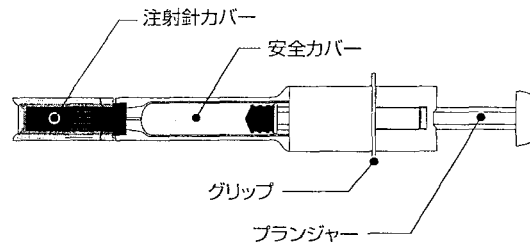


アリクストラの使用にあたって

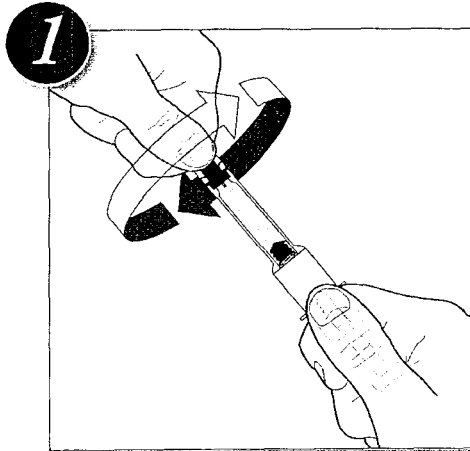
皮下注射以外の目的で使用しないで下さい

アリクストラは、1回投与分の規定量を充填したプレフィルドシリンジで、使用後の針刺し事故を防止するための安全装置が付いています。使用にあたっては「適用上の注意」及び「取扱上の注意」の項を参照して下さい。

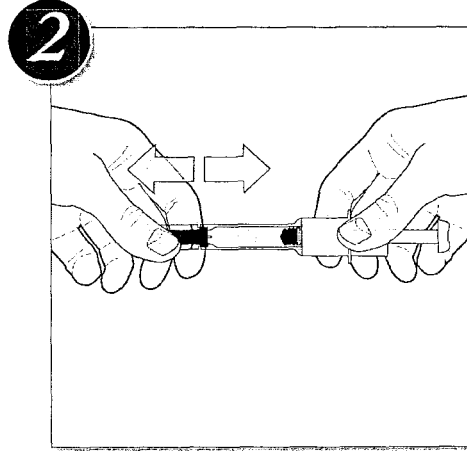
安全装置付きプレフィルドシリンジの各部の名称



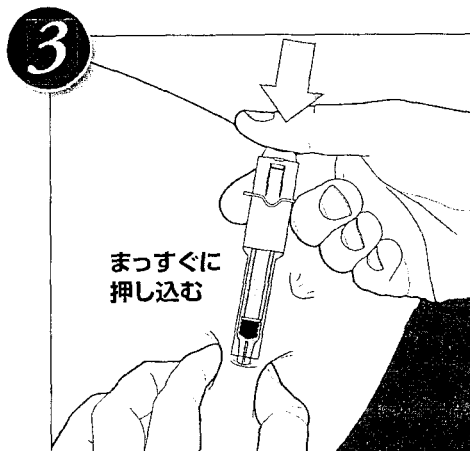
安全装置付きプレフィルドシリンジの使い方



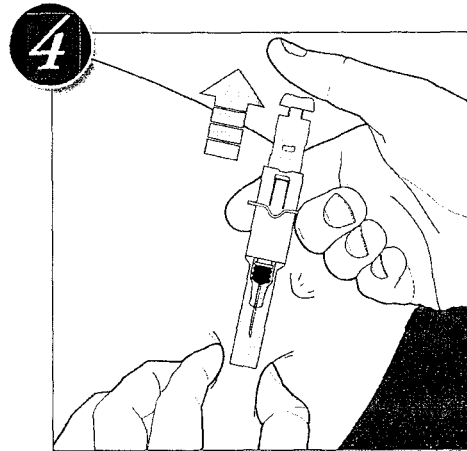
片方の手でシリンジ部分を固定し、もう一方の手で注射針カバーを回します。



注射針カバーをシリンジからまっすぐに引き離して取り外します。



注射部位を親指と人差し指でつまみ、注射針全体を刺入します。プランジャーをまっすぐに止まるところまでしっかりと押し込み、シリンジ内の薬液がすべて注入されたことを確認します。



プランジャーから指を離すと、自動的にプランジャーが持ち上がり(カチッという音がします)、注射針が安全カバーに格納されます。

GlaxoSmithKline

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	エンセバック皮下注用
2	一 般 名	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
3	申 請 者 名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	本剤1バイアルを添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mLで溶解したとき、0.5 mLあたりに有効成分である不活化日本脳炎ウイルス（北京株）をたん白質含量として4 µg、力価として参照品と同等以上含有する。
5	用法・用量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mLで溶解する。 ◎初回免疫：通常、0.5 mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25 mLずつを同様の用法で注射する。 ◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5 mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25 mLを同様の用法で注射する。
6	効能・効果	本剤は、日本脳炎の予防に使用する。
7	備 考	本剤は、不活化日本脳炎ウイルス（北京株）を有効成分とする不活化ワクチンである。 取り扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）を別紙として添付

生物由来製品
劇 薬
処方せん医薬品
注意-医院等の処方せんに
より使用すること

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

エンゼバック[®]皮下注射
ENCEVAC

日本標準商品番号
876313

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	

貯 法：遮光して、10℃以下に保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：製造日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、日本脳炎ウイルス（北京株）をVero細胞（アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞）で増殖させ、得られたウイルスをホルマリンで不活化後、しょ糖密度勾配遠心及びクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分（血清）、ブタの膵臓由来成分（トリプシン）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量	
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス（北京株） 参照品（力価）と同等以上	
添加物	塩化ナトリウム	2.73mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.56mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.10mg
	ポリソルベート80	0.025mg
	グリシン	1.0mg
	乳糖水和物	25mg

乳糖水和物はウシの乳由来成分である。

3. 製剤の性状

本剤は、不活化日本脳炎ウイルス（北京株）を含む白色の乾燥製剤である。添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解するとき、無色澄明又はわずかに白濁した液剤となる。
pH：7.2～7.6

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.2～1.4

【効能・効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法・用量】

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解する。

- ◎初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。
- ◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の

者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法・用量に関する接種上の注意

(1) 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。

(2) 定期接種対象者と標準的接種年齢

1) 本剤の第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

2) 第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

なお、本剤の定期的予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。

(3) 他のワクチン製剤との接種間隔

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

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3) 過去にけいれんの既往のある者
(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
(3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱やけいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
3. 副反応
本剤の臨床試験において、生後6月以上90月未満の小児163例中84例（51.5%）に副反応が認められた。その主なも

のは発熱 (21.5%)、注射部位紅斑 (16.6%)、咳嗽 (8.0%)、注射部位腫脹 (6.7%)、鼻漏 (6.7%)、発疹 (5.5%) であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた(承認時)。

(1)重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状** (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎** (0.1%未満)：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある¹²⁾。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **脳症** (頻度不明)：脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 4) **けいれん** (頻度不明)：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 5) **血小板減少性紫斑病** (頻度不明)：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副反応

臨床試験における全観察期間中の副反応発現率

発現部位	5%以上	0.1~5%未満
局所反応 (注射部位)	注射部位紅斑、 注射部位腫脹	注射部位内出血、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位そう痒感
皮膚	発疹	紅斑、そう痒感、蕁麻疹
精神神経	—	頭痛、気分変化
呼吸器	咳嗽、鼻漏	発声障害、鼻出血、鼻閉、咽喉頭疼痛、くしゃみ、喘鳴、咽頭紅斑
消化器	—	腹痛、下痢、嘔吐、食欲不振
その他	発熱	異常感

4. 高齢者への接種

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

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

6. 接種時の注意

(1)接種用器具

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

(2)接種時

- 1) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

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

【臨床成績】

生後6月以上90月未満の健康小児163例(男児88例、女児75例)を対象として、日本脳炎ワクチンの第1期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の3回接種後の中和抗体陽転率を主要評価項目とし、抗体陽転は接種前中和抗体価(log₁₀)が陰性(1未満)から陽性(1以上)になった場合とした。有効性評価対象例数は143例であり、抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価(log₁₀)は3.866であった。なお、2回接種では抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価(log₁₀)は2.575であった。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、コガタアカイエカの吸血により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後ウイルス血症を起こし、血液・脳関門を通過して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

参考) 受動免疫をしたマウスへの感染実験では、1:10倍の血中抗体価があれば、10⁵致死量のウイルス感染を防ぐというデータがある。1回の蚊の吸血によって注入されるウイルス量は10³~10⁴MLD₅₀である。このような成績から1:10の抗体価があれば自然感染を防ぐと考えられている。³⁾

【取扱い上の注意】

- 1. **保存時**
溶剤が凍結すると容器が破損することがある。
- 2. **接種前**
溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。
- 3. **接種時**
本剤の溶解は接種直前に行うこと。
なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

瓶入 1人分 1本
溶剤(日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

【主要文献】

- 1) Ohtaki E. et al. : Pediatr. Neurol. 8(2) 137, 1992
- 2) 平野幸子 : 日本臨床 55(4) 934, 1997
- 3) Oya A. : Acta Paediatr. Jpn. 30 175, 1988

【文献請求先】

一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
TEL096(345)6500

一般財団法人
製造販売 **化学及血清療法研究所**
熊本市大窪一丁目6番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	オルベスコ 50 µg インヘラー112 吸入用 オルベスコ 100 µg インヘラー112 吸入用 オルベスコ 200 µg インヘラー 56 吸入用 オルベスコ 100 µg インヘラー 56 吸入用
2	一 般 名	シクレソニド
3	申 請 者 名	帝人ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	オルベスコ 50 µg インヘラー 112 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 50 µg 含有) オルベスコ 100 µg インヘラー 112 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 100 µg 含有) オルベスコ 200 µg インヘラー 56 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 200 µg 含有) オルベスコ 100 µg インヘラー 56 吸入用 (1 噴射物中にシクレソニド 100 µg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<u>成人</u> <u>通常、成人にはシクレソニドとして 100~400 µg を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg とする。</u> また、1 日に 800 µg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。 <u>小児</u> <u>通常、小児にはシクレソニドとして 100~200 µg を 1 日 1 回吸入投与する。なお、良好に症状がコントロールされている場合は 50 µg 1 日 1 回まで減量できる。</u> <p style="text-align: right;">(実線部追加、波線部変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	気管支喘息
7	備 考	本剤は有効成分としてシクレソニドを含有する吸入ステロイド剤 (エステルアゼで活性化されるプロドラッグ) であり、今回、小児に関する用法・用量について申請した。なお、オルベスコ 100 µg インヘラー 56 吸入用は剤型追加に係る申請でもある。 添付文書 (案) を別紙として添付。

	50 μ g/112吸入	100 μ g/56吸入	100 μ g/112吸入	200 μ g/56吸入
承認番号	21900AMY00025000		21900AMY00026000	21900AMY00028000
薬備収載	2007年6月			2007年6月
販売開始	2007年6月			2007年6月
国際誕生	2004年2月			

吸入ステロイド喘息治療剤

オルベスコ[®] 50 μ gインヘラ-112吸入用
オルベスコ[®] 100 μ gインヘラ-56吸入用
オルベスコ[®] 100 μ gインヘラ-112吸入用
オルベスコ[®] 200 μ gインヘラ-56吸入用
 シクレソニド吸入剤

Alvesco[®] 50 μ g Inhaler 112 puffs
Alvesco[®] 100 μ g Inhaler 56 puffs
Alvesco[®] 100 μ g Inhaler 112 puffs
Alvesco[®] 200 μ g Inhaler 56 puffs

処方せん医薬品*

注) 注意—医師等の処方せんにより
 使用すること

【貯 法】 室温保存（取扱いはの注意参照）

【使用期限】 製造後3年（外箱に表示）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者（症状を増悪するおそれがある）
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

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

結核性疾患の患者（症状を増悪するおそれがある）

※※【組成・性状】

販売名	オルベスコ [®] 50 μ g インヘラ- 112吸入用	オルベスコ [®] 100 μ g インヘラ- 56吸入用	オルベスコ [®] 100 μ g インヘラ- 112吸入用	オルベスコ [®] 200 μ g インヘラ- 56吸入用
剤形	定量噴霧式エアゾール剤			
成分・含量	1.1g(6.6g中) シクレソニド 5.6mg	1.1g(3.3g中) シクレソニド 5.6mg	1.1g(6.6g中) シクレソニド 11.2mg	1.1g(3.3g中) シクレソニド 11.2mg
1噴射中の 主薬量*	50 μ g	100 μ g	100 μ g	200 μ g
1缶の 噴射回数	112回	56回	112回	56回
添加物	無水エタノール、 1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA-134a）			
色調・性状	本品の内容物は、無色の液体である			

* ハルプロパリンの噴射主薬量

【効能・効果】

気管支喘息

※※【用法・用量】

成人

通常、成人にはシクレソニドとして100～400 μ gを1日1回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800 μ gとする。

また、1日に800 μ gを投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与する。

小児

通常、小児にはシクレソニドとして100～200 μ gを1日1回吸入投与する。なお、真好に症状がコントロールされている場合は50 μ g/1日1回まで減量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1 喘息症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること

2 1日1回投与の場合には、本剤を夜に投与することが望ましい。

【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）
 感染症の患者（症状を増悪するおそれがある）

※※ 2. 重要な基本的注意

1 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。

2 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。

3 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。

4 本剤の投与期間中に急性の発作が発現した場合は、発作発現時に短時間作用性吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者を指導すること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきたと感じられたら、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めよう患者を指導すること。このような状態は喘息の管理が不十分になっていることを示唆し、患者の生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。

5 気道感染に伴い喘息症状の増悪がみられた場合には、本剤の増量を含むステロイド療法との強化と感染症の治療を考慮すること。

6 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起すことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。

7 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

8 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

(9)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、本剤投与後の全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。

(10)本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていないが、本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

(11)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤はエステラーゼによる代謝を受けて活性代謝物である脱イソブチリル体に変換される。脱イソブチリル体は主として肝チトクロームP-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照)

※※4. 副作用

成人:

承認時までの安全性評価対象588例中46例(7.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、自他覚的副作用が35例(6.0%)、臨床検査値異常が12例(2.0%)であった。主な自他覚的副作用は、呼吸困難5例(0.9%)、嘔声5例(0.9%)、発疹3例(0.5%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、尿中蛋白4例(0.7%)、AST (GOT) の増加3例(0.5%)、ALT (GPT) の増加3例(0.5%)等であった。

小児:

承認時までの安全性評価対象203例中2例(1.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、気管支痙攣1例(0.5%)、肝機能検査値異常 (AST (GOT) 及びALT (GPT) の増加) 1例(0.5%)であった。

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。

種類	頻度	頻度不明 ^{注1)}	1%未満
過敏症 ^{注2)}		血管浮腫等の過敏症状	発疹、そう痒
口腔・呼吸器			咽喉頭症状(不快感、疼痛)、嘔声、口渇、口腔カンジダ症、味覚異常、声のかすれ
肝臓			AST (GOT) の増加、ALT (GPT) の増加
精神神経系			倦怠感、頭痛
その他			呼吸困難 ^{注3)} 、尿中蛋白、胸部不快感 ^{注3)} 、胸痛 ^{注3)} 、気分不快、浮腫、動悸、気管支痙攣 ^{注3)}

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 自発報告又は外国での報告が認められている。

注3) 気管支痙攣が疑われる場合は、短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。【本薬は動物実験(ラット、ウサギ)で胎盤通過性が報告されている¹⁾。また、本薬は動物実験(ウサギ)で副腎皮質ステロイド剤に共通した催奇形作用が報告されている²⁾。】

(2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。【本薬は動物実験(ラット)で乳汁中に移行(静脈内投与において投与量の0.04%以下)することが報告されている³⁾。】

※※7. 小児等への投与

(1)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過を観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。

(2)低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない。【国内での使用経験がない。】

8. 過量投与

長期間の過量投与(【用法・用量】の範囲を超えた量等)により、副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがあるので、このような場合には、患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1)本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

(2)本剤吸入後に、うがいを実施するよう指導すること(口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため)。ただし、うがい困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

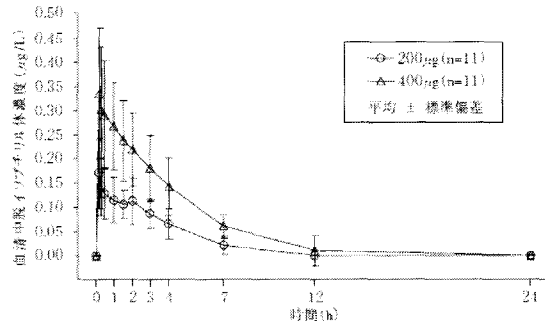
※※【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1)健康成人

①単回吸入投与

健康成人に本剤200又は400 μ gを単回吸入投与したときの血清中活性代謝物(脱イソブチリル体)の濃度推移及び動態パラメータを以下に示す¹⁾。



用量	200 μ g (n=11)		400 μ g (n=11)	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
AUC _{inf} [μ g \cdot h/L]	0.669	0.213	1.485	0.650
C _{max} [μ g/L]	0.177	0.063	0.384	0.106
t _{1/2} [h]	2.63	1.07	2.84	0.80
t _{max} [h]	0.53	0.59	0.38	0.25

2) 反復吸入投与

健康成人に本剤800 μ gの用量を1日2回(1600 μ g/日)、1週間反復吸入投与したとき、血清中脱イソブチリル体濃度は投与開始後4日ではほぼ定常状態に達し、シクレソニド及び脱イソブチリル体共に蓄積性は認められなかった¹⁾。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。)

3) 経口投与時の全身性バイオアベイラビリティ

健康成人にシクレソニドをクロスオーバー法にて単回静脈内投与及び経口投与したとき、血漿中脱イソブチリル体のAUCに基づく経口バイオアベイラビリティは1%未満であった(外国人データ)²⁾。

(2) 小児気管支喘息患者

小児気管支喘息患者(5~15歳)に本剤200 μ gを1日1回、1週間反復吸入投与したとき、最終投与時の血清中脱イソブチリル体の動態パラメータは下表のとおりであった³⁾。

用量	200 μ g (n=8)	
	平均	標準偏差
AUC ₀₋₂₄ * [μ g \cdot h/L]	0.670	0.409
C _{max} [μ g/L]	0.168	0.105
t _{1/2} [h]	3.24	1.47
t _{max} [h]	0.62	0.23

*最終投与日の投与間隔(0~24時間まで)におけるAUC

2. 分布

(1) 肺内への分布

健康成人及び気管支喘息患者において^{99m}Tc標識した本剤を吸入投与し、シンチグラフィにて分布を求めたところ、吸入されたシクレソニドのそれぞれ52%が肺に沈着した(外国人データ)¹⁾。

(2) 血清及び血漿蛋白結合率

シクレソニド(0.01~10 μ g/mL)のヒト血清蛋白結合率は98.9~99.4%であった(in vitro試験)⁴⁾。脱イソブチリル体(0.5~500ng/mL)のヒト血漿蛋白結合率は98.1~98.8%であり、ワルファリン及びサリチル酸の影響を受けなかった(in vitro試験)⁵⁾。

3. 代謝

シクレソニドのヒト肺組織中の主要代謝物は脱イソブチリル体であり、脱イソブチリル体はC-21位の脂肪酸抱合体に可逆的に変換される(in vitro試験)⁶⁾。また、シクレソニドのヒト肝細胞及び肝ミクロソーム中の主要代謝物は脱イソブチリル体であり、脱イソブチリル体はCYP3A4によって代謝を受け不活性体となる⁴⁾。

4. 排泄

健康成人に¹⁴C-シクレソニド0.64mgを静脈内投与したとき、216時間までに66%が糞中に、20%が尿中に排泄された(外国人データ)⁷⁾。

5. 相互作用

健康成人にCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール400mg 1日1回経口投与(経口剤は国内未承認)と本剤400 μ g 1日1回吸入投与を7日間併用したとき、脱イソブチリル体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は本剤単独投与時に比較して、それぞれ3.6倍及び2.2倍に上昇した(外国人データ)⁸⁾。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者

健康高齢者(65~77歳)では、本剤1600 μ gを単回吸入投与したとき、脱イソブチリル体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は健康非高齢者(24~43歳)に比較して、それぞれ2.1倍及び2.4倍に上昇した(外国人データ)⁹⁾。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。)

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者(Child-Pugh分類A又はB)では、本剤1600 μ gを単回吸入したとき、脱イソブチリル体のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は健康成人に比較して、中等症の肝機能障害患者でそれぞれ2.7倍及び2.0倍、重症の肝機能障害患者でそれぞれ1.8倍及び1.4倍に上昇した(外国人データ)¹⁰⁾。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。)

※【臨床成績】

1. 成人臨床試験

(1) 成人気管支喘息患者(軽・中等症) 311例におけるプラセボ対照の二重盲検比較試験において、対照観察期間(4週間)にクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC) 400 μ g/日を投与し、治験薬投与期間に本剤100、200、400 μ g又はプラセボを1日1回、8週間投与した結果は、下表のとおりであった¹⁾。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量*	プラセボ群との差* [95%信頼区間]
プラセボ (79例)	-24.95 \pm 4.34	-
100 μ g (78例)	4.23 \pm 4.79	28.58 \pm 6.46 [15.72, 41.44]
200 μ g (71例)	3.75 \pm 4.80	28.67 \pm 6.35 [16.01, 41.33]
400 μ g (83例)	-0.40 \pm 4.26	24.55 \pm 5.85 [12.92, 36.18]

*最小二乗平均値 \pm 標準誤差

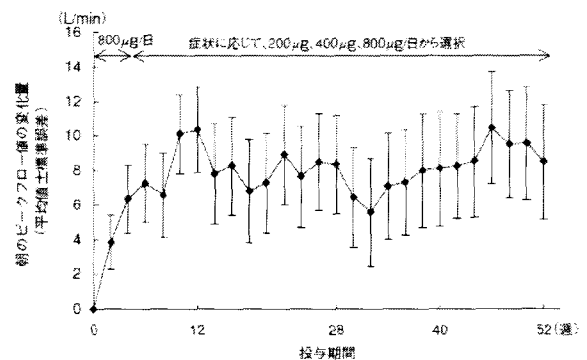
(2) 成人気管支喘息患者(中等・重症) 319例におけるクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC)対照の非盲検比較試験において、対照観察期間(4週間)にBDP-CFC 800 μ g/日を投与し、治験薬投与期間に本剤を1回400 μ gの用量で1日1回又は2回(400又は800 μ g/日)、又はBDP-CFCを1回400 μ gの用量で1日2回(800 μ g/日)、8週間投与した結果は、下表のとおりであった¹⁾。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量*	対照群との差* [95%信頼区間]
対照群 (BDP-CFC) (106例)	5.91 \pm 3.75	-
400 μ g (106例)	16.02 \pm 3.78	10.11 \pm 5.61 [-1.02, 21.24]
800 μ g (107例)	23.98 \pm 3.74	18.07 \pm 5.60 [6.97, 29.17]

*最小二乗平均値 \pm 標準誤差

(3) 成人気管支喘息患者143例を対象とした長期投与試験において、本剤(200~800 μ g/日)を12ヵ月間投与したときの結果は下図のとおりであった²⁾。



2. 小児臨床試験

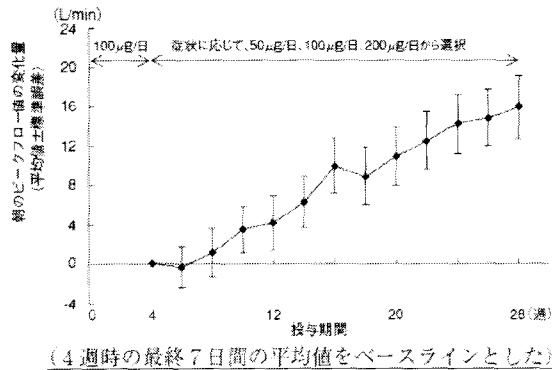
(1) 吸入ステロイド薬で治療していない小児気管支喘息患者(5~15歳、軽症115例、中等症50例及び重症1例)を対象にした無作為化群間比較試験において、二重盲検下で本剤を1回50、100又は200 μ gの用量で1日1回(50、100又は200 μ g/日)、又は、参照群として非盲検下でヒドロフルオロアルカン(HFA)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-HFA)を1回50 μ gの用量で1日2回(100 μ g/日)、8週間投与した結果は、下表のとおりであった³⁾。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量* [95%信頼区間]
参照群 (BDP-HFA) (40例)	19.68 \pm 5.18 [9.20, 30.15]
50 μ g (43例)	19.67 \pm 4.73 [10.14, 29.21]
100 μ g (41例)	34.26 \pm 4.08 [26.02, 42.50]
200 μ g (42例)	24.05 \pm 4.02 [15.93, 32.16]

*平均値 \pm 標準誤差

(2) 上記試験終了後、引き続き69例に本剤(50~200 μ g/日)を1日1回で28週間投与したときの結果は下図のとおりであった⁴⁾。



【薬効薬理】

1. 作用機序

活性代謝物である脱イソプチリル体のグルココルチコイド受容体に対する結合親和性は未変化体（シクレソニド）の100倍以上高く、脱イソプチリル体が薬理活性の本体と考えられる²¹⁾。

2. 喘息抑制作用

(1) 卵白アルブミン感作したラットにおいて、シクレソニドは抗原吸入によって誘発される即時型及び遅発型の肺抵抗増大反応を抑制した²²⁾。またメサコリンに対する気道反応性の亢進も抑制した²³⁾。

(2) 気管支喘息患者に本剤を400 μ g/日、2週間反復吸入投与することにより、AMPに対する気道反応性の亢進を抑制した（外国人データ）²⁴⁾。

3. 抗炎症作用

ヒト末梢血Tリンパ球を用いた*in vitro*試験において、脱イソプチリル体は喘息の気道炎症反応において重要なIL-4やIL-5などの各種炎症性サイトカイン産生を抑制した²⁵⁾。また卵白アルブミン感作したラットにおいて、シクレソニドは気道内への好酸球浸潤及びTNF α 産生を抑制した²⁶⁾。

4. 全身へのステロイドの影響

(1) ラットにおいて、シクレソニドは胸腺重量や副腎重量の抑制などの全身作用を起こさない用量で、コットンペレット誘発肉芽腫形成を抑制した²⁷⁾。

(2) 健康成人に本剤を1回800 μ gの用量で1日2回（1600 μ g/日）、7日間反復吸入投与しても血清及び尿中コルチゾール排泄量に異常変動を認めなかった¹⁾。（本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 μ gである。）また成人気管支喘息患者に、本剤400又は800 μ g/日を8週間投与したとき、本剤の投与終了時の血清コルチゾール及びオステオカルシン濃度に臨床的に問題となる変動はみられなかった²⁸⁾。

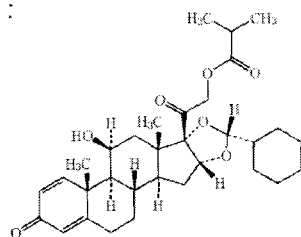
(3) 成人気管支喘息患者を対象にした長期投与試験（200～800 μ g/日）において、本剤を12ヵ月間投与したとき、CRH負荷試験における血漿コルチゾールの反応性低下は認められなかった²⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シクレソニド（Ciclesonide）

化学名：16 α , 17-[(1R)-Cyclohexylmethylidenedioxy]-11 β , 21-dihydroxyprogna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-(2-methylpropionate)

化学構造式：



分子式：C₃₂H₄₈O₇

分子量：540.69

融点：209℃

性状：白色～黄白色の結晶性の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール（99.5）及びアセトンに溶けやすく、ヘキサンに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. 専用のアダプターを使用すること。アダプターはときどき柔らかい乾いた布もしくははちり紙で拭き、清潔に保管すること。
3. 容器及びアダプターを水に入れたり、水で洗わないこと〔噴霧不良の原因となることがある〕。
4. 高温にすると破裂の危険があるため、温度が50℃以上になる所に置かないこと。
5. 容器は空になっても火中に投じないこと。
6. 容器は地方自治体により定められた方法で廃棄すること。

※※【包装】

- オルベスコ 50 μ g インヘラー 112吸入用：
6.6g \times 1, 6.6g \times 10（専用アダプター付）
- オルベスコ100 μ g インヘラー 56吸入用：
3.3g \times 1, 3.3g \times 10（専用アダプター付）
- オルベスコ100 μ g インヘラー 112吸入用：
6.6g \times 1, 6.6g \times 10（専用アダプター付）
- オルベスコ200 μ g インヘラー 56吸入用：
3.3g \times 1, 3.3g \times 10（専用アダプター付）

※※【主要文献】

- 1) 社内報告：薬物動態（妊娠ラット、妊娠ウサギ）、2007
- 2) 社内報告：生殖発生毒性（ラット、ウサギ）、2007
- 3) 深瀬広幸：薬理と治療、34(11)1191, 2006
- 4) 深瀬広幸：薬理と治療、34(11)1201, 2006
- 5) Nave, R. et al. : Clin. Pharmacokinetic., 43(7)479, 2004
- 6) 社内報告：薬物動態（小児気管支喘息患者）、2010
- 7) Leach, C.L. et al. : J. Aerosol. Med., 19(2)117, 2006
- 8) Newman, S. et al. : Respir. Med., 100(3)375, 2006
- 9) Rohatagi, S. et al. : Am. J. Ther., 12(3)201, 2005
- 10) Nave, R. et al. : Biopharm. Drug Dispos., 27(4) 197, 2006
- 11) 社内報告：代謝（ラット肺組織）、2007
- 12) 社内報告：代謝（ヒト肝細胞、肝ミクロソーム）、2007
- 13) Peet, C.F. et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetic., 30(4) 275, 2005
- 14) 社内報告：排泄（健康成人）、2007
- 15) 社内報告：薬物動態（健康成人、CYP3A4阻害剤併用）、2007
- 16) 社内報告：薬物動態（健康高齢者）、2007
- 17) 社内報告：薬物動態（肝機能障害患者）、2007
- 18) 社内報告：プラセボとの二重盲検比較試験（気管支喘息患者）、2007
- 19) 社内報告：対照薬との非盲検比較試験（気管支喘息患者）、2007
- 20) Adachi, M. et al. : Ther. Res., 29(5)821, 2008
- 21) 社内報告：用量確認試験（小児気管支喘息患者）、2010
- 22) 社内報告：長期投与試験（小児気管支喘息患者）、2010
- 23) Stoeck, M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 309(1)249, 2004
- 24) 社内報告：喘息抑制作用（卵白アルブミン感作ラット）、2007
- 25) Kanniss, F. et al. : Pulm. Pharmacol. Ther., 14(2)141, 2001
- 26) 社内報告：血清コルチゾール及びオステオカルシン濃度への影響（気管支喘息患者）、2007

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。
 帝人ファーマ株式会社 学術情報部
 〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
 ☎ 03-3506-4053

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

提携

NYCOMED

ニコメッド

商標 オルベスコ® is a registered trademark of Nycomed GmbH.

ジクロロボス（DDVP）樹脂蒸散剤の劇薬指定からの除外について

1. 現行の規定について

ジクロロボスについては、昭和47年7月26日付厚生省令第28号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その化合物及びその製剤は劇薬に指定されている。

2. 劇薬への該当性について

一般用医薬品として製造販売されているジクロロボスをプラスチック板に吸着させた製剤（販売名バポナ殺虫プレート等）は1プレート中にジクロロボス21.39g以下を含有する蒸散性の殺虫剤であり、現在の規定では劇薬に該当する。

今般、提出された資料の製剤に関する急性毒性試験において、もっとも強い毒性を示した経皮投与でのLD₅₀はラット6200mg/kg以上であり、経口投与でのLD₅₀はラット25127mg/kg以上となり劇薬指定基準以上（経口投与300mg/kg以上）以上の値を示しており、当該製剤を劇薬の指定から除外することが適当であると考えられる。

なお、本剤の主な曝露経路である吸入での急性毒性試験（ラット）によると、最高濃度139.5mg/m³で死亡も毒性徴候も認められなかったためLD₅₀は算出できないが、本剤の殺虫機を使用するものとししないもの（最高空气中濃度：各々0.15mg/m³、0.45mg/m³、NOAEL（無有害影響量）139.5mg/m³）についてMOE（暴露マージン）を算出したところ、それぞれ1132及び368といずれも不確実係数（100）より大きいことから、本剤の吸入毒性は特異的に強いものではないと考えられる。

3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及びその製剤の項 第54号	
(旧)	<p>五十四 ジメチルジクロロビニルホスフェイト(別名 DDVP)、その化合物及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。</p> <p>(1) ジメチルジクロロビニルホスフェイト5%以下を含有する殺虫剤及びジメチルジクロロビニルホスフェイトを紙又はフェルトに吸着させた殺虫剤であつて一枚中ジメチルジクロロビニルホスフェイト0.5g以下を含有するもの</p> <p>(2) メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物(別名カルクロホス)6%以下を含有する殺虫剤及びメチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物を紙又はプラスチック板に吸着させた殺虫剤であつて一枚中メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物0.35g以下を含有するもの</p>
(新)	<p>五十四 ジメチルジクロロビニルホスフェイト(別名 DDVP)、その化合物及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。</p> <p>(1) <u>ジメチルジクロロビニルホスフェイト5%以下を含有する殺虫剤、ジメチルジクロロビニルホスフェイトを紙又はフェルトに吸着させた殺虫剤であつて一枚中ジメチルジクロロビニルホスフェイト0.5g以下を含有するもの及びジメチルジクロロビニルホスフェイトをプラスチック板に吸着させた殺虫剤であつて一枚中ジメチルジクロロビニルホスフェイト21.39g以下を含有するもの</u></p> <p>(2) メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物(別名カルクロホス)6%以下を含有する殺虫剤及びメチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物を紙又はプラスチック板に吸着させた殺虫剤であつて一枚中メチルジクロロビニルリン酸カルシウムとジメチルジクロロビニルホスフェイトとの錯化合物0.35g以下を含有するもの</p>

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ボルテゾミブ	<p>初発の多発性骨髄腫</p> <p>※ 本剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として2006年10月に国内で承認されている。</p> <p>多発性骨髄腫(MM)総患者数は、厚生労働省統計表データベース(2005年)によると11,000人と報告されており、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。</p> <p>MMは治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍であり、標準的療法として自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が行われているが、忍容性の問題から通常65歳以上の患者は対象とならない。造血幹細胞移植の適応とならない未治療のMMIに対してはMP療法(メルファラン/プレドニゾロン)などの多剤併用化学療法が行われてきたが、欧米における臨床試験により、MP療法に本剤を併用するMPB療法の高い有効性が示された。本剤の初回治療は欧米等世界76ヶ国で既に承認されており、国内第Ⅱ相試験が進行中である。</p>	ヤンセン ファーマ株式会社
2		<p>マントル細胞リンパ腫</p> <p>※ 本剤は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として2006年10月に国内で承認されている。</p> <p>悪性リンパ腫の患者数は、厚生労働省による平成20年患者調査では、約53,000人と報告されている。マントル細胞リンパ腫(MCL)に分類される患者数は、悪性リンパ腫全体の約2.8%と報告されていることから、約1,500人と推定され、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。</p> <p>MCLは、非ホジキンリンパ腫において予後不良な組織型の一つであり、標準的治療法は確立していない。再発又は難治性の既存治療が無効であったMCL患者を対象にした海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤の完全奏効は8%、部分奏効と合わせた奏効率は32%であった。</p> <p>本剤の2次治療以降の使用は米国等38ヶ国で既に承認されており、また、初回治療について適応を拡大するための国際共同第Ⅲ相臨床試験が進行中である。日本もこの国際共同試験に参加している。</p>	

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
3	コリスチンメタン スルホン酸ナトリウム	<p><適応菌種>本剤に感性の多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌</p> <p><適応症>各種感染症</p> <p>※MDRPによる感染症患者は、年間約500件から700件の範囲で推移し、多剤耐性アシネトバクター感染症患者は、2005年以降申請日(2010年8月10日)までの症例報告として32例が確認されている。また、その他の多剤耐性グラム陰性菌感染症患者は、2005年以降申請日までの症例報告として5例が確認されており、これらの結果から、詳細な患者数は不明であるものの、本剤の予定される効能・効果から考えると、本剤の対象患者数は限定的であり、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満であると考えられる。</p> <p>本剤は欧米等の海外で承認されており、2010年10月より国内第I相試験を行う予定。</p>	
4	GSK2402968	<p>Duchenne型筋ジストロフィー</p> <p>※筋ジストロフィーは、筋繊維の変性・壊死を主病変として、進行性の筋力低下を伴う遺伝性疾患であり、そのうちDuchenne型筋ジストロフィー(DMD)は、ジストロフィン遺伝子の欠損や変異により筋膜直下のジストロフィンが欠損することで発症し、平均寿命は28歳前後といわれている。</p> <p>日本のDMDの総患者数は4,300人程度と推定されており、また、欠損している遺伝子の位置等から、本剤の治療対象となるDMD患者は、DMD患者の10%程度(430人)と推定される。</p> <p>欧州で実施中のDMD男児を対象とした臨床試験において、ジストロフィンの発現や、6分間歩行距離の改善(12週時点で平均約30 m(-25~+69 m))が認められており、本剤の有効性及び安全性が検証されれば、DMDの治療に貴重な選択肢を与えるものと考えられる。本邦では、歩行可能な5歳以上のDMD患者を対象とした第III相国際共同試験を実施予定。</p>	グラクソ・スミスクライン株式会社

平成22年12月10日
医薬食品局審査管理課

生物学的製剤基準の一部改正について

○ 概要

生物学的製剤基準は薬事法(昭和35年法律第145号)第42条第1項の規定に基づき定められているものであり、生物学的製剤医薬品の製法、性状、品質、貯法、表示事項等に関する基準を定めたものである。

乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリンについても、生物学的製剤基準にその表示事項等の基準が定められている。

乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリンを有効成分として含有する医薬品については、Rh 式血液型の D(Rho)陰性の産婦に、D(Rho)陽性の胎児を分娩した後に投与することが承認されている。今般、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請の妥当性に係る報告書が取りまとめられ、以下の効能・効果及び用法・用量に関する有効性・安全性について、医学薬学上公知であるとして、当該効能・効果での公知申請について医薬品第一部会において事前評価を行い、公知申請して差し支えないとの結論をいただいたところである。

<追加の効能・効果>

D(Rho)陰性で以前に D(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。

- ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)及び腹部打撲後等の D(Rho)感作の可能性がある場合
- ・妊娠 28 週前後

<変更後の用法・用量>

本剤は、1 瓶を添付の溶解液(日本薬局方 注射用水)2mL に溶解し、効能・効果に応じて以下のとおり投与する。

- ・分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後及び腹部打撲後
72 時間以内に本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。
- ・妊娠 28 週前後
本剤 1 瓶を筋肉内に注射する。

この事前評価に伴い、生物学的製剤基準の医薬品各条中乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリンの項に規定されている「表示事項」の一部改正について、薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において審議され、変更して差し支えないとする結論をいただいたものである。

○ 生物学的製剤基準の改正点

生物学的製剤基準の医薬品各条「乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン」中、表示事項において「D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にのみ分娩後 72 時間以内に投与する旨」を記載することとなっているものを、「D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にのみ分娩後、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後及び腹部打撲後 72 時間以内又は妊娠 28 週前後に投与する旨」と記載することとする。

【新旧対照表】

現 行	改 正 案
医薬品各条 乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン (前略) 5 その他 5.1 表示事項 1. 抗 D(Rho)抗体価 2. 新生児に投与してはならない旨 3. D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にのみ分娩後 72 時間以内に投与する旨 (後略)	医薬品各条 乾燥抗 D(Rho)人免疫グロブリン (前略) 5 その他 5.1 表示事項 1. 抗 D(Rho)抗体価 2. 新生児に投与してはならない旨 3. D(Rho)因子で未感作の Rh 陰性の婦人にのみ分娩後、 <u>流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後及び腹部打撲後 72 時間以内又は妊娠 28 週前後</u> に投与する旨 (後略)

注、下線部を追記

○ 生物学的製剤基準の改正時期

現在、パブリックコメントの募集等に向けた諸手続きを進めているところであるが、生物学的製剤基準の改正については効能追加の承認と同時に行うこととする。

(新聞発表用)

1	販 売 名	アンチスタックス
2	一 般 名	赤ブドウ葉乾燥エキス混合物
3	申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 日 量 2 カ プ セ ル 中 赤ブドウ葉乾燥エキス混合物 450mg (赤ブドウ葉乾燥純エキスとして 360mg)
5	用 法 ・ 用 量	成人 (20 歳以上) 1 回 2 カ プ セ ル を 1 日 1 回、朝服用する。
6	効 能 ・ 効 果	軽度の静脈還流障害 (静脈の血流が滞ること) による次の諸症状の改善： 足 (ふくらはぎ、足首など) のむくみ、むくみに伴う足のだるさ・重さ・ 疲れ・つっぱり感・痛み
7	備 考	本剤は、赤ブドウ葉乾燥エキス混合物を有効成分とする新有効成分含有 医薬品 (いわゆるダイレクト OTC) である。 取扱い区分 一般用医薬品 区分 (1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付

第1類医薬品

足のむくみ改善薬

アンチスタックス

この説明書は、本剤とともに保管し、服用の際には、必ずお読みください

アンチスタックスは、有効成分「赤ブドウ葉乾燥エキス混合物」が足の血管（静脈）のうっ血を改善し、運動不足や立ち仕事などでの足のむくみによる、だるさや痛みなどの症状をやわらげます。



使用上の注意



してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります。）

1. 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 妊婦、妊娠していると思われる人又は妊娠を希望する人。
（妊娠中の服用については、安全性が十分確認されていません。）
- (3) 20歳未満の人。
- (4) 足以外のむくみ、または全身にむくみのある人。
（心臓病、肝臓病、腎臓病、内分泌系疾患などの病気による場合がありますので、医療機関を受診してください。）
- (5) 足に激しい痛み、出血、色素沈着、びらんのある人、また足の皮膚が褐色調に変化したり、硬くなった人。
（血栓ができている場合や、症状が重症化している場合がありますので、医療機関を受診してください。）
- (6) 次の診断を受けた人。
心臓病、肝臓病、高血圧、腎臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、脳血管障害、動脈硬化症
- (7) 乳癌、子宮癌などの手術（リンパ節切除）や放射線治療を受けたことがある人。
- (8) 抗血小板剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩等）、抗凝血剤（ワルファリン、ヘパリン等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ等）で治療を受けている人。

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください

かぜ薬、解熱鎮痛薬

3. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください

（授乳中の服用については、安全性が十分確認されていません。）

■成分 2カプセル中

赤ブドウ葉乾燥エキス混合物・・・・・・・・・・450mg

(赤ブドウ葉乾燥純エキスとして 360mg)

添加物として、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、タルク、加水分解デンプン乾燥物、ゼラチン、ラウリル硫酸Naを含有します。

■保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。)
- (4) 使用期限をすぎたものは服用しないでください。

■お問い合わせ先

エスエス製薬株式会社 お客様相談室

電話 0120-028-193

受付時間：9時から17時30分まで(土、日、祝日を除く)

製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2-1-1

発売元

エスエス製薬株式会社

〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2-1-2-4

(新聞発表用)

1	販 売 名	エンペシドL エンペシドレディ
2	一 般 名	クロトリマゾール
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1日量 (1錠) 中 クロトリマゾール 100 mg
5	用 法 ・ 用 量	成人 (15歳以上 60歳未満) 1日1回 (できれば就寝前)、1錠を 腔深部に挿入する。6日間毎日続けて使用すること。ただし、3 日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症 状が消失しない場合は医師の診療を受けること。
6	効 能 ・ 効 果	腔カンジダの再発 (過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)
7	備 考	本剤はクロトリマゾールを有効成分とする新一般用投与経路医 薬品である。 取り扱い区分：一般用医薬品区分 (5) -① ・添付文書(案)を別紙として添付

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

膣カンジダの再発治療薬 エンペシドL



使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 初めて発症したと思われる人。(初めて症状があらわれた場合は、他の疾病が原因の場合があり、その場合は医師の診療を受ける必要があります)
- (2) 本剤の成分に対しアレルギー症状を起こしたことがある人。(本剤の使用により再びアレルギー症状を起こす可能性があります)
- (3) 15歳未満又は60歳以上の人。(15歳未満は初めて発症した可能性が高く、60歳以上の人には他の疾患の可能性や他の菌による複合感染のリスクが高まることを考慮する必要があり、自己判断が難しいため)
- (4) 妊婦又は妊娠していると思われる人。(薬の使用には慎重を期し、医師の診療を受ける必要があります)
- (5) 発熱、悪寒、下腹部痛、背中や肩の痛み、色のついた又は血に染まったおりもの、魚臭いおりもの、生理の停止、膣からの不規則又は異常な出血、膣又は外陰部における潰瘍、浮腫又はただれがある人。(別の疾病の可能性があるので、医師の診療を受ける必要があります)
- (6) 次の診断を受けた人。
糖尿病(頻繁に本疾病を繰り返す可能性が高いので、医師の診療を受ける必要があります)
- (7) 本疾病を頻繁に繰り返している人。(1~2ヵ月に1回又は6ヵ月以内に2回以上)
- (8) 膣カンジダの再発かわからない人。(自己判断できない場合は医師の診療を受ける必要があります)

2. 次の部位には使用しないでください

- (1) 膣内以外の部位。(本剤は膣内のカンジダ菌による感染のみに効果があります)

3. 本剤を使用中に次の医薬品を外陰部に使用しないでください

- (1) カンジダ治療薬以外の外皮用薬。(症状が悪化する又は治療を遅らせるおそれがあります)

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の診療を受けている人。(医師から処方されている薬に影響したり、本剤と同じ薬を使用している可能性もあります)
- (2) 本人又は家族がアレルギー体質の人。(アレルギー体質の人は、本剤の使用によりアレルギー症状を起こす可能性があります)
- (3) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。(何らかの薬でアレルギーを起こした人は、本剤でも起こる可能性があります)
- (4) 授乳中の人。(薬の使用には慎重を期す必要があります)

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

- (1) 使用後、次の症状の継続・増強又は発現がみられた場合

関係部位	症状
膣	局所の熱感、刺激感、かゆみ、発赤、痛み
皮ふ	発疹

(本剤による副作用の可能性が考えられます)

- (2) 3日間使用しても、症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けてください。(他の疾病の可能性もあります)

〔効 能〕

腔カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

〔用法・用量〕

次の量を腔深部に挿入して下さい。6日間毎日続けて使用して下さい。

年 齢	1回使用量	1日使用回数
成人(15歳以上60歳未満)	1錠	1回（できれば就寝前）
15歳未満及び60歳以上	使用しないこと	

ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けてください。

腔錠の使い方

- ①ご使用前に入浴するか、ぬるま湯で患部を清潔にしてください。
- ②手指を石けんできれいに洗い、右図のように腔錠を指先で腔内の最も深いところに挿入して下さい。
- ③挿入後、患部に触れた手指は石けんでよく洗ってください。

腔錠を挿入するイラストを記載する。

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) この薬は腔内のみ使用し、飲まないでください。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診療を受けてください。
- (3) アプリケーターは使用しないでください。
- (4) 途中で症状が消失しても、使用開始から6日間使用して下さい。
- (5) 生理中は使用しないでください。使用中に生理になった場合は使用を中止してください。その場合は、治癒等の確認が必要であることから、医師の診療を受けてください。

〔成分・分量〕 1錠中.....

成 分	分 量	働 き
クロトリマゾール	100 mg	腔カンジダの原因菌であるカンジダ菌に対して強い抗菌作用をあらわします。

添加物として、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、アジピン酸、炭酸水素 Na、ステアリン酸 Mg、ステアリン酸、ポリソルベート 80、軽質無水ケイ酸を含有します。

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しいところに保管してください。
- (2) 小児の手の届かないところに保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。
(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります)
- (4) 使用期限をすぎた製品は、使用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先
 (独) 医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
 電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店
 又は下記にお願い申し上げます。
 佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
 電話 03 (5412) 7393
 受付時間：9:00～17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元

佐藤製薬株式会社
 東京都港区元赤坂1丁目5番27号