

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のI F記載要領（1998年9月）に準拠して作成

放射線療法による白血球減少抑制剤

アンサー[®]皮下注20 μ g
Ancer[®] S.C.Injection 20 μ g

生物由来製品
処方せん医薬品

剤形	水性皮下注射剤
規格・含量	1アンプル（1mL）中にZ-100原液を10 μ L含有する（D-アラビノース換算糖含量として20 μ gを含む）。
一般名	なし
製造（輸入）承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造承認年月日：平成19年8月16日 薬価基準収載年月日：平成19年12月21日 発売年月日：平成3年9月11日
開発・製造 輸入・発売 販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号	

本I Fは2009年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該製品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬物速度論的パラメータ	10
1. 開発の経緯	1	3. 吸 収	10
2. 製品の特徴及び有用性	1	4. 作用発現時間	10
II. 名称に関する項目	2	5. 作用持続時間	10
1. 販売名	2	6. 分 布	11
2. 一般名	2	7. 代 謝	11
3. 構造式または示性式	2	8. 排 泄	11
4. 分子式・分子量	2	9. 透析等による除去率	12
5. 化学名（命名法）	2	VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目	13
6. 慣用名、別名、略名、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	13
7. CAS登録番号	2	2. 禁忌内容とその理由	13
III. 有効成分に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	13
1. 有効成分の規制区分	3	4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	13
2. 物理化学的性質	3	5. 慎重投与とその理由	13
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	13
4. 有効成分の確認試験法（測定方法）	4	7. 相互作用	13
5. 有効成分の純度試験法（定量法）	4	8. 副作用	13
IV. 製剤に関する項目	5	9. 高齢者への投与	14
1. 剤 形	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14
2. 製剤の組成	5	11. 小児等への投与	14
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
4. 溶解後の安定性	6	13. 過量投与	15
5. 他剤との配合変化	6	14. 適用上の注意（患者等に留意すべき必須 事項等）	15
6. 混入する可能性のある夾雑物	6	15. その他の注意	15
7. 生物学的試験法	6	16. その他	15
8. 製剤中の有効成分の確認試験	6	IX. 非臨床試験に関する項目	16
9. 製剤中の有効成分の定量法	6	1. 一般薬理	16
10. 容器の材質	6	2. 毒 性	16
V. 治療に関する項目	7	X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する事項	17
1. 効能又は効果	7	1. 使用期限	17
2. 用法及び用量	7	2. 貯法・保存条件	17
3. 臨床成績	7	3. 薬剤取扱い上の注意	17
VI. 薬効薬理に関する項目	9	4. 包装（形態、規格）	17
1. 薬理学的に関連のある 化合物又は化合物群	9	5. 同一成分薬	17
2. 薬理作用	9	6. 同効薬	17
VII. 薬物動態に関する項目	10	7. 製造・輸入承認年月日	17
1. 血中濃度の推移、測定方法	10		

8. 製造承認番号	17
9. 薬価基準収載年月日	17
10. 再審査期間の年数	17
11. 長期投与の可否	17
12. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	17
13. 日本共通商品コード (JANコード)	17
14. 統一商品コード	17
XI. 文 献	18
肩付きの引用文献	18
XII. 参考資料	19
主な外国での販売状況	19
文献請求先	19

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	本剤は 1956 年に日本医科大学皮膚科学教室 丸山千里博士により、人型結核菌青山 B 株から製造された結核菌体抽出物質である。本剤は基礎的検討で造血機能亢進作用並びに白血球減少回復促進作用が見出され、1986 年から臨床試験を開始し、放射線治療時の白血球減少に対する有用性が確認された。
2. 製品の特徴及び有用性	<ul style="list-style-type: none">(1) 造血幹細胞に働く造血因子（CSF、IL-3）の内因的な誘導を促進することにより好中球を増加させ放射線治療時の末梢白血球数の減少を抑制する。(2) 好中球の機能を亢進させる。(3) 週 2 回の投与で効果が認められる。(4) 主な副作用は注射部位の発赤・腫脹である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和 名	アンサー皮下注 20 μ g
(2) 洋 名	Ancer S. C. Injection 20 μ g
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和 名	なし
(2) 洋 名	なし
3. 構造式または示性式	該当しない
4. 分子式・分子量	分子式：該当しない 分子量：本品中の多糖体及び核酸様物質等を高速ゲルろ過クロマトグラフ法により分画すると、3つの分画A、B、Cに分けられる。 各分画の分子量は、 分画A：約 24,000～8,000 分画B：約 8,000～3,000 分画C：約 3,000～500 であった。
5. 化学名（命名法）	なし
6. 慣用名、別名、略名、 記号番号	慣用名：なし 別 名：なし 略 名：なし 治験番号：Z-100
7. CAS 登録番号	なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 生物由来製品、処方せん医薬品
2. 物理化学的性質 成分の Z-100 原液（結核菌熱水抽出物）の物理化学的性質
- (1) 外観・性状 本品は微黄色澄明の液で、わずかに特異なおいがある。
- (2) 溶解性 該当しない
- (3) 吸湿性 該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当しない
- (5) pKa (酸塩基解離定数) 該当しない
- (6) 分配係数 該当しない
- (7) その他の主な示性値
 pH : 4.0~6.0
 吸収極大 : 260nm 付近
 旋光度 : 旋光性は示さない

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	39 ヶ月	無色透明バイアル	変化なし

(2) 加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃	9 ヶ月	無色透明バイアル	変化なし

(3) 苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50℃	3 ヶ月	無色透明バイアル	わずかに混濁する
室温 蛍光灯下 (2000LUX)	90 万 LUX. hr	無色透明バイアル	変化なし

以上、本品は密封容器に保存すれば、室温で 39 ヶ月安定な医薬品であることが、確認された。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法 (測定方法)	(1) 本品の硫酸酸性水溶液の吸収スペクトルは 260nm 付近に吸収極大を有するが、この液に N-ブromアセトアミド溶液を加え放置するとき、吸収極大は明らかな吸光度の低下を認める (核酸)。 (2) 本品中の多糖体を酸加水分解して単糖とした後、トリメチルシリル誘導体としてガスクロマトグラフ法により分離し、各構成単糖を標準用液から得られたそれぞれのピークの保持時間から同定する (構成単糖)。
5. 有効成分の純度試験法 (定量法)	本品中の主な多糖体として推定されているアラビノマンナン、マンナン、及びグルカンフェノール硫酸法により比色定量し、その含量を規定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：水性皮下注射剤
性状：本品は無色澄明の液で、においはない。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比

pH : 5.8~7.5
浸透圧比 : 0.9~1.1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 アンプル (1mL) 中に Z-100 原液を 10 μ L 含有する (D-アラビノース換算糖含量として 20 μ g を含む)。
成分の Z-100 原液 (結核菌熱水抽出物) は、人型結核菌青山 B 株の熱水抽出物質から得られた、アラビノース、マンノース及びグルコースを主構成糖とする多糖体並びに核酸を含む混合物である。

(2) 添加物

添加物として、日局塩化ナトリウム 9.0mg を含有する。

(3) 生物由来製品

成分の Z-100 原液は結核菌熱水抽出物である。
なお、Z-100 原液の初期製造工程における培養培地成分として、ニワトリの卵を使用している。

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	39 ヶ月	無色透明アンプル	変化なし

(2) 加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃	9 ヶ月	無色透明アンプル	変化なし

(3) 苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
50℃	3 ヶ月	無色透明アンプル	変化なし
室温 蛍光灯下 (2000LUX)	90 万 LUX. hr	無色透明アンプル	変化なし

以上、本剤はアンプル容器に保存すれば、室温で 39 ヶ月安定な医薬品であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

4. 溶解後の安定性	該当資料なし
5. 他剤との配合変化	該当資料なし
6. 混入する可能性のある 夾雑物	該当資料なし
7. 生物学的試験法	アンサー皮下注 20 μ g の規格及び試験方法のインターロイキン 3 誘起能試験に、インターロイキン 3 依存性の細胞である FDC-P2 細胞の増殖を指標として、本品 1mL 当りの誘起インターロイキン 3 量を求める。
8. 製剤中の有効成分の 確認試験	該当資料なし
9. 製剤中の有効成分の定 量法	本品中の主な多糖体として推定されているアラビノマンナン、マンナン、及びグルカンフェノール硫酸法により比色定量し、その含量を規定する。
10. 容器の材質	無色透明のガラス

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	放射線療法による白血球減少症
2. 用法及び用量	通常、成人には放射線治療開始日以降から投与を開始し、放射線治療終了日まで（ただし8週間を限度とする）1回1mLを1日1回、週2回皮下投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回の投与として2mLを超えないこと。
3. 臨床成績 ^{1)~6)}	国内で総症例342例によって、悪性腫瘍の放射線治療を施行する患者を対象に二重盲検比較試験を含む臨床試験が実施された。 放射線治療時の白血球減少に対する主治医判定の有用率は74.7%（189/253例）であった。
(1) 臨床効果	
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験 ²⁶⁾	健常成人男子での単回投与（5、10、20、40 μ g/回 \times 1日：計23名）、連続投与（40 μ g/回 \times 1回/日 \times 5日：6名）による臨床第I相試験を実施し、本剤の忍容性と免疫パラメーターに対する検討をした。 その結果、 Z-100 20 μ g以下の単回投与においては、副作用は認められなかった。 Z-100 40 μ g単回投与及び連続投与において、Z-100によると思われる投与部位の圧痛、熱感、発赤が認められた。 用量と免疫パラメーターの変動との相関性は認められなかった。また、Z-100投与後の免疫パラメーターの有意な変動は、リンパ球表面マーカー数に関するパラメーターに比して、リンパ球機能に関するもの、特に、NK活性に多く認められた。
(3) 探索的試験：用量反応探索試験 ¹⁾	白血球減少に対する本剤の治療効果に関する主治医の判定についてみると、有効以上の有効率は、2 μ g投与群42%、10 μ g投与群27%、20 μ g投与群77%と20 μ g投与群が最も優れていた。
(4) 検証的試験	
1) 無作為化平行用量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験 ³⁾	Z-100の悪性腫瘍患者の放射線治療時の白血球減少に対する臨床的有用性判定を目的として、対象薬との多施設二重盲検試験の結果、Z-100はCSFに代表される造血因子を誘導することにより、主に顆粒球を増加させ白血球減少を抑制する新しいタイプの白血球減少治療剤で、特に正常骨髄が多く照射される大照射野の放射線治療時の白血球減少に対して強い抑制効果を示す有用な薬剤と考えられた。
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病体別試験	該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

3) その他

放射線療法に起因する白血球減少症に対するアンサー皮下注 20 μ g の臨床的有用性を、肺癌患者において感染症併発を指標とし、プラセボ（生理食塩液）を対照とした二重盲検比較試験により検討した。その結果、感染症併発の発生率は、アンサー皮下注 20 μ g 群 6.7%、プラセボ群 21.2%でアンサー皮下注 20 μ g 群の方が低値であった。また感染症の累積発生率および疑感染を含む 3 段階の感染症併発の検討では、アンサー皮下注 20 μ g 群で感染症の併発が有意に抑制されていた。²⁷⁾

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	本剤と同じ薬効薬理を有する医薬品はないが、いわゆる白血球減少症に適応を有している注射剤としてイノシン、チトクローム C、セファランチン等がある。
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	マクロファージ他免疫担当細胞 多能性造血幹細胞や顆粒球・単球系前駆細胞の分化・増殖を刺激する造血因子であるコロニー刺激因子 (CSF)、インターロイキン 3 (IL-3) の内因的な誘導を促進することにより、末梢白血球数を増加させる。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	(1) 白血球減少に対する回復作用 ^{7) 8)} 本剤 0.5~10mg/kg/日を放射線全身照射により誘発された白血球減少動物 (マウス・モルモット) に投与したところ、減少した末梢白血球数の回復を促進した。 (2) 造血機能賦活作用 本剤 2.5mg/kg を投与したマウスにおいて、血中の CSF、IL-3 の産生を増強させ、造血組織中の顆粒球・単球系前駆細胞を用量依存的に増加させた ^{9) 10)} 。
(3) 薬理学的特徴	造血幹細胞に働く造血因子である CSF の内因的な誘導を促進し、放射線により障害を受けた造血機能を賦活して、放射線治療時の末梢白血球数の減少を抑制する。(動物での作用)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定方法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間 ^{24) 25)}	該当資料なし 〈参考〉 Z-100 原液の ¹⁴ C-標識体 (¹⁴ C-Z-100) をラット及びマウスに皮下投与したとき、ラットでは、血液中放射能濃度は投与後 45 分に最高濃度 (C _{max}) を示し、45 分から 4 時間までの消失半減期 (t _{1/2}) は、1.7 時間、4 時間から 24 時間までの t _{1/2} は 18.6 時間であった。マウスでは投薬後 15 分に最高濃度を示し、15 分から 2 時間までの t _{1/2} は 40 分、2 時間から 8 時間までの t _{1/2} は 3.2 時間であった。
(3) 通常用量での血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸収	該当資料なし
4. 作用発現時間	該当資料なし
5. 作用持続時間	該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 分 布 ^{24) 25)}	該当資料なし 〈参考〉 Z-100 原液の ¹⁴ C-標識体 (¹⁴ C-Z-100) をマウス及びラットに皮下投与するとその分布は、投与部位に最も高く、次いで、肝、骨髄、リンパ節、脾に特異的にみられ、その他の組織ではわずかな分布が認められた。
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	該当資料なし
(3) 母乳汁中のへの移行	該当資料なし
(4) 髄液への移行	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
7. 代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
8. 排 泄	
(1) 排泄部位 ^{24) 25)}	該当資料なし 〈参考〉 Z-100 原液の ¹⁴ C-標識体 (¹⁴ C-Z-100) をマウス及びラットに皮下投与するとラット及びマウスの投与後 120 時間までの尿中にはそれぞれ投与量の 47.8%及び 53.6%、糞中には 1.2%及び 1.3%呼気中には 27.0%及び 19.7%の放射能が排泄された。ラットにおける投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は 0.4%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
9. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由	本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与とその理由	(1) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (2) アレルギー素因のある患者 (3) 重篤な肝障害のある患者 〔肝障害を悪化させるおそれがある〕
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(1) 本剤は、放射線療法による白血球減少症に投与し、他の白血球減少症には投与しないこと。 (2) 本剤の投与中は白血球数を定期的に検査し、白血球の推移に留意すること。 (3) 本剤の投与により、効果がみられない場合は、他の治療に切り替える等適切な処置を行うこと。
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	該当しない
(2) 併用注意とその理由	該当しない
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	総症例 322 例中 15 例 (4.7%) に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部位の発赤、腫脹、硬結、水疱形成及び疼痛の適用部位障害 3.0%、湿疹及び発疹等の過敏症状 0.9%であった。臨床検査値では ALT (GPT) 上昇 0.9%、AST (GOT) 上昇 0.3%、LDH 上昇 0.3% 及び A1-P 上昇 0.3% がみられた。(承認時)

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状	該当しない																								
2) その他の副作用	以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td>発疹、蕁麻疹、発熱</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇等の肝機能障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>適用部位</td> <td>疼痛、硬結、水疱形成、発赤、腫脹、癢痒感</td> <td></td> <td>熱感</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、発熱			消化器	悪心、嘔吐			肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害			適用部位	疼痛、硬結、水疱形成、発赤、腫脹、癢痒感		熱感	その他		倦怠感	
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																						
過敏症 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、発熱																								
消化器	悪心、嘔吐																								
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害																								
適用部位	疼痛、硬結、水疱形成、発赤、腫脹、癢痒感		熱感																						
その他		倦怠感																							
	注1) このような場合は投与を中止すること。																								
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	該当資料なし																								
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし																								
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	発疹、蕁麻疹、発熱などのアレルギー症状が現れた場合には投与を中止すること。																								
9. 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。																								
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 動物実験では催奇形性は認められていないが、妊娠中又は授乳中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。</p> <p>(2) 動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められているので、本剤投与中は授乳を避けること。</p>																								
11. 小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない。																								

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	臨床検査値の変動は 322 例中 1.9%(6 例)に認められ、その内訳は ALT (GPT) 上昇 0.9% (3 件)、AST (GOT) 上昇 0.3% (1 件)、LDH 上昇 0.3% (1 件)及び A1-P 上昇 0.3%(1 件)であった。(承認時)
13. 過量投与	特になし
14. 適用上の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	(1) 投与経路 皮下に投与すること。また繰り返し注射する場合には、同一部位の反復注射は避けること。 (2) アンプルカット時 本剤はワンポイントカットアンプルであるが、異物混入を避けるため、アンプルカット部分を、エタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。
15. その他の注意	特になし
16. その他	特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

Z-100 の一般薬理作用は、臨床推定用量の 10,000 倍を上限として、4,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の高用量まで、各種動物を用いて検討した結果 Z-100 は中枢神経、呼吸・循環器系、体性神経系、自律神経系、消化器系、血液凝固系及び腎機能に明らかな影響を示さなかった¹¹⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{12) 13)}

LD₅₀ ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

動物	雌雄	静脈内	皮下
マウス (ICR系)	♂	>20,000	>40,000
	♀	>20,000	>40,000
ラット (SD系)	♂	>20,000	>40,000
	♀	>20,000	>40,000
イヌ (ビーグル種)	♂	—	>1,000
	♀	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット、イヌ、4週間反復皮下投与試験^{12) 14)}

ラット (40~4000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、皮下)、イヌ (4~400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、皮下) 4週間連続投与試験を行った。その結果、ラットでは 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の雌雄で投与局所の組織的变化が認められたので、最大無影響量は雌雄とも 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定した。また、イヌでは、全投与群の雌雄で投与局所の浮腫と対応する組織学的変化が認められ、最大無影響は、雌雄とも 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下と推定した。

2) ラット 52週間反復皮下投与、イヌ 26週間反復皮下投与試験^{15) 16)}

ラットに 4~400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、1年間皮下投与した結果、最高用量の 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でも薬剤に起因すると思われる変化は認められず、最大無影響量は雌雄とも 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上と推定した。イヌでは、4~400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、6ヵ月間皮下投与した結果、4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の全投与群の雌雄で、投与局所の浮腫と、対応する組織学的変化が認められたので、最大無影響量は雌雄とも 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下と推定した。

(3) 生殖発生毒性試験^{17)~20)}

妊娠前、妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期のラット及び器官形成期のウサギに皮下投与した結果、本剤による催奇形作用、胎児致死作用並びに生殖能力への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性^{21)~23)}

抗原性 : マウス並びにモルモットにおいては IgE 抗体産生能アナフィラキシー誘発能も認められず、抗原性はないと推測された。

変異原性 : 遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性とも陰性であり、変異原性はないものと推測された。

局所 (筋肉) 障害性試験 :

ウサギの後肢外側広筋肉に本剤 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を投与した結果筋肉障害性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する事項

1. 使用期限	3年1ヵ月間（使用期限を過ぎたものは使用しないこと）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意	1) 医師等の処方せん・指示により使用すること。 2) 本品は「一点カットアンプル」を使用しているのでヤスリを用いず、アンプル枝部のマーク（青）の反対方向に折り取ること。
4. 包装（形態、規格）	1mL×10管
5. 同一成分薬	なし
6. 同効薬	イノシン、L-システイン、チトクロームC等
7. 製造・輸入承認年月日	製造承認年月日：平成19年8月16日
8. 製造承認番号	21900AMX01155000
9. 薬価基準収載年月日	平成19年12月21日
10. 再審査期間の年数	6年
11. 長期投与の可否	該当しない
12. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3399403A1036
13. 日本共通商品コード（JANコード）	（10管）4987103011934
14. 統一商品コード	（10管）103011934

XI. 文 献

肩付きの引用文献

- 1) 橋本 省三 他：臨床放射線 35(6)、709、1990
- 2) 橋本 省三 他：日本医学放射線学会雑誌 50(8)、977、1990
- 3) 橋本 省三 他：日本医学放射線学会雑誌 50(8)、993、1990
- 4) 橋本 省三 他：診療と新薬 27(5)、693、1990
- 5) 浅川 洋 他：薬理と治療 18(6)、2271、1990
- 6) 望月 幸夫 他：診療と新薬 27(8)、1415、1990
- 7) 大矢 幸 他：基礎と臨床 24(4)、1973、1990
- 8) 齋藤 勉 他：臨床と研究 67(1)、307、1990
- 9) 大矢 幸 他：基礎と臨床 24(4)、1965、1990
- 10) 大矢 幸 他：基礎と臨床 24(6)、3177、1990
- 11) 尾関 正之 他：薬理と治療 18(4)、1639、1990
- 12) 岡崎 修三 他：薬理と治療 18(4)、1479、1990
- 13) 清水 憲次 他：薬理と治療 18(4)、1501、1990
- 14) 石川 弘倫 他：薬理と治療 18(5)、1875、1990
- 15) 米良 幸典 他：薬理と治療 18(4)、1507、1990
- 16) 石川 弘倫 他：薬理と治療 18(5)、1899、1990
- 17) 西 直樹 他：薬理と治療 18(4)、1529、1990
- 18) 西 直樹 他：薬理と治療 18(4)、1547、1990
- 19) 松田 和夫 他：薬理と治療 18(4)、1575、1990
- 20) 西 直樹 他：薬理と治療 18(4)、1589、1990
- 21) 深澤 洋史 他：薬理と治療 18(4)、1609、1990
- 22) 須藤 鎮世 他：薬理と治療 18(4)、1619、1990
- 23) 深澤 洋史 他：薬理と治療 18(4)、1631、1990
- 24) 佐野 廣 他：薬理と治療 18(5)、1933、1990
- 25) 佐野 廣 他：薬理と治療 18(5)、1949、1990
- 26) 島田 英世 他：基礎と臨床 24(5)、2767、1990
- 27) 小林 淳 他：炎症 19(5)、268、1999

XII. 参考資料

主な外国での販売状況

外国では販売されていない。

文献請求先

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町 10-11
TEL (03) 3661-0277

