

(新聞発表用)

1	販 売 名	フィラジル皮下注 30mg シリンジ
2	一 般 名	イカチバント酢酸塩
3	申 請 者 名	シャイアー・ジャパン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 シリンジ (3mL) 中にイカチバント酢酸塩 34.14mg (イカチバントとして 30.00mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはイカチバントとして1回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔をおいて1回 30 mg を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は3回までとする。
6	効 能 ・ 効 果	遺伝性血管性浮腫の急性発作
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付する。

遺伝性血管性浮腫(HAE)治療用 選択的ブラジキニン B2 受容体ブロッカー

フィラジル[®]皮下注 30 mg シリンジ処方箋医薬品^{注)}

イカチバント製剤

貯法: 2~25°Cで保存すること
使用期限: 包装に表示されている期限内に使用すること
注: 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008年7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ある患者

- (2) 脳卒中後数週間以内の患者[脳卒中直後は、ブラジキニン B2 受容体阻害による効果が示唆されているが、本剤がブラジキニンの後期神経保護作用を弱める可能性がある]

【組成・性状】

1シリンジ中(3.0 mL)	成分	含量
有効成分	イカチバント酢酸塩(イカチバントとして)	34.14(30.00) mg
添加物	氷酢酸	3.96 mg
	水酸化ナトリウム	1.92 mg
	塩化ナトリウム	22.35mg
	注射用水	適量
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)	
性状	無色~淡黄色澄明の液	
pH	5.2~5.8	
浸透圧比	0.9~1.2	

【効能・効果】

遺伝性血管性浮腫の急性発作

【用法・用量】

通常、成人にはイカチバントとして1回30 mgを皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6時間以上の間隔をおいて1回30 mgを追加投与することができる。ただし、24時間あたりの投与回数は3回までとする。

【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) 急性虚血性心疾患及び不安定狭心症の患者[虚血状態下ではブラジキニン B2 受容体拮抗作用により、理論的に心機能低下と冠血流量減少が生じる可能性がある]

2. 重要な基本的注意

- (1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- (2) シリンジの安全な廃棄方法について指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- (3) 本剤の自己投与の適用が可能と判断された患者に対しては、遺伝性血管性浮腫の発作が喉頭に発現した場合、本剤の投与を行った後、直ちに医療機関に受診するよう患者に指導すること。

3. 副作用

国内臨床試験において、総投与例8例中、7例(87.5%)に注射部位反応が認められた。本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

HAE患者を対象とした海外第Ⅲ相比較臨床試験において、総投与例113例中、110例(97.3%)に注射部位反応が認められた。

(1) 重大な副作用

重篤な過敏症(頻度不明^{注)}): アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満
消化器		悪心
皮膚・皮膚付属器		発疹、紅斑、そう痒症
精神神経系		浮動性めまい、頭痛

全身障害		発熱
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇
投与部位	注射部位反応(内出血、血腫、灼熱感、紅斑、知覚低下、刺激感、しびれ感、浮腫、疼痛、不快感、そう痒感、腫脹、蕁麻疹及び熱感)(96.7%)	

4. 高齢者への投与

高齢患者(65歳以上)では、非高齢患者(18~45歳)と比較して本剤の全身曝露量が増加する可能性があるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物試験では、着床前死亡率、着床後死亡率及び胚・胎児死亡率の上昇、出産遅延が認められた]
- (2) 本剤投与中の授乳婦は授乳を避けること。[ヒト母乳中への移行は明らかではないが、3H-イカチバント酢酸塩を用いた動物試験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が確認されている。]

6. 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。幼若ラットにイカチバントを連日投与した試験では、雄で包皮分離遅延及び精巣毒性が、イカチバントを投与した雄と交配した非投与の雌で着床前死亡率の高値が認められている。

7. 過量投与

海外臨床試験において、本剤90mg投与で認められた有害事象は、30mgの投与の有害事象と類似していた。また、3.2mg/kg(臨床用量の約8倍)を健康な被験者に静脈内投与した臨床試験では、一過性の紅斑、そう痒、潮紅及び低血圧が認められたが、処置は必要としなかった。

8. 適用上の注意

- (1) 本剤の投与は皮下投与のみとすること。
- (2) 投与前:
投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色~淡黄色澄明の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。
- (3) 投与时:
① 腹部に注射する。
② 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

ラット及びイヌにイカチバントを連日皮下投与した試験において、精巣及び前立腺の萎縮、精子数の減少、テストステロン濃度の低下、卵巣の小型化、黄体の変性、前立腺分泌の低下、発育卵胞数の減少、乳腺の男性化、子宮萎縮が認められた。これらの所見は、イカチバントを1日3回、週2回反復皮下投与したイヌでは認められなかった。

【薬物動態】¹⁻⁷⁾

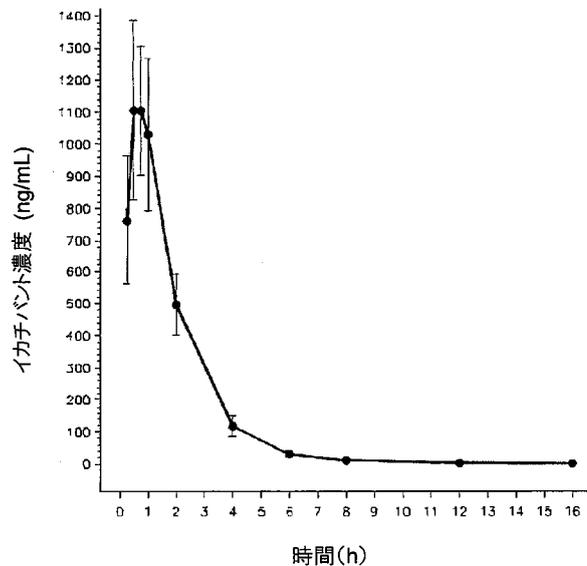
(1) 血中濃度

① 単回投与

健康成人(12例)に本剤30mgを単回皮下投与したときの血中本薬濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vd/F (L)
1,190 ± 261	0.63 [0.53, 1.03]	2,320 ± 403	1.77 ± 0.36	220 ± 31.5	33.3 ± 6.77

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値[最小値, 最大値]



また、本剤30mg皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、約97%であった(外国人データ)。

② 反復投与(外国人データ)

健康成人(21例)に本剤30mgを6時間間隔で3回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、明らかな蓄積性は認められなかった。

測定時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{6h} (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
1回目	957 ± 342	0.75 [0.50, 1.00]	2,001 ± 568	2,073 ± 584	1.16 ± 0.19	259 ± 69.3	26.0 ± 8.72

2回目	1,117 ± 295	0.51 [0.50, 1.00]	2,125 ± 522	—	1.06 ± 0.13	—	—
3回目	992 ± 245	0.51 [0.50, 0.81]	2,046 ± 530	—	1.07 ± 0.13	—	—

平均値±標準偏差、tmax は中央値[最小値、最大値]、—:未算出

(2) 血漿タンパク結合率

In vitro 試験において、本剤のヒト血漿タンパク結合率は44%であった。

(3) 代謝及び排泄

本剤は、ペプチド分解酵素によって代謝されると考えられる。本剤の静脈内投与後、未変化体として排泄される割合は投与量の10%未満であった(外国人データ)。

(4) 薬物相互作用

In vitro 試験において、本剤は、主要チトクローム P450 アイソザイム(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4)を阻害せず、CYP1A2 及び 3A4 を誘導しなかった。

(5) 特別な集団

① 肝機能障害患者(外国人データ)

肝機能障害(Child-Pugh 5~12)を有する被験者及び肝機能障害を有していない被験者で、イカチバント 0.15 mg/kg/日を3日間持続点滴静注したときの曝露量に差異は認められなかった。

② 性別及び年齢の影響(外国人データ)

本剤を女性被験者に投与したとき、平均 AUC₀₋₆ 及び平均 C_{max} は男性被験者と比較し、約26%増加した。本剤を高年齢者(65~82歳)に投与したとき、AUC₀₋₆ 及び C_{max} は非高年齢者(18~64歳)と比較し、それぞれ約59%及び36%増加した。

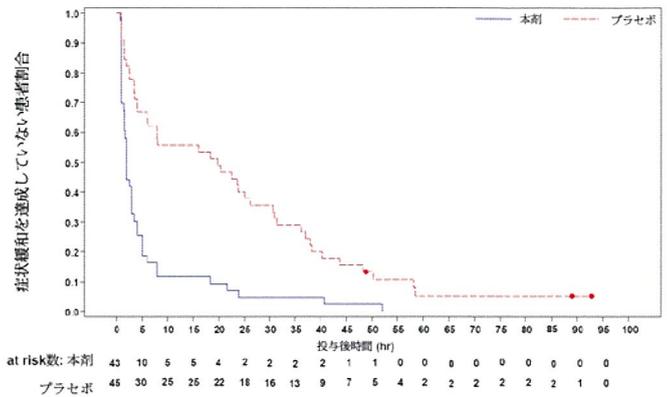
【臨床成績】^{8,9)}

1. 海外第Ⅲ相試験(HGT-FIR-054 試験)

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者を対象に、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する本薬の有効性及び安全性の検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主要評価項目である、喉頭浮腫以外のITT集団[皮膚・腹部の発作]における患者のVASスコアに基づく症状緩和までの時間(TOSR)は下表、症状緩和をイベントとしたKaplan-Meierプロットは下図のとおりであり、プラセボに対する本剤の有効性が検証された。

	本剤群(43例)	プラセボ群(45例)
TOSRの中央値[95%CI] (時間)	2.0[1.5, 3.0]	19.8[6.1, 26.3]
p値 ^{a)}	<0.001	

a) Peto-Peto Wilcoxon 検定、有意水準両側5%



2. 国内臨床試験(SHP-FIR-301 試験)

18歳以上の遺伝性血管性浮腫患者(8例)を対象に、遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が実施された。主要評価項目である、TOSRの中央値[95%信頼区間]は、1.75時間[1.00, 2.50]であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

遺伝性血管性浮腫では、C1 エステラーゼインヒビター(C1-INH)の欠損や機能低下によりブラジキニンの濃度が上昇する。ブラジキニンはブラジキニン 2(B2)受容体と結合し、血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている。本剤は B2 受容体に対する選択的な競合的拮抗薬であり、その B2 受容体親和性(Ki=2 nM)はブラジキニン 1(B1)受容体に対する親和性(Ki=1.2 μM)の600倍である¹⁰⁾。

2. 薬理作用

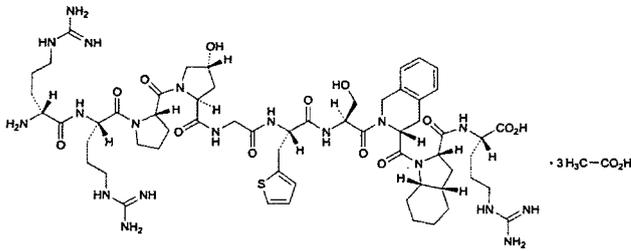
- 本剤の静脈内投与により、C1-INH 欠損マウスにおいて亢進した血管透過性は抑制された¹¹⁾。
- 本剤の静脈内投与により、ブラジキニンを負荷投与した健康成人において認められた、血圧低下、血管拡張及び反射性頻脈は阻害された(海外データ)¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: イカチバント酢酸塩(JAN)

化学名:

D-Arginyl-L-arginyl-L-prolyl-(R)-4-hydroxy-L-prolylglycyl-3-(thiophen-2-yl)-L-alanyl-L-seryl-(R)-[(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)carbonyl]-(2S,3aS,7aS)-[(hexahydroindolin-2-yl)carbonyl]-L-arginine triacetate



分子式: $C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S \cdot 3C_2H_4O_2$

分子量: 1,484.68

性状: 本品は白色の粉末である。

【包装】

ファイラジル皮下注 30 mg シリンジ:
3.0mL×1 シリンジ, 3.0mL×3 シリンジ

【主要文献】

- 1) SHP-FIR-101 試験(社内文書)
- 2) JE049-1102 試験(社内文書)
- 3) HGT-FIR-065 試験(社内文書)
- 4) JE049-0310 試験(社内文書)
- 5) JE049-9103 試験(社内文書)
- 6) JE049-0331 試験(社内文書)
- 7) JE049-2001 試験(社内文書)
- 8) William R. Lumry et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, Vol. 107: 529-537
- 9) 秀道広 他:アレルギー, 67(2), 139-147, 2018
- 10) 非臨床試験報告書(社内文書)
- 11) E.D. Han Lee et al. : Immunology Letters, 2003, Vol. 89: 155-160.
- 12) JE049-1001 試験(社内文書)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

シャイアー・ジャパン株式会社

くすり相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内1丁目8番2号

TEL:0120-914-193

FAX:03-6737-0097

【製造販売元】

シャイアー・ジャパン株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目8番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	① ジビイ静注用 250、② 同静注用 500、③ 同静注用 1000、 ④ 同静注用 2000、⑤ 同静注用 3000
2	一 般 名	ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 バイアル中にダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) を①250 国際単位、②500 国際単位、③1000 国際単位、④2000 国際単位、⑤3000 国際単位含有
5	用 法 ・ 用 量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間 に 2.5mL を超える注射速度は避けること。 通常、12 歳以上の患者には、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与 するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、12 歳以上の患者には、体重 1kg 当たり 30 ～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。
6	効 能 ・ 効 果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制
7	備 考	添付文書 (案) : 別紙として添付

2000年0月作成 (第0版)

貯法: 凍結を避け、2~8°Cで遮光して保存
 使用期限: バイアルラベル・外箱に記載

生物由来製品
 処方箋医薬品^{注)}

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

ジビイ静注用 250
 ジビイ静注用 500
 ジビイ静注用 1000
 ジビイ静注用 2000
 ジビイ静注用 3000

ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)

(案)

日本標準商品分類番号 876349

承認番号	250IU
	500IU
	1000IU
	2000IU
薬価収載	3000IU
	250IU
	500IU
	1000IU
販売開始	1000IU
	2000IU
	3000IU
	250IU
国際誕生	



Jivi for iv injection

DX

■ 組成・性状

本品は薬剤バイアルと添付溶解液プレフィルドシリンジからなる。

販売名		ジビイ静注用 (1 バイアル中)				
		250	500	1000	2000	3000
有効成分	ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)	250 国際単位	500 国際単位	1,000 国際単位	2,000 国際単位	3,000 国際単位
	精製白糖	27mg				
	L-ヒスチジン	8.4mg				
	グリシン	59mg				
	塩化ナトリウム	4.7mg				
	塩化カルシウム水和物	1.0mg				
	ポリソルベート 80	216 μg				
pH調整剤	適量					
色・性状		本剤は白色～淡黄色の凍結乾燥製剤である。添付の溶解液を加えるとき、無色の澄明な液となる。				
浸透圧比 (生理食塩液に対する比) ^{注1)}		1.3~1.5				
pH ^{注1)}		6.6~7.0				
添付溶解液プレフィルドシリンジ		1 シリンジ中 日本薬局方 注射用水 2.5mL				

注1) 添付溶解液で溶解したとき

本剤はベビーハムスター腎細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程において、マウス由来ハイブリドーマ細胞を用いて製造されたモノクローナル抗体を使用している。

■ 効能・効果

血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

■ 用法・用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1分間に2.5mLを超える注射速度は避けること。通常、12歳以上の患者には、1回体重1kg当たり10~30国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的な投与する場合、通常、12歳以上の患者には、体重1kg当たり30~40国際単位を週2回投与するが、患者の状態に応じて、体重1kg当たり45~60国際単位を5日に1回投与、又は体重1kg当たり60国際単位を週1回投与することもできる。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 体重1kg当たり1国際単位 (IU) の本剤を投与することにより、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子レベルが2% (2IU/dL) 上昇することが見込まれる。必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要量 (IU)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times \text{血液凝固第Ⅷ因子の目標上昇値} \times 0.5 \text{ [(IU/kg) / (IU/dL)]}}{(\% \text{又は IU/dL})}$$

2. 出血時に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

出血時における投与量及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な第Ⅷ因子レベル (%又は IU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
軽度: 初期の関節内出血、軽度の筋肉内出血、軽度の口腔内出血等	20-40	24-48時間毎	出血症状消失まで
中等度: より広範な関節内出血、筋肉内出血、血腫等	30-60	24-48時間毎	出血症状消失まで
重度: 頭蓋内出血、腹腔内出血、胸腔内出血、消化管出血、中枢神経系の出血、咽頭後隙/後腹膜又は腸腰筋鞘の出血、生命を脅かす出血等	60-100	8-24時間毎	出血症状消失まで

3. 周術期に使用する場合は、下表の目標第Ⅷ因子レベルを参考に、投与量及び投与間隔を調節すること。

周術期における投与量及び投与間隔の目安

手術の種類	必要な第Ⅷ因子レベル (%又は IU/dL)	投与間隔 (時間)	投与期間
小手術: 抜歯等 (術前後)	30-60 (術前後)	24時間毎	最低1日、必要に応じ治療するまで
大手術: 頭蓋内手術、腹腔内手術、胸腔内手術、人工関節置換術等 (術前後)	80-100 (術前後)	12-24時間毎	十分な創傷治療まで、その後、少なくともさらに7日間、第Ⅷ因子レベルを30-60% (IU/dL) に維持する

4. 定期的な投与の用法・用量は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して選択すること。〔「臨床成績」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) マウスモノクローナル抗体により精製した製剤又はハムスター腎細胞由来の製剤に過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 本剤の成分又は他の第Ⅷ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期（補充療法開始後の比較的早期）や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4) 目標とする血液凝固第Ⅷ因子レベルに達していることを確認するため、必要に応じ血液凝固第Ⅷ因子レベルをモニタリングすること。本剤投与後に血液凝固第Ⅷ因子活性を測定する場合は、最新の情報を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。〔測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。〕
- (5) 本剤の臨床試験において、抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている。いずれも本剤投与開始初期に認められていることから、本剤投与開始初期には観察を十分に行うこと。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、有効性の欠如が疑われたときには、過去の治療で有効であった血液凝固第Ⅷ因子製剤に切り替えるなど、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

3. 副作用

治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上の小児・成人）を対象とした国際共同試験において、安全性評価対象 134 例（日本人 11 例を含む）中 15 例（11.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 2 例（1.5%）、関節痛 2 例（1.5%）及び ALT（GPT）上昇 2 例（1.5%）であった。（申請時）

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、胸部圧迫感、めまい、低血圧、悪心等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%未満	頻度不明
胃腸障害	腹痛	悪心、嘔吐
一般・全身障害		発熱
注射部位反応	そう痒感	
過敏症	知覚異常、潮紅、発疹、息切れ	
神経系障害	頭痛、浮動性めまい	味覚異常
精神障害	不眠症	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑、そう痒症	紅斑、発疹、丘疹性皮膚疹
その他		インヒビターの発現

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者 73 例を対象とした臨床試験において、10 例で本剤投与開始初期（4 曝露日以内）に抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症又は有効性の欠如が報告されている。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 2) 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、泡立てないようにバイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
- 3) 他剤と混合しないこと。
- 4) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。〔本剤は保存剤が含有されていない。〕
- 5) 溶解した液を使用する際には、ろ過網のあるセットを用いること。

(2) 投与時

- 1) 溶解時に不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用しないこと。
- 2) 一度溶解したものは室温で 3 時間以内に使用すること。3 時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- 3) 凍結した溶液は使用しないこと。

(3) 在宅自己注射

- 1) 患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。この場合には、使用期限を超えない範囲で 3 ヶ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 2) 光の影響を避けるため、薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。
- 3) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 4) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

8. その他の注意

本剤は von Willebrand 因子を含んでいない。

■ 薬物動態

12歳以上の日本人及び外国人の重症血友病A患者（FVIII活性が1%未満）を対象に、本剤（60IU/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	日本人 (N=4)	全体 (N=22)
生体内回収率(kg/dL) ^{※1}	2.80±0.24 ^{※2}	2.67±0.54 ^{※2}
算術平均±SD(範囲)	(2.30 - 3.16)	(1.32 - 4.48)
AUC(IU・h/dL)	3210/17.4	3710/33.8
幾何平均/%CV(範囲)	(2660 - 3960)	(2060 - 6540)
t _{1/2} (h)	16.3/18.3	17.1/27.1
幾何平均/%CV(範囲)	(14.6 - 21.4)	(9.44 - 24.3)
V _{ss} (dL/kg)	0.424/8.1	0.391/16.3
幾何平均/%CV(範囲)	(0.394 - 0.463)	(0.281 - 0.546)
CL(dL/h/kg)	0.0183/17.2	0.0160/33.7
幾何平均/%CV(範囲)	(0.0145 - 0.0208)	(0.0091 - 0.0283)

ノンコンパートメント解析，合成基質法，※1：生体内回収率(kg/dL) = [投与後のFVIII活性(IU/dL) - 投与前のFVIII活性(IU/dL)] × 体重(kg)/投与量(IU)，※2：反復投与後の結果も含む(日本人：N=11，全体：N=131)

注) 本剤の申請1回用量は通常10~30IU/kg，定期的に投与する場合30~60IU/kgである。

■ 臨床成績

治療歴のある12~65歳の重症血友病A患者（FVIII活性が1%未満）を対象に，定期的な投与時の有効性，急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第II/III相試験を実施した。

1. 定期的な投与（定期補充療法）

定期的に本剤を投与する群では，投与頻度の低い投与群への無作為割付けに適合する出血傾向が低い被験者を選択するため，25IU/kg^註の週2回投与を行う10週間の導入期が設定された。導入期において，0又は1回の出血がみられた場合には45~60IU/kgの5日ごと投与又は60IU/kgの7日ごと投与に無作為割付けされ，2回以上の出血がみられた場合には30~40IU/kgの週2回投与を行うこととした（コントロール不良群）。また，5日ごと及び7日ごと投与の割付け例数達成後に10週投与を完了した場合は30~40IU/kgの週2回投与とした（強制群）。それぞれの投与群における推定年間出血率及び試験期間中の出血回数が0であった被験者の割合は以下のとおりであった。

10~36週	週2回投与		5日ごと投与	7日ごと投与
	コントロール不良群 ^{※1}	強制群 ^{※2}		
	13例	11例	43例	43例
推定年間出血率 (中央値【範囲】)	4.1 [0.0, 26.1]	1.9 [0.0, 7.7]	1.9 [0.0, 16.1]	3.9 [0.0, 53.1]
出血回数0の割合 (% (例数))	15.4 (2/13例)	45.5 (5/11例)	44.2 (19/43例)	37.2 (16/43例)

※1 投与開始後10週までに2回以上の出血がみられた被験者

※2 5日ごと及び7日ごと投与の割付け例数達成後に10週投与を完了した被験者

注) 本剤を定期的に投与する場合の申請1回用量は30~60IU/kgである。

2. 急性出血時の止血効果

止血治療が行われた702件の出血のうち，636件（90.6%）が本剤1回又は2回の投与により止血した。また，本剤の初回投与での止血効果は，評価可能であった693件の出血のうち，508件（73.3%）が「非常に良好」又は「良好」であった。

3. 周術期の止血効果

14例の患者において，17件の大手術が実施された。術中の止血管理はいずれも「非常に良好」又は「良好」であり，また，術後の止血管理は，評価可能であった16件中13件（81.3%）が「非常に良好」又は「良好」であった。

10例の患者において，14件の小手術が実施された。評価可能であった小手術における術中及び術後の止血管理は，いずれも「非常に良好」又は「良好」であった。

■ 薬効薬理

1. 作用機序

本剤は，血液凝固第VIII因子欠乏を一時的に補い，出血傾向を改善する。また部位特異的PEG化により，クリアランスが減少し，血液凝固第VIII因子活性が長時間持続する。

2. 止血効果

血友病Aマウス及び血友病Aイヌを用いた出血モデルにおいて，本剤静脈内投与により止血効果が認められ，オクトコグアルファ（遺伝子組換え）と比較し，長時間効果が持続した。

■ 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ダモクトコグアルファペゴル（遺伝子組換え）

[Damoctocog Alfa Pegol (Genetical Recombination)] JAN

本質：ダモクトコグアルファペゴルは，遺伝子組換えヒト血液凝固第VIII因子類縁体（分子量：約234,000）であり，タンパク質部分は，ヒト血液凝固第VIII因子の1~754番目及び1649~2332番目のアミノ酸に相当する。ダモクトコグアルファペゴルは，754個のアミノ酸残基からなるH鎖及び684個のアミノ酸残基からなるL鎖で構成され，Cysに置換されたL鎖の156番目のアミノ酸残基に，ポリエチレングリコール鎖（平均分子量：約60,000）がリンカーを介して結合している。糖タンパク質部分は，1438個のアミノ酸残基からなり，ペビーハムスター腎細胞から産生される。

■ 取扱い上の注意

記録の保存：本剤は特定生物由来製品ではないが血液製剤代替医薬品であることから，本剤を血液凝固第VIII因子欠乏患者に投与（処方）した場合は，医薬品名及びその製造番号，投与（処方）した日，使用患者名，住所等を記録し，少なくとも20年間保存すること。

■ 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

■ 包装

250国際単位×1バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ（日本薬局方注射用水2.5mL）×1シリンジ付き〕
500国際単位×1バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ（日本薬局方注射用水2.5mL）×1シリンジ付き〕
1000国際単位×1バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ（日本薬局方注射用水2.5mL）×1シリンジ付き〕
2000国際単位×1バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ（日本薬局方注射用水2.5mL）×1シリンジ付き〕
3000国際単位×1バイアル〔添付溶解液プレフィルドシリンジ（日本薬局方注射用水2.5mL）×1シリンジ付き〕

■ 文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号

(新聞発表用)

1	販 売 名	ローブレナ [®] 錠25mg ローブレナ [®] 錠100mg
2	一 般 名	ロルラチニブ
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	ローブレナ錠25 mg (1錠中ロルラチニブとして25 mg 含有) ローブレナ錠100 mg (1錠中ロルラチニブとして100 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
7	備 考	添付文書(案)は別紙として添付 [承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3. 本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 [その他] 本剤はチロシンキナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬である。

ロルラチニブ
1.8.1 添付文書（案）

2018年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品¹⁾

ローブレナ[®]錠 25mg
ローブレナ[®]錠 100mg
LORBRENA[®] Tablets
ロルラチニブ錠

貯法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

	25mg	100mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

【警告】

本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. リファンピシンを投与中の患者【「相互作用」及び「薬物動態」の項参照】

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	ローブレナ錠 25mg	ローブレナ錠 100mg
成分	ロルラチニブ 25 mg	ロルラチニブ 100 mg
有効成分	ロルラチニブ 25 mg	ロルラチニブ 100 mg
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール 4000、トリアセチン、黒酸化鉄、三酸化鉄	

2. 性状

販売名	外形 (mm)		識別コード	色調等
	上面	側面		
ローブレナ錠 25mg			25 LLN	ごく薄い紅色フィルムコーティング錠
ローブレナ錠 100mg			100 LLN	暗い淡紅色フィルムコーティング錠

【効能・効果】

ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

通常、成人にはロルラチニブとして 1日 1回 100 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。【「慎重投与」、 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照】

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	100 mg/日
一次減量	75 mg/日
二次減量	50 mg/日
中止	50 mg/日 で忍容性が得られない場合は投与を中止すること

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{注1)}	処置
肺炎	Grade 2	リパーゼ及びアミラーゼの増加がGrade 2以下で、画像検査でベースラインに回復するまで、画像検査で肺炎の所見を認める場合
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
間質性肺疾患	Grade 1で、症候性の場合	ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 再発又は適切な治療を行っても6週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。
	Grade 2の場合	ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 再発又は適切な治療を行っても6週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
QT 間隔延長	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
左室駆出率低下	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。

ロルラチニブ
1.8.1 添付文書（案）

房室ブロック	第1度房室ブロック	症候性の場合：無症候性に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。
	第2度房室ブロック	<ul style="list-style-type: none"> 無症候性の場合：第2度房室ブロックが回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。 症候性の場合：無症候性かつ第1度房室ブロック以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する^{注2)}。
	完全房室ブロック	無症候性かつPR間隔が200 msec未満に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する ^{注2)} 。
中枢神経系障害（言語障害、記憶障害、睡眠障害及び認知障害を含む）、視覚障害	Grade 1の場合	同一用量で投与継続する又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
高脂血症（総コレステロール又はトリグリセリドの増加）	Grade 3の場合	同一用量で投与継続する又はGrade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3の場合	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬 ^{注3)} し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬 ^{注3)} し、回復後、1用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。
リンパ球減少症	Grade 3又は4の場合	同一用量で投与継続する ^{注4)} 又はGrade 1以下もしくはベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1用量レベル減量して投与再開する。
その他の血液学的毒性	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下又はベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。

注1) : Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。
 注2) : ベースメーカーを留置した場合は、同一用量で投与再開する。
 注3) : 無症候性の Grade 4 の高尿酸血症又は Grade 3 の低リン酸血症は投与継続可とする。また、適切な治療を行っても Grade 3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢が持続する場合は、用量調節を行う。
 注4) : 感染又はその他の臨床上に重大な毒性所見がない場合。

【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）

- 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。「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「重大な副作用」の項参照]
- 中等度以上の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]
- QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 [QT 間隔延長が発現するおそれがある。「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「重大な副作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部 CT 検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DL_{CO}) 等の検査を行うこと。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
- QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤は CYP3A を誘導することが示されている。

(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
リファンピシン（リファジン、アブテシン等）	ALT 及び AST が上昇するおそれがある。 [「禁忌」及び「薬物動態」の項参照]	機序不明

(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
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。 [「薬物動態」の項参照]	これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 フェニトイ	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性	これらの薬剤が CYP3A を誘導する

ロルラチニブ
1.8.1 添付文書 (案)

ン、モダフィニル、デキサメタゾン等	が減弱するおそれがあるので、可能な限り併用を避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。 [「薬物動態」の項参照]	ことにより、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、アトルバスタチン、フェンタニル等	CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の代謝が亢進し、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起すことが知られている薬剤 イミプラミン、ピモジド、クロルプロマジン等	QT 間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4. 副作用

ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 II 相パートにおける安全性評価対象例 275 例中 (日本人 39 例を含む) 261 例 (94.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、高コレステロール血症 (81.5%)、高トリグリセリド血症 (60.4%)、浮腫 (43.3%)、末梢性ニューロパチー (29.8%)、体重増加 (18.2%)、疲労 (13.1%)、下痢 (10.5%)、関節痛 (10.2%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患 (0.7%)

間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

2) QT 間隔延長 (6.5%)

QT 間隔延長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、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

3) 中枢神経系障害 (29.8%)

認知障害 (記憶障害、健忘、注意力障害等) (17.8%)、言語障害 (構語障害、言語緩慢、会話障害) (7.3%) 等の中枢神経系障害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、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

4) 肺炎 (9.5%)

肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

5) 肝機能障害 (12.7%)

ALT (GPT)、AST (GOT) 等の上昇を伴う肝機能障害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、休薬、減量又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

	20%以上	10%以上 20%未満	10%未満
精神・神経系	末梢性ニューロパチー (29.8%)		浮動性めまい、頭痛、味覚異常、不眠症
筋骨格系		関節痛	筋肉痛、四肢痛
循環器			心臓障害 (洞性徐脈、第 1 度房室ブロック、徐脈、動悸、心嚢液貯留、頻脈等)
消化器		下痢	便秘、悪心、嘔吐、腹部膨満
代謝	高コレステロール血症 (81.5%)、高トリグリセリド血症 (60.4%)		
血液			貧血
眼			視覚障害
耳			耳鳴
皮膚			発疹、脱毛症
呼吸器			呼吸困難
その他	浮腫 (43.3%)	体重増加、疲労	

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ことが多いので、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) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する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にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[ラット及びウサギを用いた動物試験において、臨床曝露量の 1.2 倍 (ラット) 又は下回る曝露量 (ウサギ) から早期及び後期胚吸収、着床後死亡の増加及び胎児生存率の低下からなる胚・胎児死亡率の増加、並びに胎児体重減少 (ラットのみ) 及び奇形 (腹壁破裂、脳室の拡張等からなる複合奇形を含む) が認められ、4.6 倍 (ラット) 及び 3.4 倍 (ウサギ) 以上の曝露量では全胎児死亡又は流産が認められた¹⁾。遺伝毒性試験において、染色体異常誘発作用が認められた²⁾。]

(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

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。]

ロルラチニブ
1.8.1 添付文書 (案)

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

ラット及びイヌを用いた動物試験において、臨床曝露量の4.2倍(ラット)又は下回る曝露量(イヌ)から、雄性生殖系への影響(精巣重量の減少、精巣精細管の変性及び萎縮、精巣上体管内の精子減少等)が認められた³⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回及び反復投与(日本人データ)⁴⁾

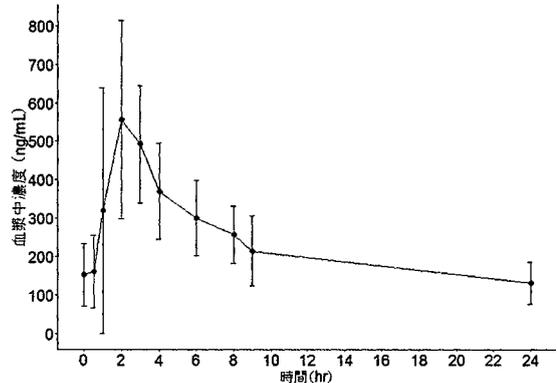
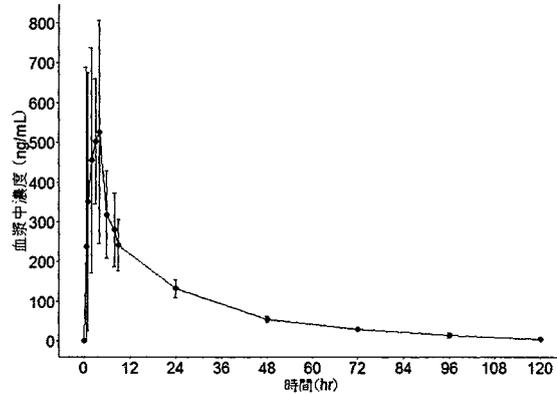
ALK融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第III相試験において、日本人患者に本剤100mgを単回及び1日1回反復経口投与したときのロルラチニブの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移を以下に示した。ロルラチニブの血中濃度は反復投与後15日までに定常状態に達すると考えられた。

日本人癌患者にロルラチニブ100mgを単回及び1日1回反復経口投与したときの血中ロルラチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ(単位)	パラメータの要約統計量 ⁵⁾	
	単回投与 ⁶⁾ (N=4)	反復投与 ⁷⁾ (N=7)
T _{max} (hr)	2.50 (0.500-4.02)	2.00 (1.00-3.08)
C _{max} (ng/mL)	783.2(20)	591.1(33)
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	5913(19)	5233(41)
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	9836(13)	NC
CL/F(L/hr)	10.18(13)	19.11(42)
t _{1/2} (hr)	20.8±3.80	NC

注1)：T_{max}は中央値(範囲)、t_{1/2}は算術平均値±標準偏差で示し、その他のパラメータは幾何平均値(%幾何変動係数)で示した。NC=算出せず
注2)：単回投与時のデータは第7日(導入期)の値を用いた。
注3)：反復投与時のデータは第1サイクル第15日の値を用いた。

日本人癌患者にロルラチニブ100mgを単回経口投与⁸⁾(上図)及び1日1回反復経口投与⁹⁾(下図)したときの血漿中ロルラチニブの濃度推移(平均値±標準偏差)



注1)：単回投与時のデータは第7日(導入期)の値を用いた(n=4)。
注2)：反復投与時のデータは第1サイクル第15日の値を用いた(n=7)。

(2) バイオアベイラビリティ(外国人データ)⁵⁾

健康成人11例に本剤100mgを空腹時単回経口投与及び本剤50mg¹⁾を単回静脈内投与¹⁾したときの絶対的バイオアベイラビリティは、80.8%であった。

(3) 食事の影響(外国人データ)⁶⁾

健康成人27例に本剤100mgを食後(高脂肪食)及び空腹時単回経口投与したときのAUC_{0-∞}及びC_{max}の調整済み幾何平均値の%比(食後投与/空腹時投与)は、それぞれ104.7%及び90.9%であった。

2. 分布(外国人データ)^{5), 7)}

健康成人11例に本剤50mg⁸⁾を単回静脈内投与¹⁾したときの分布容積は、305Lであった。

In vitro試験より、ロルラチニブの血漿蛋白結合率は、66%であった。

3. 代謝(外国人データ)^{8), 9)}

ヒトにおける主な代謝経路は、酸化及びグルクロン酸抱合であった。

In vitro試験より、ロルラチニブの代謝物は主にCYP3A及びUGT1A4を介して生成され、CYP2C19、CYP2C8及びUGT1A3の関与はわずかであった。健康成人6例に¹⁴C-標識ロルラチニブ100mgを単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体が検出された(血漿中総放射能の44.4%)。また、血漿中の主要代謝物は、アミド結合及び芳香族エーテル結合の酸化的開裂によって生じる安息香酸代謝物(血漿中総放射能の21.0%)であったものの、本代謝物は薬理的活性を示さない。

4. 排泄(外国人データ)⁸⁾

健康成人6例に¹⁴C-標識ロルラチニブ100mgを単回経口投与したとき、投与後288時間までに投与放射能の88.6%が回収され、投与放射能の47.7%が尿中、40.9%が糞中に排泄された。投与後192時間までの糞中の放射能の大部分がロルラチニブの未変体由来のものであり、投与放射能の9.1%であった。投与後168時間までに尿中に排泄されたロルラチニブの未変体は、投与量の1%未満であった。

5. 薬物相互作用(外国人データ)

(1) イトラコナゾール(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人16例に本剤100mgをイトラコナゾール(200mg1日1回反復投与)と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ42%及び24%増加した。

(2) リファンピシン(外国人データ)¹¹⁾

健康成人12例に本剤100mgをリファンピシン(600mg1日1回反復投与)と併用¹²⁾で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、本

ロルラチニブ

1.8.1 添付文書（案）

剤の AUC_{inf}及び C_{max}はそれぞれ 85%及び 76%減少した。本試験において、リファンピシンと併用でロルラチニブの単回経口投与を受けたすべての被験者で AST 値及び ALT 値の上昇による中等度から重度の可逆的な薬物性肝障害（各患者の AST 及び ALT の最高値の範囲は、それぞれ 80~1,307 及び 118~1,338 IU/L であった。なお、AST 及び ALT が ULN の 20 倍超に達した症例は、それぞれ 5 及び 4 例であった。）が認められた。

(3) ミダゾラム（外国人データ）¹²⁾

ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者 3 例にミダゾラム 2 mg を本剤（25 mg 1 日 1 回反復投与¹¹⁾）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムの AUC_{inf}及び C_{max}はそれぞれ 61%及び 40%減少した。

(4) ラベプラゾール（外国人データ）¹³⁾

健康成人 27 例に本剤 100 mg を空腹時にラベプラゾール（20 mg 1 日 1 回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の C_{max}は 29%減少したものの、AUC_{inf}は変化しなかった。

(5) *In vitro* 試験¹⁴⁾

本剤は CYP2C9、CYP3A 及び UGT1A1 の可逆的な阻害作用、CYP3A の時間依存的な阻害作用並びに CYP3A 及び CYP2B6 の誘導作用を示した。また、本剤は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3 及び MATE1 の阻害作用を示した。

注 1)：本剤の承認用法・用量は 100 mg 1 日 1 回を経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

注 2)：本剤とリファンピシンは併用禁忌である。[「使用上の注意」の項参照]

【臨床成績】

国際共同第 I/II 相試験¹⁵⁾

ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相試験の第 II 相パートにおいて、1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者 197 例（うち日本人 31 例）での独立画像評価委員会による奏効率（主要評価項目）は 47.2%（95%信頼区間：40.1%，54.4%）であった。

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{16, 17)}

ロルラチニブは、既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブ）に対して耐性となる L1196M、G1269A、I1171T 及び G1202R 変異を有する ALK 融合タンパクを発現させたヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H3122 細胞株及びマウス線維芽細胞由来 NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序¹⁸⁾

ロルラチニブは ALK 融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロルラチニブ(Lorlatinib)

化学名：(10R)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,

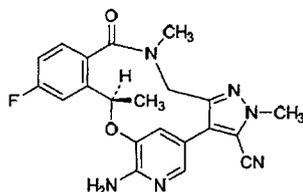
17-tetrahydro-2H-4,8-methenopyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]

benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile

分子式：C₂₁H₁₉N₅O₂

分子量：406.41

構造式：



性状：ロルラチニブは白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶解やすく、エタノール（99.5）にやや溶解やすく、メタノールにやや溶解にくく、水に極めて溶解にくい。

分配係数 (log P)：2.45 (pH9、1-オクタノール/水)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ロープレナ錠 25mg：40 錠（10 錠×4 PTP）

ロープレナ錠 100mg：10 錠（10 錠×1 PTP）

【主要文献】

- 1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料：遺伝毒性試験
- 3) 社内資料：反復投与毒性試験（雄性生殖器官に対する影響）
- 4) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態
- 5) 社内資料：バイオアベイラビリティ
- 6) 社内資料：食事の影響
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合率
- 8) 社内資料：ヒトにおける代謝および排泄 (*in vivo*)
- 9) 社内資料：ヒトにおける代謝 (*in vitro*)
- 10) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用
- 11) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用
- 12) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用
- 13) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用
- 14) 社内資料：薬物相互作用試験 (*in vitro*)
- 15) 社内資料：国際共同第 I/II 相試験 (B7461001 試験)
- 16) 社内資料：薬効薬理試験 (*in vitro*)
- 17) 社内資料：薬効薬理試験 (*in vivo*)
- 18) 社内資料：作用機序に関する試験

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売（輸入）】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

(新聞発表用)

1	販 売 名	ゾスパタ [®] 錠 40mg
2	一 般 名	ギルテリチニブフマル酸塩
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ゾスパタ [®] 錠 40mg : ギルテリチニブフマル酸塩 44.2mg (ギルテリチニブとして 40mg)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはギルテリチニブとして 120mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 200mg を超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、FLT3 阻害剤である。

抗悪性腫瘍剤（FLT3阻害剤）

ゾスパタ[®]錠40mg
ギルテリチニブフマル酸塩錠
XOSPATA[®] Tablets 40mg

日本標準商品分類番号

874291

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

貯 法：室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

【警告】

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分（1錠中）	添加物
ギルテリチニブフマル酸塩 44.2mg (ギルテリチニブとして40mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	淡黄色				✳235
		直径	厚さ	重量	
		約7.1mm	約3.5mm	約144mg	

【効能・効果】

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、FLT3遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

FLT3：FMS様チロシンキナーゼ3

【用法・用量】

通常、成人にはギルテリチニブとして120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

段階	用量
通常投与量	120mg
1段階減量	80mg
2段階減量	40mg

本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	重症度	処置
QT 間隔延長	500msec を超える延長	480msec 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
その他の非血液毒性	グレード3	グレード1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	グレード4	投与を中止する。

グレードはNCI-CTCAEに準じる。

- 4週間の投与により効果がみられない場合は、患者の状態を考慮した上で、1日1回200mgに増量することができる。なお、200mgから減量する場合は1日1回120mg以下の用量とすること。

【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）

- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 [QT間隔延長が起こるおそれがある。＜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「重大な副作用」の項参照]

- (2) 重度の肝機能障害のある患者（使用経験がなく安全性が確立していない。）

2. 重要な基本的注意

- (1) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正（カリウム、マグネシウム等）を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (2) 発熱性好中球減少症、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 脳出血、硬膜下血腫等の出血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン、 γ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) 急性腎障害等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

ギルテリチニブは主としてCYP3A4により代謝される。また、P-糖蛋白質（P-gp）の基質である²⁾。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort) 等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン 等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤がCYP3A及びP-gpを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン プロカインアミド オンダンセトロン 等	QT間隔延長を増強するおそれがあるため、併用する場合には、患者の状態を十分に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された168例（日本人24例を含む）中139例（82.7%）に副作用が認められた。主な副作用はALT（GPT）増加（27.4%）、AST（GOT）増加（24.4%）、貧血（17.9%）及び発熱性好中球減少症（15.5%）等であった。（承認時：2018年●月）
以下の副作用の頻度は、国際共同第Ⅲ相試験において本剤1日1回120mgが投与された患者（168例）の集計に基づく。

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制：血小板減少（26.8%）、貧血（17.9%）、好中球減少（16.1%）、発熱性好中球減少症（15.5%）、白血球減少（12.5%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 感染症：肺炎（4.2%）、肺感染（0.6%）、敗血症（0.6%）等の重度の感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 出血：脳出血（0.6%）、硬膜下血腫（0.6%）等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- QT間隔延長：QT間隔延長（6.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

- 5) 心膜炎、心不全、心嚢液貯留：心膜炎（1.8%）、心不全（1.2%）、心嚢液貯留（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害：ALT (GPT) 上昇（27.4%）、AST (GOT) 上昇（24.4%）、ビリルビン上昇（4.8%）、γ-GTP 上昇（0.6%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
- 7) 腎障害：急性腎障害（1.8%）等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 8) 消化管穿孔：消化管穿孔（1.2%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 9) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（0.6%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 10) 過敏症：アナフィラキシー（0.6%）等の重度の過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 可逆性後白質脳症症候群：可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			汎血球減少症、内出血発生の増加傾向	
心臓障害			心筋炎、洞性頻脈	
血管障害			低血圧、高血圧、起立性低血圧、塞栓症	
眼障害			霧視、羞明、眼乾燥、視力低下、結膜出血、網膜出血	眼窩周囲浮腫
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥、口腔内出血、消化不良、胃食道逆流性疾患、口腔粘膜水疱形成、大腸炎	上腹部痛、下部消化管出血
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、粘膜の炎症、末梢腫脹、疼痛	顔面浮腫
感染症及び寄生虫症			クロストリジウム・デイフィシレ大腸炎、医療機器関連感染、口腔カンジダ症、上気道感染	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、労作性呼吸困難、しゃっくり	低酸素症、急性前骨髄球性白血病分化症候群、胸水
皮膚及び皮下組織障害			発疹、皮膚疼痛、そう痒症、点状出血、薬疹、皮膚色素過剰、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚炎、丘疹性皮膚疹、紫斑、斑状皮膚疹、蕁麻疹	
傷害、中毒及び処置合			転倒	

併症				
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、関節痛、四肢痛、筋力低下、筋痙縮	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高血糖、高尿酸血症、脱水、高リン酸塩血症	
神経系障害		頭痛	味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、異常感覚、末梢性ニューロパチー、知覚過敏、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、神経痛、傾眠、痙攣発作	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			腔出血	
臨床検査	ALP 増加	CK (CPK) 増加	LDH 増加、血中クレアチニン増加、トランスアミナーゼ上昇、リンパ球数減少、体重減少、アミラーゼ増加、駆出率減少、体重増加、血中リン減少	国際標準比増加、肝機能検査値上昇

投与すること。また、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[動物試験（ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児発育抑制、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている³⁾。]

(2) 授乳婦：授乳中の女性に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）で乳汁中への移行が報告されている⁵⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳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

症状：臨床試験において、1日1回200mgを超える用量で本剤を反復投与した際に、肝機能検査値異常（AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加）、CK（CPK）増加及びQT間隔延長等の副作用の発現頻度が高くなることが報告されている。

処置：過量投与が認められた場合には、患者の状態を観察し、適切な対症療法を行うこと。

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⁶⁾⁷⁾

イヌ反復経口投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で眼への影響（眼底色調異常、並びに網膜における光干渉断層計検査による高反射性変化、局所的菲薄化及び病理組織学的な空胞化）が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度⁸⁾

(1) 単回投与

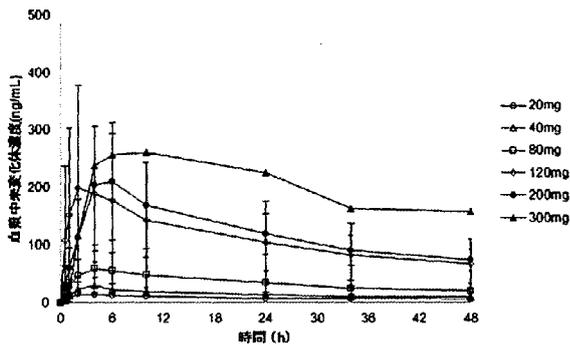
再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20～300mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後3～7時間でC_{max}に達した。未変化体のC_{max}及びAUC₂₄は用量の増加に伴って上昇した。

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ことが多いので、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) 妊婦等：本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ

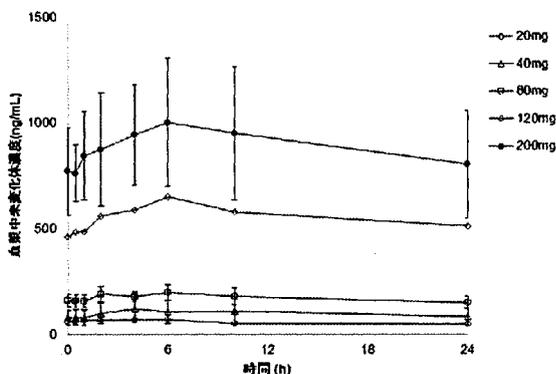


(注) N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20~300mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差)

(2) 反復投与

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20~200mgを1日1回反復経口投与したとき、ギルテリチニブの血漿中未変化体濃度は、反復投与開始15日目には定常状態に達したと考えられた。また、定常状態におけるギルテリチニブのAUC₂₄は単回投与時の5.6~8.1倍であり、消失半減期は84~126時間であった。



(注) N<3の場合は標準偏差を算出せず

日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20~200mgを1日1回反復経口投与したときの第28日目における血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差)

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20~300mgを経口投与したときのギルテリチニブの薬物動態パラメータの平均値(標準偏差)

		20mg	40mg	80mg	120mg	200mg	300mg
単回投与	例数	1	4	4	4	9	2
	C _{max} (ng/mL)	15.32	29.81 (13.56)	67.07 (26.02)	216.38 (167.00)	221.22 (97.05)	292.49
	T _{max} ^{a)} (h)	-	4.01 (3.88,4.08)	4.03 (2.00,9.93)	3.03 (1.93,6.17)	5.92 (3.85,10.00)	6.93 (3.88,9.98)
	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	241.65	435.59 (167.16)	1047.54 (574.97)	3340.23 (2353.76)	3595.61 (1463.99)	5367.62
	t _{1/2} (h)	-	88.93 (11.65)	90.65 (68.18)	124.09	126.23 (61.54)	-
反復投与	例数	1	3	3	2	5	-
	C _{max} (ng/mL)	70.53	122.96 (66.06)	205.90 (36.78)	680.23	1016.28 (295.23)	-
	T _{max} ^{a)} (h)	-	3.92 (2.05,3.95)	6.08 (1.93,6.12)	5.06 (4.03,6.08)	6.00 (3.98,10.00)	-
	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	1345.53	2411.97 (1181.65)	4142.27 (738.07)	13463.35	21573.86 (6230.86)	-
	t _{1/2} (h)	84.04	88.93 (11.65)	90.65 (68.18)	124.09	126.23 (61.54)	-

a)中央値(最小,最大)。N=1の場合、算出せず。

(3) 食事の影響(外国人データ)⁹⁾

健康成人男女(32例)に本剤40mgを空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ74.0%(62.2%~88.1%)及び93.8%(81.2%~108.4%)であった。

(注)本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

2. 分布

ギルテリチニブの血漿蛋白結合率は約90%であり、ヒト血漿中の主要結合蛋白はヒト血清アルブミンであった(*in vitro*試験)¹⁰⁾。

3. 代謝

ギルテリチニブは主にCYP3A4で代謝される(*in vitro*試験)¹⁾。ヒト血漿中の主成分は未変化体であり、認められた3種の代謝物の曝露量はいずれも未変化体の10%未満であった(外国人データ)¹¹⁾。

4. 排泄

再発又は難治性の日本人急性骨髄性白血病患者に本剤20~300mgを反復経口投与したとき、全投与群を通じて未変化体の尿中排泄率は13.11%以下であった⁸⁾。外国人固形癌患者(5例)にギルテリチニブ120mgを14日間連日投与した後、¹⁴C-ギルテリチニブを空腹時単回経口投与したとき、投与後768時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ16.4%及び64.5%であった¹¹⁾。

5. 薬物相互作用(外国人データ)¹²⁾

(1) CYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男女(20例)にCYP3A誘導作用及びP-gp誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン600mgを1日1回21日間経口投与した。投与開始8日目に本剤20mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群(20例)に対する併用群のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は73.44%(61.36%~87.91%)及び28.47%(24.21%~33.48%)であった。

(2) 強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男性(20例)に強いCYP3A阻害作用及びP-gp阻害作用を有する薬剤であるイトラコナゾール200mgを投与初日に1日2回経口投与した後、投与開始2~28日目までイトラコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群(20例)に対する併用群のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は119.80%(100.09%~143.39%)及び221.39%(188.26%~260.36%)であった。

(3) 中程度のCYP3A阻害作用を有する薬剤との相互作用

健康成人男女(20例)に中程度のCYP3A阻害作用

を有する薬剤であるフルコナゾール400mgを投与初日に1日1回経口投与した後、投与開始2～28日目までフルコナゾール200mgを1日1回経口投与した。投与開始6日目に本剤10mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与群（20例）に対する併用群の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）は115.73%（96.69%～138.52%）及び143.46%（121.99%～168.71%）であった。

(4) CYP3A基質薬剤との相互作用¹³⁾

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者（16例）を対象に、本剤300mgを1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にCYP3Aの基質であるミダゾラム2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均比（90%信頼区間、それぞれ9例及び8例）はそれぞれ、111.64%（69.54%～179.25%）及び109.46%（49.82%～240.48%）であった。

(5) MATE1基質薬剤との相互作用¹³⁾

再発又は治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者（20例）を対象に、本剤200mgを1日1回反復経口投与した。本剤投与開始前日及び投与開始15日目にMATE1の基質であるセファレキシシン500mgを単回経口投与したとき、セファレキシシン単独投与時に対するギルテリチニブ併用時のセファレキシシンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（90%信頼区間、ともに16例）はそれぞれ、91.46%（74.60%～112.12%）及び97.71%（74.19%～128.70%）であった。

(6) トランスポーターに対する阻害（*in vitro*試験）

ギルテリチニブはP-gp、BCRP及びOCT1を阻害した。

（注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

6. 肝機能障害患者（外国人データ）¹⁴⁾

本剤10mgを単回経口投与したとき、健康成人（8例）に対する軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A、8例）の C_{max} 及び AUC_{inf} （非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は119.49%（91.25%～156.46%）及び88.42%（65.92%～118.61%）であった。同様に、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B、8例）の C_{max} 及び AUC_{inf} （非結合型）の幾何平均比（90%信頼区間）は117.72%（89.90%～154.15%）及び88.48%（65.97%～118.69%）であった。

（注）本剤は通常、120mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回200mgを超えない。

【臨床成績】

国際共同第III相臨床成績¹⁵⁾

初回再発又は難治性の $FLT3$ 遺伝子変異陽性^{注1)}の急性骨髄性白血病患者（ $FLT3$ -ITD変異^{注2)}、 $FLT3$ -TKD変異^{注3)}又は $FLT3$ -ITD変異及び $FLT3$ -TKD変異）を対象に、本剤120mgを1日1回連日投与した（無作為化例数142例、日本人18例を含む）。主要評価項目の1つである、第1回中間解析における本剤群のCR^{注4)}又はCRh

^{注5)}率は28.2%（40/142例）であった（95%信頼区間：20.9%～36.3%）。また、CR率は19.0%（27/142例、95%信頼区間：12.9%～26.4%）、CRh率は9.2%（13/142例、95%信頼区間：5.0%～15.1%）であった（データカットオフ：2017年8月4日）。

注1) $FLT3$ 遺伝子変異検査にはリユーコストラットCDx $FLT3$ 変異検査が使用された。

リユーコストラットCDx $FLT3$ 変異検査はコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

注2) $FLT3$ -ITD 変異：内部縦列重複変異

注3) $FLT3$ -TKD 変異：D835 又は I836 のチロシンキナーゼドメイン変異

注4) CRは、骨髄の正常造血細胞が再生し、形態学的に白血病細胞が認められず、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 以上、かつ血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上であり、赤血球及び血小板輸血を行っておらず、髄外性白血病が認められていない状態。

注5) CRhは、骨髄中の芽球数が5%未満、好中球絶対数が $0.5 \times 10^9/L$ 以上、かつ血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上であり、髄外性白血病が認められていない状態。

【薬効薬理】

1. 作用機序^{16)~18)}

ギルテリチニブは、 $FLT3$ 等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を示し、 $FLT3$ を介したシグナル伝達を阻害することにより、 $FLT3$ 遺伝子変異（ $FLT3$ -ITD及び $FLT3$ -TKD（D835Y））を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

2. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*試験¹⁸⁾

ギルテリチニブは、 $FLT3$ 遺伝子変異を有するヒト急性骨髄性白血由来MV4-11細胞株に対して増殖抑制作用を示した。

(2) *In vivo*試験¹⁹⁾

ギルテリチニブは、MV4-11細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

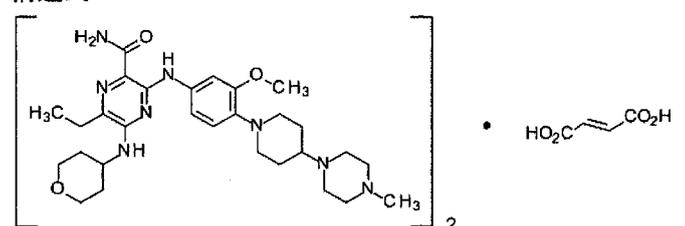
一般名：

ギルテリチニブフマル酸塩（Gilteritinib Fumarate）

化学名：

6-Ethyl-3-{3-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]anilino}-5-[(oxan-4-yl)amino]pyrazine-2-carboxamide hemifumarate

構造式：



分子式： $(C_{29}H_{44}N_8O_3)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：1221.50

性状：ギルテリチニブフマル酸塩は淡黄色～黄色の粉末又は結晶である。水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

【包装】

42錠 (21錠×2)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内報告書 (CYP同定・薬物動態) (DIR180170)
- 2) 社内報告書 (P-gp基質性・薬物動態) (DIR180171)
- 3) 社内報告書 (ラット胚・胎児発生試験) (DIR180172)
- 4) 社内報告書 (マウス小核試験) (DIR180176)
- 5) 社内報告書 (乳汁中移行・薬物動態) (DIR180168)
- 6) 社内報告書 (イヌ4週間投与試験) (DIR180174)
- 7) 社内報告書 (イヌ13週間投与試験) (DIR180175)
- 8) 社内報告書 (再発又は難治性AML患者・国内第I相試験) (DIR180160)
- 9) 社内報告書 (健康被験者・食事の影響試験) (DIR180164)
- 10) 社内報告書 (血漿蛋白結合・薬物動態) (DIR180167)
- 11) 社内報告書 (進行性固形癌患者・マスバランス試験) (DIR180169)
- 12) 社内報告書 (健康被験者・薬物相互作用試験) (DIR180165)
- 13) 社内報告書 (再発又は難治性AML患者・海外第VII相試験) (DIR180158)
- 14) 社内報告書 (肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者・肝機能障害試験) (DIR180166)
- 15) 社内報告書 (再発又は難治性FLT3遺伝子変異陽性AML患者・国際共同第III相試験) (DIR180159)
- 16) 社内報告書 (ヒト各種チロシンキナーゼ・薬理作用) (DIR180161)
- 17) 社内報告書 (変異型ヒトFLT3発現細胞 (マウス由来)・薬理作用) (DIR180162)
- 18) 社内報告書 (ヒトAML細胞・薬理作用) (DIR180163)
- 19) 社内報告書 (ヒトAML細胞移植ヌードマウス・薬理作用) (DIR180173)

2. 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報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120-189-371

生物学的製剤基準の一部を改正する件について

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

1. 生物学的製剤基準について

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第42条第1項に基づき、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品又は再生医療等製品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関して必要な基準を設けることができるとされており、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号。以下「基準」という。）において、ワクチン、血液製剤等に係る基準を定めている。

2. 改正の背景

基準の医薬品各条の部には、「新鮮凍結人血漿^{しょう}」に関する規格が定められており、その中には融解後3時間以内に使用する旨記載されている箇所がある。

今般、新鮮凍結人血漿^{しょう}に該当する医薬品（以下、「当該医薬品」という。）の製造販売業者より、当該医薬品の用法及び用量から、融解後3時間以内の使用に関する記載を削除したい旨、試験データを添付して当該医薬品の承認事項一部変更承認申請が提出されたため、PMDAで審査を行った。

その結果、当該医薬品を適切な方法で融解し、低温（2～6℃）で保存した場合は、融解後24時間保存した場合であっても、品質等への大きな影響がないことが確認された。

このような試験データが得られたことを踏まえ、基準の医薬品各条の部の「新鮮凍結人血漿^{しょう}」について、3.の改正を行う。

3. 改正の内容

基準の医薬品各条の部、「新鮮凍結人血漿^{しょう}」の条について、表示事項から「融解後3時間以内に使用する旨」を削除する。（新旧対照表は別紙参照）

4. 改正後の取扱いに関する医療現場への情報提供について

改正後は、融解後2～6℃で保存の上24時間以内に使用することとし、当該取扱いは、関連する留意事項も含めて添付文書等で情報提供する。

5. 改正告示日等

告示日：平成30年9月26日

施行日：告示日と同日

生物学的製剤基準の一部を改正する告示について 新旧対照表

○生物学的製剤基準（平成 16 年厚生労働省告示第 155 号）

改 正 案	現 行
医薬品各条	医薬品各条
(略)	(略)
新鮮凍結人血漿 ^{しょう}	新鮮凍結人血漿 ^{しょう}
1～4 (略)	1～4 (略)
5 その他	5 その他
5. 1 表示事項	5. 1 表示事項
1. ・ 2. (略)	1. ・ 2. (略)
(削る)	<u>3. 融解後 3 時間以内に使用する旨</u>
<u>3. ・ 4.</u> (略)	<u>4. ・ 5.</u> (略)
5. 2 (略)	5. 2 (略)

(注) 下線部分は変更部分

再審査期間の延長について

(キュビシン静注用 350mg)

キュビシン静注用 350mg について

一般名	ダプトマイシン
承認取得者	MSD 株式会社
効能・効果	<適応菌種> ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
承認日	平成 23 年 7 月 1 日
再審査期間	平成 31 年 6 月 30 日まで (承認日から 8 年)
延長期間	小児の用法・用量設定に係る試験の実施期間を踏まえ、2 年延長する。 (平成 33 年 6 月 30 日まで、承認日から 10 年)

(フェブリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg)

フェブリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg

一般名	フェブキソスタット
承認取得者	帝人ファーマ株式会社
効能・効果	1. 痛風、高尿酸血症 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症
承認日	1. 平成 23 年 1 月 21 日 2. 平成 28 年 5 月 23 日
再審査期間	1. 8 年間 (平成 31 年 1 月 20 日まで) 2. 4 年間 (平成 32 年 5 月 22 日まで)
延長期間	小児の用法・用量設定に係る試験の実施期間を踏まえ、平成 33 年 1 月 20 日まで延長する。

(新聞発表用)

1	販売名	トラディアンス配合錠 AP トラディアンス配合錠 BP
2	一般名	エンパグリフロジン、リナグリプチン
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	トラディアンス配合錠 AP (1錠中エンパグリフロジン 10 mg、リナグリプチン 5 mg 含有) トラディアンス配合錠 BP (1錠中エンパグリフロジン 25 mg、リナグリプチン 5 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人には1日1回1錠(エンパグリフロジン/リナグリプチンとして 10mg/5mg 又は 25mg/5mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。
6	効能・効果	2型糖尿病 ただし、エンパグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付する。 本剤は、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンと DPP-4 阻害薬であるリナグリプチンの配合剤である。 規制区分：処方箋医薬品



2018年9月作成(第1版)

日本標準商品分類番号
873969

貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月
規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

	配合錠AP	配合錠BP
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2015年1月	

選択的SGLT2阻害薬/胆汁排泄型選択的DPP-4阻害薬配合剤
-2型糖尿病治療剤-

トラディアンズ®配合錠AP
トラディアンズ®配合錠BP

Tradiance® Combination Tablets AP・BP
(エンバグリフロジン/リナグリプチン配合錠)



®=登録商標

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

【組成・性状】

販売名	トラディアンズ配合錠AP	トラディアンズ配合錠BP
成分・含量	1錠中エンバグリフロジン10mg、リナグリプチン5mg	1錠中エンバグリフロジン25mg、リナグリプチン5mg
添加物	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリビドン、クロスボビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000EP、黄色三酸化鉄	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000EP、三酸化鉄
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	淡赤色のフィルムコート錠
外形		
垂線	約8.1mm	約8.1mm
厚さ	約3.2mm	約3.2mm
重さ	約185mg	約185mg
識別コード		

【効能・効果】

2型糖尿病
ただし、エンバグリフロジン及びリナグリプチンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) トラディアンズ配合錠AP(エンバグリフロジン/リナグリプチンとして10mg/5mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
- 既にエンバグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgを併用し状態が安定している場合
- エンバグリフロジン10mgの単剤治療により効果不十分な場合
- リナグリプチン5mgの単剤治療により効果不十分な場合
- (3) トラディアンズ配合錠BP(エンバグリフロジン/リナグリプチンとして25mg/5mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。なお、特にエンバグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgの治療により効果不十分な場合に投与する際は、経過を十分に観察すること。

- 既にエンバグリフロジン25mg及びリナグリプチン5mgを併用し状態が安定している場合
 - エンバグリフロジン10mg及びリナグリプチン5mgの治療により効果不十分な場合
 - エンバグリフロジン25mgの単剤治療により効果不十分な場合
- (4) 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
 - (5) 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の成分であるエンバグリフロジンの効果が期待できないため、投与をしないこと。
[「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」の項参照]
 - (6) 中等度腎機能障害患者では本剤の成分であるエンバグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。
[「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」の項参照]
 - (7) 本剤投与中において、本剤の投与がエンバグリフロジン及びリナグリプチンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回1錠(エンバグリフロジン/リナグリプチンとして10mg/5mg又は25mg/5mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

【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) 次に掲げる患者又は状態
[低血糖を起こすおそれがある。]
1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
3) 激しい筋肉運動
4) 過度のアルコール摂取者
- (2) 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤)を投与中の患者
[併用により低血糖を起こすおそれがある。] (「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照)
- (3) 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)
[本剤の成分であるエンバグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。] (「重要な基本的注意(8)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照)
- (4) 尿路感染、性器感染のある患者
[症状を悪化させるおそれがある。] (「重要な基本的注意(7)」の項参照)
- (5) 高度肝機能障害患者
[使用経験がなく安全性が確立していない。] (「薬物動態」の項参照)
- (6) 中等度腎機能障害患者
[「重要な基本的注意(6)及び(8)」、「薬物動態」の項参照]
- (7) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
[腸閉塞を起こすおそれがある。] (「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。
 「慎重投与(2)」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
 「慎重投与(6)」、「その他の副作用」の項参照
- (7) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与により、尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。
 「慎重投与(4)」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照
- (8) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。
 「慎重投与(3)及び(6)」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照
- (9) 本剤の成分であるエンパグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
 - 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照

- (10) 本剤の成分であるリナグリプチン投与により、急性膀胱炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。
 「重大な副作用」の項参照
- (11) 本剤の成分であるエンパグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (12) 本剤の成分であるエンパグリフロジン投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
 「その他の副作用」の項参照
- (13) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。
 「重大な副作用」の項参照
- (14) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (15) 本剤の成分であるリナグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

本剤の成分であるエンパグリフロジンは投与後血漿中には主に未変化体として存在する¹⁾が、一部はUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される²⁾。また、P糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である³⁾。本剤の成分であるリナグリプチンは主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である。
 「薬物動態」の項参照

【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
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ピグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。 「慎重投与(2)」、「重要な基本的注意(1)」の項参照	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	さらに血糖が低下するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
リトナビル		リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4阻害及び排泄に関与するP-gp阻害作用による。 「薬物動態」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
リファンピシン		リナグリプチンの代謝酵素であるCYP3A4誘導及び排泄に関与するP-gp誘導による。 [[薬物動態]の項参照]
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等	利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。 [[重要な基本的注意(8)]の項参照]	エンバグリフロジン：利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、405例中83例(20.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は血中ケトン体増加26例(6.4%)、無症候性細菌尿11例(2.7%)、膀胱炎6例(1.5%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 低血糖(0.5%)**：他の糖尿病用薬(特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤)との併用で低血糖があらわれることがある。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合でも低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。
[[慎重投与(2)]]、[[重要な基本的注意(1)]]、[[相互作用]]、[[臨床成績]の項参照]
- 脱水(頻度不明)**：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渴、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。
[[慎重投与(3)]]、[[重要な基本的注意(8)]]、[[相互作用]]、[[その他の副作用]]、[[高齢者への投与]の項参照]
- ケトアシドーシス(頻度不明)**：ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
[[重要な基本的注意(9)]の項参照]
- 腎盂腎炎(頻度不明)、敗血症(頻度不明)**：腎盂腎炎があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
[[重要な基本的注意(7)]の項参照]
- 腸閉塞(頻度不明)**：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐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。
[[慎重投与(7)]の項参照]
- 肝機能障害(0.2%)**：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。
- 類天疱瘡(頻度不明)**：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎(頻度不明)**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 急性肺炎(頻度不明)**：急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐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。
[[重要な基本的注意(10)]の項参照]

(2) その他の副作用

	1%以上	0.2~1%未満	頻度不明 ^{*)}
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹、気管収縮
感染症	尿路感染、膀胱炎、性器感染(外陰部陰炎、陰モニリア症、亀頭炎等)		
代謝及び栄養障害	脂質異常症	体液量減少	
血液及びリンパ系障害			血液濃縮
神経障害			めまい、味覚異常
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻咽頭炎、咳嗽
胃腸障害	便秘	鼓腸	腹部膨満、胃腸炎、口内炎
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿量増加、排尿困難
生殖系障害		外陰陰そう痒症	陰部そう痒症
一般・全身障害		口渴	空腹感、浮腫
臨床検査	血中ケトン体陽性、酢酵素(血中アマラーゼ、リパーゼ)増加、尿中ケトン体陽性	体重減少、血中クレアチニン上昇	体重増加、糸球体濾過量減少、ヘマトクリット上昇

注)エンバグリフロジン、リナグリプチン単剤で認められている副作用又は海外で認められている本剤の副作用のため、頻度不明

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。なお、本剤の成分であるエンバグリフロジンの国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、エンバグリフロジン25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。
[[重要な基本的注意(8)]の項参照]
- 高齢者では脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。
[[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の成分であるエンバグリフロジンの動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。本剤の成分であるリナグリプチンの動物実験(ラット及びウサギ)で、胎児への移行が報告されている。]]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
[[本剤の成分であるエンバグリフロジン及びリナグリプチンの動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている。]]

7. 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(使用経験がない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の成分であるエンバグリフロジンの作用機序により、

本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

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

本剤の成分であるエンバグリフロジンの雌雄マウスを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び1000mg/kg/日)において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いたエンバグリフロジンの2年間反復投与がん原性試験(100、300及び700mg/kg/日)において、300mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスにエンバグリフロジン1000mg/kg/日(雄)及びラットにエンバグリフロジン300mg/kg/日(雄)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{0-24h})は、エンバグリフロジンの最大臨床推奨用量(1日1回25mg)のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与(外国人データ)^{4), 5)}

健康成人を対象として、本剤又は単剤併用をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。本剤(エンバグリフロジン/リナグリプチン10mg/5mg)と単剤併用(エンバグリフロジン10mgとリナグリプチン5mg)投与後(56例)、並びに本剤(エンバグリフロジン/リナグリプチン25mg/5mg)と単剤併用(エンバグリフロジン25mgとリナグリプチン5mg)投与後(42例)の血漿中濃度推移データを図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、単剤併用時と類似しており、生物学的同等性の基準を満たす製剤であることが確認されている。

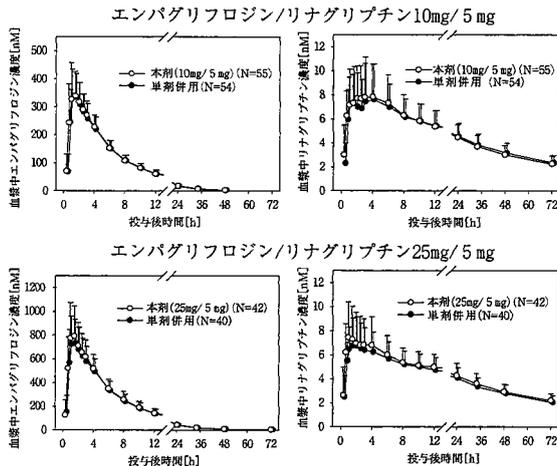


図1 健康成人に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差)

表1 健康成人に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	エンバグリフロジン		リナグリプチン	
	本剤	単剤併用	本剤	単剤併用
10mg/5mg	N=55	N=54	N=55	N=54
AUC ₀₋₂₄ [nM·h]	2590(17.5)	2560(19.3)	288(23.0)	291(23.6)
C _{max} [nM]	380(24.6)	374(22.4)	9.92(36.6)	9.35(42.7)
t _{max} [h]	1.50 (0.667-4.00)	1.02 (0.667-4.00)	2.02 (0.333-6.03)	2.00 (0.333-6.02)
t _{1/2} [h]	10.1(27.4)	10.3(24.1)	54.4(21.0)	55.1(22.9)
25mg/5mg	N=42	N=40	N=42	N=40
AUC ₀₋₂₄ [nM·h]	6110(21.2)	5840(20.5)	271(22.1)	256(21.7)
C _{max} [nM]	892(26.5)	826(23.5)	8.71(37.0)	7.83(30.5)
t _{max} [h]	1.50 (0.667-4.00)	1.25 (0.667-3.98)	1.50 (0.333-6.03)	1.75 (0.667-10.0)
t _{1/2} [h]	14.0(35.6)	13.7(37.4)	55.3(18.7)	56.0(26.6)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

(2) 食事の影響⁶⁾

日本人健康成人男性(22例)に、本剤(エンバグリフロジン/リナグリプチン25mg/5mg)を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、C_{max}及びAUC₀₋₂₄の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与)とその90%信頼区間は、エンバグリフロジンで74.9[66.3, 84.6]%及び86.0[83.4, 88.7]%、リナグリプチンで55.7[48.2, 64.3]%及び82.2[78.4, 86.2]%であった。空腹時投与に比べてt_{max}の中央値はエンバグリフロジンで1.0時間、リナグリプチンで0.5時間延長した。

2. 吸収

(1) エンバグリフロジン

エンバグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていない。

(2) リナグリプチン

(外国人データ)健康成人男性に、リナグリプチン10mgを錠剤として経口投与したとき及び5mgを静脈内投与したとき(各10例)のデータを用いて絶対バイオアベイラビリティを算出した結果、約30%であった(母集団薬物動態解析による推定値)⁷⁾。(リナグリプチンの承認用量は5mgである。)

3. 分布

(1) エンバグリフロジン

日本人2型糖尿病患者(腎機能正常、8例)にエンバグリフロジン25mgを単回経口投与したときのエンバグリフロジンの血漿蛋白結合率は84.7%であった⁸⁾。外国人健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンバグリフロジン50mg溶液を経口投与したときの血球/血漿の放射能濃度の分布比は28.6~36.8%であった⁹⁾。(エンバグリフロジンの承認用量は10mg及び25mgである。)

(2) リナグリプチン

リナグリプチンの*in vitro*血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、2nMでの98.8%から20nMでの84%へと減少した。30nM以上では蛋白結合率はほぼ一定であった¹⁰⁾。

4. 代謝

(1) エンバグリフロジン

1) (*in vitro*データ)ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞では、エンバグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった¹¹⁾。主たる代謝物の生成にはUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9が関与しており、CYP酵素の関与はほとんどなかった^{20), 11)}。エンバグリフロジンはヒト肝ミクロソームのCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4を阻害せず^{12), 13)}、CYP1A2、2B6、3A4を誘導しなかった¹⁴⁾。

2) (外国人データ)健康成人男性に¹⁴C-エンバグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき(8例)、血漿中には主に未変化体が認められ(血漿中放射能に対する割合は75%超)、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった(血漿中放射能に対する割合は約3.3~7.4%)¹¹⁾。

(エンバグリフロジンの承認用量は10mg及び25mgである。)

(2) リナグリプチン

1) (*in vitro*データ)ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞での¹⁴C-リナグリプチンの代謝は極めて低い。主たる代謝物の生成にはCYP3A4のみが関与していた¹⁵⁾。リナグリプチンはヒト肝ミクロソームのCYP3A4活性を競合的に阻害するがその程度は弱く(K_i=115μM)、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、4A11を阻害しなかった。また、ヒト肝ミクロソームのCYP3A4を弱~中程度に不可逆的に阻害した¹⁶⁾。CYP1A2、2B6、3A4を誘導しなかった¹⁷⁾。

2) (外国人データ)健康成人に¹⁴C-リナグリプチン10mgを経口投与したとき(6例)、血漿中には主に未変化体が認められ(血漿中放射能に対する割合は約62%)、主な代謝物はCYP3A4によって生成するピペリジニル基の水酸化体であった(血漿中放射能に対する割合は約5%)¹⁸⁾。

(リナグリプチンの承認用量は5mgである。)

5. 排泄

(1) エンバグリフロジン

1) 日本人健康成人男性(各6例)にエンバグリフロジン10mg及び25mgを単回経口投与したときの投与後72時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の21.3%及び22.9%であった¹⁹⁾。

2) (外国人データ)健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンバグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の約54.4%が尿中に、約41.2%が糞中に排泄された¹¹⁾。

(エンバグリフロジンの承認用量は10mg及び25mgである。)

3) (*in vitro*データ)エンバグリフロジンはP-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であった。また、エンバグリフロジンはBCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対して弱い阻害作用(IC₅₀値:各114、295、71.8、58.6μM)を示したが、P-gpに対して阻害作用を示さなかった^{3), 20), 21)}。

(2) リナグリプチン

1) 日本人健康成人(6例)にリナグリプチン5mgを単回経口投与したときの投与24時間後までの尿中未変化体排泄率は約0.6%であった²²⁾。

2) (外国人データ)健康成人(6例)に¹⁴C-リナグリプチン10mgを単

回経口投与したとき、投与後96時間までに投与放射能の約5%が尿中に、約80%が糞中に排泄された¹⁸⁾。
(リナグリプチンの承認用量は5mgである。)

3) (*in vitro*データ)リナグリプチンはP-gpの基質であり、弱い阻害剤であった(IC₅₀: 約55μM)²³⁾。

6. 腎機能障害患者

(1) エンバグリフロジン

日本人腎機能正常(推定糸球体濾過量[eGFR]≥90mL/min/1.73m²、8例)及び軽度(eGFR 60~<90mL/min/1.73m²、8例)、中等度(eGFR 30~<60mL/min/1.73m²、8例)、高度腎機能障害(eGFR 15~<30mL/min/1.73m²、8例)の2型糖尿病患者にエンバグリフロジン25mg単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれC_{max}について、93.5[72.2, 121]%, 92.2[71.2, 119]%, 94.0[72.6, 122]%; AUC_{0-∞}について129[106, 157]%, 144[118, 175]%, 152[125, 185]%; 投与後24時間までの尿中グルコース排泄量(UGEO-24h)のベースラインからの変化量の平均値は、腎機能正常患者で75.0g、軽度腎機能障害患者で62.6g、中等度腎機能障害患者で57.9g、高度腎機能障害患者で23.7gと腎機能の低下とともに減少した。⁸⁾

(外国人データ)末期腎不全患者(8例)にエンバグリフロジン50mg単回経口投与を行った場合、C_{max}及びAUC_{0-∞}の正常腎機能患者(8例)に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、104[81.2, 133]%; 及び148[120, 183]%; であった。UGEO-24hのベースラインからの変化量の平均値は0.78gであった²⁴⁾。
(エンバグリフロジンの承認用量は10mg及び25mgである。)

(2) リナグリプチン(外国人データ)²⁵⁾

健康被験者(クレアチニンクリアランス[CrCl]₂>80mL/min、6例)及び軽度(CrCl₂>50~<80mL/min、6例)、中等度腎機能障害患者(CrCl₂>30~<50mL/min、6例)にリナグリプチン5mg単回及び反復投与、並びに高度(CrCl₂≤30mL/min、6例)及び末期腎機能障害患者(CrCl₂≤30mL/minで血液透析が必要、6例)にリナグリプチン5mg単回投与を行った。単回投与後のAUC_{0-24h}は健康被験者に比べて、軽度、中等度、高度、末期腎機能障害患者でそれぞれ約1.3倍、1.6倍、1.4倍、1.5倍であり、C_{max}はそれぞれ約1.3倍、1.6倍、1.5倍、1.5倍であった。反復投与後のAUC_{τ,ss}は健康被験者に比べて、軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ約1.1倍及び1.7倍であり、C_{max,ss}はそれぞれ約1.0倍及び1.5倍であった。
腎機能正常(11例)及び高度腎機能障害を有する(10例)2型糖尿病患者にリナグリプチン5mg反復投与を行った。高度腎機能障害を有する2型糖尿病患者における反復投与後のAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}は腎機能正常2型糖尿病患者に比べて、ともに約1.4倍であった。腎機能障害患者の累積係数は健康被験者と同程度であり、尿中排泄率は腎機能障害の程度によらず全群で低かった。

7. 肝機能障害患者

(1) エンバグリフロジン(外国人データ)²⁶⁾

肝機能正常被験者(12例)及び軽度(Child-Pughスコア5又は6、8例)、中等度(Child-Pughスコア7~9、8例)、高度(Child-Pughスコア10~15、8例)肝機能障害者にエンバグリフロジン50mg単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者でそれぞれC_{max}について104[82.3, 131]%, 123[97.7, 156]%, 148[118, 187]%; であり、AUC_{0-∞}について123[98.9, 153]%, 147[118, 183]%, 175[140, 218]%; であった。
(エンバグリフロジンの承認用量は10mg及び25mgである。)

(2) リナグリプチン(外国人データ)²⁷⁾

健康被験者(8例)及び軽度(Child-Pughスコア6、8例)、中等度(Child-Pughスコア7~9、9例)、高度(Child-Pughスコア10~15、8例)肝機能障害患者にリナグリプチン5mg単回投与、並びに健康被験者及び軽度、中等度肝機能障害患者にリナグリプチン5mg 1日1回7日間反復投与を行った。反復投与後のAUC_{τ,ss}は健康被験者に比べて軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ約0.8倍及び0.9倍であり、C_{max,ss}は約0.6倍及び0.9倍であった。また、高度肝機能障害患者のAUC_{0-24h}は健康被験者に比べて1.0倍、C_{max}は0.8倍であった。
肝機能障害患者におけるリナグリプチンの曝露は健康被験者よりやや低く(最大36%: 軽度肝機能障害患者のC_{max,ss})、肝機能の低下に伴う曝露の増加はみられなかった。

8. 高齢者

(1) エンバグリフロジン²⁸⁾

2型糖尿病患者3208例(日本人患者628例を含む)を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が50歳の場合に比べてエンバグリフロジンのAUC_{τ,ss}は65歳では8.00%、75歳では12.5%高くなる予測された。

(2) リナグリプチン²⁹⁾

日本人2型糖尿病患者(159例)にリナグリプチン5mgを1日1回26週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値(幾何変動係数%)は65歳未満で6.57nM(31.1%)、65歳以上で7.66nM(26.9%)であった。

9. 薬物相互作用

薬物相互作用の*in vitro*における評価については4. 代謝の項及び5. 排泄の項を参照。

(1) エンバグリフロジンとリナグリプチンの併用(外国人データ)³⁰⁾

健康成人男性(16例)にエンバグリフロジン50mgとリナグリプチン5mgを1日1回7日間反復併用投与した場合、エンバグリフロジン及びリナグリプチンの薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

(2) エンバグリフロジン

1) エンバグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

メトホルミン³¹⁾、グリメピリド³²⁾、ピオグリタゾン³³⁾、シタグリプチン³⁵⁾、ワルファリン³⁶⁾、ベラパミル³⁷⁾、ラミプリル³⁷⁾、シンバスタチン³⁸⁾、利尿薬(ヒドロクロチアジド及びトラスミド)³⁹⁾との併用によるエンバグリフロジンの薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。
ゲムフィプロジル⁴⁰⁾、リファンピシン⁴¹⁾及びプロベネシド⁴¹⁾との併用投与によりエンバグリフロジンのAUCは59%、35%及び53%、C_{max}は15%、75%及び26%上昇した。これらの薬物動態の変化は臨床的に問題ないと考えられた。

2) 併用薬の薬物動態に及ぼすエンバグリフロジンの影響

エンバグリフロジンの併用によるメトホルミン³¹⁾、グリメピリド³²⁾、ピオグリタゾン³³⁾、シタグリプチン³⁵⁾、ワルファリン³⁶⁾、ジゴキシン³⁷⁾、ラミプリル³⁷⁾、シンバスタチン³⁸⁾、利尿薬(ヒドロクロチアジド及びトラスミド)³⁹⁾、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)⁴²⁾の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

(3) リナグリプチン

1) リナグリプチンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

メトホルミン⁴³⁾、ピオグリタゾン⁴⁴⁾、グリベンクラミド⁴⁵⁾との併用によるリナグリプチンの薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。
リトナビル⁴⁶⁾及びリファンピシン⁴⁷⁾との併用投与により、リナグリプチンのAUCは2倍上昇及び40%低下、C_{max}は3倍上昇及び44%低下した。

2) 併用薬の薬物動態に及ぼすリナグリプチンの影響

リナグリプチンの併用によるシンバスタチン⁴⁸⁾、メトホルミン⁴³⁾、ピオグリタゾン⁴⁴⁾、グリベンクラミド⁴⁵⁾、ワルファリン⁴⁹⁾、ジゴキシン⁵⁰⁾、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)⁵¹⁾の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった。

【臨床成績】

1. リナグリプチン単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした本配合剤とリナグリプチン単剤の比較・検証試験⁵²⁾
食事・運動療法に加え、リナグリプチン5mg(L5)による単剤治療で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に、エンバグリフロジン10mg/リナグリプチン5mg配合錠(E10/L5配合錠)を1日1回24週間経口投与し、L5投与と比較した。HbA1c(主要評価項目: NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は表2のとおりであった。

表2 24週時の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖値(mg/dl)	
	L5投与群(N=93)	E10/L5配合錠投与群(N=182)	L5投与群(N=93)	E10/L5配合錠投与群(N=182)
投与前値	8.36(0.08)	8.27(0.05)	178.39(3.43)	177.25(2.57)
24週時の投与前値からの変化量	0.21(0.09)	-0.93(0.06)	4.34(2.81)	-35.84(1.79)
対照群との差[95%信頼区間]	—	-1.14(0.11) [-1.36, -0.91] [†]	—	-40.18(3.33) [-46.74, -33.62] [†]

L5: リナグリプチン5mg、E10/L5: エンバグリフロジン10mg/リナグリプチン5mg

投与前値: 平均値(SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差: 調整平均変化量(SE)

†: P<0.0001

(MMRM: OC)

さらに24週投与時のHbA1c(NGSP値)が7.0%未満の患者には引き続きE10/L5配合錠を、7.0%以上の患者にはエンバグリフロジン25mg/リナグリプチン5mg配合錠(E25/L5配合錠)を28週目以降24週間継続投与し(計52週間)、L5投与と比較した。HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は表3のとおりであった。



表3 52週時の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖値(mg/dl)	
	L5投与群(N=93)	本配合錠投与群(E10/L5,E25/L5) ^注 (N=182)	L5投与群(N=93)	本配合錠投与群(E10/L5,E25/L5) ^注 (N=182)
投与前値	8.36(0.08)	8.27(0.05)	178.39(3.43)	177.25(2.57)
52週時の投与前値からの変化量	0.06(0.10)	-1.16(0.06)	1.63(3.05)	-38.48(1.67)
対照群との差[95%信頼区間]	—	-1.22(0.12) [-1.45, -0.99]	—	-40.11(3.48) [-46.98, -33.25]

L5: リナグリプチン5mg、E10/L5: エンバグリフロジン10mg/リナグリプチン5mg、E25/L5: エンバグリフロジン25mg/リナグリプチン5mg

投与前値: 平均値(SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差: 調整平均変化量(SE)

注: 投与28週時の増量の有無に関わらない集団(E10/L5を継続投与した患者及びE25/L5に増量して投与した患者)(MMRM: OC)

なお、28週目以降にE25/L5配合錠に増量したE25/L5投与群(124例)における増量前[HbA1c(NGSP値)(SE): 7.48% (0.04)]からのHbA1c変化量は-0.21% (0.03)であった。低血糖の副作用発現割合は、本配合錠投与群1.1% (2/182例)、L5投与群1.1% (1/93例)であった。

2. エンバグリフロジン10mg又は25mg単剤で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした本配合錠とエンバグリフロジン単剤の比較・検証試験²³⁾

食事・運動療法に加え、エンバグリフロジン10mg(E10)又は25mg(E25)による単剤治療で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に、E10/L5配合錠又はE25/L5配合錠を1日1回24週間経口投与し、さらにE25/L5配合錠を投与した患者には引き続き計52週まで投与を継続し、それぞれE10、E25投与と比較した。HbA1c(主要評価項目(24週時): NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は表4、表5のとおりであった。低血糖の副作用はE25投与群の0.9% (1/116例)にみられ、E10投与群、E10/L5配合錠投与群、及びE25/L5配合錠投与群ではみられなかった。

表4 E10投与群とE10/L5配合錠投与群との比較

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖値(mg/dl)	
	E10投与群(N=108)	E10/L5配合錠投与群(N=107)	E10投与群(N=108)	E10/L5配合錠投与群(N=107)
投与前値	8.40(0.07)	8.34(0.05)	159.04(2.31)	159.25(2.53)
24週時の投与前値からの変化量	-0.12(0.06)	-0.94(0.05)	-2.09(1.87)	-14.38(1.81)
対照群との差[95%信頼区間]	—	-0.82(0.08) [-0.97, -0.67] [†]	—	-12.29(2.61) [-17.44, -7.15] [†]

E10: エンバグリフロジン10mg、E10/L5: エンバグリフロジン10mg/リナグリプチン5mg

投与前値: 平均値(SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差: 調整平均変化量(SE)

†: P<0.0001

(MMRM: OC)

表5 E25投与群とE25/L5配合錠投与群との比較

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖値(mg/dl)	
	E25投与群(N=116)	E25/L5配合錠投与群(N=116)	E25投与群(N=116)	E25/L5配合錠投与群(N=116)
投与前値	8.26(0.06)	8.27(0.05)	149.11(1.95)	151.78(2.09)
24週時の投与前値からの変化量	-0.33(0.05)	-0.91(0.05)	-4.05(1.71)	-9.45(1.69)
対照群との差[95%信頼区間]	—	-0.59(0.07) [-0.73, -0.45] [†]	—	-5.41(2.41) [-10.16, -0.65] [*]
52週時の投与前値からの変化量	-0.27(0.06)	-0.86(0.06)	-0.60(2.12)	-7.13(1.84)
対照群との差[95%信頼区間]	—	-0.59(0.08) [-0.75, -0.42]	—	-6.53(2.81) [-12.09, -0.97]

E25: エンバグリフロジン25mg、E25/L5: エンバグリフロジン25mg/リナグリプチン5mg

投与前値: 平均値(SE)、投与前値からの変化量及び対照群との差: 調整平均変化量(SE)

†: P<0.0001、*: P=0.0260

(MMRM: OC)

【薬効薬理】

1. 作用機序

(1) エンバグリフロジン

腎臓で濾過されたグルコースは近位尿管に存在するヒトナトリウム-グルコース共役輸送担体2(SGLT2)によってほぼ完全に再吸収され、わずかではあるがSGLT1によっても再吸収される⁵⁴⁾。エンバグリフロジンはSGLT2選択的な競合阻害剤で、腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ、血糖を低下させる⁵⁵⁾。

(2) リナグリプチン

リナグリプチンはジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。DPP-4は膜結合型プロテアーゼで、腎臓、肝臓、腸、リンパ球及び血管内皮細胞など多くの組織に広く発現しており、インクレチンと呼ばれるグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)を分解し、不活性化する。リナグリプチンはDPP-4の活性を阻害することで、GLP-1とGIPレベルを上昇させ、これらインクレチンによる強力なグルコース依存性インスリン分泌刺激作用により、インスリン分泌が促進される⁵⁶⁾。さらに、GLP-1の作用によりグルカゴン放出も抑制される。この作用により食後の血糖コントロールを改善する。

2. 薬理作用

(1) エンバグリフロジンとリナグリプチンの併用時の血糖低下作用

Zucker糖尿病肥満(ZDF)ラットを用いた経口糖負荷試験において、エンバグリフロジンとリナグリプチンの単回併用投与により、いずれか単剤を投与した時に比べて血漿グルコース濃度上昇が抑制された⁵⁷⁾。

(2) エンバグリフロジン

1) SGLT2阻害作用

*In vitro*試験で、エンバグリフロジンはSGLT2を選択的に阻害し(IC₅₀: 1.3nM)、ヒトSGLT1(IC₅₀: 6278nM)と比較して約5000倍の選択性を示した⁵⁸⁾。

2) 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物(db/dbマウス及びZDFラット)において、エンバグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量(投与後7時間)を増加させた⁵⁹⁾。

日本人2型糖尿病患者にエンバグリフロジン1mg、5mg、10mg、25mg又はプラセボを1日1回4週間反復経口投与した。エンバグリフロジンはプラセボに比べ投与28日目の投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた⁶⁰⁾。

3) 血糖低下作用

糖尿病モデル動物(db/dbマウス及びZDFラット)において、エンバグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した⁶⁰⁾。さらに、ZDFラットにおいて、エンバグリフロジンは1日1回5週間反復経口投与により、投与22日目(摂食下)及び投与37日目(絶食下)の血中グルコース濃度並びにHbA1cを低下させた⁶⁰⁾。日本人2型糖尿病患者にプラセボ、エンバグリフロジン10mg又は25mgを1日1回24週間反復経口投与した。エンバグリフロジンはプラセボに比べHbA1cを低下させた⁶¹⁾。

(3) リナグリプチン

1) DPP-4阻害作用

リナグリプチンは、*in vitro*において、ヒトDPP-4(血漿、Caco-2細胞由来)の活性を選択的に阻害する(IC₅₀値: 1~3.6nM)⁶²⁾。リナグリプチンの血漿中のDPP-4活性に対する阻害作用(80%以上)は、その薬物動態特性により、24時間持続する²²⁾。

2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

リナグリプチンは正常動物において、GLP-1とインスリンの分泌を増大し、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した⁶²⁾。さらに、2型糖尿病を示す数種の糖尿病モデル動物(db/dbマウス、肥満Zucker Fattyラット、ZDFラット)においても、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した⁶²⁾。重度のインスリン抵抗性を持つdb/dbマウスにおいて、HbA1cを有意に低下させた⁶²⁾。

日本人の2型糖尿病患者において、リナグリプチンは血中GLP-1濃度を増加させ、血糖値を低下させた⁶⁴⁾。

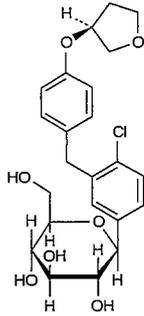
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エンバグリフロジン(JAN)

Empagliflozin(JAN, INN)

化学名: (1S)-1,5-Anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxy]phenyl)methyl]phenyl]-D-glucitol

化学構造式：



分子式：C₂₈H₂₇ClO₇

分子量：450.91

性状：白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：150℃±2℃

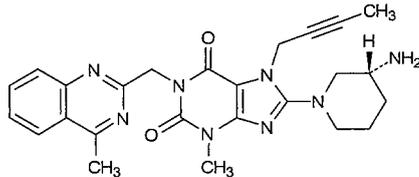
分配係数：logD (pH7.4)=logP=1.7

一般名：リナグリプチン(JAN)

Linagliptin (JAN, INN)

化学名：8-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

化学構造式：



分子式：C₂₅H₂₈N₆O₂

分子量：472.54

性状：白色～帯黄白色の粉末である。エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：202～209℃

分配係数：logD=0.4(pH7.4)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

トラディアンス配合錠AP 100錠(10錠×10)PTP

トラディアンス配合錠BP 100錠(10錠×10)PTP

【主要文献】

- 1) Mao Y. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 2) Mathur A. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 3) Podila L. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 4) Conrad A. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン/リナグリプチン配合剤の生物学的同等性試験
- 5) Rose P. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン/リナグリプチン配合剤の薬物動態試験
- 6) 遅野井 健ほか : Jpn Pharmacol Ther. 2018 ; 46(3) : 343-353
- 7) Retlich S. et al. : Clin Pharmacokinet. 2010 ; 49(12) : 829-840
- 8) 田中優子ほか : 社内資料 日本人2型糖尿病患者を対象としたエンバグリフロジンの腎機能障害試験
- 9) Jungnik A. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンのヒトADME試験
- 10) Fuchs H. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)
- 11) Ely D. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 12) Sane RS. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 13) McCabe M. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 14) Jackson J. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 15) Ludwig-Schwelling E. et al. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 16) Ludwig-Schwelling E. et al. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 17) Zhang G. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験(代謝)
- 18) Hüttner S. et al. : 社内資料 健康成人を対象としたリナグリプチンの¹⁴C標識体単回投与試験

- 19) Sarashina A. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2013 ; 28(3) : 213-219
- 20) 石黒直樹 : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 21) Podila L. et al. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 22) 林直之ほか : 社内資料 健康成人を対象としたリナグリプチンの単回及び反復投与試験
- 23) Flototto T. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 24) Macha S. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2014 ; 16(3) : 215-222
- 25) Graefe-Mody U. et al. : Diabetes Obes Metab. 2011 ; 13(10) : 939-946
- 26) Macha S. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2014 ; 16(2) : 118-123
- 27) Graefe-Mody U. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2012 ; 74(1) : 75-85
- 28) Riggs M. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンの2型糖尿病患者母集団薬物動態解析
- 29) 林直之ほか : 社内資料 リナグリプチンの検証試験
- 30) Friedrich C. et al. : Clin. Ther. 2013 ; 35(1) : A33-A42
- 31) Macha S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013 ; 51(2) : 132-140
- 32) Macha S. et al. : J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012 ; 1 : 14
- 33) Hanrieder K. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 34) Port A. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 35) Brand T. et al. : Adv. Ther. 2012 ; 29(10) : 889-899
- 36) Macha S. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2013 ; 15(4) : 316-323
- 37) Macha S. et al. : Clin. Ther. 2013 ; 35(3) : 226-235
- 38) Giessmann T. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンとシンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 39) Giessmann T. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンと利尿薬(ヒドロクロチアジド及びトラスセミド)との薬物相互作用試験
- 40) Koenen R. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンとゲムフィロジルとの薬物相互作用試験
- 41) Sennewald R. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンとリファンピシン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験
- 42) Macha S. et al. : Clin. Drug. Invest. 2013 ; 33(5) : 351-357
- 43) Graefe-Mody EU. et al. : Curr Med Res Opin. 2009 ; 25(8) : 1963-1972
- 44) Graefe-Mody EU. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 ; 48(10) : 652-661
- 45) Graefe-Mody U. et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2011 ; 26(2) : 123-129
- 46) Brand T. et al. : 社内資料 リナグリプチンとリトナビルとの薬物相互作用試験
- 47) Giessmann T. et al. : 社内資料 リナグリプチンとリファンピシンとの薬物相互作用試験
- 48) Graefe-Mody U. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 ; 48(6) : 367-374
- 49) Graefe-Mody EU. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 49(5) : 300-310
- 50) Friedrich C. et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011 ; 36(1) : 17-24
- 51) Friedrich C. et al. : Clin Drug Investig. 2011 ; 31(9) : 643-653
- 52) 須崎恵子ほか : 社内資料 エンバグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第Ⅲ相比較・検証試験
- 53) 田中優子ほか : 社内資料 エンバグリフロジン/リナグリプチン配合剤国内第Ⅲ相比較・検証試験
- 54) Gerich JE. : Diabetic Med. : 2010 ; 27 : 136-142
- 55) Thomas L. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬効薬理試験(*in vivo*単回)
- 56) Rauch T. et al. : Diabetes Ther. 2012 ; 3(1) : 10
- 57) Mayoux E. et al. : 社内資料 非臨床薬効薬理試験(*in vivo*併用時)
- 58) Eickelmann P. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬効薬理試験(*in vitro*)
- 59) 小岩井和樹ほか : 社内資料 エンバグリフロジンの日本人2型糖尿病患者を対象とした4週間反復投与試験
- 60) Thomas L. : 社内資料 エンバグリフロジン非臨床薬効薬理試験(*in vivo*反復)
- 61) Eilbracht J. et al. : 社内資料 エンバグリフロジンの日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第Ⅲ相24週投与試験
- 62) Tadayyon M. et al. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬効薬理試験
- 63) Blüher M. et al. : 社内資料 リナグリプチン非臨床薬効薬理試験
- 64) Horie Y. et al. : Clin. Ther. 2011 ; 33(7) : 973-989

【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。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

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丁目1番1号

販売提携

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

01-01 ①②

医薬品アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」 及び同点滴静注 35 mg 「JCR」 の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

1. 概要

医薬品アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」 及び同点滴静注 35 mg 「JCR」 は、ファブラザイム点滴静注用 5 mg 及び同点滴静注用 35 mg を先行バイオ医薬品として承認申請されたバイオ後続品である。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、承認して差し支えないとされるとともに、製品による感染症の発生リスクから生物由来製品に該当し、既に劇薬に指定されている先行バイオ医薬品と同等/同質であることから原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断され、平成 30 年 7 月 27 日の医薬品第一部会の審議において、本品目の生物由来製品及び劇薬の指定が可とされた。

2. 承認申請された医薬品

- 【販売名】 アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35 mg 「JCR」
- 【一般名】 アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後続 1]
- 【申請者名】 JCRファーマ株式会社
- 【剤形・含量】 アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え） [アガルシダーゼ ベータ後続 1] を、1 バイアル中に 5 mg 又は 35 mg を含有する注射剤
- 【効能・効果】 ファブリー病

3. 指定の内容

医薬品アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」 及び同点滴静注 35 mg 「JCR」 について、生物由来製品に指定し、原体及び製剤を劇薬に指定する。

(新聞発表用)

1	販 売 名	ロラピタ [®] 静注2 mg
2	一 般 名	ロラゼパム
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1バイアル (1.0 mL中) にロラゼパム 2.0 mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。 通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg (最大4 mg) を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。
6	効能・効果	てんかん重積状態
7	備 考	<ul style="list-style-type: none">・添付文書案は別紙として添付・本剤は、ベンゾジアゼピン系の抗けいれん剤であり、今回注射剤として、てんかん重積状態に関する効能・効果について申請したものである。

抗けいれん剤

向精神薬、処方箋医薬品^注ロラピタ[®] 静注2mgLORA-PITA[®] Intravenous Injection 2mg

ロラゼパム注射液

日本標準商品分類番号

87113

貯法：2～8℃で保存、遮光保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注：注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	●
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2018年●月
国際誕生	1970年10月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性狭隅角緑内障のある患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕
3. 重症筋無力症のある患者〔筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。〕
4. ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者〔副作用として心停止が報告されており、これらの患者の症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル1.0 mL中：

販売名	ロラピタ静注2mg
成分	
有効成分	ロラゼパム 2.0 mg
添加物	ベンジルアルコール 20.8 mg マクロゴール400 0.18 mL プロピレングリコール 適量

注：本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。〔「適用上の注意」の項参照〕

2. 性状

本剤は無色澄明の液である。

【効能・効果】

てんかん重積状態

【用法・用量】

通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg（最大4 mg）を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤は同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈してから投与すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
2. 本剤は注意しながら緩徐に投与すること。〔呼吸抑制があらわれることがある。〕
3. 本剤を1回の発作に対して2回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤を2回を超えて投与したときの追加効果は限定的であることから、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。

【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) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔無呼吸、心停止が起こりやすい。〕
- (2) 心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害患者〔代謝・排泄が遅延し、作用が強くなり又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (4) 腎機能障害患者〔排泄が遅延し、作用が強くなり又は長くあらわれるおそれがある。〕

- (5) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなり又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (6) 衰弱患者〔作用が強くなり又は長くあらわれるおそれがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦〔「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) 眠気、注意力・集中度・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に從事させないよう注意すること。
- (2) 無呼吸、呼吸抑制、心停止等があらわれることがあるので、本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具、人工呼吸装置等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。
- (3) 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。また、気道が閉塞していない状態を維持しておく必要がある。

3. 相互作用

本剤は、主にUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7及び2B15によるグルクロン酸抱合によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	眠気、注意力・集中度・反射運動能力等の低下を増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。
マプロチリン塩酸塩	(1) 眠気、注意力・集中度・反射運動能力等の低下を増強することがある。 (2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こることがある。	(1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 (2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることがある。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することがある。
プレガバリン	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による。
クロザピン	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロベネシド	ロラゼパムの消失半減期が延長することがあるので、プロベネシドと併用する際は適宜減量すること。	プロベネシドのグルクロン酸抱合阻害による。
バルプロ酸	ロラゼパムの消失半減期が延長することがある。	バルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害による。
リファンピシン	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
経口避妊ステロイド	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	経口避妊ステロイドのUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）誘導作用によると考えられる。

4. 副作用

国内の成人及び小児の患者を対象としたⅢ相試験において安全性を評価した26例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は4例

(15.4%)で、発現した副作用は傾眠2例(7.7%)、運動失調1例(3.8%)、平衡障害1例(3.8%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 呼吸抑制、無呼吸(頻度不明)：呼吸抑制、無呼吸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。
- 心停止(頻度不明)：心停止が報告されているので、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。
- 昏睡(頻度不明)：昏睡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。
- 激越、錯乱、攻撃性(頻度不明)：激越、錯乱、攻撃性等の精神症状が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	頻度不明 ^{注2)}
血液及びリンパ系障害	—	血小板減少症
免疫系障害 ^{注1)}	—	過敏症反応、血管浮腫
代謝及び栄養障害	—	低ナトリウム血症、食欲不振、口渇
精神障害	—	うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応(不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚)
神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭痛、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下
心臓障害	—	動悸
血管障害	—	低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	閉塞性肺炎患増悪
胃腸障害	—	悪心、便秘、下痢、胃部不快感、嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け
肝胆道系障害	—	肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害	—	アレルギー性皮膚反応、脱毛症、そう痒感 ^{注1)} 、発疹 ^{注1)}
生殖系及び乳房障害	—	リビドーの変化、インポテンス、オルガズム感減少
筋骨格系及び結合組織障害	—	筋力低下
全身障害及び投与部位の状態	—	疲労、無力症、低体温、浮腫 ^{注1)} 、倦怠感、脱力感、注射部位反応
臨床検査	—	ビリルビン増加、肝トランスアミナーゼ上昇、ALP増加、血圧低下

注1：投与を中止すること。

注2：自発報告又は海外での症例のため頻度不明(他剤形で認められたものを含む)

5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど、安全性は確立していない。]

- 産婦への本剤静脈内投与後のロラゼパムの胎児への移行が報告されている⁹⁾。また、妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与をうけ、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系化合物で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

- 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。
- 妊娠動物(マウス及びラット)にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある^{2)~4)}。
- 授乳婦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。[ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている⁹⁾。また、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)でもヒト母乳中への移行と、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234 mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

8. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。

(2) 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は静脈内のみ投与すること。

(2) 調製方法：

本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈(希釈後の濃度：ロラゼパムとして1 mg/mL)して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること。

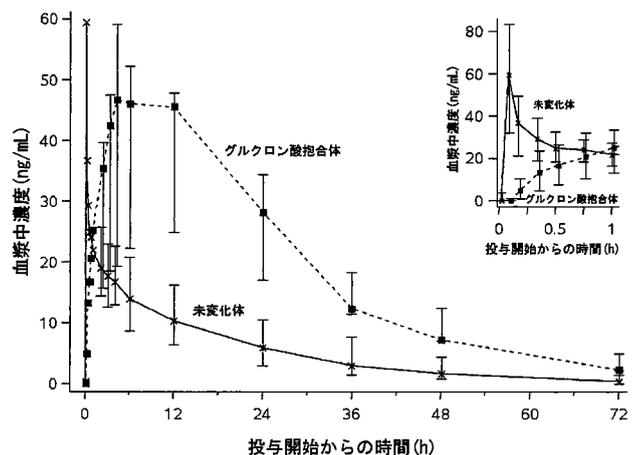
10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性被験者6例(平均体重：74.1 kg)に本剤2 mgを約1時間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移(中央値、エラーバーは最大値と最小値)及び薬物動態パラメータを以下に示す⁶⁾。



UGT2B15 遺伝子型	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _d (L)	CL _r (mL/min)
*1/*1 (3例)	327.3±83.0	12.83±2.02	106.4±27.7	115.0±13.2	0.263±0.111
*1/*2 (1例)	406.0	11.00	82.1	77.9	0.341
*2/*2 (2例)*	622.5	18.95	55.6	90.4	0.199
全体 (6例)	438.8±171.6	14.57±3.75	85.4±31.2	100.6±20.1	0.255±0.088

a. 中央値

平均値±標準偏差

2. 分布 (外国人データ)

ロラゼパムの血漿蛋白結合率は約87%である⁷⁾。

3. 代謝・排泄

本剤の主代謝経路は肝臓中のUGT2B7及びUGT2B15によるグルクロン酸抱合である。健康男性被験者6例に本剤2mgを約1分間かけて単回静脈内投与したとき、投与72時間後までに投与量の0.3%が未変化体として、60.9%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された⁹⁾。グルクロン酸抱合されたロラゼパムの大部分は尿中に排泄されるが、一部は胆汁中に排泄され腸肝循環を受けることが報告されている⁹⁾。

4. 特殊集団における薬物動態

(1) 腎機能障害者 (外国人データ)

腎機能正常被験者6例、腎機能障害患者6例〔クレアチニンクリアランス (平均値±標準偏差) : 22±4 mL/min〕、維持透析患者4例にそれぞれ本剤1.5 mgを静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

	未変化体			グルクロン酸抱合体	
	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	V _d (L)	t _{1/2} (h)	CL _r (mL/min)
腎機能正常被験者 (6例)	16 [2]	71 [11]	90 [10]	16 [2]	31 [5]
腎機能障害患者 (6例)	20 [4]	85 [15]	101 [10]	25 [4]	7 [1]
維持透析患者 (4例)	28 [7]	82 [20]	143 [5]	36 [3]	3.1 [0.2]

平均値 [標準偏差]

維持透析患者において、透析の1時間前に静脈内投与されたロラゼパムは、6時間の透析により投与量の約8%が未変化体として、投与量の約40%に相当する量がグルクロン酸抱合体として透析液中に回収された⁹⁾。

(2) 肝機能障害者 (外国人データ)

アルコール性肝硬変患者13例、B型肝炎ウイルス抗原 (HBsAg) 陽性の急性ウイルス性肝炎患者9例と健康被験者11例 (対照群) に本剤2mgを静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す¹⁰⁾。

	未変化体 (総濃度)			未変化体 (遊離形濃度)		
	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _d (L/kg)	f ₀ (%)	CL _r (mL/min/kg)	V _{df} (L/kg)
健康被験者 (11例)	22.1±5.4	0.75±0.23	1.28±0.34	6.8±1.8	11.7±4.8	19.9±6.7
肝硬変患者 (13例)	31.9±9.6	0.81±0.48	2.01±0.82	11.4±2.5	10.6±6.7	25.3±8.8
急性肝炎患者 (9例)	25.0±6.4	0.74±0.34	1.52±0.61	9.0±1.9	9.4±4.1	18.1±9.7

平均値±標準偏差

(3) 小児

健康成人被験者⁶⁾及びてんかん重積患者¹¹⁾から得られた血漿中濃度データを対象とした本剤の母集団薬物動態解析結果に基づく薬物動態パラメータのベイズ推定値と、それに基づく本剤単回投与後の推定曝露量 (C_{max}及びAUC_{0-∞}) を以下に示す。

年齢	CL (mL/min/kg)	V _d (L/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
3ヵ月以上 1歳未満 (1例)*	1.76	0.55	2.28	14.99	99	520
1歳以上 7歳未満 (8例)*	1.50 ±0.09	0.67 ±0.04	1.74 ±0.12	13.34 ±0.75	77 ±4	571 ±51
7歳以上 16歳未満 (7例)*	1.30 ±0.21	0.94 ±0.22	1.49 ±0.12	13.46 ±1.74	59 ±11	705 ±172
16歳以上 (16例) ^b	1.11 ±0.10	1.24 ±0.17	1.49 ±0.08	15.64 ±1.94	67 ±44	1123 ±388

a. 投与量: 0.05 mg/kg b. 投与量: 4 mg

平均値±標準偏差

(4) 高齢者及び性差 (外国人データ)

19~38歳の健康被験者 (非高齢群) 15例及び60~84歳の健康高齢被験者 (高齢群) 15例にロラゼパム1.5~3.0 mgを5分間かけて静脈内投与したとき、高齢者群では非高齢者群に比べて遊離形濃度のクリアランス (CL_r) 及び遊離形濃度の分布容積 (V_{df}) の

平均値は、それぞれ28%及び18%小さかった。性別による薬物動態の違いは認められなかった¹²⁾。

	体重 (kg)	未変化体 (総濃度)		未変化体 (遊離形濃度)		
		CL (mL/min/kg)	V _d (L/kg)	f ₀ (%)	CL _r (mL/min/kg)	V _{df} (L/kg)
非高齢群 男性 (6例)	76.0 (69.5-86.4)	1.0 (0.52-1.56)	1.07 (0.91-1.13)	10.5 (9.5-10.8)	9.63 (4.82-16.40)	10.25 (8.61-11.88)
非高齢群 女性 (9例)	57.1 (48.6-70.0)	0.98 (0.71-1.52)	1.14 (0.93-1.30)	10.9 (9.1-12.6)	9.08 (6.01-14.04)	10.52 (7.79-11.73)
高齢群 男性 (9例)	82.0 (65.5-90.9)	0.80 (0.49-1.30)	1.02 (0.83-1.21)	11.6 (10.4-12.8)	6.95 (3.83-11.38)	8.81 (7.13-11.16)
高齢群 女性 (6例)	59.9 (45.5-72.7)	0.72 (0.58-0.89)	0.95 (0.89-1.0)	11.3 (10.5-12.0)	6.42 (5.01-7.75)	8.44 (8.19-8.84)

平均値 (範囲)

5. 薬物相互作用 (外国人データ)

(1) バルプロ酸

健康成人24例を対象に、バルプロ酸 600 mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し (注入時間: 2分間)、ロラゼパム単回投与と薬物動態を比較した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLはバルプロ酸の併用により単独投与時と比べて約20%低下した¹³⁾。

(2) リファンピシン

健康成人24例を対象に、リファンピシン 600 mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し (注入時間: 2分間)、ロラゼパム単回投与と薬物動態を検討した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLは単独投与時の約2.4倍となった¹³⁾。

(3) プロベネシド

25~47歳の健康成人男女9例に本剤2mgの単回静脈内投与後、あるいは本剤投与の12時間前から6時間毎にプロベネシド 500 mgを継続経口投与し、本剤2mgを併用投与したときのロラゼパムの薬物動態について検討した結果、プロベネシド併用下において、ロラゼパムのCLの約45%低下とそれに伴うt_{1/2}の延長 (131%) がみられた¹⁴⁾。

(4) 経口避妊ステロイド

経口避妊ステロイド (酢酸ノルエチステロン 1mg、エチルエストラジオール 50 µg) を6ヵ月以上服薬中の健康女性7例に本剤2mgを単回静脈内投与したとき、経口避妊ステロイドを服用していない健康女性8例と比べて、ロラゼパムのt_{1/2}が57%短縮し、CLは3.7倍となった¹⁵⁾。

【臨床成績】

国内Ⅲ相試験 (非盲検試験)

生後4ヵ月~49歳までのてんかん重積状態の患者に、本剤 (小児には0.05 mg/kg、成人には4 mg) を静脈内投与 (必要な場合、10分後以降に2回目の投与) したとき、初回投与で25例中12例 (48.0%) で発作が消失した。初回投与に続いて追加投与したときも含めると、25例中16例 (64.0%) で発作が消失した¹¹⁾。

【薬効薬理】

1. 抗てんかん作用

マウス、ラット及びモルモットでのてんかん重積モデルにおいて、筋肉内又は腹腔内投与により脳波及び全般性強直間代発作を指標としたてんかん重積状態が改善した^{16)~19)}。

2. 作用機序

ロラゼパムは脳内に広く存在するγ-アミノ酪酸 (GABA) /ベンゾジアゼピン受容体複合体と相互作用し、抑制性神経伝達物質であるGABAの同受容体複合体への親和性を亢進し、その作用を増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ロラゼパム (Lorazepam)

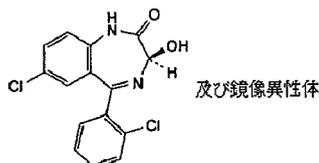
化学名:

(3R)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式: C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

分子量: 321.16

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。本品はエタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって徐々に着色する。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ロラピタ静注2mg：2バイアル

【主要文献】

- 1) McBride RJ, et al. Br J Anaesth. 1979;51(10):971-978.
[L20180723013]
- 2) 江崎 孝三郎ほか. 実中研・前臨床. 1974;1:25-34.
[L70010001705]
- 3) Jurand A. et al. Pharmacol & Toxicol. 1994;74:228-235.
[L70010001701]
- 4) Pasbakhsh P. et al. Acta Medica Iranica. 2003;41:29-32.
[L20180911005]
- 5) Summerfield RJ, Nielsen MS. Br J Anaesth. 1985;57(10):1042-1043.
[L70030009673]
- 6) 社内資料：国内臨床試験(B3541001) [L20180808008]
- 7) Chin PK, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(6):985-989.
[L20180723005]
- 8) Herman RJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1989;46(1):18-25.
[L20180723007]
- 9) Morrison G, et al. Clin Pharmacol Ther. 1984;35(5):646-652.
[L70030010561]
- 10) Kraus JW, et al. Clin Pharmacol Ther. 1978;24(4):411-419.
[L20180723011]
- 11) 社内資料：国内臨床試験(B3541002) [L20180808004]
- 12) Divoll M, Grennkatt DJ. J Pharm Pharmacol. 1982;34(2):122-123.
[L20180723010]
- 13) Chung JY, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008;83(4):595-600.
[L20180723006]
- 14) Abernethy DR, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1985;234(2):345-349.
[L20150724116]
- 15) Patwardhan RV, et al. Hepatology. 1983;3(2):248-253.
[L20180723014]
- 16) Diviney M, et al. Epilepsy Behav. 2015;51:191-198.
[L20180904007]
- 17) Walton NY and Treiman DM. Neurology. 1990;40(6):990-994.
[L20180904008]
- 18) Shih T, et al. J Biomed Sci. 1999;6(2):86-96.
[L20180904009]
- 19) McDonough JH Jr, et al. Arch Toxicol. 1999;73(8-9):473-478.
[L20180904010]

【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 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