

平成20年10月3日
薬事・食品衛生審議会
薬事分科会

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔一般配布用資料〕

- 1 医薬品ラミクタール錠小児用2mg、同錠小児用5mg、同錠25mg及び同錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 2 医薬品ジェノトロピン5.3mg、ジェノトロピンミニクイック皮下注用0.4mg、同皮下注用0.6mg、同皮下注用0.8mg、同皮下注用1.0mg、同皮下注用1.4mg及びジェノトロピン注射用12mgの輸入承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 3 医薬品ネオーラル内用液、同10mgカプセル、同25mgカプセル及び同50mgカプセルの製造販売承認事項一部変更承認の可否、再審査期間の指定について
- 4 医薬品タプロス点眼液0.0015%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 5 医薬品メノエイドコンビパッチの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 6 医薬品ベプリコール錠50mg及び同錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否、再審査期間の指定について
- 7 医薬品ウェールナラ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否、及び医薬品ジュリナ錠0.5mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 8 医薬品タイロゲン筋注用0.9mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 9 医薬品スミフェロン300、同600、同DS300及び同DS600の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 10 医薬品ホスレノールチュアブル錠250mg、同錠500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

- 11 医薬品ピレスパ錠200mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 12 医薬品ノーベルパール静注用250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 13 医薬品サレドカプセル100の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 14 医薬品献血グロベニン-トニチヤクの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 15 希少疾病用医薬品の指定について(医薬品第一部会品目)(医薬品第二部会品目)
- 16 日本薬局方の一部改正について
- 17 医薬品リアップ5及びリアップX5の製造販売承認の可否並びに毒薬及び劇薬指定の要否について

(新聞発表用)

1	販売名	ラミクタール錠小児用 2mg、同錠小児用 5mg、同錠 25mg 及び同錠 100mg
2	一般名	ラモトリギン
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・分量	1 錠中にそれぞれラモトリギン 2mg、5mg、25mg、100mg を含有する。
5	用法・用量	<p>成人 (ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ バルプロ酸ナトリウムを併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 回経口投与する。その後は、1~2 週間毎に 25~50mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100~200mg とし、2 回に分割して経口投与する。 ・ バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 : <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200~400mg とし、2 回に分割して経口投与する。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合 : バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 <p>小児 (ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg、ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ バルプロ酸ナトリウムを併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15mg/kg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は 1 日 1~5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用していない場合は 1 日 1~3mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200mg までとする。 ・ バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 : <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5~15mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400mg までとする。 (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合 : バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 <p>注 1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 (「相互作用」の項参照) 注 2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤 (「薬物動態」の項参照)</p>
6	効能・効果	<p>他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 部分発作 (二次性全般化発作を含む) 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作
7	備考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付</p> <p>本品目はトリアジン骨格を有する新規抗てんかん薬であり、Na⁺チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することにより神経膜を安定化させ、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示す。</p>

規制区分:

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤
 ラミクタール® 錠小児用 2mg
 ラミクタール® 錠小児用 5mg
 ラミクタール® 錠 25mg
 ラミクタール® 錠 100mg
 Lamictal® Tablets
 ラモトリギン錠

貯法 : 室温保存
 使用期限 : 包装に表示
 注意 : 「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1990年11月

【警告】
 本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラミクタール錠小児用 2mg	ラミクタール錠小児用 5mg	ラミクタール錠 25mg	ラミクタール錠 100mg
成分・含量	1錠中ラモトリギン 2mg	1錠中ラモトリギン 5mg	1錠中ラモトリギン 25mg	1錠中ラモトリギン 100mg
添加物	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

2. 性状

白色の素錠であり、特異なおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状 (mm)			質量 (mg)
		表	裏	側面	
ラミクタール錠小児用 2mg	LTG 2				約 40
ラミクタール錠小児用 5mg	GS CL2				約 101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				約 63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				約 253

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
 部分発作 (二次性全般化発作を含む)
 強直間代発作
 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

【用法・用量】

成人 (ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :

- ・ **バルプロ酸ナトリウムを併用する場合 :**
 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回 25mg を隔日に経口投与し、次の2週間は1日 25mg を1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に25~50mg ずつ漸増する。維持用量は1日 100~200mg とし、2回に分割して経口投与する。
- ・ **バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 :**
 (1) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合 :**
 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 50mg を1回経口投与し、次の2週間は1日 100mg を2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は1日 200~400mg とし、2回に分割して経口投与する。
 (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合 :
 バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

小児 (ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg、ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :

- ・ **バルプロ酸ナトリウムを併用する場合 :**
 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.15mg/kg を1回経口投与し、次の2週間は1日 0.3mg/kg を1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて**本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は**1日 1~5mg/kg とし、**本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用していない場合は**1日 1~3mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 200mg までとする。
- ・ **バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 :**
 (1) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合 :**
 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.6mg/kg を2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日 1.2mg/kg を2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 5~15mg/kg とし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大 400mg までとする。
 (2) (1) 以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合 :
 バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

注1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 (「相互作用」の項参照)

注2) ゼニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤 (「薬物動態」の項参照)

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
- (2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する抗てんかん薬の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせる投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
- (3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(2)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する抗てんかん薬も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (4) 小児へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。
- (5) 経口避妊薬等、抗てんかん薬以外でも本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (6) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「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〔本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。〕（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照
- (2) 腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (3) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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（「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。
- (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいため、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 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、てんかん発作の増悪又は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、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、

少なくとも2週間以上かけて徐々に減量する等慎重に行うこと。
 (4) 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注意すること。

3. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）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
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスベリドン	本剤とリスベリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	機序不明
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）。 2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2) 機序不明

4. 副作用

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中、185 例（55.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例（18.5%）、めまい 51 例（15.2%）、肝機能障害 26 例（7.8%）、発疹 21 例（6.3%）、複視 18 例（5.4%）等であった。
 また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中、65 例（43.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例（12.8%）、めまい 12 例（8.1%）、傾眠 11 例（7.4%）等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中、107 例（50.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例（22.2%）、肝機能障害 21 例（9.9%）、めまい 12 例（5.7%）、

発疹 11 例 (5.2%) 等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中、36 例 (39.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例 (15.2%)、傾眠 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.5%) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明^注)** があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身けん怠感等の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 (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。
- 2) **過敏症症候群** (発疹、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う) (頻度不明^注) があらわれることがあるので、過敏症症候群の徴候又は症状が発現し、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状 (発熱又はリンパ節症等) の発現にも注意が必要である。
- 3) **再生不良性貧血** (頻度不明^注)、**汎血球減少** (頻度不明^注)、**無顆粒球症** (頻度不明^注) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **肝炎、肝機能障害及び黄疸** (頻度不明^注) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **無菌性髄膜炎** (項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う) (頻度不明^注) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^注
皮膚	発疹			
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	めまい、傾眠	頭痛、不眠、失調、易刺激性、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	振戦、眼振、攻撃性、運動障害、幻覚	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ
消化器		胃腸障害 (嘔気・嘔吐、下痢等)、食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、貧血、好中球減少、血小板減少		リンパ節症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			関節痛	背部痛
その他				ループス様反応

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能が低下しているため、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) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、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のみ投与すること。
 - 1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。
 - 2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率 (哺育中の巣から出生児を離し、5 分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す) の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。
 - 3) 動物 (ラット) において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。
- (2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため (妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない (国内臨床試験において使用経験はない)。

8. 過量投与

徴候、症状: 過量投与 (用量上限の 10~20 倍量) により眼振、失調、意識障害、昏睡等の症状が発現が報告されている。

処置: 必要に応じ患者を入院させ、支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) **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に刺入し、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。]
- (2) 本剤は多湿を避けて保存するよう指導すること。[本剤は吸湿により淡褐色のはん点が生じることがある。はん点が認められた場合には使用しないよう指導すること。]
- (3) **服用時:** 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼または少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

10. その他の注意

- (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺行動及び自殺念慮が認められた患者は、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.1 人 (95%信頼区間: 0.7, 4.2) 多いと推定され、発現のリスクがプラセボ群と比較して高かった。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.5 人多いと推定されている。
- (2) 海外で実施された本剤におけるてんかんや双極性障害を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、本剤投与群での自殺行動及び自殺念慮の発現頻度は、プラセボ群より高かったが、統計学的には有意な差は認められなかった (本剤投与群 3695 例中 43 例 (1.16%)、プラセボ投与群 2824 例中 25 例 (0.89%))。なお、てんかん患者のサブグループでは、両群ともに自殺行動及び

自殺念慮の発現例は少数であり、群間で統計学的に有意な差はなかった（本剤投与群 1073 例中 6 例（0.56%）、プラセボ投与群 805 例中 2 例（0.25%））。

- (3) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与 1 年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人 6 例にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した時、投与後 1.7~2.5 時間で C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ は約 31~38 時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人 6 例にラモトリギン 50mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与 6 日目に定常状態に達した。

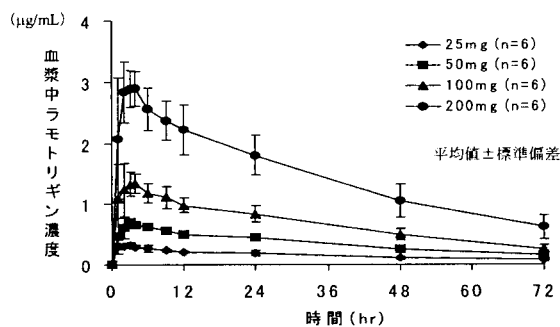


図 1：健康成人にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

表 1：健康成人にラモトリギン 25~200mg を単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2±4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0±4.7	33.7±5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5±3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4±5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

(2) てんかん患者^{1)~7)}

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤 200mg を投与した時の血漿中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は 9.6µg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は 2.2µg/mL であった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血漿中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量（「用法・用量」の項参照）は異なるが、同様の血漿中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血漿中濃度に顕著な差は認められなかった。

表 2：成人患者における血中濃度

バルプロ酸ナトリウム	併用薬剤		ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^b (µg/mL)
	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^a	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100~200	5 (10)	3.25 (1.44~9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200~400	60 (99)	2.81 (0.32~7.28) ^c

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値（最小値~最大値）

c：検出下限未満であった 1 サンプルを除く

表 3：小児患者における血中濃度

バルプロ酸ナトリウム	併用薬剤		ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数 (サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^b (µg/mL)
	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^a	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1~3	18 (45)	3.85 (1.07~11.38)
併用	併用	併用又は非併用	1~5	48 (101)	2.32 (0.29~5.91)
非併用	併用	併用又は非併用	5~15	30 (54)	3.30 (0.70~9.82)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値（最小値~最大値）

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 13 時間であった（外国人のデータ）。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの $t_{1/2}$ は約 70 時間であった。

(3) 生物学的利用率（外国人のデータ）

健康成人 8 例にラモトリギン 75mg を単回経口投与した時の生物学的利用率は 97.6% であった。

(4) 食事の影響（外国人のデータ）

健康成人 12 例にラモトリギン 150mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンの T_{max} は遅延したが、AUC に有意な差を認めなかった。

2. 血漿蛋白結合率

53.1~56.2% (*in vitro*、ヒト血漿、濃度 1~10µg/mL)

3. 代謝・排泄（外国人のデータ）

ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝される。健康成人 6 例に ¹⁴C-ラモトリギン 240mg (15µCi) を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに糞中に約 2%、尿中に約 94% が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体 (約 71%) として排泄され、以下未変化体 (10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体 (5~10%) 及びラモトリギン-N2-メチル体 (0.14%) の順であった。

4. 代謝酵素^{8),9)}

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主に UGT1A4）で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム（臨床血漿中濃度）存在下で ¹⁴C-ラモトリギンを添加した際、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が 17~29% 低下した。

5. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）¹⁰⁾

腎機能障害患者 12 例（クレアチニンクリアランス：平均 13mL/min）及び透析患者 6 例（血清クレアチニン：平均 854µmol/L）にラモトリギン 100mg を単回経口投与した時、ラモトリギンの $t_{1/2}$ は健康成人のそれぞれ約 1.6 倍及び約 2.2 倍に遅延し、AUC は腎機能障害患者で約 1.8 倍に増加した。また血

液透析を4時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約20%が透析により除去された。

6. 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人のデータ)¹¹⁾

健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者においてC_{max}の低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較してC_{max}及びt_{max}以外のパラメータに差がみられ、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}は腹水なしで約2倍、腹水ありで約4倍増加し、CL/Fは腹水なしで2/3、腹水ありで1/3に減少した。

表4: 肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

Child-Pugh分類	健康被験者 (対象群) (n=12)	中等度 肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者	
			腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)
		A	B	C
C _{max} (µg/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
t _{max} (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
t _{1/2} (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値 (範囲)

7. 高齢者における薬物動態 (外国人のデータ)¹²⁾

高齢者12例(65歳以上、クレアチニンクリアランス:平均61mL/min)にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのC_{max}、AUC_{0-∞}、t_{1/2}及びCL/Fの平均値(標準偏差)は各々2.35(0.40)µg/mL、93.8(21.0)µg·hr/mL、31.2(5.4)時間及び0.396(0.063)mL/min/kgであった。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のC_{max}、AUC_{0-∞}、t_{1/2}及びCL/Fの平均値(標準偏差)、各々2.45(0.18)µg/mL、117.30(24.61)µg·hr/mL、31.2(6.4)時間、0.313(0.087)mL/min/kgと顕著な差はなかった。

8. 相互作用 (外国人のデータ)

(1) バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム500mg(1日2回)と本剤50mg、100mg及び150mg(1日1回)を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンのt_{1/2}は2倍以上であり、CL/Fは1/2以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度を維持していた。

表5: 健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	n	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{ss} (µg·hr/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45 ±0.61	2.53 ±0.46	1.83 ±0.98	75.3 ±14.1	66.7 ±10.9	0.17 ±0.03	0.94 ±0.10
100mg		6.78 ±1.13	5.02 ±0.97	1.96 ±1.00	69.6 ±14.3	132.5 ±22.6	0.17 ±0.04	0.88 ±0.09
150mg		9.44 ±1.71	6.48 ±1.52	2.02 ±0.96	69.6 ±14.8	178.2 ±37.1	0.20 ±0.05	1.03 ±0.18

平均値±標準偏差

(2) リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン600mg(1日1回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモ

トリギンのみかけのクリアランス値及びt_{1/2}はそれぞれ5.13L/hr及び14.1時間であった。本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のみかけのクリアランス値及びt_{1/2}はそれぞれ2.6L/hr及び23.8時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、t_{1/2}は有意に短縮した¹³⁾。

(3) ロピナビル・リトナビル合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約50%低下した¹⁴⁾。

(4) リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤(400mg/日)の反復投与はリスペリドン単回投与時(2mg)の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた。

(5) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール30µg及びレボノルゲストレル150µg含有)

健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は本剤の単独投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間(7日間)では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、C_{max}に違いはみられなかった。

(6) オランザピン

健康成人男性に本剤200mg(1日1回)とオランザピン15mg(1日1回)を反復投与した時の定常状態(56日目)におけるラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はラモトリギン単独投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンのAUC₀₋₂₄及びC_{max}の幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。

(7) ゾニサミド

てんかん患者において、本剤(150~500mg/日)とゾニサミド(200~400mg/日)を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

(8) ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった¹⁶⁾。

(9) トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート(最高:400mg/日)との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、C_{min}、C_{max}に影響を与えなかった¹⁷⁾。

(10) シメチジン

健康成人男性にシメチジン400mg(1日2回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった¹³⁾。

(11) リチウム

健康成人男性に本剤100mg(1日1回)と無水グルコン酸リチウム2g(1日2回)を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった。

【臨床成績】

<国内において実施された臨床試験の成績>

1. 成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第三相試験(二重盲検比較試験)

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルブ

ロ酸ナトリウム非併用患者には 300mg となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度¹⁸⁾及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23 (35%)
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18 (27%)
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3 (43%)
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2 (18%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4 (36%)
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1 (6%)

2. 小児における部分発作及び全般発作に対する Add-on 投与による第三相試験 (単盲検比較試験)

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 1~5mg/kg/日 (バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸結合を有する薬剤を非併用の患者には約 1~3mg/kg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 5~15mg/kg/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度¹⁹⁾及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12 (14%)	26 (30%)	18 (21%)	18 (21%)	9 (10%)	3 (3%)	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3 (4%)	17(21%)	17 (21%)	22 (27%)	20 (24%)	3 (4%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12 (36%)
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14 (36%)
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12 (71%)
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1 (8%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14 (42%)
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5 (15%)

3. 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

(1) 用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率 (バルプロ酸ナトリウム併用患者)

承認用量 (初回用量及びその後の漸増用量) より高い用量で投与した国内臨床試験 (バルプロ酸ナトリウム併用患者) での発

疹等の皮膚障害の発現率は 10.4% (18/173 例) であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第三相臨床試験では 2.9% (3/102 例) であった。

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数 (発現率)
承認用量で投与した第三相臨床試験	102	3 (2.9%)
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18 (10.4%)

(2) 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) の発現率

国内で実施された成人及び小児てんかん患者を対象とした第二相及び第三相臨床試験において、547 例中 3 例 (0.5%) に皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量 (初回用量及びその後の漸増用量) より高い用量を投与した症例であった (成人: 335 例中 1 例 (0.3%)、小児: 212 例中 2 例 (0.9%))。

<海外において実施された臨床試験の成績>

1. 成人における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検クロスオーバー比較試験^{20), 21)}

維持用量を 400mg/日 (バルプロ酸ナトリウム非併用) となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、維持用量を 300mg/日 (バルプロ酸ナトリウム非併用) 又は 150mg/日 (バルプロ酸ナトリウム併用) となるよう設定して実施した結果、本剤群の発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値 ^(注1)
400mg	88	25%***
150mg ^(注2) 又は 300mg	41	26%***

注1): プラセボとの差、注2): バルプロ酸ナトリウム併用の場合
***: p<0.001

2. 小児における部分発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験²²⁾

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日 (最大 250mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日 (最大 750mg/日) となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

** : p<0.01

3. Lennox-Gastaut 症候群 (3~25 歳) における全般発作に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験²³⁾

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約 5mg/kg/日 (最大 200mg/日)、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約 15mg/kg/日 (最大 400mg/日) となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

* : p<0.05

4. 強直間代発作 (2~55 歳) に対する Add-on 投与による二重盲検並行群間比較試験²⁴⁾

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2~12 歳には約 3mg/kg/日 (最大 200mg/日)、12 歳超には 200mg/日、バルブ

ロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12歳には12mg/kg/日（最大400mg/日）、12歳超には400mg/日となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

** : p=0.006

5. 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象とした Add-on 投与による二重盲検比較試験 8 試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量 ²⁴⁾ で投与した海外臨床試験 ²⁴⁾	成人	0/16 (0%)	0/30 (0%)	0/46 (0%)
	小児	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/12 (0%)
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験 ^{20)～23), 25)～27)}	成人	0/27 (0%)	4/605 (0.7%)	4/632 (0.6%)
	小児	3/95 (3.2%)	2/82 (2.4%)	5/177 (2.8%)
合計	成人	0/43 (0%)	4/635 (0.6%)	4/678 (0.6%)
	小児	3/103 (2.9%)	2/86 (2.3%)	5/189 (2.6%)

注) 国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

【薬効薬理】

1. 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

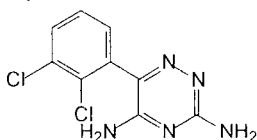
- マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する²⁸⁾。
- 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate (DMCM))によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する^{28)～30)}。
- ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する³¹⁾。
- 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する^{32), 33)}。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する³³⁾。
- 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス）のてんかん様発作を抑制する^{34)～36)}。
- ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示す ED₅₀ 値／抗痙攣作用の ED₅₀ 値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す³⁵⁾。

2. 作用機序

Na⁺チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている^{37), 38)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ラモトリギン(Lamotrigine)
 化学名 : 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
 分子式 : C₉H₇Cl₂N₅
 分子量 : 256.09
 構造式 :



性状 : 白色～微黄白色の粉末である。
 分配係数(logP) : 0.4(pH1.2、1-オクタノール/水系)
 8.0(pH6.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

本剤は乾燥剤入りの包装としているため、開封後は多湿を避けて保存することが望ましい。[本剤は吸湿により淡褐色のはん点を生じることがある。はん点が認められた場合は使用しないこと。]

【包装】

ラミクタール錠小児用 2mg : 140錠 (14錠×10) PTP
 ラミクタール錠小児用 5mg : 140錠 (14錠×10) PTP
 ラミクタール錠 25mg : 140錠 (14錠×10) PTP
 ラミクタール錠 100mg : 140錠 (14錠×10) PTP

【主要文献】

- Wolf P., et al.: J Epilepsy, **5**, 73-79(1992)
- Yuen A. W. C., et al.: Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513(1992)
- Binnie C. D., et al.: Epilepsia, **27**, 248-254(1986)
- Jawad S., et al.: Epilepsy Res, **1**, 194-201(1987)
- Anderson G.D., et al.: Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156(1996)
- Morris R. G., et al.: Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551(1998)
- Yuen W. C., et al.: Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P(1988)
- Magdalou J., et al.: J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173(1992)
- Green M.D., et al.: Drug Metab Dispos, **23**, 299(1995)
- Fillastre J. P., et al.: Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32(1993)
- Marcellin P., et al.: Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414(2001)
- Posner J., et al.: J Pharm Med, **1**, 121-128(1991)
- Ebert U., et al.: Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304(2000)
- van der Lee M.J., et al.: Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168(2006)
- Levy R.H., et al.: Ther Drug Monit, **27**, 193-198(2005)
- Weintraub D., et al.: Arch Neurol, **62**, 1432-1436(2005)
- Doose D.R., et al.: Epilepsia, **44**, 917-922(2003)
- 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134(2008)
- 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440(2008)
- Messenheimer J.A., et al.: Epilepsia, **35**, 113-121(1994)
- Schapel G. J., et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453(1993)
- Duchowny M., et al.: Neurology, **53**, 1724-1731(1999)
- Motte J., et al.: N Engl J Med, **337**, 1807-12(1997)
- Messenheimer J. A., et al.: Neurology, **65**, 1737-1743(2005)
- Matsuo F., et al.: Neurology, **43**, 2284-2291(1993)
- Schachter S.C., et al.: J Epilepsy, **8**, 201-209(1995)
- Sander J.W.A.S., et al.: Epilepsy Res, **6**, 221-226(1990)
- Miller A. A., et al.: Epilepsia, **27**, 483-489(1986)
- Cramer C. L., et al.: Life Sci, **54**, PL271-275(1994)
- Dalby N. O., et al.: Epilepsy Res, **28**, 63-72(1997)
- Wheatley P. L., et al.: Epilepsia, **30**, 34-40(1989)
- Otsuki K., et al.: Epilepsy Res, **31**, 101-112(1998)
- Stratton S. C., et al.: Epilepsy Res, **53**, 95-106(2003)
- De Sarro G., et al.: Neuropharmacology, **35**, 153-158(1996)
- Smith S. E., et al.: Epilepsy Res, **15**, 101-111(1993)
- Hosford D. A., et al.: Epilepsia, **38**, 408-414(1997)
- Xie X., et al.: Pflügers Arch, **430**, 437-446(1995)
- Leach M. J., et al.: Epilepsia, **27**, 490-497(1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
 〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
 カスタマー・ケア・センター
 Tel : 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日を除く)
 Fax : 0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>
 ®登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ジェノトロピン 5.3mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.8mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg ジェノトロピン注射用 12mg
2	一 般 名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ジェノトロピン 5.3mg(1カートリッジ中ソマトロピン(遺伝子組換え)5.33mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg(1カートリッジ中ソマトロピン(遺伝子組換え)0.40mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg(1カートリッジ中ソマトロピン(遺伝子組換え)0.60mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.8mg(1カートリッジ中ソマトロピン(遺伝子組換え)0.80mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg(1カートリッジ中ソマトロピン(遺伝子組換え)1.00mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg(1カートリッジ中ソマトロピン(遺伝子組換え)1.40mg 含有) ジェノトロピン注射用 12mg(1カートリッジ中ソマトロピン(遺伝子組換え)12.0mg 含有)

5	用法・用量	<p>【ジェノトロピン 5.3mg 及びジェノトロピン注射用 12mg】</p> <p>骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mg を2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。</p> <p>骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ターナー症候群 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mg を2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。</p> <p>慢性腎不全 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mg を6~7回に分けて皮下に注射するが、投与開始6カ月後以降増量基準に適合した場合は0.35mg まで増量することができる。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。</p> <p>ブラダーウィリー症候群 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.245mg を6~7回に分けて皮下に注射する。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。</p> <p>成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る) 通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mg を6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり0.084mg を上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mg を超えないこと。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。</p> <p>骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症 <u>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mg を6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり0.47mg まで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。</u> <u>なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。</u></p> <p>【ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、同 0.6mg、同 0.8mg、同 1.0mg、同 1.4mg】</p> <p>骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mg を6~7回に分けて皮下に注射する。</p> <p>骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ターナー症候群 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mg を6~7回に分けて皮下に注射する。</p> <p>慢性腎不全 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mg を6~7回に分けて皮下に注射するが、投与開始6カ月後以降増量基準に適合した場合は0.35mg まで増量することができる。</p> <p>ブラダーウィリー症候群 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.245mg を6~7回に分けて皮下に注射する。</p> <p>成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る) 通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mg を6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり0.084mg を上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mg を超えないこと。</p> <p>骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症 <u>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mg を6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり0.47mg まで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
---	-------	--

6	効能・効果	<p>骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ターナー症候群 慢性腎不全 プラダーウィリー症候群 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） <u>骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症</u> （下線部は今回追加）</p>
7	備考	<p>本剤は遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤であり、今回骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症に関する効能効果について申請したものである。 別紙：添付文書（案）</p>

ジェノトロピン[®]5.3 mg
SGA

添付文書(案)

ファイザー株式会社

添付文書(案)

年 月改訂(下線部: 効能追加による改訂)

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品、処方せん医薬品[®]ジェノトロピン[®]5.3 mgGenotropin[®] 5.3 mg

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

貯法: 凍結を避け2~8℃に遮光保存すること

使用期限: 24ヵ月(最終年月をラベル・外箱等に記載)

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

日本標準商品分類番号

872412

承認番号	21200ANY00088
薬価収載	2000年7月
販売開始	2000年7月
効能追加	2006年7月
再審査結果	2004年3月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 糖尿病の患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 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]
4. プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

ジェノトロピン 5.3mg は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、下記の成分を含有する。

1 製剤中:

成分	販売名	
	ジェノトロピン 5.3mg	
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え) 5.33 mg
	添加物	D-マンニトール 1.6 mg グリシン 2.0 mg リン酸水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部 (溶解液)	(容器)	(1 mL)
	添加物	m-クレゾール 3.0 mg D-マンニトール 39 mg

2. 性状

本剤は白色の塊状をした粉末(カートリッジ前部)及び無色澄明の液(カートリッジ後部)からなり、液はフェノールのようにおいがあ

る。カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.4~7.2
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175 mgを2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35 mgを2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。

慢性腎不全

通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175 mgを6~7回に分けて皮下に注射するが、投与開始6ヵ月後以降増量基準に適合した場合は0.35 mgまで増量することができる。

プラダーウィリー症候群

通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.245 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1 mgを超えないこと。

骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症

通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47 mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。[「適用上の注意」(1)の項参照]

【効能・効果に関連する使用上の注意】

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	本剤の下垂体性小人症(成長ホルモン分泌不全性低身長症)の適用は、厚生省特定疾患脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長ターナー症候群	(1) 適用基準 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。 (2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1) 成長速度 \geq 4 cm/年 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。

	<p>3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目\geq2 cm/年 3年目以降\geq1 cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>
慢性腎不全	慢性腎不全は糸球体過率等を検査し確定診断すること。
ブラダーウィリー症候群	<p>(1) 適応基準 染色体検査によりブラダーウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。</p> <p>(2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1) 成長速度\geq4 cm/年 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目\geq2 cm/年 3年目以降\geq1 cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	<p>本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者(小児期発症型)、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症と診断された患者」として重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準</p> <p>(1)小児期発症型:2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値がすべて3 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15 ng/mL以下)であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、又は周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15 ng/mL以下)であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。</p> <p>(2)成人期発症型:成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類)の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が3 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15 ng/mL以下)であること。 ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が1.8 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験</p>

	<p>では9 ng/mL以下)であること。</p> <p>[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]</p> <table border="1" data-bbox="1061 268 1513 414"> <thead> <tr> <th rowspan="2">成長ホルモン分泌刺激物質</th> <th colspan="2">ヒト成長ホルモン標準品</th> </tr> <tr> <th>遺伝子組換え</th> <th>下垂体抽出</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA</td> <td>1.8ng/mL以下</td> <td>3ng/mL以下</td> </tr> <tr> <td>GHRP-2</td> <td>9ng/mL以下</td> <td>15ng/mL以下</td> </tr> </tbody> </table>	成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品		遺伝子組換え	下垂体抽出	インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8ng/mL以下	3ng/mL以下	GHRP-2	9ng/mL以下	15ng/mL以下
成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品											
	遺伝子組換え	下垂体抽出										
インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8ng/mL以下	3ng/mL以下										
GHRP-2	9ng/mL以下	15ng/mL以下										
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症	<p>(1) 適用基準 以下のいずれの基準も満たすこと。</p> <p>1) 出生時 出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満であること。 なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。</p> <p>2) 治療の開始条件 ① 3歳以上の患者であること。 ② 現在の身長が標準身長の-2.5SD未満。 ③ 治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0.5D未満。</p> <p>3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。</p> <p>(2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1) 成長速度\geq4 cm/年 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目\geq2 cm/年 3年目以降\geq1 cm/年 ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて2 cm未満になった場合は中止する。 上記治療継続基準1)~3)のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>											

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- 慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始6ヵ月間で年間成長率に換算して4 cm/年未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が1cm/年未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6ヵ月目及び1年目は年間成長率が4cm/年以上又は治療前1年間の成長率との差が1cm/年以上、2年目は年間成長率が2cm/年以上、3年目以降は年間成長率が1cm/年以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。
 - 慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の-2SD以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の-2SDまで到達する見込みがない場合
 - 1年以内に腎移植を予定しており、それまでに0.175 mg/kg/週の

投与を継続しても標準身長の一SDまで到達する見込みがない場合

2. 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。
 - (1) 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
 - (2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【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) 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による下垂体性小人症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- (2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- (3) 慢性腎不全の患者[腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつブラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。従って、ブラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。また、ブラダーウィリー症候群における低身長患者に投与する場合、以下の点に注意すること。
 - 1) 投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
 - 2) 睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。
 - 4) 呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。
- (2) ブラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。
- (3) ブラダーウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。
 - 1) 投与に際しては、血糖値、HbA1c 等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。
 - 2) 脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及び X 線検査等を定期的実施し観察を十分に行うこと。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (5) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清 IGF-I 値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。

検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

- (6) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA1c の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1c あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (7) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (8) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。
- (9) SGA 性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中に IGF-1 を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を 6 ヶ月から 1 年に 1 回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (10) SGA 性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンがインスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起すことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T ₄ から T ₃ への転換が促進され、血清 T ₄ の低下及び血清 T ₃ の増加が生じる。

4. 副作用

○下垂体性小人症

調査症例数 5,881 例中、副作用発現症例は 236 例（4.01%）であった。その主なものは、耐糖能低下 41 件（0.70%）、ALT (GPT) 上昇 22 件（0.37%）、AST (GOT) 上昇 21 件（0.36%）、CK (CPK) 上昇 21 件（0.36%）、顕微鏡的血尿 16 件（0.27%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験（198例）において18例（9.09%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現4件（2.02%）、顕微鏡的血尿4件（2.02%）、トリグリセライド上昇3件（1.52%）、遊離脂肪酸上昇3件（1.52%）、尿蛋白陽性3件（1.52%）等であった。ジェントロピン製剤の市販後における使用成績調査（242例）において臨床検査値異常を含む副作用は10例（4.13%）に認められ、顕微鏡的血尿3件（1.24%）、AST (GOT) 上昇2件（0.83%）、ALT (GPT) 上昇2件（0.83%）、トリグリセライド上昇2件（0.83%）等であった。（再審査終了時）

○慢性腎不全における低身長

承認時までの臨床試験（118例）において21例（17.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、血清クレアチニン上昇2例（1.7%）、BUN 上昇2例（1.7%）等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行（くる病性変化の促進）1例（0.8%）、耐糖能異常3例（2.5%）等であった。

○ブラダーウィリー症候群における低身長

承認時までの海外で行われた臨床試験 45 例中、副作用発現症例は 10 例（22.2%）であった。各発現件数は、頭痛、浮腫、攻撃性各 2 件（4.4%）、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各 1 件（2.2%）

等であった。

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

承認時までの臨床試験（73例）において46例（63.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、浮腫12例（16.4%）、筋脱力9例（12.3%）、感情不安定9例（12.3%）、ALPの上昇9例（12.3%）、無気力・集中力低下8例（11.0%）、関節痛7例（9.6%）、尿潜血・顕微鏡的血尿7例（9.6%）等であった。

○SGA性低身長症

国内で行われた承認時までの臨床試験67例中、副作用発現症例は23例（34.3%）であった。その主なものは、関節痛・下肢痛等の成長痛5例（7.5%）、頭痛4例（6.0%）、投与部位の出血4例（6.0%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣（頻度不明）^{注1}：痙攣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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 甲状腺機能亢進症（頻度不明）^{注2}：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) ネフローゼ症候群（頻度不明）^{注3}：ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 糖尿病（頻度不明）^{注3}：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症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するなど、適切な処置を行うこと。

注) ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

(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。

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全、ブラダーウィーリ症候群）、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		湿疹、発疹、蕁麻疹、全身痒痒	紅斑
内分泌	甲状腺機能低下症 ^{注2} 、耐糖能低下 ^{注3}		
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 ^{注4}	大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭二り症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK(CPK)上昇、LDH上昇、トリグリセライド上昇	遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、総蛋白減少	
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニン、BUNの上昇 ^{注5} 、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇		
消化器		嘔気、腹痛、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、発赤、皮下脂肪の消失、硬結、疼痛	熱感
全身症状		浮腫、胸部不快感、発熱	
その他		脱毛、喘息・気管支炎、いぼ、アデノイド肥大、扁桃肥大、鼻膿瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐 ^{注6}

注1：発現した場合は投与を中止すること。

注2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適当な治療を行うことが望ましい。

注3：定期的に尿糖、HbA_{1c}等の検査を実施することが望ましい。

注4：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。

注5：異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

注6：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。〔「その他の注意」(3)の項参照〕

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		湿疹、発疹	
内分泌	甲状腺機能低下症 ^{注2} 、耐糖能低下 ^{注3}	耐糖能低下 ^{注3} 、月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこわばり	腱炎、腱鞘炎、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸痛	
代謝異常	ALPの上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDLコレステロール上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿、顔面浮腫	
肝・胆道系	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器		嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位	注射部位の出血	注射部位の熱感	
全身症状	浮腫	背部痛、熱感、疲労、倦怠感	
その他		聴聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、目の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

*海外のみで報告

注1：発現した場合は投与を中止すること。

注2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

注3：定期的に尿糖、HbA_{1c}等の検査を実施することが望ましい。

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦

本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔母乳中への移行については不明である。〕

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

本剤を使用する場合は、専用の注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解すること。

1) 専用の注入器を用いる場合

①本剤を注入器筒部に挿入し、ネジを回して筒部を合体させることにより、ソマトロピン（遺伝子組換え）の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。（激しく振盪しないこと。）

②溶解後、注入器の使用法に従って注射すること。

2) 専用の溶解器を用いる場合

①本剤を溶解器にセットし、内筒をねじ込むことにより、ソマトロピン（遺伝子組換え）の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。（激しく振盪しないこと。）

②溶解後、通気針を刺して本剤（カートリッジ前部）中の空気を抜いた後、注射器に取って注射すること。

(2) 保存時

溶解後は専用の注入器又は溶解器に取りつけたまま、凍結を避け2～8℃以下に遮光保存し、4週間以内に使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)

(3) 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、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。
- 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、部位を変えて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(4) 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、臀部等広範囲に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- (5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (6) 外国において、溶解液(マークレゾール含有)に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。
- (7) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度^{1,2)}

1. 健康成人男子(9例)に皮下注射(16国際単位(5.6mgに相当)1回投与)した場合の最高血中濃度は、123.7±70.6ng/mL(4.1時間後)であった。
なお、皮下注射と筋肉内注射(各々8国際単位(2.8mgに相当)1回投与)時の血中動態を1.33mg製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティは同等であることが確認されている。
2. 慢性腎不全の小児に皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与24時間後には投与前と同程度の濃度を示した。
また、外国人のデータでは、6ヵ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{3~12)}

(1) 下垂体性小人症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長伸び(平均, cm/年)	
				無治療時	治療開始後
下垂体性小人症 [筋肉内注射]	1)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9例	3.3	5.8

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	3.0	11.0
下垂体性小人症 [連日皮下注射]	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		本剤(筋肉内注射)による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	3)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	2)	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

- 1): 0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を2~3回に分割して筋肉内注射
- 2): 0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射
- 3): 1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射

外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の下垂体性小人症に対する臨床試験で、国内の成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週2~4回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

(2) プラダーウィリー症候群

海外(スウェーデン/デンマーク)で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

成長速度 (cm/年)	治療群 (n)	投与開始時	投与1年後
		治療群 (n=15)	5.06
	無治療群 (n=12)	6.35	4.96

n: 症例数、値は平均値を記載
治療群: 0.1国際単位(0.033mgに相当)/kg/日を皮下注射

(3) 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

① 二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH値が3ng/mL未満の患者(成人期発症35例、小児期発症38例)を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率(%) (p値*)	群間差(%) (p値**)
除脂肪体重 (kg)	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97, 6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43, 5.95] (p=0.0003)
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [-0.45, 2.51] (p=0.1338)	

* 群内比較: Wilcoxon 符号付き順位検定 平均±SD [両側95%信頼区間]
** 群間比較: Wilcoxon 順位検定

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化量 (p値*)	群間差 (p値**)
血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)	本剤	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30 [124.08, 199.63] (p<0.0001)	157.62 [119.27, 195.97] (p<0.0001)
	プラセボ	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16 [-3.27, 11.73] (p=0.2672)	

* 群内比較: Wilcoxon 符号付き順位検定 平均±SD [両側95%信頼区間]
** 群間比較: Wilcoxon 順位検定

投与方法: 投与開始時~4週後(0.021mg/kg/週)、投与4週後~8週後(0.042mg/kg/週)、投与8週後~24週後(0.084mg/kg/週)を連日皮下投与
症例数: 本剤37例(成人期発症18例、小児期発症19例)、プラセボ36例(成人期発症17例、小児期発症19例)
除脂肪体重測定: DXA法

② 長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化率(%)
除脂肪体重 (kg)	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23 [-0.20, 2.71]
	プラセボ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94 [2.65, 6.67]

平均±SD [両側95%信頼区間]

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化量
血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)	本剤/本剤	249.30±140.71	190.18±73.16	-59.13±143.05 [-108.27, -9.99]
	プラセボ/本剤	87.56±54.66	203.74±91.01	116.18±96.94 [83.38, 148.98]

平均±SD [両側95%信頼区間]
投与方法: 投与開始時~8週後(0.021mg/kg/週)、8週以降は血清 IGF-I 濃度及び副作用

を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症例数：本剤/本剤：35例(成人期発症17例、小児期発症18例)、プラセボ/本剤：36例(成人期発症17例、小児期発症19例)
除脂肪体重測定：DXA法

(4) SGA 性低身長症

1) 投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12ヵ月後	変化量	群間の比較**	
						12ヵ月後	変化量
成長速度 SDS*	0.033 mg/kg/日	34	-1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	-1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

平均±SD

*SDS：標準偏差スコア

**Wilcoxon 順位和検定

2) 投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48ヵ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

評価項目	投与群*	試験開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	48ヵ月後
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)
身長 SDS**	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-3.14±0.76 (n=29)	-2.53±0.92 (n=29)	-2.02±0.97 (n=28)	-1.80±0.99 (n=26)	-1.48±1.05 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-3.09±0.83 (n=32)	-2.17±0.96 (n=32)	-1.70±1.03 (n=32)	-1.53±1.10 (n=28)	-1.49±1.15 (n=23)

n：症例数、平均±SD

*最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射(0.033 mg/kg/日で投与された1例含む)。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。

**SDS：標準偏差スコア

なお、投与48ヵ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長(-2SDから2SD)の下限-2SDを超えた症例は61例中47例(増量群：21例、維持群：26例)であった。

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体^{3,4)}

下垂体性小人症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例(本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む)では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。また、5/6腎部分摘出ラ

ットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている。

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラット及び健康成人において、血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。また、5/6腎部分摘出ラットにおいて、血中IGF-I濃度を有意に増加させ、IGF-I活性も高値を示すことが認められている。

3. 体組成改善作用¹³⁾

下垂体摘出成熟ラットにおいて、本剤単独で除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及びLDL脂質濃度低下、並びに血中IGF-I濃度上昇等の作用が認められている。また、コハク酸ヒドロコルチゾン及びL-チロキシンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが確認されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソマトロピン(遺伝子組換え)

Somatropin (genetical recombination)

化学名：ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

分子式：C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量：約22,125

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包装】

ジェノトロピン 5.3mg：1カートリッジ

【主要文献】

- 1) Takano, K. et al. Endocrinol. Jpn., 35:477,1988.
- 2) Tönshoff, B. et al. Pediatr. Nephrol., 5:454,1991.
- 3) 高野加寿恵ほか：薬理と治療, 15：3709,1987.
- 4) 高野加寿恵ほか：薬理と治療, 16：63,1988.
- 5) Takano, K. et al. Endocrinol. Jpn., 36:569,1989.
- 6) 伊藤克己ほか：日本腎臓学会誌, 37：186,1995.
- 7) 高野加寿恵ほか：Progress in Medicine.19(7):1763,1999
- 8) 社内資料.
- 9) Chihara, K. et al. Growth Horm IGF Res 16(2):132,2006
- 10) 社内資料.
- 11) 社内資料 国内臨床試験 (002 試験).
- 12) 社内資料 国内臨床試験 (007 試験).
- 13) 田原 誠ほか：応用薬理 70(3-4):53, 2006.

【文献請求先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 0.4mg
ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 0.6mg
ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 0.8mg
ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 1.0mg
ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 1.4mg

添付文書(案)

ファイザー株式会社

添付文書 (案)

年 月改訂 (下線部: 効能追加による改訂)

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品、処方せん医薬品[※]

日本標準商品分類番号

872412

ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 0.4mg
 ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 0.6mg
 ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 0.8mg
 ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 1.0mg
 ジェノトロピン[®]ミニクイック皮下注用 1.4mg

Genotropin[®] MiniQuick s.c.inj. 0.4mg・0.6mg・0.8mg・1.0mg・1.4mg

注射用ソマトロピン (遺伝子組換え)

貯法: 凍結を避け2~8℃に避光保存すること
使用期限: 3年 (最終年月をパル外箱等に記載)

注) 注意一医師等の処方せん・指示により使用すること

	0.4 mg	0.6 mg	0.8 mg	1.0 mg	1.4 mg
承認番号	21400AMY00069	21400AMY00070	21400AMY00071	21400AMY00072	21400AMY00074
薬価収載		2004年7月		2004年7月	2004年7月
販売開始		2004年9月		2004年9月	2004年9月
効能追加		2006年7月		2006年7月	2006年7月
再審査結果					

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 糖尿病の患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 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]
4. プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者 [「重要な基本的注意」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

ジェノトロピンミニクイック皮下注用は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤、手動式医薬品注入器及び一般用滅菌済み注射針から構成されるキット製品であり、カートリッジ型注射剤にはそれぞれ下記成分を含有する。

1 製剤中:

成分	販売名				
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4 mg	ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6 mg	ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.8 mg	ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0 mg	ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4 mg
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え) 0.40 mg	ソマトロピン (遺伝子組換え) 0.60 mg	ソマトロピン (遺伝子組換え) 0.80 mg	ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.00 mg
	添加物	D-マンニトール グリシン リン酸水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム			1.04 mg 0.21 mg
カートリッジ後部 (溶解液)	(容量) 添加物	D-マンニトール (0.25 mg)			11.5 mg

成分	販売名	
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4 mg	
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.40 mg
	添加物	D-マンニトール 1.04 mg グリシン 0.21 mg リン酸水素ナトリウム リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部 (溶解液)	(容量) 添加物	D-マンニトール (0.25 mg) 11.5 mg

2. 性状

本剤は白色の塊状をした粉末 (カートリッジ前部) 及び無色澄明の液 (カートリッジ後部) からなる。

カートリッジ前後部の内容物を混和して溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、その pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.4~7.2
浸透圧比	約 1 (生理食塩液対比)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ターナー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175mg を 6~7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。
プラダーウィリー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.245 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)	通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.021mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1 週間に 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1mg を超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.23 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6~7 回に分けて皮下に注射する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	本剤の下垂体性小人症 (成長ホルモン分泌不全性低身長症) の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	

ターナー症候群	<p>(1) 適用基準 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長$-2SD$以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値$-1.5SD$以下である場合。</p> <p>(2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。</p> <p>1) 成長速度$\geq 4\text{cm/年}$ 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目$\geq 2\text{cm/年}$ 3年目以降$\geq 1\text{cm/年}$ ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>
慢性腎不全	慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。
ブラダーウィリー症候群	<p>(1) 適応基準 染色体検査によりブラダーウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長$-2SD$以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値$-1.5SD$以下である場合。</p> <p>(2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。</p> <p>1) 成長速度$\geq 4\text{cm/年}$ 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目$\geq 2\text{cm/年}$ 3年目以降$\geq 1\text{cm/年}$ ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	<p>本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症と診断された患者とすること。</p> <p>重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準 (1)小児期発症型：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、又は周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。 (2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）</p>

	<p>の分泌低下がある患者で、かつ1種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。</p> <p>ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では9ng/mL以下）であること。</p> <p>[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]</p> <table border="1" data-bbox="1059 488 1476 705"> <thead> <tr> <th rowspan="2">成長ホルモン分泌刺激物質</th> <th colspan="2">ヒト成長ホルモン標準品</th> </tr> <tr> <th>遺伝子組換え</th> <th>下垂体抽出</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA</td> <td>1.8 ng/mL以下</td> <td>3 ng/mL以下</td> </tr> <tr> <td>GHRP-2</td> <td>9 ng/mL以下</td> <td>15 ng/mL以下</td> </tr> </tbody> </table>	成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品		遺伝子組換え	下垂体抽出	インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8 ng/mL以下	3 ng/mL以下	GHRP-2	9 ng/mL以下	15 ng/mL以下
成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品											
	遺伝子組換え	下垂体抽出										
インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8 ng/mL以下	3 ng/mL以下										
GHRP-2	9 ng/mL以下	15 ng/mL以下										
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症	<p>(1) 適用基準 以下のいずれの基準も満たすこと。</p> <p>1) 出生時 出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の$-2SD$未満であること。 なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。</p> <p>2) 治療の開始条件 ① 3歳以上の患者であること。 ② 現在の身長が標準身長$-2.5SD$未満。 ③ 治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の$0SD$未満。</p> <p>3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。</p> <p>(2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。</p> <p>1) 成長速度$\geq 4\text{cm/年}$ 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目$\geq 2\text{cm/年}$ 3年目以降$\geq 1\text{cm/年}$ ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて2cm未満になった場合は中止する。 上記治療継続基準1)~3)のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>											

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始6ヵ月間で年間成長率に換算して 4cm/年 未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が 1cm/年 未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6ヵ月目及び1年目は年間成長率が 4cm/年 以上又は治療前1年間の成長率との差が 1cm/年 以上、2年目は年間成長率が 2cm/年 以上、3年目以降は年間成長率が 1cm/年 以上の場合には治療を

継続できるものとする。ただし、骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。

- (1) 慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長 $-2SD$ 以下の低身長をきたし、 0.175mg/kg/週 の投与を継続しても骨年齢が男 17 歳、女 15 歳に達するまでに標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合
 - (2) 1 年以内に腎移植を予定しており、それまでに 0.175mg/kg/週 の投与を継続しても標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合
2. 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。

- (1) 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
- (2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【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) 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による下垂体性小人症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。〕
- (2) 心疾患、腎疾患のある患者〔ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。〕
- (3) 慢性腎不全の患者〔腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつブラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。従って、ブラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。また、ブラダーウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、以下の点に注意すること。
 - 1) 投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
 - 2) 睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。
 - 4) 呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。
- (2) ブラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。
- (3) ブラダーウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。
 - 1) 投与に際しては、血糖値、HbA_{1c}等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。
 - 2) 脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及び X 線検査等を定期的に行い観察を十分に行うこと。

- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (5) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清 IGF-I 値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (6) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (7) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (8) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。
- (9) SGA 性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中に IGF-1 を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT₄、骨年齢を 6 ヶ月から 1 年に 1 回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (10) SGA 性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T ₄ からT ₃ への転換が促進され、血清T ₄ の低下及び血清T ₃ の増加が生じる。

4. 副作用

○下垂体性小人症

調査症例数 5,881 例中、副作用発現症例は 236 例（4.01%）であった。その主なものは、耐糖能低下 41 件（0.70%）、ALT（GPT）上昇 22 件（0.37%）、AST（GOT）上昇 21 件（0.36%）、CK（CPK）上昇 21 件（0.36%）、顕微鏡的血尿 16 件（0.27%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験（198 例）において 18 例（9.09%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現 4 件（2.02%）、顕微鏡的血尿 4 件（2.02%）、トリグリセライド上昇 3 件（1.52%）、遊離脂肪酸上昇 3 件（1.52%）、尿蛋白陽性 3 件（1.52%）等であった。ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（242 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 10 例（4.13%）に認められ、顕微鏡的血尿 3 件（1.24%）、AST（GOT）上昇 2 件（0.83%）、ALT（GPT）上昇 2 件（0.83%）、トリグリセライド上昇 2 件（0.83%）等であった。（再審査終了時）

○慢性腎不全における低身長

承認時までの臨床試験（118 例）において 21 例（17.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、血清クレアチニン上昇 2 例（1.7%）、BUN 上昇 2 例（1.7%）等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行（くる病性変化の促進）1 例（0.8%）、耐糖能異常 3 例（2.5%）等であった。

○ブラダーウィリー症候群における低身長

承認時までの海外で行われた臨床試験45例中、副作用発現症例は10例(22.2%)であった。各発現件数は、頭痛、浮腫、攻撃性各2件(4.4%)、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各1件(2.2%)等であった。

○成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

承認時までの臨床試験(73例)において46例(63.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、浮腫12例(16.4%)、筋脱力9例(12.3%)、感情不安定9例(12.3%)、ALPの上昇9例(12.3%)、無気力・集中力低下8例(11.0%)、関節痛7例(9.6%)、尿潜血・顕微鏡的血尿7例(9.6%)等であった。

○SGA性低身長症

国内で行われた承認時までの臨床試験67例中、副作用発現症例は23例(34.3%)であった。その主なものは、関節痛・下肢痛等の成長痛5例(7.5%)、頭痛4例(6.0%)、投与部位の出血4例(6.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣(頻度不明)^{注)}：痙攣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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 甲状腺機能亢進症(頻度不明)^{注)}：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) ネフローゼ症候群(頻度不明)^{注)}：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 糖尿病(頻度不明)^{注)}：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症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するなど、適切な処置を行うこと。

注) ソマトロビン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

(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。

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長(ターナー症候群、慢性腎不全、ブラダーウィリー症候群)、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		湿疹、発疹、蕁麻疹、全身痒痒	紅斑
内分泌	甲状腺機能低下症 ^{注2)} 、耐糖能低下症 ^{注3)}		
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 ^{注4)}	大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭こり症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK(CPK)上昇、LDH上昇、トリグリセライド上昇	遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、経蛋白減少	
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニン、BUNの上昇 ^{注5)} 、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇		
消化器		嘔気、腹痛、胃腸炎、口腔炎	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、発赤、皮下脂肪の消失、硬結、疼痛	熱感
全身症状		浮腫、胸部不快感、発熱	
その他		脱毛、喘息・気管支炎、頭浮腫・視覚異常・頭大、扁桃肥大、鼻膿瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳いば、アデノイド肥大、悪心及び嘔吐 ^{注6)}

注1)：発現した場合は投与を中止すること。

注2)：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適当な治療を行うことが望ましい。

注3)：定期的に尿糖、HbA1c等の検査を実施することが望ましい。

注4)：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。

注5)：異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

注6)：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。[「その他の注意」(3)の項参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		湿疹、発疹	
内分泌	甲状腺機能低下症 ^{注2)}	耐糖能低下症 ^{注3)} 、月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこばり	腱炎、腱障害、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸痛	
代謝異常	ALPの上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDLコレステロール上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿、顔面浮腫	
肝・胆道系	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器		嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位	注射部位の出血	注射部位の熱感	
全身症状	浮腫	背部痛、熱感、疲労、倦怠感	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

*海外のみで報告

注1)：発現した場合は投与を中止すること。

注2)：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

注3)：定期的に尿糖、HbA1c等の検査を実施することが望ましい。

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は年齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 注入器先端部のゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。
- 2) ゴム栓に注射針をしっかりとねじ込むこと。
- 3) 注射針を上方に向けて注入器本体を持ち、内筒を時計回りに完全にねじ込むことにより薬剤及び溶解液を混合する。注入器を数回軽く傾け、薬剤が完全に溶解していることを確認すること。(激しく振盪しないこと。)

(2) 投与時

本剤は皮下注射のみに使用し、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、同一部位に短期間内に繰

返し注射しないこと。

(3) 調製後の使用

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。保存する場合には、凍結を避け、2~8℃で遮光保存し、24時間以内に使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)

(4) 保存時

患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で遮光保存することが望ましいが、室温(25℃以下)で遮光保存することもできる。この場合には、3ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- (5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (6) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度¹⁻³⁾

1. 健康成人男子にジェノトロビンミニクイック皮下注用9製剤(0.4 mg, 0.6 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 1.8 mg, 2.0 mg)の各0.12 IU/kg(0.04 mg/kg)に相当を皮下注射した結果、各製剤の血清中成長ホルモン濃度のCmaxの平均値は34.5~56.0 μIU/mL(11.5~18.7 ng/mLに相当)であり、tmaxの平均値は3.9~5.9時間であった。AUC₀₋₂₄の平均値は289~500 μIU·hr/mL(96.3~167 ng·hr/mLに相当)であり、終末相の半減期は2.25~2.55時間であった。各製剤の投与後24時間の血清中成長ホルモン濃度の平均値は0.429~0.762 μIU/mL(0.143~0.254 ng/mLに相当)と低値を示した。また、健康成人男子(9例、体重49.3~76.0 kg)にジェノトロビン16国際単位(5.6 mgに相当)を皮下注射(1回投与)した場合の最高血中濃度は、123.7±70.6 ng/mL(4.1時間後)であった。
2. 慢性腎不全の小児にジェノトロビン1.33mg 製剤の0.16 IU/kg/日(0.053 mg/kg/日に相当)を皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与24時間後には投与前と同程度の濃度を示した。
また、外国人データでは、4 IU/m²/日(1.3 mg/m²/日に相当)の6ヵ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある。

【臨床成績】

1. 臨床効果⁴⁻¹³⁾

(1) 下垂体性小人症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長伸び(平均, cm/年)	
				無治療時	治療開始後
下垂体性小人症 [連日皮下注射]	1)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		ヒト成長ホルモン製剤(筋肉内注射)による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3

成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	1)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	1)	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

- 1): 0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射
 - 2): 1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射
- 外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の下垂体性小人症に対する臨床試験で、国内の成績とはほぼ同等の治療成績が得られている。

(2) プラダーウィリー症候群

海外(スウェーデン/デンマーク)で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

成長速度 (cm/年)	治療群 (n=15)	無治療群 (n=12)	投与開始時	投与1年後
			5.06	11.65
			6.35	4.96

n: 症例数、値は平均値を記載
治療群: 0.1国際単位(0.033mgに相当)/kg/日を皮下注射

(3) 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

①二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が3ng/mL未満の患者(成人期発症35例、小児期発症38例)を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率(%) (p値)	群間差(%) (p値 ^{*)})
除脂肪体重(kg)	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97, 6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43, 5.95] (p=0.0003)
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [-0.45, 2.51] (p=0.1338)	

* 群内比較: Wilcoxon符号付き順位検定 平均±SD [両側95%信頼区間]
** 群間比較: Wilcoxon順位和検定

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化量 (p値)	群間差 (p値 ^{*)})
血清IGF-I濃度 (ng/mL)	本剤	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30 [124.08, 199.63] (p<0.0001)	157.62 [119.27, 195.97] (p<0.0001)
	プラセボ	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16 [-3.27, 11.73] (p=0.2672)	

* 群内比較: Wilcoxon符号付き順位検定 平均±SD [両側95%信頼区間]
** 群間比較: Wilcoxon順位和検定
投与方法: 投与開始時~4週後(0.021 mg/kg/週)、投与4週後~8週後(0.042 mg/kg/週)、投与8週後~24週後(0.084 mg/kg/週)を連日皮下注射
症例数: 本剤37例(成人期発症18例、小児期発症19例)、プラセボ36例(成人期発症17例、小児期発症19例)
除脂肪体重測定: DXA法

②長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化率(%)
除脂肪体重(kg)	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23 [-0.20, 2.71]
	プラセボ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94 [2.65, 6.67]

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化量
血清IGF-I濃度 (ng/mL)	本剤/本剤	249.30±140.71	190.18±73.16	-59.13±143.05 [-108.27, -9.99]
	プラセボ/本剤	87.56±54.66	203.74±91.01	116.18±96.94 [83.38, 148.98]

平均±SD [両側95%信頼区間]
投与方法: 投与開始時~8週後(0.021 mg/kg/週)、8週以降は血清IGF-I濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下注射
症例数: 本剤/本剤: 35例(成人期発症17例、小児期発症18例)、プラセボ/本剤: 36例(成人期発症17例、小児期発症19例)
除脂肪体重測定: DXA法

(4) SGA性低身長症

1) 投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12ヵ月後	変化量	群間の比較**	
						12ヵ月後	変化量
成長速度 SDS*	0.033 mg/kg/日	34	-1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	-1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

平均±SD

*SDS: 標準偏差スコア

**Wilcoxon順位和検定

2) 投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48ヵ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

評価項目	投与群*	試験開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	48ヵ月後
成長速度 SDS**	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-1.87±1.22 (n=29)	2.52±1.79 (n=29)	2.78±1.98 (n=28)	1.81±1.53 (n=26)	1.48±1.54 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)
身長 SDS**	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-3.14±0.76 (n=29)	-2.53±0.92 (n=29)	-2.02±0.97 (n=28)	-1.80±0.99 (n=26)	-1.48±1.05 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-3.09±0.83 (n=32)	-2.17±0.96 (n=32)	-1.70±1.03 (n=32)	-1.53±1.10 (n=28)	-1.49±1.15 (n=23)

n: 症例数、平均±SD

*最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射(0.033 mg/kg/日で投与された1例含む)。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。

**SDS: 標準偏差スコア

なお、投与48ヵ月後もしくは中止時の身長 SDS が標準身長(-2SD から 2SD) の下限-2SD を超えた症例は61例中47例(増量群: 21例、維持群: 26例)であった。

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体^{4,11)}

下垂体性小人症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例(筋肉内注射の16例を含む)中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例(本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む)では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。また、5/6腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている。

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラット及び健康成人において、血中 IGF-I 濃度を増加させることが認められている。また、5/6腎部分摘出ラットにおいて、血中 IGF-I 濃度を有意に増加させ、IGF-I 活性も高値を示すことが認められている。

3. 体組成改善作用¹²⁾

下垂体摘出成熟ラットにおいて、本剤単独で除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及びLDL脂質濃度低下、並びに血中 IGF-I 濃度上昇等の作用が認められている。また、コハク酸ヒドロコルチゾン及びレチロキシンの併用試験においても、同様の作用を示すことが確認されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン (遺伝子組換え)

Somatropin (genetical recombination)

化学名: ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

分子式: $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{307}S_7$

分子量: 約 22,125

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

【包装】

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg: 1キット

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg: 1キット

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.8mg: 1キット

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg: 1キット

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg: 1キット

【主要文献】

- 社内資料。
- 社内資料。
- Tönshoff, B. et al. *Pediatr. Nephrol.*, 5:454,1991.
- 高野加寿恵ほか: *薬理と治療*, 16: 63, 1988.
- Takano, K. et al. *Endocrinol. Jpn.*, 36:569,1989.
- 伊藤克己ほか: *日本腎臓学会誌*, 37: 186,1995.
- 高野加寿恵ほか: *Progress in Medicine* 19(7): 1763,1999.
- 社内資料。
- Chihara, K. et al. *Growth Horm IGF Res* 16(2): 132,2006.
- 社内資料。
- 高野加寿恵ほか: *薬理と治療*, 15: 3709, 1987.
- 社内資料 国内臨床試験 (002 試験)。
- 社内資料 国内臨床試験 (007 試験)
- 田原 誠ほか: *応用薬理* 70(3-4): 53,2006.

【文献請求先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

ジェノトロピン[®]注射用 12mg

添付文書(案)

ファイザー株式会社

添付文書(案)

年 月改訂(下線部: 効能追加による改訂)

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品、処方せん医薬品[※]

ジェノトロピン[®]注射用 12mg

Genotropin[®] Inj.12mg

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

日本標準商品分類番号	
872412	

貯法: 凍結を避け2~8℃に遮光保存すること
 使用期限: 24ヵ月(最終年月をラベル・外箱等に記載)

承認番号	21500AMY00009
薬価収載	2003年7月
販売開始	2003年7月
効能追加	2006年7月

注) 注意-医師等の処方せん・指示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. 糖尿病の患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 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]
4. プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

ジェノトロピン注射用 12mg は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、下記の成分を含有する。

1 製剤中:

成分	販売名	
	ジェノトロピン注射用 12mg	
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え) 12.0 mg
	添加物	D-マンニトール 12.2 mg
		グリシン 2.0 mg
カートリッジ後部 (溶解液)	(容量) 添加物	m-クレゾール (1 mL) 3.0 mg
		D-マンニトール 27.8 mg

2. 性状

本剤は白色の塊状をした粉末(カートリッジ前部)及び無色澄明の液(カートリッジ後部)からなり、液はフェノールようなにおいがある。カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、その pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.4~7.2
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小児	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.175 mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.35 mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.175 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

プラダーウィリー症候群	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.245 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.021 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1 mg を超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA <small>(small-for-gestational age)</small> 性低身長症	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.23 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6~7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。[「適用上の注意」(1)の項参照]

【効能・効果に関連する使用上の注意】

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小児	本剤の下垂体性小児(成長ホルモン分泌不全性低身長症)の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長ターナー症候群	(1) 適用基準 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2SD 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD 以下である場合。 (2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1) 成長速度 \geq 4 cm/年 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が 1.0 cm/年以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目 \geq 2 cm/年 3年目以降 \geq 1 cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないうち、又は骨年齢が 15 歳以上に達したときは投与を中止すること。

慢性腎不全	慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。
プラダーウィリー症候群	<p>(1) 適応基準</p> <p>染色体検査によりプラダーウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長-2SD 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD 以下である場合。</p> <p>(2) 治療継続基準</p> <p>1 年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。</p> <p>1) 成長速度\geq4 cm/年</p> <p>2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。</p> <p>3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。</p> <p>2年目\geq2 cm/年</p> <p>3年目以降\geq1 cm/年</p> <p>ただし、以上のいずれも満たさないと、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	<p>本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1) 小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2) 成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症と診断された患者とすること。</p> <p>重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準</p> <p>(1) 小児期発症型：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では15 ng/mL 以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、又は周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では15 ng/mL 以下）であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。</p> <p>(2) 成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ1種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では15 ng/mL 以下）であること。</p> <p>ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が1.8 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では9 ng/mL 以下）であること。</p>

	<p>[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]</p> <table border="1" data-bbox="1066 188 1477 356"> <tr> <td data-bbox="1066 188 1241 226">成長ホルモン分泌刺激物質</td> <td data-bbox="1241 188 1477 226">ヒト成長ホルモン標準品</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1066 226 1241 264">インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA</td> <td data-bbox="1241 226 1477 264">遺伝子組換え 下垂体抽出</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1066 264 1241 302">GHRP-2</td> <td data-bbox="1241 264 1477 302">1.8ng/mL 以下 3ng/mL 以下</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1066 302 1241 340"></td> <td data-bbox="1241 302 1477 340">9ng/mL 以下 15ng/mL 以下</td> </tr> </table>	成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	遺伝子組換え 下垂体抽出	GHRP-2	1.8ng/mL 以下 3ng/mL 以下		9ng/mL 以下 15ng/mL 以下
成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品								
インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	遺伝子組換え 下垂体抽出								
GHRP-2	1.8ng/mL 以下 3ng/mL 以下								
	9ng/mL 以下 15ng/mL 以下								
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症	<p>(1) 適用基準</p> <p>以下のいずれの基準も満たすこと。</p> <p>1) 出生時</p> <p>出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD 未満であること。</p> <p>なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。</p> <p>2) 治療の開始条件</p> <p>① 3歳以上の患者であること。</p> <p>② 現在の身長が標準身長-2.5SD 未満。</p> <p>③ 治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD 未満。</p> <p>3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。</p> <p>(2) 治療継続基準</p> <p>1 年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。</p> <p>1) 成長速度\geq4 cm/年</p> <p>2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。</p> <p>3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。</p> <p>2年目\geq2 cm/年</p> <p>3年目以降\geq1 cm/年</p> <p>ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて2 cm 未満になった場合は中止する。</p> <p>上記治療継続基準 1)~3)のいずれも満たさないと、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</p>								

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- 慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始6ヵ月間で年間成長率に換算して4cm/年未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が1cm/年未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6ヵ月目及び1年目は年間成長率が4cm/年以上又は治療前1年間の成長率との差が1cm/年以上、2年目は年間成長率が2cm/年以上、3年目以降は年間成長率が1cm/年以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。
 - 慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長-2SD 以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長-2SD まで到達する見込みがない場合
 - 1年以内に腎移植を予定しており、それまでに0.175 mg/kg/週の投与を継続しても標準身長-2SD まで到達する見込みがない場合
- 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。
 - 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。血清

IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。

- (2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【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）

- 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による下垂体性小人症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- 慢性腎不全の患者[腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。]

2. 重要な基本的注意

- 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつブラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。従って、ブラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。また、ブラダーウィリー症候群における低身長長の患者に投与する場合、以下の点に注意すること。
 - 投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
 - 睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
 - 患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。
 - 呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。
- ブラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。
- ブラダーウィリー症候群における低身長長の患者に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。
 - 投与に際しては、血糖値、HbA1c等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。
 - 脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。
- 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清 IGF-I 値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与

量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

- 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。
- SGA 性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中に IGF-1 を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を 6 ヶ月から 1 年に 1 回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- SGA 性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T ₄ からT ₃ への転換が促進され、血清T ₄ の低下及び血清T ₃ の増加が生じる。

4. 副作用

○下垂体性小人症

調査症例数 5,881 例中、副作用発現症例は 236 例（4.01%）であった。その主なものは、耐糖能低下 41 件（0.70%）、ALT (GPT) 上昇 22 件（0.37%）、AST (GOT) 上昇 21 件（0.36%）、CK (CPK) 上昇 21 件（0.36%）、顕微鏡的血尿 16 件（0.27%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験（198 例）において 18 例（9.09%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現 4 件（2.02%）、顕微鏡的血尿 4 件（2.02%）、トリグリセライド上昇 3 件（1.52%）、遊離脂肪酸上昇 3 件（1.52%）、尿蛋白陽性 3 件（1.52%）等であった。ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（242 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 10 例（4.13%）に認められ、顕微鏡的血尿 3 件（1.24%）、AST (GOT) 上昇 2 件（0.83%）、ALT (GPT) 上昇 2 件（0.83%）、トリグリセライド上昇 2 件（0.83%）等であった。（再審査終了時）

○慢性腎不全における低身長

承認時までの臨床試験（118 例）において 21 例（17.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、血清クレアチニン上昇 2 例（1.7%）、BUN 上昇 2 例（1.7%）等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行（くる病性変化の促進）1 例（0.8%）、耐糖能異常 3 例（2.5%）等であった。

○ブラダーウィリー症候群における低身長

承認時までの海外で行われた臨床試験 45 例中、副作用発現症例は 10 例（22.2%）であった。各発現件数は、頭痛、浮腫、攻撃性各 2 件（4.4%）、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各 1 件（2.2%）等であった。

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

承認時までの臨床試験（73 例）において 46 例（63.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、浮腫 12 例（16.4%）、筋脱力 9 例（12.3%）、感情不安定 9 例（12.3%）、ALP の上昇 9 例（12.3%）、無気力・集中力低下 8 例（11.0%）、関節痛 7 例（9.6%）、尿潜血・顕微鏡的血尿 7 例（9.6%）等であった。

○OSGA 性低身長症

国内で行われた承認時までの臨床試験 67 例中、副作用発現症例は

23例(34.3%)であった。その主なものは、関節痛・下肢痛等の成長痛5例(7.5%)、頭痛4例(6.0%)、投与部位の出血4例(6.0%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣(頻度不明)注)：痙攣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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 甲状腺機能亢進症(頻度不明)注)：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) ネフローゼ症候群(頻度不明)注)：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 糖尿病(頻度不明)注)：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症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するなど、適切な処置を行うこと。

注) ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

(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。

骨端線閉鎖を伴わない下垂性小人症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長(ターナー症候群、慢性腎不全、プラダーウィーリー症候群)、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		湿疹、発疹、蕁麻疹、全身掻痒	紅斑
内分泌	甲状腺機能低下症 ^{注2)} 、耐糖能低下症 ^{注3)}		
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 ^{注4)}	大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭 ^{注5)} 症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK(CPK)上昇、LDH上昇、トリグリセライド上昇	遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、総蛋白減少	
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニン、BUNの上昇 ^{注5)} 、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇		
消化器		嘔気、腹痛、胃腸炎、口腔炎	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、発赤、皮下脂肪の消失、硬結、疼痛	熱感
全身症状		浮腫、胸部不快感、発熱	
その他		脱毛、喘息・気管支炎、いば、アデノイド肥大、扁桃肥大、鼻腫瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常、頭痛・悪心及び嘔吐 ^{注6)}

- 注1：発現した場合は投与を中止すること。
 注2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適当な治療を行うことが望ましい。
 注3：定期的に尿糖、HbA_{1c}等の検査を実施することが望ましい。
 注4：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。
 注5：異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
 注6：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。[「その他の注意」(3)の項参照]

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		湿疹、発疹	
内分泌	甲状腺機能低下症 ^{注2)}	耐糖能低下 ^{注3)} 、月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこわばり	腱炎、腱鞘炎、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDLコレステロール上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿、顔面浮腫	
肝・胆道系	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器		嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚*
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位	注射部位の出血	注射部位の熱感	
全身症状	浮腫	背部痛、熱感、疲労、倦怠感	
その他		難糖、嗜血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

*海外のみで報告

- 注1：発現した場合は投与を中止すること。
 注2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。
 注3：定期的に尿糖、HbA_{1c}等の検査を実施することが望ましい。

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。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

本剤を使用する場合は、専用の注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解すること。

1) 専用の注入器を用いる場合

- ① 本剤を注入器筒部に挿入し、ネジを回して筒部を合体させることにより、ソマトロピン(遺伝子組換え)の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振盪しないこと。)
- ② 溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2) 専用の溶解器を用いる場合

- ① 本剤を溶解器にセットし、内筒をねじ込むことにより、ソマトロピン(遺伝子組換え)の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振盪しないこと。)
- ② 溶解後、通気針を刺して本剤(カートリッジ前部)中の空気を抜いた後、注射器に取って注射すること。

(2) 保存時

溶解後は専用の注入器又は溶解器に取りつけたまま、凍結を避け2~8℃で遮光保存し、4週間以内に使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)

(3) 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、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。
- 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、部位を変えて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

(4) 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。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- (5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (6) 外国において、溶解液（*m*-クレゾール含有）に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。
- (7) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度¹⁻³⁾

1. アジア人 健康成人男子 (20 例) に 12 mg 製剤を単回皮下注射 (ソマトロピンとして 5.3 mg) したところ、投与後の成長ホルモン血清中濃度の Cmax は 153±58 mIU/L、AUC_{0-∞} は 1420±300 mIU・hr/L、tmax は 4.85±2.11 hr、t1/2 は 3.64±2.41 hr (平均値±標準偏差) であり、また 5.3 mg 製剤の単回皮下注射 (ソマトロピンとして 5.3 mg) 後も各パラメーターは同様の値を示し、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。
なお、皮下注射と筋肉内注射 (各々 8 国際単位 (2.8 mg に相当) 1 回投与) 時の血中動態を 1.33 mg 製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティは同等であることが確認されている。
2. 慢性腎不全の小児に皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与 24 時間後には投与前と同程度の濃度を示した。
また、欧米人のデータでは、6 ヶ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある。

【臨床成績】

1. 臨床効果⁴⁻¹⁰⁾

(1) 下垂体性小人症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長伸び (平均, cm/年)	
				無治療時	治療開始後
下垂体性小人症 (筋肉内注射)	1)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16 例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9 例	3.3	5.8
下垂体性小人症 (連日皮下注射)	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20 例	3.0	11.0
		ヒト成長ホルモン製剤(筋肉内注射)による前治療歴あり	18 例	3.1	7.8
ターナー症候群	3)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47 例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24 例	4.4	6.4
慢性腎不全	2)	慢性腎不全保存期	36 例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27 例	2.7	5.2

- 1) : 0.5 国際単位 (0.175 mg に相当) /kg/週を 2~3 回に分割して筋肉内注射
 - 2) : 0.5 国際単位 (0.175 mg に相当) /kg/週を 6~7 回に分割して連日皮下注射
 - 3) : 1.0 国際単位 (0.35 mg に相当) /kg/週を 6~7 回に分割して連日皮下注射
- 外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計 169 例の下垂体性小人症に対する臨床試験で、国内の成績とはほぼ同等の治療成績が得られている。これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週 2~4 回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

(2) プラダーウィリー症候群

海外 (スウェーデン/デンマーク) で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群

患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

成長速度 (cm/年)	治療群 (n=15)	投与開始時	投与 1 年後
		5.06	11.65
	無治療群 (n=12)	6.35	4.96

n : 症例数、値は平均値を記載

治療群 : 0.1 国際単位 (0.033 mg に相当) /kg/日を皮下注射

(3) 成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)

① 二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH 分泌刺激試験にて GH 値が 3ng/mL 未満の患者 (成人期発症 35 例、小児期発症 38 例) を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24 週後	変化率 (%) (p 値*)	群間差 (%) (p 値**)
除脂肪体重 (kg)	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97, 6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43, 5.95] (p=0.0003)
	プラセブ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [-0.45, 2.51] (p=0.1338)	

* 群内比較 : Wilcoxon 符号付き順位検定 平均±SD [両側 95%信頼区間]

** 群間比較 : Wilcoxon 順位和検定

項目	投与群	試験開始時	24 週後	変化量 (p 値*)	群間差 (p 値**)
血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)	本剤	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30 [124.08, 199.63] (p<0.0001)	157.62 [119.27, 195.97] (p<0.0001)
	プラセブ	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16 [-3.27, 11.73] (p=0.2672)	

* 群内比較 : Wilcoxon 符号付き順位検定 平均±SD [両側 95%信頼区間]

** 群間比較 : Wilcoxon 順位和検定

投与方法 : 投与開始時~4 週後 (0.021 mg/kg/週)、投与 4 週後~8 週後 (0.042 mg/kg/週)、投与 8 週後~24 週後 (0.084 mg/kg/週) を連日皮下投与
症例数 : 本剤 37 例 (成人期発症 18 例、小児期発症 19 例)、プラセブ 36 例 (成人期発症 17 例、小児期発症 19 例)
除脂肪体重測定 : DXA 法

② 長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48 週後	変化率 (%)
除脂肪体重 (kg)	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23 [-0.20, 2.71]
	プラセブ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94 [2.65, 6.67]

平均±SD [両側 95%信頼区間]

項目	投与群	長期投与試験開始時	48 週後	変化量
血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)	本剤/本剤	249.30±140.71	190.18±73.16	-59.13±143.05 [-108.27, -9.99]
	プラセブ/本剤	87.56±54.66	203.74±91.01	116.18±96.94 [83.38, 148.98]

平均±SD [両側 95%信頼区間]

投与方法 : 投与開始時~8 週後 (0.021 mg/kg/週)、8 週以降は血清 IGF-I 濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症例数 : 本剤/本剤 : 35 例 (成人期発症 17 例、小児期発症 18 例)、プラセブ/本剤 : 36 例 (成人期発症 17 例、小児期発症 19 例)
除脂肪体重測定 : DXA 法

(4) SGA 性低身長症

1) 投与 1 年間の成績

SGA 性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12 ヶ月後	変化量	群間の比較**	
						12 ヶ月後	変化量
成長速度 SDS*	0.033 mg/kg/日	34	-1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	-1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

平均±SD

* SDS : 標準偏差スコア

** Wilcoxon 順位和検定

2) 投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48ヵ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

評価項目	投与群*	試験開始時	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	48ヵ月後
成長速度 SDS**	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-1.87±1.22 (n=29)	2.52±1.79 (n=29)	2.78±1.98 (n=28)	1.81±1.53 (n=26)	1.48±1.54 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)
身長 SDS**	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-3.14±0.76 (n=29)	-2.53±0.92 (n=29)	-2.02±0.97 (n=28)	-1.80±0.99 (n=26)	-1.48±1.05 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-3.09±0.83 (n=32)	-2.17±0.96 (n=32)	-1.70±1.03 (n=28)	-1.53±1.10 (n=28)	-1.49±1.15 (n=23)

n: 症例数、平均±SD

*最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射(0.033 mg/kg/日で投与された1例含む)。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。

**SDS: 標準偏差スコア

なお、投与48ヵ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長(-2SDから2SD)の下限-2SDを超えた症例は61例中47例(増量群: 21例、維持群: 26例)であった。

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体^{4,5)}

下垂体摘出小児における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例(本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む)では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。また、5/6腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている。

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラット及び健康成人において、血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。また、5/6腎部分摘出ラットにおいて、血中IGF-I濃度を有意に増加させ、IGF-I活性も高値を示すことが認められている。

3. 体組成改善作用¹⁴⁾

下垂体摘出成熟ラットにおいて、本剤単独で除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及びLDL脂質濃度低下、並びに血中IGF-I濃度上昇等の作用が認められている。また、コハク酸ヒドロコルチゾン及びL-チロキシンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが確認されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン (遺伝子組換え)

Somatropin (genetical recombination)

化学名: ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

分子式: $C_{990}H_{1526}N_{262}O_{305}S_7$

分子量: 約22,125

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

【包 装】

ジェノトロピン注射用12mg: 1カートリッジ

【主要文献】

- 社内資料
- Takano, K. et al. Endocrinol. Jpn., 35:477,1988.
- Tönshoff, B. et al. Pediatr. Nephrol., 5:454,1991.
- 高野加寿恵ほか: 薬理と治療, 15: 3709,1987.
- 高野加寿恵ほか: 薬理と治療, 16: 63,1988.
- Takano, K. et al. Endocrinol. Jpn., 36:569,1989.
- 伊藤克己ほか: 日本腎臓学会誌, 37: 186,1995.
- 高野加寿恵ほか: Progress in Medicine.19(7):1763,1999
- 社内資料.
- Chihara, K. et al. Growth Horm IGF Res 16(2):132,2006
- 社内資料.
- 社内資料 国内臨床試験 (002 試験).
- 社内資料 国内臨床試験 (007 試験).
- 田原 誠ほか: 応用薬理 70(3-4):53, 2006.

【文献請求先】

ファイザー株式会社 お客様相談室
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
フリーダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

(新聞発表用)

1	販 売 名	1. ネオーラル内用液 2. ネオーラル 10 mg カプセル 3. ネオーラル 25 mg カプセル 4. ネオーラル 50 mg カプセル
2	一 般 名	シクロスポリン
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1. ネオーラル内用液 1 瓶 (50 mL) 中シクロスポリン (日局) 5.0 g を含有 [内用液 1 mL はシクロスポリン 100 mg に相当する] 2. ネオーラル 10 mg カプセル 1 カプセル中シクロスポリン (日局) 10 mg を含有 3. ネオーラル 25 mg カプセル 1 カプセル中シクロスポリン (日局) 25 mg を含有 4. ネオーラル 50 mg カプセル 1 カプセル中シクロスポリン (日局) 50 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	1.腎移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 2.肝移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 3.心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 4.骨髄移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。 5.ベーチェット病の場合 通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 6.乾癬の場合 通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

5	用法・用量 (つづき)	<p>7.再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。 また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。</p> <p>8.ネフローゼ症候群の場合 通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。</p> <p>(1)頻回再発型の症例 成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。</p> <p>(2)ステロイドに抵抗性を示す症例 成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。</p> <p>9.全身型重症筋無力症の場合 通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>10.アトピー性皮膚炎の場合 <u>通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1.下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植</p> <p>2.骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制</p> <p>3.ベーチェット病（眼症状のある場合）</p> <p>4.尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬</p> <p>5.再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆</p> <p>6.ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）</p> <p>7.全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）</p> <p>8.<u>アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取扱区分：1-(4)新効能医薬品，1-(6)新用量医薬品</p> <p>添付文書(案)は別紙として添付。</p> <p>本剤は免疫抑制作用を有するシクロスポリン製剤（カルシニューリンインヒビター）である。</p>

貯法:

室温保存
約20℃以下で保存するとゼリー状になることがある。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用する(内用液)
服薬直前までPTP包装のまま保存すること(カプセル)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

免疫抑制剤

(カルシニューリンインヒビター)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意一医師等の処方せんにより使用すること)

ネオール®内用液
ネオール®10mgカプセル
ネオール®25mgカプセル
ネオール®50mgカプセル
Neoral®

承認番号	内用液: 21200AMY00065000
	10mg : 21200AMY00062000
	25mg : 21200AMY00063000
	50mg : 21200AMY00064000
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年5月
国際誕生	1993年2月
** 効能追加	200年 月

NOVARTIS

シクロスポリン製剤

【警告】

- 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
- アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 本剤はサンディミュン(内用液又はカプセル)と生物学的に同等ではなく、ハイオアヘイラヒリティが向上しているため、サンディミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度(AUC、Cmax)の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。
一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるため、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。【薬物動態】の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】







- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- タクロリムス(外用剤を除く)、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタンを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)

【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)】

神経ペーチェット病の患者〔神経ペーチェット病症状の悪化が報告されている。〕

【組成・性状】

ネオール® 内用液	成分・含量	1瓶(50mL)中シクロスポリン(日局)5.0g (内用液1mLはシクロスポリン100mgに相当する)
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール
	外観・性状	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。

ネオール® 10mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)10mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	*外形		
	*識別コード	NVR 10	
ネオール® 25mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)25mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン、三酸化鉄含有	
	外観・性状	淡黄色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	*外形		
	*識別コード	NVR 25mg	
ネオール® 50mg カプセル	成分・含量	1カプセル中シクロスポリン(日局)50mg	
	添加物	グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トコフェロール カプセル本体にゼラチン、グリセリン、プロピレングリコール、酸化チタン含有	
	外観・性状	帯黄白色の光沢のある軟カプセルで特異なおいがある。	
	内容物	微黄色～微黄褐色澄明の油状の液で、粘性があり特異なおいがある。	
	*外形		
	*識別コード	NVR 50mg	
大きさ(約)	長径: 8.9mm 短径: 6.7mm 質量: 0.2g		
大きさ(約)	長径: 14mm 短径: 8.2mm 質量: 0.4g		
大きさ(約)	長径: 21.9mm 短径: 8.5mm 質量: 0.8g		

【効能又は効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. ベーチェット病（眼症状のある場合）
4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬
5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆
6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合）
7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- ** 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。
- (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合のみ投与すること。
- (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。
- ** (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。

【用法及び用量】

1. 腎移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2 mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
2. 肝移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
3. 心移植、肺移植、脾移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
4. 骨髄移植の場合
通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量6～12 mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、3～6ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。
5. ベーチェット病の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与を開始し、以後1ヵ月毎に1日1～2 mg/kgずつ減量又は増量する。維持量は1日量3～5 mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。
6. 乾癬の場合
通常、1日量5 mg/kgを2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は1ヵ月毎に1日1 mg/kgずつ減量し、維持量は1日量3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。
7. 再生不良性貧血の場合
通常、シクロスポリンとして1日量6 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が6ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。

8. ネフローゼ症候群の場合
通常、シクロスポリンとして下記の用量を1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
 - (1) 頻回再発型の症例
成人には1日量1.5 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量2.5 mg/kgを投与する。
 - (2) ステロイドに抵抗性を示す症例
成人には1日量3 mg/kgを投与する。また、小児の場合には1日量5 mg/kgを投与する。
9. 全身型重症筋無力症の場合
通常、シクロスポリンとして1日量5 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3 mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。

** 10. アトピー性皮膚炎の場合

通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5 mg/kgを超えないこと。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1：1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。
 - 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は1ヵ月に1回を目安に測定し、投与量を調節すること。
 - ** 2) ベーチェット病、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1ヵ月に1回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。
- (3) 臓器移植において、3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。
- (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には8～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。
- (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3ヵ月であられるが、3ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。
- (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。
- ** (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1回の治療期間は12週間以内を目安とする。

【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) サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕
- (4) 膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕
- (6) 感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (7) 悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕
- (8) PUVA療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- (9) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- ** (10) 低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7. 小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。
- (2) 本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3) 腎・肝・膵機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- (4) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。
- (5) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (6) 副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤と併用する場合は、**過度の免疫抑制**により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるため、十分注意すること。
- (7) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。
- (8) **全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。**なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。
- (9) ベーチェット病患者において、**神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。**

** (10) アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。

** (11) アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。

3. 相互作用

多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に、本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A（CYP3A）系で代謝されるので、本酵素の活性に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。
タクロリムス（外用剤を除く）（プログラフィ）	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。
ピタバスタチン（リパロ） ロスバスタチン（クレストール）	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタチン：Cmax6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：Cmax10.6倍、AUC7.1倍）する。
ボセンタン（トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。

(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
PUVA療法	PUVA療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。
免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG） 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリダク インドメタシン等 フィブラート系薬剤 ヘザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、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。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
メルファラン注射剤		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等 キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール プロモクリブチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。
アセタゾラミド		機序は不明である。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
リファンピシン チクロピジン トログリタゾン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェントイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が下降することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
オクトレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。
テルピナフィン		機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)・セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、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により誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。
副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。
ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。
コルヒチン	ミオパシー、筋痛、筋力低下、腎障害、肝障害等があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。

** 4. 副作用

本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例 (41.5%) で、臨床検査値異常が報告されたのは160例 (47.1%) であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例 (15.7%) で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例 (23.8%) で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。

このうち、本剤のアトピー性皮膚炎を対象とした国内臨床試験における副作用発現状況は以下のとおりである。

アトピー性皮膚炎 国内臨床試験において、本剤を投与された205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例 (60.0%) で、主なものは毛包炎21例 (10.2%)、血中トリグリセリド増加18例 (8.8%)、血中ビリルビン増加18例 (8.8%)、鼻咽頭炎11例 (5.4%) 等であった。(承認時までの集計)

なお、サンディミュンカプセル・内用液・注射液に関する承認時までの調査及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況を以下に示す。

腎移植 1,929例中、何らかの副作用が報告されたのは555例 (28.8%) で、主なものは腎機能障害227件 (11.8%)、肝機能障害136件 (7.1%)、多毛106件 (5.5%)、振戦101件 (5.2%)、糖尿74件 (3.8%)、高血圧57件 (3.0%) 等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

肝移植 27例中、何らかの副作用が報告されたのは9例 (33.3%) で、主なものは多毛3件 (11.1%)、歯肉肥厚2件 (7.4%)、高血圧2件 (7.4%)、BUN上昇2件 (7.4%) 等であった。

(承認時まで及び1991年11月4日までの集計)

骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例 (57.8%) で、主なものは腎機能障害67件 (30.7%)、多毛47件 (21.6%)、高血圧9件 (4.1%)、振戦9件 (4.1%) 等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

ベーチェット病 361例中、何らかの副作用が報告されたのは269例 (74.5%) で、主なものは腎機能障害124件 (34.3%)、肝機能障害90件 (24.9%)、多毛83件 (23.0%)、熱感39件 (10.8%)、歯肉肥厚24件 (6.6%) 等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

乾癬 1,439例中、何らかの副作用が報告されたのは384例(26.7%)で、主なものは血圧上昇107件(7.4%)、腎機能障害57件(4.0%)、多毛44件(3.1%)等であった。

(承認時まで及び再審査終了時までの集計)

再生不良性貧血、赤芽球癆 54例中、何らかの副作用(臨床検査値異常を除く)が報告されたのは24例(44.4%)で、主なものは多毛6件(11.1%)、嘔気6件(11.1%)、浮腫4件(7.4%)等であった。

(承認時までの集計)

ネフローゼ症候群 550例中、何らかの副作用が報告されたのは162例(29.5%)で、主なものは多毛47件(8.6%)、高血圧44件(8.0%)、腎機能障害31件(5.6%)等であった。(承認時までの集計)

心移植、肺移植、脾移植、全身型重症筋無力症については、国内において承認時まで、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) **重大な副作用**

1) **腎障害**：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。[BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。]また、**器質的な腎障害(尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等)**があらわれることがある。[移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤(「3. 相互作用」の項参照)との併用により起こりやすい。]

(頻度不明)

なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害が拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。

2) **肝障害**：AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇、黄疸があらわれることがあるのでこのような場合には減量するなど適切な処置を行うこと。(頻度不明)

3) **中枢神経系障害**：全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の脳症の徴候を呈することがあるので、このような場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。なお、低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られているので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。(頻度不明)

4) **神経バネチット病症状**：バネチット病患者において神経バネチット病症状(頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等)が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(バネチット病患者での頻度：0.1%～5%未満)

5) **感染症**：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症(肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等)を併発することがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(頻度不明)

6) **急性膵炎**：急性膵炎(初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等)があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(頻度：0.1%～5%未満)

7) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)(頻度：0.1%未満)、**血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状**(血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **溶血性貧血**(頻度不明)、**血小板減少**(0.1%～5%未満)：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(頻度不明)

10) **悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)**：他の免疫抑制剤(副腎皮質ホルモン剤を除く)と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがある。

(頻度不明)

11) **クリーゼ**：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。

(頻度不明)

(2) **その他の副作用**

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症	—	—	発疹 ^{注)}	—
循環器	—	血圧上昇	—	—
血液	—	—	貧血、白血球減少	—
消化器	—	—	消化管潰瘍、悪心・嘔吐、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	—
皮膚	脱毛	多毛	—	—
精神神経系	末梢神経障害	—	振戦、頭痛、しびれ、めまい	眠気、異常感覚
代謝異常	—	—	糖尿・高血糖、高カリウム血症、高尿酸血症、高脂血症、低マグネシウム血症	体液貯留
感覚器	—	—	耳鳴	視力障害、難聴
筋骨格系	筋痙攣	—	—	ミオパシー、筋痛、筋脱力、関節痛
その他	月経障害、出血傾向(鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿)、良性頭蓋内圧亢進症	—	齒肉肥厚、熱感、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加	のぼせ、女性化乳房

注) このような場合には投与を中止すること。

5. **高齢者への投与**

高齢者では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

*(1) アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。〔警告〕の項参照

なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

- (2) 一般に小児での多毛の発現率（10～18％）は成人（2～6％）に比べ高い傾向がある。
- (3) 一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35％前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュンカプセル及び内用液での成績）では成人（18～32％）に比べ小児（26～41％）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18％）、Al-P上昇（7％前後）の発現が成人（多毛：2～3％、Al-P上昇：1％前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。

8. 過量投与

徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等

処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。

9. 適用上の注意

(1) 本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕

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

10. その他の注意

(1) 循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。

*(2) 長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるため患者の皮膚の状態に注意すること。

(3) サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。

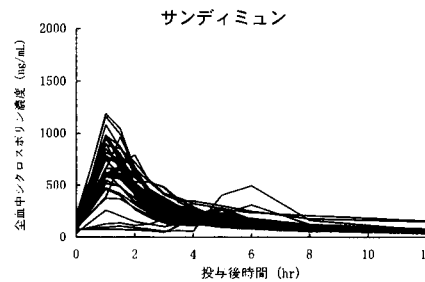
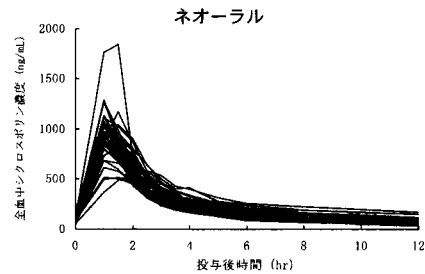
(4) 海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。

- (5) 血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕
- (6) ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{1)~4)}

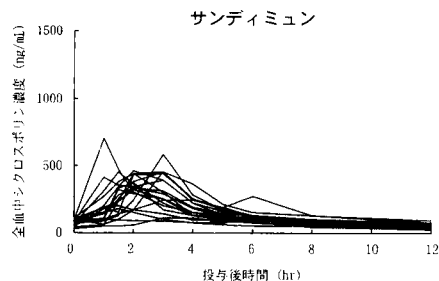
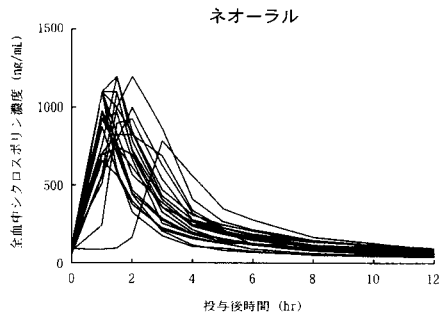
(1) 移植後腎機能の安定した18名の腎移植患者に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった（本剤投与1～1.5時間後に全血中シクロスポリン濃度が約1,770～1,850ng/mLまで上昇した1例は、感染症の治療に用いた薬剤とシクロスポリンの薬物相互作用の影響が考えられたが原因は不明である）。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは、表のとおりであった。



パラメータ	ネオール	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	34.4 ± 11.14	29.4 ± 14.19	22.7 ± 20.8
C _{max} /Dose (ng/mL/mg)	11.00 ± 2.944	8.61 ± 4.701	45.6 ± 47.9
C _{min} /Dose (ng/mL/mg)	0.749 ± 0.427	0.701 ± 0.420	8.8 ± 17.0
T _{max} (hr)	1.1 ± 0.21	1.6 ± 1.57	-12.9 ± 31.0

(平均値 ± S. D.)

(2) サンディミュンで維持療法中の腎移植患者で、サンディミュンに吸収不良を示す20例に、それまで服用していたサンディミュンと同量の本剤又はサンディミュンをクロスオーバー法で投与した時（1日2回12時間毎）、全血中シクロスポリン濃度をRIA法により測定して比較した結果、血中濃度の推移は図のようであった。また、単位投与量当たりの薬物動態パラメータは表のとおりであった。（吸収不良例：dose normalized AUC_{0-5hr}が10ng·hr/mL/mg以下を参考基準値として症例検討会で判定）



パラメータ	ネオオーラル	サンディミュン	変化率 (%)
AUC _{0-12hr} /Dose (ng·hr/mL/mg)	32.2±8.3	17.4±6.8	105.6±74.5
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	10.49±3.00	3.93±1.87	248.6±239.8
Cmin/Dose (ng/mL/mg)	0.77±0.26	0.58±0.23	38.3±26.9
Tmax (hr)	1.4±0.5	2.4±1.1	-32.9±27.8

(平均値±S.D.)

(3) 本剤はサンディミュンと比較して胆汁分泌量や食事による影響を受けにくいとの報告がある。

2. 代謝⁶⁻⁷⁾

シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A系で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体であった。(外国人のデータ)

3. 排泄⁸⁾

シクロスポリンは主として胆汁を介して排泄される。腎機能が保たれている患者に³H-シクロスポリンを経口投与した場合、尿中排泄率は6%で、未変化体としては投与量の0.1%であった(96時間値)。

(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制^{9, 10)}

新規投与例(生体腎47例、死体腎15例)における1年生着率及び生存率(Kaplan-Meier法)は、生体腎で94.8%及び100%、死体腎で93.3%及び100%であった。拒絶反応が発現した症例は、生体腎では51.1%(24例/47例)、死体腎では53.3%(8例/15例)であった。サンディミュンからの切り換え例では、検討した55例全体で移植腎の生着が維持された。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制¹¹⁻¹³⁾

サンディミュンではシクロスポリンの血中濃度が不安定な患者12例及びタクロリムスの治療継続に問題がある患者8例を対象とし、それら薬剤からの切り換え試験を実施した結果、本剤の肝移植患者への使用に臨床問題となる所見はなかった。

3. 心移植における拒絶反応の抑制^{14, 15)}

- ①ネオオーラルとサンディミュンの新規心移植患者を対象とした多施設二重盲検群間比較試験における移植後6ヵ月までの成績では、国際心肺移植学会(ISHLT)の重症度基準でグレード3A以上の拒絶反応発現率は、ネオオーラル群42.6%(80例/188例)、サンディミュン群41.7%(80例/192例)であった。また、生存率はネオオーラル群93.1%(175例/188例)、サンディミュン群92.7%(178例/192例)であった。移植後6ヵ月までに7.1%(27例/380例)の患者が死亡したが、その主

な原因は移植臓器廃絶(12例)、敗血症(4例)、悪性腫瘍(2例)であった。(外国人のデータ)

- ②心移植患者139例の3剤併用療法(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)による長期成績では、急性拒絶反応は21例に25回(患者当たり0.18回)と従来の治療法(シクロスポリン+ステロイド、患者当たり0.84回)に比べ発現頻度の減少がみられた。また、1年生存率は92%、3年生存率は85%、5年生存率は78%であった。一方、長期の安全性については従来の治療法に比べ、感染症、悪性腫瘍の発現率の低下を認めた。(外国人のデータ)

4. 肺移植における拒絶反応の抑制^{16, 17)}

- ①片肺移植患者73例及び両肺移植患者58例の計131例における1年生存率は、それぞれ87%及び76%、2年生存率はそれぞれ87%及び73%であった。入院中に8%(11例/131例)の患者が死亡したが、その原因は敗血症(3例)、心臓病(3例)、アスペルギルス感染(2例)、原因不明の成人呼吸窮迫症候群(2例)、気道合併症(1例)であった。(外国人のデータ)

- ②片肺又は両肺移植患者44例をATG(抗胸腺細胞グロブリン)群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、肺生検によるグレードII以上の急性拒絶反応の発現率は、ATG群で23%(5例/22例)、非ATG群で55%(12例/22例)とATG群で有意(p=0.03)に少なかった。また、1年及び2年生存率はATG群で68%及び64%、非ATG群では73%及び68%であった。一方、移植後の感染症あるいは悪性腫瘍の発現率は両群で同様であった。(外国人のデータ)

5. 脾移植における拒絶反応の抑制^{18, 19)}

- ①脾腎同時移植患者476例の1年、5年及び10年生存率は、それぞれ96.5%、88.9%及び79.5%であった。また、移植脾の1年、5年及び10年生着率は、それぞれ87.9%、78.9%及び68.4%、移植腎では、それぞれ88.4%、81.0%及び63.5%であった。移植後の死亡の主な原因は、心又は脳血管障害(46%)、敗血症(16%)、悪性腫瘍(13%)であった。(外国人のデータ)

- ②脾腎同時移植患者50例をATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド+ATG)と非ATG群(シクロスポリン+アザチオプリン+ステロイド)に無作為に割り付け比較検討した結果、移植後1年までの移植脾に対する急性拒絶反応は両群ともなく、移植腎に対する急性拒絶反応はATG群36%(9例/25例)、非ATG群76%(19例/25例)とATG群で有意(p<0.01)に少なかった。(外国人のデータ)

6. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病(GVHD)の抑制²⁰⁾

新規投与例に対して、サンディミュン注射剤及び本剤を投与して検討した結果、グレード2以上の急性移植片対宿主反応(GVHD)の累積発症率(Kaplan-Meier法)は血縁での移植で22.3%、非血縁で26.7%であった。

7. ベーチェット病²¹⁾

新規投与例(16例)での検討では、改善率(「改善」以上)は81.3%(13例/16例)であった。

8. 乾癬^{22, 23)}

新規投与例(16例)の全例で皮疹の改善効果が認められた。サンディミュンからの切り換え例での検討では、27例全例で効果が維持された。

9. 再生不良性貧血、赤芽球癆²⁴⁾

新規投与の5例では、再生不良性貧血の1例で「Minimal response」、赤芽球癆の1例で輸血状況に著明改善がみられた。サンディミュンからの切り換え例(19例)では、18例で減量・休薬を要さず臨床効果は維持された。

10. ネフローゼ症候群²⁵⁾

新規投与例では、頻回再発型患者で改善率（「改善」以上）が69.2%（9例/13例）、ステロイド抵抗性患者で改善率が75.0%（9例/12例）であった。サンディミュンからの切り換え例では、頻回再発型患者の18例、ステロイド抵抗性患者の13例のいずれの症例でも効果が維持された。

**11. アトピー性皮膚炎

成人の重症症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、ネオオラル3mg/kg/日（2～5mg/kg/日）を1日2回に分けて8週間経口投与するプラセボとの比較試験を実施した。最終重症度スコアのベースラインからの変化率の群間差（ネオオラル群-プラセボ群、以下同様）の平均値（95%信頼区間）は-30.3%（-41.1%～-19.6%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のない検定）。また、最終罹病範囲スコアのベースラインからの変化率の群間差の平均値（95%信頼区間）は-21.8%（-32.8%～-10.9%）であり、投与群間に有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のない検定）。以上より、ネオオラル群のプラセボ群に対する有意な重症度及び罹病範囲スコア改善が検証された。

評価項目	例数	ベースライン 平均値±S.D.	ベースラインからの変化率 平均値±S.E.	変化率の群間差 平均値 95%信頼区間	p値
重症度スコア					
ネオオラル群	44	54.0±16.30	-63.0±3.43	-30.3 (-41.1~-19.6) (0.001)	
プラセボ群	45	51.1±16.13	-32.6±4.18		
罹病範囲スコア					
ネオオラル群	44	74.2±14.60	-41.4±4.08	-21.8 (-32.8~-10.9) (0.001)	
プラセボ群	45	69.0±12.75	-19.5±3.71		

重症度スコア：4項目の臨床所見（紅斑・浮腫（浸潤）、丘疹、湿潤、痒疹・苔癬化）を8カ所の身体部分ごとに4段階（0-3）で点数化（最大値96）

罹病範囲スコア：8カ所の身体部分（全身に対する比率）ごとに4段階（0、1/3、2/3、3/3）で点数化（最大値100）

なお、全身型重症筋無力症に対する臨床試験は国内においては実施されていない。

【薬効薬理】

本剤の作用機序は直接的な細胞障害性によるものではなく、リンパ球に対し特異的かつ可逆的に作用し、強力な免疫抑制作用を示す。本剤は主にヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている。

本剤はT細胞においてシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、カルシニューリンの活性化を阻害する。これによって脱リン酸化による転写因子NFATの細胞質成分の核内移行が阻止され、インターロイキン-2に代表されるサイトカインの産生が抑制される。

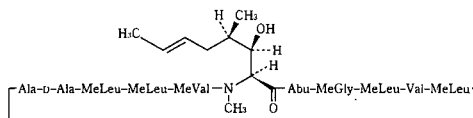
1. 本剤は種々のマイトジェンにより刺激活性化されたリンパ球の増殖反応を抑制する（マウス脾細胞 *in vitro*）。
2. 本剤はT細胞増殖因子であるインターロイキン-2等のサイトカインの産生を抑制することが示されている（マウス脾細胞 *in vitro*, *ex vivo*）。
3. 本剤は主として、ヘルパーT細胞の活性化を抑制するが、サブレッサーT細胞の活性化を阻害しないことが示されている（ヒト末梢血リンパ球 *in vitro*）。
4. 本剤は動物において、腎（ウサギ、イヌ）、肝（イヌ）、骨髄（ウサギ、ラット）、心（ブタ）、肺（イヌ）、脾（イヌ）の同種移植片の生着又は生存期間を延長させ、骨髄移植における移植片対宿主反応の予防（ウサギ）及び治療（ラット）効果を示す。
5. 本剤は網膜可溶性抗原（S抗原）によって引き起こされる実験的自己免疫性ブドウ膜炎（EAU）の発症及び免疫反応を抑制することが示されている（ラット）。
6. 乾癬患者の皮膚をヌードマウスに移植すると非投与対照マウスでは錯角化、表皮肥厚、乳頭腫症などの乾癬特有の組織所見を示すのに対し、本剤投与マウスではこれらの組織学的特徴を示さない。
7. 再生不良性貧血患者骨髄細胞より樹立したTリンパ球クローンは造血前駆細胞の *in vitro* におけるコロニー形成を抑制し、本剤はこのTリンパ球クローンによるコロニー形成抑制を緩和した。

8. 本剤は抗糸球体基底膜（GBM）抗体投与により作成した腎炎モデルラットにおいて尿中蛋白排泄、尿中NAG活性、血清コレステロール値を低下させ、腎臓の組織所見を改善させる。この作用は白血球サブセットの糸球体浸潤の抑制並びに抗体産生の抑制によることが示唆されている。

**9. 本剤をアトピー性皮膚炎モデルマウス（NC/Ngaマウス）に経口投与した試験において、対照群に比べて皮膚炎スコアが有意な低値を示した。また、そう痒行動回数は対照群と比較すると本剤投与群で低値を示す傾向が認められた。病理組織学的検査では対照群と比較して表皮のびらん・潰瘍の病変程度が総じて軽度であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



Abu = (2S)-2-アミノ酪酸
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：cyclo-[(2S, 3R, 4R, 6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino oct-6-enyl]-L-2-amino butanoyl-N-methylglycyl-L-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-L-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-

分子式：C₃₂H₄₁N₁₁O₁₂

分子量：1202.61

性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

カプセル：

吸湿によりカプセルが軟化したり、含有するエタノールが揮発することがあるので、服用直前までPTP包装のまま保存すること。

【承認条件】

サンディミュンから本剤に切り換えた際の投与量、トラフ値、AUC、Cmax、有効性及び安全性に関するデータが十分とは言いきれないことから、適切な市販後調査を実施し、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。

【包装】

ネオオラル内用液	50mL	1瓶
ネオオラル10mgカプセル	100カプセル	（両面アルミニウムPTP）
ネオオラル25mgカプセル	100カプセル	（両面アルミニウムPTP）
ネオオラル50mgカプセル	100カプセル	（両面アルミニウムPTP）

【主要文献】

- 1) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 5, 1999 [SIMJ15603]
- 2) 高原史郎ほか：今日の移植 12(Suppl.), 25, 1999 [SIMJ15604]
- 3) Levy, G. A. et al. : 社内資料 [SIMU01002]
- 4) Mueller, E. A. et al. : 社内資料 [SIMU01003]
- 5) Kronbach, T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 43(6), 630, 1988 [SIMM06322]
- 6) Combalbert, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 17(2), 197, 1989 [SIMM08003]
- 7) Wood, A. J. et al. : Transplant. Proc. 15(4) (Suppl. 1/2), 2409, 1983 [SIMM00849]
- 8) Beveridge, T. : In : "Cyclosporin A" Ed. White, D. J. G. ; Elsevier Biomedical Press(1982) p35 [SIMM00315]
- 9) 打田和治ほか：今日の移植 12(Suppl.), 65, 1999 [SIMJ15606]
- 10) 岡崎肇ほか：今日の移植 12(Suppl.), 79, 1999 [SIMJ15607]
- 11) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 99, 1999 [SIMJ15609]

- 12) 橋倉泰彦ほか：今日の移植 12(Suppl.), 109, 1999 [SIMJ15610]
13) 猪股裕紀洋ほか：今日の移植 12(Suppl.), 117, 1999
[SIMJ15611]
14) Eisen, H. J. et al. : Transplantation 68(5), 663, 1999 [SIMM30186]
15) Olivari, M. T. et al. : Circulation 82(5/Suppl. IV), 276, 1990
[SIMM11320]
16) Cooper, J. D. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 107(2), 460, 1994
[SIMS00510]
17) Palmer, S. M. et al. : CHEST 116, 127, 1999 [SIMM29876]
18) Odorico, J. S. et al. : Clinical Transplants 1997 157, 1998
[SIMS00511]
19) Cantarovich, D. et al. : Kidney International 54(4), 1351, 1998
[SIMM28226]
20) 村田誠ほか：今日の移植 12(Suppl.), 87, 1999 [SIMJ15608]
21) Fujino, Y. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 43(4), 318, 1999
[SIMJ15128]
22) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 832, 1998 [SIMJ14285]
23) 原田昭太郎ほか：西日本皮膚科 60(6), 842, 1998 [SIMJ14286]
24) 溝口秀昭ほか：Biotherapy 12(11), 1459, 1998 [SIMJ14215]
25) 小山哲夫ほか：腎と透析 45(6), 823, 1998 [SIMJ14271]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



(13)

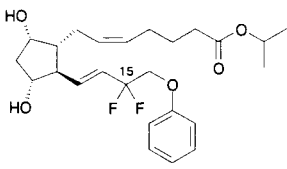
「輸入品」

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	タプロス点眼液 0.0015%
2	一 般 名	タフルプロスト
	本質・構造式	 <p>分子式：C₂₅H₃₄F₂O₅ 分子量：452.53</p>
3	申 請 者 名	参天製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 mL 中にタフルプロスト 15μg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	1回1滴、1日1回点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	緑内障、高眼圧症
7	備 考	<ul style="list-style-type: none">添付文書(案)を、別紙として添付本剤は、プロスタグランジン系の点眼剤で、効能・効果は緑内障、高眼圧症である。

2008年10月作成(新様式第1版)

日本標準商品分類番号
871319

**プロスタグランジンF_{2α}誘導体
緑内障・高眼圧症治療剤**

劇薬、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）

タプロス[®]点眼液 0.0015%

TAPROS ophthalmic solution 0.0015%

タフルプロスト点眼液

貯法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱及びラベルに記載（3年）

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2008年4月



〔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	タプロス点眼液 0.0015%
有効成分	タフルプロスト
含量(1mL中)	15μg
添加物	ポリソルベート80、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、pH調整剤
pH	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔効能・効果〕

緑内障、高眼圧症

〔用法・用量〕

1回1滴、1日1回点眼する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。

〔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) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔類薬で嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。〕
- 2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 3) 眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者〔類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。〕
- 4) 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着(メラニンの増加)による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者(日本人に多い)においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。
- 2) 本剤投与中に角膜上皮障害(点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん)があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
- 3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

3. 副作用

総症例 483 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められたのは326例(67.5%)であった。主な副作用は、結膜充血 151 件(31.3%)、睫毛の異常 93 件(19.3%)、そう痒感 85 件(17.6%)、眼刺激感 65 件(13.5%)、虹彩色素沈着 39 件(8.1%)等であった。(承認時)

1) 重大な副作用

虹彩色素沈着(8.1%): 虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。

2) その他の副作用

副作用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。

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼	結膜充血、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感(違和感、ねばつき感等)	眼痛、眼瞼部多毛、眼瞼発赤、眼脂、羞明、眼瞼浮腫、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫	結膜下出血
精神神経系	—	頭痛	めまい
過敏症	—	紅斑	—
その他	—	AST(GOT)上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇	ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇

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注意すること。

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。なお、動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の2000倍)では催奇形性及び着床後胚死亡率の増加がみられ、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の約670倍)では胎児の発育に対する影響(胎児体重の低値及び胸骨未骨化)が認められた。妊娠ウサギに静脈内投与した場合、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の約6.7倍)では流産、着床後死亡率の増加、黄体数・着床数の減少等が観察され、0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の2倍)では催奇形性が認められた。妊娠・授乳ラットに静脈内投与した場合、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (臨床用量*の約67倍)では母動物の哺育不良及び出生児の4日生存率の低値が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、臨床用量*点眼投与時の推定血漿中濃度(30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満)の約3.3倍、タンパク結合率にて換算した推定血漿中非結合型薬物濃度(0.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満)の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。〕

* 本剤0.0015%を60kgの患者の両眼に1回1滴(30 μL)を点眼投与したときの投与量(0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)

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。〔動物実験(ラット:点眼投与)で乳汁中への移行が報告されている。〕

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

- 1) 投与経路:点眼用により使用すること。
- 2) 投与時:
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
(1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
(2)点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔すること。
(3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。
(4)ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装着すること。

〔薬物動態〕

1.血漿中濃度¹⁾

0.0025%もしくは0.005%タフルプロスト点眼液を健康成人各7例の両眼に1回1滴、1日1回7日間反復点眼したとき、タフルプロスト及び活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体の血漿中濃度は、0.0025%群の1例で1日目の点眼15分後にタフルプロストカルボン酸体が0.144 ng/mL 検出された以外、すべての測定時点で定量限界(タフルプロスト:0.2 ng/mL 、タフルプロストカルボン酸体:0.1 ng/mL)未満であった。

(注)本剤の濃度は0.0015%である。

2.動物における眼組織移行²⁾

(参考:サル)

0.005%³⁾H-タフルプロスト点眼液をサルに単回点眼したとき、放射能は眼組織に速やかに分布し、角膜及び結膜では点眼後5～15分、房水、虹彩、毛様体及び水晶体では点眼後2時間で最高放射能濃度を示した後、速やかに消失した。

〔臨床成績〕

- 1.原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者109例を対象とした無作為化盲検比較試験(対照薬:ラタノプロスト点眼液)において、本剤の眼圧下降値は6.6mmHg(95%信頼区間5.8～7.3 mmHg)であり、対照薬との非劣性が検証された。³⁾

眼圧値の比較(mmHg)

	本剤(n=46)	対照薬(n=51)
ベースライン	23.8 \pm 2.3	23.7 \pm 2.3
治療期終了時 (4週後または中止時)	17.2 \pm 2.8	17.5 \pm 2.7
眼圧変化値	-6.6 \pm 2.5	-6.2 \pm 2.5
平均値の群間差 (本剤-対照薬)	-0.41	
平均値の差の 95%信頼区間	-1.42～0.60	

(平均値 \pm 標準偏差)

非劣性限界値:2 mmHg

- 2.正常眼圧緑内障患者94例を対象とした無作為化盲検比較試験(対照薬:プラセボ点眼液)において、本剤の眼圧下降値は4.0mmHg(95%信頼区間3.5～4.5 mmHg)であり、対照薬に比し有意な眼圧下降を認めた。⁴⁾

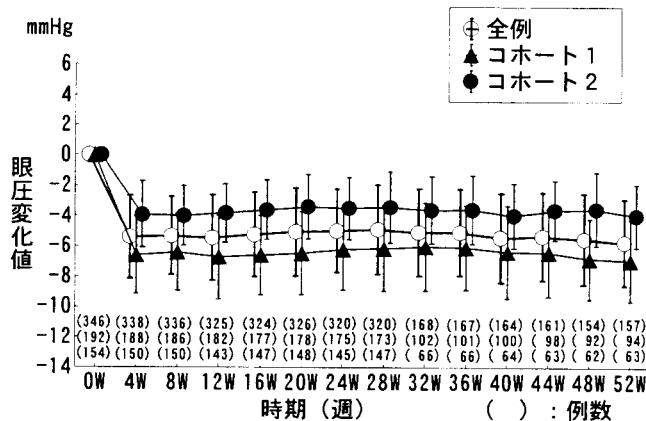
眼圧値の比較(mmHg)

	本剤(n=48)	プラセボ(n=42)
ベースライン	17.7±1.3	17.8±1.5
治療期終了時 (4週後または中止時)	13.8±2.1	16.4±2.2
眼圧変化値	-4.0±1.7	-1.4±1.8
平均値の群間差 (本剤-プラセボ)	-2.60	
平均値の差の 95%信頼区間	-3.35~-1.85	
P値(t検定)	<0.001	

(平均値±標準偏差)

3. 正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 351 例を対象とした長期点眼試験において、本剤の眼圧下降値は 52 週を通して 4.9~5.7 mmHg であり、長期間継続した症例における眼圧下降作用は安定して推移していた。そのうち、コホート 1*での眼圧下降値は 52 週を通して 6.0~6.9 mmHg、コホート 2*では 3.4~4.0 mmHg であった。⁵⁾

* コホート 1 はベースラインの眼圧が 22~34 mmHg、コホート 2 は 16~21 mmHg の被験者



〔薬効薬理〕

1. 眼圧下降作用⁶⁾

サルに 0.0002%~0.005%のタフルプロスト点眼液を単回点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められ、この作用は 0.005%以上の濃度で基剤点眼群に比し有意であった。同じくサルに対し 0.001%~0.005%のタフルプロスト点眼液を 1 日 1 回 5 日間反復点眼したとき、すべての用量において点眼期間中安定した眼圧下降が持続し、作用の減弱は認められなかった。

2. 作用機序⁶⁾

活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体は、プロスタノイド FP 受容体に対して高い親和性(Ki=0.40 nM)を示した。サルを用いて、0.005%タフルプロスト点眼液を 1 日 1 回 3~5 日間反復点眼したときの房水動態をフルオロフォトメリー法、Two-level constant pressure perfusion 法及び ¹²⁵I-¹³¹I 標識アルブミン灌流法により検討したところ、房水産生量に変化は認

められず、ぶどう膜強膜流出量を有意に増大させた。

3. 眼血流に対する作用^{7,8)}

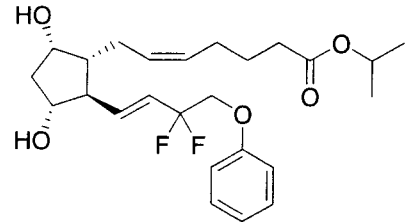
- 1) ウサギに本剤を 1 日 1 回 28 日間反復点眼し、レーザースペックル法で測定したところ、視神経乳頭部組織血流量の有意な増加が認められた。
- 2) 健康成人に本剤を単回点眼したとき、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度及び傍視神経乳頭網膜の組織血流量の有意な増加が認められた。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：タフルプロスト(taf luprost)

化学名：1-Methylethyl (5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate

構造式：



分子式：C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量：452.53

性状：無色～淡黄色の粘性液体である。

エタノール、ジエチルエーテル又はアセトニトリルに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

プラスチック点眼容器：2.5 mL×5 本
2.5 mL×10 本

〔主要文献及び文献請求先〕

<主要文献>

- 1) Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AFP-168 (0.0025% and 0.005%) eye drops after dosing for one week. A phase I, active- and placebo-controlled parallel study in healthy Japanese male volunteers, 参天製薬(株)社内資料
- 2) Pharmacokinetics and tissue distribution of ³H-AFP-168 after administration of a single ocular dose of 0.005% to male cynomolgus monkeys, 参天製薬(株)社内資料
- 3) 0.0015% DE-085点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした無作為化単盲検並行群間比較試験(0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした多施設共同試験)-第Ⅲ相、検証的試験-, 参天製薬(株)社内資料
- 4) 0.0015% DE-085点眼液の正常眼圧緑内障を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(プラセボ点眼液を対照とした多施設共同試験)-第Ⅲ相、検証的試験-, 参天製薬(株)社内資料
- 5) 0.0015% DE-085点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期点眼試験-第Ⅲ相-, 参天製薬(株)社内資料

- 6) Takagi Y. et al.:Exp. Eye Res. **78**, 767 (2004)
- 7) Effect of AFP-168 on optic nerve head blood flow in rabbits, 参天製薬(株)社内資料
- 8) 0.0015% DE-085 (タフルプロスト)点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験－眼血流動態を指標とした検討－, 参天製薬(株)社内資料

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室
〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19
電話 06-6321-7056

製造販売元



参天製薬株式会社

大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

(新聞発表用)

1	販売名	メノエイドコンビパッチ
2	一般名	エストラジオール／酢酸ノルエチステロン
3	申請者名	あすか製薬株式会社
4	成分・含量	1枚 (9 cm ²) 中 エストラジオール 0.62mg 含有 酢酸ノルエチステロン 2.70mg 含有
5	用法・用量	通常, 成人に対し, メノエイドコンビパッチ 1枚を 3~4 日ごとに 1回(週 2回) 下腹部に貼付する.
6	効能・効果	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗)
7	備考	本剤はエストラジオール及び酢酸ノルエチステロンを配合した経皮吸収型製剤である. 添付文書 (案) を別紙として添付



2008年x月 作成(第1版)

指定医薬品
処方せん医薬品^{注)}

案

経皮吸収卵胞・黄体ホルモン製剤

メノエイド[®] コンビパッチ

MENO AID[®] COMBIPATCH
エストラジオール・酢酸ノルエチステロン経皮吸収型製剤

日本標準商品分類番号 87248

承認番号	薬価収載	販売開始

国際誕生日	1998年3月
-------	---------

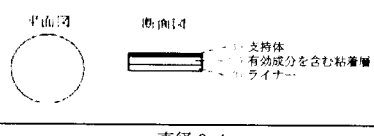
貯 法：2～8℃保存
使用期限：外箱等に表示

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)

- 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.]
- 乳癌の既往歴のある患者
[乳癌が再発することがある.]
- 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.]
- 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)
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 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)
- 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.]
- 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.]
- ポルフィリン症の患者

【組成・性状】

販売名	メノエイドコンビパッチ
成分・含量	1枚(9cm ²)中 エストラジオール 0.62mg 酢酸ノルエチステロン 2.70mg
添加物 (エストラジオール、酢酸ノルエチステロンを含む粘着層中の添加物)	アクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル・メタクリル酸グリシジル共重合体溶液、オレイン酸、ジプロピレングリコール、シリコン樹脂、ポビドン
剤形・性状	白色半透明の円形の経皮吸収型製剤
外形	 <p>直径 3.4cm</p>
識別コード	なし

【効能・効果】

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)

【用法・用量】

通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ1枚を3～4日ごとに1回(週2回)下腹部に貼付する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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.]
 - 子宮内膜症のある患者
[症状が増悪するおそれがある.]
 - 乳癌家族要因が強い患者、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
[症状が増悪するおそれがある.]
 - 高血圧、心疾患、腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者
[体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある.]
 - 糖尿病の患者

[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.]

- 片頭痛、てんかんの患者
[症状が増悪するおそれがある.]
- 肝障害のある患者
[症状が増悪するおそれがある.]
- 術前又は長期臥床状態の患者
[血液凝固能が進進され、心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある.]
- 全身性エリテマトーデスの患者
[症状が増悪するおそれがある.]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。
- 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、漫然と長期投与を行わないこと(「その他の注意」の項参照)。
- 使用前に病歴、家族要因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診を行い、使用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(「慎重投与」の項参照)。
- 貼付部位に皮膚症状(紅斑、痒疹、色素沈着等)を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更すること。
- 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニバル [®] タール フェニトイン カルバマゼピ [®] ン メプロバ [®] マート フェルマ [®] タン リファンピシ [®] ン HIV 逆転写酵素阻害剤 ネビラピ [®] ン エファビレンツ プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ネルフイビ [®] ル セイヨウトキ [®] リガ(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ることによって効果が減弱する可能性がある。	これらの薬剤が肝薬物代謝酵素チコP-450を誘導することによって、本剤の代謝を促進する。

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験において、解析対象症例718例中439例(61.1%)に副作用が認められた。主な症状は、乳房緊満感90例(12.5%)、下腹部痛81例(11.3%)、乳房痛49例(6.8%)、帯下37例(5.2%)等であった。また、局所性の皮膚症状(貼付部位)が222例(30.9%)に認められ、主な症状は痒疹149例(20.8%)、発赤56例(7.8%)、皮膚炎50例(7.0%)等であった。本剤貼付によると考えられる主な臨床検査値の異常変動は、ヘモグロビン減少1.3%(9例/698例)、ヘマトクリット減少0.9%(6例/698例)等であった。

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状(頻度不明): 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、血圧低下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。

- 2) 静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎 (頻度不明): 静脈血栓塞栓症, 血栓性静脈炎があらわれることがあるので, 観察を十分にを行い, 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	1~5%未満	0.1~1%未満
皮膚 ²⁾ (貼付部位)	痒痒, 発赤, 皮膚炎	紅斑	色素沈着, 水疱, 発疹
生殖器	帯下	不正出血, 膣炎, 子宮頸部ポリープ, 外陰部痒痒感	子宮平滑筋腫
乳房	乳房緊満感, 乳房痛	乳頭痛	乳腺症, 乳房腫瘍
精神神経系		頭痛・片頭痛, めまい	眠気, しびれ
循環器		動悸	血圧上昇
消化器		腹部膨満感, 悪心, 腹部不快感, 腹痛	便秘, 下痢, 胃痛
電解質		浮腫	
過敏症		発疹	全身の痒痒, 蕁麻疹
血液		貧血 (赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット減少)	白血球減少
肝臓			肝機能障害 [AST(GOT), ALT(GPT), ALP 上昇等]
その他	下腹部痛	腰痛, 倦怠感	耳鳴, 体重増加, 背部痛, 関節痛, 筋骨格硬直, 下肢痛, フィブリンゲン上昇, トリグリセリド上昇, 総コレステロール上昇

注): このような症状を避けるため, 毎回貼付部位を変えることが望ましい。

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女性には投与しないこと。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物あるいは妊婦に投与したとき, 出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。また, エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが, 妊娠動物への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。なお, ヒトにおいて, 妊娠中の女性ホルモン剤 (経口避妊薬等) 投与によって児の先天性異常 (先天性心臓奇形及び四肢欠損症) のリスク増加の報告がある。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合, 女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係は未だ確立されたものではないが, 心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では, 対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。]

- (2) 授乳中の女性には投与しないこと。

[乳汁中に移行する可能性がある。]

7. 適用上の注意

(1) 貼付部位

- 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため, ベルトラインを避け下腹部の滑らかな部分に貼付すること。また, 乳房には貼付しないこと。
- 創傷面または湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- 皮膚刺激を避けるため, 毎回, 貼付部位を変えることが望ましい。

(2) 貼付時

- 貼付部位の皮膚を拭い, 清潔にしてから本剤を貼付すること。また, 貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- 開封後速やかに貼付すること。
- 貼付後に本剤がはがれた場合, 再貼付又は必要に応じて新しいものを使用すること (「適用上の注意」の項 (1) 貼付部位 3) 及び (2) 貼付時 1) 参照)

- 4) 本剤を半分などに切って使用しないこと。

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, 使用量に相関して上昇し (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¹⁾。

(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²⁾。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^{3, 4)}。

- 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⁵⁾。

(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⁶⁾。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³⁾。

(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⁷⁾。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^{3, 8)}。

(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⁹⁾。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¹⁰⁾。

(6) 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^{11, 12), 13)}。

- 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¹⁴⁾。

(7) 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¹⁵⁾。

- (8) 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。また, 腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。

- (9) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物 (マウス) に投与した場合, 児の成長後腫上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている。また, 新生児 (マウス) に投与した場合, 児の成長後腫上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。

(10) 実験動物にエストロゲンを皮下投与(埋め込み投与を含む)したとき、マウスにおけるリンパ系腫瘍、ラットの下垂体腺腫及びハムスターにおいては腎腫瘍の発生が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁶⁾

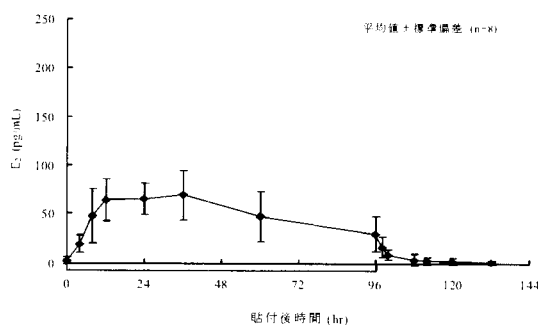
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康女性8名に単回投与(96時間貼付)した際の血清中エストラジオール濃度は、貼付後4~8時間には上昇し、貼付後23.5時間でC_{max}に到達し、貼付後96時間(貼付終了時)までほぼ一定に維持された。除剤後24時間までに速やかに減少し、貼付前値に戻った。

血清中ノルエチステロン濃度は貼付後4~8時間には上昇し、貼付後58.5時間でC_{max}に到達し、貼付後96時間まではほぼ一定濃度が維持され、除剤後、徐々に減少した。

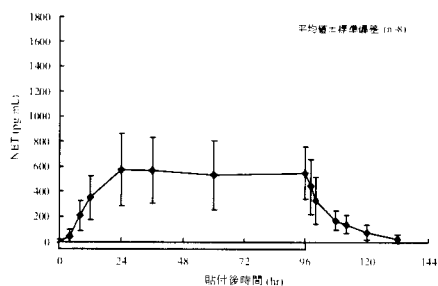
血清中薬物動態パラメータ

	エストラジオール	ノルエチステロン
C _{max} (pg/mL)	77.5 ± 21.2	651.5 ± 254.0
AUC _{0-192h} (pg·hr/mL)	4973.8 ± 1970.6	52265 ± 23133
T _{max} (hr)	23.5 ± 11.8	58.5 ± 26.8

(Mean ± S. D., n=8)



単回貼付時の血清中エストラジオール濃度の推移



単回貼付時の血清中ノルエチステロン濃度の推移

(2) 反復投与¹⁷⁾

閉経後又は両側卵巣摘出後の健康女性12名に反復投与(14日間貼付)した際の血清中エストラジオール濃度は、1回目貼付後4~8時間で速やかに上昇し、貼付後22.7時間でC_{max}に到達した。1回目貼付後24時間以降は最終除剤時まで168時間を除き、すべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示した。なお、最終除剤後24時間までに速やかに低下した。

血清中ノルエチステロン濃度は1回目貼付後4時間までに速やかに上昇し、35.0時間までにC_{max}に到達した。1回目貼付後48時間以降はすべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示し、除剤後の血清中濃度は徐々に低下した。

血清中薬物動態パラメータ

		エストラジオール	ノルエチステロン
I [日]	C _{max} (pg/mL)	127.2 ± 133.5	805.7 ± 760.7
	AUC _{0-72h} (pg·hr/mL)	4925.5 ± 3637.5	44846.5 ± 44680.6
	T _{max} (hr)	22.7 ± 14.1	35.0 ± 17.3
II [日]	C _{max} (pg/mL)	94.9 ± 86.1	773.1 ± 575.2
	AUC _{2h-336h} (pg·hr/mL)	4547.3 ± 5432.6	57424.0 ± 42392.6
	T _{max} (hr)	254.3 ± 6.9	276.0 ± 18.4

(Mean ± S. D., n=12)

(3) 第II相臨床試験¹⁸⁾

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者に、本剤を3~4日ごとに下腹部に貼付した場合、平均血清中エストラジオール濃度は、投与前11.55 pg/mL、投与8週後71.73 pg/mL、投与16週後(又は中止時)41.91 pg/mLであった。また、平均血清中ノルエチステロン濃度は、投与8週後463.49 pg/mL、投与16週後(又は中止時)400.15 pg/mLであった。

【臨床成績】

1. 第II相臨床試験¹⁸⁾

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第II相臨床試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)において、投与16週後(又は中止時)の血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)は、プラセボと比較して有意に改善した。

2. 第III相臨床試験¹⁹⁾

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第III相臨床試験(実薬対照非盲検比較試験)において、投与52週後(又は中止時)の血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)に対し有効性が認められた。

Hot flushの1日平均回数の推移

試験 (投与期間)	投与群	Hot flushの1日平均回数 (Mean ± S. D.)			
		例数	投与前	例数	投与後
第II相臨床試験 (16週間)	本剤	54	3.94 ± 2.75	54	0.50 ± 1.14
	プラセボ	58	4.23 ± 3.37	57	1.54 ± 2.13
第III相臨床試験 (52週間)	本剤	344	2.93 ± 2.62	342	0.26 ± 0.70

Hot flush及び発汗の程度の改善率

試験 (投与期間)	投与群	Hot flushの程度の改善率*	発汗の程度の改善率*
第II相臨床試験 (16週間)	本剤	85.2% (46例/54例)	81.4% (35例/43例)
	プラセボ	52.6% (30例/57例)	57.7% (30例/52例)
第III相臨床試験 (52週間)	本剤	81.3% (278例/342例)	76.1% (248例/326例)

* 改善率：投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合

国内で実施した第III相臨床試験(実薬対照非盲検比較試験)において、投与期間(52週間)中の子宮内膜厚の推移は下表のとおりであり、このうち子宮内膜組織診の評価対象331例において、子宮内膜増殖症が発見した症例はみられなかった。

子宮内膜厚の推移

試験 (投与期間)	投与前		投与後	
	例数	内膜厚 (mm) (Mean ± S. D.)	例数	内膜厚 (mm) (Mean ± S. D.)
第III相臨床試験 (52週間)	364	2.93 ± 1.25	363	3.04 ± 1.54

【薬効薬理】

1. 薬理作用

子宮内膜に対する作用

卵巣摘出サルにエストラジオール50 µg/日相当を4週間経皮投与すると、子宮内膜は卵胞期(増殖期)に類似した組織像に変化した。エストラジオール50 µg/日相当及び酢酸ノルエチステロン140 µg/日相当を4週間経皮あるいは皮下投与すると、子宮内膜は黄体ホルモン作用に基づく黄体期又は妊娠期に類似した組織像に変化した²⁰⁾。

2. 作用機序

卵巣機能の急激な低下に伴うエストロゲンの欠乏により、Hot flush、発汗などの血管運動神経系症状が引き起こされる。エストロゲンの補充によりこれらの症状は軽減するが、エストロゲンの子宮内膜に対する増殖刺激を抑制するために、黄体ホルモン剤の併用投与が行われている。

本剤は、エストラジオールと黄体ホルモンである酢酸ノルエチステロンを経皮的に直接全身循環へ供給し、エストラジオール及びノルエチステロンの血中濃度を持続的に維持させることによって、Hot flushや発汗の症状を軽減させるとともに、エストロゲンによる子宮内膜の増殖性変化を抑制させる。

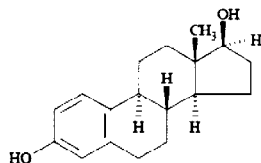
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エストラジオール

estradiol [JAN]

化学名：Estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

化学構造式：



分子式：C₁₈H₂₄O₂

分子量：272.38

融点：175～180°C

旋光度：[α]_D²⁰：+75～+82°（乾燥後，0.1g，1,4-ジオキサン，10mL，100mm）

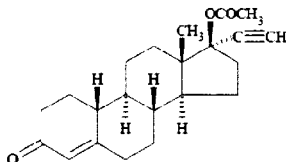
性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない，1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，アセトンにやや溶けやすく，エタノール(95)にやや溶けにくく，ジエチルエーテルに溶けにくく，水にほとんど溶けない，硫酸に溶ける，吸湿性である。

一般名：酢酸ノルエチステロン

norethisterone acetate [JAN]

化学名：3-Oxo-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-yl acetate

化学構造式：



分子式：C₂₂H₂₈O₃

分子量：340.46

融点：158～164°C

旋光度：[α]_D²⁰：-32～-38°（乾燥後，0.2g，1,4-ジオキサン，10mL，100mm）

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない，メタノール，アセトン，クロロホルム，1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランに溶けやすく，エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく，水にほとんど溶けない。

【包装】

モノイドコンビパッチ：（分包品）24枚，48枚，96枚

【主要文献】

- 1) Grady, D. et al. : Obstet. Gynecol., **85** : 304, 1995.
- 2) Chlebowski, R.T. et al. : JAMA, **289** : 3243, 2003.
- 3) The Women's Health Initiative Steering Committee : JAMA, **291** : 1701, 2004.
- 4) Stefanick, M.L. et al. : JAMA, **295** : 1647, 2006.
- 5) Million Women Study Collaborators : Lancet, **362** : 419, 2003.
- 6) Manson, J.E. et al. : New Engl. J. Med., **349** : 523, 2003.
- 7) Wassertheil-Smoller, S. et al. : JAMA, **289** : 2673, 2003.
- 8) Hendrix, S.L. et al. : Circulation, **113** : 2425, 2006.
- 9) Shumaker, S.A. et al. : JAMA, **289** : 2651, 2003.
- 10) Shumaker, S.A. et al. : JAMA, **291** : 2947, 2004.
- 11) Rodriguez, C. et al. : JAMA, **285** : 1460, 2001.
- 12) Lacey, J.V. Jr. et al. : JAMA, **288** : 334, 2002.
- 13) Beral, V., et al. : Lancet, **369** : 1703, 2007.
- 14) Anderson, G.L. et al. : JAMA, **290** : 1739, 2003.
- 15) Cirillo D. J., et al. : JAMA, **293** : 330, 2005.
- 16) 社内資料（薬物動態試験：単回投与）
- 17) 社内資料（薬物動態試験：反復投与）
- 18) 社内資料（第II相臨床試験：プラセボ対照二重盲検比較試験）
- 19) 社内資料（第III相臨床試験：実薬対照非盲検比較試験）
- 20) 社内資料（薬効薬理：子宮内膜に対する作用）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL 03-5484-8339 FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪市道修町四丁目1番1号

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	ベプリコール錠 50mg ベプリコール錠 100mg
2	一 般 名	ベプリジル塩酸塩水和物 (Bepridil Hydrochloride Hydrate) (JAN)
3	申 請 者 名	日本オルガノン株式会社 (現、シェリング・プラウ株式会社)
4	成 分 ・ 含 量	ベプリコール錠 50mg (1錠中にベプリジル塩酸塩水和物を 50mg 含有) ベプリコール錠 100mg (1錠中にベプリジル塩酸塩水和物を 100mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<u>1. 持続性心房細動</u> 通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1日 2 回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 <u>2. 頻脈性不整脈 (心室性) 及び狭心症</u> 通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日 200mg を 1日 2 回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部は今回追加又は記載整備)
6	効 能 ・ 効 果	・ 下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 <u>持続性心房細動</u> 頻脈性不整脈 (心室性) ・ 狭心症 (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、マルチチャネル遮断作用を示すベプリジル塩酸塩水和物を有効成分とする頻脈性不整脈・狭心症治療剤であり、今回持続性心房細動の効能・効果等について一変申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付。

2008年〇月改訂(第〇版)
2008年7月改訂

頻脈性不整脈・狭心症治療剤

劇薬、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

日本標準品分類番号

872129

貯 法：室温保存

「取扱上の注意」参照

使用期限：包装に表示の使用期限内に
使用すること。

ベプリコール錠 50mg
ベプリコール錠 100mg

Bepricor® Tablets 50mg & Tablets 100mg

 Schering-Plough

ベプリジル塩酸塩水和物錠

	錠 50mg	錠 100mg
承認番号	21800AMX10635000	21800AMX10636000
薬価収載	2006年12月	2006年12月
販売開始	1993年2月	1993年2月
国際誕生	1993年2月	1981年1月
再審査結果	2003年1月	2003年1月
効能追加	2008年〇月	2008年〇月

【警告】

持続性心房細動患者を対象とした国内臨床試験において、心室頻拍から死亡に至った症例がみられ、心房細動および心房粗動の患者を対象とした臨床研究において、Torsades de pointesを0.9% (4/459例)に発現したとの報告があるので、過度のQT延長、Torsades de pointesの発現に十分注意すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. うっ血性心不全のある患者〔心不全を悪化させるおそれがある。〕
2. 高度の刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック)のある患者〔刺激伝導をさらに抑制し、完全房室ブロックや高度の徐脈を引き起こすおそれがある。〕
3. 著明な洞性徐脈のある患者〔洞機能を抑制する作用があり、より強い徐脈状態となるおそれがある。〕
4. 著明なQT延長のある患者〔QT延長作用により、新たな不整脈を誘発するおそれがある。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
6. HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アンブレナビル)を投与中の患者(「相互作用(1)」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

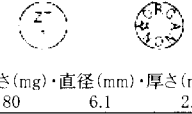

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ベプリコール錠 50mg	ベプリジル塩酸塩 水和物 50mg	結晶セルロース、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、酸化チタン
ベプリコール錠 100mg	ベプリジル塩酸塩 水和物 100mg	

2. 製剤の性状

ベプリコール錠 50mg：白色～微黄白色のフィルムコート錠

ベプリコール錠 100mg：白色～微黄白色のフィルムコート錠

販売名	識別コード	外形等
ベプリコール錠 50mg	Z11 ☆ORGANON	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 80 6.1 2.9
ベプリコール錠 100mg	HK1 ☆ORGANON	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 160 8.1 3.5

【効能又は効果】

- ・下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合
持続性心房細動
頻脈性不整脈(心室性)
- ・狭心症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- 1) 持続性心房細動への適用は、基本的に心房細動の持続時間が心電図検査又は自覚症状から7日以上持続していると判断された場合とすること。
- 2) 持続性心房細動に適用する場合には、心房細動の停止、及びその後の洞調律の維持を目的として投与すること。

【用法及び用量】

1. 持続性心房細動

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

2. 頻脈性不整脈(心室性)及び狭心症

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 1) 虚血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を有する持続性心房細動患者に投与する場合は、著明な心電図QT延長に引き続く不整脈作用があらわれる可能性があるため、少量から開始し治療上必要な最小限にとどめるなど、投与量に十分注意するとともに頻回に心電図検査を実施すること。
- 2) 本剤は、血中濃度が定常状態に達するまで通常3週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。本剤による不整脈作用は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるため、用量の調整は慎重に行うこと。投与開始後又は増量後、少なくとも3週間は1週間毎に診察、心電図検査を行い、心電図QT間隔の過度の延長あるいは高度の徐脈、血圧低下、心拡大等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
- 3) 重篤な臨床症状のため、持続性心房細動患者に1日200mgから投与を開始する場合は、原則として患者を入院させて医師の厳重な管理下に置き、患者の安全性を十分に確保すること。
- 4) 本剤は心房細動患者の細動停止後も、洞調律維持を目的として投与されるが、安全使用の観点から漫然と投与することを避けるため、本剤の投与開始時又は増量時から定期的に、患者の心電図や臨床症状等を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬についても考慮すること。
- 5) 本剤の投与開始後、一定期間経過後も、持続性心房細動が持続し、除細動効果が得られる可能性が低いと判断された場合には、投与を中止すること。(国内臨床試験では、本剤投与後に除細動された症例では、その殆どが投与開始後6週間以内に洞調律化を認めた。)

【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) 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者〔心室頻拍、心室細動が発現するおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (3) 刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等)のある患者〔刺激伝導抑制作用により、これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。〕
- (4) 重篤な心室機能障害のある患者〔心室機能を抑制する作用があり、より強い心室機能障害を起こすおそれがある。〕
- (5) 過度に血圧の低い患者〔さらに血圧を下げるおそれがある。〕
- (6) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔代謝排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (7) 血清カリウム低下やマグネシウム低下などの電解質異常のある患者〔QT延長により、新たな不整脈を誘発することがある。〕
- (8) U波を認めた患者〔U波を認めた患者の中に、失神発作例が報告されている。〕

- (9) クモ膜下出血や頭蓋内出血の患者〔QT 延長があらわれやすい。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては頻回に患者の状態を観察し、定期的に心電図、脈拍、血圧、心胸比を調べる。診察時には原則として心電図を測定し、過度のPQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止し、電解質等の血液検査を実施すること。
特に、次の患者又は次の場合には、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。
- 1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者（心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高いので、開始後1～2週間は入院させること。）
 - 2) 高齢者（入院させて開始することが望ましい。）
 - 3) 他の抗不整脈薬との併用（有効性、安全性が確立していない。）
- (2) 本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合にはあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること。
- (3) 本剤投与中に間質性肺炎（投与開始4ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部X線等の検査を実施すること。
- (4) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (5) 本剤を頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症患者に投与する場合、1日用量200mgを超えて投与する際は、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (6) 心房細動に投与する場合には、発作停止時に洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分注意すること。

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
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル （ノービア） アンプレナビル （ブローゼ）	心室頻拍等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

- (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
血清カリウム値を低下させる薬剤 利尿剤等	不整脈を誘発することがある〔本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合はあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること。〕	カリウム値が低下すると房室伝導が抑制され、本剤の投与により新たな不整脈を誘発することがある。
QTを延長する薬剤 キニジン等	不整脈を誘発することがある。	本剤はQT延長作用があり、併用による過度のQT延長が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの中毒症状（頭痛、嘔気、めまい等）があらわれることがあるので、必要があればジゴキシンを減量する。	ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジゴキシンの血中濃度を上昇させると考えられる。
β遮断薬 プロプラノロール塩酸塩等	徐脈があらわれることがある。	本剤及びβ遮断薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。
Ca拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	徐脈があらわれることがある。	本剤及びCa拮抗薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

総症例1,645例中、副作用が認められたのは181例（11.0%）であった。その主なものはQT延長（1.7%）、徐脈（1.0%）、嘔気（0.7%）であった。〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用

- 1) QT延長（頻度不明）、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（0.1%未満）、心室細動（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、房室ブ

ロック（頻度不明）：QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、アダムス・ストークス症候群があらわれることがあるので、定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い、異常な変動や症状が認められた場合には投与を中止し、リドカイン、硫酸マグネシウム水和物、インブレンナリン塩酸塩の静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。なお、7日以上持続する心房細動患者を対象とした臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない心室頻拍より死亡に至った症例が、200mg/日投与で1例認められた。

- 2) 無顆粒球症（頻度不明）：無顆粒球症（初期症状：発熱、下痢、貧血、全身倦怠等）が報告されている¹⁾ので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 3) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	頻度不明	0.1～5%未満
循環器 ^{注1)}	房室ブロック	QT延長、徐脈、T波異常、失神発作、動悸
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、肝機能異常
血液		白血球減少
精神神経系		頭痛、めまい、ふらつき感
消化器		嘔気、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢、便秘、胸やけ、口渇
過敏症 ^{注2)}		発疹
その他		倦怠感、排尿障害、発熱、胸部不快感、ほてり

注 1) 定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

- (1) 入院させて投与を開始することが望ましい（「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) 慎重に投与すること〔一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。〕。

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婦人には投与を避けること〔生殖・発生毒性試験で分娩障害、出生児の体重増加抑制及び生存率の低下が報告されている。〕。
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること〔動物で乳汁中への移行が報告されている。〕。

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

本剤の過量投与によりQT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動、アダムス・ストークス症候群等の発現が予想される。

心電図検査による異常な変動や症状が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するとともに心電図等で経過観察を十分に行い、症状に応じてリドカイン、硫酸マグネシウム水和物、インブレンナリン塩酸塩の静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。

本剤は半減期が長く、症状がすぐには消失しないことがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

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

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人男子28例にベプリジル塩酸塩水和物100mgを単回経口投与した場合、消化管からの吸収は速やかで、血漿中濃度は

投与後 3.1 時間で最高値(124.6ng/mL)に達する。また、健康成人男子 6 例にベプリジル塩酸塩水和物 200mg/日(分 2)を 20 日間反復投与した場合、血漿中濃度は平均 14 日目(10 日目～21 日目)で定常状態に達する。21 日目にベプリジル塩酸塩水和物 100mg 1 回投与後の消失相半減期は約 80 時間である。

2. 排泄

健康成人に¹⁴C-ベプリジル塩酸塩水和物を経口投与した場合、尿中には投与後 24 時間までに約 24%、7 日までに約 50%が、また、糞中には 7 日までに 2～22%が排泄された。(参考-外国人)

(参考:動物)

ラットに¹⁴C-ベプリジル塩酸塩水和物を経口投与した場合、消化管のほか肝、腎、血液及び肺に高濃度に分布する。また、胎児及び乳汁中にわずかに移行する。

【臨床成績】

持続性心房細動、頻脈性不整脈(心室性)並びに狭心症について行われた臨床試験成績の概要は次のとおりである。

1. 持続性心房細動²⁾

- (1) 7 日以上持続する心房細動を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤の心房細動停止における有効性が検証された。
- (2) 二重盲検比較試験での心房細動停止効果及びその用量反応性に関する臨床試験成績は次のとおりであった。

投与群	有効例数/効果判定例数	有効率(%)
プラセボ	1/29	3.4
100mg/日	12/32	37.5*
200mg/日	20/29	69.0*

a: プラセボに対して統計的有意(p=0.001), b: プラセボに対して統計的有意(p<0.001)及び100mg/日に対して統計的有意(p=0.014).

2. 頻脈性不整脈(心室性)^{3)~5)}

- (1) 心室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。
- (2) 二重盲検比較試験を含む各種不整脈に対する臨床試験成績は次のとおりであった。

疾患名	有効例数/効果判定例数	有効率(%)
心室性期外収縮	102/162	63.0
心室性頻拍	4/6	66.7

3. 狭心症^{6)~8)}

- (1) 労作狭心症及び労作兼安静狭心症を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。
- (2) 二重盲検比較試験を含む各種狭心症に対する臨床試験成績は次のとおりであった。

疾患名	有効例数/効果判定例数	有効率(%)
労作狭心症	45/71	63.4
労作兼安静狭心症	24/40	60.0
安静狭心症	2/3	66.7

なお、不安定狭心症、異型狭心症に対する有用性は確立していない。

【薬効薬理】

1. 抗頻脈性不整脈作用

- (1) 実験的頻脈性不整脈に対する作用

1) 心室性頻脈モデル^{9~13)}

アコニチン誘発(イヌ、モルモット)、左冠動脈結紮(イヌ、ラット)、心筋梗塞犬及びジギタリス化犬における電気刺激誘発による不整脈モデル実験等において、心室頻拍、心室細動の抑制並びに発現の遅延作用が認められている。

2) 心房細動モデル^{14, 15)}

右心房高頻度刺激誘発(覚醒イヌ)心房細動モデルにおいて、有効不応期の短縮に対する軽減・回復作用が観察されるとともに、L型Ca²⁺チャネルのmRNAレベルの低下が抑制される心房細動誘発電気的リモデリングに対する改善作用が認められている。

- (2) 電気生理学的作用

1) 各種K⁺チャネルに対する作用^{16~20)}

モルモット単離心筋細胞における遅延整流K⁺電流の速い成分(I_{Kr})及び遅延整流K⁺電流の遅い成分(I_{Ks})、ヒト胎児腎細胞株 HEK293 細胞に発現させたヒトKv1.5 チャネルの非常に速い活性化過程を示す遅延整流K⁺電流(I_{Kur})をいずれも濃度依存的に抑制する。また、アセチルコリン感受性K⁺電流(I_{K, Ach})、ATP感受性K⁺電流(I_{K, ATP})並びに細胞内Na⁺誘発K⁺電流(I_{K, Na})も濃度依存的に抑制する。この他にも、プルキンエ線維(ヒツジ)において、内向き

整流性電流(I_{K1})、遅延整流性外向き電流(I_K)及び一過性外向き電流(I_{to})を濃度依存的に抑制する。

2) Ca²⁺チャネルに対する作用^{21, 22)}

心室筋(モルモット)において、Ca²⁺電流(I_{Ca})を濃度依存的に抑制する。モルモット単離心筋細胞のL型Ca²⁺チャネルのほか、T型Ca²⁺チャネルも抑制する。

3) Na⁺チャネルに対する作用^{11, 21, 23, 24)}

心室筋(ラット)においてNa⁺電流(I_{Na})を濃度依存的に抑制し、心室筋及び心室筋(モルモット)、プルキンエ線維(ヒツジ)において、最大脱分極速度を抑制する。

4) 活動電位に対する作用^{11, 22~24)}

洞房結節(ウサギ)、心室筋(モルモット)の活動電位持続時間(APD)を延長させる。また、プルキンエ線維(ヒツジ)においては、APDを短縮させる。なお、心室筋(モルモット)及び心室筋(モルモット)での静止電位には影響は認められていない。

5) 不応期に対する作用^{9, 25, 26)}

心室筋(モルモット)、房室結節(ウサギ)、心室筋(ウサギ、イヌ)及びプルキンエ線維(イヌ)の不応期を延長させる。

6) 伝導時間に対する作用²⁰⁾

心房-ヒス束間隔及びヒス束-心室間隔(ウサギ)の伝導時間を遅延させる。

2. 抗狭心症作用

(1) 心筋の酸素需給バランス改善作用^{27~29)}

- 1) 摘出心臓標本(モルモット)及び麻酔開胸犬において、冠血管拡張による冠血流量を増大する。
- 2) 覚醒犬において、末梢血管抵抗を低下させ後負荷を軽減するとともに、心筋酸素消費量を減少する。

(2) 電位依存性Ca²⁺チャネル及び受容体作動性Ca²⁺チャネル抑制作用³⁰⁾

摘出大動脈切片(ウサギ)において、K⁺及びフェニレフリンにより生ずる持続性収縮を濃度依存的に抑制し、電位依存性Ca²⁺チャネル及び受容体作動性Ca²⁺チャネルともに抑制することが示唆される。

(3) カルモデュリンに対する作用^{31, 32)}

Ca²⁺-カルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの活性及びCa²⁺-カルモデュリンによるミオシン軽鎖キナーゼの活性を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

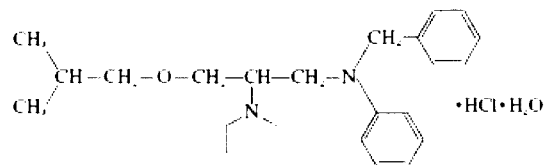
一般名: ベプリジル塩酸塩水和物(Bepiridil Hydrochloride Hydrate)

化学名: (±)-N-Benzyl-N-[3-isobutoxy-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]-aniline hydrochloride hydrate

分子式: C₂₄H₃₄N₂O·HCl·H₂O

分子量: 421.02

構造式:



性状: 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。メタノール、酢酸(100)、ジクロロメタン又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

融点: 89～93℃

分配係数: 2.5(pH1.2、水-オクタノール系)

>4.0(pH6.8、水-オクタノール系)

【取扱い上の注意】

吸湿すると淡黄白色～淡黄褐色に変化するので開封後は湿気を避け、乾燥した場所に保存すること。(本剤は吸湿により変色するが、効力には影響はなく、使用は差し支えない。)

【包装】

ベプリコール錠 50mg	100 錠(PTP)
	500 錠(PTP)
ベプリコール錠 100mg	100 錠(PTP)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) Physicians' Desk Reference 51th ed. P.1597 (1997)
- 2) 山下武志ほか: J-BAF study (投稿準備中)
- 3) 加藤和三ほか: 臨床医薬 5 (Suppl.1), 41 (1989)
- 4) 加藤和三ほか: 臨床医薬 5, 2187 (1989)
- 5) 笠貫 宏ほか: 臨床医薬 5 (Suppl.1), 77 (1989)
- 6) 加藤和三ほか: 臨床医薬 5 (Suppl.1), 59 (1989)
- 7) 池田こずえほか: 臨床医薬 4, 1197 (1988)
- 8) 森下大樹ほか: 臨床医薬 4, 1185 (1988)
- 9) Labrid, C. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 249, 87 (1981)
- 10) Marshall, R. J. et al.: Br. J. Pharmacol. 73, 471 (1981)
- 11) Kane, K. A. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 2, 193 (1980)
- 12) Lynch, J. J. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 72 (1985)
- 13) Keren, G. et al.: Am. Heart J. 108, 1236 (1984)
- 14) Sato, D. et al.: Circ. J. 70, 206 (2006)
- 15) Nishida, K. et al.: J. Cardiovasc. Electrophysiol. 18, 765 (2007)
- 16) Wang, J.-C. et al.: Br. J. Pharmacol. 128, 1733 (1999)
- 17) Kobayashi, S. et al.: Eur. J. Pharmacol. 430, 149 (2001)
- 18) Hara, Y. et al.: Br. J. Pharmacol. 116, 2750 (1995)
- 19) Li, Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 291, 562 (1999)
- 20) Berger, F. et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 339, 38 (1989)
- 21) Yatani, A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 237, 9 (1986)
- 22) Charles, J. et al.: J. Gen. Physiol. 100, 703 (1992)
- 23) Winslow, E. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 3, 655 (1981)
- 24) Anno, T. et al.: Br. J. Pharmacol. 81, 589 (1984)
- 25) Kato, R. et al.: Am. Heart J. 111, 271 (1986)
- 26) Anno, T. et al.: Br. J. Pharmacol. 81, 41 (1984)
- 27) Flaim, S. F. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 63 (1985)
- 28) Michelin, M. T. et al.: Therapie 32, 485 (1977)
- 29) Buckley, J. P. et al.: Drug Dev. Res. 3, 535 (1983)
- 30) Winslow, E. et al.: Eur. J. Pharmacol. 131, 219 (1986)
- 31) Itoh, H. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 230, 737 (1984)
- 32) Itoh, H. et al.: Biochem. Pharmacol. 35, 217 (1986)

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

第一三共株式会社 製品情報部

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL:0120-189-132

製造販売元



シェリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町2-3-7

販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1