

	<p>であった。</p> <p>また、B/F/TAF 配合錠は錠剤サイズが小型化されており、錠剤の大きさに起因する服用しにくさが服薬不遵守に繋がる高齢者等の患者集団に対して、特に有益であると期待される。</p> <p>3. 開発状況</p> <p>B/F/TAF 配合錠は、米国及び欧州において HIV-1 感染症の治療を適用として、それぞれ 2018 年 2 月及び同年 6 月に承認されている。</p> <p>本邦においても、B/F/TAF 配合錠の製造販売承認申請を行う予定である。</p>
--	--

オ.希少疾病用医薬品等概要

名称	BCX7353
予定される 効能・効果	遺伝性血管性浮腫の発作抑制
申請者名	株式会社 Integrated Development Associates (BioCryst 社の代理として)
対象疾患について	<p>遺伝性血管性浮腫は、自然突然変異による C1 エステラーゼインヒビターをコードする 11 番染色体の SERPING1 遺伝子の変異を原因とする重篤な、生命を脅かすおそれのある希少遺伝性疾患であり、皮膚、咽頭、喉頭、消化管、生殖器及び四肢の急性腫脹の再発性発作を特徴とする。</p> <p>血管性浮腫は、皮下及び粘膜下層の血管反応であり、限局性の血管拡張及び透過性亢進をもたらす組織の腫脹である。</p> <p>血漿カリクレインは、接触活性化経路における重要な酵素であり、遺伝性血管浮腫患者における急性血管浮腫のトリガーとなる。血漿カリクレインは、血漿中ではプレカリクレインとして、その主要基質の一つである高分子キヌノゲン (high molecular weight kininogen : HMWK) と結合した形で血漿中を循環している。接触活性化経路でプレカリクレインは、活性化第 XII 因子による開裂を受けて血漿カリクレインとなり、HMWK を分解してブラジキニンを産生する。ブラジキニンは、強力な血管拡張作用と血管透過性を有し、遺伝性血管浮腫患者に特有な浮腫発作を引き起こす主要因子である。</p> <p>遺伝性血管浮腫患者の約 75%は遺伝性血管浮腫の家族歴があり、残りの 25%は自然突然変異により発症する。血管性浮腫発作は単一の解剖学的部位に発現するが、その後局所に浮腫が留まる事もあれば、隣接した部位へと広がる事もある。遺伝性血管浮腫は、皮膚腫脹が他の血管性浮腫と識別する決め手となる場合が多く、顔面及び泌尿生殖器などの敏感な部位に腫脹が発現した場合、患者は著しい不快感に苦しみ、また、腹部発作時に腫脹が腸に及んだ場合には重度の疼痛が生じる。</p> <p>喉頭浮腫は、遺伝性血管浮腫の致死性合併症であり、若年成人においてそのリスクが最も高いものの、年齢を問わず起こりえる。喉頭浮腫が遺伝性血管浮腫発作全体に占める割合は 1%未満であるものの、遺伝性血管浮腫患者の約半数が生涯のうちに喉頭浮腫を 1 回以上発症する。遺伝性血管浮腫治療が導入される前は遺伝性血管浮腫と診断されなかった患者の約 30%が窒息により死亡していたと推定される。</p>

<p>対象疾患に対する本剤の効能・効果等について</p>	<p>遺伝性血管浮腫発作は炎症又はアレルギー症状のいずれも伴わないことから、抗ヒスタミン薬、エピネフリン及び副腎皮質ステロイドは治療効果を示さない。2014年版の本邦の遺伝性血管浮腫ガイドラインは、喉頭浮腫、皮下浮腫及び腹部の急性血管性浮腫発作時に C1-INH 製剤の使用を推奨している。</p> <p>本邦において承認されている C1-INH 製剤はヒト血漿分画製剤であるベリナート®のみであり、静脈内注射製剤である。ベリナート®はほぼ病院での投与のみが認められているため、急性血管性浮腫発作の予防には利用できず、急性発作の治療のみにしか使われない。また、遺伝性血管浮腫は稀な疾患であり殆どの医師が遺伝性血管浮腫の発作を観察した経験がなく、ベリナート®をすぐに使えるような状態では保持していない。このため、遺伝性血管浮腫患者が適切な治療を受けられる環境から遠ざけられている。また、患者の QOL は発作時のみに低下するわけではなく、発作の間も低下している状態であり、このため本邦においては遺伝性血管浮腫患者が急性血管浮腫発作を予防できるような治療が最も重要である。</p> <p>昨年にはブラジキニン B2 受容体アンタゴニストであるイカチバントの製造販売承認申請がされており、イカチバントの利用が近い将来可能になるとは予想されるが、皮下投与製剤であり発作の緩和のための自己注射が可能となるかもしれないが、半減期が2時間の薬物であることから、やはり予防効果は期待できない。</p> <p>遺伝性血管浮腫患者における血管性浮腫の発作の抑制を目的とした承認された薬剤は本邦には存在しない。本邦のガイドラインではトラネキサム酸及びダナゾール(弱化アンドロゲン)を推奨しているが、いずれの薬剤も当該疾患においては適応外使用である。特にダナゾールは、肝機能障害、血栓症、男性化等の副作用が懸念されることから、小児、妊婦及び血栓症の既往のある患者には使用禁忌となっている。最近実施された日本国内の遺伝性血管浮腫臨床医を対象とした調査では、約40%の医師が血管性浮腫発作の予防のためにトラネキサム酸を処方すると回答した一方、半数以上の医師は治療選択肢がないと答えた。</p> <p>以上のように、日本では遺伝性血管浮腫患者の急性発作の管理において大きなアンメット・メディカルニーズが存在しており、経口血漿カリクレイン阻害剤である本剤が遺伝性血管浮腫患者における血管性浮腫の発作に対する有用な新規治療薬になると考えている。</p>
------------------------------	---





(新聞発表用)

1	販売名	—
2	成分名	4-メトキシケイ皮酸 2-メチルフェニル
3	要請者名	リードケミカル株式会社
4	成分・含量	化粧品製品 100 g 中の最大配合量として 粘膜に使用されることがない 化粧品のうち洗い流すもの 10.0 g 粘膜に使用されることがない 化粧品のうち洗い流さないもの 10.0 g
5	用法・用量	—
6	効能・効果	—
7	備考	本成分は、紫外線 A 及び B の領域に吸収効果を有する紫外線吸収剤である。  取り扱い区分：化粧品基準の一部改正における ポジティブリストへの収載

(新聞発表用)

1	販 売 名	イベニティ皮下注 105mg シリンジ
2	一 般 名	ロモソズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 シリンジ (1.17 mL) 中にロモソズマブ (遺伝子組換え) 105 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはロモソズマブ (遺伝子組換え) として 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与する。
6	効 能 ・ 効 果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
7	備 考	添付文書 (案) は別紙として添付 本剤は、スクレロスチンに対するヒト化 IgG2 モノクローナル抗体であり、今般、骨折の危険性の高い骨粗鬆症を適応症として、製造販売承認申請したものである。

201X年XX月 作成 (第1版)

ヒト化抗スクレロステチンモノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号
873999

生物由来製品、  
処方箋医薬品  
注意—医師等の処方箋により  
使用すること

# イベニティ®皮下注105mgシリンジ

## EVENITY®

ロモソズマブ (遺伝子組換え) 注

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	201X年XX月

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存すること

有効期間：36 ヶ月

### 【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. 低カルシウム血症の患者 [低カルシウム血症が悪化するおそれがある (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]

### 【組成・性状】

#### 組成

販売名	イベニティ皮下注 105mg シリンジ	
有効成分	1.17mL 中	
	ロモソズマブ (遺伝子組換え) (注1)	105mg
添 加 剤	無水酢酸カルシウム	2.41mg
	氷酢酸	2.04 mg
	精製白糖	70 mg
	ポリソルベート 20	0.070 mg
	pH 調節剤	適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

#### 製剤の性状

販売名	イベニティ皮下注 105mg シリンジ
pH	5.2
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)
性 状	無色～淡黄色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある

### 【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
- (2) 海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較試験において、心血管系事象 (虚血性心疾患又は脳血管障害) の発現割合がアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められている。本剤の投与にあたっては、本剤のベネフィットとリスクを十分に理解した上で、適用患者を選択すること。 [「重要な基本的注意」、「その他の注意」及び【臨床成績】の項参照]

### 【用法・用量】

通常、成人にはロモソズマブ (遺伝子組換え) として 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の骨折抑制効果は 12 ヶ月の投与で検証されており、12 ヶ月を超えた投与では検討されていない。また、本剤投与終了後に原則として適切な骨粗鬆症薬による治療を継続すること。
- (2) ロモソズマブ (遺伝子組換え) 210mg を投与するために、本剤 2 本を皮下に投与すること。
- (3) 本剤の投与が予定から遅れた場合は可能な限り速やかに投与を行い、以後、その投与を基点とし、1 ヶ月間隔で投与すること。

#### 【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)

重度の腎機能障害患者 (eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満) あるいは透析を受けている患者 [低カルシウム血症が発現しやすい (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)]

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 低カルシウム血症やマグネシウム、intact-PTH 等の骨・ミネラル代謝異常がある場合には、本剤投与前にあらかじめ治療すること。 [「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
- (2) 本剤投与中は適切なカルシウム及びビタミン D の補給を行うこと。本剤投与後に血清カルシウム値が低下する可能性があるため、低カルシウム血症の徴候や症状がないか観察し、血清カルシウム値に注意すること。なお、臨床試験では、本剤投与後 2 週間から 1 ヶ月の時点で血清カルシウム値の低下が認められている。 [「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
- (3) 虚血性心疾患又は脳血管障害のリスクが高い患者への投与は有益性と危険性を考慮して判断すること。また、投与する場合には、虚血性心疾患及び脳血管障害の徴候や症状を患者に説明し、徴候や症状が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。 [「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「その他の注意」の項参照]
- (4) 本剤による投与終了後、骨吸収が一過性に亢進したことから、本剤の治療を終了又は中止する場合には、本剤治療終了後又は中止後に骨吸収抑制薬の使用を考慮すること。 [「臨床成績」の項参照]
- (5) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。 [「重大な副作用」の項参照]
  - ・ リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、血管新生阻害剤、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。
  - ・ 本剤の投与前は、口腔内の管理状態を確認すること。また、患者に対し、必要に応じて、適切な歯科治療を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。

- 患者に対し、本剤投与中は口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知することを説明し、異常が認められた場合には歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
  - 本剤投与中に顎骨壊死を発症した又は発症の疑いのある患者に対し、歯科又は口腔外科を受診するよう指導すること。
  - 本剤の中止は本剤の有益性と危険性を考慮して判断すること。
- (6) 骨吸収抑制作用を有するビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

### 3. 副作用

骨粗鬆症患者を対象とした主要なプラセボ対照 国際共同第 III 相試験 (20070337 試験及び 20110174 試験) で本剤の投与を受けた 3744 例中 615 例 (16.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛 (1.9%)、注射部位疼痛 (1.3%)、注射部位紅斑 (1.1%)、鼻咽頭炎 (1.0%) であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用

##### 1) 低カルシウム血症 (頻度不明)

QT 延長、痙攣、テタニー、しびれ、失見当識等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミン D の補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

##### 2) 顎骨壊死・顎骨骨髄炎 (頻度不明)

顎骨壊死・顎骨骨髄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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

##### 3) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折 (頻度不明)

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

#### (2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応 (疼痛、紅斑等)	末梢性浮腫
免疫系障害		過敏症 (発疹、皮膚炎、蕁麻疹、血管浮腫、多形紅斑等)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	
神経系障害		頭痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	頸部痛、筋痙攣

### 4. 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のみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトの曝露量 (本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与時の AUC) の 30 倍以上の曝露量となる用量を投与した母動物の胎児に、ヒトには存在しない解剖学的構造である第 6 頸椎椎弓化骨不全の発現率の増加が認められたが、出生児では認められず、発育遅延と考えられている。また、ヒトの曝露量 (本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与時の AUC) の 32 倍の曝露量となる用量を投与した 75 匹中 1 匹の母動物の同腹胎児に、外表及び骨格奇形 (合指症や多指症を含む) が認められた。
- (2) 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること [本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが報告されている。]

### 5. 小児等への投与

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 6. 適用上の注意

#### (1) 投与前

- 1) 投与前 30 分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。
- 2) 激しく振とうしないこと。
- 3) 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

#### (2) 投与時

注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

### 7. その他の注意

- (1) 海外で実施されたアレンドロン酸ナトリウムを対照とした比較対照試験<sup>2)</sup> (4054 例) の二重盲検期 (12 ヶ月間) において、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はアレンドロン酸ナトリウム群に比較して本剤群で高い傾向が認められた (心血管系事象による死亡: 本剤群 17 例 (0.8%) 及びアレンドロン酸ナトリウム群 12 例 (0.6%)、心筋梗塞: 本剤群 16 例 (0.8%) 及びアレンドロン酸ナトリウム群 5 例 (0.2%)、脳卒中: 本剤群 13 例 (0.6%) 及びアレンドロン酸ナトリウム群 7 例 (0.3%))。一方、国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験<sup>3)</sup> (7157 例: 日本人 489 例を含む) の二重盲検期 (12 ヶ月間) では、心血管系事象による死亡、心筋梗塞、及び脳卒中の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった (心血管系事象による死亡: 本剤群 17 例 (0.5%) 及びプラセボ群 15 例 (0.4%)、心筋梗塞: 本剤群 9 例 (0.3%) 及びプラセボ群 8 例 (0.2%)、脳卒中: 本剤群 8 例 (0.2%) 及びプラセボ群 10 例 (0.3%))。
- (2) 本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与された閉経後女性 5914 例において、抗ロモズマブ抗体が 1072 例 (18.1%) に、中和抗体が 50 例 (0.8%) に認められた。本剤 210mg を 1 ヶ月に 1 回投与された男性 162 例において、抗ロモズマブ抗体が 28 例 (17.3%)、中和抗体が 1 例 (0.6%) に認められた。

## 【薬物動態】

### 1. 血清中濃度

#### (1) 単回投与

閉経後健康成人女性にロモソズマブ 1、3 又は 5mg/kg<sup>注4)</sup> を単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブの濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった<sup>4)</sup>。

注4) 本剤の承認用法・用量は 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与である。

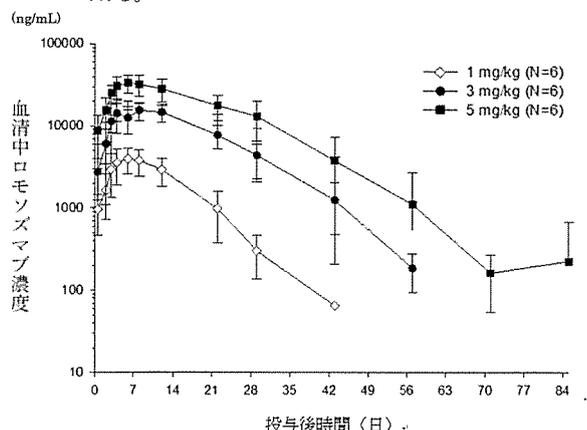


図1 閉経後健康成人女性にロモソズマブを単回皮下投与したときの血清中ロモソズマブの濃度時間推移 (平均値±標準偏差)

表1 閉経後健康成人女性にロモソズマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	t <sub>max</sub> (day)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2β</sub> (day)	t <sub>1/2γ</sub> (day)
1mg/kg	6	5.0 (5.0 - 8.0)	4.06 (1.45)	64.0 (27.0)	NA	5.82 (1.05)
3mg/kg	6	5.0 (3.0 - 12)	17.1 (4.7)	344 (90)	15.1 (NA)	6.31 (1.14)
5mg/kg	6	5.0 (5.0 - 7.0)	33.8 (8.1)	804 (320)	16.2 (4.1)	7.19 (1.55)

t<sub>max</sub>: 中央値 (最小値-最大値) C<sub>max</sub>, AUC<sub>last</sub>, t<sub>1/2β</sub>, t<sub>1/2γ</sub>: 平均値 (標準偏差)

NA: 算出していない

#### (2) 反復投与

閉経後骨粗鬆症患者にロモソズマブ 70、140 又は 210mg<sup>注4)</sup> を 1 ヶ月に 1 回反復皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度は表 2 のとおりであった<sup>5)</sup>。すべての用量群で、おおむね投与後 3 ヶ月に定常状態となった。

注4) 本剤の承認用法・用量は 210mg を 1 ヶ月に 1 回、12 ヶ月皮下投与である。

表2 閉経後骨粗鬆症患者にロモソズマブ 70、140 又は 210mg を 1 ヶ月に 1 回反復皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度

用量	1 週後	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	12 ヶ月後
70mg	7150 (2070) [63]	815 (567) [62]	845 (681) [54]	911 (756) [54]	884 (772) [54]
140mg	16500 (4410) [63]	3730 (2210) [61]	3780 (2500) [58]	4450 (2920) [61]	4500 (3580) [62]
210mg	25600 (6570) [62]	6060 (2670) [61]	8090 (5770) [56]	9040 (6190) [55]	10400 (6620) [57]

上段: 血清中濃度 (ng/mL)、平均値 (標準偏差)、下段: [例数]

### 2. 吸収

国内外の健康被験者、低骨量の被験者及び閉経後骨粗鬆症患者を対象にロモソズマブ 210mg を 1 ヶ月に 1 回皮下投与したときの血清中ロモソズマブ濃度を用いて実施した母集団薬物動態解析の結果<sup>6)</sup>から、バイオアベイラビリティは 81%と推定された。

### 3. 腎機能障害患者 (外国人)

腎機能正常者 (eGFR: 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上)、重度腎機能障害者 (eGFR: 15~29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 及び血液透析を必要とする末期腎不全患者 (ESRD 患者) (eGFR: 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満) にロモソズマブ 210 mg を単回皮下投与したときの腎機能正常者に対する重度腎機能障害者及び ESRD 患者の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 (腎機能障害者/腎機能正常者) とその 90%信頼区間は、

重度腎機能障害者では 1.31 [0.95, 1.82] 及び 1.42 [1.05, 1.93]、ESRD 患者では 0.90 [0.64, 1.26] 及び 0.99 [0.72, 1.35] であった<sup>7)</sup>。

## 【臨床成績】

### 1. 閉経後骨粗鬆症を対象とした国際共同第 III 相試験成績

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>3, 8)</sup>において、ロモソズマブ群 (3589 例、うち日本人 247 例) 及びプラセボ群 (3591 例、うち日本人 245 例) にそれぞれロモソズマブ 210mg 又はプラセボを 1 ヶ月に 1 回 12 ヶ月間投与し、その後、両群ともデノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回 12 ヶ月投与した。血清 25 (OH) ビタミン D 濃度が 20ng/mL 以上 40ng/mL 以下の被験者にはロモソズマブ又はプラセボの初回投与 1 週間以内に 50,000IU から 60,000IU のビタミン D の投与を行い、また試験期間を通じて全被験者に毎日少なくとも 500mg のカルシウム及び 600IU のビタミン D を補充した。なお、血清 25 (OH) ビタミン D 濃度が 20 ng/mL 未満の被験者は除外された。

#### (1) 骨折抑制効果

投与 12 及び 24 ヶ月時における新規椎体骨折の発生率及び臨床骨折の累積発生率は表 3 のとおりであり、主要評価項目とされた新規椎体骨折の発生率について、いずれの時点でも有意な骨折発生率の低下が認められた。

表3 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験の結果 (骨折発生率)

	発生率 <sup>a)</sup>		リスク比 又は ハザード比	P 値 <sup>b)</sup>
	プラセボ→ デノスマブ	ロモソズマブ→ デノスマブ		
新規椎体骨折 (12 ヶ月時)	1.8% [59/3322]	0.5% [16/3321]	0.27 (0.16, 0.47) <sup>c)</sup>	< 0.001
新規椎体骨折 (24 ヶ月時)	2.5% [84/3327]	0.6% [21/3325]	0.25 (0.16, 0.40) <sup>c)</sup>	< 0.001
臨床骨折 <sup>d)</sup> (12 ヶ月時)	2.5% [90/3591]	1.6% [58/3589]	0.64 (0.46, 0.89) <sup>e)</sup>	-
臨床骨折 <sup>d)</sup> (24 ヶ月時)	4.1% [147/3591]	2.8% [99/3589]	0.67 (0.52, 0.87) <sup>e)</sup>	-

a: 上段: 発生率(%) 下段: [発生病例数/評価例数]

b: 年齢、既存椎体骨折の有無で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。

c: リスク比 (95%信頼区間): マンテル-ヘンツェル検定法により年齢、既存椎体骨折の有無で調整し算出した。

d: 臨床骨折は、非椎体骨折及び自覚症状のある椎体骨折を含む全ての症候性骨折を含む。

e: ハザード比 (95%信頼区間): 年齢、既存椎体骨折の有無で調整した cox 比例ハザードモデルを用いた。

#### (2) 骨密度

投与 12 及び 24 ヶ月時における腰椎 (L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部のベースラインからの骨密度変化率は表 4 のとおりであった。

表4 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検試験の結果 (骨密度)

	プラセボ デノスマブ	ロモソズマブ デノスマブ	プラセボ デノスマブ との差
<b>腰椎</b>			
ベースライン値の Tスコア <sup>a</sup>	-2.71 (1.04) [3481]	-2.72 (1.04) [3498]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	0.4 (0.2, 0.5) [3148]	13.1 (12.8, 13.3) [3151]	12.7 (12.4, 12.9)
24 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	5.5 (5.3, 5.7) [2877]	16.6 (16.3, 16.8) [2861]	11.1 (10.8, 11.4)
<b>大腿骨近位部</b>			
ベースライン値の Tスコア <sup>a</sup>	-2.46 (0.47) [3590]	-2.48 (0.47) [3589]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	0.3 (0.1, 0.4) [3210]	6.0 (5.9, 6.2) [3197]	5.8 (5.6, 6.0)
24 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	3.2 (3.1, 3.3) [2918]	8.5 (8.3, 8.7) [2903]	5.3 (5.1, 5.5)
<b>大腿骨頸部</b>			
ベースライン値の Tスコア <sup>a</sup>	-2.74 (0.29) [3590]	-2.76 (0.28) [3589]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	0.3 (0.1, 0.5) [3210]	5.5 (5.2, 5.7) [3197]	5.2 (4.9, 5.4)
24 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	2.3 (2.1, 2.6) [2918]	7.3 (7.0, 7.5) [2903]	4.9 (4.7, 5.2)

a: 上段: 平均 (標準偏差) 下段: [評価例数]

b: 上段: 最小二乗平均 (95%信頼区間) 下段: [評価例数]

投与群、年齢、既存椎体骨折の有無、投与前値、測定機器の機種、投与前値と測定機器の機種の交互作用で調整した共分散分析にて算出した。

## 2. 男性骨粗鬆症を対象とした国際共同第 III 相試験成績

男性骨粗鬆症患者を対象とした国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>9, 10)</sup>において、ロモソズマブ群 (163例、うち日本人18例) 及びプラセボ群 (82例、うち日本人9例) にそれぞれロモソズマブ 210mg又はプラセボを1ヵ月に1回12ヵ月間投与した。血清25 (OH) ビタミンD濃度が20ng/mL以上40ng/mL以下の被験者にはロモソズマブ又はプラセボの初回投与1週間以内に50,000IUから60,000IUのビタミンDの投与を行い、また試験期間を通じて全被験者に毎日少なくとも500mgのカルシウム及び600IUのビタミンDを補充した。なお、血清25 (OH) ビタミンD濃度が20 ng/mL未満の被験者は除外された。

### 骨密度

投与12ヵ月時における腰椎 (L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部のベースラインからの骨密度変化率は表5のとおりであり、主要評価項目とされたベースラインから投与12ヵ月時までの腰椎骨密度変化率について、プラセボ群に対する有意な増加が認められた。

表5 骨粗鬆症男性患者を対象とした二重盲検試験の結果 (骨密度)

	プラセボ	ロモソズマブ	プラセボとの差
<b>腰椎</b>			
ベースライン値の Tスコア <sup>a</sup>	-2.33 (1.41) [82]	-2.22 (1.19) [163]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	1.2 (0.2, 2.2) [79]	12.1 (11.2, 13.0) [157]	10.9 <sup>c</sup> (9.6, 12.2)
<b>大腿骨近位部</b>			
ベースライン値の Tスコア <sup>a</sup>	-1.92 (0.65) [82]	-1.92 (0.59) [163]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	-0.5 (-1.1, 0.1) [79]	2.5 (2.1, 2.9) [158]	3.0 (2.3, 3.7)
<b>大腿骨頸部</b>			
ベースライン値の Tスコア <sup>a</sup>	-2.30 (0.52) [82]	-2.34 (0.52) [163]	-
12 ヶ月時点における ベースライン値 からの変化率 (%) <sup>b</sup>	-0.2 (-1.0, 0.6) [79]	2.2 (1.5, 2.9) [158]	2.4 (1.5, 3.3)

a: 上段: 平均 (標準偏差) 下段: [評価例数]

b: 上段: 最小二乗平均 (95%信頼区間) 下段: [評価例数]

投与群、投与前値、測定機器の機種、投与前値と測定機器の機種の交互作用、投与前のテストステロン値、地域で調整した共分散分析にて算出した。

c: P 値<0.0001

## 3. 閉経後低骨密度患者を対象とした海外第 II 相試験成績

骨吸収マーカーである血清中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド濃度は、本剤投与中は投与前より低値で維持されたが、本剤治療終了3ヵ月目、6ヵ月目及び12ヵ月目 (最終投与から4ヵ月目、7ヵ月目及び13ヵ月目) にはそれぞれ投与前の1.8倍、1.9倍及び1.6倍 (中央値) であった。<sup>11)</sup>

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

ロモソズマブはスクレロステチンに結合し、骨芽細胞系細胞での古典的Wntシグナル伝達の抑制を阻害することで、骨形成を促進し、骨吸収を抑制する。

### 2. 薬理作用

#### (1) *in vitro* 試験

- ヒト、カニクイザル及びラットの組換えスクレロステチンに対して結合親和性を示した (Kd はそれぞれ 11、23 及び 3pM)<sup>12)</sup>。
- 組換えヒト低比重リボタンパク受容体関連タンパク (LRP5 及び LRP6) に対するヒトスクレロステチンの結合を阻害した<sup>13)</sup>。
- 骨芽細胞系細胞の石灰化試験において、ロモソズマブはスクレロステチンが誘導した骨基質の石灰化抑制作用を濃度依存的に阻害し、ヒト、ラット、カニクイザル及びマウスの種特異的なスクレロステチンすべてに対して中和活性を示した<sup>14)</sup>。

#### (2) *in vivo* 試験

- 卵巣摘出ラットにロモソズマブ 3、10 及び 50mg/kg を週 1 回、52 週間皮下投与した結果、すべての用量で大腿骨骨幹部、大腿骨頸部及び腰椎における骨量及び骨強度がそれぞれ用量依存的に増加及び増強した<sup>15)</sup>。
- 卵巣摘出カニクイザルにロモソズマブ 3 又は 30mg/kg を週 1 回、26 週間及び 52 週間皮下投与した結果、正常な骨基質の石灰化、海綿骨の微細構造の改善並びに骨量の維持及び骨形状の強化を伴う皮質骨量及び海綿骨量の増加が認められた<sup>16, 17)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ロモソズマブ (遺伝子組換え)

Romozozumab (Genetical Recombination)

本質: ロモソズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトスクレロステチン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG2 のフレームワーク部及び定常部からなる。ロモソズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ロモソズマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

## 【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】

イベニティ皮下注 105mg シリンジ: シリンジ 2 本

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) Walker RA. et al. : Skeletal and Developmental Anatomy for Students of Chiropractic : 90, 2002.
- 2) 社内資料: 試験 20110142 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第 III 相試験
- 3) 社内資料: 試験 20070337 閉経後骨粗鬆症女性を対象とした国際共同第 III 相試験
- 4) 社内資料: 試験 20090378 閉経後健康日本人女性を対象とした第 I 相試験
- 5) 社内資料: 試験 20101291 閉経後骨粗鬆症日本人女性を対象とした第 II 相試験
- 6) 社内資料: 母集団薬物動態試験報告書
- 7) 社内資料: 試験 20110227 腎機能障害患者における薬物動態試験
- 8) Cosman, F. et al. : N. Engl. J. Med. 375 : 1532, 2016
- 9) 社内資料: 試験 20110174 骨粗鬆症男性を対象とした国際共同第 III 相試験
- 10) Lewiecki, EM. et al. : J Clin Endocrinol Metab. 103(9) : 3183, 2018
- 11) 社内資料: 試験 20060326 低骨密度の閉経後女性を対象に、ロモソズマブの有効性、安全性及び忍容性を評価する第 II 相無作為化プラセボ対照反復投与試験
- 12) 社内資料: 試験 R2006058 スクレロステンに対する結合親和性
- 13) 社内資料: 試験 R20130040 LRP4、LRP5、LRP6 へのスクレロステン結合の影響
- 14) 社内資料: 試験 R2006057 骨芽細胞系細胞石灰化試験
- 15) 社内資料: 試験 107899 卵巣摘出 SD ラットにおける骨質に及ぼす作用
- 16) 社内資料: 試験 107903 卵巣摘出カニクイザルにおける骨質に及ぼす作用
- 17) 社内資料: 試験 118025 卵巣摘出カニクイザルにおける薬力学

### 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資料につきましても下記にご請求下さい。

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社  
メディカルインフォメーションセンター  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内1丁目7番12号  
0120-790-549

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

製造販売

アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内1丁目7番12号

AABP-ROMO-1.0

発売

アステラス製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

EVN31601Z01

提携



ユーシービージャパン株式会社  
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	タリージェ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 15 mg
2	一 般 名	ミロガバリンベシル酸塩
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中にミロガバリンベシル酸塩 4.39 mg、8.78 mg、17.56 mg、又は 26.34 mg (ミロガバリンとして 2.5 mg、5 mg、10 mg、又は 15 mg) を含有するフィルムコーティング錠
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。
6	効 能 ・ 効 果	末梢性神経障害性疼痛
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニット阻害作用に基づく疼痛治療薬であり、今回、末梢性神経障害性疼痛に関する効能・効果について申請したものである。

## 末梢性神経障害性疼痛治療剤

日本標準商品分類番号

87119

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

処方箋医薬品\*

# タリジェ錠<sup>®</sup>2.5mg

# タリジェ錠<sup>®</sup>5mg

# タリジェ錠<sup>®</sup>10mg

# タリジェ錠<sup>®</sup>15mg

TARLIGE<sup>®</sup> TABLETS

ミロガバリンベシル酸塩錠

	錠2.5mg	錠5mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		

	錠10mg	錠15mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		

※注意-医師等の処方箋により使用すること

## 【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

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
タリジェ錠2.5mg	ミロガバリンベシル酸塩 4.39mg (ミロガバリンとして2.5mg)	D-マンニトール、カルメ ロースカルシウム、ステ アリン酸マグネシウム、 ヒプロメロース、酸化チ タン、タルク、黄色三二 酸化鉄、三二酸化鉄
タリジェ錠5mg	ミロガバリンベシル酸塩 8.78mg (ミロガバリンとして5mg)	
タリジェ錠10mg	ミロガバリンベシル酸塩 17.56mg (ミロガバリンとして10mg)	
タリジェ錠15mg	ミロガバリンベシル酸塩 26.34mg (ミロガバリンとして15mg)	

## 2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別 コード
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
タリジェ錠2.5mg	フィルム コーティング錠 (楕円形)	淡赤 白色				DSC 151
			8.5(長径) 4.5(短径)	約3.1	約105	
タリジェ錠5mg	フィルム コーティング錠 (楕円形、割線入)	赤白色				DSC 152
			10.8(長径) 5.7(短径)	約3.8	約210	
タリジェ錠10mg	フィルム コーティング錠 (楕円形、割線入)	淡赤 白色				DSC 154
			12.2(長径) 6.5(短径)	約4.4	約315	
タリジェ錠15mg	フィルム コーティング錠 (楕円形、割線入)	赤白色				DSC 155
			12.2(長径) 6.5(短径)	約4.4	約315	

## 【効能・効果】

末梢性神経障害性疼痛

## 【用法・用量】

通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量1回5mgを1日2回経口投与し、その後1回用量として5mgずつ1週間以上の間隔をあけて漸増し、1回15mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により1回10mgから15mgの範囲で適宜増減し、1日2回投与する。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。腎機能障害患者に投与する場合は、次の表に示すクレアチンクリアランス値を参考として投与量及び投与間隔を調節すること。低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合は増量すること(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。

	腎機能障害の程度(CLcr: mL/min)		
	軽度 (90>CLcr≥60)	中等度 (60>CLcr≥30)	重度 (血液透析患者を含む) (30>CLcr)
1日投与量	10~30mg	5~15mg	2.5~7.5mg
初期用量	1回5mg 1日2回	1回2.5mg 1日2回	1回2.5mg 1日1回
	最低 用量 1回10mg 1日2回	1回5mg 1日2回	1回5mg 1日1回
有効 用量	推奨 用量 1回15mg 1日2回	1回7.5mg 1日2回	1回7.5mg 1日1回

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (2)高齢者(「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- (1)めまい、傾眠、意識消失等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること。
- (2)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加又は長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (3)本剤による神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行い、本剤を漫然と投与しないこと。
- (4)本剤の急激な投与中止により、不眠症、悪心、下痢、食欲減退等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (5)本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害があらわれることがあるので、診察時に、眼障害について問診を行うなど注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

ミロガバリンは主として腎からの糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄される。ミロガバリンの分泌に関わる主なトランスポーターは、有機アニオントランスポーター(OAT)1、OAT3、H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポーター(MATE)1及びMATE2-Kである。また、UDPグルクロン酸転移酵素(UGT)による代謝も受ける。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド	併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	プロベネシドのOAT1、OAT3及びUGTの阻害作用によると考えられる。
シメチジン	併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	シメチジンのMATE1及びMATE2-Kの阻害作用によると考えられる。
ロラゼパム アルコール(飲酒)	注意力、平衡機能の低下を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられる。

### 4. 副作用

(糖尿病性末梢神経障害性疼痛)

日本を含むアジアで実施した糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験において、854例中267例(31.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠107例(12.5%)、浮動性めまい77例(9.0%)、体重増加27例(3.2%)等であった。【承認時】(帯状疱疹後神経痛)

日本を含むアジアで実施した帯状疱疹後神経痛患者を対象とした臨床試験において、553例中241例(43.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、傾眠110例(19.9%)、浮動性めまい65例(11.8%)、体重増加37例(6.7%)等であった。【承認時】

#### (1) 重大な副作用

- めまい(頻度不明)、傾眠(頻度不明)、意識消失(0.1%未満)：めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等を起こすおそれがあるので、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又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の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、全身倦怠感や食欲不振等の初期症状を含む異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
精神神経系	傾眠、浮動性めまい	体位性めまい、不眠症
眼		霧視
血液		好酸球数増加
循環器		起立性低血圧、高血圧
消化器		便秘、腹部膨満、口内乾燥、胃炎、嘔吐、食欲亢進、食欲減退、上腹部痛、胃食道逆流性疾患
肝臓		肝酵素上昇
その他	浮腫	体重増加、歩行障害、異常感、回転性めまい、口渇、顔面浮腫、転倒、糖尿病(HbA1c上昇、血糖値上昇)

### 5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。また、高齢者ではめまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こすおそれがあるため、十分に注意すること(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。

### 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にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

### 7. 小児等への投与

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

### 8. 過量投与

症状：線維筋痛症患者を対象とした海外臨床試験において、1日60mgまでの過量投与例が報告されている。過量投与時にみられた症状は、多幸気分、構語障害、頭痛、嚥下障害、関節炎、関節腫脹、無力症であった。

処置：症状に応じた対症療法を行う。本剤は血液透析により15.3%が除去される。

注)本剤の効能・効果は末梢性神経障害性疼痛である。

### 9. 適用上の注意

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

### 10. その他の注意

- 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、自殺関連有害事象が本剤投与群1,227例中3例(0.24%：自殺既遂1例、自殺念慮2例)、プラセボ群721例中1例(0.14%：自殺念慮1例)に認められた。
- 日本を含むアジアで実施した国際共同プラセボ対照試験において、死亡例が本剤投与群1,227例中2例(0.16%)で報告され、プラセボ群721例では報告はなかった。本剤投与群の死亡例はいずれも糖尿病性末梢神経障害性疼痛の患者であった。

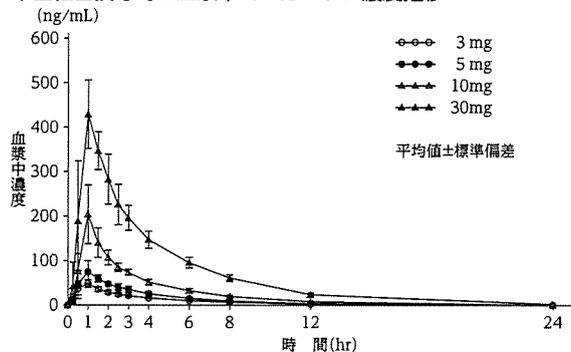
## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与

健康成人にミロガバリンとして3、5、10及び30mg(各投与量6例)を単回経口投与したとき、投与後1時間でC<sub>max</sub>に達し、t<sub>1/2</sub>は2.96~3.37時間であった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は投与量に比例して増加した。

単回経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移



単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) <sup>a)</sup>	AUCinf (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
3 mg	6	48.6±8.47	1.00 (0.50~1.00)	184.2±21.75	3.31±0.37
5 mg	6	78.3±18.0	1.00 (0.50~2.00)	276.2±26.96	2.96±0.17
10mg	6	205±64.0	1.00 (1.00~1.50)	614.1±84.02	3.32±0.75
30mg	6	433±67.9	1.00 (1.00~1.50)	1,682±233.4	3.37±0.26

平均値±標準偏差

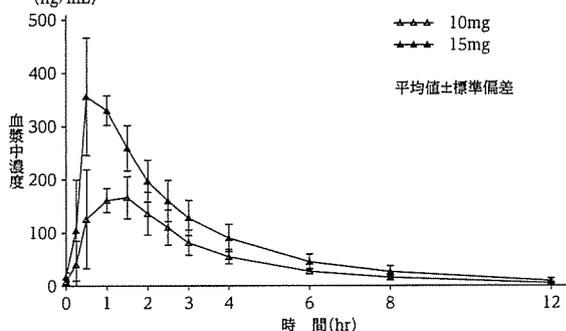
a)中央値(最小値~最大値)

(外国人データ)

(2)反復投与<sup>1)</sup>

日本人健康成人にミロガバリンとして1回10及び15mg(各投与量6例)を1日2回7日間反復経口投与したとき、投与3日目までに定常状態に達し、投与7日目のt<sub>1/2</sub>は2.43及び2.83時間であった。投与7日目のCmax及びAUCtauは、投与量に比例して増加した。

反復経口投与時の血漿中ミロガバリン濃度推移(投与7日目)  
(ng/mL)



反復経口投与時の薬物動態パラメータ(投与7日目)

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) <sup>a)</sup>	AUCtau (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1回10mg (1日2回)	6	210±39.4	1.50 (0.50~2.00)	601.0±63.68	2.43±0.54
1回15mg (1日2回)	6	381±88.0	0.53 (0.50~1.53)	1,057±142.2	2.83±0.70

平均値±標準偏差

a)中央値(最小値~最大値)

2.食事の影響

健康成人30例にミロガバリンとして15mgを単回経口投与したときのCmaxは空腹時及び食後でそれぞれ230及び188ng/mL、Tmaxは1.00及び1.50時間、AUClastはそれぞれ884及び833ng·hr/mLであった。食後投与でCmaxは約18%低下し、Tmaxは0.5時間延長したが、AUCinfの低下は約6%であった。(外国人データ)

3.分布

健康成人6例に、ミロガバリンとして3、5、10及び30mgを単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積(Vz/F)は78.01~87.97Lであった。(外国人データ)  
<sup>14</sup>C標識体を用いたin vitro実験において、ミロガバリンは赤血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は0.85~0.87であった。ヒト血漿蛋白結合率は血漿中濃度0.1~10 µg/mLにおいて超遠心法で23.4%~25.5%であった。

4.代謝

健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>C標識体30mg(150 µCi)を単回経口投与後、投与放射能の約97%が尿中に回収され、その約76%が未変化体であった。未変化体以外の尿中代謝物はラクタム体であり、投与量の0.6%が回収された。また、UGTによる代謝を受けたN-グルクロン酸抱合体も検出された。(外国人データ)

5.排泄

健康成人6例に、ミロガバリンとして3、5、10及び30mgを単回経口投与したときのCL/Fは16.50~18.24L/hrであった。このときの未変化体の尿中排泄率は63.2~71.5%、腎クリアランスは10.4~12.4L/hrであった。健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>C標識体30mg(150 µCi)を単回経口投与したとき、投与168時間後までに放射能の累積排泄率は98%以上に達し、投与放射能の約97%が尿中に、約1%が糞中に排泄された。(外国人データ)

6.相互作用

ミロガバリンは主要なヒトCYP分子種を阻害あるいは誘導せず、薬物トランスポーター(OAT1、OAT3、有機カチオントランスポーター[OCT]1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びMATE2-K)を阻害しなかった。また、P糖蛋白(P-gp)及び乳がん耐性蛋白(BCRP)を阻害しなかった。ミロガバリンは腎分泌され、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質であることが示唆された。また、ミロガバリンはUGTによる代謝も受けた。(in vitro試験データ)

- (1)プロベネシド(500mg)と本剤(15mg)を併用したとき、本剤のCmax及びAUClastは、それぞれ29%及び76%上昇した<sup>2)</sup>。
- (2)シメチジン(400mg)と本剤(15mg)を併用したとき、本剤のCmax及びAUClastは、それぞれ17%及び44%上昇した<sup>2)</sup>。
- (3)本剤とエタノール又はロラゼパムを併用したとき、本剤及びこれらの薬物の薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった。本剤とこれらの薬物の併用投与時において、単独投与したときと比べて、注意力及び平衡機能の低下作用を認めた<sup>3,4)</sup>。
- (4)本剤とトラマドールを併用したとき、本剤及びトラマドールの薬物動態に併用投与による明らかな影響は認められなかった。

(外国人データ)

7.高齢者における薬物動態<sup>5)</sup>

55~75歳の健康高齢者にミロガバリンとして1回5、10及び15mg(各投与量6例、65歳未満13例を含む)を1日2回14日間反復経口投与したとき、投与3日目までに定常状態に達し、投与14日目のt<sub>1/2</sub>は3.58~4.55時間であった。投与14日目のAUC<sub>0-12hr</sub>は、投与1日目の1.13~1.24倍であった。健康な非高齢者と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった。

(外国人データ)

8.腎機能障害患者における薬物動態<sup>6,7)</sup>

日本人正常腎機能者及び腎機能障害患者30例にミロガバリンとして5mgを単回経口投与したとき、CLcrの低下に伴いAUClastの増加が認められた。血液透析を要する末期腎不全患者では、4時間の血液透析により投与したミロガバリンの15.3%が血液透析液中に回収された。

腎機能障害の程度 (CLcr: mL/min)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) <sup>a)</sup>	AUClast (ng·hr/mL)	CLr (L/hr)
CLcr ≥ 90	4	71.2±25.6	1.25 (0.98~2.00)	321±52.5	10.9±1.52
90 > CLcr ≥ 60 (軽度)	6	81.4±29.0	1.74 (0.97~4.00)	422±85.1	7.83±1.61
60 > CLcr ≥ 30 (中等度)	9	76.9±13.3	1.95 (1.03~5.00)	655±144	4.48±1.87
30 > CLcr (重度)	5	118±25.8	2.00 (1.47~5.00)	1,350±259	1.92±0.463
末期腎不全 透析 <sup>b)</sup>	6	101±32.9	4.01 (1.92~5.00)	1,990±916	-

平均値±標準偏差

a)中央値(最小値~最大値)

b)投与24時間後から血液透析を4時間実施した。

9.肝機能障害患者における薬物動態

軽度及び中等度の肝機能障害患者16例にミロガバリンとして15mgを単回経口投与したときのCmaxは、健康成人と比較してそれぞれ1.0倍及び0.8倍であり、AUCinfはそれぞれ0.9倍及び1.1倍であった。(外国人データ)

注)本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg 1日2回である。

注)AUCinf: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUClast: 定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

AUCtau: 投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積

【臨床成績】

1. 国際共同臨床試験成績

(1) プラセボ対照試験<sup>8,9)</sup>

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者824例(日本人597例を含む)を対象とした14週間(漸増期1~2週間及び用量維持期12~13週間)投与のアジア第Ⅲ相二重盲検試験の14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン30mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア <sup>a),b)</sup>	14週時のベースラインからの変化量 <sup>c),d)</sup>	プラセボとの差 [95%信頼区間] <sup>e)</sup>	P値 <sup>e)</sup>
プラセボ	ベースライン	330	5.59±1.012	-1.31±0.095	-	-
	14週	310	4.22±1.820			
20mg/日群	ベースライン	165	5.57±0.899	-1.47±0.135	-0.15 [-0.48, 0.17]	0.3494
	14週	151	4.14±1.685			
30mg/日群	ベースライン	165	5.55±0.967	-1.81±0.136	-0.50 [-0.82, -0.17]	0.0027
	14週	142	3.73±1.845			

- a) 1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]  
 b) 平均値±標準偏差  
 c) 欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合した。  
 d) 最小二乗平均値±標準誤差  
 e) 20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025(両側)で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした。

帯状疱疹後神経痛患者763例(日本人611例を含む)を対象とした14週間(漸増期1~2週間及び用量維持期12~13週間)投与のアジア第Ⅲ相二重盲検試験の14週時の疼痛スコアにおいて、ミロガバリン15mg/日群、20mg/日群、30mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	週	評価例数	疼痛スコア <sup>a),b)</sup>	14週時のベースラインからの変化量 <sup>c),d)</sup>	プラセボとの差 [95%信頼区間] <sup>e)</sup>	P値 <sup>e)</sup>
プラセボ	ベースライン	303	5.57±1.130	-1.20±0.099	-	-
	14週	263	4.40±2.115			
20mg/日群	ベースライン	153	5.70±1.015	-1.68±0.141	-0.47 [-0.81, -0.14]	0.0058
	14週	129	3.99±1.839			
30mg/日群	ベースライン	155	5.65±1.025	-1.97±0.137	-0.77 [-1.10, -0.44]	<0.0001
	14週	139	3.71±1.797			

- a) 1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]  
 b) 平均値±標準偏差  
 c) 欠測値は、missing not at randomメカニズムを仮定したモデルに基づく多重代入法により補完した。補完後データセットは、投与群、週、投与群と週の交互作用を固定効果、週を反復効果、ベースライン平均疼痛スコアを共変量とした線形混合効果モデルにより解析し、Rubinの方法により結合した。  
 d) 最小二乗平均値±標準誤差  
 e) 20mg/日群及び30mg/日群とプラセボ群をそれぞれ有意水準0.025(両側)で比較した。両群ともに有意差が認められた場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.05で比較することとした。両群ともに有意ではなかった場合、15mg/日群とプラセボ群は比較しないこととした。20mg/日群、30mg/日群どちらかが有意であった場合、15mg/日群とプラセボ群を有意水準0.025で比較することとした。

注) 糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者を対象としたアジア第Ⅲ相二重盲検試験ではプラセボ群、ミロガバリン15mg/日群、20mg/日群、30mg/日群の4群について評価した。なお、本剤の承認用量はミロガバリンとして初期用量1回5mg 1日2回、有効用量1回10mg又は1回15mg 1日2回である。

(2) 長期投与試験<sup>10,11)</sup>

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者214例(日本人165例を含む)又は帯状疱疹後神経痛患者237例(日本人187例を含む)を対象とした52週間(漸増期4週間、用量調整期48週間)投与のアジア第Ⅲ相非盲検長期投与試験における痛みの強度の平均値は次の表のとおりであった。

評価時点	糖尿病性末梢神経障害性疼痛		帯状疱疹後神経痛	
	評価例数	痛みの強度(mm) <sup>a)</sup>	評価例数	痛みの強度(mm) <sup>a)</sup>
投与前	214	42.1±20.41	237	43.5±21.38
12週	200	35.7±20.30	219	34.7±21.80
24週	186	34.4±20.89	203	32.7±21.81
52週	169	31.1±20.70	184	28.6±22.16

a) 平均値±標準偏差、0~100mmのVisual Analog Scale

2. 国内臨床試験成績<sup>12)</sup>

糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者又は帯状疱疹後神経痛患者で腎機能低下を有する患者を対象とした14週間(漸増期2週間及び用量維持期12週間)投与の第Ⅲ相非盲検試験において、14週時の疼痛スコアは次の表のとおりであった。

投与群 (CLcr: mL/min)	週	評価例数	疼痛スコア <sup>a),b)</sup>	14週時のベースラインからの変化量 <sup>c)</sup>
中等度腎機能障害患者群 (59≥CLcr≥30) <sup>d)</sup>	ベースライン	30	5.65±1.049	-1.79±0.335
	14週	26	3.81±1.834	
重度腎機能障害患者群 (29≥CLcr≥15) <sup>e)</sup>	ベースライン	5	5.97±1.275	-2.07±0.871
	14週	4	3.83±3.082	

- a) 1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(想像できる最悪の痛み)の11段階で評価]  
 b) 平均値±標準偏差  
 c) 最小二乗平均値±標準誤差  
 d) 維持量15mg/日  
 e) 維持量7.5mg/日

【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>13)</sup>

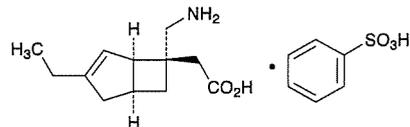
ミロガバリンは神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合を介して、カルシウム電流を抑制することにより鎮痛作用を発揮すると考えられる。

2. 鎮痛作用<sup>13)</sup>

- (1) 坐骨神経部分結紮モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇させた。  
 (2) ストレプトゾトシン糖尿病モデルラットにおいて機械的刺激に対する疼痛閾値を上昇させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ミロガバリンベシル酸塩(Mirogabalin Besilate)  
 化学名: [(1R,5S,6S)-6-(Aminomethyl)-3-ethylbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetic acid monobenzenesulfonate  
 分子式:  $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot C_6H_6O_3S$   
 分子量: 367.46  
 構造式:



性状: 白色~微黄白色の粉末である。  
 融点: 169°C  
 分配係数: 1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH3.0): -0.59  
 1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH7.5): -0.05  
 1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH12.0): -1.10

【取扱い上の注意】

開封後は湿気を避けて保存すること。

## 【 包 装 】

タリージェ錠2.5mg  
(PTP)100錠  
タリージェ錠5mg  
(PTP)100錠  
タリージェ錠10mg  
(PTP)100錠  
タリージェ錠15mg  
(PTP)100錠

## 【主 要 文 献】

- 1) Jansen M, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 ; 7(6) : 661-669
- 2) Tachibana M, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2018 ; 84 : 2317-2324
- 3) 社内資料：エタノールとの薬物相互作用試験
- 4) 社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用試験
- 5) 社内資料：健康高齢者を対象とした反復投与試験
- 6) Kato M, et al. : J Clin Pharmacol. 2018 ; 58(1) : 57-63
- 7) 社内資料：日本人腎機能障害患者における薬物動態
- 8) 社内資料：糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(プラセボ対照試験)
- 9) 社内資料：帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(プラセボ対照試験)
- 10) 社内資料：糖尿病性末梢神経障害性疼痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)
- 11) 社内資料：帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験(長期投与試験)
- 12) 社内資料：腎機能低下を有する糖尿病性末梢神経障害性疼痛又は帯状疱疹後神経痛患者を対象とした第Ⅲ相国内臨床試験
- 13) Domon Y, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2018 ; 365(3) : 573-582

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL : 0120-189-132

(新聞発表用)

1	販 売 名	ミネプロ錠 1.25 mg、同錠 2.5 mg、同錠 5 mg
2	一 般 名	エサキセレノン
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 錠中にエサキセレノン 1.25、2.5 又は 5 mg を含有する錠剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分な場合は、5 mg まで増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	高血圧症
7	備 考	本剤は、選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであり、今回高血圧症の効能・効果について承認申請したものである。 ・ 添付文書案を別紙として添付

日本標準商品分類番号
872149

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

	錠1.25mg	錠2.5mg	錠5mg
承認番号			
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始			

選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー

処方箋医薬品\*

**ミネプロ錠1.25mg**  
**ミネプロ錠2.5mg**  
**ミネプロ錠5mg**

エサキセレン錠

※注意-医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者[高カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
3. 重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者[高カリウム血症を誘発させるおそれがある。臨床試験における投与経験はない。]
4. カリウム保持性利尿剤(スピロラクソン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム)、アルドステロン拮抗剤(エプレレノン)又はカリウム製剤(塩化カリウム、グルコン酸カリウム、アスパラギン酸カリウム、ヨウ化カリウム、酢酸カリウム)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

**【効能・効果】**  
 高血圧症

**【用法・用量】**

通常、成人にはエサキセレンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

1. 本剤の投与中に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/L以上の場合には減量ないし中止し、6.0mEq/L以上の場合には直ちに中止すること。
2. 中等度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある患者及びアルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、1.25mgを1日1回投与から開始し、血清カリウム値など患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に2.5mgを1日1回投与へ増量する。効果不十分な場合は、5mgまで増量することができる(臨床試験で実施された血清カリウム値及びeGFRに基づく調節については「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) 中等度の腎機能障害のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (2) アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
  - (4) 重度の肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験における投与経験はない。]
2. 重要な基本的注意
  - (1) 高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後(又は用量調節後)2週以内及び約1ヵ月時点で測定し、その後も定期的に測定すること。特に、中等度の腎機能障害のある患者、アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、より頻回に測定すること(「相互作用」の項参照)。
  - (2) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

**【組成・性状】**

1. 組成

1 錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ミネプロ錠1.25mg	エサキセレン 1.25mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、黄色三酸化鉄
ミネプロ錠2.5mg	エサキセレン 2.5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、三酸化鉄
ミネプロ錠5mg	エサキセレン 5mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、三酸化鉄

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ミネプロ錠1.25mg	素錠	微黄白色				DSC364
			6.6	約3.2	約100	
ミネプロ錠2.5mg	素錠(割線入)	微黄白色				DSC365
			8.1	約4.1	約200	
ミネプロ錠5mg	素錠(割線入)	微赤白色				DSC366
			8.1	約4.1	約200	

### 3. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。

#### (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
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA) トリアムテレン (トリテレン) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) アルドステロン拮抗剤 エプレレノン (セララ)	血清カリウム値が 上昇するおそれ がある。	併用によりカリウ ム貯留作用が増強 するおそれがある。
カリウム製剤 塩化カリウム (塩化カリウム、 スローケー) グルコン酸カリウム (グルコンサンK) アスパラギン酸 カリウム (アスパラカリウム、 アスパラ) ヨウ化カリウム (ヨウ化カリウム) 酢酸カリウム (酢酸カリウム)	血清カリウム値が 上昇するおそれ がある。	併用によりカリウ ム貯留作用が増強 するおそれがある。

#### (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
アンジオテンシン 変換酵素阻害剤 イミダプリル塩酸塩 エナラプリルマレイン 酸塩等 アンジオテンシン II受容体拮抗剤 オルメサルタン メドキシミル アジルサルタン テルミサルタン等 アリスクリンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン配合剤	血清カリウム値が 上昇するおそれ があるので、血清カ リウム値を定期的 に測定するなど十 分に注意するこ と。	併用によりカリウ ム貯留作用が増強 するおそれがある。
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン サキナビル等	本剤の血漿中濃度 が上昇し、血清カ リウム値の上昇を 誘発するおそれ があるので、血清カ リウム値を測定す るなど、注意する こと。	CYP3A阻害剤は 本剤の代謝を阻害 する。
強いCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、 セント・ジョーンズ・ ワート)含有食品	本剤の血漿中濃度 が減少し、作用が 減弱するおそれ があるので、本剤投 与時は、これらの 薬剤・食品との併 用を可能な限り避 けること。併用す る場合には患者の状 態を観察すること。	CYP3A誘導剤は 本剤の代謝を促進 する。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起 こすおそれがある ので、血中リチウ ム濃度に注意す ること。	明確な機序は不明 であるが、ナトリ ウムイオン不足は リチウムイオンの 貯留を促進するとい われているため、 ナトリウム排泄を 促進することによ り起こると考えら れる。

非ステロイド性 消炎鎮痛剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用の 減弱や、腎機能障 害患者では高カリ ウム血症があらわ れるおそれがある。 。	明確な機序は不明 であるが、プロス タグランジン産生 が抑制されること によって、ナトリ ウム貯留作用によ る降圧作用の減 弱、カリウム貯留 作用による血清カ リウム値の上昇が 起こると考えられ る。 危険因子：腎機能 障害
ミトタン	ミトタンの作用を 阻害するおそれ がある。	ミトタンの薬効を 阻害するおそれ がある。 類薬(スピロラク トン)が阻害す るとの報告があ る。

### 4. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例1,250例中162例(13.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血清カリウム値上昇51例(4.1%)、血中尿酸増加17例(1.4%)、高尿酸血症13例(1.0%)等であった。

[承認時]

#### (1) 重大な副作用

高カリウム血症(1.7%)：高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満
血液		貧血、血小板数減少、白血球数減少
代謝	血中尿酸増加、 高尿酸血症	痛風
精神神経系		めまい、頭痛
肝臓		肝機能異常、γ-GTP上昇
泌尿器		腎機能障害、GFR減少、 血中クレアチニン増加、 BUN上昇
その他	血清カリウム値上昇	異常感、低血圧

### 5. 高齢者への投与

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので、患者の状態を観察しながら投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (2) 高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠ラットで<sup>14</sup>C-エサキセレン単回経口投与後の放射能の胎児への移行が認められている。また、ラット及びウサギで催奇形性はみられなかったが、ラットで黄体数、着床数、生存胚数及び出生児体重の低値が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒトにおける本剤の乳汁中移行性については不明である。授乳期ラットで<sup>14</sup>C-エサキセレン単回経口投与後の放射能の乳汁中への移行が認められている。]

### 7. 小児等への投与

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

## 8. 適用上の注意

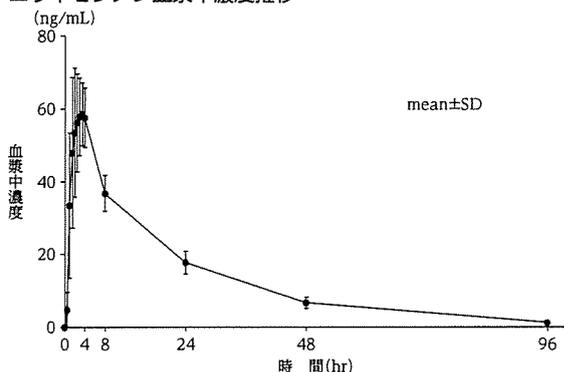
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度<sup>1,2)</sup>

- (1) 健康成人男性23例に、エサキセロン 5 mgを空腹時単回投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

エサキセロン血漿中濃度推移



エサキセロン薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) <sup>a)</sup>	AUclast (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
5 mg	23	64.9±12.1	3.00 (1.50, 4.00)	1,200±174	18.6±2.38

mean±SD、a)中央値(最小値、最大値)

- (2) 健康成人男性7例にエサキセロン10mg<sup>注)</sup>を1日1回10日間空腹時反復経口投与したとき、AUCの累積係数は1.364であった。
- (3) 健康成人男性23例にエサキセロン 5 mgを静脈内<sup>注)</sup>に単回投与したときの全身クリアランスは3.7L/h、分布容積は80Lであった。
- (4) 本態性高血圧症患者にエサキセロン1.25mgから10mg<sup>注)</sup>(各12又は13例)を反復経口投与したとき、初日のAUC及びCmaxは、投与量に比例して増加した。トラフ濃度は、投与開始後1週目で概ね定常状態に到達した。

注)本剤の承認用量は2.5mg及び5mg経口投与である。

#### 2. 吸収<sup>1)</sup>

健康成人男性23例にエサキセロン 5 mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与したとき、Cmax及びAUCに食事の影響は認められなかった。空腹時単回経口投与時の生物学的利用率は89%であった。

#### 3. 分布

エサキセロンのヒト血漿蛋白結合率は*in vitro*で98%以上と高く、濃度依存性は認められなかった。

#### 4. 代謝

エサキセロンの主要な消失経路は代謝である。血漿中の主成分はエサキセロンであり、総放射能に対するAUCの比は40.8%であった。他にO-グルクロナイド(M4)及びアミド加水分解物のアシルグルクロナイド(M11)が認められた。エサキセロンの代謝には酸化、グルクロン酸抱合及び加水分解が関与すると推定された。(外国人データ)

*In vitro*代謝試験から、エサキセロンはCYP3A4/5及び複数のUGT分子種により代謝されることが示された。

#### 5. 排泄

健康成人男性6例に<sup>14</sup>C-エサキセロン20mgを単回経口投与したマスバランス試験では、投与後288時間までに、投与された放射能のそれぞれ54.0%及び38.5%が糞中及び尿中に排泄され、総排泄率は92.5%であった。投与されたエサキセロンの大部分が尿糞中に代謝物として排泄され、未変化体の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ18.7%及び1.6%であった。尿糞中には代謝物として酸化体、M4及びM11などが認められた。

(外国人データ)

## 6. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者

中等度腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)のある高血圧症患者30例にエサキセロン1.25mgを1日1回経口投与したときのエサキセロンの初日の薬物動態パラメータ及び2週目以降のトラフ値は、本態性高血圧症患者を対象とした試験と比較して、顕著な差は認められなかった。

### (2) 肝機能障害患者<sup>3)</sup>

軽度あるいは中等度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類A及びB)各6例にエサキセロン2.5mgを単回経口投与したとき、正常肝機能被験者と比較して軽度肝機能障害患者ではAUCは18%低下し、Cmaxは同程度であった。中等度肝機能障害患者ではAUCは10%増加し、Cmaxは20%低下した。

## 7. 薬物相互作用

### (1) イトラコナゾール(強いCYP3A阻害剤)<sup>4)</sup>

健康成人男性20例にエサキセロン2.5mgをイトラコナゾール200mg(投与1日目は1日2回、以降1日1回)と併用投与したとき、血漿中エサキセロンのAUC及びCmaxは単独投与と比較してそれぞれ1.5倍及び1.1倍に増加した。

### (2) リファンピシン(強いCYP3A誘導剤)<sup>5)</sup>

健康成人男性11例にエサキセロン 5 mgをリファンピシン600mg(1日1回)と併用投与したとき、血漿中エサキセロンのAUC及びCmaxは単独投与と比較してそれぞれ0.31倍及び0.66倍に低下した。

### (3) アムロジピン

健康成人男性22例にエサキセロン2.5mgをアムロジピン10mg(1日1回)と併用投与したとき、血漿中エサキセロンの薬物動態にアムロジピンによる影響は認められなかった。健康成人男性18例にアムロジピン2.5mgをエサキセロン 5 mg(1日1回)と併用投与したとき、血漿中アムロジピンのAUCは単独投与と比較して1.2倍に増加したが、Cmaxの増加は認められなかった。

### (4) ジゴキシン

健康成人男性19例にジゴキシン0.25mg(1日1回)をエサキセロン 5 mg(1日1回)と併用投与したとき、定常状態の血漿中ジゴキシンのCmaxは単独投与と比較して13%増加したが、トラフ時血漿中濃度及びAUCの増加は認められなかった。

### 【臨床成績】

#### 1. 本態性高血圧症に対する用量設定試験<sup>6)</sup>

本態性高血圧症患者を対象に、エサキセロンを1日1回12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。プラセボ群に比べて、2.5mg群及び5mg群のトラフ時座位血圧の変化量<sup>注1)</sup>に有意な差( $P<0.001$ )が認められた。

投与群	n	トラフ時座位血圧(mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値 <sup>注2)</sup>	投与前からの変化量 <sup>注3)</sup>	投与前値 <sup>注2)</sup>	投与前からの変化量 <sup>注3)</sup>
プラセボ群	85	156.7±9.04	-7.0 [-9.5, -4.6]	96.8±4.95	-3.8 [-5.2, -2.4]
エサキセロン1.25mg群	82	156.4±9.05	-10.7 [-13.2, -8.2]	97.2±5.48	-5.0 [-6.4, -3.6]
エサキセロン2.5mg群	84	156.4±8.43	-14.3 [-16.8, -11.9]	98.6±5.62	-7.6 [-9.1, -6.2]
エサキセロン5mg群	88	157.4±9.04	-20.6 [-23.0, -18.2]	97.2±5.43	-10.4 [-11.8, -9.0]

注1) Last observation carried forward法により欠測値を補充

注2) mean±SD

注3) 投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、[ ]は両側95%信頼区間

## 2. 本態性高血圧症に対する第Ⅲ相検証試験<sup>7)</sup>

本態性高血圧症患者を対象に、エプレレノン50mgを対照としてエサキセレノンを1日1回12週間投与した二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。エプレレノン50mg群とエサキセレノン2.5mg群におけるトラフ時の座位血圧変化量の群間差の点推定値[両側95%信頼区間]は、収縮期血圧 $-1.6\text{mmHg}[-3.3, 0.1]$ 、拡張期血圧 $-0.7\text{mmHg}[-1.8, 0.3]$ であり、いずれも両側95%信頼区間の上限が非劣性マージン(収縮期血圧 $3.4\text{mmHg}$ 、拡張期血圧 $1.5\text{mmHg}$ )を下回ったため、エサキセレノン2.5mg群のエプレレノン50mg群に対する非劣性が検証された。

投与群	n	トラフ時座位血圧(mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値 <sup>注1)</sup>	投与前からの変化量 <sup>注2)</sup>	投与前値 <sup>注1)</sup>	投与前からの変化量 <sup>注2)</sup>
エプレレノン50mg群	316	155.0±9.59	-12.1 [-13.3, -10.9]	98.3±5.54	-6.1 [-6.8, -5.4]
エサキセレノン2.5mg群	306	154.7±9.52	-13.7 [-14.9, -12.5]	97.9±5.70	-6.8 [-7.6, -6.1]
エサキセレノン5mg群	322	155.3±9.42	-16.9 [-18.1, -15.7]	97.7±5.38	-8.4 [-9.1, -7.7]

注1) mean±SD

注2) 投与群を因子、投与前の基準血圧を共変量とした共分散分析による最小二乗平均値、[ ]は両側95%信頼区間

## 3. 長期投与試験(非盲検試験)<sup>8)</sup>

本態性高血圧症患者(368例)を対象に、エサキセレノン2.5~5mg(2.5mgより開始)を1日1回28~52週間単独投与、又はカルシウム拮抗剤あるいはレニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、いずれも安定した降圧効果が得られた。

## 4. Ⅲ度高血圧症(非盲検試験)<sup>9)</sup>

Ⅲ度高血圧症患者(20例)を対象に、エサキセレノン2.5~5mg(2.5mgより開始)を1日1回8週間投与したところ、安定した降圧効果が得られた。

## 5. 中等度腎機能障害のある高血圧症(非盲検試験)<sup>10)</sup>

中等度腎機能障害のある高血圧症患者(58例)を対象に、エサキセレノン1.25~5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、安定した降圧効果が得られた。なお、血清カリウム値が $4.8\text{mEq/L}$ 未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした。

## 6. アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症(非盲検試験)<sup>11)</sup>

アルブミン尿を有する2型糖尿病を伴う高血圧症患者(51例)を対象に、エサキセレノン1.25~5mg(1.25mgより開始)を、1日1回12週間、レニン-アンジオテンシン系阻害剤と併用投与したところ、安定した降圧効果が得られた。なお、血清カリウム値が $4.8\text{mEq/L}$ 未満かつeGFRの低下率が投与開始前と比較して30%未満である場合に増量可能とした。

## 7. 原発性アルドステロン症患者<sup>12)</sup>

原発性アルドステロン症患者(44例)を対象に、エサキセレノン2.5~5mg(2.5mgより開始)を1日1回12週間投与したところ、安定した降圧効果が得られた。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

エサキセレノンは非ステロイド構造を有するミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであり、核内受容体であるミネラルコルチコイド受容体に選択的に結合し、レニン-アンジオテンシン系等により生成が促進される副腎皮質ホルモンのアルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体の活性化を阻害する。過剰なミネラルコルチコイド受容体の活性化により、尿中ナトリウム及び水分の再吸収の促進などによる血圧上昇が起こり、心臓、血管、腎臓などの組織障害を促進することが知られている。エサキセレノンはミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制することで、降圧作用を発揮するものと考えられる。

### 2. 受容体結合の選択性

エサキセレノンは、ラット及びヒトのミネラルコルチコイド受容体に結合しアルドステロンの結合及び受容体活性化を阻害した。一方でグルココルチコイド受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性を示さず、それぞれの特異的リガンドによる受容体活性化を阻害しなかった。またミネラルコルチコイド受容体を含むすべてのステロイドホルモン受容体に対する活性化能は認められなかった。

## 3. *In vivo*ミネラルコルチコイド受容体阻害作用

(1) アルドステロンによる尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下に対する作用

両副腎摘出ラットにアルドステロンを皮下投与すると腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体が活性化されナトリウム再吸収及びカリウム排泄が促進するため尿中ナトリウム/カリウム濃度比が低下する。エサキセレノンの単回経口投与は、アルドステロン投与による尿中ナトリウム/カリウム濃度比の低下を抑制した。

(2) カニクイザルの尿中電解質に対する作用

カニクイザルの腎尿細管のミネラルコルチコイド受容体を阻害するとナトリウム再吸収及びカリウム排泄が抑制され尿中ナトリウム/カリウム濃度比が増加する。エサキセレノンの単回経口投与は、尿中ナトリウム/カリウム濃度比を用量依存的に増加した。

## 4. 降圧作用<sup>13,14)</sup>

高血圧モデル動物(DOCA高血圧ラット、Dahl食塩感受性高血圧ラット)において、エサキセレノン投与は用量依存的かつ持続的な血圧上昇の抑制作用を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

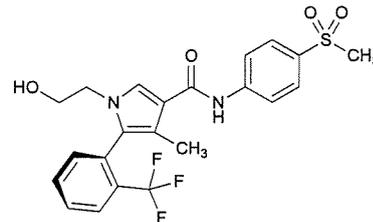
一般名：エサキセレノン(Esaxerenone)

化学名：(5*P*)-1-(2-Hydroxyethyl)-*N*-[4-(methanesulfonyl)phenyl]-4-methyl-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

分子式： $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

分子量：466.47

構造式：



性状：白色の粉末である。

融点： $187^\circ\text{C}$

分配係数： $\log D=3.4(\text{pH}7)$

## 【取扱い上の注意】

ミネプロ錠1.25mg及びミネプロ錠2.5mgは、錠剤表面に使用色素による黄色の斑点がみられることがある。また、ミネプロ錠5mgは、錠剤表面に使用色素による赤色の斑点がみられることがある。

## 【包装】

ミネプロ錠1.25mg  
(PTP)100錠  
ミネプロ錠2.5mg  
(PTP)100錠  
ミネプロ錠5mg  
(PTP)100錠

## 【主要文献】

- 社内資料：健康成人を対象とした生物学的利用率及び食事の影響の検討試験
- Kato M, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(8): 1821-1829.
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 社内資料：イトラコナゾール併用時の薬物相互作用試験
- 社内資料：リファンピシン併用時の薬物相互作用試験
- 社内資料：本態性高血圧症を対象とした用量設定試験成績
- 社内資料：本態性高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：本態性高血圧症を対象とした長期投与試験成績
- 社内資料：Ⅲ度高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：中等度腎機能障害のある高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：アルブミン尿を有する2型糖尿病を合併した高血圧症を対象とした第Ⅲ相試験成績
- 社内資料：原発性アルドステロン症患者を対象とした第Ⅲ相試験成績

- 13)Arai K, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2016 ; 358(3) :  
548-557.  
14)Arai K, et al. : Eur J Pharmacol. 2015 ; 769:266-273.

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL : 0120-189-132

(新聞発表用)

1	販 売 名	デムサーカプセル 250mg
2	一 般 名	メチロシン
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 カプセル中メチロシン 250mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。</p> <p>効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。</p> <p>ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。</p>
6	効 能 ・ 効 果	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善
7	備 考	<p>・「添付文書（案）」は、別紙として添付</p> <p>本剤は、チロシン水酸化酵素を阻害し、カテコールアミンの産生を抑制する薬剤であり、褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善の効能・効果について申請したものである。</p>

20〇年〇月初版作成

日本標準商品分類番号 87219

チロシン水酸化酵素阻害剤  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>**デムサー® カプセル 250mg**

《DEMSER® Capsules》

メチロシнкаプセル

承認番号	
薬価収載	20〇年 〇月
販売開始	20〇年 〇月
国際誕生	1979年 10月

貯 法：気密容器、室温保存

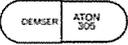
使用期限：外箱に表示（5年）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

## 【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
- 重度腎機能障害（eGFR<30mL/分）のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕

## 【組成・性状】

販売名	デムサーカプセル 250mg		
成分・含量 (1カプセル中)	メチロシン 250mg		
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムカプセルにゼラチン、青色2号、酸化チタンを含有する。		
剤形	硬カプセル剤		
外形			
号数	0号	長径(mm)	約 21.1
質量(mg)	約 357	短径(mm)	約 7.5
色調	頭部	青色不透明	
	胴部	淡青色不透明	
識別コード	ATON 305		

## 【効能・効果】

褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善

## 【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は、以下のいずれも満たす場合に使用すること。

- 既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない。
- 外科手術前の処置、外科手術が適応とならない患者の管理、悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする。

## 【用法・用量】

通常、成人及び12歳以上の小児にはメチロシンとして1日500mgから経口投与を開始する。

効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら3日間以上の間隔において1日250mg又は500mgずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。

ただし、1日最高用量は4,000mg、1回最高用量は1,000mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500mgは1日2回、1日750mgは1日3回、1日1,000mg以上は1日4回に分割する。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること。（「臨床成績」の項参照）
- 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量を測定し、投与開始前の測定値から50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する。なお、維持用量は、尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、バニルリマンデル酸の測定値、血圧、患者の自覚症状等も参考に、総合的に判断して決定すること。また、本剤の開始時及び用量調節時は特に慎重に患者の状態を観察し、副作用の発現等に注意すること。
- 尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量は、適切に採取された24時間蓄尿検体を用いる等、精度の高い評価方法により測定すること。（「臨床試験」の項参照）
- 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害（eGFR $\geq$ 30mL/分、<60mL/分）のある患者では、3日間以上の間隔において1日250mgずつ慎重に漸増すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
- 患者の年齢、腎機能、心機能等から、本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は、1日500mgより低用量からの投与開始を考慮し、慎重に投与すること。（「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照）
- 4日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って1日500mg以下から開始し、休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで、段階的に増量すること。
- 国内臨床試験では日本人に1日2,500mgを超えて使用した経験はない。（「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）

腎機能障害のある患者〔主として腎臓で排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕

## 2. 重要な基本的注意

- 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため、血圧低下があらわれることがある。本剤投与中は用量調節時等、定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと。また、血圧低下のおそれがある場合には、交感神経受容体遮断薬、その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 鎮静、傾眠、錐体外路障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照）
- 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので、1日1Lを目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し、定期的に尿検査を実施すること。本剤の1日量が2,000mgを超える場合は1日の排尿量が2L以上になるよう患者に指導すること。本剤による結晶尿があらわれた場合には、水分摂取量をさらに増やすこと。（「重大な副作用」の項参照）

- (4) 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため、注意すること。
- (5) 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症、過覚醒、活力増進、精神運動亢進）があらわれることがあるので、これらの症状の発現に注意すること。
- (6) 本剤の長期使用が必要な患者では、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査、肝機能検査及び腎機能検査等）を実施すること。特に、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

### 3. 相互作用

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	血圧低下を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に降圧作用を増強することがある。
アルコール（飲酒）	鎮静作用を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。
中枢神経系抑制剤（睡眠剤、麻酔剤、鎮静剤等）	鎮静作用を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。
フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン、レボメプロマジン、ペルフェナジン、フルフェナジン、プロクロルペラジン、プロペリシアジン） ハロペリドール	錐体外路障害を増強するおそれがある。	相互に錐体外路障害を増強するおそれがある。

### 4. 副作用

国内第 I / II 相試験において、本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは傾眠 13 例（81.3%）、鎮静 2 例（12.5%）、嘔吐 2 例（12.5%）、体重増加 2 例（12.5%）であった。（承認時）

#### (1) 重大な副作用

##### 1) 鎮静、傾眠

鎮静（12.5%）、傾眠（81.3%）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、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

##### 2) 精神障害

不安、不眠症、うつ病（いずれも 6.3%）、幻覚、失見当識、錯乱状態（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）等の精神障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

##### 3) 錐体外路障害

流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）、振戦、運動緩慢、表情減少（いずれも 6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

##### 4) 下痢、軟便

下痢、軟便（いずれも 6.3%）があらわれることがあり重症化する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

### 5) 結晶尿

本剤を成分とする結晶尿があらわれ、排尿障害、血尿（いずれも頻度不明<sup>※</sup>）の症状があらわれることがある。結晶尿があらわれた場合には、十分な水分摂取を指示するとともに、本剤の減量、休薬又は投与中止等を考慮すること。

### (2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
血液及びリンパ系障害		貧血	好酸球増加症、血小板減少症、血小板増加症
心臓障害		徐脈	
胃腸障害	嘔吐		悪心、腹痛、唾液欠乏、口内乾燥
全身障害		発熱	末梢性浮腫
代謝及び栄養障害		食欲減退、アシドーシス、低カリウム血症	
神経系障害		体位性めまい、浮動性めまい	過覚醒、頭痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻閉、咽頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害			蕁麻疹
血管障害		高血圧クリーゼ、起立性低血圧	
その他			乳房腫脹、乳汁漏出症、勃起不全、射精不能
臨床検査	体重増加	血中 CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、血圧低下	AST (GOT) 増加

※：頻度不明は海外での報告による。

### 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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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されていない。また、本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔12 歳未満の小児等に対しては使用経験がない。〕

### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により、血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが、尿中のドーパミンの高値が認められることがある。また、本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある。<sup>2,3)</sup>

### 9. その他の注意

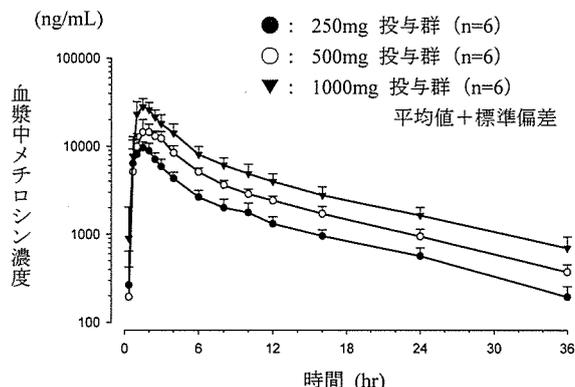
本剤のがん原性試験は実施されていない。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人の健康成人に本剤 250、500 又は 1,000mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。250~1,000mg の投与量範囲において T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> はいずれの投与量でも同程度であり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は用量比未満の増加であった。<sup>4)</sup>



投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-36hr</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
250mg (n=6)	11300 ±1610	1.25 (0.667, 2.00)	57600 ±9170	60100 ±9930	8.71 ±0.797	4.26 ±0.680
500mg (n=6)	17100 ±2570	2.00 (1.50, 3.00)	99300 ±9420	104000 ±10400	9.07 ±0.367	4.84 ±0.440
1000mg (n=6)	30700 ±4900	1.50 (1.00, 2.00)	169000 ±32300	179000 ±35800	9.76 ±1.19	5.77 ±1.16

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)

(2) 反復投与 (外国人でのデータ)

健康成人に本剤 1,000mg を 1 日 1 回 4 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中濃度は投与 3 日目までに定常状態に達した。<sup>5)</sup>

(注) 本剤の承認された用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

(3) 褐色細胞腫患者

日本人の正常腎機能 (eGFR ≥ 90mL/分)、軽度腎機能障害 (eGFR ≥ 60mL/分、< 90mL/分) 又は中等度腎機能障害 (eGFR ≥ 30mL/分、< 60mL/分) を有する褐色細胞腫患者に本剤 250mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ、本剤投与 1~3 日目に 1 日 500mg、4~6 日目に 1 日 1,000mg (正常腎機能及び軽度腎機能障害) 又は 1 日 750mg (中等度腎機能障害) を反復経口投与した後、7 日目に 250mg を投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。<sup>6)</sup>

投与量	腎機能	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>4hr</sub> (ng·hr/mL)
250mg 単回投与	正常 (n=5)	6310 ±2140	1.00 (0.667, 4.00)	13900 ±4600
	軽度 (n=6)	7500 ±2010	1.24 (0.967, 1.97)	18500 ±6090
	中等度 (n=5)	7880 ±1730	1.47 (1.00, 1.97)	21000 ±2490
反復投与後の 250mg 投与	正常 (n=4)	10400 ±1230	1.00 (0.700, 1.03)	26700 ±3920
	軽度 (n=5)	11500 ±1860	1.03 (0.667, 2.58)	32400 ±6940
	中等度 (n=2)	10100, 14500	1.02, 3.00	34600, 44000

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub> は中央値 (最小値, 最大値)

(注) すべての被験者に朝投与として本剤 250mg が経口投与された。

2 例のデータのみ得られたパラメータに関しては個別値を示した。

(4) 食事の影響 (外国人でのデータ)

健康成人 (4 例) に本剤 500mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与で T<sub>max</sub> が約 1 時間遅延した。食後投与に対する空腹時投与の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> でそれぞれ 114.55 (85.69~153.13)、102.34 (84.42~124.06) 及び 98.23 (87.62~110.13) % であった。食事の摂取は本剤の薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった。<sup>5)</sup>

2. 蛋白結合率

メチロシン (150~1,500 μmol/L) のヒト血漿中蛋白結合率は 0.5~1.2% であった (*in vitro*)。

3. 代謝、排泄

本剤はほとんど代謝を受けず<sup>7)</sup>、日本人の健康成人に本剤を 250~1,000mg の用量で単回経口投与したとき、投与後 36 時間までに投与量の 73.9~91.2% が尿中に未変化体として排泄された。<sup>4)</sup>

4. 腎機能障害患者

日本人の腎機能障害男性又は腎機能正常男性に本剤 250mg を空腹時単回経口投与したときの、腎機能正常男性に対する軽度腎機能障害男性及び中等度腎機能障害男性の薬物動態パラメータ (C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> 及び T<sub>1/2</sub>) の幾何平均値の比 (90%信頼区間) を以下に示す。腎機能正常男性に比べて中等度腎機能障害男性では曝露量が上昇した。<sup>4)</sup>

	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
軽度/正常	6/6	0.90 (0.66, 1.23)	1.00 (0.82, 1.21)	1.04 (0.95, 1.13)
中等度/正常	6/6	1.14 (0.84, 1.55)	1.40 (1.15, 1.70)	1.23 (1.13, 1.34)

幾何平均値の比 (90%信頼区間)

〔臨床成績〕

国内第 I / II 相試験<sup>6,8)</sup>

成人及び 12 歳以上の小児で、交感神経受容体遮断薬の治療の効果が不十分な褐色細胞腫患者 16 例を対象に、本剤を 12 週間又は手術実施の前日まで投与した。主要評価項目である 24 時間蓄尿における尿中メタネフリン又はノルメタネフリンがベースラインから 50% 以上減少した患者割合は 5/16 例 (31.3%) であり、その内訳は、慢性例として 12 週間投与した患者では 3/13 例 (23.1%)、手術例として手術前日まで投与した患者では 2/3 例 (66.7%) であった。12 週間又は手術前日まで投与したときの尿中のメタネフリン、ノルメタネフリンのベースライン及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化率は以下のとおりであった。

	全例	慢性例	手術例
尿中メタネフリン (平均値±標準偏差、mg/日)			
ベースライン	4.21±12.8 (16例)	4.56±14.3 (13例)	2.71±3.17 (3例)
最終評価時	0.457±0.641 (12例)	0.264±0.339 (9例)	1.03±1.07 (3例)
尿中メタネフリンの変化率 (%)			
平均値 ±標準偏差	-46.8±24.3 (12例)	-47.0±25.8 (9例)	-46.1±24.4 (3例)
中央値	-52.4 (12例)	-51.5 (9例)	-54.9 (3例)
最小～最大	-76.5～10.0	-76.5～10.0	-64.8～-18.5
尿中ノルメタネフリン (平均値±標準偏差、mg/日)			
ベースライン	16.4±29.9 (16例)	19.9±32.4 (13例)	1.02±0.701 (3例)
最終評価時	9.38±22.3 (12例)	12.3±25.4 (9例)	0.477±0.282 (3例)
尿中ノルメタネフリンの変化率 (%)			
平均値 ±標準偏差	-42.3±17.5 (12例)	-39.1±17.6 (9例)	-52.0±16.2 (3例)
中央値	-40.3 (12例)	-36.3 (9例)	-60.3 (3例)
最小～最大	-66.3～-18.3	-66.3～-18.3	-62.5～-33.3

なお、国内第 I / II 相試験における本剤の 1 日最高投与量は 4,000mg までとしたが、有効性の評価時点において 1 日投与量 2,000mg を超えて投与した患者はいなかった。また、12 ヶ月の継続投与において 1 日投与量 2,500mg を超えて投与した患者はいなかった。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

本剤は、カテコールアミンの生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素を阻害することで、生体内のカテコールアミン含量を減少させる。<sup>9,10)</sup>

#### 2. 薬理作用

##### (1) チロシン水酸化酵素阻害作用

メチロシンは、*in vitro* 試験において、チロシン水酸化酵素を阻害した。<sup>9)</sup>

##### (2) カテコールアミン含量減少作用

メチロシンは、ラット及びサルの中脳及び末梢組織において、カテコールアミン含量を減少させた。また、サルにおいて、尿中のカテコールアミン代謝物含量を減少させた。<sup>10)</sup>

##### (3) 間接型アドレナリン作動薬誘発の血圧上昇等に対する作用

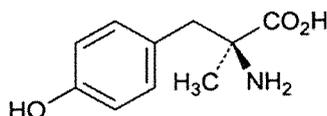
メチロシンは、ラット及びイヌにおいて、間接型アドレナリン作動薬により誘発した血圧上昇を抑制した。<sup>11)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メチロシン (Metirosine)

化学名：(2*S*)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

構造式：



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：195.22

性状：本品は白色～灰白色の結晶性の粉末であり、水、アセトン又はメタノールに極めて溶けにくく、クロロホルム又はベンゼンにほとんど溶けない。

### 【取扱い上の注意】

無包装状態の本剤を高温・高湿度 (30°C/75%) の条件下で保存したとき、外観変化が認められているので、開封後は高温、多湿を避けて保存すること。

### 【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。

### 【包装】

デムサーカプセル 250mg : 100 カプセル (バラ)

### 【主要文献】

- 1) Kuchel O. et al. : J.Lab.Clin.Med., 115 : 449, 1990
- 2) Engelman K. et al. : Circulation Research, 18 : 1-104, 1966
- 3) Pyörälä K. et al. : Ann.Med.Int.fenn., 57 : 65, 1968
- 4) 小野薬品工業：国内第 I 相試験成績 (社内資料)
- 5) 小野薬品工業：海外第 I 相試験成績 (社内資料)
- 6) 小野薬品工業：国内第 I / II 相試験成績 (社内資料)
- 7) Engelman K. et al. : J.Clin.Invest., 47 : 568, 1968
- 8) Naruse M. et al. : Endocr.J., 65 : 359, 2018
- 9) 小野薬品工業：メチロシンのチロシン水酸化酵素阻害 (社内資料)
- 10) 小野薬品工業：メチロシンの *in vivo* カテコールアミン含量減少作用 (社内資料)
- 11) 小野薬品工業：メチロシンの循環器に対する作用 (社内資料)

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号  
電話 0120-626-190

### 【製造販売】

 **小野薬品工業株式会社**  
大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

本剤は Bausch Health Companies Inc. に許諾されたライセンスに従って小野薬品工業株式会社が製造販売する。

(新聞発表用)

1	販売名	レルミナ錠 40mg
2	一般名	レルゴリクス
3	申請者名	武田薬品工業株式会社
4	成分・含量	1錠中 レルゴリクス 40mg
5	用法・用量	通常、成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。
6	効能・効果	子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤はヒト下垂体 GnRH*受容体に対する選択的な拮抗作用を示し、GnRH の作用を遮断する。それにより、下垂体からの性腺刺激ホルモン（LH 及び FSH）分泌を阻害することで、卵巣からの E2**やプロゲステロン等の性ホルモン分泌を阻害する薬剤であり、子宮筋腫に基づく諸症状（過多月経、下腹痛、腰痛、貧血）を改善する。 * GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン, ** E2:エストラジオール

添付文書(案)

GnRH<sup>注1)</sup> アンタゴニスト

日本標準商品分類番号 872499

劇薬 処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

承認番号	薬価収載	販売開始

貯法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
 (使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

## レルミナ錠 40mg

RELUMINA Tablets 40mg  
 レルゴリクス錠

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (2) 診断のつかない異常性器出血の患者[悪性疾患の可能性がある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

1錠中の有効成分	レルゴリクス 40mg		
色調・剤形	淡黄赤色のフィルムコーティング錠		
識別コード	⊕ 248		
形状	上面	下面	側面
			
直径(mm)	8.1		
厚さ(mm)	約 4.5		
質量(mg)	約 228		

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、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、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

### 【効能・効果】

子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善  
 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血

### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用を原則とすること。

### 【用法・用量】

通常、成人にはレルゴリクスとして40mgを1日1回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期1～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。
- (2) エストロゲン低下作用に基づく骨塩量の低下がみられることがあるので、6ヵ月を超える投与は原則として行わないこと(6ヵ月を超える投与の安全性は確立していない)。なお、やむを得ず長期にわたる投与や再投与が必要な場合には、可能な限り骨塩量の検査を行い慎重に投与すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

- (1) 投与に際して、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。

- (2) 更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、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)

#### 2. 相互作用

本剤はP-糖蛋白質(P-gp)の基質である。(【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
エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがある。 (【薬物動態】の項参照)	P-gpが阻害されることによると考えられる。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。 (【薬物動態】の項参照)	P-gpが誘導されることによると考えられる。
性ホルモン剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤 卵胞ホルモンと黄体ホルモン の合剤 両性混合ホルモン剤 等	本剤の効果が減弱することがある。	本剤は性ホルモンの分泌を低下させることにより薬効を示す。したがって、性ホルモン剤の投与は本剤の治療効果を減弱させる可能性がある。

#### 3. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、225例中193例(85.8%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は、ほてり、不正子宮出血(各42.2%)、月経過多(21.8%)、頭痛(10.2%)、多汗症(8.9%)及び性器出血(6.7%)であった。以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

##### (1) 重大な副作用

- 1) うつ状態(1%未満)：エストロゲン低下作用に基づく更年期障害様のうつ状態があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。
- 2) 肝機能障害(頻度不明)：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適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

注1) GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン

注2) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

	5%以上	1~5%未満	1%未満
1) 低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、多汗	めまい、不眠	
2) 女性生殖器	月経異常、不正出血		
3) 筋・骨格系		骨塩量の低下、血清リン上昇、関節痛、手指等のこわばり	
4) 皮膚		脱毛	
5) 精神神経系		眠気	
6) 肝臓		AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTPの上昇	
7) 消化器		悪心	
8) その他		倦怠感、総コレステロール上昇、LDLコレステロール上昇、高脂血症	浮腫

#### 4. 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患者には投与しないこと。[動物試験(ウサギ)におけるレルゴリクス 8mg/kg/日以上での投与で、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少がみられている。また、動物試験(ラット)において、胎盤通過性がみられている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[動物試験(ラット)で乳汁への移行がみられている。]

#### 5. 適用上の注意

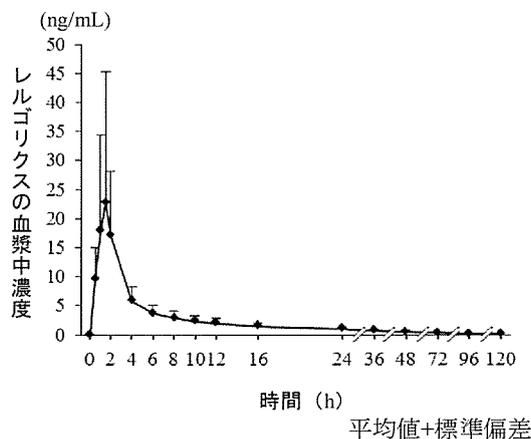
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

閉経前健康成人女性(12例)に本剤40mgを朝食前に単回経口投与した時のレルゴリクスの血漿中濃度、薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。



C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>120</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
29.05 (22.868)	1.500 (0.500-2.02)	130.2 (61.549)	139.1 (65.653)	45.42 (9.4669)

平均値(標準偏差)、T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

また、閉経前健康成人女性(10例)にレルゴリクス1、5、10、20、40又は80mgを朝食絶食下で単回経口投与した時のレルゴリクスのC<sub>max</sub>及びAUCはわずかに用量比を超えて上昇した。<sup>2)</sup>

##### (2) 反復投与<sup>2)</sup>

閉経前健康成人女性(8例)に本剤40mgを1日1回14日

間朝食前に反復経口投与した時の投与1及び14日目におけるレルゴリクスの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

レルゴリクスの血漿中濃度は7日以内に定常状態に達し、最終投与時のC<sub>max</sub>及びAUCはいずれも初回投与時の約2倍であった。

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
投与1日目	13.90 (10.564)	0.50 (0.5-1.5)	52.18 (41.773)	16.01 (5.1135)
投与14日目	20.95 (15.447)	1.00 (0.5-2.0)	100.5 (44.178)	24.60 (7.4014)

平均値(標準偏差)、T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

#### 2. 吸収

##### (1) 食事の影響<sup>3)</sup>

閉経前健康成人女性(12例)に朝食絶食下、朝食前又は朝食後に本剤40mgを単回経口投与した時、朝食後投与では朝食絶食下投与と比較して、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>120</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ45.43%及び52.56%であり、顕著に低かった。一方、朝食前投与では朝食絶食下投与と比較して、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>120</sub>の幾何平均値の比はそれぞれ113.06%及び84.68%であり、大きな違いはみられなかった。

##### (2) バイオアベイラビリティ<sup>4)</sup>

健康成人男性(6例)に朝食絶食下でレルゴリクス80mgを単回経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは11.6%であった。(外国人データ)(本剤の承認用量は1日1回40mgである。)

##### (3) P-gp<sup>5)</sup>

レルゴリクスはP-gpの基質であった(*in vitro*)。

#### 3. 分布<sup>6)</sup>

ヒト血漿中における<sup>14</sup>Cレルゴリクスの血漿蛋白結合率は、0.05~5μg/mLの濃度範囲において68.2~70.8%であり、レルゴリクスの濃度に依存しなかった(*in vitro*)。

#### 4. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、レルゴリクスは主にCYP3A4及びCYP2C8により代謝された。<sup>7)</sup>

#### 5. 排泄<sup>8)</sup>

健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>Cレルゴリクス80mgの液剤を単回経口投与した時、放射能の平均累積回収率は87.1%であった。放射能は主に糞中へ排泄され(82.7%)、尿中に排泄された放射能は4.4%であった。レルゴリクスの糞中及び尿中への排泄率は投与量の4.2%及び2.2%であった。(外国人データ)(本剤の承認用量は1日1回40mgである。)

#### 6. 腎機能障害時の動態<sup>9)</sup>

重度腎機能障害患者(eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) (8例)に本剤40mgを単回経口投与した時、腎機能正常者と比較して、AUC<sub>last</sub>の幾何平均値の比は199%であったが、C<sub>max</sub>は同程度であった。(外国人データ)

#### 7. 肝機能障害時の動態<sup>10)</sup>

軽度肝機能障害患者(Child-Pughスコア:5~6) (8例)及び中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア:7~9) (8例)に本剤40mgを単回経口投与した時、肝機能正常者と比較して、AUC及びC<sub>max</sub>は同程度であった。(外国人データ)

#### 8. 薬物間相互作用

##### (1) リファンピシン<sup>11)</sup>

健康成人男女(16例)に、リファンピシン(CYP3A4誘導剤及びP-gp誘導剤)600mgを1日1回反復投与時にレルゴリクス40mgを併用投与した時、レルゴ

リクス単独投与時と比較して、レルゴリクスの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 77.2%及び 45.4%であった。消失半減期に影響はなかった。(外国人データ)

(2) エリスロマイシン、フルコナゾール、アトルバスタチン<sup>12,13)</sup>

健康成人男女(20例)に、エリスロマイシン(CYP3A4の中程度の阻害剤でありP-gp阻害剤)300mgを1日4回反復投与時にレルゴリクス 20mgを併用投与した時、レルゴリクス単独投与時と比較して、レルゴリクスの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 617.95%及び 624.66%であった。消失半減期に影響はなかった。(本剤の承認用量は1日1回40mgである。)

一方、健康成人男女(40例)に、フルコナゾール(CYP3A4の中程度の阻害剤)200mg又はアトルバスタチン(CYP3A4の弱い阻害剤)80mgを1日1回反復投与時にレルゴリクス 40mgを併用投与した時、レルゴリクスの薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった。(外国人データ)

(3) DDI Cocktail 試験<sup>14)</sup>

健康成人男女(16例)に、レルゴリクス 20mgを1日1回反復投与時にCYP指標薬であるカフェイン(CYP1A2基質)、トルブタミド(CYP2C9基質)、デキストロメトर्फアン(CYP2D6基質)、ミダゾラム(CYP3A4基質)を併用投与した時、各CYP指標薬及びその代謝物の薬物動態に臨床的に問題となる影響はなかった。(外国人データ)(本剤の承認用量は1日1回40mgである。)

【臨床成績】

1. 過多月経を有する子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)<sup>15)</sup>

月経周期の1~5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に24週間経口投与した時、主要評価項目である投与6週後から12週後までのPBAC(pictorial blood loss assessment chart)スコア合計点が10点未満である症例の割合において、リュープロレリン酢酸塩群に対する本剤群の非劣性が示された。

投与6週後から12週後までのPBACスコア合計点が10点未満である症例の割合

投与群	PBACスコア <sup>注3)</sup> 合計点が10点未満である症例の割合(%)	投与群間差 <sup>注5)</sup>
本剤 40mg	82.2 (111/135)	-0.9 [-10.098, 8.346] p=0.0013 <sup>注6)</sup>
リュープロレリン酢酸塩 <sup>注3)</sup>	83.1 (118/142)	

( )はPBACスコア合計点が10点未満の例数/評価例数

注3) 4週に1回1.88mgを投与(体重の重い患者、子宮腫大が高度の患者では3.75mgを投与)

注4) ベースラインにおけるPBACスコア合計点の平均値:本剤群 254.3、リュープロレリン酢酸塩群 263.7

注5) 本剤群とリュープロレリン酢酸塩群の投与群間差の点推定値[両側95%信頼区間]

注6) 非劣性マージンを15%とした、Farrington-Manning法による非劣性検定

副次評価項目である血中ヘモグロビン量において、投与12週後の血中ヘモグロビン量のベースラインからの変化量の平均値は、本剤40mg群(129例)で1.38g/dL、リュープロレリン酢酸塩群(140例)で1.31g/dLであった。

2. 疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)<sup>16)</sup>

月経周期の1~5日目から本剤40mgを1日1回朝食前に12週間経口投与した時、主要評価項目である投与終了前28日間における子宮筋腫を伴う疼痛のNRS(numerical rating scale)スコア最大値が1点以下である症例の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった。

投与終了前28日間におけるNRSスコア最大値が1点以下である症例の割合

投与群	NRSスコア最大値 <sup>注7)</sup> が1点以下である症例の割合(%)	オッズ比 [両側95%信頼区間]
本剤 40mg	57.6 (19/33)	42.071 [5.113, 346.181] p<0.0001 <sup>注8)</sup>
プラセボ	3.1 (1/32)	-

( )はNRSスコア最大値が1点以下の例数/評価例数  
注7) ベースラインにおけるNRSスコア最大値の平均値:本剤群 6.64、プラセボ群 6.28

注8) Fisher's exact test

【薬効薬理】

1. 作用機序<sup>17~21)</sup>

レルゴリクスはGnRHアンタゴニストである。ヒト下垂体GnRH受容体に対する選択的な拮抗作用を示し、GnRHの作用を遮断する。それにより、下垂体からの性腺刺激ホルモン(LH及びFSH)分泌を阻害することで、卵巣からのE2(エストラジオール)やプロゲステロン等の性ホルモン分泌を阻害する。

2. ヒトGnRH受容体親和性<sup>18)</sup>

レルゴリクスのヒトGnRH受容体に対する<sup>125</sup>I-リユープロレリン酢酸塩との拮抗作用の $IC_{50}$ 値は0.12nmol/Lであり、ヒトGnRH受容体に対する親和性はGnRH( $IC_{50}$ 値:31nmol/L)に比べて約260倍高かった(*in vitro*)。

3. GnRH受容体拮抗活性<sup>19)</sup>

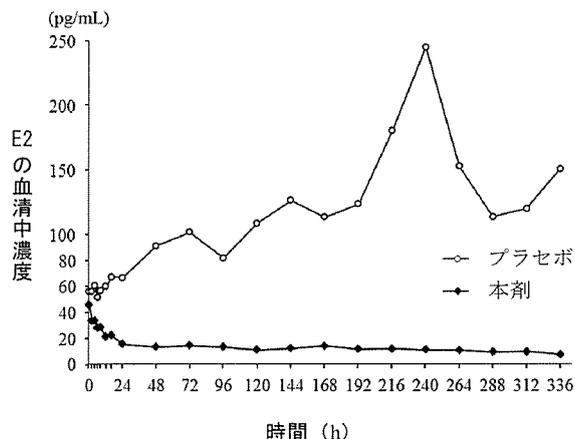
レルゴリクスは、サル又はヒトGnRH受容体を発現したChinese Hamster Ovary(CHO)細胞において、GnRH誘発[3H]アラキドン酸遊離を濃度依存的に抑制した(*in vitro*)。

4. 視床下部-下垂体-性腺軸に対する作用<sup>20)</sup>

ヒトGnRH受容体を発現する雌性の遺伝子改変マウス(ヒトGnRH受容体ノックインマウス)において、レルゴリクスの投与により卵巣及び子宮重量の低下がみられた。また、低下した卵巣及び子宮重量の回復は、レルゴリクス休薬後14日以内に認められた。

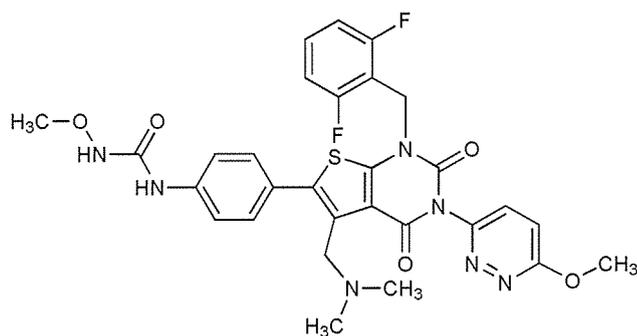
5. LH、FSH、E2濃度抑制作用<sup>21)</sup>

閉経前健康成人女性(9例)に月経周期の3~7日目から本剤40mgを1日1回14日間反復経口投与時、LH(黄体形成ホルモン)、FSH(卵巣刺激ホルモン)、E2の血清中濃度は投与1日以内に低下し、プラセボ群と比較して低く推移した。E2の血清中濃度推移は以下のとおりであった。(本剤の承認用法及び用量は【用法・用量】の項参照)



### 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：レルゴリクス (Relugolix) [JAN]

化学名：1-(4-{1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl}phenyl)-3-methoxyurea

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：623.63

性状：レルゴリクスは、白色～帯黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシド及びベンジルアルコールに溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、アセトニトリル及びエタノール(99.5)に溶けにくい。塩酸(0.1mol/L)にやや溶けやすく、pH3.0ではやや溶けにくく、pH5.0では溶けにくく、pH7.0～11.0ではほとんど溶けない。また、水にはほとんど溶けない。

### 【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】

100錠(10錠×10)

### 【主要文献】

- 1) レルゴリクスの薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) レルゴリクスの薬物動態試験成績②(社内資料)
- 3) レルゴリクスの食事の影響試験成績(社内資料)
- 4) レルゴリクスの吸収に関する検討①(社内資料)
- 5) レルゴリクスの吸収に関する検討②(社内資料)
- 6) レルゴリクスの分布に関する検討(社内資料)
- 7) レルゴリクスの代謝に関する検討(社内資料)
- 8) レルゴリクスの排泄に関する検討(社内資料)

- 9) レルゴリクスの腎機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 10) レルゴリクスの肝機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 11) レルゴリクスの薬物間相互作用に関する検討①(社内資料)
- 12) レルゴリクスの薬物間相互作用に関する検討②(社内資料)
- 13) レルゴリクスの薬物間相互作用に関する検討③(社内資料)
- 14) レルゴリクスのDDI Cocktail試験成績(社内資料)
- 15) レルゴリクスの臨床試験成績①(社内資料)
- 16) レルゴリクスの臨床試験成績②(社内資料)
- 17) レルゴリクスの薬理試験成績①(社内資料)
- 18) レルゴリクスの薬理試験成績②(社内資料)
- 19) レルゴリクスの薬理試験成績③(社内資料)
- 20) レルゴリクスの薬理試験成績④(社内資料)
- 21) レルゴリクスの薬力学的作用に関する検討(社内資料)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL 0120-848-339

FAX 03-5484-8358

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

発売元

**あすか製薬株式会社**

東京都港区芝浦二丁目5番1号

(新聞発表用)

1	販売名	①プレセデックス静注液200 $\mu$ g 「ファイザー」 ②プレセデックス静注液200 $\mu$ g 「マルイシ」 ③プレセデックス静注液200 $\mu$ g/50mLシリンジ「ファイザー」 ④プレセデックス静注液200 $\mu$ g/50mLシリンジ「マルイシ」
2	一般名	デクスメドトミジン塩酸塩
3	申請者名	①、③ ファイザー株式会社 ②、④ 丸石製薬株式会社
4	成分・含量	①、② 1バイアル2mL中に、200 $\mu$ gのデクスメドトミジンを含有する。 ③、④ 1シリンジ50mL中に、200 $\mu$ gのデクスメドトミジンを含有する。
5	用法・用量	1.集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 通常、成人には、デクスメドトミジンを6 $\mu$ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2~0.7 $\mu$ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。 <u>通常、6歳以上の小児には、デクスメドトミジンを0.2<math>\mu</math>g/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2 ~ 1.0<math>\mu</math>g/kg/時の範囲で持続注入する。</u> <u>通常、修正在胎(在胎週数+出生後週数)45週以上6歳未満の小児には、デクスメドトミジンを0.2<math>\mu</math>g/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2 ~ 1.4<math>\mu</math>g/kg/時の範囲で持続注入する。</u> なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。 2.局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 通常、成人には、デクスメドトミジンを6 $\mu$ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2~0.7 $\mu$ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。 (下線部追加)
6	効能・効果	集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 (変更なし)
7	備考	・添付文書案は別紙として添付 ・今回、「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の効能・効果について小児用法・用量の追加を申請したものである。

**α<sub>2</sub>作動性鎮静剤**  
劇薬、習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

**※プレデックス® 静注液 200μg「ファイザー」**  
Precedex®

貯法：室温保存  
使用期限：最終年月を外箱等に記載  
注1)注意－習慣性あり  
注2)注意－医師等の処方箋により使用すること

デクスメドミジン塩酸塩静注液

承認番号	21600AMY00007000
薬価収載	2016年12月
販売開始	2006年3月
国際誕生	1999年12月

**【警告】**

1. 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療に熟練した医師が使用すること。[「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照]
2. 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**1. 組成**

1. パイアル中：

販売名	プレデックス静注液 200μg「ファイザー」
成分	
有効成分	デクスメドミジン塩酸塩 236μg(デクスメドミジンとして 200μg)
添加物	塩化ナトリウム 18mg

**2. 性状**

本剤は無色澄明の液である。

pH	4.5～7.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静  
局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

**【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】**

全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

**【用法・用量】**

**1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静**

通常、成人には、デクスメドミジンを 6μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2～0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。

通常、6歳以上の小児には、デクスメドミジンを 0.2μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.0μg/kg/時の範囲で持続注入する。

通常、修正在胎(在胎週数+出生後週数)45週以上6歳未満の小児には、デクスメドミジンを 0.2μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.4μg/kg/時の範囲で持続注入する。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

**2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静**

通常、成人には、デクスメドミジンを 6μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2～0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

**【共通】(集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静、局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静)**

1. 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。
2. 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。[本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。]
3. 成人においては鎮静の維持開始速度は 0.4μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は 0.7μg/kg/時を超えないこと。[海外臨床試験において、0.7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が增加することが報告されている。]
4. 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプ等を用いて、緩徐に持続的に投与すること。
5. 本剤を使用するときは本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加え、50mL(4μg/mL)とすること。[「適用上の注意」の項参照]

**【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】**

1. 小児において投与速度を上げる場合、上昇幅 0.1μg/kg/時あたり 3～4分あるいはそれ以上の時間で緩徐に調節すること。
2. 小児においては初期負荷投与を行わないこと。[海外臨床試験において、初期負荷投与を行った場合に、高血圧の発現率が增加することが報告されている。]
3. 本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が成人においては 120 時間(5 日間)、小児においては 24 時間(1 日間)を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

**【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) 心血管系障害のある患者

[低血圧、徐脈があらわれやすくなる。患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。]

(2) 心機能が低下している患者

[本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれること]

があり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。]

(3)循環血流量が低下している患者

[低血圧があらわれやすくなる。本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は、肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。このような場合は特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)]

(4)肝機能障害のある患者

[肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)]

(5)腎機能障害のある患者

[鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)]

(6)高齢者

[生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。(「高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)]

(7)低出生体重児及び新生児

[使用経験が少ない。(「小児等への投与」の項参照)]

(8)血液浄化を受けている患者

[頻りに鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。]

(9)薬物依存または薬物過敏症の既往歴のある患者

2.重要な基本的注意

【共通】

- (1)移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- (2)本剤は  $\alpha_2$  受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。
- (3)本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。[「臨床成績」の項参照]
- (4)本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに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)本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
- (6)本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。
- (7)全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。
- (8)本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。
- (9)長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- (1)本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作

用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。

- (2)人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

- (1)本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。
- (2)局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、手術・処置中の患者を観察すること。
- (3)本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。
- (4)硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。
- (5)全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム、ジアゼパム等	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるので、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量する等の注意が必要である。	相互に作用(鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用)を増強するため
全身麻酔剤 プロポフォール、セボフルラン <sup>1)</sup> 等		
局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩等		
中枢神経系抑制剤 モルヒネ塩酸塩水和物、フェンタニル塩酸塩、バルビツール酸誘導体等		

4.副作用

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時(成人) :

国内で実施されたブリッジング試験(本剤投与期間:24 時間まで)において安全性が評価された 86 例中 31 例(36.0%)に副作用が認められ、その主なものは高血圧 9 例(10.5%)、低血圧 11 例(12.8%)、嘔気 4 例(4.7%)であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022 例中 464 例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧 210 例(20.5%)、高血圧 94 例(9.2%)、嘔気 61 例(6.0%)、徐脈 60 例(5.9%)、口内乾燥 33 例(3.2%)であった。  
国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間)において安全性が評価された 75 例中 30 例(40.0%)の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧 12 例(16.0%)、低血圧 15 例(20.0%)、徐脈 3 例(4.0%)であった。  
臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時(成人) :

製造販売後の使用成績調査(初回承認時及び 24 時間超投与症例)において、安全性解析対象症例の 1619 例中 239 例(14.8%)に副作用が認められた。その主なものは、血圧低下 73 例(4.5%)、低血圧 60 例(3.7%)、AST(GOT)増加 31 例(1.9%)、徐脈 24 例(1.5%)、ALT(GPT)増加 17 例(1.1%)であった。

承認時(小児) :

国内で実施された第 3 相非盲検試験において安全性が評価された 63 例中 16 例(25.4%)に副作用が認められ、その主なものは徐脈 8 例(12.7%)、低血圧 5 例(7.9%)、嘔吐 4 例(6.3%)、呼吸抑制 2 例(3.2%)であった。  
臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時(成人)：

国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された206例中166例(80.6%)に副作用が認められ、その主なものは呼吸抑制85例(41.3%)、低血圧84例(40.8%)、徐脈60例(29.1%)、高血圧24例(11.7%)、低酸素症21例(10.2%)であった。臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時(成人)：

製造販売後の使用成績調査において、安全性解析対象症例の374例中100例(26.7%)に副作用が認められた。その主なものは、徐脈33例(8.8%)、血圧低下26例(7.0%)、高血圧10例(2.7%)、低血圧9例(2.4%)、舌根沈下9例(2.4%)、心拍数減少8例(2.1%)、酸素飽和度低下7例(1.9%)、低酸素症4例(1.1%)、血圧上昇4例(1.1%)であった。

【共通】

(1)重大な副作用

- 1)低血圧(5%以上)：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2)高血圧(5%以上)：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 3)徐脈(5%以上)：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。
- 4)心室細動(0.1~1%未満)：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。
- 5)心停止(0.1~1%未満)、洞停止(頻度不明<sup>注</sup>)：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6)低酸素症(1~5%未満)、無呼吸、呼吸困難(0.1~1%未満)、呼吸抑制(5%以上)、舌根沈下(0.1~1%未満)：低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。

注)安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注</sup>
精神神経系	激越	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄、傾眠、落ち着きのなさ	うつ病、錯覚、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣	
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛、下痢	おくび	
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈、心電図QT延長	
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、喀血、肺炎、肺うっ血、呼吸障害	
感覚器		視覚異常	複視、光視症、耳不快感	
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球增多症	
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、黄疸、肝機能異常	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	

※

※

泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症	高ナトリウム血症
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症、異常感	薬剤離脱症候群

注：自発報告で認められた副作用は頻度不明として記載した。頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。

5.高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身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)妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。[動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。]
- (2)ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。]

7.小児等への投与

- (1)集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。
- (2)局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。

8.過量投与

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与(血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍)された健康被験者に、第I度AVブロック及び第II度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止(臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与)等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、またはドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

(1)調整時

- 1)本剤の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2)バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3)本剤2mLに生理食塩液48mLを加えて50mLとし、静かに振盪し十分に混和する。
- 4)バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。
- 5)希釈後は48時間以内に使用すること。

(2)投与時

- 1)本剤は静脈内投与のみとする。
- 2)本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。

3)配合変化

本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること。<sup>2)</sup>  
 アムホテリシンB、ジアゼパム  
 本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。

リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオペンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

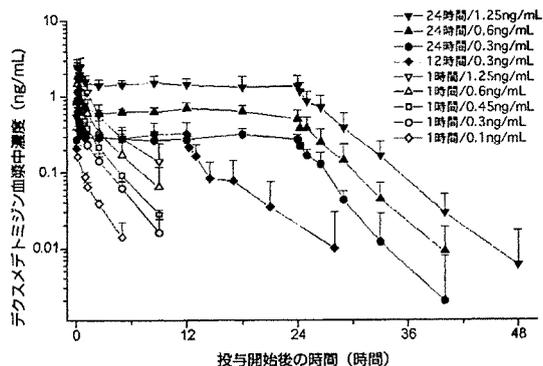
【薬物動態】

# 1. 血中濃度

## 成人<sup>3),4)</sup>

日本人の健康成人男女(54例:6例9群、平均体重:約66kg)に、目標血漿中濃度が0.1~1.25ng/mLとなるように、本剤を1~6μg/kg/時で10~35分間投与後、維持用量として0.056~0.7μg/kg/時で50分~24時間持続投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態学的パラメータ	平均値±S.D.
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.39±0.71
CL(L/hr)	35.47±11.95
V <sub>ss</sub> (L/kg)	1.54±0.983



## 小児<sup>5)</sup>

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎45週以上17歳未満の日本人小児患者(46例)に、本剤を0.2μg/kg/時で投与開始後、至適鎮静レベルが得られるように、修正在胎45週以上6歳未満の小児は0.2~1.4μg/kg/時、6歳以上17歳未満の小児は0.2~1.0μg/kg/時の範囲で持続注入したときの投与終了1~2時間前もしくは漸減開始直前の平均血漿中デクスメドミジン濃度は0.70~1.01ng/mLで、成人の目標血漿中濃度(0.3~1.25ng/mL)の範囲内であった。血漿中デクスメドミジン濃度を用い、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。体重で補正したCLおよびV<sub>ss</sub>は成人と比較して高く、特に6歳未満の小児でより高くなる傾向が認められた。消失半減期は成人よりも短かった。

日本人小児患者の薬物動態パラメータ

	修正在胎45週-12ヵ月(N=11)	12-24ヵ月(N=16)	2-6歳(N=11)	6-17歳(N=8)
維持投与量(μg/kg/hr)	0.2-1.4	0.2-1.4	0.2-1.4	0.2-1.0
体重(kg)	6.4±1.2	9.5±1.7	15.3±3.1	34.0±15.1
CL(L/hr)	7.52±2.68	9.47±3.08	16.32±4.01	27.27±8.97
CL(L/hr/kg)	1.15±0.29	0.99±0.26	1.07±0.19	0.83±0.12
V <sub>ss</sub> (L/kg)	2.52±0.40	2.26±0.34	2.21±0.25	1.79±0.24
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.59±0.44	1.64±0.35	1.48±0.28	1.52±0.30

平均値±S.D.

## 2. 代謝及び排泄<sup>6)</sup>

健康成人男子に[<sup>3</sup>H]デクスメドミジン塩酸塩 2.0μg/kgを単回静脈内投与すると、2種のN-グルクロン酸抱合体として主に代謝され、血漿中総放射能の約41%を占めた。代謝物は主に尿中に排泄され、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された。72時間後までに、投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかであった。尿中に未変化体のデクスメドミジンは検出されなかった。なお、デクスメドミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。

## 3. 分布

ヒトにおける蛋白結合率を検したところ、本剤の蛋白結合率は高く、94%以上であった。本剤の結合性は、0.85~85ng/mLの濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

## 4. 肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び軽度、中等度及び重度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類<sup>2)</sup>によるGrade A、B、Cに対応)に0.6μg/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に関連して有意に延長し、遊離体クリアランス(CL<sub>d</sub>)は重症度に関連して低下し、それぞれ健康被験者の約59%、51%、32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者(N=18)	肝機能障害患者		
		軽度(N=6)	中等度(N=7)	重度(N=6)
総投与量(μg)	39.9±6.7	36.9±9.0	38.8±11.7	45.2±5.1
蛋白結合率(%)†	89.7±1.6	87.9±0.9	86.5±2.0	82.1±3.8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.901±0.487	0.930±0.319	0.877±0.498	0.760±0.244
C <sub>max</sub> (ng/mL)†	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	1.02±0.28	1.30±0.42	1.74±0.59	2.03±0.26
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.45±0.47	3.87±1.70	5.39±2.19	7.45±1.44
CL(L/hr)	41.9±12.7	31.0±11.4	27.0±12.8	22.4±2.4
CL <sub>d</sub> (L/hr)†	417.7±160.5	247.9±85.5	211.7±140.6	132.9±34.6
V <sub>ss</sub> (L)	119.6±41.1	102.0±17.5	103.4±35.3	209.2±40.0
V <sub>ss</sub> (L)†	1238.7±488.6	776.0±172.1	741.0±338.3	1166.9±217.1

平均値±S.D.

†:健康被験者、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のそれぞれN=12、3、6、5例から各パラメータを算出

## 5. 腎機能障害患者における薬物動態

重度腎機能障害患者(CrCL:<30mL/min)におけるデクスメドミジンの薬物動態(C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2</sub>、CL、V<sub>ss</sub>)に、健康被験者との顕著な差は認められなかった。しかし、腎機能障害患者におけるデクスメドミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性がある。

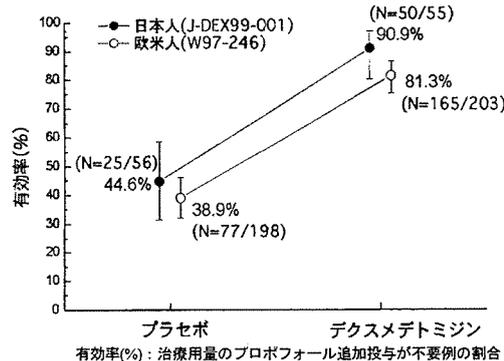
## 【臨床成績】

### <集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

#### 成人

第I相試験において、本剤の鎮静作用(Ramsay鎮静スコア及びVAS鎮静スコア)及び薬物動態は、日本人と欧米人で同様であることが確認された。

術後集中治療室に収容された患者(日本人111例)を対象としたプラセボ対照二重盲検ブリッジング試験<sup>2)</sup>において、本剤を6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し、続いて0.2~0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき(投与時間は最長24時間)、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォール追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤投与群では90.9%(50/55)、プラセボ群では44.6%(25/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p<0.0005)。本試験成績は、欧米人における成績<sup>2)</sup>と類似していた。また、挿管中のモルヒネ追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では87.3%(48/55)、プラセボ群では75.0%(42/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p=0.032)。



挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験(J-DEX-99-001) <sup>2)</sup>		検定
	デクスメドミジン群(N=55)	プラセボ群(N=56)	
プロポフォール			
0mg	47(85.5%)	21(37.5%)	<0.0005 <sup>a)</sup>
>0mg~50mg	3(5.5%)	4(7.1%)	
>50mg	5(9.1%)	31(55.4%)	
モルヒネ			
なし	48(87.3%)	42(75.0%)	0.032 <sup>b)</sup>
あり	7(12.7%)	14(25.0%)	

挿管中の追加投与	海外 Phase III 試験(W97-246) <sup>2)</sup>		
	デクスメドミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定
0mg	122(60.1%)	47(23.7%)	<0.0001 <sup>a)</sup>
>0mg~50mg	43(21.2%)	30(15.2%)	
>50mg	38(18.7%)	121(61.1%)	
モルヒネ			0.0001 <sup>b)</sup>
なし	93(45.8%)	48(24.2%)	
あり	110(54.2%)	150(75.8%)	

- a) 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定(scores=MODRIDIT)  
b) 施設で調整した Mantel-Haenszel 検定(scores=MODRIDIT)

集中治療室にて 24 時間を超える鎮静を要する患者(日本人 75 例)を対象にした非盲検非対照試験<sup>10)</sup>において、本剤を 0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で 24 時間を超えて最長 28 日間静脈内投与したとき、主要評価項目である低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり、いずれの事象も投与開始後 24 時間以内と 24 時間超で統計学的な有意差は認められなかった(スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベル Richmond Agitation-Sedation Score(RASS) ≤ 0 を維持した時間の割合は、投与開始後 24 時間までは 95.5%、24 時間以降は 70% 以上で推移した。

副作用	24 時間以内			24 時間超			発現時期別の比較 <sup>b)</sup> (p 値)
	発現例数	発現件数	発現率 <sup>a)</sup>	発現例数	発現件数	発現率 <sup>a)</sup>	
低血圧	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
高血圧	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
徐脈	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

- a) 発現件数をのべ投与日数(各症例の投与日数の合計値: 24 時間以内 75.00、24 時間超 276.08)で除した値(単位: 件/人日)  
b) 投与開始後 24 時間以内と 24 時間超の発現率の比較(スコア検定)

### 小児

集中治療室で鎮静を必要とする修正在胎 45 週以上 17 歳未満の小児患者(日本人 63 例: 心臓血管外科手術の待機手術症例 61 例、及び内科 ICU 症例 2 例)を対象にした単一群盲検試験<sup>11)</sup>において、本剤を 0.2 μg/kg/時で投与開始し、続いて 6 歳以上には 0.2~1.0 μg/kg/時、6 歳未満には 0.2~1.4 μg/kg/時の範囲で 6 時間以上最長 28 日間静脈内投与した。目標鎮静レベルは、人工呼吸管理中は SBS\*スコア 2~0、人工呼吸終了後は SBS スコア 1~0 とした。レスキュー鎮静薬(ミダゾラム)は SBS スコアの成績及び治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいて投与され、本剤の鎮静・鎮痛評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は併用禁止とした。その結果、鎮静作用の指標となる挿管中にレスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要としなかった症例の割合は 77.8%(49/63)、95%信頼区間は 66.0~86.4%であった。95%信頼区間下限は、本試験の有効性判定基準である 40%を上回った。また、各年齢群も同様の結果であった。

\*: State Behavioral Scale

例数(%)	全体 (N=63)	修正在胎 45 週以上 12 ヶ月未 満 (N=14)	12 ヶ月以 上 24 ヶ月 未満 (N=18)	2 歳以上 6 歳未満 (N=19)	6 歳以上 17 歳未満 (N=12)
ミダゾラム の投与を必 要としな かった被験者	49 (77.8%)	11 (78.6%)	12 (66.7%)	15 (78.9%)	11 (91.7%)
95%信頼区 間	66.0-86.4	51.7-93.2	43.6-83.9	56.1-92.0	62.5-100.0

### <局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静> 成人

手術・処置の予定時間が 30 分を超えると予想される患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を 2 試験実施した。局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301 試験: 162 例)<sup>12)</sup>では、本剤を 3 又は 6 μg/kg/時で 10 分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。目標鎮静レベルは OAA/S スコア 3~4 とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとし、カテーテルアブレーション症例では、電気的除細動及び焼灼前のフェンタニル投与を必須とした。その結果、治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プラセボ群で 1.9%(1/53)、初期投与 3 μg/kg/時群で 52.8%(28/53)、初期投与 6 μg/kg/時群で 57.1%(32/56)であり、プラセボ群に対し、初期投与 3 μg/kg/時群及び 6 μg/kg/時群で有意に高かった(いずれも p<0.001)。

局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301)

治験薬投与中の プロポフォ ール追加投与	プラセボ群 (N=53)	初期投与 3 μg/kg/時群 (N=53)	初期投与 6 μg/kg/時群 (N=56)
なし	1(1.9%)	28(52.8%)	32(57.1%)
あり	52(98.1%)	25(47.2%)	24(42.9%)
検定 <sup>a)</sup>		<0.001	<0.001

- a) 手術・処置タイプで調整した Mantel-Haenszel 検定(閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験(DEX-303 試験: 119 例)<sup>13)</sup>では、本剤を 1.5、3 又は 6 μg/kg/時で 10 分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。また、0.4 μg/kg/時の維持投与速度で 10 分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与を行う群も設定した。目標鎮静レベルは OAA/S スコア 3~4 とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとした。その結果、治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プラセボ群で 22.7%(5/22)、初期投与 0.4 μg/kg/時群で 13.0%(3/23)、初期投与 1.5 μg/kg/時群で 45.8%(11/24)、初期投与 3 μg/kg/時群で 68.0%(17/25)、初期投与 6 μg/kg/時群で 80.0%(20/25)であり、プラセボ群に対し、初期投与 3 μg/kg/時群及び 6 μg/kg/時群で有意に高かった(それぞれ p=0.003、p<0.001)。

治験薬投与中の プロポフォ ール追加投与	硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験(DEX-303)				
	プラセボ群 (N=22)	初期投与 0.4 μg/kg/時群 (N=23)	初期投与 1.5 μg/kg/時群 (N=24)	初期投与 3 μg/kg/時群 (N=25)	初期投与 6 μg/kg/時群 (N=25)
なし	5(22.7%)	3(13.0%)	11(45.8%)	17(68.0%)	20(80.0%)
あり	17(77.3%)	20(87.0%)	13(54.2%)	8(32.0%)	5(20.0%)
検定 <sup>b)</sup>		—	0.086	0.003	<0.001

- b) 麻酔方法で調整した Mantel-Haenszel 検定(閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

### <高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績>

高齢者(>65 歳)及び非高齢者(18~65 歳)を対象に第 I 相試験を海外で実施した。その結果、高齢者と非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用(鎮静作用等)にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった。肝機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、肝機能障害の程度が重度になるに従い、本剤の消失が遅延し、鎮静深度が深くなり、鎮静状態の持続が認められた。有害事象の発現例数は、健康被験者(20 例中 8 例)に比べ肝機能障害患者(20 例中 16 例)で多かった。腎機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、重度腎機能障害患者と健康被験者の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。海外の健康成人を対象に、鎮静剤(ミダゾラム、プロポフォール)、鎮痛剤(アルフェンタニル)、吸入麻酔剤(イソフルラン)との相互作用を検討したところ、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、鎮静・鎮痛・麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤(ロクロニウム)との明らかな相互作用は認められなかった。

### 【薬効薬理】<sup>14)~19)</sup>

#### 1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α<sub>2</sub> アドレナリン受容体を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

#### 2. α<sub>2</sub> 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α<sub>1</sub> 受容体に比して α<sub>2</sub> アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性 α<sub>1</sub>、α<sub>2</sub> アドレナリン受容体に対する親和性(pK<sub>i</sub> 値)は、α<sub>2</sub>:9.27、α<sub>1</sub>:6.16 であり、本剤の α<sub>2</sub> 受容体への親和性は α<sub>1</sub> 受容体への親和性よりも約 1300 倍高かった。

#### 3. 鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性 α<sub>2</sub> アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用(自発運動の低下、正向反射の消失、催眠脳波の出現等)が認められた。

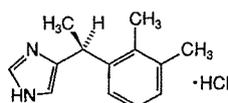
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: デクスメドミジン塩酸塩(JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

化学名: (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride

構造式：



分子式：C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·HCl：236.74

分子量：236.74

融点：約 157°C

性状：白色の結晶または結晶性の粉末である。

水、メタノールまたはエタノール(99.5)に溶けやすい。

### 【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】

プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」：2mL(200μg)×5 バイアル

### 【主要文献】

- 1) Fragen R.J. et al.:J. Clin. Anesth. 11:466-470, 1999
- 2) Trissel L.A. et al.:Int. J. Pharm. Comp. 6:230-233,2002
- 3) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 4) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 5) 社内資料：薬物動態 (C0801017)
- 6) 社内資料：A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of <sup>3</sup>H- Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 7) Pugh R.N. et al.:Br. J. Surg. 60:646-649, 1973
- 8) 社内資料：術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としての DA-9501 のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 9) 社内資料：A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 10) 社内資料：DA-9501 の長期投与における安全性および有効性を検討する第Ⅲ相非盲検長期投与試験, 2009
- 11) 社内資料：臨床試験成績 (C0801017)
- 12) 社内資料：モニタリング監視下での非挿管手術時及び非挿管処置時の鎮静における DA-9501 の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 13) 社内資料：モニタリング監視下での硬膜外麻酔又は脊髄くも膜下麻酔による非挿管手術時の鎮静における DA-9501 の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 14) 社内資料：Gillon J.-Y. et al.：RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 15) Macdonald E. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 259:848-854, 1991
- 16) Sabbe M.B. et al.:Anesthesiology 80:1057-1072, 1994
- 17) Cornelis J.J.GBol et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:1051-1058, 1997
- 18) 社内資料：ROUX S. et al.：CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 19) Takano Y. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 258:438-446, 1991

### 【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

®登録商標