岡 徹, 他：日本化学療法学会雑誌, 48: 199, 2000.
- 10) Sato N., et al. : Pediatr. Int., 41: 1, 1999.
- 11) 岡 右之：基礎と臨床, 17: 2849, 1983.
- 12) 西 武, 他：医薬品研究, 14: 904, 1983.
- 13) 西 武, 他：医薬品研究, 14: 913, 1983.
- 14) 西 武, 他：医薬品研究, 14: 922, 1983.
- 15) 川崎 一, 他：応用薬理, 31: 1175, 1986.

**【文献請求先】**

武田薬品工業株式会社  
医薬開発本部 日本開発センター 医薬情報部  
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

**<参考> 体重別投与速度表**

初日の投与開始から1時間は0.01 mL/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に投与速度を上げることができます。ただし、0.03 mL/kg/分を超えないこと。下表に体重別に換算した投与速度を示します。

	mL/kg/分	単位	体重(kg)						
			10	20	30	40	50	70	90
投与開始から1時間	0.01	mL/時	6	12	18	24	30	42	54
		滴数/分	2	4	6	8	10	14	18
その後の最高投与速度*	0.03	mL/時	18	36	54	72	90	126	162
		滴数/分	6	12	18	24	30	42	54

\*最高投与速度までは徐々に上げていく

上段：mL/時又は滴数/分 [小児用点滴セット(60滴/mL)を用いた場合]

\*\*下段：滴数/分 [普通点滴セット(20滴/mL)を用いた場合]

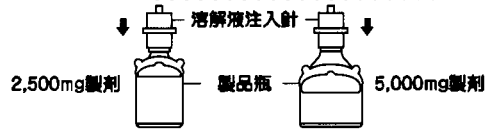
**献血グロベニン®-Lの溶解方法**

**500mg製剤**

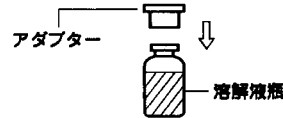
1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液瓶より注射器で溶解液を全量ぬきとる。
3. 製品瓶に注射針を突き刺して、溶解液の全量を壁面に沿ってゆっくり注入する。
4. 製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。

**2,500mg製剤、5,000mg製剤**

1. 製品瓶及び溶解液瓶のキャップを外し、ゴム栓表面を消毒する。
2. 溶解液注入針の保護サヤを片方だけ軽くまわして外す。
3. 溶解液注入針を製品瓶のゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。

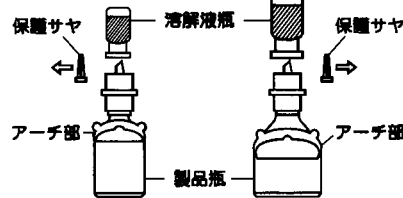


4. 溶解液瓶にアダプターを取り付ける。

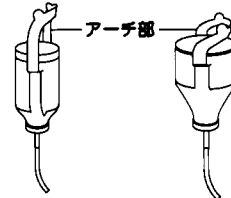


5. 溶解液注入針の反対側の保護サヤを軽くまわして外し、溶解液瓶をさかさまに立て溶解液注入針をゴム栓中央に真直ぐ根もとまで深く刺入する。溶解液が製品瓶内に全量流入したことを確認する。

液の流入がスムーズに始まらないときは、溶解液瓶を軽く下に押すこと。



6. 溶解液注入針を溶解液瓶(空瓶)と共に抜去し、製品瓶をなるべく泡立てないようゆるやかに揺り動かして溶解する。
7. ラベル上部のアーチ部分を吊り具としてご使用ください。



**【注 意】**

1. 溶解液注入針を刺入したままで長時間放置しないこと。
2. 溶解液注入針はアيسポ-ザブルですので、再使用しないこと。
3. 輸液セットを用いて点滴輸注をする場合には、その導入針(瓶針)及び通気針を溶解液注入針を抜去したあとの穴に刺入すると液漏れがおこなることがあるので別の場所に刺すこと。

この製品は献血血液から製造されています。

**製造販売元 日本製薬株式会社**

東京都千代田区東神田一丁目9番8号

**販売 武田薬品工業株式会社**

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

希少疾病用医薬品指定品目

	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	GSK1557484A (AS03 アジュバント添加 (プレ) パンデミック (H5N1) インフル エンザウイルスワク チン	新型インフルエンザ (H5N1) の予防	グラクソ・スミスク ライン株式会社	H20.9.12
2	フェニル酪酸ナトリ ウム	尿素サイクル異常症	ユーサイクリッド ファーマ インク	H20.9.12

日本薬局方の一部改正について

1. 改正の概要

- (1) 医薬品各条の部へパリンナトリウムの条において、純度試験の項を改正し、過硫酸化コンドロイチン硫酸に係る規定を追加。
- (2) 上記(1)に伴い、一般試験法の部 9. 0 1 標準品の条を改正し、過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品を追加。

2. 改正の内容

医薬品各条「へパリンナトリウム」への純度規定の追加。

- (5) 過硫酸化コンドロイチン硫酸 本品 20 mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub> の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→10000) 0.60mL に溶かし、試料溶液とする。この液につき核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub> を内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法 (2.21) プロトン共鳴周波数 400MHz 以上の装置(1)を用いる方法により <sup>1</sup>H を測定するとき、 $\delta$  2.13-2.17ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認めない。

試験条件

温度：25℃

スピニング：オフ

データポイント数：32,768

スペクトル範囲：DHO のシグナルを中心に±6.0ppm

パルス角：90°

繰り返しパルス待ち時間：20 秒

ダミーキャン：4 回

積算回数：へパリンの N-アセチル基のプロトンのシグナルの S/N 比が 200 以上得られる回数

ウィンドウ関数：指数関数 (Line broadening factor = 0.2 Hz)

システム適合性

過硫酸化コンドロイチン硫酸標準品 0.10mg を核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub> の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→10000) 0.60mL に溶かし、標準溶液とする。標準溶液 0.60mL にへパリンナトリウム約 20mg を溶かし、システム適合性試験用溶液とする。この液につき、上記の条件で操作するとき、 $\delta$  2.02-2.06ppm にへパリンの N-アセチル基に由来するシグナル、及び  $\delta$  2.13-2.17ppm に過硫酸化コンドロイチン硫酸の N-アセチル基に由来するシグナルを認める。

3. 適用時期について

平成 20 年 7 月 31 日

4. その他

「へパリンカルシウム」についても、同様に、過硫酸化コンドロイチン硫酸に係る規定を追加。

(新聞発表用)

1	販売名	リアップ5、リアップX5
2	一般名	ミノキシジル
3	申請者名	大正製薬株式会社
4	成分・含量	100mL 中 ミノキシジル 5.0mg
5	用法・用量	成人男性(20歳以上)が、1日2回、1回1mLを脱毛している頭皮に塗布する。
6	効能・効果	壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛(抜け毛)の進行予防。
7	備 考	取扱い区分 一般用医薬品(3)-②(新用量医薬品) ・ 添付文書(案)を別紙として添付  本剤はミノキシジルを5%配合した一般用成人男性用発毛剤である。

## 別紙

### リアップ5 添付文書（案）

使用前にこの説明書を必ずお読みください。また、必要な時に読めるよう保管してください。

#### 使用上の注意（案）

##### してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こる可能性があります）

#### 1. 次の人は使用しないでください

(1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。

(2) 女性。

（本剤は日本人女性における安全性が確認されていないため、女性の方はミノキシジルを1%配合した「リアップレディ」をご使用ください。）

(3) 未成年者（20歳未満）。

（国内での使用経験がありません。）

(4) 壮年性脱毛症以外の脱毛症（例えば、円形脱毛症、甲状腺疾患による脱毛等）の人、あるいは原因のわからない脱毛症の人。

（本剤は壮年性脱毛症でのみ有効です。）

(5) 脱毛が急激であったり、髪が斑状に抜けている人。

（壮年性脱毛症以外の脱毛症である可能性が高い。）

#### 2. 次の部位には使用しないでください

(1) 本剤は頭皮にのみ使用し、内服しないでください。

（血圧が下がる等のおそれがあります。）

(2) きず、湿疹あるいは炎症（発赤）等がある頭皮。

（きず等を悪化させることがあります。）

3. 本剤を使用する場合は、他の育毛剤及び外用剤（軟膏、液剤等）の頭皮への使用は、さけてください。また、これらを使用する場合は本剤の使用を中止してください。

（これらの薬剤は本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があります。）

##### 相談すること

#### 1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

(1) 今までに薬や化粧品によるアレルギー症状（例えば、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等）を起こしたことがある人。

(2) 高血圧の人、低血圧の人。

（本剤は血圧に影響を及ぼす可能性が考えられます。）

(3) 心臓又は腎臓に障害のある人。

（本剤は心臓や腎臓に影響を及ぼす可能性が考えられます。）

(4) むくみのある人。

（むくみを増強させる可能性が考えられます。）

(5) 家族、兄弟姉妹に壮年性脱毛症の人がいない人。

（壮年性脱毛症の発症には遺伝的要因が大きいと考えられます。）

(6) 高齢者（65歳以上）。

（一般に高齢者では好ましくない症状が発現しやすくなります。）

(7) 次の診断を受けている人。

甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症）。

（甲状腺疾患による脱毛の可能性あります。）

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください

使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮膚	頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、 ふけ、使用部位の熱感等
神経系	頭痛、気が遠くなる、めまい
循環器系	胸の痛み、心拍が速くなる
代謝系	原因のわからない急激な体重増加、 手足のむくみ

3. 6ヵ月使用して、次のいずれにおいても改善が認められない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

脱毛状態の程度、生毛・軟毛の発生、硬毛の発生、抜け毛の程度。（太い毛だけでなく細く短い抜け毛の減少も改善の目安となります。）

（壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。）

4. 使用開始後6ヵ月以内であっても、脱毛状態の悪化や、次のような脱毛が見られた場合は、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

頭髪以外の脱毛、斑状の脱毛、急激な脱毛など。

（壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。）

その他の注意

(1) 毛髪が成長するには時間がかかります。効果がわかるようになるまで少なくとも4ヵ月間、毎日使用してください。

（本剤の有効性は4ヵ月使用後から認められています。）

(2) 毛髪が成長する程度には個人差があり、本剤は誰にでも効果があるわけではありません。

(3) 効果を維持するには継続して使用することが必要で、使用を中止すると徐々に元に戻ります。

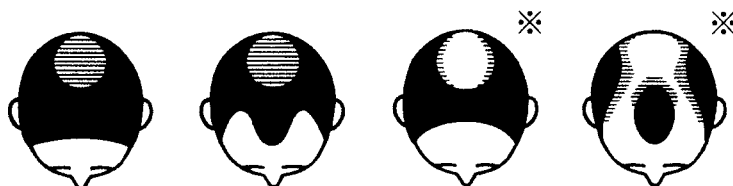
（本剤は壮年性脱毛症の原因を取り除くものではありません。）

## 効能・効果

壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防。

この医薬品の対象となる壮年性脱毛症

リアップ5は、以下のようなパターンの脱毛あるいは薄毛に効果があります。



※脱毛の範囲がこれら以上の場合には効果が得られない可能性があります。

## 用法・用量

成人男性（20歳以上）が、1日2回、1回1 mLを脱毛している頭皮に塗布する。

\* 1回1 mLのご使用は、脱毛範囲の大小に関係なくお守りください。

1 mLは塗り広げれば、頭皮全体に十分に行きわたる量として設計してあります。

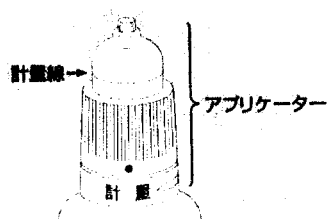
なお、容器は1 mLを計量できるタイプです。

## 【注意】

1. 用法・用量の範囲より多量に使用しても、あるいは頻繁に使用しても効果はあがりません。定められた用法・用量を厳守してください。  
(決められた以上に多く使用しても、効果の増加はほとんどなく、副作用の発現する可能性が高くなります)
2. 目に入らないように注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。なお、症状が重い場合には眼科医の診察を受けてください。
3. 薬液のついた手で、目などの粘膜にふれると刺激があるので、手についた薬液はよく洗い落としてください。
4. 頭皮にのみ使用し、内服しないでください。
5. アルコールなどに溶ける恐れのあるもの（メガネわく、化学繊維等）にはつかないようにしてください。
6. 整髪料及びヘアセットスプレーは、本剤を使用した後に使用してください。
7. 染毛剤（ヘアカラー、毛染め、白髪染め等）を使用する場合には、完全に染毛を終えた後に本剤を使用してください。

## 容器の使用方法（アプリケーション（A））

★容器は、誤飲防止のためアプリケーションが外れなくなっています。



### 1. 確認

キャップを真上に引いてはけません。

アプリケーションの●印が「計量」の位置にあることを確認してください。



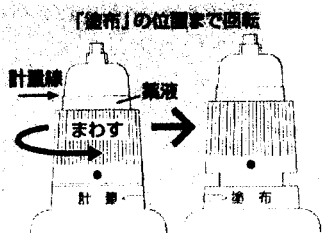
### 2-1. 計量

容器を逆さにすると、アプリケーションに薬液が入ります。



### 2-2. 計量

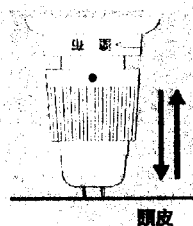
容器をまっすぐ上向きにもどして液面が計量線に来るまで数秒間そのまま水平に保ちます。（約1 mLが計量できます）



### 2-3. 計量

容器を上向きにしたまま、アプリケーションの●印を「塗布」の位置へ半回転、カチッと音がするまでゆっくりとまわしてください。

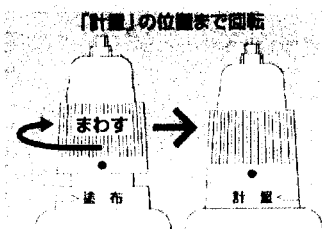
注意) それ以上無理にまわすと故障の原因になります。



### 3. 塗布

容器を逆さにして、先端部分を頭皮に軽く押しあてると薬液が出てきます。先端を頭皮に押しあてては離しながら、薬液が完全になくなるまで毛髪の薄い部分全体に塗布してください。

注意) 強く押しついたり、引っかいたりすると頭皮が傷つくおそれがありますのでおやめください。



### 4. 終了

使用後は、アプリケーションの●印を「計量」の位置へカチッと音がするまでゆっくりともどしてください。

キャップをしっかりとめて保管してください。



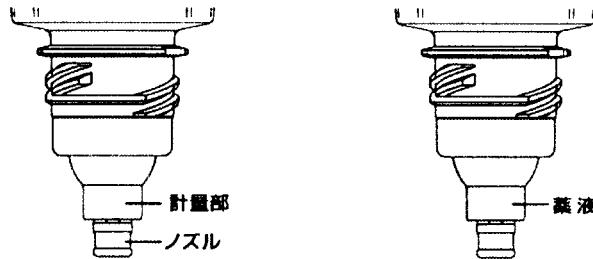
## 容器の使用方法（アプリーケーター（B））

★容器は、誤飲防止のためアプリーケーターが外れなくなっています。

### 1. 準備

キャップをまわしてはずします。

容器を逆さにすると薬液が計量部（ドーム部分）に入ります。

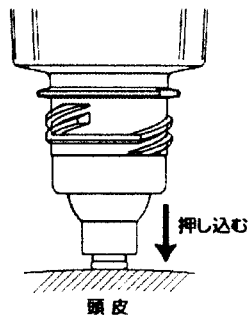


薬液が入る前

薬液が入った後

### 2. 計量

容器を逆さにしたまま、ゆっくりと頭皮にノズル先端部を押しあてて、ノズルを押し込んでください。（ノズルが押し込まれることにより、使用量の1 mLが確実に計量され、ノズル先端部から少しずつ薬液が出るようになります）

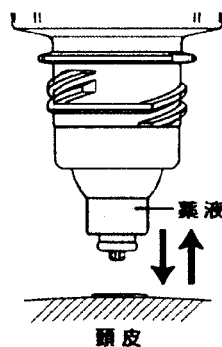


注意）頭皮に対して垂直に押しあてないと、毛髪がノズルにはさまることがあります。

### 3. 塗布

ノズル先端部を頭皮に押しあてては離しながら、薬液が完全になくなるまで毛髪の薄い部分全体に塗布してください。

注意）強く押しつけたり、引っかいたりすると頭皮が傷つくおそれがありますのでおやめください。



#### 4. 終了

使用後は、キャップをカチッと音がするまで、ゆっくりとまわしてしめてください。  
(音がするまでしめることで、次回使用時の準備ができます)

#### 成分・分量

100mL中

成分	分量	はたらき
ミノキシジル	5.0g	発毛、育毛及び脱毛の進行を予防します。

添加物：1, 3-ブチレングリコール、エタノール、リン酸、ジブチルヒドロキシトルエン

#### 保管及び取扱い上の注意

- (1) 使用後、キャップをして、直射日光や高温、寒冷の場所をさけ、涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手のとどかない所に保管してください。
- (3) 誤用をさけ、品質を保持するため、他の容器に入れかえないでください。
- (4) 火気に近づけないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。

#### お困りのことがあったら

この医薬品をご使用になられて、変わった症状があらわれるなど、何かお気づきの点や、何か不安な点がございましたら、お買い求めのお店又は下記までご連絡くださるようお願いいたします。

連絡先：大正製薬株式会社 お客様119番室

〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号

電話 03-3985-1800

受付時間 8:30~21:00 (土、日、祝日を除く)

## 医薬品リアップ5及びリアップX5の 毒薬及び劇薬指定の要否について

### 1. 概要

ミノキシジル及びその製剤は、劇薬に指定（ミノキシジルとして1%以下を含有するものは除く。）されているところである。

今般、新たに一般用医薬品として承認申請された1mL中にミノキシジルを50mg（5%）以下含有する外用液剤は、申請者より提出された資料（急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び副作用）より、劇薬に該当しないと判断されたところである。

### 2. 承認申請された医薬品

【販売名】 リアップ5、リアップX5

【一般名】 ミノキシジル

【申請者名】 大正製薬株式会社

【剤型・含量】 外用液剤 1mL中50mg（5%）を含有

【効能・効果】 壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防

【用法・用量】 成人男性（20歳以上）が、1日2回、1回1mLを脱毛している頭皮に塗布する。

### 3. 毒劇の指定

今般、一般用医薬品として承認申請されたミノキシジル5%含有の外用液剤を劇薬から除外する。