

平成21年5月25日
厚生労働省専用第18～20会議室
午後2時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事第二次第

1. 開 会

2. 審議事項

議題1 カルムスチン脳内留置用製剤を希少疾病用医薬品として指定すること
の可否について

議題2 生物学的製剤基準の一部改正等について

3. 報告事項

議題1 医薬品アムビゾーム点滴静注用50mgの製造販売承認事項一部変更承
認について

議題2 医療用医薬品の再審査結果について

4 その他

議題1 医薬品サレドカプセル50の製造販売承認について

5 閉 会

平成 21 年 5 月 25 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<報告品目>						
1 アムビゾーム点滴静注用50mg (大日本住友製薬(株))	製 販	一 変	アムホテリシンB	真菌感染症(ムーコル属、 アブシジア属、リゾプス属、 リゾムーコル属、クラドス ポリウム属、クラドヒアロ ホーラ属、ホンセカエア属、 ヒアロホーラ属、エクソフ ィアラ属、コクシジオイデ ス属、ヒストプラズマ属、 プラストミセス属)及びリ ーシュマニア症の効能・効 果を追加とする新効能・新 用量医薬品	残 余 期 間(平成22 年4月19 日まで)	原体:毒薬 製剤:毒薬 (指定済み)

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<その他>						
1 サレドカプセル50 (藤本製薬(株))	製 販	承 認	サリドマイド	既存の 100mg 製剤に加え、 50mg 製剤を新たに追加する もの	残 余 期 間(平成30 年10月 15日ま で)	原体:毒薬 製剤:毒薬 (指定済み)

(新聞発表用)

1	販 売 名	アムビゾーム点滴静注用 50mg
2	一 般 名	アムホテリシン B (Amphotericin B)
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中アムホテリシン B として 50 mg (カ価) 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>1. 真菌感染症</p> <p><u>アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コキシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属</u>による下記感染症</p> <p>真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症</p> <p>体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (カ価) を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。</p> <p>患者の症状に応じて適宜増減できるが、1 日総投与量は体重 1kg 当たり 5mg (カ価) までとする。但し、クリプトコッカス髄膜炎では、1 日総投与量は体重 1kg 当たり 6mg (カ価) まで投与できる。</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</p> <p>体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (カ価) を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。</p> <p>3. <u>リーシュマニア症</u></p> <p><u>免疫能の正常な患者には、投与 1～5 日目の連日、14 日目及び 21 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 2.5mg (カ価) を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。</u></p> <p><u>免疫不全状態の患者には、投与 1～5 日目の連日、10 日目、17 日目、24 日目、31 日目及び 38 日目にそれぞれ体重 1kg 当たりアムホテリシン B として 4.0mg (カ価) を 1 日 1 回、1～2 時間以上かけて点滴静注する。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>1. 真菌感染症</p> <p><u>アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コキシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属</u>による下記感染症</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</p> <p>3. <u>リーシュマニア症</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>

200*年月改訂(第4版)
*2008年9月改訂

毒薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{注)}

ポリエンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤

アムビゾム[®] 点滴静注用**50mg**

AmBisome[®]

注射用アムホテリシンBリポソーム製剤

日本標準商品分類番号
876173

承認番号	21800AMY10095
薬価取載	2006年6月
販売開始	2006年6月
効能追加	20*年**月
国際誕生	1990年12月

貯法: 2~8°Cで保存
使用期限: 外箱等に記載

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)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)白血球を輸注中の患者〔「相互作用」の項参照〕

組成・性状

販売名	アムビゾム点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中アムホテリシンB 50mg(力価)
添加物	水素添加大豆リン脂質 213mg ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム 84mg コレステロール 52mg トコフェロール 0.64mg 精製白糖 900mg コハク酸二ナトリウム六水和物 27mg pH調節剤 適量
色・性状	黄色の塊又は粉末
pH [*]	5.0~6.0

* 本剤に注射用水12mLを加えて振り混ぜ、4mg(力価)/mLとした場合

効能・効果、用法・用量

**1. 真菌感染症

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、ココシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びプラストミセス属による下記感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症
体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1~2時間以上かけて点滴静注する。
患者の症状に応じて適宜増減できるが、1日総投与量は体重1kg当たり5mg(力価)までとする。但し、クリプトコッカス髄膜炎では、1日総投与量は体重1kg当たり6mg(力価)まで投与できる。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1~2時間以上かけて点滴静注する。

**3. リーシュマニア症

免疫能の正常な患者には、投与1~5日目の連日、14日目及び21日目にそれぞれ体重1kg当たりアムホテリシンBとして2.5mg(力価)を1日1回、1~2時間以上かけて点滴静注する。

免疫不全状態の患者には、投与1~5日目の連日、10日目、17日目、24日目、31日目及び38日目にそれぞれ体重1kg当たりアムホテリシンBとして4.0mg(力価)を1日1回、1~2時間以上かけて点滴静注する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 真菌感染症

- (1)アゾール系抗真菌薬等が十分奏効するような軽症のカンジダ感染症に対しては、他剤を第一選択薬として使用することを考慮すること。

**2)クロモプラストミコーシス(黒色分芽菌症)に対する本剤の有効性は確立されていない。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症


- (1)本剤は以下の3条件を満たす症例に投与すること。
 - ・1回の検温で38°C以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5°C以上の発熱
 - ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1,000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
 - ・適切な抗菌薬投与を行っても解熱せず、抗真菌薬の投与が必要と考えられる場合
- (2)発熱性好中球減少症の患者への投与は、発熱性好中球減少症の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- (3)発熱性好中球減少症に投与する場合には、投与前に適切な培養検査等を行い、起炎菌を明らかにする努力を行うこと。起炎菌が判明した際には、本剤投与と継続の必要性を検討すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】


1. 投与時間連反応(発熱、悪寒、悪心、嘔吐、頭痛、背部痛等)が発現した場合は、点滴を一時中断し、患者の様子をみながら点滴速度を遅らせて投与を再開するなどの措置をとること。投与時間連反応の予防あるいは治療法には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。〔「重大な副作用」の項参照〕
2. 本剤の投与量に相関して副作用の発現率が上昇するため、高用量を投与する場合には十分注意すること。


注射液の調製法

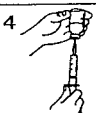
本品1バイアル(50mg(力価))中に注射用水12mLを加えて、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。溶解にあたっては注射用水のみを使用すること。〔詳しい調製方法は図参照〕
このアムホテリシンB 4mg(力価)/mLの薬液を必要量シリンジに採取し、添付のフィルター(孔径5µm)を取り付け、フィルターを過しながら薬液を5%ブドウ糖注射液(2.5mg/kg/日未満投与の場合100mL、2.5mg/kg/日以上投与の場合250mLが望ましい)で希釈して使用する。希釈にあたっては、必ず5%ブドウ糖注射液を使用すること。〔「適用上の注意」の項参照〕


1  患者さんの体重にあわせ必要なバイアルを準備し、1バイアルにつき注射用水12mLを加える。
注意 ●コアリング^{*}防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。
●溶解には必ず注射用水を用い、それ以外のもの(生理食塩液等の電解質溶液等)は使用しないこと。

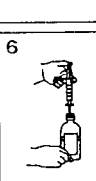
※コアリング: バイアルのゴム栓に注射針を穿刺するときに、ゴムの削片が生じ注射液に異物混入をおこす現象。

2  本剤は溶けにくいので、注射用水注入後、直ちに振とうし、均一な黄色の半透明な液になるまで激しく振り混ぜる。
注意 ●溶解状態を目視にて確認し、溶け残りの小さな塊を認めた場合には、完全に溶解するまでさらに振とうを続けること。

3  完全に溶解した本剤は、黄色く半透明な液[4mg(力価)/mL]で泡立ちやすい。

4  溶解した本剤をシリンジに採取する。
注意 ● 針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

5  シリンジに添付のフィルター(孔径5μm)を取り付ける。
注意 ● 本フィルターは除菌フィルターではない。
● フィルターは汚染を避けるため、使用前直前に開封し、速やかに使用すること。また、フィルターあるいはシリンジの接合部分(先端部分)は直接触らないこと。
● 添付のフィルター(孔径5μm)以外のものを用いないこと。また、各々のバイアルについて新たなフィルターを使用すること。

6  採取した溶解薬液をフィルターを過しながら5%ブドウ糖注射液に加え、静注用希釈液とする。
(参考)
● 2.5mg/kg/日未満投与の場合、100mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。
● 2.5mg/kg/日以上投与の場合、250mLの5%ブドウ糖注射液に希釈する。
注意 ● 希釈には必ず5%ブドウ糖注射液を用い、それ以外のは用いないこと。

添付のフィルターについては「取扱い上の注意」の項を参照すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)腎障害のある患者(本剤の投与により、更に腎機能が低下するおそれがある。)
- (2)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (3)大豆アレルギーのある患者(本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれるため。)

2. 重要な基本的注意

- * (1)腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能、血清電解質(特にカリウム、マグネシウム)の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合は減量、休薬、血清電解質の補正等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。また、慢性腎炎、急性腎炎の患者では、本剤の腎臓組織内濃度が高まる可能性があるため注意すること。
- * (2)本剤の毒性に対する感受性は、患者によって個体差があるため、定期的に腎機能、肝機能、血清電解質(特にカリウム、マグネシウム)、血球数等の検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (3)本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (4)投与終了時期あるいは本剤無効による投与中止時期を判断する場合は、国内外の学会ガイドライン等の情報を参考にすること。

[真菌感染症の場合]

- ** (1)本剤投与開始後において、原因菌が本剤の適応菌種でないことが明確になった場合、又は本剤投与で効果が認められない場合は、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。
- (2)アスペルギルス属の呼吸器真菌症のうちアスペルギローマ(慢性壊死性肺アスペルギルス症を含む)においては、発熱等の臨床症状及び炎症反応が強く、胸部X線等で空洞周囲に浸潤影を認め、注射用抗真菌薬投与の必要性を認めた場合に、本剤投与の必要性を十分検討した上で投与すること。

[真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の場合]

- (1)本剤投与開始後に、腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに投与を中止すること。
- (2)本剤投与開始後は随時治療効果を評価し、効果が認められない場合は、本剤の中止、他の薬剤に変更するなど適切な処置を行うこと。

** [リーシュマニア症の場合]

リーシュマニア症は治療後に再発することがあり、特に免疫不全状態の患者では再発率が高いため、治療後も定期的に観察を行うなど注意すること。〔臨床成績〕の項参照

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
白血球輸注	白血球輸注中又は直後にアムホテリシンBを投与した患者に、急性肺機能障害がみられたとの報告がある。	機序は不明である。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シスプラチン ベンタミジン アミノグリコシド系抗生物質 塩酸バンコマイシン シクロスボリン ガンシクロピル タクロリムス水和物 ホスカルネット ナトリウム水和物	腎障害が発現、悪化するおそれがあるため、頻回に腎機能検査(クレアチニン、BUN等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	両薬剤とも腎毒性をもつ。
副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン等 ACTH	低カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	副腎皮質ホルモンは血清カリウムを排泄する作用がある。
三酸化ヒ素	血清電解質の異常をきたし、左記の薬剤によるQT延長が発現するおそれがあるため、血清中の電解質及び心機能を観察すること。	両薬剤とも血清電解質の異常を引き起こすことがある。
強心配糖体 ジギトキシン ジゴキシン等	ジギタリスの毒性(不整脈等)を増強するおそれがあるため、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症により、多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心筋収縮力増強と不整脈が起こる可能性がある。
抗不整脈剤	抗不整脈剤の催不整脈作用を増強するおそれがあるため、血清電解質及び心機能を観察すること。	本剤による低カリウム血症のため、抗不整脈剤の毒性が増強される可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 塩化ツボクラリン 臭化パンクロニウム等	クラーレ様薬剤の麻痺作用を増強し、呼吸抑制が起こるおそれがある。	本剤による低カリウム血症により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強させる可能性がある。
フルシトシン	フルシトシンの毒性(骨髄抑制作用)を増強させるおそれがある。	アムホテリシンBによるフルシトシンの細胞内取り込み促進や腎排泄障害作用により、フルシトシンの毒性が増強される可能性がある。
利尿剤 フロセミド等	腎障害を発現、悪化するおそれがあるため、併用する場合は十分に塩類を補給し、腎毒性の軽減をはかることが望ましい。	利尿剤によるナトリウム欠乏により、本剤による腎血流量の減少を助長する可能性がある。
頭部放射線療法	併用により白質脳症があらわれるおそれがある。	頭部放射線照射により血液脳関門に変化が生じ、アムホテリシンBの神経毒性が発症する。

4. 副作用

〈国内臨床試験〉

総症例118例中、109例(92.4%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は悪心24例(20.3%)、発熱20例(16.9%)、下痢・軟便13例(11.0%)等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加48例(40.7%)、BUN増加35例(29.7%)、カリウム減少33例(28.0%)等であった。(承認時)

〈海外臨床試験〉

総症例835例中、664例(79.5%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱361例(43.2%)、低カリウム血症203例(24.3%)、悪寒181例(21.7%)等であった。臨床検査値の異常変動は、血中クレアチニン増加129例(15.4%)、BUN増加75例(9.0%)、ALP増加55例(6.6%)等であった。

総症例835例中の小児(16歳未満)91例では80例(87.9%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は発熱54例(59.3%)、低カリウム血症24例(26.4%)等であった。臨床検査値の異常変動は、BUN増加10例(11.0%)、血中クレアチニン増加6例(6.6%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用^{注1)}

1)ショック、アナフィラキシー様症状(1%未満)

観察を十分に行い、ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下、蕁麻疹等)があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)投与時間連反応(頻度不明)

本剤注入に伴う重篤な症状として咽頭炎、嚥下障害、呼吸困難、チアノーゼ、心房粗動、胸痛等があらわれることがあるので、本剤注入時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、投与時間連反応の予防あるいは治療には、点滴速度を遅らせるか、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェン及びヒドロコルチゾン等の投与が有効であるとの報告がある。

3)腎不全、中毒性ネフロパシー等の重篤な腎障害(1~5%)

定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な腎機能検査値異常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)肝不全、黄疸、高ビリルビン血症等の重篤な肝機能障害(1~5%)

定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、重篤な肝機能検査値異常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。

*5)横紋筋融解症(頻度不明)

低カリウム血症を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)血小板減少(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)心停止、心不全、不整脈(心房細動等)(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。

8)敗血症、肺炎等の重篤な感染症(1~5%)

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するなど適切な処置を行うこと。

9)痙攣、意識障害等の中枢神経症状(頻度不明)

観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用(類案)

1)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)

アムホテリシンBで、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、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)無顆粒球症

アムホテリシンBで、無顆粒球症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)肺水腫

アムホテリシンBで、肺水腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用^{注1)}

次のような症状又は異常があらわれた場合には、減量、休業等適切な処置を行うこと。特にこれらの症状が重篤な場合には患者の回復を待って投与を再開すること。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
腎臓	血中クレアチニン増加(10%以上)、BUN増加(10%以上)	β ₂ ミクログロブリン増加、尿円柱、尿潜血	尿蛋白、尿中赤血球陽性、尿失禁、尿中白血球陽性、尿量減少	血尿、乏尿
精神神経系			うつ病、幻覚(幻視、幻聴)	不眠症、錯乱状態、不安
消化器	悪心(10%以上)、嘔吐(10%以上)、下痢・軟便	腹痛、便秘、食欲不振	便失禁、消化管出血、口内炎、舌苔	大腸炎、リパーゼ増加、口内乾燥、消化不良、吐血、肺炎
過敏症 ^{注2)}				アレルギー反応、血管神経性浮腫
血液		貧血、血小板減少、白血球減少、単球増加	好中球減少、リンパ球減少、好塩基球増加、好酸球増加、白血球増加	
血管障害		熱感・潮紅、高血圧		低血圧、静脈炎、点状出血
循環器		頻脈	血圧上昇、徐脈、血圧低下	
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、低酸素症	鼻炎(鼻漏、鼻閉)、胸水、鼻出血	頻呼吸、肺水腫、気管支痙攣
肝臓	ALP増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加	γ-GTP増加、LDH増加、血中ビリルビン増加	胆汁うっ滞、胆嚢炎	肝腫大
眼障害				結膜炎、網膜炎
筋骨格系		背部痛、筋痛	関節痛	
神経系	頭痛	めまい	異常感覚	痙攣、傾眠、味覚異常、脳症
全身・投与局所	発熱(40%以上)、悪寒(10%以上)	胸痛、浮腫、疼痛	無力症、注射部位反応(紅斑、腫脹、知覚異常等)、倦怠感	
代謝・栄養	低カリウム血症(20%以上)、低マグネシウム血症(10%以上)	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、リン脂質増加、コレステロール増加、高血糖、高カリウム血症、血中尿酸増加、トリグリセリド増加、高クロール血症	高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、血中尿酸減少、低蛋白血症、高カルシウム血症、血中アマラーゼ増加、コレステロール減少、脱水	低リン酸血症、高リン酸血症、アシドーシス、血液量増加症、低クロール血症
皮膚・皮下障害	発疹	痒痒	紅斑、蕁麻疹、顔面浮腫	多汗、皮膚障害
傷害、中毒・処置合併症				処置合併症、輸血反応
感染症				膿瘍
その他		CRP増加		

*注1)頻度は国内臨床試験及び海外臨床試験の集計結果による。但し、市販後の自発報告等又は外国での報告による副作用は頻度不明とした。

注2)このような症状又は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. 高齢者への投与

本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考えられるが〔「薬物動態」の項参照〕、本剤投与により腎機能が低下するおそれがあるため〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕、特に肝機能あるいは腎機能が低下していることが多い高齢者では、観察を十分行うことが必要である。

また、一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、投与量を減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、ラットの周産期の投与により母動物の状態悪化に起因する死産率の高値が認められている。)

(2)本剤投与中は授乳を避けるか、あるいは授乳中の薬剤投与を避けること。(動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。)

7. 小児等への投与

国内において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

本剤の過量投与による毒性は明らかではない(但し、米国臨床試験では小児患者では10mg/kg、成人患者では15mg/kgまでの忍容性は確認されている)。過量投与した場合は直ちに投与を中止し対症療法を開始、腎機能、肝機能、電解質、血液学的状態に注意して観察する。

血液透析や腹膜透析では、本剤は体内から除去されないと思われる。

9. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤の投与は点滴静注のみで行うこと。

(2)調製時

溶解液又は希釈液として、生理食塩液等の電解質溶液を使用しないこと(濁りを生じることがある)。

(3)溶解後

注射用水で溶解後、薬液は2~8℃で最長24時間まで保存できる(禁凍結)。薬液を5%ブドウ糖注射液で希釈した後、6時間以内に投与開始すること。なお、希釈後の薬液は0.2~2mg(力価)/mLの濃度において安定性が確認されている。

(4)沈殿、異物が確認された場合は使用しないこと。

(5)投与時

- 1)本剤を投与する場合は1~2時間以上かけて点滴静注すること。
- 2)本剤の点滴投与時にインラインフィルターを用いる場合、平均孔径1.2μm未満のフィルターを使用してはならない。(孔径0.2μm及び0.45μmのインラインフィルターでは目詰まりを生じる。)
- 3)他の薬物とは混合しないこと。また、既に留置されている静注ラインは5%ブドウ糖注射液であらかじめ置き換えること。これができない場合には、別のラインを使って投与すること。

(6)その他

可塑剤としてDEHP(di-(2-ethylhexyl) phthalate; フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

10. その他の注意

(1)ラットの1ヵ月間静脈内投与及び6ヵ月間静脈内投与では3mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。また、イヌの1ヵ月間静脈内投与では4mg/kg/日、3ヵ月間静脈内投与では2.5mg/kg/日、9ヵ月間静脈内投与では1.5mg/kg/日においてコレステロールやリン脂質の上昇が認められた。

(2)国内臨床試験において、総投与日数303日を超える使用経験はない。

■薬物動態

1. 血中濃度

(1)日本人における成績

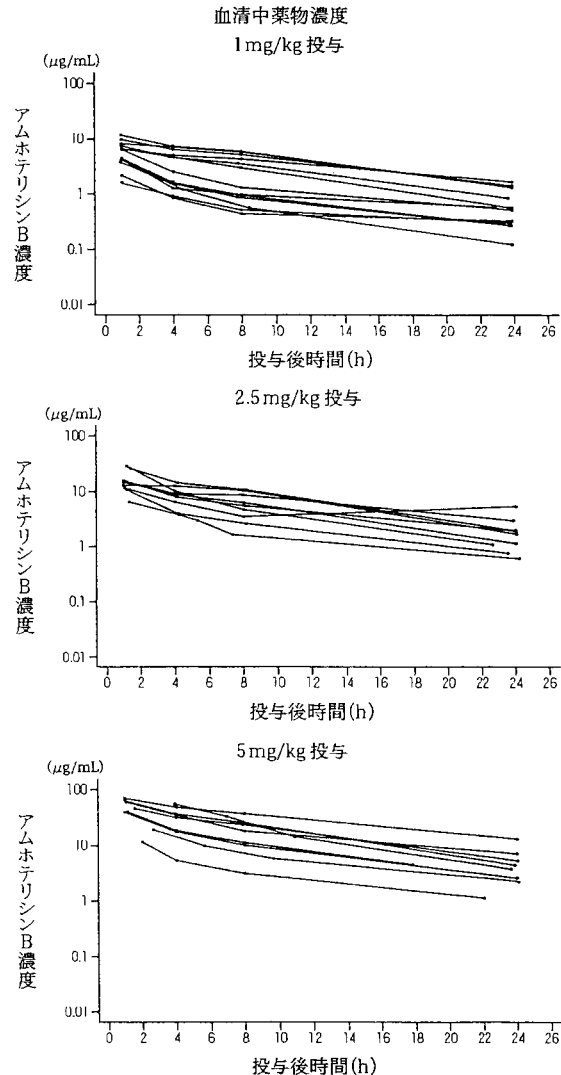
成人の深在性真菌症患者31例に、本剤1mg/kg/日、2.5mg/kg/日及び5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときのCmax及びAUC_{0~24}は用量が増すにつれ増加し、特に5mg/kg/日投与群で一段と増加する傾向であった。半減期(T_{1/2})は用量による一定の変化は見られなかった。

薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0~24} (μg·h/mL)	MRT ^{※1)} (h)	Cl ^{※2)} (mL/h/kg)	V _d ^{※3)} (L/kg)
1.0	13	5.96 ± 3.02	8.3 ± 2.0	55.5 ± 39.0	11.3 ± 3.2	26 ± 18	0.30 ± 0.25
2.5	9	16.19 ± 7.41	9.8 ± 8.0	138.5 ± 56.5	13.7 ± 12.4	19 ± 13	0.21 ± 0.13
5.0	9	45.71 ± 20.14	7.0 ± 1.4	390.3 ± 223.2	9.9 ± 1.9	18 ± 17	0.18 ± 0.16

平均値±標準偏差

※1) 平均滞留時間 ※2) クリアランス ※3) 分布容積



成人の深在性真菌症患者8例において、限外ろ過によりアムホテリシンBの血漿中での存在形態を検討した。リポソーム型、蛋白結合型及びフリー体としての存在比率はそれぞれ89.1 ± 15.1、10.1 ± 13.9及び0.8 ± 1.1% (平均±標準偏差)であり、ほとんどがリポソーム型として血漿中に存在していた。

(2)外国人における成績

米国において、成人の発熱性好中球減少症患者33例を対象に、本剤1mg/kg/日、2.5mg/kg/日、5mg/kg/日及び7.5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときのCmax及びAUC_{0~24}は用量が増すにつれ増加する傾向であった。半減期(T_{1/2})には用量による一定の変化は見られなかった。

また、米国において、免疫不全状態にある小児の発熱性好中球減少症あるいは侵襲性真菌感染症の患者に対し、本剤2.5mg/kg/日及び5mg/kg/日を1時間かけて静脈内投与したときの薬物動態は、成人と大きな差はなかった。

薬物動態学的パラメータ (成人)

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	MR ₁ ^{※1)} (h)	C _i ^{※2)} (mL/h/kg)	V _d ^{※3)} (L/kg)
1.0	8	7.3 ± 3.8	10.7 ± 6.4	27 ± 14	12.2 ± 6.8	39 ± 22	0.44 ± 0.27
2.5	7	17.2 ± 7.1	8.1 ± 2.3	65 ± 33	8.0 ± 1.0	51 ± 44	0.40 ± 0.37
5.0	12	57.6 ± 21.0	6.4 ± 2.1	269 ± 96	8.2 ± 2.0	21 ± 14	0.16 ± 0.10
7.5	6	83.7 ± 43.0	8.5 ± 3.9	476 ± 371	9.5 ± 3.2	25 ± 22	0.18 ± 0.10

平均値 ± 標準偏差

薬物動態学的パラメータ (小児)

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	C _i ^{※2)} (mL/h/kg)	V _d ^{※3)} (L/kg)
2.5	10	15.1 ± 9.0	8.8 ± 2.1 (n=8)	54.7 ± 32.9	38 ± 13 (n=8)	0.47 ± 0.18 (n=8)
5.0	13	46.2 ± 46.7	12.6 ± 8.4	351 ± 445	45 ± 38	0.86 ± 0.86

平均値 ± 標準偏差

※1) 平均滞留時間 ※2) クリアランス ※3) 分布容積

**注) 本剤の承認された1日用量は、アムホテリシンBとして2.5mg(力価)/kg(但し、免疫不全状態のリーシュマニア症患者においては4mg(力価)/kg)である。なお、真菌感染症においては、患者の症状に応じて5mg(力価)/kgまで投与できる(但し、クリプトコッカス髄膜炎においては6mg(力価)/kgまで)。

2. 分布 (参考)

本剤をラット(1及び9mg/kg)及びビヌ(1mg/kg)に単回静脈内投与した時の臓器中アムホテリシンB濃度は、細網内皮系臓器である肝臓、脾臓が高く、消失は緩やかであった。

3. 代謝

健康成人(外国人)に本剤2mg/kgを1回静脈内投与し、代謝物の存在を調査したが、アムホテリシンBの代謝物の存在は確認できなかった。

ラット及びビヌの肝臓では、種々の補酵素添加系においても明確な代謝反応は認められず、本剤を静脈内投与した時の各種臓器、排泄物及び屍体ホモジネートを分析した時のHPLCクロマトグラムには代謝物と考えられるピークは検出されなかった。(参考)

4. 排泄

健康成人(外国人)に本剤の¹⁴C-コレステロール脂質標識体2mg/kgを1回静脈内投与した結果、投与後1週間までにアムホテリシンBの約10%が尿中及び糞便中に排泄され、血漿中のアムホテリシンBと併せて24.0%が確認された。

胆汁導出ラットに本剤3mg/kgを単回静脈内投与した時、投与後72時間までのアムホテリシンBの累積排泄率は、尿中に4.3%、胆汁中に5.9%であり、肝臓中のアムホテリシンBの残存率は投与量の60.1%であった。

肝障害モデルラットでのアムホテリシンBの血漿クリアランスは、対照動物に比べて約4分の1に低下したが、腎障害モデルラットでは対照動物と差がなかったことから、本剤のクリアランスには主に肝臓が関与し、腎臓の関与は小さいと考えられた。(参考)

■臨床成績

1. 国内臨床試験

国内で実施された臨床試験(投与量1.0~5.0mg/kg/日)のうち真菌感染症を対象とした臨床試験成績の概要は下記のとおりで、総有効率は、47.3% (35/74)であった。

真菌感染症別臨床効果

真菌感染症疾患名		有効例数/症例数 (有効率)
アスペルギルス症	侵襲性肺アスペルギルス症	8/15 (53.3%)
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	6/9 (66.7%)
	肺アスペルギルス症*	3/5
	アスペルギローマ	4/19 (21.1%)
	その他のアスペルギルス感染症	3/7 (42.9%)
合計	24/55 (43.6%)	
カンジダ症	カンジダ血症	6/12 (50.0%)
	播種型カンジダ症	3/4
	合計	9/16 (56.3%)
クリプトコッカス症	肺クリプトコッカス症	2/2
	クリプトコッカス髄膜炎(脳)炎	0/1
	合計	2/3
合計	35/74 (47.3%)	

*一部の試験では「侵襲性肺アスペルギルス症」「慢性壊死性肺アスペルギルス症」の区別がされなかったため「肺アスペルギルス症」とした。

2. 海外臨床試験

(1)クリプトコッカス髄膜炎

海外で実施されたHIV陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりであった。

HIV陽性のクリプトコッカス髄膜炎患者における有効率

評価項目	投与量	
	3mg/kg/日	6mg/kg/日
2週後の有効率 ^{※1)}	35/60 (58.3%)	36/75 (48.0%)
10週後の有効率 ^{※2)}	27/40 (67.5%)	42/57 (73.7%)

※1) 髄液培養の陰性化で評価

※2) 臨床効果と髄液培養の陰性化で評価

(2)発熱性好中球減少症

海外で実施された発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験成績は下記のとおりで、主要評価項目である総合臨床効果は49.9% (171/343)であった。

発熱性好中球減少症患者における有効率

評価項目	投与量	
	1.5~6.0mg/kg/日	
総合臨床効果	171/343 (49.9%)	
治験薬投与終了後7日間の生存	318/343 (92.7%)	
好中球減少期間中の解熱	199/343 (58.0%)	
新たな真菌感染症の発症なし ^{※1)}	294/343 (85.7%)	
毒性又は無効で早期の投与中止なし	294/343 (85.7%)	

※1) 新たな確定真菌感染症又は推定真菌感染症のどちらも発症なしの場合を示す。「新たな確定真菌感染症に限定した発症なし」では、327/343(95.3%)であった。

** (3)ヒストプラズマ症

海外で実施されたAIDS患者に併発した中等度から重度の播種性ヒストプラズマ症を対象とした臨床試験成績における有効率は88.2% (45/51)であった。²⁾

** (4)リーシュマニア症

海外で実施された内臓型リーシュマニア症患者を対象とした臨床試験成績における有効率は、免疫能が正常の患者で98.9% (89/90)及び免疫不全状態の患者で94.7% (18/19)であった。またフォローアップ時の再発率は、免疫能が正常の患者で4.6% (4/87)及び免疫不全状態の患者で88.2% (15/17)であった。³⁾

■薬効薬理

**1. 抗真菌作用

(1)アムホテリシンBのリボソーム製剤である本剤は、アムホテリシンBと同様にカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、接合菌、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属及びプラストミセス属等の病原真菌に対してin vitro抗真菌活性を示し、その作用は殺真菌的である。^{4),5)}

(2)本剤はマウスの播種性カンジダ症、播種性アスペルギルス症、肺アスペルギルス症及びクリプトコッカス髄膜炎、播種性接合菌症、播種性及び肺コクシジオイデス症、播種性ヒストプラズマ症、肺プラストミセス症及びウサギのコクシジオイデス髄膜炎に対して、防御あるいは治療効果を示す^{6~9)}。

**2. リーシュマニア原虫に対する作用

本剤はアムホテリシンBと同様にリーシュマニア原虫に対してin vitro抗原虫活性を示し、マウスのリーシュマニア症に対して治療効果を示す。

**3. 作用機序

本剤の有効成分であるアムホテリシンBは、真菌及びリーシュマニア原虫のそれぞれの細胞膜成分であるエルゴステロール及びエビステロールに高い親和性を持ち、これらのステロールと結合することにより、細胞膜の透過性を高め、細胞質成分を漏出させることで真菌及びリーシュマニア原虫を死滅させる。一方、アムホテリシンBは動物細胞の細胞膜成分であるコレステロールに対しても、親和性は低いものの結合し、細胞傷害性を示す。

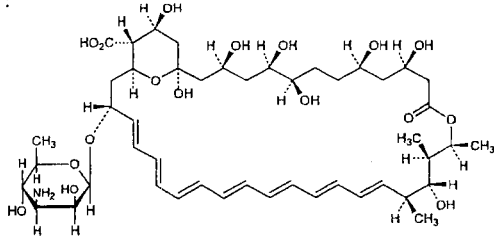
本剤は、リボソームのコレステロールを含む脂質二重膜中にアムホテリシンBを保持することにより、真菌及びリーシュマニア原虫に対する膜傷害活性を維持しつつ、動物細胞に対する膜傷害活性が低減されている。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アムホテリシンB (Amphotericin B)

化学名：(1R, 3S, 5R, 6R, 9R, 11R, 15S, 16R, 17R, 18S, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R, 35S, 36R, 37S) - 33 - (3 - Amino - 3, 6 - dideoxy - β - D - mannopyranosyloxy) - 1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, 37 - octahydroxy - 15, 16, 18 - trimethyl - 13 - oxo - 14, 39 - dioxabicyclo [33.3.1] nonatriaconta - 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31 - heptaene - 36 - carboxylic acid

構造式：



分子式：C₄₇H₇₃NO₁₇

分子量：924.08

■取扱い上の注意

添付フィルター

- (1)アムビゾーム注射液の調製以外に使用しないこと。
- (2)1回限りの使用のみで再使用・再滅菌できない。
- (3)包装が開いていたり、汚損したりしている場合、又はひび割れが確認された場合は、使用しないこと。
- (4)アルコールを含む消毒剤で拭かないこと。〔接続部分にひび割れが生じる可能性がある。〕
- (5)10mL以下の注射筒を使用しないこと。〔フィルターに過剰に圧力がかかり、最大使用圧力を超えることがある。〕
- (6)過剰に圧がかかっている場合は、使用しないこと。〔フィルターに異物が捕捉されると、注射筒を押しにくくなることがある。〕

■包装

アムビゾーム点滴静注用 50mg：1バイアル(フィルター1個添付)

**■主要文献

- 1)Walsh, T. J. et al. : Antimicrob. Agents and Chemother., 42 : 2391, 1998
- 2)Johnson, P. C. et al. : Annals of Internal Medicine., 137 : E-105, 2002
- 3)大日本住友製薬資料：内臓型リーシュマニア症における有効性
- 4)馬庭 貴司ら：日薬理誌, 129 : 129, 2007
- 5)竹本 浩司ら：臨床と微生物, 34 : 759, 2007
- 6)Takemoto, K. et al. : Microbiol Immunol., 50 : 579, 2006
- 7)Takemoto, K. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 53 : 311, 2004
- 8)Takemoto, K. et al. : J. Antimicrob. Chemother., 57 : 724, 2006
- 9)Takemoto, K. et al. : Chemotherapy, 52 : 271, 2006

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター

☎0120-03-4389

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

(新聞発表用)

1. 販 売 名 : サレドカプセル50
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カプセル中にサリドマイド50mgを含有
5. 効 能 ・ 効 果 : 再発又は難治性の多発性骨髄腫
6. 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。
7. 備 考 : サレドカプセル100(1カプセル中にサリドマイド100mgを含有)が既承認

抗多発性骨髄腫剤

日本標準商品分類番号
87429

毒薬
指定医薬品
処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

サレド[®]カプセル50
サレド[®]カプセル100
THALED[®] CAPSULE 50・100
(サリドマイド製剤)

	サレドカプセル 50	サレドカプセル 100
承認番号		22000AMX02368000
薬価収載		2008年12月
販売開始		2009年2月
国際誕生	2008年10月	2008年10月

貯 法: 室温保存、気密容器
「取扱い上の注意」の項参照

使用期限: 外箱に表示

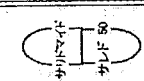
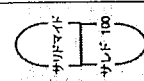
【警告】

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¹⁾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. 本剤は精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。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと。
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、観察を十分にし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 50	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50mg含有	1カプセル中、サリドマイドを100mg含有
添加物	無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、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 カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、青色2号を含有	無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、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 カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色5号を含有
外観・性状	上部青色不透明、下部白色不透明の4号硬カプセル(内容物は白色～淡黄色の粉末)	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	サリドマイド、サレド 50	サリドマイド、サレド 100
外形等	 長径: 約 14.3 mm 短径: 約 5.3 mm	 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	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、50mg に減量する。 休薬: 50mg に減量後、1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合	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。	Grade3 以上の非血液毒性

(Grade は、有害事象共通用語規準 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 [本剤により症状が出現、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 (サリドマイド胎芽病: 「警告」の項参照) 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) 本剤投与開始から投与終了 8 週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。
- (4) 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。
- (5) 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 ₁ 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。

薬剤名等	臨床症状 措置方法	機序 危険因子
ザルシタビン ビンクリスチン 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。
ドキシソルピシン 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。
ゾレドロン酸水和物	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 (サリドマイド胎芽病: 「警告」の項参照) (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) 致死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	
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	γ -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、 α_1 -グロブリン上昇、 α_2 -グロブリン上昇、 β -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、 α_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。[本剤にはヒトで催奇形性(サリドマイド胎芽病:「警告」の項参照)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。]²⁾

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³⁾

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} (μ g/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·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^{2, 4-8)}

妊娠マウスに ¹⁴C-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⁹⁾

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⁹⁾

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¹⁰⁻¹⁵⁾

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^{6,7,16)}

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]³⁾

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%)

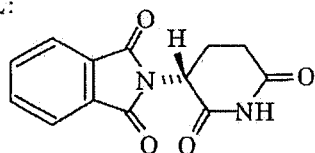
〔薬効薬理〕

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¹⁷⁾。
2. サリドマイドは、LPS 刺激したヒト単球からの TNF- α 産生を抑制し¹⁸⁾、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¹⁹⁾。
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²⁰⁾。また、T 細胞受容体刺激後の IL-2 および IFN- γ 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²¹⁾。
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²²⁾。

〔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-[(3R)-2,6-Dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione

分子式: C₁₃H₁₀N₂O₄

分子量: 258.23

融点: 274~278℃

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。

〔承認条件〕

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。

〔包装〕

サレドカプセル 50 :

(PTP) 7 カプセル×4

サレドカプセル 100 :

(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 H.J. 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 R.J. et al. Proc Natl Acad Sci USA 91:4082-4085, 1994
- 18) Sampaio E.P. et al. J Exp Med 173:699-703, 1991
- 19) Gupta D. et al. Leukemia 15:1950-1961, 2001
- 20) Davies F.E. et al. Blood 98:210-216, 2001
- 21) Haslett P.A.J. et al. J Exp Med 187:1885-1892, 1998
- 22) Hideshima T. et al. Blood 96:2943-2950, 2000

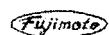
〔文献請求先〕

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。

藤本製薬株式会社 サレド DI 室

〒580-0004 大阪府松原市西野々2丁目2番10号

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



藤本製薬株式会社

大阪府松原市西野々1丁目3番40号

(●●●)

8 2007 年 10 月

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	カルムスチン脳内留置用製剤 (新有効成分)	<p>悪性神経膠腫</p> <p>※ 脳腫瘍のうち、神経膠(グリア)細胞から原発生し、WHOグレード分類(悪性度が小さい方からI~IVに4分類)がⅢ又はⅣのもの。国内患者数約3000人。 本剤はニトロソウレア系抗悪性腫瘍薬の徐放性製剤。外科手術による腫瘍切除後に、正常神経組織に浸潤した残存腫瘍細胞に対する作用を目的として切除腔に留置する。既存の術後付加療法である全身化学療法、放射線療法は術後2~4週間は回復期間のため施行できず、その期間に本剤を作用させる。 欧米等20ヶ国以上で承認。</p>	ノーベルファーマ株式会社

生物学的製剤基準（沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株））の
一部改正等について（案）

1 改正（案）

生物学的製剤基準の名称である「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）」を「沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）」に改めるとともに、基準中の「新型インフルエンザウイルス（H5N1株）」を「インフルエンザウイルス（H5N1株）」に改める。併せて本品目に係る生物由来製品指定についても同様に変更する。

2 改正の理由

平成19年10月19日、H5N1株の新型インフルエンザの予防を効能効果とするワクチン製剤が承認されるとともに、当該ワクチンの品質確保の観点から当該ワクチンに係る基準（基準名「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）」）が生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）に追加された。

本基準に適合する製剤はプレパンデミックワクチンとして製造・備蓄され、臨床研究用として供給されている。

このような状況を考慮すると、生物学的製剤基準「沈降新型インフルエンザワクチン（H5N1株）」は基準名として必ずしも適切ではないと考えられること等から、今回、基準名の改正等を行うもの。

なお、インフルエンザA（H1N1）が、本年4月28日、感染症法第6条第7号に規定する新型インフルエンザ等感染症として位置付けられたところ。

3 その他

本ワクチン製剤の製造販売は、現在、2社で承認され、それぞれの販売名は、「沈降新型インフルエンザワクチン H5N1「北研」」、「沈降新型インフルエンザウイルス H5N1「ビケン」」である。今回の生物学的製剤基準の改正と併せて、これら販売名についても、「沈降インフルエンザワクチン H5N1「北研」」、「沈降インフルエンザワクチン H5N1「ビケン」」に改める等の措置を講じる予定。

平成21年5月25日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	フェアストン NK	日本化薬(株)	トレミフェンクエン酸塩	医薬品の製剤原料として用いる	6年	平成7年3月31日
	フェアストン錠 40			閉経後乳癌		
	フェアストン錠 60					