

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品エリザスカプセル外用400 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 2 医薬品イメンドカプセル80mg、同カプセル125mg及び同カプセルセットの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 3 医薬品パキシル錠10mg及び同錠20mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 4 医薬品オベスケアカプセル10mg及び同カプセル15mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 5 医薬品ジャヌビア錠25mg、同錠50mg及び同錠100mg並びにグラクティブ錠25mg、同錠50mg及び同錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 6 医薬品シムビコートタービュヘイラー30吸入及び同タービュヘイラー60吸入の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 7 医薬品フェロン注射用600万並びにレボートルカプセル200mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 8 医薬品ベイスン錠0.2及び同OD錠0.2の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 9 医薬品アサコール錠400mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 10 医薬品アドシルカ錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 瀧岡(内線2745)

- 11 医薬品プログラフカプセル0.5mg、同カプセル1mg、同顆粒0.2mg、及び同顆粒1mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当: 審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 12 医薬品ワルファリンK細粒0.2%「NS」及びワルファリンK細粒0.2%「YD」の毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 中山(内線2746)
- 13 希少疾病用医薬品の指定について(ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)
担当: 審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 14 医薬品ミリブラ動注用70mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 15 医薬品バンコマイシン眼軟膏1%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 16 医薬品ノボセブンH静注用5mgの毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 17 医薬品サーバリックスの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 中山(内線2746)
- 18 医薬品プレベナー水性懸濁皮下注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 中山(内線2746)
- 19 医薬品ラスリテック点滴静注用1.5mg及び同点滴静注用7.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 深澤(内線4221)
- 20 医薬品オゼックス細粒小児用15%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 薬事情報専門官 花谷(内線2740)
- 21 医薬品ベネフィクス静注用250、同静注用500、同静注用1000及び同静注用2000の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の可否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の可否について
担当: 審査管理課 課長補佐 中山(内線2746)
- 22 生物学的製剤基準の一部改正等について
担当: 審査管理課 課長補佐 中山(内線2746)
- 23 日本薬局方の一部改正について
担当: 審査管理課 化粧品専門官 鷲田(内線2743)
- 24 医薬品イノセアバランス、イノセアリズム、イノセアA胃腸薬「散剤」、イノセアA胃腸薬、ナイスフル、ハイセプトの製造販売承認の可否について
担当: 審査管理課 オーフアンドラッグ専門官 香川(内線2741)

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	エリザスカプセル外用 400 μ g
2	一 般 名	デキサメタゾンシペシル酸エステル Dexamethasone Cipeccilate (JAN)
3	申 請 者 名	日本新薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中にデキサメタゾンシペシル酸エステルを 400 μ g 含有する硬カプセル剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には1回1カプセル(デキサメタゾンシペシル酸エステルとして400 μ g)を1日1回専用噴霧器を用いて鼻腔に噴霧する。
6	効 能 ・ 効 果	アレルギー性鼻炎
7	備 考	本剤は新規の糖質コルチコイドであり、今回、アレルギー性鼻炎に関する効能効果について申請したものである。

〇〇年〇月作成（第1版）

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

粉末噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤

処方せん医薬品^注 **エリザス[®]カプセル外用 400 μ g**

Erizas Capsule for Nasal spray 400 μ g

<デキサメタゾンシベシル酸エステルカプセル外用>

日本標準商品分類番号
871329

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

1. 組成

本剤は1カプセル中、デキサメタゾンシベシル酸エステル 400 μ g を含有する。添加物として乳糖水和物を含有する。

2. 製剤の性状

本剤は淡赤紫色透明、無色透明の硬カプセル剤（外用）で、内容物は白色の粉末である。

外形	側面	識別コード	全長 (mm)	外径 (mm)	重量 (mg)
		 129	15.8	5.8	60.7
カプセル号数：3号					

効能・効果

アレルギー性鼻炎

用法・用量

通常、成人には1回1カプセル（デキサメタゾンシベシル酸エステルとして400 μ g）を1日1回専用噴霧器を用いて鼻腔に噴霧する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1) 本剤は噴霧用カプセルであり、必ず専用噴霧器を用いて噴霧し、内服しないこと。（「適用上の注意」の項参照）
- 2) 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。

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) 鼻咽感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
- (2) 反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
- (2) 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤等の抗アレルギー剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- (3) 通年性の患者において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。
- (4) 本剤投与後、全身性ステロイド剤を減量する場合は、本剤の噴霧開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

- (5) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、本剤投与後、全身性ステロイド剤を減量あるいは離脱する場合、減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。
- (6) 本剤投与後、全身性ステロイド剤を減量あるいは離脱する場合、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。

3. 副作用

アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、総症例523例中34例（6.5%）に副作用が報告された。

主な副作用は、鼻部不快感3例（0.6%）、咽頭不快感3例（0.6%）であった。また、511例中に認められた副作用としての臨床検査値の異常変動は、ALT（GPT）上昇6例（1.2%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用（類薬）

アナフィラキシー様症状：他のコルチコステロイド点鼻薬の使用後に、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれたとの報告があるので、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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	
	1～5%未満	1%未満
鼻腔		鼻部不快感
口腔並びに呼吸器		咽頭不快感
肝臓	ALT（GPT） 上昇	AST（GOT）上昇、 総ビリルビン上昇、 直接ビリルビン上昇
血液		白血球数増加、白血球数 減少、好中球数減少
その他		トリグリセリド上昇

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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

- (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。
〔本剤は動物実験で胚・胎児死亡率の増加（ウサギ）、生存胎児数減少（ウサギ）、生存胎児体重の低下（ラット、ウサギ）、骨化進行度への影響（ラット、ウサギ）及び流産（ウサギ）が報告されている。なお、本剤の動物実験では催奇形性は認められていないが、一般に、グルココルチコイドは動物に対して催奇形性を有するとされている。〕

(2)授乳中の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。[本剤は動物実験で乳汁中に移行することが報告されている(ラット)。]

6. 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。[小児等に対しては、使用経験がない。]

7. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤は鼻腔粘膜への噴霧のみに使用する粉末剤(外用剤)であるので、カプセルを内服させないこと。

(2)投与方法

専用噴霧器(ツイインライザー[®])を用い、使用説明書に従って息を止めた状態で鼻腔内に4回噴霧させること。

(3)投与时

鼻汁の多い場合は、十分鼻をかんだ後、噴霧させること。

8. その他の注意

レセルピン系製剤、 α -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に払いながら投与すること。

薬物動態

1. 血漿中濃度^{1,2)}

健康成人に本剤400 μ gを単回または1日1回14日間反復鼻腔内噴霧した場合、血漿中の未変化体及び主要活性代謝物である脱シクロヘキサンカルボン酸体濃度は、ともに定量下限(16 μ g/mL)未満であった。健康成人に本剤800 μ g⁽¹⁾を1日1回14日間反復鼻腔内噴霧した場合、6例中3例で血漿中に未変化体及び脱シクロヘキサンカルボン酸体が検出され、最高血漿中濃度(C_{max})は平均でそれぞれ35.9 μ g/mL及び28.0 μ g/mLであった。

2. 組織内移行(参考)³⁾

ラットに³H標識した本剤を0.1mg/kg鼻腔内投与した場合、投与後30分では、投与部位を含む頭部に投与放射能の27.3%が存在したが、血液を含むその他の組織・器官では0.1%以下であった。大腸及び大脳を除くすべての組織の放射能濃度が投与後2時間にC_{max}を示し、最も多く存在した組織で0.7%であった。

3. 代謝⁴⁾

ヒト肝ミクロソーム及びヒトF9S9画分を用いたin vitro代謝試験において、本剤はカルボキシエステラーゼ(CES)により主要活性代謝物である脱シクロヘキサンカルボン酸体に加水分解され、更にCYP3A4、CYP1A2及びCESにより代謝される事が確認された。

4. 排泄²⁾

健康成人に本剤800 μ g⁽¹⁾を1日1回14日間反復鼻腔内噴霧した場合、尿中には未変化体(6例中1例)及び主要活性代謝物である脱シクロヘキサンカルボン酸体(6例中5例)が検出されており、最終投与後72時間までの尿中累積排泄率はそれぞれ0.023%及び0.020%であった。注1)本剤の承認された1日用量は400 μ gである。

臨床成績

1. 第Ⅲ相試験⁵⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者406例を対象として、本剤400 μ g/日(分1)、フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)200 μ g/日(分2)又は本剤プラセボ(分1)を2週間投与するランダム化二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である3鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉)合計スコアの変化量(最終投与時-投与前)を下表に記載した。その結果、本剤のFPに対する非劣性が検証された(非劣性限界値 $\Delta=0.6$)。また、本剤はプラセボ群に比し有意に優れていることが確認された(対応のないt検定、 $P<0.001$)。

第Ⅲ相試験における3鼻症状合計スコア

投与群	例数	投与前 (標準偏差)	変化量 (標準偏差)	群間差 (95%信頼区間)
本剤400 μ g/日 (分1)	162	6.45 (1.41)	-2.03 (1.95)	本剤vsFP 0.07(-0.32~0.46)
FP200 μ g/日 (分2)	161	6.40 (1.51)	-2.10 (1.77)	
本剤プラセボ (分1)	83	6.41 (1.67)	-0.93 (1.39)	本剤vs本剤プラセボ -1.11(-1.58~-0.64)

2. 下垂体・副腎機能への影響^{1,2)}

健康成人に1日1回400 μ g及び1日1回800 μ g^(1,2)を14日間、鼻腔内に反復噴霧した場合、下垂体・副腎皮質系機能の抑制は認められなかった。

注2)本剤の承認された1日用量は400 μ gである。

薬効薬理

1. 抗アレルギー作用^{6,7)}

感作モルモットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、点鼻投与により鼻炎誘発後30分間のくしゃみ発現回数を軽減し、誘発後3~7時間の鼻閉(鼻腔抵抗)を軽減した。その効果は、フルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であった。

有効成分に関する理化学的知見

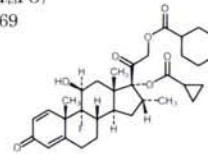
一般名:デキサメタゾンシベシル酸エステル Dexamethasone cipeilate (JAN)

化学名:9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-cyclohexanecarboxylate 17-cyclopropanecarboxylate

分子式: C₃₃H₄₈FO₇

分子量: 570.69

構造式:



性状:白色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点:約269°C(分解)

取扱い上の注意

- (1)定められた用法・用量を厳重に守るよう、患者に指示すること。
- (2)患者には専用噴霧器の使用説明書の内容に沿って、使用方法を指導すること。

包装

エリザスカプセル外用400 μ g:PTP70カプセル(7カプセル×10)

主要文献及び文献請求先

- 1) デキサメタゾンシベシル酸エステルの第Ⅰ相試験(日本新薬社内資料)
- 2) デキサメタゾンシベシル酸エステルの第Ⅰ相試験(高齢者・高用量)(日本新薬社内資料)
- 3) デキサメタゾンシベシル酸エステルの薬物動態試験(1)ラットにおける吸収、分布及び代謝(日本新薬社内資料)
- 4) デキサメタゾンシベシル酸エステルの薬物動態試験(2)in vitro及びin vivoの代謝(日本新薬社内資料)
- 5) デキサメタゾンシベシル酸エステルの比較試験(日本新薬社内資料)
- 6) モルモットアレルギー性鼻炎モデルにおけるデキサメタゾンシベシル酸エステルのくしゃみ抑制作用(日本新薬社内資料)
- 7) モルモットアレルギー性鼻炎モデルにおけるデキサメタゾンシベシル酸エステルの鼻閉抑制作用(日本新薬社内資料)

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本新薬株式会社 学術部 医薬情報課 くすり相談担当

〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14


フリーダイヤル 0120-321-372

TEL 075-321-9064

FAX 075-321-9061

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第〇〇号(平成〇年〇月〇日)に基づき、平成〇年〇〇月末までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

 日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

(新聞発表用)

1	販 売 名	イメンドカプセル 125mg, イメンドカプセル 80mg, イメンドカプセルセット
2	一 般 名	アプレピタント
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	(1)イメンドカプセル 125mg 1 カプセル中アプレピタントとして 125mg 含有. (2)イメンドカプセル 80mg 1 カプセル中アプレピタントとして 80mg 含有. (3)イメンドカプセルセット 1 シート中イメンドカプセル 125mg を 1 カプセル, イメンドカプセル 80mg を 2 カプセル含有.
5	用 法 ・ 用 量	他の制吐剤との併用において, 通常, 成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を, 2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回, 経口投与する.
6	効 能 ・ 効 果	抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心, 嘔吐)(遅発期を含む)
7	備 考	取扱い区分:1-(1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付. 本剤は選択的ニューロキニン(NK ₁)受容体拮抗薬である.

200〇年〇月初版作成

選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤

日本標準商品分類番号872391

処方せん医薬品^㉑**イメンド[®]カプセル125mg**処方せん医薬品^㉑**イメンド[®]カプセル80mg**処方せん医薬品^㉑**イメンド[®]カプセルセット**貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示(4年)**《EMEND[®]》**
アプレピタントカプセル

	イメンドカプセル		
	125mg	80mg	セット
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2003年 3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) ビモジド投与中の患者(「相互作用」の項参照)

〔組成・性状〕

販売名	イメンドカプセル125mg	イメンドカプセル80mg	
	イメンドカプセルセット		
成分・含量 (1カプセル中)	アプレピタント 125mg	アプレピタント 80mg	
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製白糖、結晶セルロース(粒) カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、酸化チタンを含有する。	カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。	
剤形	硬カプセル剤		
外形			
号数	1号	2号	
質量(mg)	約414	約279	
色調	頭部	淡赤色不透明	白色不透明
	胴部	白色不透明	白色不透明
識別コード	ONO 332	ONO 331	

〔効能・効果〕

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) (遅発期を含む)

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。(「臨床成績」の項参照)

〔用法・用量〕

他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) がん化学療法の各コースにおいて、本剤の投与期間は3日間を目安とすること。また、5日間を越えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。(「臨床成績」の項参照)

- (2) 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。(「臨床成績」の項参照) なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (3) 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間～1時間30分前に投与し、2日目以降は午前中に投与すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与

重度の肝障害患者〔主として肝で代謝されるため、血中濃度が過度に上昇するおそれがある。また、重度肝機能不全(Child-Pughスコア>9)患者での使用経験はない。(「薬物動態」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はCYP3A4に対する用量依存的阻害作用を有し、抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。(「相互作用」の項参照)
- (2) 長期ワルファリン療法を施行している患者には、がん化学療法の各コースにおける本剤処方の開始から2週間、特に7日目から10日目には、患者の血液凝固状態に関して綿密なモニタリングを行うこと。(「相互作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤はCYP3A4の基質であり、軽度から中程度のCYP3A4阻害(用量依存的)及び誘導作用を有し、CYP2C9の誘導作用も有する。(「薬物動態」の項参照)

(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
ビモジド オーラップ錠 1mg、3mg、細粒	左記薬剤の血中濃度上昇により、QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤の用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり、重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある。

注) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること。

(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
CYP3A4を阻害する薬剤 (イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル等)	本剤と強力なCYP3A4阻害剤(例:ケトコナゾール)との併用は慎重に行うこと。「薬物動態」の項参照	本剤はCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによって本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
ジルチアゼム	本剤とジルチアゼムとの併用投与によって、両薬剤への曝露が増大する可能性がある。「薬物動態」の項参照	本剤及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される。
CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等)	本剤の作用が減弱するおそれがある。「薬物動態」の項参照	本剤はCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤により本剤の代謝が促進される場合がある。
CYP3A4で代謝される薬剤 (デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、ミダゾラム等)	これらの薬剤の効果が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。「薬物動態」の項参照	本剤の用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。なお、その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい。
CYP2C9で代謝される薬剤 (ワルファリン、トルブタミド、フェニトイン等)	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。「薬物動態」の項参照	本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。
ホルモン避妊法 (エチニルエストラジオール等)	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。本剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。「薬物動態」の項参照	機序は解明されていないが、本剤との併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている。

4. 副作用

〈国内臨床試験〉

国内の承認時までの調査における318例中135例(42.5%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはしゃっくり42例(13.2%)、ALT(GPT)上昇39例(12.3%)、便秘32例(10.1%)、食欲不振21例(6.6%)、AST(GOT)上昇21例(6.6%)、尿蛋白17例(5.3%)及びBUN上昇15例(4.7%)等であった。(承認時)

〈海外臨床試験〉

海外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検比較試験において、1,379例中728例(52.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは便秘129例(9.4%)、頭痛125例(9.1%)、無力症110例(8.0%)、しゃっくり92例(6.7%)、下痢85例(6.2%)、悪心79例(5.7%)、消化不良77例(5.6%)、食欲不振70例(5.1%)及び疲労64例(4.6%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群、頻度不明[※]) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 穿孔性十二指腸潰瘍

穿孔性十二指腸潰瘍 (頻度不明[※]) 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。

3) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応 (頻度不明[※]) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難等の症状があらわ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

	5~10%未満	5%未満	頻度不明 [※]
皮膚		発疹	光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、瘙癢、ざ瘡
精神神経系	頭痛	不眠症、不安、めまい	眠気、失見当識、多幸症、異常な夢、認知障害
循環器		不整脈、潮紅、ほてり	徐脈、動悸、頻脈
消化器	便秘、下痢、食欲不振、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、おくび、鼓腸、腹部不快感、胃炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、口内炎	腸炎
呼吸器	しゃっくり	咳嗽、咽喉刺激感	咽喉炎、後鼻漏、くしゃみ
肝臓	ALT(GPT)の上昇	AST(GOT)、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、ビリルビンの上昇	
腎臓		蛋白尿、尿糖、BUN上昇、クレアチニン上昇、血尿	排尿困難、頻尿、多尿
血液		貧血、好中球減少、白血球減少、血小板減少、リンパ球減少	
筋骨格系		筋痛、四肢痛	筋痙攣
その他	無力症	疲労、胸部不快感、倦怠感、味覚異常、発熱、浮腫、耳鳴、高血糖、疼痛、粘膜の炎症、体重減少、脱水、アルブミン減少、カンジダ症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール血症	嗜眠、結膜炎、多飲症、ブドウ球菌感染症、体重増加、口渴

※：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慎重に投与すること。なお、健康な高齢者は血漿中濃度(AUC、Cmax)が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告(「薬物動態」の項参照)がある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、ラット、ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおいて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有効性及び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。)

9. その他の注意

ラットの2年間投与がん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

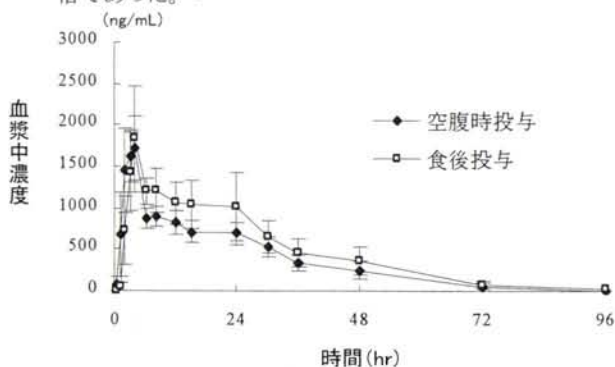
また、マウスの2年間投与がん原性試験において、雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雄マウスの1,000mg/kg/日群以上及び雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性8例に本剤125mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後4時間で最高に達し、その濃度は1,729ng/mLで、消失半減期は10.2時間であった。また、健康成人男性7例に食後投与した時、C_{max}及びAUCは空腹時投与に比べて、それぞれ1.08倍及び1.31倍であった。¹⁾

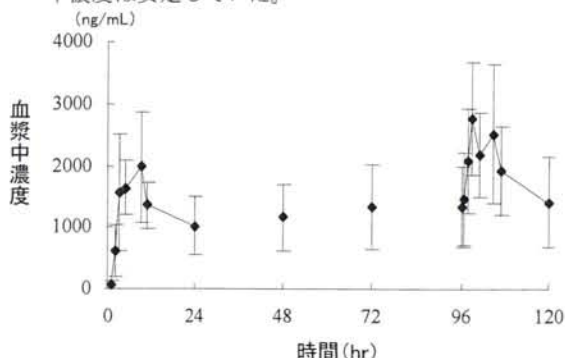


投与条件	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4	1729±375	35.4±7.5	10.2±2.0
食後	4	1829±647	45.6±14.3	11.4±1.5

平均値±標準偏差、T_{max}のみ中央値

(2) 反復投与

悪性腫瘍患者10例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、血漿中濃度のトラフ値は1,020～1,410ng/mLで、投与期間を通じて変動は小さく血漿中濃度は安定していた。²⁾



(3) 高齢者 (参考：外国人でのデータ)

健康な高齢者(65歳以上)16例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、AUCは非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した。

(4) 腎障害患者 (参考：外国人でのデータ)

健康成人16例及び腎障害患者16例(重度腎障害者8例、血液透析を必要とする末期腎疾患患者8例)に本剤240mgを経口投与した時、健康成人に比べて重度腎障害者及び末期腎疾患患者のAUCは、それぞれ0.79倍及び0.58倍に低下したが、血漿蛋白非結合型未変化体のAUCは腎障害患者と健康成人で同程度であった。また、血液透析は本剤のAUCに影響を及ぼさなかった。³⁾

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

(5) 肝障害患者 (参考：外国人でのデータ)

健康成人20例及び肝障害患者20例(軽度肝障害者10例、中等度肝障害者10例)に本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与した時、健康成人に比べて軽度肝障害者及び中等度肝障害者のAUCは、1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった。

2. 吸収 (参考：外国人でのデータ)

健康成人に本剤80mg及び125mgを空腹時に単回経口投与した時のバイオアベイラビリティは、それぞれ67%及び59%であった。⁴⁾

3. 分布

(1) 蛋白結合率

血漿蛋白結合率は、99.6～99.7%であった(*in vitro*、限外濾過法)。

(2) P-糖蛋白質

本剤はP-糖蛋白質の基質である。また、本剤は10μmol/Lの濃度において、P-糖蛋白質の基質であるピンプラスチンの輸送を36%阻害した(*in vitro*)。

4. 代謝 (参考：外国人でのデータ)

本剤は広範な代謝を受ける。健康成人男性に [¹⁴C]アプレピタント300mgを単回経口投与した時、投与72時間までの血漿中放射能の約23%が未変化体であり、ヒト血漿中には活性が弱い7種類の代謝物が同定されている。本剤はモルホリン環及びその側鎖の酸化によって大部分が代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、本剤は主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない。⁵⁾

また、本剤はCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する。

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

5. 排泄 (参考：外国人でのデータ)

健康成人男性に^[14C]アプレピタント300mgを単回経口投与した時、投与後10日間で投与量の4.7%及び85.6%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

6. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ケトコナゾール400mgを1日1回10日間反復投与し、投与5日目に本剤125mgを経口投与した時、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ4.78倍及び1.52倍に上昇した。

(2) リファンピシン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、リファンピシン600mgを1日1回14日間反復投与し、投与9日目に本剤375mgを経口投与した時、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.09倍及び0.38倍に低下した。

(3) ミダゾラム (参考：外国人でのデータ)

健康成人男性8例に対して、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは1日目に2.27倍、5日目に3.30倍に上昇した。⁶⁾ また、健康成人12例に対して、本剤125mgを経口投与し、ミダゾラム2mgを静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは単独投与時に比べて1.47倍に上昇した。⁷⁾ 健康成人12例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは4日目に1.25倍、8日目に0.81倍、15日目に0.96倍であった。⁸⁾

(4) ジルチアゼム (参考：外国人でのデータ)

軽度から中等度の高血圧症患者9例に対して、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、アプレピタントの錠剤300mg (本剤230mgと同程度のAUCが得られる) を経口投与した時、本剤のAUCは単独投与時に比べて2.00倍に、ジルチアゼムのAUCはジルチアゼム単独投与時に比べて1.66倍に上昇した。

(5) デキサメタゾン (母集団薬物動態 (PPK) 解析)

日本人の悪性腫瘍患者440例から得られた一人あたり約2点の血漿中濃度データ (計847点) を対象とした母集団薬物動態解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロンとの投与に加え、本剤125mgを経口投与し、デキサメタゾン6mgを静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、本剤併用時に比べて0.53倍に低下した。⁹⁾

(6) デキサメタゾン (参考：外国人でのデータ)

健康成人12例に対して、オンダンセトロンとの投与に加え、本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与し、デキサメタゾンを1日目に20mg、2～5日目に8mg経口投与した時、デキサメタゾンのAUCは本剤併用時に比べて1日目に2.17倍、5日目に2.20倍に上昇した。¹⁰⁾

(7) メチルプレドニゾン (参考：外国人でのデータ)

健康成人10例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与し、メチルプレドニゾンを1日目に125mg静脈内投与、2日目及び3日目に40mg経口投与した時、メチルプレドニゾンのAUCは単独投与時に比べて静脈内投与で1.34倍、経口投与で2.46倍に上昇した。¹⁰⁾

(8) オンダンセトロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人15例に対して、デキサメタゾンの投与に加え、本剤を1日目に375mg、2～5日目に250mg経口投与し、オンダンセトロン32mgを1日目に静脈内投与した時、オンダンセトロンとのAUCは本剤併用時に比べて1.15倍であった。¹¹⁾

(9) グラニセトロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人17例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与し、グラニセトロン2mgを1日目に経口投与した時、グラニセトロンとのAUCは単独投与時に比べて1.10倍であった。¹¹⁾

(10) ワルファリン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ワルファリンを反復投与時に、本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与した時、8日目に、S-(+)-ワルファリンの血漿中濃度のトラフ値は0.66倍に低下し、INRは0.86倍に低下した。¹²⁾

(11) トルブタミド (参考：外国人でのデータ)

健康成人12例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与し、トルブタミド500mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に経口投与した時、トルブタミドのAUCは4日目に0.77倍、8日目に0.72倍、15日目に0.85倍に低下した。⁸⁾

(12) パロキセチン (参考：外国人でのデータ)

健康成人18例に対して、アプレピタントの錠剤100mg (本剤85mgと同程度のAUCが得られる) を1日1回4日間、錠剤200mg (本剤170mgと同程度のAUCが得られる) を1日1回10日間とパロキセチン (20mgを1日1回14日間) を併用投与した時、本剤のAUCは単独投与時に比べて0.73倍に、パロキセチンのAUCはパロキセチン単独投与時に比べて0.74倍に低下した。

(13) ジゴキシシン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ジゴキシシン0.25mgを1日1回13日間反復投与時に、本剤を7日目に125mg、8～11日目に80mg経口投与した時、ジゴキシシンのAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、7日目に0.99倍及び1.04倍、11日目に0.93倍及び1.02倍であり、尿中排泄量は併用投与時と単独投与時と同様であった。¹³⁾

(14) エチニルエストラジオール・ノルエチステロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人女性19例に対して、経口避妊剤 (エチニルエストラジオール・ノルエチステロン) を21日間反復投与時に、8日目からのデキサメタゾン及びオンダンセトロンとの投与に加え、本剤を8日目に125mg、9日目及び10日目に80mg経口投与した時、経口避妊剤単独投与時に比べて、10日目にエチニルエストラジオールのAUCは0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUCは1.05倍であった。また、併用投与時には9日目から21日目にかけて、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値が、最大でそれぞれ0.36倍及び0.40倍に低下した。

(15) ドセタキセル (参考：外国人でのデータ)

悪性腫瘍患者10例に対して、本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与し、ドセタキセル60～100mg/m²を1日目に静脈内投与した時、ドセタキセルのAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.96倍及び0.95倍であった。¹⁴⁾

(16) ビノレルビン (参考：外国人でのデータ)

悪性腫瘍患者12例に対して、デキサメタゾン及びオンダンセトロンとの投与に加え、本剤を1日目に125mg、2日目及び3日目に80mg経口投与し、ビノレルビン25～30mg/m²を1日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ビノレルビンのAUC及び投与終了時の血漿中濃度はビノレルビン単独投与時に比べて、1日目に1.01倍及び1.16倍、8日目に1.00倍及び1.18倍であった。¹⁵⁾

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。¹⁶⁾

抗悪性腫瘍剤 投与からの時間	主要評価項目		副次評価項目	
	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<-120時間)	
本剤群 ^{注2)}	70.5%* (103/146例)	87.0% (127/146例)	72.6%* (106/146例)	
標準治療群 ^{注3)}	50.3% (75/149例)	83.3% (125/150例)	51.7% (77/149例)	

* : p<0.05

注1) : 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2) : 本剤の投与は1日目125mg/日、2~5日目80mg/日の5日間。

また、グラネセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾン^{注3)}は1日目6mg/日(iv)、2~3日目4mg/日(iv)を併用投与した。

注3) : グラネセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンは1日目12mg/日(iv)、2~3日目8mg/日(iv)を併用投与した。

2. 海外臨床試験

海外で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与の各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。^{17~20)}

抗悪性腫瘍剤 投与からの時間	主要評価項目		副次評価項目	
	全期間 (0~120時間)	急性期 (0~24時間)	遅発期 (24<-120時間)	
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ^{注1)}				
本剤群 ^{注3)}	71.0%* (93/131例)	83.2%* (109/131例)	72.7%* (96/132例)	
標準治療群 ^{注5)}	43.7% (55/126例)	71.4% (90/126例)	45.2% (57/126例)	
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ^{注1)}				
本剤群 ^{注4)}	72.7%* (189/260例)	89.2%* (231/259例)	75.4%* (196/260例)	
標準治療群 ^{注5)}	52.3% (136/260例)	78.1% (203/260例)	55.8% (145/260例)	
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ^{注2)}				
本剤群 ^{注4)}	62.7%* (163/260例)	82.8%* (216/261例)	67.7%* (176/260例)	
標準治療群 ^{注5)}	43.3% (114/263例)	68.4% (180/263例)	46.8% (123/263例)	
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ^{注3)}				
本剤群 ^{注4)}	50.8%* (220/433例)	75.7%* (327/432例)	55.4% (240/433例)	
標準治療群 ^{注5)}	42.5% (180/424例)	69.0% (292/423例)	49.1% (208/424例)	

* : p<0.05

注1) : 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2) : 抗悪性腫瘍剤として、シクロフォスファミド、シクロフォスファミド+ドキシソルピシン、もしくはシクロフォスファミド+エビルピシンが投与される患者を対象とした。

注3) : 本剤の投与は1日目125mg/日、2~5日目80mg/日の5日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注4) : 本剤の投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注5) : オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

【薬効薬理】

作用機序・薬理作用

本剤は選択的ニューロキニン (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。

(1) ニューロキニン (NK₁) 受容体拮抗作用 (in vitro)

1) NK₁受容体に対する親和性

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK₁受容体に対する¹²⁵I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC₅₀値は0.1nmol/L、K_d値は86pmol/L (Hill係数=1.1)であった。²¹⁾

2) 各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用

サブスタンスP-O-メチルエステル (NK₁受容体作動薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対し拮抗作用を示し、そのK_a値は0.09±0.02nmol/L (n=3)であった。一方、(Nle¹⁰)-ニューロキニンA [4-10] (NK₂受容体作動薬) 誘発による気管支収縮、及びセンクタイトド (NK₃受容体作動薬) 誘発による上頸神経節脱分極反応に対し、1μmol/Lの濃度において作用を示さなかった。²¹⁾

(2) シスプラチン誘発嘔吐抑制作用

1) シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの嘔吐反応を誘発4時間後まで観察した。シスプラチン投与3分前に静脈内投与あるいは1時間前に経口投与することにより、本剤は嘔吐反応を用量依存的に抑制し、静脈内投与では1mg/kg以上の用量で、また経口投与では3mg/kgの用量で嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。²²⁾

2) シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用

シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応 (誘発24時間まで) 並びに遅発性嘔吐反応 (誘発24時間以後72時間まで) を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、本剤は初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kgの用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。²²⁾

3) シスプラチン誘発嘔吐反応に対するデキサメタゾン及びオンダンセトロン (5-HT₃受容体拮抗型制吐剤) との併用効果

本剤0.1mg/kg静脈内投与と、デキサメタゾン20mg/kg静脈内投与あるいはオンダンセトロン0.1mg/kg静脈内投与との併用により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング及び嘔吐回数は減少し、それぞれの単独投与よりも低値を示した。²²⁾

(3) アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用

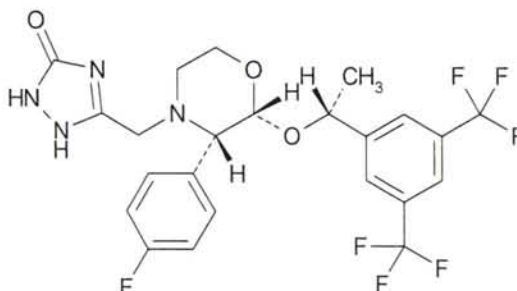
フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中核性嘔吐反応を、本剤は3mg/kg単回経口投与で抑制した。²³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : アプレピタント (Aprepitant)

化学名 : 5-[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]methyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

構造式 :



分子式 : C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

分子量 : 534.43

性状 : 本品は白色～灰白色の粉末であり、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

イメンドカプセル125mg : 6カプセル (PTP)

イメンドカプセル80mg : 6カプセル (PTP)

イメンドカプセルセット :

(125mgカプセル×1、80mgカプセル×2)/シート

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相試験(社内資料)
- 2) 小野薬品工業：国内癌患者PK試験(社内資料)
- 3) Bergman A.J.et al. : Clin.Pharmacokinet., 44 : 637, 2005
- 4) Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., 46 : 291, 2006
- 5) Sanchez R.I.et al. : Drug Metab.Dispos., 32 : 1287, 2004
- 6) Majumdar A.K.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 74 : 150, 2003
- 7) Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., 47 : 744, 2007
- 8) Shadle C.R.et al. : J.Clin.Pharmacol., 44 : 215, 2004
- 9) 中出 進ほか：Cancer Chemother.Pharmacol., 63 : 75, 2008
- 10) McCrea J.B.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., 74 : 17, 2003
- 11) Blum R.A.et al. : Clin.Ther., 25 : 1407, 2003
- 12) Depré M.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 61 : 341, 2005
- 13) Feuring M.et al. : J.Clin.Pharmacol., 43 : 912, 2003
- 14) Nygren Pet al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 55 : 609, 2005
- 15) Loos W.J.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., 59 : 407, 2007
- 16) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相二重盲検比較試験(社内資料)
- 17) Chawla S.P.et al. : Cancer, 97 : 2290, 2003
- 18) Hesketh P.J.et al. : J.Clin.Oncol., 21 : 4112, 2003
- 19) Poli-Bigelli S.et al. : Cancer, 97 : 3090, 2003
- 20) Warr D.G.et al. : J.Clin.Oncol., 23 : 2822, 2005
- 21) 小野薬品工業：NK₁受容体拮抗作用(社内資料)
- 22) Tattersall F.D.et al. : Neuropharmacology, 39 : 652, 2000
- 23) 小野薬品工業：アボモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用(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 医薬情報部

〒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

®: Registered Trademark of Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

EMD-イA

(新聞発表用)

1	販売名	パキシル錠 10mg、パキシル錠 20mg
2	一般名	パロキセチン塩酸塩水和物
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	1錠中にパロキセチン塩酸塩水和物として 11.38 又は 22.76mg (パロキセチンとして 10 又は 20 mg) を含有する
5	用法・用量	<p>うつ病・うつ状態</p> <p>通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 20~40mg を経口投与する。投与は1回 10~20mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。</p> <p>パニック障害</p> <p>通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 30mg を経口投与する。投与は1回 10mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 30mg を超えない範囲で適宜増減する。</p> <p>強迫性障害</p> <p>通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 40mg を経口投与する。投与は1回 20mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 50mg を超えない範囲で適宜増減する。</p> <p>社会不安障害</p> <p><u>通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして 20mg を経口投与する。投与は1回 10mg より開始し、原則として1週ごとに 10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日 40mg を超えない範囲で適宜増減する。</u></p> <p>(下線部今回追加)</p>
6	効能・効果	うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、 <u>社会不安障害</u> (下線部今回追加)
7	備考	取扱い区分：1-(4)新効能医薬品及び1-(6)新用量医薬品 添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)であり、今回、社会不安障害に関する効能・用法・用量について申請したものである。

規制区分：

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

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

パキシル®錠 10mg

パキシル®錠 20mg

Paxil® Tablets

パロキセチン塩酸塩水和物錠

	10mg	20mg
承認番号	(12AMY)200	(12AMY)201
薬価収載	2000年11月	
販売開始	2000年11月	
効能追加	2006年1月	
国際誕生	1990年12月	

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

【警告】
海外で実施した7～18歳のうつ病性障害患者を対象としたブラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を18歳未満のうつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）

【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. MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）
3. チオリダジンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）
4. ビモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）







【組成・性状】

1. 組成

販売名	パキシル錠 10mg	パキシル錠 20mg
1錠中のパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして）含量	11.38mg (10mg)	22.76mg (20mg)
添加物	カルボキシメチルスターチナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、酸化チタン、三二酸化鉄	

2. 性状

本剤は帯紅白色円形のフィルムコート錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表（直径）	裏	側面（厚さ）	質量
パキシル錠 10mg	GS FC1	 6.6mm		 3.6mm	178mg
パキシル錠 20mg	GS FE2	 8.1mm		 4.8mm	357mg

【効能・効果】

うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害

効能・効果に関連する使用上の注意

- 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「警告」及び「その他の注意」の項参照）
- 社会不安障害の診断は、DSM-IV^{*}に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。

*DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学

会)の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

【用法・用量】

うつ病・うつ状態

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

パニック障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。

強迫性障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

社会不安障害

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]
- 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]
- てんかんの既往歴のある患者 [てんかん発作があらわれることがある。]
- 緑内障のある患者 [散瞳があらわれることがある。]
- 抗精神病剤を投与中の患者 [悪性症候群があらわれるおそれがある。]（「相互作用」の項参照）
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者 [皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。]（「相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。
- (2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。
- (3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 若年成人（特に大うつ病性障害患者）において、本剤投与中に自殺行動（自殺既遂、自殺企図）のリスクが高くなる可能性が報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。（「その他の注意」の項参照）
- (5) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (6) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (7) 大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。
- (8) 投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヶ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。
本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。
- 1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること。
 - 2) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
 - 3) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。
- (9) 本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。

(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
MAO 阻害剤 セレギリン塩 酸塩 エフビー	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には投与しないこと。また、本剤の投与中止後2週間以内に MAO 阻害剤の投与を開始しないこと。（「重大な副作用」の項参照）	脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。
チオリダジン メレル	QT 延長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP 2D6 を阻害することにより、チオリダジンの血中濃度が上昇するおそれがある。
ピモジド オーラップ	QT 延長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。	ピモジド (2mg) と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP 2D6 を阻害することによると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 炭酸リチウム 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トリプタン系薬剤 (スマトリプタン等) セロトニン前駆物質 (L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン) 含有製剤又は食品等 トラマドール リネゾリド 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) 含有食品等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系 抗精神病剤 ペルフェナジン リスベリドン	これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある。（「重大な副作用」の項参照） これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 本剤とペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの血中濃度が約6倍増加したことが報告されている。 本剤とリスベリドンとの併用により、リスベリドン及び活性代謝物の血中濃度が約1.4倍増加したことが報告されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	本剤とイミプラミンとの併用により、イミプラミンのAUCが約1.7倍増加したことが報告されている。
抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩 フレカイニド酢酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	本剤とイミプラミンとの併用により、イミプラミンのAUCが約1.7倍増加したことが報告されている。
β-遮断剤 チモロールマレイン酸塩		
メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、メトプロロールの(S)-体及び(R)-体の T _{1/2} がそれぞれ約2.1及び2.5倍、AUCがそれぞれ約5及び8倍増加したことが報告されている。
タモキシフェン	タモキシフェンの作用が减弱されるおそれがある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある。
キノジン シメチジン	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約50%増加したことが報告されている。
フェントイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン	本剤の作用が减弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 フェノバルビター

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		ルとの併用により、本剤の AUC 及び T _{1/2} がそれぞれ平均25 及び 38%減少したことが報告されている。
ホスアンブレナビルとリトナビルの併用時	本剤の作用が减弱するおそれがある。	作用機序は不明であるが、ホスアンブレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約60%減少したことが報告されている。
ワルファリン	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
ジゴキシン	ジゴキシンの作用が减弱されるおそれがある。	健康人において、本剤によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。
止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリン等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4. 副作用

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者、強迫性障害患者及び社会不安障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、総症例 1424 例中 975 例 (68.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠 336 例 (23.6%)、嘔気 268 例 (18.8%)、めまい 186 例 (13.1%)、頭痛 132 例 (9.3%)、便秘 113 例 (7.9%) であった (承認時)。
使用成績調査 3223 例中、501 例 (15.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気 158 例 (4.9%)、傾眠 119 例 (3.7%)、食欲不振 42 例 (1.3%)、めまい 41 例 (1.3%) であった (第 10 回安全性定期報告時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **セロトニン症候群** (1%未満) : 不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
- 2) **悪性症候群** (1%未満) : 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれるこ

とが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

- 3) **錯乱、幻覚、せん妄、痙攣** (1%未満)：錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。
- 4) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)** (頻度不明^{注1)})：主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 5) **重篤な肝機能障害** (頻度不明^{注1,3)})：肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%~10% 未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
全身症状	倦怠(感)	疲労、ほてり、無力症	
精神神経系	傾眠、めまい、頭痛、不眠	振戦、神経過敏、感情鈍麻、緊張亢進、錐体外路障害、知覚減退、離人症、躁病反応、あくび、激越、アカシジア ^{注2)}	
消化器	嘔気、口渇、便秘、食欲不振、腹痛、嘔吐、下痢	消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、頻脈、起立性低血圧	
過敏症		発疹、そう痒、血管浮腫、蕁麻疹、 <u>紅斑性発疹</u>	光線過敏症 ^{注3)}
血液		白血球増多又は減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、血小板減少症、異常出血(皮下溢血、紫斑、胃腸出血等)	
肝臓	肝機能検査値異常(ALT(GPT)、AST(GOT)、 <u>γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性等</u>)		
腎臓		BUN 上昇、尿沈渣(赤血球、白血球)、尿蛋白	
その他	性機能異常(射精遅延、勃起障害等) ^{注6)} 、発汗	排尿困難、視力異常、総コレステロール上昇、血清カリウム上昇、総蛋白減少、尿閉、乳汁漏出、霧視、末梢性浮腫、体重増加、散瞳、尿失禁 ^{注5)}	急性緑内障 ^{注3)} 、高プロラクチン血症 ^{注4)}

- 注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
- 注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。
- 注3) 海外での頻度：0.01%未満
- 注4) 海外での頻度：0.1%未満
- 注5) 海外での頻度：1%未満
- 注6) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において95例中6例(6.3%)に射精遅延等の性機能異常が認められた。

5. 高齢者への投与

高齢者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、高齢者において抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること(「重大な副作用」及び「慎重投与」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：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可判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。[海外の疫学調査において、妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常(心室又は心房中隔欠損等)のリスクが増加した。このうち1つの調査では一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。また、妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある¹⁾。]

- (2) **授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]

7. 小児等への投与

- (1) 小児等に対する安全性は確立していない。また、長期投与による成長への影響については検討されていない。
- (2) 海外で実施した7~18歳の大うつ病性障害患者(DSM-IVにおける分類)を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある(「警告」の項参照)。
- また、7~18歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。

本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定(泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等)なお、自殺念慮、自殺企図は主に12~18歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意(攻撃性、敵対的行為、怒り等)は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。

本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定(涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等)、腹痛

8. 過量投与

症状・徴候：外国において、本剤単独 2000mg までの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後にみられる主な症状は、「副作用」の項にあげる症状の他、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。飲酒の有無にかかわらず他の精神作用薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。

処置：特異的な解毒剤は知られていないので、胃洗浄等を行うとともに、活性炭投与等適切な療法を行うこと。

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

- (1) 海外において、1 日量 10mg ずつ 1 週間間隔で減量し 20mg で 1 週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は 30%、プラセボ群は 20% であった。さらに 10mg まで減量する漸減法を実施した 7~18 歳の患者が対象の試験では本剤 32%、プラセボ群 24% であった。（「重要な基本的注意 (8)」参照）
- (2) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。
- (3) 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較して本剤投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった（本剤投与群 3455 例中 11 例 (0.32%)、プラセボ群 1978 例中 1 例 (0.05%)）。なお、本剤投与群での報告の多くは 18~30 歳の患者であった。（「重要な基本的注意 (4)」参照）

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人（20~27 歳）に本剤 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の投与量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値は 10mg 群と比較して 20 及び 40mg 群でそれぞれ 1.98 及び 4.69 倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、40mg 群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積（AUC）は 20mg 群の 2.48 倍であり、C_{max} と同様に投与量の増加を上回った増加がみられ、薬物動態の非線形性が確認された²⁾。

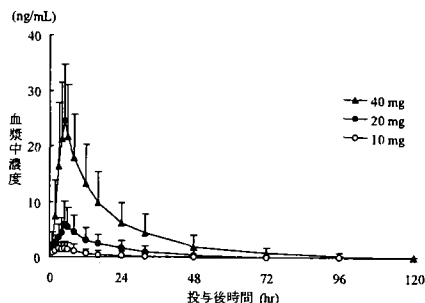


図 健康成人に本剤 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度

(平均値+標準偏差、n=19)

表 1 健康成人に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
10	1.93±1.38	4.61±1.04	—	—
20	6.48±4.10	5.05±1.22	119.6±100.1	14.35±10.99
40	26.89±11.00	4.58±0.96	447.2±254.8	14.98±11.51

—：算出できず 平均値±標準偏差 (n=19)

T_{max}：最高濃度到達時間、T_{1/2}：消失半減期

健康成人（21~27 歳）に本剤 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血漿中濃度は、初回投与 5 時間後に C_{max}12.5ng/mL に達し、T_{1/2}は約 10 時間であった。C_{min}は反復投与 7 日目に定常状態（約 23ng/mL）に達した。反復投与時の血漿中濃度は、最終投与 5 時間後に C_{max}59.5ng/mL に達し、T_{1/2}は約 15 時間であった³⁾。

健康高齢者（65~80 歳）に本剤 20mg を単回経口投与した時の血漿中濃度は投与約 6 時間後に C_{max}7.3ng/mL に達し、T_{1/2}は約 18 時間であった⁴⁾。

食事の影響（海外データ）：健康成人に本剤 20mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータに差は認められず、食事の影響はないと考えられる。

2. 代謝・排泄（海外データ）

健康成人に ¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩 30mg を単回経口投与した時の放射能は、投与後 168 時間以内に投与量の約 64% が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 35% が排泄された⁵⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本剤の CYP2D6 に対する阻害様式は拮抗阻害であり、sparteine の脱水素反応を指標とした K_i 値は 0.15μM であった⁶⁾。

本剤は主に肝臓の CYP2D6 により代謝されることから、薬物動態の非線形性は CYP2D6 による代謝の飽和と考えられる。

本剤が CYP2D6 を阻害し、表現型が Extensive Metabolizer から Poor Metabolizer 様へ変換することから、CYP2D6 で代謝される薬剤との相互作用が考えられる^{7)~9)}。（「相互作用」の項参照）

なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する¹⁰⁾。

3. 腎機能障害時の血漿中濃度（海外データ）

腎機能障害者に本剤 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、高度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満）において、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた。

4. 肝機能障害時の血漿中濃度（海外データ）

肝機能障害者に肝機能低下の程度に応じ本剤 20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、T_{1/2}の延長及び AUC の増大が認められた¹¹⁾。

5. 血漿タンパク結合率及び血球分配率

ヒト血漿にパロキセチンの 100 又は 400ng/mL を添加した時の血漿タンパク結合率は、それぞれ約 95 及び 93% であった。また、パロキセチンはワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった (*in vitro*)。ヒト血液に ¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩を添加した時の血球分配率は 51% 以上であり、血球移行が認められた (*in vitro*)。

6. 乳汁移行（海外データ）

授乳婦の患者に本剤 10~40mg を 1 日 1 回 8 日間以上反復経口投与した時、投与量の約 1% が乳汁中へ移行した¹²⁾。

（参考）

胎盤・胎児移行（動物試験）

妊娠ラットに ¹⁴C 標識パロキセチン塩酸塩を経口投与した時、放射能の胎盤・胎児への移行が認められた。

【臨床成績】

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1. うつ病・うつ状態

二重盲検比較試験^{13)~15)}及び一般臨床試験^{16)~19)}において、うつ病・うつ状態に対して、1回10~40mg、1日1回投与の有効率は50.4% (229/454)であった。
 なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験¹⁸⁾での有効率は55.1% (27/49)であり、認められた副作用の種類、副作用発現率及びその程度は、非高齢者と同様であった。

2. パニック障害

二重盲検比較試験^{20), 21)}及び一般臨床試験²²⁾において、パニック障害に対して、1回10~30mg、1日1回投与の有効率は60.2% (106/176)であった。
 なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験²¹⁾において本剤の有用性が確認された。

3. 強迫性障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験²³⁾において、強迫性障害に対して、1回20~50mg、1日1回投与の有効率は50.0% (47/94)であり、本剤の有用性が確認された。

4. 社会不安障害

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、社会不安障害に対して本剤を1日1回20mg又は40mgを投与した際、プラセボに対するLSAS合計点減少度の差はそれぞれ-7.2又は-6.2であり、プラセボに対して有意に減少した。

表2 投与12週時のLSAS合計点減少度

		プラセボ群	20mg群	40mg群
症例数		130	132	133
LSAS合計点	投与開始時(±SD)	80.2±15.25	80.8±14.24	81.6±14.53
	投与12週時(±SD)	60.1±22.00	53.2±23.08	54.8±21.34
投与開始時からの減少度	調整済み平均値 ^{注1)}	-20.4	-27.6	-26.5
減少度の差(対プラセボ群)	平均値(95%CI)	—	-7.2(-12.7, -1.7)	-6.2(-11.6, -0.7)
	p値 ^{注2)}	—	0.007	0.025

注1)：投与前値を共変量とした共分散分析

注2)：Dunnettの多重比較検定、調整済み、有意水準：両側5%

また、本剤を1日1回20~40mg、52週間投与した際のLSAS合計点は経時的に減少し、52週時の減少度の平均値は-46.8±28.43であった。

表3 長期投与時における投与開始時からのLSAS合計点減少度

LSAS合計点(±SD)	投与開始時	95.6±16.47
投与開始時からの減少度(±SD)	投与4週時	-11.4±11.42
	投与8週時	-21.9±16.07
	投与12週時	-28.8±19.19
	投与24週時	-36.2±21.94
	投与36週時	-40.3±24.32
	投与52週時	-46.8±28.43

(n=56)

【薬効薬理】

パロキセチン塩酸塩は選択的なセロトニン(5-HT)取り込み阻害作用を示し、神経間隙内の5-HT濃度を上昇させ、反復経口投与によって5-HT_{2C}受容体のdown-regulationを誘発することにより、抗うつ作用及び抗不安作用を示すと考えられる。

1. 抗うつ作用

- (1)マウス強制水泳試験において反復投与により用量依存的な無動時間の短縮作用を示した。
- (2)マウス尾懸垂試験において用量依存的な無動時間の短縮作用を示した²⁴⁾。
- (3)縫線核破壊ラットのムリサイド行動に対して用量依存的な抑制作用を示した²⁵⁾。

2. 抗不安作用

- (1)ラット social interaction 試験において反復投与により social interaction 時間の増加作用を示した²⁶⁾。
- (2)ラット Vogel 型コンフリクト試験において反復投与により抗コンフリクト作用を示した。
- (3)ラット高架式十字迷路試験において反復投与により open arm における滞在時間及び進入回数を増加させた²⁷⁾。

3. 抗強迫性障害作用

マウスガラス玉覆い隠し行動試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した。

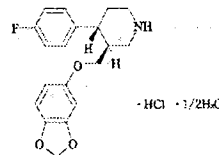
4. 作用機序

- (1)パロキセチン塩酸塩は *in vitro* においてラット視床下部シナプトソーム分画への5-HT取り込み阻害作用を示した²⁸⁾。 *Ex vivo* 試験においても経口投与により5-HT取り込み阻害作用を示し、反復投与しても5-HT取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その5-HT取り込み阻害作用は最終投与24時間後に消失した²⁸⁾。
- (2)パロキセチン塩酸塩はラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外5-HT含量を増加させた²⁹⁾。また、ラットにおける5-HTP誘発 head twitch 行動の増強作用及びPCA誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから³⁰⁾、行動薬理的にも5-HT取り込み阻害作用が示された。
- (3)パロキセチン塩酸塩はmCPP誘発自発運動活性減少に対して単回投与では作用を示さなかったが、反復投与で拮抗作用を示したことから、反復投与により5-HT_{2C}受容体のdown-regulationを誘発することが示された³¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)

化学名：(-)-(3S,4R)-4-(4-fluorophenyl)-3-[(3,4-methylenedioxy)phenoxymethyl] piperidine monohydrochloride hemihydrate



分子式：C₁₉H₂₀FN₃ · HCl · 1/2H₂O

分子量：374.83

性状：白色の結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、無水酢酸、2-プロパノール又はテトラヒドロフランに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

- 錠10mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)、700錠(14錠×50)、500錠(瓶)
- 錠20mg：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)、700錠(14錠×50)、500錠(瓶)

【主要文献】

- 1) Chambers C.D., et al: N Engl J Med, 354, 579-587 (2006)
- 2) 入江廣ほか：薬理と治療,28(Suppl 1), 47-68 (2000)
- 3) 村崎光邦ほか：薬理と治療,28(Suppl 1), 37-46 (2000)
- 4) 永田良一ほか：薬理と治療,28(Suppl 1), 89-110 (2000)

- 5) Kaye C.M., et al. : Acta Psychiatr Scand Suppl, **350**, 60-75 (1989)
- 6) Crewe H.K., et al. : Br J Clin Pharmacol, **34**, 262-265 (1992)
- 7) Özdemir V., et al. : Clin Pharmacol Ther, **62**, 334-347 (1997)
- 8) Albers L.J., et al. : Psychiatry Res, **59**, 189-196 (1996)
- 9) Hemeryck A., et al. : Clin Pharmacol Ther, **67**, 283-291 (2000)
- 10) Sindrup S.H., et al. : Clin Pharmacol Ther, **51**, 278-287 (1992)
- 11) Dalhoff K., et al. : Eur J Clin Pharmacol, **41**, 351-354 (1991)
- 12) Öhman R., et al. : J Clin Psychiatry, **60**, 519-523 (1999)
- 13) 三浦貞則ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 137-160 (2000)
- 14) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 161-185 (2000)
- 15) 三浦貞則ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 187-210 (2000)
- 16) 三浦貞則ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 119-135 (2000)
- 17) 斎藤正己ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 211-223 (2000)
- 18) 片岡憲章ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 225-236 (2000)
- 19) 小林一広ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 237-252 (2000)
- 20) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 271-294 (2000)
- 21) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 295-314 (2000)
- 22) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**(Suppl 1), 253-269 (2000)
- 23) 上島国利ほか：薬理と治療, **32**, 577-591 (2004)
- 24) Perrault G.H., et al. : Pharmacol Biochem Behav, **42**, 45-47 (1992)
- 25) 島田瞭ほか：実中研・前臨床研究報, **20**, 163-167 (1996)
- 26) Lightowler S., et al. : Pharmacol Biochem Behav, **49**, 281-285 (1994)
- 27) Cadogan A.K., et al. : Br J Pharmacol, **107**(Proc Suppl Oct), 108P (1992)
- 28) Thomas D.R., et al. : Psychopharmacology, **93**, 193-200 (1987)
- 29) Gartside S.E., et al. : Br J Pharmacol, **115**, 1064-1070 (1995)
- 30) Lassen J.B. : Psychopharmacology, **57**, 151-153 (1978)
- 31) Kennett G.A., et al. : Neuropharmacology, **33**, 1581-1588 (1994)

【資料請求先】

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

ロゴ

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

®登録商標

(報道発表用)

1	販 売 名	ジャヌビア [®] 錠 25mg ¹⁾ 、同 50mg ¹⁾ 、同 100mg ¹⁾ グラクティブ [®] 錠 25mg ²⁾ 、同 50mg ²⁾ 、同 100mg ²⁾
2	一 般 名	シタグリプチンリン酸塩水和物
3	申 請 者 名	萬有製薬株式会社 ¹⁾ 、小野薬品工業株式会社 ²⁾
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中に、シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 25mg、50mg 又は 100mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはシタグリプチンとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
7	備 考	本剤は、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (Dipeptidyl peptidase 4 : DPP-4) を阻害する新規作用機序の薬剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せん
により使用すること

シャスビア[®] 錠25mg
シャスビア[®] 錠50mg
シャスビア[®] 錠100mg

	25mg	50mg	100mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2006年8月		

貯法：室温保存
使用期間：3年
使用期限：外箱に表示

JANUVIA[®] Tablets 25mg, 50mg, 100mg
シタグリブチンリン酸塩水和物錠

【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osis、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を投与すべきでない。〕
- (3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。〔薬物動態〕の項参照〕
- (4) 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。〕

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔慎重投与〕及び「薬物動態」の項参照

腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常 投与量	最大 投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

【組成・性状】

販売名	シャスビア [®] 錠25mg	シャスビア [®] 錠50mg	シャスビア [®] 錠100mg	
剤形・色調	円形、フィルムコーティング錠 うすい赤色 ごくうすい赤黄色 うすい赤黄色			
有効成分の名称	シタグリブチンリン酸塩水和物			
含量： シタグリブチンとして	25mg	50mg	100mg	
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄			
外形	表面	 直径：6.1mm	 直径：7.9mm	 直径：9.8mm
	裏面	 221	 112	 277
	側面	 厚さ：2.7mm	 厚さ：3.3mm	 厚さ：4.2mm
重量	約 104mg	約 208mg	約 416mg	
識別コード	MSD 221	MSD 112	MSD 277	

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリブチンとして 50mg を 1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1日1回まで増量することができる。

【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) 中等度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」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 他の糖尿病薬を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〔相互作用〕、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (4) 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。
- (5) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し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」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (6) 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。〔「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿管分泌の関与が推察される。〔「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
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明



糖尿病薬： スルホニルウレア 剤等	スルホニルウレア 剤等との併用時には、 特に低血糖症の発 現に注意すること。 〔「重要な基本的注 意」、「重大な副作 用」及び「臨床成 績」の項参照〕	スルホニルウレア 剤等との併用時に は、本剤の血糖コ ントロール改善によ り、低血糖症のリ スクが増加するお それがある。
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	左記薬剤と本剤を 併用する場合には、 血糖降下作用の増強 によりさらに血糖 が低下する可能性 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。	左記薬剤との併用 により血糖降下作 用が増強されるお それがある。
血糖降下作用を減 弱する薬剤： エビネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を 併用する場合には、 血糖降下作用の減 弱により血糖が上 昇する可能性がある 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。	左記薬剤との併用 により血糖降下作 用が减弱されるお それがある。

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験において、1,190例中96例（8.1%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症17例（1.4%）、便秘12例（1.0%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,188例中49例（4.1%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加18例、1,188例（1.5%）、AST（GOT）増加12例、1,188例（1.0%）、γ-GTP増加10例、1,188例（0.8%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応（頻度不明）^{注1)}：アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）^{注1)}：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 3) 低血糖症：他の糖尿病薬との併用で低血糖症（2.1%）があらわれることがある。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）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。〔「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

注) 海外において認められている。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	0.1～2%未満	頻度不明 ^{注1)}
神経系障害		浮動性めまい、感覚鈍麻	
眼障害		糖尿病性網膜症の悪化	
心臓障害		上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害			上気道感染、鼻咽頭炎
胃腸障害		腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃炎、逆流性食道炎、胃不快感、口内炎	膵炎

皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

注) 海外において認められている。

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。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調整を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、1,000mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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

小児等に対する本剤の安全性及び有効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

雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝臓腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に、シタグリブチン25～100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリブチンは速やかに吸収され、投与後2～5時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、半減期（t_{1/2}）は9.6～11.6時間であった（図1及び表1）。シタグリブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は用量にほぼ比例して増加した。

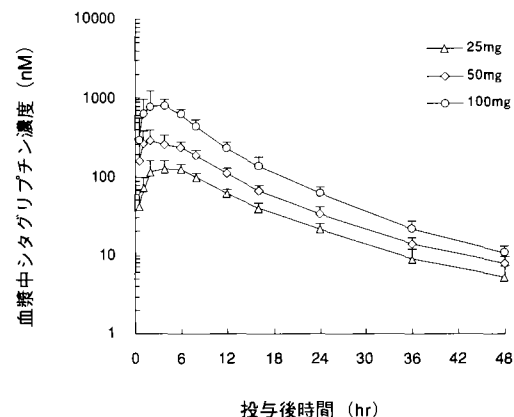


図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移（平均＋標準偏差、n＝6）

表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24h} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
25mg	1.99 ± 0.35	145 ± 33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6 ± 1.8
50mg	3.73 ± 0.63	319 ± 83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4 ± 2.4
100mg	8.43 ± 1.64	944 ± 307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6 ± 0.9

n = 6、平均±標準偏差

Tmax : 中央値 (最小値、最大値)

(2) 反復投与

健康成人に、シタグリブチン 25 ~ 400mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は 2 日目で定常状態に達し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。累積係数は 1.03 ~ 1.19 倍であった。

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして 50mg/日 1 回であり、最大投与量は 100mg/日 1 回である。

(3) 食事の影響

健康成人に、シタグリブチン 50mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べて Cmax は 37% 増加したが、AUC_{0-24h} 及び Tmax に差はなかった (表 2)。

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24h} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
空腹時	4.08 ± 0.52	366 ± 93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2 ± 1.7
食後	3.99 ± 0.64	500 ± 154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3 ± 1.8

n = 12、平均±標準偏差

Tmax : 中央値 (最小値、最大値)

2. 吸収 (外国人データ)

健康成人に、シタグリブチン 100mg を投与した時の経口バイオアベイラビリティは約 87% であった。¹

3. 分布

(1) 血漿タンパク結合

シタグリブチンの *in vitro* 血漿タンパク結合率は 38% であった。

4. 代謝

(1) シタグリブチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人 (外国人) に ¹⁴C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約 16% がシタグリブチンの代謝物として排泄された。² 6 種類の代謝物が検出されたが、微量であり²、シタグリブチンの血漿中ジベプチルペプチターゼ 4 (DPP-4) 阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリブチンの消失において代謝の関与は少ない。*In vitro* 試験では、シタグリブチンの代謝に CYP3A4 が主に関与し、また、CYP2C8 も関与することが示された。また、シタグリブチンは CYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19 及び 2B6 を阻害せず、CYP3A4 を誘導しなかった。

5. 排泄

(1) 健康成人にシタグリブチン 25 ~ 100mg を単回経口投与した場合、シタグリブチンの 79 ~ 88% (推測値) は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは 397 ~ 464mL/min であった。

(2) 健康成人 (外国人) に ¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1 週間以内に投与放射能の約 13% が糞中に、87% が尿中に排泄された。² シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

シタグリブチンは P-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター (hOAT3) の基質である。³ *In vitro* 試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3 を介するシタグリブチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びジメチジンで阻害された。また、シタグリブチンは 500μM までの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3 を介するジメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した (IC₅₀: 160μM)。

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン 50mg 単回投与時の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者の AUC は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後 4 時間から 3 ~ 4 時間の血液透析により、透析液中に投与量の 13.5% が除去された。⁴ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

表3 腎機能障害別のシタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の腎機能障害 (n=6)	中等度の腎機能障害 (n=6)	重度の腎機能障害 (n=6)	血液透析の必要な患者 (n=6)
AUC _{0-24h} (μM·hr)	4.40 ± 0.832 ¹⁾	7.09 ± 0.988	9.96 ± 1.95	16.6 ± 4.82	19.8 ± 6.06
平均の比 [§]		1.61	2.26	3.77	4.50
Cmax (nM)	391 ± 123	527 ± 79.1	560 ± 137	684 ± 183	556 ± 113
平均の比 [§]		1.35	1.43	1.75	1.42
t _{1/2} (hr)	13.1 ± 2.23	16.1 ± 0.487	19.1 ± 2.08	22.5 ± 2.71	28.4 ± 8.18
腎クリアランス (mL/min)	339 ± 87.3	242 ± 34.0	126 ± 28.1	60.2 ± 19.2	該当なし
平均の比 [§]		0.71	0.37	0.18	該当なし

平均±標準偏差

腎機能の程度 [CrCl (mL/min 1.73m²): 正常 (>80)、軽度 (50 ~ 80)、中等度 (30 ~ 50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者

[§] 平均の比 = 正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比

¹⁾ 本剤 1.5 ~ 600mg 単回経口投与した正常腎機能の健康成人は 50mg に用量補正した

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン 100mg を単回投与した場合、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7 ~ 9) では、シタグリブチンの平均 AUC_{0-24h} 及び平均 Cmax は、健康成人に比べてそれぞれ約 21% 及び 13% 増加した。⁵⁾ 重度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 9 超) での臨床経験はない。

8. 高齢者 (外国人データ)

健康な高齢者 (65 ~ 80 歳) 及び若年者 (18 ~ 45 歳) にシタグリブチン 50mg を単回経口投与した場合、高齢者は若年者に比べてシタグリブチンの AUC、Cmax がそれぞれ 31%、23% 高かった。腎クリアランスが高齢者では若年者に比べて 31% 低下していた。

9. 薬物相互作用

(1) ボグリボースとの併用

2 型糖尿病患者にシタグリブチン 100mg 1 日 1 回 (朝食直前) 及びボグリボース 0.2mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 3 日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンの AUC_{0-24h} 及び Cmax はシタグリブチン単独投与と比べて低下した (それぞれ 17% 及び 34%)。

(2) ジゴキシンの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン 100mg とジゴキシンの併用投与した場合、シタグリブチンの AUC_{0-24h} 及び Cmax はわずかに上昇した (それぞれ 11% 及び 18%)。

(3) シクロスポリンとの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン 100mg とシクロスポリン 600mg を併用投与した場合、シタグリブチンの AUC_{0-24h} 及び Cmax はそれぞれ 29% 及び 68% 上昇した。⁶⁾

(4) メトホルミンとの併用 (外国人データ)

2 型糖尿病患者にシタグリブチン 50mg 1 日 2 回とメトホルミン 1,000mg 1 日 2 回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。⁷⁾ このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーター (OCT) を阻害しないと考えられた。

(5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

ロシグリタズン⁸⁾、グリベンクラミド⁹⁾、シンバスタチン¹⁰⁾、ワルファリン及び経口避妊薬 (ノルエチステロン エチニルエストラジオール) との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン 200mg 1 日 1 回は CYP3A4、2C8 及び 2C9 を阻害しないと考えられた。

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

食事 運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (363 例) を対象に、シタグリブチン 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与 (朝食前) した。シタグリブチンは HbA_{1c} 値を初回測定時点の投与 2 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果 [50、100mg (臨床用量) 及びプラセボ] は表 4 の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA _{1c} (%)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.3	-	2	-	6	-
シタグリブチン 50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン 100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

*p<0.001

(2) 実薬対照二重盲検比較試験

食事 運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (319 例) を対象に、シタグリブチン 50mg 1 日 1 回 (朝食前) 又はボグリボース 0.2mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 12 週間経口投与した。シタグリブチンは HbA_{1c} 値を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果は表 5 の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群 1.2%、ボグリボース投与群 1.3% と同様であった。

表5 実薬対照二重盲検比較試験（12週時）の結果

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	ボグリボースとの 差	投与前からの 変化量	ボグリボースとの 差	投与前からの 変化量	ボグリボースとの 差
ボグリボース 0.2mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
シタグリプチン 50mg	-0.7		-51		-20	

*p<0.001

(3) 長期投与試験

食事 運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（177例）を対象に、シタグリプチン50mgあるいは100mg（増量時）1日1回を52週間経口投与（朝食前）した。シタグリプチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週における低血糖症の副作用発現率は、0.6%であった。

2. グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験

食事 運動療法に加えて、経口血糖降下剤（グリメピリド：146例、ピオグリタゾン：134例、メトホルミン：149例）で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリプチン50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。いずれの試験においても、シタグリプチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表6の通りであった。その後、シタグリプチン50mgあるいは100mg（増量時）の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%であった。また、これらの試験において52週までにシタグリプチンで体重の変化はわずかであった。

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験の結果（二重盲検比較試験（12週時））

試験名	HbA _{1c} (%)	食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)			
		投与前からの 変化量	両群の 差	投与前からの 変化量	両群の 差		
		投与前からの 変化量	両群の 差	投与前からの 変化量	両群の 差		
グリメピリド 併用試験	グリメピリド 単独投与群	0.3	-0.8*	15	-43*	11	-18*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.5		-28		-7	
ピオグリタゾン 併用試験	ピオグリタゾン 単独投与群	0.4	-0.8*	6	-49*	4	-17*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.4		-43		-12	
メトホルミン 併用試験	メトホルミン 単独投与群	0.3	-0.7*	18	-47*	6	-18*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.4		-29		-11	

*p<0.001

【薬効薬理】

1. 作用機序

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリプチンは、DPP-4 酵素を阻害し、インクレチンの DPP-4 による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。¹¹⁻¹³

2. 薬理作用

(1) ヒト DPP-4 阻害作用

ヒト DPP-4（組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来）の活性を選択的に阻害する（*in vitro*）。¹⁴

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 2型糖尿病患者において、本剤は DPP-4 活性を阻害し、血漿中の活性型 GLP-1 及び GIP 濃度の約 2 倍の上昇、インスリン及び C-ペプチドの血漿中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{13, 15}
- 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中 DPP-4 の阻害及び血漿中 GLP-1 濃度の上昇が認められる。¹²
- 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス（DIOマウス）において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。¹²
- インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルの db/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。¹⁴

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物 (Sitagliptin Phosphate Hydrate)

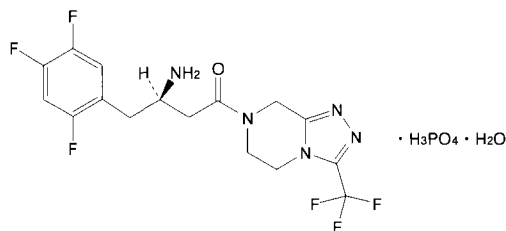
化学名：(3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式：C₁₆H₁₅F₃N₅O・H₃PO₄・H₂O

分子量：523.32

性状：本品は白色の粉末で、吸湿性はない。本品は水又は N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸 2-プロピルにほとんど溶けない。

構造式：



【包装】

- ジャヌビア[®]錠 25mg：PTP 100錠(10錠×10)
140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)
- ジャヌビア[®]錠 50mg：PTP 100錠(10錠×10)
140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)
- 瓶 500錠
- ジャヌビア[®]錠100mg：PTP 100錠(10錠×10)
140錠(14錠×10)
500錠(10錠×50)
- 瓶 500錠

【主要文献】

- 1) Bergman, A. J. et al. : Biopharma Drug Disp, 28 : 315, 2007
- 2) Vincent, S. H. et al. : Drug Metab Disposition, 35 : 533, 2007
- 3) Chu, X. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 321 : 673, 2007
- 4) Bergman, A. J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 5) Migoya, E. M. et al. : Can J Clin Pharmacol, 16 : e165, 2009
- 6) Krishna, R. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 165, 2007
- 7) Herman, G. A. et al. : Curr Med Res Opin, 22 : 1939, 2006
- 8) Mistry, G. C. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 159, 2007
- 9) Mistry, G. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, 66 : 36, 2008
- 10) Bergman, A. J. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 483, 2009
- 11) Drucker, D. J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 12) Kim D. et al. : J Med Chem 48 : 141, 2005
- 13) Herman, G. A. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 91 : 4612, 2006
- 14) 万有製薬：シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験（社内資料）
- 15) Nonaka, K. et al. : Diab Res Clin Pract, 79 : 291, 2008

【文献請求先・製品お問い合わせ先】

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。

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）



製造販売元 萬有製薬株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

® : Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
7547

選択的DPP-4阻害剤
－糖尿病用剤－

日本標準商品分類番号873969

処方せん医薬品⁽¹⁾ グラクティブ[®]錠 25mg
 処方せん医薬品⁽²⁾ グラクティブ[®]錠 50mg
 処方せん医薬品⁽³⁾ グラクティブ[®]錠 100mg

	グラクティブ錠		
	25mg	50mg	100mg
承認番号			
薬師収載			
販売開始			
国際誕生	2006年 8月		

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示(3年)

《GLACTIV[®]》
 シタグリプチンリン酸塩水和物錠

【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) 重症ケトアシトシス、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を投与すべきでない。〕
- (3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (4) 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。〕

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回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〉

本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

腎機能障害	クレアチニンクリアランス(mL/分) 血清クレアチニン値(mg/dL)*	通常投与量	最大投与量
中等度	30 ≤ Cr < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1日1回	50 mg 1日1回

※：クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

【組成・性状】

販売名	グラクティブ錠 25mg	グラクティブ錠 50mg	グラクティブ錠 100mg	
成分	シタグリプチンリン酸塩水和物			
含量 (1錠中)	シタグリプチンとして 25mg	シタグリプチンとして 50mg	シタグリプチンとして 100mg	
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄			
剤形	フィルムコーティング錠			
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径(mm)	6.1	7.9	9.8	
厚さ(mm)	2.7	3.3	4.2	
質量(mg)	約104	約208	約416	
色調	うすい赤色	ごくうすい赤黄色	うすい赤黄色	
識別コード	ONO 660	ONO 661	ONO 662	

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用

【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〕及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 他の糖尿病薬を投与中の患者〔併用により低血糖症を起すことがある。〔「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (4) 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。
- (5) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し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〕、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (6) 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。〔「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

注) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「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
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明
糖尿病薬 スルホニルウレア剤等	スルホニルウレア剤等との併用時には、特に低血糖症の発現に注意すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	スルホニルウレア剤等との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
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	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 エビネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、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。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱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において、1,190例中96例(8.1%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症17例(1.4%)、便秘12例(1.0%)等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,188例中49例(4.1%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加18例/1,188例(1.5%)、AST(GOT)増加12例/1,188例(1.0%)、γ-GTP増加10例/1,188例(0.8%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応(頻度不明)^{※)}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。〔「禁忌」の項参照〕

2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明)^{※)}があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕

3) 低血糖症

他の糖尿病薬との併用で低血糖症(2.1%)があらわれることがある。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症(1.0%)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。〔「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1~2%未満	頻度不明 ^{※)}
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
心臓障害	上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		上気道感染、鼻咽頭炎
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃炎、逆流性食道炎、胃不快感、口内炎	肺炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、CK(CPK)増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

注)：海外において認められている。

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。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調整を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」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を考慮すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において、1,000mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する)経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。)
- 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

小児等に対する本剤の安全性及び有効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。)

9. その他の注意

雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したががん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝臓腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。
雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したががん原性試験では、本剤500mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する)までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に、シタグリブチン25~100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリブチンは速やかに吸収され、投与後2~5時間に最高血漿中濃度 (Cmax) に達し、半減期 (T_{1/2}) は9.6~11.6時間であった (図1及び表1)。シタグリブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は用量にほぼ比例して増加した。

図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移

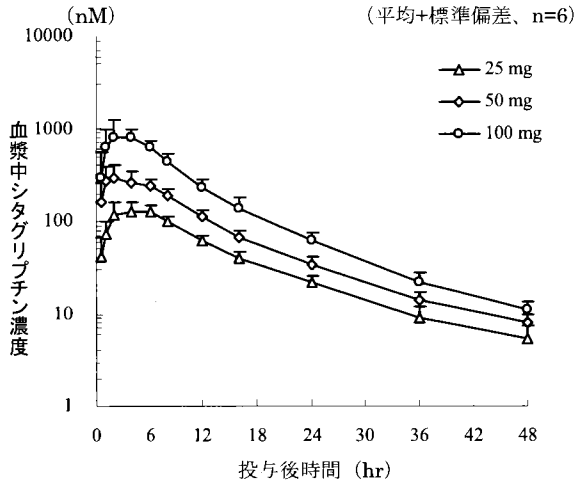


表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
25mg	1.99 ± 0.35	145 ± 33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6 ± 1.8
50mg	3.73 ± 0.63	319 ± 83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4 ± 2.4
100mg	8.43 ± 1.64	944 ± 307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6 ± 0.9

n = 6、平均±標準偏差、Tmax: 中央値 (最小値、最大値)

(2) 反復投与

健康成人に、シタグリブチン25~400mgを1日1回10日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は2日目で定常状態に達し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。累積係数は1.03~1.19倍であった。

(注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして50mg 1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回である。

(3) 食事の影響

健康成人に、シタグリブチン50mgを食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べてCmaxは37%増加したが、AUC_{0-∞}及びTmaxに差はなかった (表2)。

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
空腹時	4.08 ± 0.52	366 ± 93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2 ± 1.7
食後	3.99 ± 0.64	500 ± 154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3 ± 1.8

n = 12、平均±標準偏差、Tmax: 中央値 (最小値、最大値)

2. 吸収 (外国人データ)

健康成人に、シタグリブチン100mgを投与した時の経口バイオアベイラビリティは約87%であった。①

3. 分布

(1) 血漿タンパク結合

シタグリブチンのin vitro 血漿タンパク結合率は38%であった。

4. 代謝

(1) シタグリブチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人 (外国人) に¹⁴C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された。② 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり③、シタグリブチンの血漿中ジペプチジルペプチターゼ4 (DPP-4) 阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリブチンの消失において代謝の関与は少ない。In vitro試験では、シタグリブチンの代謝にCYP3A4が主に関与し、また、CYP2C8も関与することが示された。また、シタグリブチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6を阻害せず、CYP3A4を誘導しなかった。

5. 排泄

(1) 健康成人にシタグリブチン25~100mgを単回経口投与した場合、シタグリブチンの79~88% (推測値) は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397~464mL/分であった。

(2) 健康成人 (外国人) に¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約13%が糞中に、87%が尿中に排泄された。② シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

シタグリブチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター (hOAT3) の基質である。③ In vitro試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリブチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された。また、シタグリブチンは500μMまでの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した (IC₅₀: 160μM)。

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン50mg単回投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者のAUCは、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後4時間から3~4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された。④ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

表3 腎機能障害別のシタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の腎機能障害 (n=6)	中等度の腎機能障害 (n=6)	重度の腎機能障害 (n=6)	血液透析が必要な患者 (n=6)
AUC _{0-∞} (μM·hr)	4.40 ± 0.832†	7.09 ± 0.988	9.96 ± 1.95	16.6 ± 4.82	19.8 ± 6.06
平均の比§		1.61	2.26	3.77	4.50
Cmax (nM)	391 ± 123	527 ± 79.1	560 ± 137	684 ± 183	556 ± 113
平均の比§		1.35	1.43	1.75	1.42
T _{1/2} (hr)	13.1 ± 2.23	16.1 ± 0.487	19.1 ± 2.08	22.5 ± 2.71	28.4 ± 8.18
腎クリアランス (mL/分)	339 ± 87.3	242 ± 34.0	126 ± 28.1	60.2 ± 19.2	該当なし
平均の比§		0.71	0.37	0.18	該当なし

平均±標準偏差

腎機能の程度 [クレアチニンクリアランス (mL/分/1.73 m²)]:

正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者

§: 平均の比=正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比

†: 本剤1.5~600mg単回経口投与した正常腎機能の健康成人は50mgに用量補正した

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン100mgを単回投与した場合、中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア7~9) では、シタグリブチンの平均AUC_{0-∞}及び平均Cmaxは、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。⑤ 重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア9超) での臨床経験はない。

8. 高齢者（外国人データ）

健康な高齢者（65～80歳）及び若年者（18～45歳）にシタグリブチン50mgを単回経口投与した場合、高齢者は若年者に比べてシタグリブチンのAUC、Cmaxがそれぞれ31%、23%高かった。腎クリアランスが高齢者では若年者に比べて31%低下していた。

9. 薬物相互作用

(1) ボグリボースとの併用

2型糖尿病患者にシタグリブチン100mg1日1回（朝食直前）及びボグリボース0.2mg1日3回（毎食直前）を3日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-24hr}及びCmaxはシタグリブチン単独投与と比べて低下した（それぞれ17%及び34%）。

(2) ジゴキシンの併用（外国人データ）

健康成人にシタグリブチン100mgとジゴキシンの併用投与した場合、ジゴキシンのAUC_{0-24hr}及びCmaxはわずかに上昇した（それぞれ11%及び18%）。

(3) シクロスポリンとの併用（外国人データ）

健康成人にシタグリブチン100mgとシクロスポリン600mgを併用投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-∞}及びCmaxはそれぞれ29%及び68%上昇した。⁶⁾

(4) メトホルミンとの併用（外国人データ）

2型糖尿病患者にシタグリブチン50mg1日2回とメトホルミン1,000mg1日2回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。⁷⁾ このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーター（OCT）を阻害しないと考えられた。

(5) その他の薬剤との併用（外国人データ）

ロシグリタゾン⁸⁾、グリベンクラミド⁹⁾、シンバスタチン¹⁰⁾、ワルファリン及び経口避妊薬（ノルエチステロン/エチニルエストラジオール）との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン200mg1日1回はCYP3A4、2C8及び2C9を阻害しないと考えられた。

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（363例）を対象に、シタグリブチン25、50、100、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与（朝食前）した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与2週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果〔50、100mg（臨床用量）及びプラセボ〕は表4の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表4 プラセボ対照二重盲検比較試験（12週時）の結果

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.3	—	2	—	6	—
シタグリブチン 50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン 100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

*p<0.001

(2) 実薬対照二重盲検比較試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（319例）を対象に、シタグリブチン50mg1日1回（朝食前）又はボグリボース0.2mg1日3回（毎食直前）を12週間経口投与した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表5の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群1.2%、ボグリボース投与群1.3%と同様であった。

表5 実薬対照二重盲検比較試験（12週時）の結果

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
ボグリボース 0.2 mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
シタグリブチン 50mg	-0.7		-51		-20	

*p<0.001

(3) 長期投与試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（177例）を対象に、シタグリブチン50mgあるいは100mg（増量時）1日1回を52週間経口投与（朝食前）した。シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週における低血糖症の副作用発現率は、0.6%であった。

2. グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤（グリメピリド：146例、ピオグリタゾン：134例、メトホルミン：149例）で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリブチン50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。いずれの試験においても、シタグリブチンはHbA_{1c}値を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表6の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg（増量時）の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%であった。また、これらの試験において52週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験の結果〔二重盲検比較試験（12週時）〕

試験名	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差
グリメピリド併用試験	グリメピリド単独投与群	0.3	15	11		
	シタグリブチン併用投与群	-0.5	-0.8*	-28	-43*	-7
ピオグリタゾン併用試験	ピオグリタゾン単独投与群	0.4	6	4		
	シタグリブチン併用投与群	-0.4	-0.8*	-43	-49*	-12
メトホルミン併用試験	メトホルミン単独投与群	0.3	18	6		
	シタグリブチン併用投与群	-0.4	-0.7*	-29	-47*	-11

*p<0.001

【薬効薬理】

1. 作用機序

インクレチンであるglucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリプチンは、DPP-4酵素を阻害し、インクレチンのDPP-4による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。^{11~13)}

2. 薬理作用

(1) ヒトDPP-4阻害作用

ヒトDPP-4 (組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来) の活性を選択的に阻害する (*in vitro*)。 ¹⁴⁾

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 1) 2型糖尿病患者において、本剤はDPP-4活性を阻害し、血漿中の活性型GLP-1及びGIP濃度の約2倍の上昇、インスリン及びC-ペプチドの血清中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{13,15)}
- 2) 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中DPP-4の阻害及び血漿中GLP-1濃度の上昇が認められる。¹²⁾
- 3) 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (DIOマウス) において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。¹²⁾
- 4) インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルのdb/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。¹⁴⁾

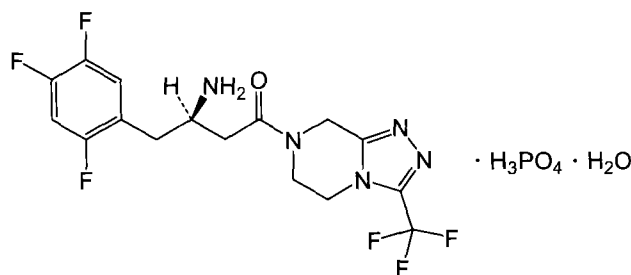
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物

(Sitagliptin Phosphate Hydrate)

化学名：(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

構造式：



分子式：C₁₆H₁₅F₆N₅O · H₃PO₄ · H₂O

分子量：523.32

性状：本品は白色の粉末で、吸湿性はない。

本品は水又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸2-プロピルにほとんど溶けない。

【包装】

グラクティブ錠 25mg：100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP)

グラクティブ錠 50mg：100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP、バラ)

グラクティブ錠100mg：100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP、バラ)

【主要文献】

- 1) Bergman A.J. et al. : Biopharma.Drug Disp., **28** : 315, 2007
- 2) Vincent S.H. et al. : Drug Metab.Disposition, **35** : 533, 2007
- 3) Chu X. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., **321** : 673, 2007
- 4) Bergman A.J. et al. : Diabetes Care, **30** : 1862, 2007
- 5) Migoya E.M. et al. : Can.J.Clin.Pharmacol., **16** : e165, 2009
- 6) Krishna R. et al. : J.Clin.Pharmacol., **47** : 165, 2007
- 7) Herman G.A. et al. : Curr.Med.Res.Opin., **22** : 1939, 2006
- 8) Mistry G.C. et al. : J.Clin.Pharmacol., **47** : 159, 2007
- 9) Mistry G.C. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., **66** : 36, 2008
- 10) Bergman A.J. et al. : J.Clin.Pharmacol., **49** : 483, 2009
- 11) Drucker D.J. : Diabetes Care, **26** : 2929, 2003
- 12) Kim D. et al. : J.Med.Chem., **48** : 141, 2005
- 13) Herman G.A. et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab., **91** : 4612, 2006
- 14) 小野薬品工業：シタグリプチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験 (社内資料)
- 15) Nonaka K. et al. : Diab.Res.Clin.Pract., **79** : 291, 2008

【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下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒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

(新聞発表用)

1	販 売 名	シムビコートタービュヘイラー30 吸入 シムビコートタービュヘイラー60 吸入
2	一 般 名	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	シムビコートタービュヘイラー30 吸入 シムビコートタービュヘイラー60 吸入 1 回吸入量中、ブデソニドとして 160 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg ）を 1 日 2 回吸入投与する。 なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 μg 、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg ）までとする。
6	効 能 ・ 効 果	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
7	備 考	本剤は、吸入ステロイド剤であるブデソニドと長時間作動型 β_2 刺激剤であるホルモテロールフマル酸塩水和物の 2 つの有効成分を配合した定量式吸入用散剤である。 添付文書（案）を別紙として添付。

処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

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
注意：「取扱上の注意」の項参照

ドライパウダー吸入式喘息治療配合剤
シムビコート[®]タービュヘイラー[®] 30 吸入
シムビコート[®]タービュヘイラー[®] 60 吸入

	30 吸入	60 吸入
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2000年8月	2000年8月

ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤
Symbicort[®] Turbuhaler[®]

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者
[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
- 本剤の成分に対して過敏症（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
結核性疾患の患者[ステロイドの作用により症状を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>

- 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。
- β 刺激剤の薬理学的作用による症状（動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

【組成・性状】

1. 組成

販売名	シムビコート タービュヘイラー 30 吸入	シムビコート タービュヘイラー 60 吸入
1 回吸入量 (容器から放出される量) ^{注1)}	ブデソニド 160 μg ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μg	
添加物	乳糖水和物 ^{注2)}	

注 1) 本剤とバルミコートタービュヘイラー（本剤の成分の1つであるブデソニド製剤）の用量対応表を【参考】に記載した。
注 2) 夾雑物として乳蛋白を含む。

2. 性状

販売名	シムビコート タービュヘイラー 30 吸入	シムビコート タービュヘイラー 60 吸入
剤 形	ドライパウダー式吸入剤	
色・形状	本体白色、回転グリップ赤色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	

【効能・効果】

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β₂ 刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。
- 本剤は気管支喘息の長期管理を目的としているため、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β₂ 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には、1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入；ブデソニドとして 1280 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 μg）までとする。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 感染症（急性呼吸器感染症を除く）の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
 - 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺ホルモンの分泌を亢進するおそれがある。]
 - 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
 - 心疾患のある患者 [β₁ 作用により症状を増悪させるおそれがある。]
 - 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。]
 - 低カリウム血症の患者 [Na⁺/K⁺ ATPase を活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
 - 重度な肝機能障害のある患者 [本剤の成分であるブデソニド及びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- 国内臨床試験における本剤の 1 日最高量（1 回 4 吸入 1 日 2 回（1280/36 μg/日））の使用経験は少ないため、最高量を投与する場合は慎重に行うこと。
- 本剤は気管支喘息の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。
- 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。
- 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β₂ 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは短時間作動型吸入 β₂ 刺激剤・全身性ステロイド剤等を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。
- 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起すことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。
- 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用

- 量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (11) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。
- (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、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。
- (13) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。

3. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。

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
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。 【薬物動態】の項参照
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等		
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、安全性評価対象 314 例中 58 例 (18.5%) に副作用が認められた。主な副作用は嘔声 17 例 (5.4%)、筋痙攣 9 例 (2.9%)、動悸 8 例 (2.5%)、咽喉頭疼痛 4 例 (1.3%) であった（申請時）。

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状（1%未満）：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な血清カリウム値の低下（1%未満）：β₂ 刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β₂ 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状	
口腔・呼吸器	嘔声(5.4%)	咽喉頭の刺激感	口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣 ^{注2)}
消化器			悪心
精神神経系			頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害
循環器		動悸	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣	
内分泌			高血糖
その他			皮膚挫傷

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 短時間作動型吸入 β₂ 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

発現頻度は国内臨床試験（申請時）より算出し、国内臨床試験で認められなかった副作用については 1%未満に記載した。

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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- 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。
[ラットを用いた器官形成毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66 μg/kg 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている。]
- 授乳中の婦人に対しては、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。
[ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

- (1) プデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (2) ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状が見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。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取り扱い上の注意」の項参照）
- (3) 吸入後：口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

10. その他の注意

- (1) 他の長時間作用型吸入β₂刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある¹⁾。
米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール群とプラセボ群間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。
- (2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人への単回投与

健康成人男子14例に本剤4吸入（ブデソニド：640 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18 μg）を単回吸入投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に達した。終末相の半減期はブデソニドで約3時間、ホルモテロールで約6時間であった²⁾。

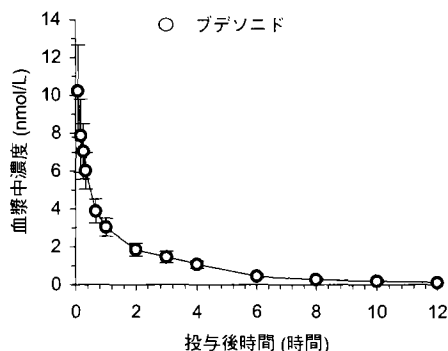


図1 単回吸入投与後の血漿中ブデソニド濃度（14例の平均値±標準偏差）

表1 単回吸入投与後のブデソニドの薬物動態パラメータ（14例の平均値±標準偏差）

ブデソニド (μg)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)
640	10.3±2.37	5.36±1.34	14.0±1.93	3.09±0.49

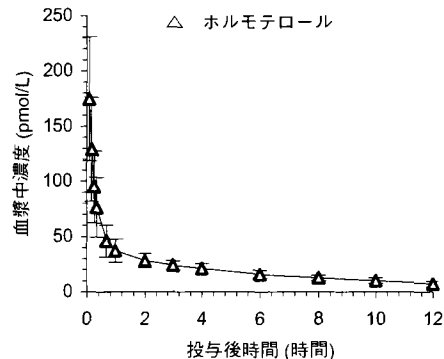


図2 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度（14例の平均値±標準偏差）

表2 単回吸入投与後のホルモテロールの薬物動態パラメータ（14例の平均値±標準偏差）

ホルモテロールフマル酸塩水和物 (μg)	C _{max} (pmol/L)	t _{max} (min)	AUC _{0-∞} (pmol·h/L)	t _{1/2} (h)
18	175±56.4	5.00±0.00	329±81.0	6.14±2.66

(2) 健康成人への反復投与

健康成人男子11または12例に本剤2吸入（ブデソニド：320 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：9 μg）または4吸入（ブデソニド：640 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18 μg）を1日2回7日間反復投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはそれぞれ投与後10分以内、投与後5分に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。消失半減期（t_{1/2}）はブデソニドで約3.5時間、ホルモテロールで約5~7時間であった。ブデソニド及びホルモテロールのC_{max}及びAUCは投与量にほぼ比例して増加した。ブデソニド及びホルモテロールともに反復投与による薬物動態の変化は認められなかった²⁾。

<外国人における成績>

1. 血漿中濃度

健康成人に本剤吸入投与後のブデソニド及びホルモテロール各成分の薬物動態パラメータは、ブデソニド及びホルモテロールの各単剤を投与（タービュヘイラーを使用）したときと同様であった³⁾。

2. 分布

ヒト血漿蛋白質との結合率はブデソニドで約90%⁴⁾、ホルモテロールで約50%⁵⁾であった（*in vitro*試験）。分布容積はブデソニドで約3 L/kg⁶⁾、ホルモテロールで約5 L/kg⁷⁾であった。

3. 代謝・排泄

健康成人に³H標識ブデソニド100 μgを静脈内投与したとき、投与後96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された。ブデソニドの血漿及び尿中の主代謝物は、16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び6β-ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった⁸⁾。

健康成人に³H標識ホルモテロール37 μgを経口投与後直ちに³H標識ホルモテロール16 μgを静脈内持続注入（30分）したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された。血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた⁹⁾。

4. 代謝酵素

ブデソニドの代謝には CYP3A4 が関与する (*in vitro*)¹⁰⁾。ホルモテロールの O-脱メチル化反応には主として CYP2D6 及び CYP2C 分子種が関与する (*in vitro*)¹¹⁾。

5. 相互作用

健康成人にブデソニド 3 mg (カプセル剤) とケトコナゾール 200 mg を併用経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 6.8 倍上昇した¹²⁾。また、ブデソニド 1000 µg (加圧式定量噴霧吸入器) を吸入時にイトラコナゾール 200 mg を経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 4.2 倍上昇した¹³⁾。

【臨床成績】

1. テオフィリン徐放製剤と吸入ステロイド剤を併用中の成人気管支喘息患者 346 例を対象とした二重盲検実薬対照比較試験において、本剤 (ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物) 1 回 1 吸入 1 日 2 回、又は対照薬 (ブデソニドとテオフィリン徐放性製剤の併用) 1 日 2 回を 8 週間投与した結果は、下表のとおりであった¹⁴⁾。

表 3 朝のピークフロー値の投与前からの変化量 (L/min)

投与群	症例数	投与前からの変化量*	群間差** 95%信頼区間
本剤 (ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物)	176	15.2±31.2	8.76 (2.64, 14.88)
対照 (ブデソニド+テオフィリン徐放製剤)	170	6.5±26.2	

*算術平均±標準偏差、** 投与前値で調整した平均値の差

2. 成人気管支喘息患者 138 例を対象とした長期投与試験において、本剤 1 回 1 吸入、2 吸入または 4 吸入 1 日 2 回を 52 週間投与したとき、肺機能に関連した評価項目の投与前からの推移は下図の通りであった (図 3)¹⁵⁾。なお、本試験では、組み入れ時のステロイドの用量に応じて本剤 1 吸入または 2 吸入 1 日 2 回で投与開始し、投与開始 2 週以降は症状に応じて 4 吸入 1 日 2 回まで適宜増減した。

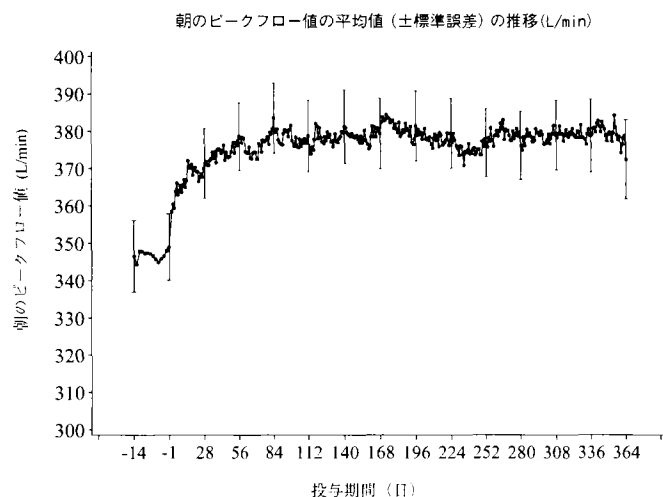


図 3 朝のピークフロー値の平均値の推移

【薬効薬理】

1. ブデソニド

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである¹⁶⁾。吸入ブデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はブデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる¹⁷⁾。各種動物喘息モデルにおいて、抗原投与後の即時型及び遅発型喘息反応¹⁸⁾、並びに、気道過敏反応^{19),20)}を抑制した。*in vitro* において各種炎症性メディ

エーター及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し²¹⁾、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加^{19),20)}、血管透過性亢進²²⁾、炎症性肺浮腫形成²³⁾及び気道粘液纖毛輸送能低下²⁴⁾に対して抑制作用を示した。

2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールは選択的な β_2 受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した²⁵⁾。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した²⁶⁾。

外国人の成人気管支喘息患者を対象とした試験において、ホルモテロールを単回吸入したとき、吸入投与後 3 分以内に肺機能 (FEV₁) が有意に改善し、作用は 12 時間持続した²⁷⁾。

3. シムピコート (ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物)

in vitro のヒト気管支上皮細胞において、ブデソニドとホルモテロールの同時添加によって、TNF- α 刺激 GM-CSF 産生を単独添加よりも強力に抑制した²⁸⁾。ラットアレルギーモデルの気管内にブデソニドとホルモテロールを併用投与時、メタコリン誘発気道収縮及び肺浮腫を相乗的に抑制した (各抑制率 (%) は、ブデソニド、ホルモテロール、併用の順に、気道収縮: 29.1、12.9、73.2、肺浮腫: 25.9、15.7、45.3)²⁹⁾。

これら相乗作用の機序は明らかになっていないが、長時間作動型吸入 β_2 刺激剤のクラスエフェクトと考えられ³⁰⁾、その機序の一つとして β_2 刺激剤が糖質コルチコイド受容体の核移行を促進することが提唱されている³¹⁾。

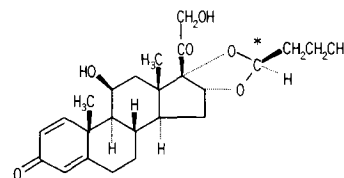
【有効成分に関する理化学的知見】

1. ブデソニド

一般名: ブデソニド (Budesonide) (JAN)

化学名: (+)-[(RS)-16 α ,17 α -butyldenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

構造式:



*:本品は 22 位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

分子式: C₂₅H₃₄O₆

分子量: 430.53

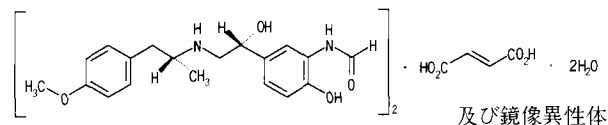
融点: 約 240°C (分解)

性状: ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (95) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般名: ホルモテロールフマル酸塩水和物 (Formoterol Fumarate Hydrate) (JAN) (日局)

化学名: N-(2-Hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl]phenyl)formamide hemifumarate monohydrate



分子式: (C₁₉H₂₄N₂O₄)₂ · C₄H₄O₄ · 2H₂O

分子量: 840.91

融点: 約 138°C (分解)

性状: ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時（患者への説明）

- (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

2. 保管及び手入れ

- (1) 使用後は必ずキャップ（カバー）を閉めて保管すること。
- (2) マウスピースの外側を週に1～2回乾燥した布で清拭すること（水洗いはしないこと）。

【包装】

シムピコートタービュヘイラー30吸入 : 1本、10本
シムピコートタービュヘイラー60吸入 : 1本、10本

【主要文献】

- 1) Nelson, H. S., et al. : Chest, 129, 15-26 (2006)
- 2) 社内資料 (第 I 相単回投与試験, 2004, 第 I 相反復投与試験, 2005)
- 3) 社内資料 (シムビコートと各単剤の血漿中濃度の比較, 1999)
- 4) 社内資料 (血漿蛋白結合, 1995)
- 5) 社内資料 (血漿蛋白結合, 1996)
- 6) 宮本昭正ら, アレルギーの領域, 4(S-1), 18, 1997
- 7) 社内資料 (ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率, 2001)
- 8) 社内資料 (ヒトにおける代謝排泄, 1984)
- 9) Rosenborg, J., et al. : Drug Metab. Dispos., 27, 1104, 1999
- 10) Jönsson, G., et al. : Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
- 11) 社内資料 (ヒトにおける *in vitro* 代謝, 1998)
- 12) Seidegård, J. : Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
- 13) Raaska, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- 14) 社内資料 (日本人気管支喘息患者における第Ⅲ相比較試験, 2007)
- 15) 社内資料 (日本人気管支喘息患者における第Ⅲ相長期投与試験, 2007)
- 16) Brattsand, R., et al. : Clin. Ther., 25 (Suppl C), C28, 2003
- 17) Edsbäcker, S., et al. : Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 88(6), 609, 2002
- 18) Abraham, W. M., et al. : Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
- 19) Woolley, M. J., et al. : J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 20) 社内資料 (呼吸困難症 SD 系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995)
- 21) Linden, M., et al. : Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 22) Svensjö, E., et al. : Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 23) Brattsand, R., et al. : Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 24) O'Riordan, T. G., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 25) Ullman, A., et al. : Allergy, 47, 384, 1992
- 26) Ida, H. : Arzneim-Forsch (Drug Res), 26(7), 1337, 1976
- 27) Selroos, O., et al. : Pulm. Pharmacol. Ther. 15, 175, 2002
- 28) Korn, S.H., et al. : Eur. Respir. J., 17, 1070, 2001
- 29) 社内資料 (アレルギーラットモデルの気道過敏性及び炎症に及ぼす影響, 2006)
- 30) Barnes, P.J. : Eur. Respir. J., 19, 182, 2002
- 31) Roth, M., et al. : The Lancet, 360, 1293, 2002

【参考】

本剤のブデソニド用量は、容器（タービュヘイラー）から放出される薬剂量として表記しており、バルミコートタービュヘイラーのブデソニド用量は容器（タービュヘイラー）内で量り取られる薬剂量として表記している。

両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

シムビコートタービュヘイラーとバルミコートタービュヘイラーの
ブデソニドに関する用量対応表

	ブデソニドの用量	
	シムビコートタービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)	バルミコート 200 µg タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)
1 吸入	160 µg	200 µg
2 吸入	320 µg	400 µg
4 吸入	640 µg	800 µg
8 吸入	1280 µg	1600 µg

(新聞発表用)

1	販売名	フェロン注射用600万
2	一般名	インターフェロン ベータ
3	申請者名	東レ株式会社
4	成分・含量	1バイアル中インターフェロン ベータ 600万国際単位含有
5	用法・用量	<p>膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫</p> <p>局所投与</p> <p>添付溶解液の適量に溶解し，通常，成人は1日100万～600万国際単位を髄腔内（腫瘍内を含む）に投与する。なお年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>点滴静注</p> <p>生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1日100万～600万国際単位を点滴静注する。なお年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>皮膚悪性黒色腫</p> <p>添付溶解液の適量に溶解し，通常，成人は病巣あたり1日1回40万～80万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。</p> <p>1日総投与量は100万～300万国際単位とする。なお腫瘍の大きさ，状態および年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>HBc抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善</p> <p>静脈内投与又は点滴静注</p> <p>生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1回300万国際単位を初日1回，以後6日間1日1～2回，2週日より1日1回静脈内投与又は点滴静注する。</p> <p>C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>静脈内投与又は点滴静注</p> <p>使用にあたっては，HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。</p> <p>生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1回300万～600万国際単位を1日1回連日静脈内投与又は点滴静注する。</p>

5	用法・用量	<p>リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p><u>静脈内投与又は点滴静注</u></p> <p>使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。</p> <p><u>生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1日600万国単位で投与を開始し、投与後4週間までは連日、以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。</u></p> <p>C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）</p> <p>静脈内投与又は点滴静注</p> <p>使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。</p> <p>生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は1日600万国単位で投与を開始し、投与後6週間までは1日300万～600万国単位を連日、以後1日300万国単位を週3回静脈内投与又は点滴静注する。</p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
6	効能・効果	<p>膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫，皮膚悪性黒色腫，</p> <p>HBe 抗原陽性でかつDNA ポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善，</p> <p>C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善，</p> <p>リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善，</p> <p><u>(1) 血中 HCV-RNA 量が高値の患者</u></p> <p><u>(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後</u></p> <p><u>再燃した患者</u></p> <p>C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）</p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
7	備考	<p>添付文書（案）：別紙のとおり</p> <p>本剤はヒト正常二倍体線維芽細胞由来の天然型インターフェロン ベータ製剤であり、今回リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善に関する効能追加について申請したものである。</p> <p>なお、本申請については、当初「フェロン」（100万国単位、300万国単位及び600万国単位を含有する3規格の製剤）に係る承認事項一部変更承認申請として申請したが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日医薬発第935号）に基づき、「フェロン」の販売名を「フェロン注射用100万」、「フェロン注射用300万」及び「フェロン注射用600万」に変更したため、「フェロン注射用600万」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えた。本申請の審査に際しては、「フェロン注射用100万」及び「フェロン注射用300万」についても、併せて審査が行われた。</p>

添付文書（案）

**：●●●●年●月改訂（第●版）

*：2008年10月改訂

天然型インターフェロン ベータ製剤

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

フェロン®注射用 100 万

フェロン®注射用 300 万

フェロン®注射用 600 万

インターフェロン ベータ

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 9 9

貯法	凍結を避け 10℃以下に保存すること
使用期限	容器及び外装に記載

	注射用 100 万	注射用 300 万	注射用 600 万
承認番号**	22100AMX01811	22100AMX01810	22100AMX01812
薬価収載**	2009年●月		
販売開始**	2009年●月		
再審査結果	2005年3月		
効能追加**	2009年●月		

FERON®

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、「使用上の注意」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。
（「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）】

- 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が増悪するおそれがある。〕
- 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 本剤の成分及びウシ由来物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- ワクチン等生物学的製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

製剤の組成

	成分	分量（1バイアル中）			備考
		注射用 100 万	注射用 300 万	注射用 600 万	
有効成分	インターフェロンベータ	100 万国際単位	300 万国際単位	600 万国際単位	ヒトの線維芽細胞由来
添加物	人血清アルブミン	3mg	9mg	18mg	—
	乳糖水和物	1mg	3mg	6mg	ウシの乳由来
	pH調節剤	適量	適量	適量	—

溶解液：日本薬局方生理食塩液（2mL）添付
本剤は製造工程でウシ血清及びブタの臓臓の抽出成分であるトリブシンを使用している。

製剤の性状

性状	白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤
剤形	無色透明バイアルびん
pH ⁽¹⁾	4.5～5.5
浸透圧比 ⁽¹⁾	約1（生理食塩液との比）

注1) 注射用 100 万及び注射用 300 万では添付溶解液（日本薬局方生理食塩液）1mLに、注射用 600 万では添付溶解液 2mLに溶解したとき

【効能・効果】

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、

皮膚悪性黒色腫、

HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善、

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

**リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、

(1) 血中 HCV-RNA 量が高値の患者

(2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

**1. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

血中 HCV-RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV-RNA 量がアンプリコア法で 100KIU/mL 以上であること、又はリアルタイム PCR 法で 5.0LogIU/mL 以上であることを確認すること。

- C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）
HCV セログループ 1 の場合には、血中 HCV-RNA 量がアンプリコア法では 100KIU/mL 以上でないこと、又は bDNA プローブ法では 1Meq/mL 以上でないことを確認すること。

【用法・用量】

膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

局所投与

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国国際単位を腫瘍内（腫瘍内を含む）に投与する。なお年齢、症状により適宜増減する。

点滴静注

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 100 万～600 万国国際単位を点滴静注する。なお年齢、症状により適宜増減する。

皮膚悪性黒色腫

添付溶解液の適量に溶解し、通常、成人は病巣あたり 1 日 1 回 40 万～80 万国国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。
1 日総投与量は 100 万～300 万国国際単位とする。なお腫瘍の大きさ、状態および年齢、症状により適宜増減する。

HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 300 万国国際単位を初日 1 回、以後 6 日間 1 日 1～2 回、2 週目より 1 日 1 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 300 万～600 万国国際単位を 1 日 1 回連日静脈内投与又は点滴静注する。

**リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

静脈内投与又は点滴静注

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国国際単位で投与を開始し、投与後 4 週間までは連日、以後 2 週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）

静脈内投与又は点滴静注

使用にあたっては、HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。

生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液等に溶解し、通常、成人は 1 日 600 万国国際単位で投与を開始し、投与後 6 週間までは 1 日 300 万～600 万国国際単位を連日、以後 1 日 300 万国国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 膠芽腫、髓芽腫、星細胞腫

2 ヶ月間の投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。

2. 皮膚悪性黒色腫

1 ヶ月間の投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。

3. HBe 抗原陽性かつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

4 週間の投与を目安とし、その後の継続投与については、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に行うこと。

4. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に決定する。なお、総投与量として 25,200 万国際単位投与しても効果が認められない場合には投与を中止すること。

**5. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1) 通常、成人には下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1 日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

2) 本剤の使用にあたっては、ヘモグロビン濃度が 12g/dL 以上であることが望ましい。

3) 本剤及びリバビリンの投与期間は、臨床効果 (HCV-RNA, ALT 等) 及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の変動に注意し、異常が認められた場合には、用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること (「重要な基本的注意」の項参照)。

6. C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)

投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、慎重に決定する。通常、成人は 1 日 600 万国際単位を 1 週間、以後 1 日 300 万国際単位を 5 週間連日、7 週日より 1 日 300 万国際単位を週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

【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) 本剤をリバビリンと併用する場合、投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満あるいは好中球数が 2,000/mm³ 未満の患者 [減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]
- 2) 間歇投与又は投与を一時中止し、再投与する場合
- 3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 4) アレルギー素因のある患者
- 5) 心疾患又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 6) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 7) 高血圧症を有する患者 [脳出血がみられたとの報告がある。]
- 8) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 9) 精神神経障害又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 10) 自己免疫疾患又はその素因のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 11) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 [糖尿病が増悪又は発症しやすい。]
- 12) 喘息又はその既往歴のある患者 [喘息が増悪又は再発することがある。]
- 13) 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある (「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) C 型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。特に警告の避妊に関連する注意については、そ

の指示を徹底すること。

- **2) C 型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合、本剤単独投与で認められている副作用があらわれる可能性があるため、十分注意すること。(4. 副作用<本剤単独の場合>の項参照)
- 3) C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善では、HCV-RNA が陽性であること、自己免疫性肝疾患、アルコール性肝疾患等その他の慢性肝疾患でないこと、及び肝不全を伴わないことを確認し、慢性肝炎又は代償性肝硬変と診断された患者に投与する。本剤の使用にあたっては、組織所見又は肝予備能・血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。また、ウイルス量、セログループ、ジェノタイプ等により有効性が異なるので、適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。
- **4) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮し、投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善でリバビリンと併用する場合には 24 週 (総投与量として 50,400 万国際単位)、C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善では、34~36 週 (総投与量として 39,900 万国際単位) を超えて投与した場合の有効性、安全性は確立していない。(「臨床成績」の項参照)
- 5) C 型代償性肝硬変では、本剤の投与初期から白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれるおそれがあるため、投与開始から 2 週間は入院して管理することが望ましい。
- **6) 本剤の投与中は血液学的検査 (白血球、血小板等、投与初期では 2~3 日に 1 回)、肝機能検査 (AST (GOT), ALT (GPT) 等) 及び尿検査 (蛋白尿) を定期的に行い、治療の継続が困難と認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。特に、C 型慢性肝炎でリバビリンと併用する場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査を投与開始後 1 週間は 2~3 日に 1 回、以後投与開始後 4 週間までは毎週、その後は 4 週間に 1 回程度を目安として、投与間隔に応じた頻度で実施し、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の減少が認められた場合には、下記を参考に本剤及びリバビリンの用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること。また、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 回実施すること。

①ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往歴のない患者)

ヘモグロビン濃度	リバビリン	本剤
10g/dL 未満	減量 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL 未満	中止	中止

②ヘモグロビン濃度 (心疾患又はその既往歴のある患者)

ヘモグロビン濃度	リバビリン	本剤
10g/dL 未満 又は 投与中、投与前値に 比べて 2g/dL 以上の 低下が 4 週間持続	減量 (600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL 未満 又は 減量後、4 週間経過 しても 12g/dL 未満	中止	中止

③白血球数、好中球数及び血小板数

検査項目	数値	リバビリン	本剤
白血球数	1,500/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/mm ³ 未満		
血小板数	50,000/mm ³ 未満		
白血球数	1,000/mm ³ 未満	中止	中止
好中球数	500/mm ³ 未満		
血小板数	25,000/mm ³ 未満		

また、C 型代償性肝硬変では、臨床検査値の異常が多く発現しているため十分配慮し、血液学的検査は投与開始 2 週間は少なくとも 2~3 日に 1 回、以後連日投与では毎週、週 3 回投与では 4 週間に 1 回程度、肝機能検査及び尿検査は連日投与では毎週、週 3 回投与では 4 週間に 1 回程度を目安として、投与間隔に応じた頻度で実施し、白血球数、好中球数、血小板数の減少がみられた場合には、下表を参考に用量の変更、投与間隔の延長及び投与の中止について考慮すること。また、本剤の投与により蛋白尿や血清アルブミン低下があらわれるおそれがあるため、臨床検査値の異常に注意のうえ適宜減量を考慮すること。

	減量又は投与間隔の延長	中止
白血球数	1,500/mm ³ 未満	1,000/mm ³ 未満
好中球数	750/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満

なお、投与の再開、変更後の用量の増量及び投与間隔の短縮に際しては、白血球数、好中球数、血小板数が上表の値に回復していることを確認すること。

- 7) 過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による**ブリック試験**を行うことが望ましい。
- 8) 本剤の投与初期において、一般に**発熱**がみられる。その程度は個人差が著しいが高熱を呈する場合もあるので、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
- **9) 本剤の使用にあたっては、HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性の**B型慢性活動性肝炎**のウイルス血症の改善で初日300万国単位を1回のみ、**C型慢性肝炎**におけるウイルス血症の改善で初日300万～600万国単位を1回、**リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎**におけるウイルス血症の改善及び**C型代償性肝硬変**におけるウイルス血症の改善で初日600万国単位を1回投与し、発熱等患者の状態を十分観察すること。
- 10) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬(インターフェロンアルファ製剤)と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

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
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強することがあるので用量を調節するなど注意すること。	機序は不明である。
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。	インターフェロンβは肝薬物代謝酵素活性を抑制するとの報告がある。

4. 副作用

<本剤単独の場合>

副作用発生状況の概要

「**膠芽腫**」、「**髄芽腫**」、「**星細胞腫**」及び「**皮膚悪性黒色腫**」等腫瘍では、1,415例(点滴静注、静脈内投与、局所投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用が報告されたのは945例(66.8%)であり、主な副作用は発熱737例(52.1%)、全身倦怠感62例(4.4%)、頭痛・頭重36例(2.5%)、悪寒93例(6.6%)、白血球減少205例(14.5%)、血小板減少87例(6.1%)、AST(GOT)上昇73例(5.2%)、ALT(GPT)上昇74例(5.2%)であった。(承認時及び再審査終了時)

「**HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善**」等B型肝炎では、1,392例(点滴静注、静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは1,278例(91.8%)であり、主な副作用は発熱1,261例(90.6%)、全身倦怠感261例(18.8%)、頭痛・頭重285例(20.5%)、悪寒217例(15.6%)、白血球減少137例(9.8%)、血小板減少101例(7.3%)、AST(GOT)上昇10例(0.7%)、ALT(GPT)上昇10例(0.7%)、蛋白尿15例(1.1%)であった。(承認時及び再審査終了時)

「**C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善**」では、承認時及び再審査終了時の2,573例(点滴静注、静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは2,207例(85.8%)であり、主な副作用は発熱1,875例(72.9%)、全身倦怠感491例(19.1%)、頭痛・頭重681例(26.5%)、悪寒584例(22.7%)、白血球減少568例(22.1%)、血小板減少672例(26.1%)、蛋白尿657例(25.5%)であった。

**再審査終了後の特別調査において、778例(点滴静注、静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは560例(72.0%)であり、主な副作用は発熱444例(57.1%)、白血球減少104例(13.4%)、血小板減少148例(19.0%)、蛋白尿123例(15.8%)であった。

「**C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(HCVセログラー**

ブ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く)」では、193例(点滴静注、静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは193例(100%)であり、主な副作用は発熱190例(98.4%)、悪寒162例(83.9%)、全身倦怠感156例(80.8%)、頭痛・頭重136例(70.5%)、関節痛111例(57.5%)、食欲不振107例(55.4%)、血小板減少188例(97.4%)、好中球減少149例(77.2%)、白血球減少133例(68.9%)、血清アルブミン低下124例(64.2%)、蛋白尿88例(45.6%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) 下記の重大な副作用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。

① 間質性肺炎 (0.1%未満)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合にはただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、類薬(インターフェロンアルファ製剤)と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため、小柴胡湯との併用を避けること。

② 重篤なうつ状態 (0.1%未満)、自殺企図 (0.1%未満)

患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合にはただちに連絡するよう注意を与えること。

③ 糖尿病 [インスリン依存型 (IDDM) 及びインスリン非依存型 (NIDDM)] (0.1～5%未満)

糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行うこと。

④ 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [甲状腺機能異常 (0.1～5%未満)、溶血性貧血 (0.1%未満)、インスリン依存型糖尿病 (IDDM) の増悪又は発症 (頻度不明^{[注2])} 等]

⑤ ショック (0.1%未満)

⑥ 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)

⑦ 重篤な肝障害 (0.1～5%未満)

黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査 (AST(GOT)、ALT(GPT)等)を行うこと。(「重要な基本的注意 6)」の項参照)

⑧ 急性腎不全 (0.1%未満)

患者の状態十分に観察し、定期的に腎機能検査を行うこと。

⑨ 溶血性尿毒症症候群 (HUS) (頻度不明^{[注2])}

溶血性尿毒症症候群(血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査(血小板、赤血球等)を行うこと。

**⑩ 脳出血 (0.1%未満)、消化管出血 (0.1%未満)、球後出血 (頻度不明^{[注2])}

⑪ 脳梗塞 (頻度不明^{[注2])}

⑫ 心不全 (頻度不明^{[注2])}、狭心症 (頻度不明^{[注2])}、心筋梗塞 (0.1%未満)

⑬ 敗血症 (0.1%未満)

易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

⑭ 網膜症 (0.1%未満)

網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

⑮ 痙攣 (頻度不明^{[注2])}

痙攣(全身発作、部分発作)があらわれることがあり、また意識障害を伴うことがあるので、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。

**⑯ 痲痺様症状 (特に高齢者) (0.1%未満)

⑰ 麻痺 (0.1%未満)

(2) 下記の重大な副作用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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

- ① 汎血球減少 (0.1~5%未満)、白血球減少 (2,000/mm³ 未満) (0.1~5%未満)、顆粒球減少 (1,000/mm³ 未満) (5%以上)、血小板減少 (50,000/mm³ 未満) (0.1~5%未満) 定期的に血液学的検査を行うこと。「重要な基本的注意 6」の項参照)

**② ネフローゼ症候群 (0.1~5%未満)

血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査 (蛋白尿) を行うこと。「重要な基本的注意 6」の項参照)

2) 類薬での重大な副作用

類薬 (インターフェロン アルファ製剤) で、自己免疫現象によると思われる肝炎、潰瘍性大腸炎の悪化、関節リウマチの悪化及び急性腎炎があらわれたとの報告がある。

3) その他の副作用

下記の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 〔承認時迄の調査及び市販後調査の結果〕			
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注3)}
全身症状	発熱 ^{注3)} 、悪寒、全身倦怠感	かぜ症候群		
過敏症		発疹、そう痒感、蕁麻疹		
血液	白血球減少、血小板減少、顆粒球減少、白血球分画異常、貧血	好酸球増多、出血傾向		
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	AP-P 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	黄疸	
腎臓	蛋白尿	BUN 上昇、クレアチニン上昇、血尿	尿閉	
精神神経系	頭痛・頭重	抑うつ、痲痺、意識障害、傾眠、不安、不眠、焦燥、めまい、知覚異常、手足のしびれ、振戦	躁状態、興奮、健忘、失語、幻覚・妄想、無気力、歩行困難	
循環器		血圧上昇、不整脈、動悸、四肢冷感、潮紅	血圧低下、チアノーゼ	心筋症、心電図異常
呼吸器		咳嗽、上気道炎、呼吸困難	肺炎	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、腹痛、消化不良、便秘、腹部膨満感、口内炎、口渇、菌周炎、菌痛、味覚異常	胃潰瘍、胃炎	潰瘍性大腸炎
皮膚		湿疹、脱毛、ざ瘡	丘疹、発汗、乾癬悪化	白斑 ^{注4)}
眼		眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注6)} 、眼痛、視力異常、眼球充血、結膜下出血		
注射部位		疼痛、発赤、熱感、腫脹	色素沈着	
その他	関節痛、血清アルブミン低下	耳鳴、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、腰痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、疲労、脱力感、血清総蛋白減少、トリグリセライド上昇、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血糖上昇	難聴、易感染性、単純疱疹、帯状疱疹、腹水、体重減少、嗅覚錯乱、蜂窩織炎、筋痙直、関節炎、月経異常、血清カリウム上昇、血清アミラーゼ上昇	手指関節拘縮、ヘモグロビンA _{1c} 上昇

注2) 自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。

**注3) 発熱 (発現頻度 71.0%) に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

**注4) 皮膚悪性黒色腫への局所投与時に認められた副作用。

注5) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、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。

**<リバビリンとの併用の場合>

副作用発生状況の概要

「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」では、174例 (点滴静注、静脈内投与を含む) 中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは174例 (100%) であり、主な副作用は、発熱 171例 (98.3%)、全身倦怠感 152例 (87.4%)、悪寒 142例 (81.6%)、頭痛・頭重 140例 (80.5%)、好中球減少 137例 (78.7%)、白血球減少 127例 (73.0%)、ヘモグロビン減少 130例 (74.7%)、赤血球

減少 121例 (69.5%)、ヘマトクリット減少 118例 (67.8%)、血小板減少 107例 (61.5%)、血清アルブミン低下 93例 (53.4%) であった。(承認時)

1) 重大な副作用

(1) 下記の重大な副作用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。

① 貧血 [赤血球減少 (250万/mm³ 未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8g/dL 未満) (5%未満)、ヘモグロビン減少 (8以上9.5g/dL 未満) (5%以上)、ヘモグロビン減少 (9.5以上11g/dL 未満) (5%以上)]

定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [甲状腺機能異常 (5%以上) 等]

③ 重篤な肝障害 (5%未満)

著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査 (AST (GOT)、ALT (GPT) 等) を行うこと。「重要な基本的注意 6」の項参照)

④ 脳梗塞 (5%未満)

(2) 下記の重大な副作用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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

① 白血球減少 (2,000/mm³ 未満) (5%以上)、顆粒球減少 (1,000/mm³ 未満) (5%以上)、血小板減少 (50,000/mm³ 未満) (5%未満)

定期的に血液学的検査を行うこと。「重要な基本的注意 6」の項参照)

2) その他の副作用

下記の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度 〔承認時迄の調査結果〕	
	5%以上	5%未満
全身症状	発熱 ^{注3)} 、悪寒、全身倦怠感、かぜ症候群	
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹
血液	白血球減少、血小板減少、顆粒球減少、白血球分画異常、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、網状赤血球増加、好酸球増多、出血傾向	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AP-P 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	
腎臓	蛋白尿、BUN 上昇、血尿	クレアチニン上昇
精神神経系	頭痛・頭重、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ	意識障害、傾眠、不安、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘
循環器	血圧上昇、動悸、潮紅	不整脈、四肢冷感、血圧低下
呼吸器	咳嗽、上気道炎、呼吸困難	肺炎
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内炎、口渇、菌周炎、菌痛、味覚異常	腹部膨満感、口渇、菌周炎、菌痛、胃炎
皮膚	湿疹、脱毛	ざ瘡、発汗、皮膚乾燥
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注6)} 、眼痛、視力異常、眼球充血	眼痛、視力異常、結膜下出血
注射部位	発赤	疼痛、熱感、腫脹、色素沈着
その他	関節痛、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、腰痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血糖上昇	疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、体重減少、蜂窩織炎、筋痙直、手指関節拘縮、耳鳴、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇

注6) 発熱 (発現頻度 98.3%) に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注7) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、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。

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用量に注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

<本剤単独の場合>

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。

****<リバビリンとの併用の場合>**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはリバビリンを併用しないこと。〔リバビリンの動物実験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、リバビリンとの併用を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔リバビリンの動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）。

8. 適用上の注意

- 1) **静脈内投与時**：静脈内投与する場合は、例えば、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液1~20mLに溶解し投与する。
- 2) **点滴静注時**：点滴静注の場合は、例えば、生理食塩液100~250mL、又は5%ブドウ糖注射液100~500mLに溶解し投与する。
- 3) **局所投与時**：局所疼痛の強い場合には、局所麻酔剤に溶解し投与することが可能である。例えば0.5~1%プロカイン塩酸塩注射液1~3mLに溶解し投与する。ただし、リドカイン注射液等は配合不可である。
- 4) **調製方法**：用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。
- 5) **アンプルカット時**：添付溶解液の容器はワンポイントカットアンプルである。カット時には異物混入を避けるため、カット部分をエタノール綿等で清拭してから、アンプル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

1) 点滴静脈内投与

腫瘍患者に、本剤 3×10^6 IU及び 6×10^6 IUを点滴静注（1時間）したとき、点滴終了直後にそれぞれ40IU/mL、96IU/mLの血清中濃度が検出され用量依存性がみられた。以後二相性で指数関数的に減少し初期相半減期は15~43分であり、後期相半減期は5.7~18.1時間であった。

また、本剤 3×10^6 IU/日を2ヵ月間点滴静注（1時間）したが、投与後の血中濃度は初回投与時と同様に推移し、蓄積傾向は認められなかった。

2) 静脈内投与¹⁾

健康成人に本剤 3×10^6 IUを静脈内投与したとき、投与終了直後に血清中濃度は最高値67IU/mLを示した。その後速やかに低下し、投与開始後45分以降は検出限界以下となった。

3) 髄腔内投与²⁾

脳腫瘍患者に本剤 3×10^6 IUを髄腔内に投与したとき、髄液中には12時間後約 10^3 IU/mL、48時間後にも約 10^2 IU/mLの力価が認められ、また血清中にもわずかに検出された。

2. 排泄

悪性黒色腫患者に本剤 $3 \sim 6 \times 10^6$ IUを点滴静注（1時間）し、尿中排泄をみたが活性は全く検出されなかった。

参考（動物実験）

ラットで尿中への活性物質の排泄を力価で追跡したが認められなかった。しかし¹⁴C-インターフェロンβを使用した実験では72時間までに投与量の72.9%が尿中に排泄された。胆汁中排泄は少なかった。

3. 分布

参考（動物実験）

ラット、マウスに静脈内投与後、15~30分で体内臓器濃度は最高に達し、3時間後にはほとんど消失した。脾臓、肝臓及び腎臓に高い活性の分布が認められたが、これらは血中濃度を越えなかった。マウスにおける皮下投与では臓器・組織への分布はほとんど認められなかった。

【臨床成績】

1. 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫

1日 $1.0 \sim 6.0 \times 10^6$ IUを主とした点滴静注又は局所投与で膠芽腫57例中8例（14.0%）、髄芽腫20例中4例（20.0%）、星細胞腫25例中6例（24.0%）に奏効を認めた。

2. 皮膚悪性黒色腫

1日 $1.0 \sim 3.0 \times 10^6$ IUを主とした局所投与で20例中10例（50.0%）に奏効を認めた³⁾。また3年以上の生存が3例に観察され、3年生存率は28.2%と生存期間の延長が認められた。なお病巣別奏効率は75.4%（211病巣中159病巣に奏効）であった。

3. HBe抗原陰性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善

点滴静注により1日 $3.0 \sim 6.0 \times 10^6$ IUを72例に投与した。DNAポリメラーゼ（DNA-P）は投与終了直後には48.0%（24/50）が陰性化した。HBe抗原陰性化（Seronegative：SN）率、HBe抗体陽性化（Seroconversion：SC）率は投与終了直後で各々16.9%（12/71）、1.4%（1/71）であったが、投与終了後6ヵ月で各々22.6%（12/53）、5.7%（3/53）であった⁸⁾。長期追跡調査では本剤投与終了後2年目のSN率は40~50%、SC率は23~30%であった⁹⁾。また二重盲検法による比較試験を69例について実施し、DNA-Pの著明改善（陰性化ないし投与前値の1/10以下に低下）が対照群に比し有意に認められた¹⁰⁾。また1日 $3.0 \sim 6.0 \times 10^6$ IUを44例に静脈内投与した。DNA-Pは投与終了直後に44.1%（15/34）が陰性化し、SN率は14.3%（6/42）であり、点滴静注の成績と同等であった^{4,5,6,7,8)}。

4. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

1日 6.0×10^6 IUを110例に6週間静脈内投与又は点滴静注した。ALT（GPT）の投与終了後6ヵ月間以上の正常化持続（著効）は36.4%（40/110）に認められた。投与終了後6ヵ月間以上の正常上限値の2倍以内持続（有効）を含めた有効率は61.8%（68/110）であった。また投与終了後6ヵ月目のHCV-RNAの陰性化率（CRT-PCR法）は15.6%（7/45）であった^{11,12)}。

なお、C型慢性非活動性肝炎（56例）において、HCVジェノタイプ（遺伝子型）別及びHCV-RNA量（CRT-PCR法）別の投与終了後6ヵ月目のHCV-RNA陰性化率（CRT-PCR法）及びALT（GPT）著効率は、下記のとおりであった。

HCVジェノタイプ	HCV-RNA量 (コピー/50μL)	HCV-RNA 陰性化率	ALT(GPT) 著効率
I (1a) 型	10 ⁶ 未満	データなし	データなし
	10 ⁶ 以上	データなし	0.0% (0/1)
II (1b) 型	10 ⁶ 未満	0.0% (0/3)	20.0% (1/5)
	10 ⁶ 以上	3.8% (1/26)	11.1% (3/27)
III (2a) 型	10 ⁶ 未満	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)
	10 ⁶ 以上	28.6% (2/7)	57.1% (4/7)
IV (2b) 型	10 ⁶ 未満	データなし	データなし
	10 ⁶ 以上	0.0% (0/5)	20.0% (1/5)

また、承認条件により実施した特別調査でのC型慢性肝炎（500例）において、HCVセログループ別及びHCV-RNA量（アンプリコ法）別の投与終了後6ヵ月以降のHCV-RNA陰性化率（アンプリコ法）及びALT（GPT）著効率は、下記のとおりであった。

HCVセログループ	HCV-RNA量 (Kコピー/mL)	HCV-RNA 陰性化率	ALT(GPT) 著効率
セログループ1	100未満	66.7% (22/33)	69.7% (23/33)
	100以上	8.5% (12/142)	27.1% (32/118)
セログループ2	100未満	71.4% (55/77)	78.3% (54/69)
	100以上	14.5% (11/76)	45.9% (28/61)

****5. リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善**

1) 24週間投与の成績

〔HCVセログループ1かつ血中HCV-RNA量が高値の患者：対象A〕及び〔HCVセログループ1以外かつ血中HCV-RNA量が高値の患者、及びIFN製剤による治療歴のある血中HCV-RNA量が低値の患者：対象B〕を対象として、本剤1日 6.0×10^6 IUを4週間連日投与後、1日 6.0×10^6 IUを週3回20週間投与し、リバビリン1日600~800mgを24週間併用投与した際の、本剤/リバビリン併用群と対照薬群であるIFNα-2b/リバビリン併用群におけるHCVセログループ別及びHCV-RNA量（アンプリコ法）別の投与終了後24週目のHCV-RNA陰性化率（アンプリコ法）は、下記のとおりであった¹³⁾。

	HCV-RNA陰性化率	
	本剤/リバビリン 併用群	IFNα-2b/リバビリン 併用群
対象A	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
対象B	80.0% (20/25)	83.3% (10/12)

2) 48 週間投与の中間成績 (投与開始 24 週間後の投与中止率)

HCV セログループ 1 で血中 HCV-RNA 量が高値であり、うつ病の既往歴 (インターフェロン アルファ製剤によるうつ病の既往歴を含む) のある C 型慢性肝炎患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いのある C 型慢性肝炎患者 (ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目の総スコアが 13 以下) を対象として、本剤 1 日 6.0 × 10⁶ IU を 4 週間連日投与後、1 日 6.0 × 10⁶ IU を週 3 回 44 週間投与し、リバビリン 1 日 400~1,000mg を 48 週間併用投与する試験を精神科医による診察を定期的に行ったうえで実施した。投与開始 24 週間後の投与中止率は 8.6% (5/58) であった¹¹⁾。

6. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (HCV セログループ 1 の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く)

静脈内投与又は点滴静注により、1 日 6.0 × 10⁶ IU 1 週間連日投与後、3.0 × 10⁶ IU 連日又は週 6 回投与により計 6~7 週間投与したとき、さらに週 3 回投与を継続して計 20~22 週間又は計 34~36 週間投与したとき、投与終了後 6 ヶ月目の HCV-RNA 陰性化率 (アンプリコア法) 及び ALT (GPT) 著効率は、下記のとおりであった。

投与期間	HCV-RNA 陰性化率	ALT (GPT) 著効率
6~7 週間	14.6% (7/48)	16.7% (8/48)
20~22 週間	28.9% (13/45)	28.9% (13/45)
34~36 週間	38.8% (19/49)	40.8% (20/49)

また、本剤を 20 週間以上投与したとき、HCV セログループ別、HCV-RNA 量 (bdNA プローブ法) 別の投与終了後 6 ヶ月目の HCV-RNA 陰性化率及び ALT (GPT) 著効率は、下記のとおりであった。

HCV セログループ	HCV-RNA 量 (Mcq/mL)	HCV-RNA 陰性化率	ALT (GPT) 著効率
セログループ 1	1 未満	35.7% (10/28)	25.0% (7/28)
セログループ 1	1 未満	48.5% (16/33)	45.5% (15/33)
以外	1 以上	10.0% (3/30)	30.0% (9/30)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

1) In vitro

ヒト脳腫瘍由来細胞株 (AJ) に対し、本剤 10³ IU/mL を処理したところ、著明な増殖抑制を認めた¹⁵⁾。またヒト悪性黒色腫由来細胞株 (HMV-1) に対しても強い増殖抑制 (IC₅₀: 130 IU/mL) を認めた¹⁶⁾。

2) In vivo

悪性神経膠腫由来細胞株 (G0-MK) をヌードマウスの皮下に移植後、腹腔内投与により腫瘍の増殖抑制を認めた¹⁷⁾。G0-MK 及び神経膠芽腫由来細胞株 (G0-AK) をヌードマウスの皮下に移植後、腫瘍内投与により著明な増殖抑制を認めた。また投与後の腫瘍組織では、細胞成分の著明な減少、核濃縮、細胞突起形成増加傾向等、著明な抗腫瘍効果を示した。多形性膠芽腫由来細胞株 (GL-5-JCK) をヌードマウスに移植後、静脈内投与又は腫瘍内投与により有意な増殖抑制を認めた。またヒト悪性黒色腫由来細胞株 (HMV-1) をヌードマウスに移植後、腫瘍内投与により著明な増殖抑制を認めた^{18,19)}。

3) 作用機序

腫瘍細胞表面に結合し、その増殖を抑制する直接作用と、宿主を介して抗腫瘍免疫能を活性化することにより、腫瘍の増殖を抑制する間接作用とが考えられている。

2. 抗ウイルス作用

1) In vitro

ヒト胎児皮膚由来 IES/YS 細胞を用いて、本剤で一晩処理後、各種 RNA, DNA ウイルスを接種したところ、VSV>HSV-1>アデノウイルス 3 型, 19 型>アデノウイルス 4 型>アデノウイルス 8 型の順で抗ウイルス効果を認めた¹⁰⁾。

B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA を挿入したヒト肝芽腫細胞の HepG2 細胞を用いて、本剤で 3 日間処理後、細胞中の HBV 複製阻害を認めた²⁰⁾。

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染したヒト T リンパ細胞を用いて、本剤で 8 日間処理後、細胞内の HCV 複製阻害を認めた²¹⁾。

2) In vivo

ウサギ角膜ヘルペスウイルス感染に対し、本剤 1.4 × 10³ IU を局所 (点眼) 投与し抗ウイルス効果を認めた。

3) 作用機序²²⁾

細胞膜上のレセプターを介して細胞に働き、2-5A 合成酵素、プロテインキナーゼ等を誘導し、細胞を抗ウイルス状態に保つと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: Interferon Beta (インターフェロン ベータ)

慣用名: HuIFN-β (ヒトインターフェロン β)

構造式: 糖鎖を結合したアミノ酸 166 個からなるポリペプチド

分子式: C₉₀₈H₁₄₀₆N₂₁₀O₂₅₂S₇ (ポリペプチド部分のみ)

分子量: 20024.83 (ポリペプチド部分のみ)

SDS-PAGE 法による実測値約 22000 (糖鎖を含む)

性状: 白色の塊又は粉末で、精製水、生理食塩液及び 5% ブドウ糖注射液に極めて溶けやすく、生理食塩液を加えて溶かすとき無色澄明な液となる。

【包装】

フエロン注射用 100 万	1 パイアル (溶解液: 日局生理食塩液 (2mL) 添付)
フエロン注射用 300 万	1 パイアル (溶解液: 日局生理食塩液 (2mL) 添付)
フエロン注射用 600 万	1 パイアル (溶解液: 日局生理食塩液 (2mL) 添付)

【主要文献】

- 1) 日野邦彦ら: 臨床薬理 19 (3) 625 (1988)
- 2) 永井政勝ら: 脳神経外科 10 (5) 463 (1982)
- 3) 石原和之ら: 日本癌治療学会誌 18 (1) 41 (1983)
- 4) 鈴木宏ら: 肝臓 29 (11) 1537 (1988)
- 5) 小俣政男ら: 医学のあゆみ 146 (11) 815 (1988)
- 6) 小幡裕ら: 薬理と治療 16 (11) 4707 (1988)
- 7) 浪久利彦ら: 肝胆臓 17 (6) 1241 (1988)
- 8) 鈴木宏ら: 肝胆臓 9 (4) 611 (1984)
- 9) 鈴木宏ら: 肝胆臓 13 (1) 123 (1986)
- 10) 鈴木宏ら: 肝胆臓 12 (5) 809 (1986)
- 11) 鈴木宏ら: 肝胆臓 23 (5) 1065 (1991)
- 12) 鈴木宏ら: 肝胆臓 31 (1) 161 (1995)
- **13) 東レ株式会社社内資料: C 型慢性肝炎に対するリバビリン併用療法 (1)
- **14) 東レ株式会社社内資料: C 型慢性肝炎に対するリバビリン併用療法 (2)
- 15) 若林俊彦ら: 癌と化学療法 9 (8) 1400 (1982)
- 16) 井田亘隆ら: GANN 73 (6) 952 (1982)
- 17) 三木啓全: Neurologia medico-chirurgica 22 (10) 785 (1982)
- 18) 永尾伸一ら: GANN 74 (3) 452 (1983)
- 19) 石古博昭ら: 臨床とウイルス 11 (2) 172 (1983)
- 20) 林恭行ら: Journal of Virology 63 (7) 2936 (1989)
- 21) 清水洋子ら: Journal of Virology 68 (12) 8406 (1994)
- 22) 山西律子: 日本眼科学会雑誌 84 (9) 1206 (1980)
- 23) 宗川吉往: 自然 2 26 (1981)

【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。

東レ株式会社 医薬・医療情報部

〒279-8555 千葉県浦安市美浜一丁目 8 番 1 号

製造販売元

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町二丁目 1 番 1 号

* 販売元

東レ・メディカル株式会社

千葉県浦安市美浜一丁目 8 番 1 号

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3-5-1

(報道発表用)

1	販 売 名	レボトールカプセル200mg																			
2	一 般 名	リバビリン																			
3	申 請 者 名	シェリング・プラウ株式会社																			
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中にリバビリン200mgを含有																			
5	用 法 ・ 用 量	<p>インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) <u>、</u> ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) <u>又は</u> インターフェロン ベータと併用すること。 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr></thead><tbody><tr><td>60kg以下</td><td>600mg</td><td>200mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>60kgを超え80kg以下</td><td>800mg</td><td>400mg</td><td>400mg</td></tr><tr><td>80kgを超える</td><td>1,000mg</td><td>400mg</td><td>600mg</td></tr></tbody></table>	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60kg以下	600mg	200mg	400mg	60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg	80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg
患者の体重	リバビリンの投与量																				
	1日の投与量	朝食後	夕食後																		
60kg以下	600mg	200mg	400mg																		
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg																		
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg																		
6	効 能 ・ 効 果	<p>インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) <u>、</u> ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) <u>又は</u> インターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) 血中HCV RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者</p>																			
7	備 考	<p>本剤はプリンヌクレオシド類似体の抗ウイルス剤である。 添付文書(案)を添付</p>																			

添付文書（案）

200●年○●月改訂（第○●版）

劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

抗ウイルス剤 レベトール[®]カプセル 200mg REBETOL[®] リバビリンカプセル

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	21300AMY00493
薬価収載	2001.12
販売開始	2001.12
国際誕生	1999.05
効能追加	2005.12

 Schering-Plough

【警告】

- 本剤では催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと（【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
- 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること（「重要な基本的注意(3)」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。
- 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること（「重要な基本的注意(4)」の項参照）。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

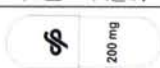


- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。〕
- 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往歴のある患者
- コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞、心不全、不整脈等）のある患者〔貧血が原因で心疾患が悪化することがある。〕
- 異常ヘモグロビン症（サラセミア、鎌状赤血球性貧血等）の患者〔貧血が原因で異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕
- 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが 50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕（【薬物動態】の項参照）
- 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者〔うつ病が悪化又は再燃することがある。〕
- 重篤な肝機能障害患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕
- 自己免疫性肝炎の患者〔自己免疫性肝炎が悪化することがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

	成分	1カプセル中の含有量
有効成分	リバビリン	200mg
添加物	乳糖、ステアリン酸マグネシウム、その他 2 成分を含有する。	

2. 性状

剤形	硬カプセル剤
色	白色・不透明
外形・大きさ	 号数：1号 長径：約 19.2mm
識別コード	 200mg（カプセル）、  921（PTPシート）

【効能・効果】

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

- 血中 HCV RNA 量が高値の患者
- インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は、インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用すること（【臨床成績】の項参照）。C 型慢性肝炎に対する本剤の単独療法は無効である。C 型慢性肝炎に対する併用にあたっては、HCV RNA が陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、肝硬変を伴う慢性肝炎でないこと及び肝不全を伴わないことを確認する。なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で 10⁵IU/mL 以上又は b-DNA 法で 1Meq/mL 以上であることを確認すること。また、組織像又は肝予備能、血小板数等により慢性肝炎であることを確認すること。

【用法・用量】

インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータと併用すること。

通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え 80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1日1回 600 万～1,000 万国単位を週 6 回又は週 3 回筋肉内に投与する。ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）は、通常、成人には、1回 1.5µg/kg を週 1 回皮下投与する。インターフェロン ベータは、通常、成人は 1日 600 万国単位で投与を開始し、投与後 4 週間までは連日、以後週 3 回静脈内投与又は点滴静注する。

注 1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2.C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA, ALT 等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定する。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移に注意し、本剤の減量あるいは中止基準に従うこと。

- (1) インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又は ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合、セログループ 1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は 48 週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休業などの処置により可能な限り 48 週間投与することが望ましい。なお、24 週間以上の投与で効果が認められない場合、投与の中止を考慮すること。
 (【臨床成績】の項参照)
- (2) それ以外の患者における通常の投与期間は 24 週間である。
 (【臨床成績】の項参照)

3. 国内臨床試験において、リバビリンとして体重あたり 1 日 13mg/kg を超える量を投与した場合、貧血の発現頻度が増加している。本剤の使用にあたっては、ヘモグロビン濃度が 12g/dL 以上であることが望ましい。投与中にヘモグロビン濃度の低下が認められた場合、下記を参考に本剤及び インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又は インターフェロン ベータ の用量を変更すること。

(1) 心疾患又はその既往歴のない患者

ヘモグロビン濃度	本 剤	インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータ
10g/dL 未満	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL 未満	中止	中止

(2) 心疾患又はその既往歴のある患者

ヘモグロビン濃度	本 剤	インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はインターフェロン ベータ
10g/dL 未満 投与中、投与前値に比べて 2g/dL 以上の低下が 4 週間持続	減量 (600mg/日→400mg/日、 800mg/日→600mg/日、 1,000mg/日→600mg/日)	用量変更なし
8.5g/dL 未満 減量後、4 週間経過しても 12g/dL 未満	中止	中止

4. 本剤の使用にあたっては、白血球数が 4,000/mm³ 以上、血小板数が 100,000/mm³ 以上であることが望ましい。投与中に白血球数、好中球数又は血小板数の減少が認められた場合には、下記を参考に本剤及び インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又は インターフェロン ベータ の用量を変更すること。

(1) インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又は ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合

検査項目	数 値	本 剤	インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
白血球数 好中球数 血小板数	1,500/mm ³ 未満 750/mm ³ 未満 80,000/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量
白血球数 好中球数 血小板数	1,000/mm ³ 未満 500/mm ³ 未満 50,000/mm ³ 未満	中止	中止

(2) インターフェロン ベータ との併用の場合

検査項目	数 値	本 剤	インターフェロン ベータ
白血球数 好中球数 血小板数	1,500/mm ³ 未満 750/mm ³ 未満 50,000/mm ³ 未満	用量変更なし	半量に減量
白血球数 好中球数 血小板数	1,000/mm ³ 未満 500/mm ³ 未満 25,000/mm ³ 未満	中止	中止

【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) 以下に該当する患者 [減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。]
インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時: 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数が 2,500/mm³ 未満、あるいは血小板数 120,000/mm³ 未満の患者及び女性
ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 併用時: 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数が 2,000/mm³ 未満、あるいは血小板数 120,000/mm³ 未満の患者及び女性
インターフェロン ベータ 併用時: 投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満あるいは好中球数が 2,000/mm³ 未満の患者
- (2) 心疾患又はその既往歴のある患者 [貧血により心機能の異常、冠状動脈疾患が悪化又は再燃する可能性がある。]
- (3) 痛風又はその既往歴のある患者 [血清尿酸濃度の上昇が報告されている。]
- (4) アレルギー要因のある患者
- (5) 高度の白血球減少又は血小板減少のある患者 [白血球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。]
- (6) 中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者 [中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。]
- (7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者 [疾患が悪化又は顕性化することがある。]
- (8) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。] (【薬物動態】の項参照)
- (9) 高血圧症の患者 [脳出血を含む脳血管障害が生じたとの報告がある。]
- (10) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 [糖尿病が増悪又は発症しやすい。]
- (11) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又は インターフェロン ベータ との併用のため、それぞれの添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (2) C 型慢性肝炎に対する本剤の単独療法は無効である。本剤は インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又は ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) と併用する場合、48 週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。また、インターフェロン ベータ と併用する場合、24 週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない (【臨床成績】の項参照)。
- (3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は投与中及び投与終了後 6 ヶ月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月 1 回実施すること (【警告】及び【禁忌】の項参照)。
- (4) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後 6 ヶ月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること (【警告】の項参照)。

(5) ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始 8 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。また、生化学的検査は 4 週間に 1 度実施すること。

インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始 4 週間は毎週、その後は 4 週間に 1 度実施すること。

インターフェロン ベータとの併用の場合には、ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数および血小板数の検査は、投与開始後 1 週間は 2~3 日に 1 回、以後投与開始後 4 週間までは毎週、その後は 4 週間に 1 回程度実施すること。

また、本剤の投与にあたっては、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施すること。

(6) 本剤の投与により、貧血 (溶血性貧血等) を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用(めまい等)の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(7) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いので注意すること。(「慎重投与」及び「重大な副作用」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
ヌクレオシドアナログ (ジダノシン、硫酸アバカビル等)	併用により乳酸アシドーシス、肝不全が報告されていることから、本剤は乳酸アシドーシス、肝不全を増強する可能性がある。また、本剤投与終了後 2 ヶ月間はヌクレオシドアナログとの相互作用の可能性があるので注意すること。	本剤は <i>in vitro</i> においてプリンヌクレオシドのリン酸化を促進する。また、ジダノシンとの併用により、乳酸アシドーシス、膵炎など死亡例を含むミトコンドリア毒性の発現が報告されている。
ジドブジン	本剤はジドブジンの効果を減弱するおそれがある。併用する場合は、血漿中 HIV RNA レベルを観察することが望ましい。HIV RNA レベルが上昇した場合には、本剤の中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は <i>in vitro</i> においてジドブジンのリン酸化を阻害する。

また、インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、アンチピリン、ワルファリン、ジドブジン、トルブタミド、デキストロメトルファンとの相互作用が報告されているため、注意すること。インターフェロン ベータとの併用時には、上記以外に小柴胡湯、テオフィリン、ワルファリンとの相互作用が報告されているため、注意すること。

4. 副作用

○インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合

本剤とインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 又はペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 917 例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱(96.7%)、倦怠感(91.8%)、頭痛(86.0%)等であり、臨床検査値の異常は、白血球減少(89.6%)、好中球減少(83.4%)、リンパ球減少(70.6%)等であった。(ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 貧血^{注2)} (赤血球減少(250 万/mm³未満)(1~5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL 未満)(1%未満)、ヘモグロビン減少(8以上 9.5g/dL 未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上 11g/dL 未満)(10%以上)) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(2,000/mm³未満)(10%

以上)、顆粒球減少(1,000/mm³未満)(57.2%) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 血小板減少(50,000/mm³未満)(1%未満) : 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 再生不良性貧血(頻度不明^{注3)})、汎血球減少(頻度不明) : 骨髓機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
- 抑うつ(10%以上)、自殺企図(1%未満) : 患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合にはただちに連絡するよう注意を与えること。抑うつ等の症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- 昏迷、難聴(1~5%未満)、意識障害、痙攣、見当識障害、せん妄、幻覚、失神、躁状態、妄想(1%未満)、錯乱、攻撃的行動、統合失調症様症状、痴呆様症状(特に高齢者)、興奮(頻度不明) : 観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な肝機能障害(1%未満) : 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわ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。
- ショック(頻度不明^{注3)}) : 観察を十分に行い、不快感、口内異常、喘鳴、眩暈、便秘、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与をただちに中止すること。
- 消化管出血(下血、血便等)(1~5%未満)、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎(1%未満) : 観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 呼吸困難(10%以上)、喀痰増加(5~10%未満) : 観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 脳出血(1%未満) : 脳出血が生じたとの報告があるので、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。
- 脳梗塞(1%未満) : 脳梗塞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。
- 間質性肺炎(1%未満)、肺線維症、肺水腫(頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部 X 線異常があら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。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合にはただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。
- 糖尿病(1%未満) : 糖尿病 [インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)] が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明) : 定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症(頻度不明) : 定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 不整脈(1~5%未満) : 心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 18) 敗血症 (1%未満) : 易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 19) 網膜症 (1~5%未満) : 網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、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。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
- 20) 自己免疫現象 (頻度不明) : 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 [甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、インスリン依存型糖尿病 (IDDM) の増悪又は発症等] があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 21) 溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明) : 血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板数、赤血球数等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 22) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (LyeII 症候群) (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (LyeII 症候群) 等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 23) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK (CPK) 上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 注 2) 貧血は主に溶血性貧血
注 3) 頻度が明確となる調査によるものではない (海外報告)。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状 ^{2,4)}	発熱 (96.7%)、倦怠感 (91.8%)、悪寒	インフルエンザ様症状	
精神神経系	頭痛 (86.0%)、不眠 (61.9%)、めまい、易刺激性、耳鳴、眠気	異常感、気分不快、気力低下、健忘、耳閉、神経過敏、知覚過敏・減退、注意力障害、不安、感情不安定、聴覚過敏、感情鈍麻、思考異常、構語障害、片頭痛	激越
血液	白血球減少 (89.6%)、好中球減少 (83.4%)、リンパ球減少 (70.6%)、ヘモグロビン減少 (56.2%)、血小板減少 (53.4%)、赤血球減少 (52.6%)、ヘマトクリット減少 (51.3%)、貧血、リンパ球增多、好中球增多、好酸球增多、好塩基球增多、単球增多、網状赤血球減少	赤血球增多、白血球增多、血小板增多、ESR 亢進	
肝臓 ⁵⁾	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇	黄疸、Al-P 上昇、ウロビリノー尿、ビリルビン尿、ビリルビン低下、ZTT 上昇	

腎臓	頻尿	血尿、蛋白尿、排尿障害、膀胱炎、BUN・クレアチニン上昇	
循環器	頻脈、潮紅、胸痛、血圧上昇	血圧低下、浮腫 (四肢・顔面)、末梢性虚血	房室ブロック、血管浮腫
消化器	食欲不振 (81.1%)、悪心・嘔吐 (52.5%)、腹痛 (51.3%)、口渇、胃不快感、消化不良、腹部膨満感、下痢、便秘、口内・口唇炎、菌腫・菌周・歯肉炎	胃炎、嚥下障害、腸管機能異常、腹部不快感、口腔内不快感、歯痛、舌炎、鼓腸放屁、痔核、おくび、肺炎 ⁶⁾ 、腸炎、口内乾燥、排便障害、肛門周囲炎、歯の異常	
皮膚	脱毛 (64.9%)、紅斑、皮膚乾燥、湿疹、そう痒、発疹、皮膚炎	白癬、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、光線過敏症、脂漏、毛質異常、せつ、落屑、多形紅斑、爪の異常、皮膚潰瘍、過角化	水疱、皮膚刺激
神経・筋	関節痛 (73.9%)、筋肉痛 (60.7%)、筋痙攣、背骨・腰部痛、四肢痛、感覚異常	関節炎、筋硬直、緊張亢進、頸部痛、振戦、神経痛、舌麻痺、無力症、肋骨痛、疼痛、右季肋部痛、ニューロパシー、麻痺 (四肢・顔面)、四肢不快感、腫脹	CK (CPK) 上昇
呼吸器	咳嗽、鼻出血、上気道炎	気管支炎、気管支炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻漏、嘔声、あくび、くしゃみ、肺炎、胸水、血痰、鼻閉、咽頭紅斑、咽頭腫脹、鼻道刺激感	肺浸潤
眼	角膜・結膜炎、眼痛	眼そう痒症、眼の異和感、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、網膜出血・網膜白班等の網膜の微小循環障害 ⁷⁾ 、網膜滲出物、視野欠損、網膜動脈・静脈閉塞、眼乾燥、視力異常、流涙、霧視、麦粒腫、眼瞼紅斑、羞明、網膜裂孔	視野狭窄、黄斑浮腫、視神経炎、視力喪失、乳頭浮腫
投与部位	注射部反応 (紅斑、そう痒、炎症、硬結、腫脹、熱感、発疹、疼痛)	注射部反応 (出血、皮膚炎)	注射部反応 (壊死)
その他	CRP 上昇、鉄代謝障害、体重減少、味覚障害、甲状腺機能異常、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症	リンパ節炎、花粉症、外耳炎、血清味覚障害、甲状腺機能異常、多汗、高血糖、疲労、高尿酸血症、感染症	高トリグリセライド血症、腹水、性欲減退

		痛風、膿瘍、月経異常、電解質異常(カリウム、ナトリウム等)、帯状疱疹、冷汗、創傷治癒遅延、膀胱癌 ^{注8)} 、大腸癌 ^{注8)}	
--	--	---	--

注4)必要に応じて解熱剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 注5)観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 注6)腹痛、血清アミラーゼ値の上昇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。
 注7)飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、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。
 注8)インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

Qインターフェロン ベータとの併用の場合

本剤とインターフェロン ベータを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった174例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱(98.3%)、全身倦怠感(87.4%)、悪寒(81.6%)、頭痛・頭重(80.5%)であり、臨床検査値の異常は、好中球減少(78.7%)、白血球減少(73.0%)、ヘモグロビン減少(74.7%)、赤血球減少(69.5%)、ヘマトクリット減少(67.8%)、血小板減少(61.5%)、血清アルブミン低下(53.4%)であった。(インターフェロン ベータとの併用の効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

- 貧血(赤血球減少(250万/mm³未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(5%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(5%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(5%以上))：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 白血球減少(2,000/mm³未満)(5%以上)、顆粒球減少(1,000/mm³未満)(5%以上)、血小板減少(50,000/mm³未満)(5%未満)：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- 重篤な肝障害(5%未満)：著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)等)を行うなど観察を十分に行い、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。
- 自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔甲状腺機能異常(5%以上)等〕：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。
- 脳梗塞(5%未満)：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。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
全身症状	発熱 ^{注9)} 、悪寒、全身倦怠感、かぜ症候群	
過敏症	発疹、そう痒感	尋麻疹
血液	白血球減少、血小板減少、顆粒球減少、白血球分画異常、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、網状赤血球増加、好酸球増多、出血傾向	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	
腎臓	蛋白尿、BUN上昇、血尿	クレアチニン上昇
精神神経系	頭痛・頭重、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ	意識障害、傾眠、不安、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘
循環器	血圧上昇、動悸、潮紅	不整脈、四肢冷感、血圧低下

呼吸器	咳嗽、上気道炎、呼吸困難	肺炎
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内炎、味覚異常	腹部膨満感、口渇、歯周炎、歯痛、胃炎
皮膚	湿疹、脱毛	ざ瘡、発汗、皮膚乾燥
眼	眼底出血等の網膜の微小循環障害 ^{注10)} 、眼球充血	眼痛、視力異常、結膜下出血
注射部位	発赤	疼痛、熱感、腫脹、色素沈着
その他	関節痛、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、腰痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血糖上昇、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP上昇	疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、体重減少、蜂窩織炎、筋痙攣、手指関節拘縮、耳鳴、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇

注9) 発熱(発現頻度98.3%)に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

注10) 飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、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。

5. 高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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投与しないこと。〔動物実験で催奇形性作用(ラット及びウサギ：1mg/kg/日)及び胎・胎児致死作用(ラット：10mg/kg/日)が認められている。〕(【禁忌】の項参照)
- 授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕(【禁忌】の項参照)

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

- マウス3及び6ヵ月間投与試験(1~150mg/kg/日)で精子異常(15mg/kg/日以上)がみられたとの報告がある(休薬により回復)。
- ラット長期投与試験(24ヵ月間、10~40mg/kg/日)で網膜変性の発生頻度が対照群に比べて増加したとの報告がある。
- 細菌を用いる復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びラット優性致死試験は陰性であったが、マウスリンフォーマ試験、マウスBalb/3T3形質転換試験及びマウス小核試験は陽性であった。癌原性試験でマウスに75mg/kg/日までを18ヵ月間、ラットに40mg/kg/日までを24ヵ月間、P53^{+/+}トランスジェニックマウスに300mg/kg/日までを6ヵ月間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。

【薬物動態】

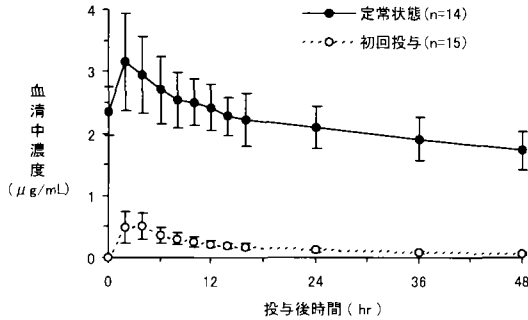
1. 血中濃度

- 単回投与¹⁾
健康成人男性(6名)に本剤200, 400, 600, 800, 1,000及び1,200mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度のC_{max}については200~800mg、AUC₀₋₄については200

～1,000mgの用量範囲でそれぞれ線形性が認められ、それ以上の投与量では吸収の頭打ちが示唆された。

(2) 反復投与^{2,3)}

C型慢性肝炎患者(15名)に本剤400mg(800mg/日)を朝夕食後に1日2回48週間、ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)(以下:PEG-IFN α -2b)の1.5 μ g/kg週1回皮下投与との併用により、反復経口投与したときの血清中未変化体濃度を以下の図表に示した。血清中未変化体濃度は投与開始後8週目までに定常状態に到達し、Cmax, Cmin及びAUC_{0-12hr}に基づく累積係数はそれぞれ6.53, 12.2及び9.42であった。定常状態に到達後の消失半減期は286時間であった²⁾。



C型慢性肝炎患者における血清中濃度(平均値±標準偏差)

C型慢性肝炎患者における薬物動態パラメータ

	tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)	AUC _{0-12hr} ^{a)} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
定常状態 (N=14) ^{b)}	3.00	3.33	2.42	32.5	286	12.7 ^{c)}	5374 ^{c)}
初回投与 (N=15)	3.33	0.604	0.221	4.02	27.1	37.8	1472
累積係数		6.53 ^{c)}	12.2 ^{c)}	9.42 ^{c)}			

- a: 投与間隔間のAUC
- b: 投与期間の途中から朝食後服用量のみ400mg→200mgに変更し、1日投与量を800mg→600mgに減量した症例(3例)を含む。
- c: 上記減量症例を含まない11例の平均

同様に、C型慢性肝炎患者(28名)に本剤400mg(800mg/日)を朝夕食後に1日2回24週間、インターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)(以下:IFN α -2b)600 μ IU週3回筋肉内投与との併用により、反復経口投与したときの血清中未変化体濃度は、投与開始後8週目までに定常状態に到達し、Cmax, Cmin及びAUC_{0-12hr}に基づく累積係数はそれぞれ5.24, 14.2及び8.11であった。定常状態に到達後の消失半減期は291時間であった³⁾。

(3) 食事の影響⁴⁾

健康成人男女(17名, 外国人)に本剤600mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、食後投与時ではCmax及びAUCが約70%上昇し、tmaxの遅延が認められた。

(4) 静脈内投与時⁵⁾

健康成人男性(6名, 外国人)にリバビリン溶液150mgを急速静脈内投与したとき、血漿中未変化体の全身クリアランス(CL)は40.5L/hr、定常状態における見かけの分布容積(Vss)は241Lであった。同一被験者に本剤400mgを空腹時に経口投与したときのAUCとの比較によって算出した絶対バイオアベイラビリティ(経口投与時のAUC/静脈内投与時のAUC)は64%であった。

(5) 肝機能障害患者⁶⁾

肝機能障害患者(17名, 外国人)に本剤600mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。肝機能障害患者では肝機能障害の重症度に応じたCmaxの上昇が認められたが、tmax及びAUC₀₋₁に明らかな変化は認められなかった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

肝機能	患者数	Tmax(hr)	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁ (μg·hr/mL)
正常	6名	1.33	0.643	15.2
軽度	5名	1.60	0.886	13.0
中等度	7名	1.29	1.05	14.2
重度	5名	1.60	1.27	18.4

正常	6名	1.33	0.643	15.2
軽度	5名	1.60	0.886	13.0
中等度	7名	1.29	1.05	14.2
重度	5名	1.60	1.27	18.4

(6) 腎機能障害患者⁷⁾

腎機能障害患者(18名, 外国人)に本剤400mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータを下表に示した。腎機能障害患者では、クレアチンクリアランスに応じた全身クリアランス(CL/F)の低下が認められている(【禁忌】の項参照)。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

CLcr (mL/分)	患者数	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁ (μg·hr/mL)	CL/F (L/hr)	CLr (L/hr)
≥90	6名	0.630	9.65	53.2	7.74
61~90	6名	0.821	17.5	29.8	4.31
31~60	6名	0.732	20.4	24.2	2.15
10~30	6名	1.16	31.7	13.0	0.696

- CLcr: クレアチンクリアランス
- CL/F: 全身クリアランス
- CLr: 腎クリアランス

人工透析依存の腎不全患者(6名, 外国人)に本剤400mgを空腹時に単回経口投与したとき、人工透析クリアランス(CLhd=4.04L/hr)はクレアチンクリアランスが61~90(mL/分)の腎機能障害患者の腎クリアランス(4.31L/hr)にほぼ相当する値であったが、血漿中未変化体濃度について人工透析による明らかな変化は認められなかった(【禁忌】の項参照)。(注)本剤は、クレアチンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者には投与禁忌である。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合⁸⁾

ヒト血漿蛋白と本薬との結合は全く認められず、非結合率はほぼ100%であった(*in vitro*)。

(2) 血球移行⁹⁾

健康成人男性(6名, 外国人)に¹⁴C-標識リバビリンカプセル604mgを空腹時に単回経口投与したとき、赤血球中放射能濃度は血液(全血)中放射能濃度の約2倍の値を示したことから、血中放射性成分の大部分は赤血球中に存在しているものと推察された。

(3) 組織内分布¹⁰⁾

(参考)ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを1日1回21日間反復経口投与したとき、組織中放射能濃度は血球を除く殆どの組織で投与7日目までに定常状態に到達し、全身組織への広範な放射能分布が認められた。組織中放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓、筋肉、肺、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱、骨髄に高濃度に分布した。

(4) 胎盤・胎児移行¹¹⁾

(参考)妊娠ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液20mg/kgを単回経口投与したとき、胎児組織中への放射能の移行が認められた。

3. 代謝^{9, 12~14)}

本剤の体内からの消失に関わる主要な代謝経路は、ribofuranosyl基の脱離及び3位側鎖(carboxamide)の加水分解であり、代謝物として1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide(TCONH₂), 1-β-D-ribofuranosyl-1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxylic acid(RTCOOH)及び1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxylic acid(TCOOH)が確認されている。本剤の薬効に関与しているもう一つの代謝経路は、ribofuranosyl基5位のリン酸化であり、代謝物としてリバビリン-リン酸(RMP), リバビリン-リン酸(RDP)及びリバビリン-三リン酸(RTP)が確認されている。これらのリン酸化体は組織細胞中のみ存在し、細胞外(血漿, 尿)には認められない。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝実験の結果、上記のいずれの代謝経路についても、チトクロムP450系の介在は否定されている。

4. 排泄

(1) 尿・糞中排泄⁹⁾

健康成人男性 (6名, 外国人) に¹⁴C-標識リバビリンカプセル 604mg を空腹時に単回経口投与したとき, 投与後 14 日目までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ 61% 及び 12% であった。同時点までの尿中未変化体排泄率は投与量の 17% であり, 尿中放射能に占める割合は約 27% であった。

(2) 胆汁中排泄¹⁵⁾

(参考) ラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液 20mg/kg を単回経口投与したとき, 投与後 48 時間までの胆汁中放射能排泄率は投与量の 0.8% 未満であった。

(3) 乳汁中への移行¹¹⁾

(参考) 授乳中のラットに¹⁴C-標識リバビリン溶液 20mg/kg を単回経口投与したとき, 放射能濃度の母乳/血漿比は 0.6~1.3 であり, 本薬又は代謝物の乳汁中への移行性が認められた。

5. 薬物相互作用

(1) チトクロム P450 系への影響^{14, 16)}

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害実験の結果, CYP3A4, 2D6, 1A2, 2E1, 2C9/10 の各 P450 分子種についてリバビリン添加による阻害作用は認められなかった。

(参考) ラットにリバビリン溶液を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき, 120mg/kg までの投与量では肝薬物代謝酵素系への誘導作用は認められなかった。

(2) PEG-IFN α -2b 及び IFN α -2b 併用の影響^{17, 18)}

C 型慢性肝炎患者 (12~17 名, 外国人) を対象とした本剤 600~1,200mg/日の 1 日 2 回経口投与と PEG-IFN α -2b 0.35, 0.7 又は 1.4 μ g/kg 週 1 回皮下投与との併用による 4 週間反復投与試験, 及び, C 型慢性肝炎患者 (12 名, 外国人) を対象とした本剤 1,200mg/日の 1 日 2 回経口投与と IFN α -2b 300 万国際単位の週 3 回皮下投与との併用による 4 週間反復投与試験のいずれの試験においても, 薬物動態学的相互作用を示唆する所見は認められなかった。

(3) 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム併用の影響¹⁹⁾

健康成人男女 (12 名, 外国人) に本剤 600mg を空腹時に単回又は水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム含有製剤と併用したとき, 併用時では C_{max}, AUC₀₋₄ がそれぞれ 3.3%, 13.7% 減少したが, t_{max} に影響は認められなかった。

(注) 本剤の承認用量は「1 日 600~1,000mg を 1 日 2 回に分けて連日朝夕食後経口投与する」である。

【臨床成績】

1. PEG-IFN α -2b 及び IFN α -2b 併用 (48 週間投与) での成績²⁰⁾

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量 (RT-PCR 法: 10⁵ IU/mL 以上) の C 型慢性肝炎患者を対象として, 本剤と PEG-IFN α -2b の 48 週間併用投与群と本剤と IFN α -2b の 48 週間併用投与群 (以下: 対照群) とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果, 投与終了後 24 週目のウイルス血症改善度は, 対照群が 44.8% (113/252) であったのに対し, 本剤と PEG-IFN α -2b の併用投与群は 47.6% (121/254) であり, 対照群に劣らないことが証明された。

インターフェロン (以下: IFN) 前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度

IFN 前治療効果	本剤 + PEG-IFN α -2b 48 週投与 ^{*1}	本剤 + IFN α -2b 48 週投与 ^{*2}
初回	43% (59/137)	47% (65/139)
再燃	63% (57/91)	52% (42/81)
無効	19% (5/26)	19% (6/31)

*1: 本剤 (600~1,000mg/日×48 週間) + PEG-IFN α -2b (1.5 μ g/kg×1 回/週×48 週間)

*2: 本剤 (600~1,000mg/日×48 週間) + IFN α -2b (600 万 IU×6 回/週×2 週間 + 600 万 IU×3 回/週×46 週間)

2. PEG-IFN α -2b 及び IFN α -2b 併用 (24 週間投与) での成績²¹⁾

ジェノタイプ 1 かつ高ウイルス量 (RT-PCR 法: 10⁵ IU/mL 以上) 以外の C 型慢性肝炎患者を対象として, 本剤と PEG-IFN α -2b の 24 週間併用投与群と本剤と IFN α -2b の 24 週間併用投与群 (以

下: 対照群) とのオープンラベル並行群間比較試験を実施した。その結果, 投与終了後 24 週目のウイルス血症改善度は, 対照群が 77% (47/61) であったのに対し, 本剤と PEG-IFN α -2b の併用投与群は 87% (55/63) であり, 対照群に劣らないことが証明された。また, ウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノ タイプ	本剤 + PEG-IFN α -2b 24 週投与 ^{*1}	本剤 + IFN α -2b 24 週投与 ^{*2}
< 10 ⁵ IU/mL	1	80% (4/5)	75% (3/4)
	2	87% (13/15)	100% (8/8)
≥ 10 ⁵ IU/mL	1	—	—
	2	88% (38/43)	73% (35/48)

*1: 本剤 (600~1,000mg/日×24 週間) + PEG-IFN α -2b (1.5 μ g/kg×1 回/週×24 週間)

*2: 本剤 (600~1,000mg/日×24 週間) + IFN α -2b (600 万 IU×6 回/週×2 週間 + 600 万 IU×3 回/週×22 週間)

3. IFN α -2b 併用 (24 週間投与) での成績^{22, 23)}

IFN α -2b を対照薬とし, 本剤と IFN α -2b の 24 週間併用投与による C 型慢性肝炎患者の IFN 無効例あるいは再燃例を対象とした二重盲検比較試験及びジェノタイプ 1b かつ高ウイルス量

(RT-PCR 法: 10⁵ IU/mL 以上, b-DNA 法: 1 Mcq/mL 以上) を対象とした二重盲検比較試験をそれぞれ実施した。

2 試験の結果を集計した投与終了後 24 週目のウイルス血症改善度は, IFN α -2b 単独投与群が 5.5% (8/146) であったのに対し, 本剤と IFN α -2b 併用投与群は 21.4% (51/238) でありそれぞれの試験において併用投与群が単独投与群に比較し有意に優れていた。また, ウイルスのジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス血症改善度, IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度を以下に示した。

ジェノタイプ及びウイルス量別ウイルス血症改善度

ウイルス量 (RT-PCR)	ジェノ タイプ	本剤 + IFN α -2b 600 万 IU ^{*1}	本剤 + IFN α -2b 1000 万 IU ^{*2}	プラセボ + IFN α -2b 600 万 IU ^{*3}	プラセボ + IFN α -2b 1000 万 IU ^{*4}
< 10 ⁵ IU/mL	1b	71% (5/7)	75% (3/4)	100% (1/1)	—
	2a	100% (2/2)	—	0% (0/2)	—
	2b	100% (3/3)	—	0% (0/1)	—
≥ 10 ⁵ IU/mL	1b	16% (18/115)	12% (9/76)	0% (0/40)	3% (2/81)
	2a	83% (5/6)	0% (0/1)	40% (4/10)	—
	2b	40% (2/5)	100% (1/1)	0% (0/2)	—

IFN 前治療効果別ウイルス血症改善度

IFN 前 治療効果	本剤 + IFN α -2b 600 万 IU ^{*1}	本剤 + IFN α -2b 1000 万 IU ^{*2}	プラセボ + IFN α -2b 600 万 IU ^{*3}	プラセボ + IFN α -2b 1000 万 IU ^{*4}
初回	29% (9/31)	11% (3/27)	—	8% (2/25)
	21% (12/58)			
再燃	26% (20/78)	12% (5/42)	13% (5/39)	0% (0/37)
	21% (25/120)		7% (5/76)	
無効	13% (4/31)	25% (5/20)	5% (1/19)	0% (0/23)
	18% (9/51)		2% (1/42)	

*1: 本剤 (600~800mg/日) + IFN α -2b (600 万 IU×6 回/週×2 週間 + 600 万 IU×3 回/週×22 週間)

*2: 本剤 (600~800mg/日) + IFN α -2b (1,000 万 IU×6 回/週×2 週間 + 600 万 IU×3 回/週×22 週間)

*3: IFN α -2b (600 万 IU×6 回/週×2 週間 + 600 万 IU×3 回/週×22 週間)

*4: IFN α -2b (1,000 万 IU×6 回/週×2 週間 + 600 万 IU×3 回/週×22 週間)

4. IFN β 併用での成績

(1) 24 週間投与での成績²⁴⁾

「セログループ 1 (ジェノタイプ 1) かつ血中 HCV RNA 量が高値の患者: 対象 A」及び「セログループ 1 (ジェノタイプ 1) 以外かつ血中 HCV RNA 量が高値の患者, 及び IFN 製剤による治療歴のある血中 HCV RNA 量が低値の患者: 対象 B」を対象として, IFN β 1 日 6.0×10⁶ IU を 4 週間連日投与後, 1 日 6.0×10⁶ IU を週 3 回 20 週間投与し, 本剤 1 日 600~800mg を 24 週間併用投与した際の, IFN β /本剤併用群と対照薬群である IFN α -2b/本剤併用群におけるセログループ別 (ジェノタイプ別) 及びウイルス量 (アンプリコ法) 別の投与終了後 24 週目の HCV RNA 陰性化率 (アンプリコ法) は, 下記のとおりであった。

	HCV RNA 陰性化率	
	IFNβ/本剤 併用群	IFNα-2b/本剤 併用群
対象 A	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
対象 B	80.0% (20/25)	83.3% (10/12)

(2) 48 週間投与の中間成績 (投与開始 24 週間後の投与中止率)²⁵⁾
 セログループ 1 (ジェノタイプ 1) で血中 HCV RNA 量が高値であり、うつ病の既往歴 (インターフェロン アルファ製剤によるうつ病の既往歴を含む) のある C 型慢性肝炎患者、又はうつ病の合併症あるいはその疑いのある C 型慢性肝炎患者 (ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目の総スコアが 13 以下) を対象として、INF β 1 日 6.0x10⁶ IU を 4 週間連日投与後、1 日 6.0x10⁶ IU を週 3 回 44 週間投与し、本剤 1 日 400~1,000mg を 48 週間併用投与する試験を精神科医による診察を定期的に行った上で実施した。投与開始 24 週間後の投与中止率は 8.6% (5/58 例) であった。

【薬効薬理】

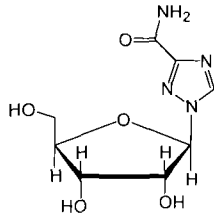
本剤と IFNα-2b 又は PEG-IFNα-2b との併用により、抗ウイルス作用が増強した。本剤の詳細な作用機序は明らかでないが、HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるグアノシン三リン酸の RNA への取込みを抑制する一方で、HCV の RNA に取り込まれることにより、抗 HCV 作用を示すと考えられる。

1. 抗 HCV 作用 (HCV 近縁ウイルスに対する抗ウイルス作用)^{26, 27)}
 HCV の近縁ウイルスであるウシウイルス性下痢症ウイルスに対して、本剤は抗ウイルス作用を示し、IFN α-2b 又は PEG-IFN α-2b と併用することにより作用が増強した (*in vitro*)。

2. 抗ウイルス作用機序²⁶⁾
 本剤は細胞内でリン酸化され、HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによるグアノシン三リン酸の RNA への取込みを抑制した (*in vitro*)。また、HCV 由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによる RNA 生成過程でリバビリン三リン酸が RNA に取り込まれ、このことがウイルスのゲノムを不安定にすると考えられた (*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : リバビリン (JAN), Ribavirin (JAN)
 化学名 : 1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamide
 化学構造式 :



分子式 : C₈H₁₂N₄O₅ 分子量 : 244.20
 性状 : 白色の結晶性の粉末で、水、ギ酸又は N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール、エタノール (95) 又は酢酸 (100) に溶けにくく、アセトンに極めて溶けにくく、アセトニトリル、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

融点 : 167-171°C
 分配係数 : (1-オクタノール-水系)
 pH2 : 3.76×10⁻³, pH8 : 1.38×10⁻³
 pH4 : 3.85×10⁻³, pH10 : 1.70×10⁻⁴
 pH6 : 3.44×10⁻³, pH12 : 1.78×10⁻⁴

【承認条件】

インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合セロタイプ (ジェノタイプ) 別、ウイルス量別の治療成績が十分とは言い切れないことから、市販後臨床試験を含む市販後調査を実施してセロタイプ (ジェノタイプ) 別、ウイルス量別の治療成績の収集を速やかに行い、その結果を遅滞なく報告の上、適宜添付文書等に反映すること。
 インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用療法について、体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認する

ための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。
 ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用の場合
 ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) との併用療法について、体重による用量区切りを変更した際の安全性を確認するための市販後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

【包装】

レベトールカプセル 200mg : 140 カプセル (PTP 14 カプセル×10)
 28 カプセル (PTP 14 カプセル×2)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 深瀬広幸, 他: 臨床医薬, 18, 521 (2002) [REB-047]
 - 3) 熊田博光, 他: 臨床医薬, 18, 593 (2002) [REB-046]
 - 17) Khakoo, S., et al : Br.J.Cli.Pharmacol, 46, 563 (1998) [REB-016]
 - 18) Gluc, P., et al : Hepatology, 32, 647 (2000) [REB-062]
 - 22) 豊田成司他: 臨床医薬, 18(4), 539 (2002) [REB-044]
 - 23) 飯野四郎他: 臨床医薬, 18(4), 565 (2002) [REB-045]
- 2), 4)~16), 19)~21), 24)~27) 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。

シェリング・プラウ株式会社 カスタマーセンター
 〒163-1033 東京都新宿区西新宿 3-7-1
 フリーダイヤル: 0120-037-189 Fax: 03-6901-1288

製造販売元

シェリング・プラウ株式会社
 〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

® : 登録商標

様式 7

(新聞発表用)

1	販 売 名	ベイスン錠 0.2、ベイスン OD 錠 0.2
2	一 般 名	(日本名) ボグリボース (英 名) voglibose
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ベイスン錠 0.2 : 1 錠中、ボグリボースとして 0.2mg 含有 ベイスン OD 錠 0.2 : 1 錠中、ボグリボースとして 0.2mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	○糖尿病の食後過血糖の改善の場合 通常、成人にはボグリボースとして 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 0.3 mg まで増量することができる。 <u>○耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合</u> 通常、成人にはボグリボースとして 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	○糖尿病の食後過血糖の改善 (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る) <u>○耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 (ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る)</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	取扱区分：医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品 ・添付文書 (案) を別紙として添付 ・本剤は擬似アミノ糖誘導体で、 α -グルコシダーゼ阻害薬に分類される。本剤の経口剤は「糖尿病の食後過血糖の改善」を効能・効果として既に市販されており、今回、「 <u>耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 (ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る)</u> 」を新効能としてとして申請した。 〔承認条件〕 耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制 本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

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。）

処方せん医薬品^{注1)}

日本薬局方 ポグリボース錠

ベイスン[®]錠 0.2ベイスン[®]錠 0.3

「タケダ」

BASEN[®] Tablets 0.2 & 0.3

	承認番号	薬価収載	販売開始
0.2	(6AM)1120	1994年8月	1994年9月
0.3	(6AM)1121	1994年8月	1994年9月
効能追加(錠0.2のみ)			200X年X月
再審査結果			2004年9月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 重症ケトアシドシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
 [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。]
- 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。]
- 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2のみ)

通常、成人にはポグリボースとして1回0.2mgを1日3回毎食直前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2のみ)

本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

本剤は日本薬局方ポグリボース錠である。

	ベイスン錠0.2			ベイスン錠0.3		
1錠中の有効成分	ポグリボース 0.2mg			ポグリボース 0.3mg		
剤形	割線入りの素錠			素錠		
錠剤の色	白色～帯黄白色					
識別コード	△ 351			△ 352		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径(mm)	7.1			8.1		
厚さ(mm)	2.6			3.1		

添加物：トウモロコシデンプン、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、乳糖水和物

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 他の糖尿病用薬を投与中の患者
 [低血糖が起こることがある。]（「重大な副作用」の項参照）
 - 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
 [腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。]
 - 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者
 [本剤の作用により病態が悪化することがある。]
 - ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。]
 - 重篤な肝障害のある患者 [代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。]
 - 重篤な腎障害のある患者 [代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。]
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 重要な基本的注意

全効能共通

- 糖尿病の診断が確立した患者又は耐糖能異常を有する者に対してのみ適用を考慮すること。これら以外にも尿糖陽性等の類似症状を呈する疾患（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常、慢性膵炎等の膵臓疾患、薬剤起因性の耐糖能異常等）があることに留意すること。
- 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療及び糖尿病発症抑制の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 本剤の使用にあたっては、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する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。（「重大な副作用」の項参照）

糖尿病の食後過血糖の改善の場合

- 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖2時間値は200mg/dL以上を示す場合に限る。
- 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dL以上を目安とする。
- 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、

【効能・効果】

○糖尿病の食後過血糖の改善

（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る）

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制(錠0.2のみ)

（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2のみ)

本剤の適用は、耐糖能異常(空腹時血糖が126 mg/dL未満かつ75g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199mg/dL)と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満(Body Mass Index: BMI 25 kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

【用法・用量】

○糖尿病の食後過血糖の改善の場合

通常、成人にはポグリボースとして1回0.2mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を0.3mgまで増量することができる。

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2~3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコントロールできないなど)には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

なお、食後血糖の十分なコントロール(静脈血漿で食後血糖2時間値が160mg/dL以下)が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

本剤の投与開始後は、1~3ヵ月毎を日安に空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c}等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6~12ヵ月毎を日安に75g経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意すること。また、血糖高値(空腹時血糖、75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値)や糖負荷後初期インスリン分泌低下等を有する場合には、糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うこと。

なお、2型糖尿病と診断された場合には、適切と考えられる治療への変更を考慮すること。また、本剤投与開始後に耐糖能異常が改善し、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して糖代謝関連検査等による経過観察を行うこと。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の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	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。

4. 副作用

糖尿病の食後過血糖の改善の場合

承認時までの試験では1日0.6mg又は0.9mgを投与した965例中154例(16.0%)に、市販後の使用成績調査(再審査終了時点)では4,446例中460例(10.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.0%)、放屁増加(4.0%)、腹部膨満(3.5%)等であった。

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

承認時までの試験では1日0.6mgを投与した951例中452例(47.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼓腸(17.3%)、腹部膨満(13.1%)、下痢(12.0%)等であった。

以下の副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 他の糖尿病用薬との併用で**低血糖**(0.1~5%未満)があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも**低血糖**(0.1%未満)が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 腹部膨満、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、**腸閉塞様の症状**(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う**重篤な肝機能障害、黄疸**(いずれも0.1%未満)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。
- 重篤な肝硬変例に投与した場合**、便秘等を契機として**高アンモニア血症が増悪し、意識障害(頻度不明)**を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに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

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 消化器	下痢、放屁、腹部膨満	軟便、腹鳴、腹痛、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけ、口渇	口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症	
2) 過敏症 ^(注2)			発疹、痒疹、光線過敏症	
3) 肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、ALPの上昇		
4) 精神神経系		めまい	頭痛、ふらつき、眼気	
5) 血液		貧血	血小板減少	顆粒球減少
6) その他		しびれ、顔面等の浮腫、眼のかすみ、ほてり、倦怠感、脱力感、高カリウム血症、血清アミラーゼ上昇、HDLコレステロール低下、発汗、脱毛		

注2) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量(例えば1回量0.1mg)から投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。^{1~2)}

7. 小児等への投与

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)健康成人男子(6名)に1回0.2mg1日3回、7日間反復投与した場合、血漿中及び尿中にボグリボースは検出されない。³⁾
 (参考)健康成人男子(10名)に2mgを単回投与した場合、血漿中及び尿中にボグリボースは検出されない。
 (2)ラットに [¹⁴C] ボグリボース 1mg/kg 単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められており、尿、糞への排泄率はそれぞれ約5%、98%である。⁴⁾

【臨床成績】^{5~21)}

1. 糖尿病の食後過血糖の改善

インスリン非依存型糖尿病、インスリン依存型糖尿病の各患者を対象に、1日0.6又は0.9mgを、投与した二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験において、最終血糖総合改善度が評価された877例の糖尿病の病型別改善率は表のとおりである。

糖尿病の病型	例数	中等度改善以上	軽度改善以上
インスリン非依存型糖尿病	812	371(45.7)	613(75.5)
インスリン依存型糖尿病	65	31(47.7)	47(72.3)
計	877	402(45.8)	660(75.3)

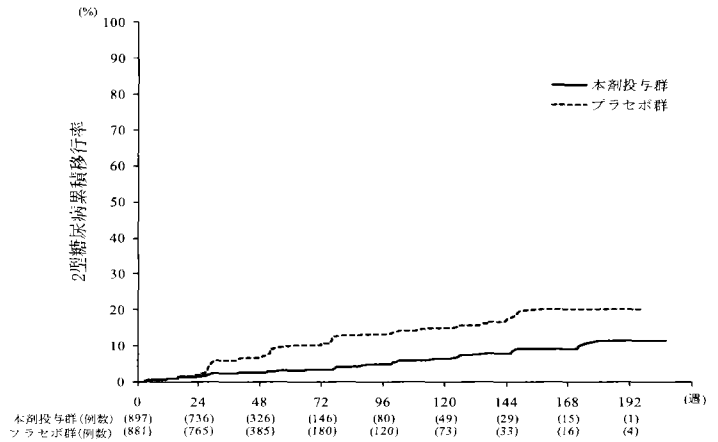
数字は例数、()内は累積パーセント
 中等度改善以上:「著明改善」+「中等度改善」

上記のインスリン非依存型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。^{5~6)} また、食事療法のみでの症例のみならず、インスリン製剤使用中^{7~10)}あるいは経口血糖降下剤使用中^{11~15)}の患者においても食後過血糖の改善を初めとする有用性が認められている。さらに、長期投与試験(平均投与期間約7ヵ月)では効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られている。^{16~20)}

なお、臨床薬理試験結果より、代表的副作用である放屁増加、腹部膨満、下痢及び軟便等は、薬理作用に起因する未吸収糖質の分解・発酵に基づくものと考えられる。

2. 耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

耐糖能異常を有し、かつ高血圧症、高脂血症、肥満(Body Mass Index: BMI 25kg/m²以上)あるいは2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する者を対象に、食事療法・運動療法に加えて1回0.2mgを1日3回投与した二重盲検比較試験(平均投与日数336.7±254.0日間)の結果、最終評価時点における2型糖尿病移行例数は、本剤投与群で50/897例、プラセボ群で106/881例である。
 プラセボ群に対する本剤投与群のハザード比(両側95%信頼区間)は0.595(0.4334~0.8177)である(層別ログランク検定: p=0.0014)。²¹⁾
 なお、2型糖尿病累積移行率は図表のとおりである。



	2型糖尿病累積移行率	
	投与開始48週時点	投与開始96週時点
本剤投与群	2.6% (1.53-3.68)	4.8% (3.13-6.44)
プラセボ群	7.0% (5.23-8.73)	13.2% (10.59-15.85)

()内は両側95%信頼区間

【薬効薬理】^{22~29)}

本剤は、腸管において二糖類から単糖への分解を担う二糖類水解酵素(α-グルコシダーゼ)を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を改善する。

1. 作用機序²²⁾

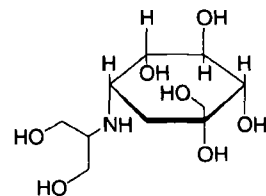
- ブタ小腸由来マルターゼとスクラーゼに対してアカルボースよりそれぞれ約20倍及び30倍強い阻害作用を示し、ラット小腸由来マルターゼ及びスクラーゼ阻害活性はそれぞれアカルボースの約270倍及び190倍である(in vitro)。一方ブタ及びラット膵α-アミラーゼに対する阻害作用はアカルボースの約1/3000であり、β-グルコシダーゼに対しては阻害活性を示さない(in vitro)。
- ラット小腸由来のスクラーゼ-イソマルターゼの複合体の二糖類水解酵素に対する阻害様式は競合拮抗的である(in vitro)。

2. 血糖上昇抑制作用

- 正常ラットに経口投与した場合、でん粉、マルトース及びスクロース負荷後の血糖上昇を抑制するが、グルコース、フルクトース及びラクトース負荷後の血糖上昇に対しては無効である(in vivo)。²²⁾
- 健康成人にスクロース負荷を行い呼気水素ガスを測定したところ、本剤の臨床用量における血糖上昇抑制作用は二糖類の部分的な分解抑制に基づく糖質の軽度な吸収阻害と、その結果としての吸収遅延によるものと推定される。²³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: ボグリボース (Voglibose) [JAN]

化学名: 3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethylamino]-2-C-(hydroxymethyl)-D-epi-inositol

分子式：C₁₀H₂₁NO₇

分子量：267.28

融 点：163～168℃

性 状：ボグリボースは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試薬に溶ける。

【承認条件】

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実にを行うこと。

【包装】

錠 0.2：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、
1,000錠(10錠×100)、2,100錠(21錠×100)
錠 0.3：100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)、
1,000錠(10錠×100)、2,100錠(21錠×100)

【主要文献】

- 1) Morseth, S.L. et al. : 薬理と治療, **19** : 4325, 1991.
- 2) Morseth, S.L. et al. : *ibid.*, **19** : 4375, 1991.
- 3) 平賀興吾 : 基礎と臨床, **26** : 283, 1992.
- 4) 前芝良宏 他 : 薬理と治療, **19** : 3639, 1991.
- 5) 後藤由夫 他 : 医学のあゆみ, **160** : 943, 1992.
- 6) 神谷文雅 他 : 臨床成人病, **22** : 573, 1992.
- 7) 池田義雄 他 : 新薬と臨牀, **41** : 20, 1992.
- 8) 中埜幸治 他 : 診療と新薬, **28** : 2315, 1991.
- 9) 森島豊彦 他 : 臨牀と研究, **69** : 3997, 1992.
- 10) 河盛隆造 他 : 糖尿病, **35** : 633, 1992.
- 11) 柴田 昭 他 : Progress in Medicine, **12** : 239, 1992.
- 12) 田港朝彦 他 : 新薬と臨牀, **41** : 193, 1992.
- 13) 西澤良記 他 : 医学と薬学, **27** : 123, 1992.
- 14) 松岡 瑛 他 : 診療と新薬, **29** : 255, 1992.
- 15) 加来浩平 他 : 薬理と治療, **20** : 887, 1992.
- 16) 三村和郎 他 : 臨牀と研究, **69** : 919, 1992.
- 17) 三村和郎 他 : *ibid.*, **69** : 235, 1992.
- 18) 中村光男 他 : 新薬と臨牀, **41** : 2, 1992.
- 19) 小泉順二 他 : 診療と新薬, **29** : 241, 1992.
- 20) 梅田文夫 他 : 臨牀と研究, **69** : 1309, 1992.
- 21) Kawamori, R. et al. : Lancet, **373** : 1607, 2009.
- 22) 小高裕之 他 : 日本栄養・食糧学会誌, **45** : 27, 1992.
- 23) 後藤由夫 他 : 臨床成人病, **22** : 451, 1992.
- 24) 池田 衡 他 : 薬理と治療, **19** : 4105, 1991.
- 25) Odaka, H. et al. : J. Nutr. Sci. Vitaminol., **38** : 27, 1992.
- 26) 池田 衡 他 : 薬理と治療, **19** : 4451, 1991.
- 27) 小高裕之 他 : 日本栄養・食糧学会誌, **45** : 33, 1992.
- 28) 高見健治 他 : 薬理と治療, **19** : 4457, 1991.
- 29) 小高裕之 他 : *ibid.*, **19** : 4829, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

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

処方せん医薬品^{注1)}

貯法：室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。
(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

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。)

ベイスン[®]OD錠0.2ベイスン[®]OD錠0.3

「タケダ」

BASEN[®] OD Tablets 0.2 & 0.3

ボグリボース口腔内崩壊錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
0.2	21600AMZ00368	2004年7月	2004年7月
0.3	21600AMZ00369	2004年7月	2004年7月
効能追加(OD錠0.2のみ)			200X年X月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
[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。]
- 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。]
- 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ベイスンOD錠0.2	ベイスンOD錠0.3
1錠中の有効成分	ボグリボース 0.2mg	ボグリボース 0.3mg
剤形	割線入りの素錠 (口腔内崩壊錠)	素錠 (口腔内崩壊錠)
錠剤の色	帯黄白色	微黄色
識別コード	△ 341	△ 342
形状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面 
直径(mm)	7.6	8.6
厚さ(mm)	2.7	3.2

添加物：ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三酸化鉄、トウモロコシデンプン、アスパルテーム、結晶セルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール

【効能・効果】

- 糖尿病の食後過血糖の改善
(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)
- 耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制(OD錠0.2のみ)
(ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(OD錠0.2のみ)

本剤の適用は、耐糖能異常(空腹時血糖が126mg/dL未満かつ75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199mg/dL)と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満(Body Mass Index: BMI 25 kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

【用法・用量】

○糖尿病の食後過血糖の改善の場合

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を0.3mgまで増量することができる。

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(OD錠0.2のみ)

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mgを1日3回毎食直前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

全効能共通

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(OD錠0.2のみ)

本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 他の糖尿病用薬を投与中の患者
[低血糖が起こることがある。](「重大な副作用」の項参照)
 - 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
[腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。]
 - 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者
[本剤の作用により病態が悪化することがある。]
 - ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者
[腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。]
 - 重篤な肝障害のある患者[代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。]
 - 重篤な腎障害のある患者[代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

全効能共通

- 糖尿病の診断が確立した患者又は耐糖能異常を有する者に対してのみ適用を考慮すること。これら以外にも尿糖陽性等の類似症状を呈する疾患(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常、慢性膵炎等の膵臓疾患、薬剤起因性の耐糖能異常等)があることに留意すること。
- 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療及び糖尿病発症抑制の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 本剤の使用にあたっては、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する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。(「重大な副作用」の項参照)

糖尿病の食後過血糖の改善の場合

- (1) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖 2 時間値は 200mg/dL 以上を示す場合に限る。
- (2) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140mg/dL 以上を目安とする。
- (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 2~3 ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 200mg/dL 以下にコントロールできないなど)には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
なお、食後血糖の十分なコントロール(静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160mg/dL 以下)が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合

本剤の投与開始後は、1~3 ヶ月毎を目安に空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6~12 ヶ月毎を目安に 75g 経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意すること。また、血糖高値(空腹時血糖、75g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値)や糖負荷後初期インスリン分泌低下等を有する場合には、糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うこと。

なお、2 型糖尿病と診断された場合には、適切と考えられる治療への変更を考慮すること。また、本剤投与開始後に耐糖能異常が改善し、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して糖代謝関連検査等による経過観察を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の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	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。

4. 副作用

糖尿病の食後過血糖の改善の場合

承認時までの試験では 1 日 0.6mg 又は 0.9mg を投与した 965 例中 154 例(16.0%)に、市販後の使用成績調査(ペイスン錠再審査終了時点)では 4,446 例中 460 例(10.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.0%)、放屁増加(4.0%)、腹部膨満(3.5%)等であった。

耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合

承認時までの試験では 1 日 0.6mg を投与した 951 例中 452 例(47.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼓腸(17.3%)、腹部膨満(13.1%)、下痢(12.0%)等であった。

以下の副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) 他の糖尿病用薬との併用で**低血糖**(0.1~5%未満)があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも**低血糖**(0.1%未満)が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 腹部膨満、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、**腸閉塞様の症状**(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **劇症肝炎**、AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等を伴う**重篤な肝機能障害**、**黄疸**(いずれも 0.1%未満)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。
- 4) **重篤な肝硬変例に投与した場合**、便秘等を契機として**高アンモニア血症が増悪し、意識障害**(頻度不明)を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに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

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 消化器	下痢、放屁、腹部膨満	軟便、腹鳴、腹痛、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけ、口渇	口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症	
2) 過敏症 注2)			発疹、痒疹、光線過敏症	
3) 肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、γ-GTP、ALPの上昇		
4) 精神神経系		めまい	頭痛、ふらつき、眠気	
5) 血液		貧血	血小板減少	顆粒球減少
6) その他		しびれ、顔面等の浮腫、眼のかすみ、ほてり、倦怠感、脱力感、高カリウム血症、血清アミラーゼ上昇、HDLコレステロール低下、発汗、脱毛		

注2) このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量(例えば 1 回量 0.1mg)から投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過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まわ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。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、や

むを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[動物試験(ラット)で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。^{1~2)}

7. 小児等への投与

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

- (1) **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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。]
- (2) **服用時**：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

【薬物動態】

- (1) 健康成人男子(6名)にベイスン錠を1回0.2mg 1日3回、7日間反復投与した場合、血漿中及び尿中にボグリボースは検出されない。³⁾
(参考)健康成人男子(10名)に2mgを単回投与した場合、血漿中及び尿中にボグリボースは検出されない。
- (2) ラットに¹⁴Cボグリボース1mg/kg単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められており、尿、糞への排泄率はそれぞれ約5%、98%である。⁴⁾

【臨床成績】^{5~21)}

1. 糖尿病の食後過血糖の改善

インスリン非依存型糖尿病、インスリン依存型糖尿病の各患者を対象に、1日0.6又は0.9mgを、投与した二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験において、最終血糖総合改善度が評価された877例の糖尿病の病型別改善率は表のとおりである。

糖尿病の病型	例数	中等度改善以上	軽度改善以上
インスリン非依存型糖尿病	812	371(45.7)	613(75.5)
インスリン依存型糖尿病	65	31(47.7)	47(72.3)
計	877	402(45.8)	660(75.3)

数字は例数、()内は累積パーセント
中等度改善以上：「著明改善」+「中等度改善」

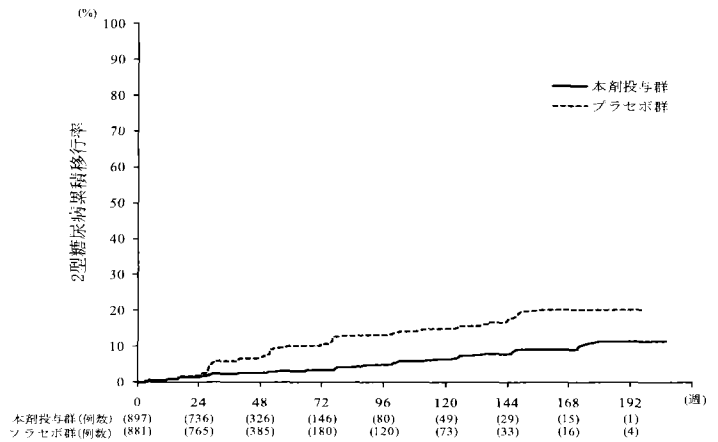
上記のインスリン非依存型糖尿病病患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。^{5~6)} また、食事療法のみでの症例のみならず、インスリン製剤使用中^{7~10)}あるいは経口血糖降下剤使用中^{11~15)}の患者においても食後過血糖の改善を初めとする有用性が認められている。さらに、長期投与試験(平均投与期間約7ヵ月)では効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られている。^{16~20)}

なお、臨床薬理試験結果より、代表的副作用である放屁増加、腹部膨満、下痢及び軟便等は、薬理作用に起因する未吸収糖質の分解・発酵に基づくものであると考えられる。

2. 耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

耐糖能異常を有し、かつ高血圧症、高脂血症、肥満(Body Mass Index: BMI 25kg/m²以上)あるいは2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する者を対象に、食事療法・運動療法に加えて1回0.2mgを1日3回投与した二重盲検比較試験(平均投与日数336.7±254.0日間)の結果、最終評価時点における2型糖尿病移行例数は、本剤投与群で50/897例、プラセボ群で106/881例である。
プラセボ群に対する本剤投与群のハザード比(両側95%信頼区間)は0.595(0.4334-0.8177)である(層別ログランク検定：p=0.0014)。²¹⁾

なお、2型糖尿病累積移行率は図表のとおりである。



	2型糖尿病累積移行率	
	投与開始48週時点	投与開始96週時点
本剤投与群	2.6% (1.53-3.68)	4.8% (3.13-6.44)
プラセボ群	7.0% (5.23-8.73)	13.2% (10.59-15.85)

()内は両側95%信頼区間

【薬効薬理】^{22~29)}

本剤は、腸管において二糖類から単糖への分解を担う二糖類水解酵素(α-グルコシダーゼ)を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を改善する。

1. 作用機序²²⁾

(1) ブタ小腸由来マルターゼとスクラーゼに対してアカルボースよりそれぞれ約20倍及び30倍強い阻害作用を示し、ラット小腸由来マルターゼ及びスクラーゼ阻害活性はそれぞれアカルボースの約270倍及び190倍である(in vitro)。一方ブタ及びラット膵α-アミラーゼに対する阻害作用はアカルボースの約1/3000であり、β-グルコシダーゼに対しては阻害活性を示さない(in vitro)。

(2) ラット小腸由来のスクラーゼ-イソマルターゼの複合体の二糖類水解酵素に対する阻害様式は競合拮抗的である(in vitro)。

2. 血糖上昇抑制作用

(1) 正常ラットに経口投与した場合、でん粉、マルトース及びブスクロース負荷後の血糖上昇を抑制するが、グルコース、フルクトース及びラクトース負荷後の血糖上昇に対しては無効である(in vivo)。²²⁾

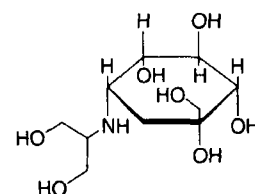
(2) 健康成人にスクロース負荷を行い呼吸水素ガスを測定したところ、本剤の臨床用量における血糖上昇抑制作用は二糖類の部分的な分解抑制に基づく糖質の軽度な吸収阻害と、その結果としての吸収遅延によるものと推定される。²³⁾

3. 生物学的同等性

健康成人男子にベイスンOD錠とベイスン錠を経口投与したクロスオーバー試験(0.2mg錠と0.3mg錠の各々で実施)で、ショ糖負荷後の血漿グルコース濃度上昇抑制効果(Cmax)に差は認められていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名：ボグリボース (Voglibose) [JAN]

化学名：3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-
ethylamino]-2-C-(hydroxymethyl)- β -*epi*-inositol

分子式：C₁₀H₂₁NO₇

分子量：267.28

融点：163～168℃

性状：ボグリボースは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試薬に溶ける。

【承認条件】

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実に行うこと。

【包装】

OD錠 0.2：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
1,000錠(10錠×100)、2,100錠(21錠×100)

OD錠 0.3：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
1,000錠(10錠×100)、2,100錠(21錠×100)

【主要文献】

- 1) Morseth, S. L. et al.: 薬理と治療, **19**:4325, 1991.
- 2) Morseth, S. L. et al.: *ibid.*, **19**:4375, 1991.
- 3) 平賀興吾: 基礎と臨床, **26**:283, 1992.
- 4) 前芝良宏 他: 薬理と治療, **19**:3639, 1991.
- 5) 後藤由夫 他: 医学のあゆみ, **160**:943, 1992.
- 6) 神谷文雅 他: 臨床成人病, **22**:573, 1992.
- 7) 池田義雄 他: 新薬と臨牀, **41**:20, 1992.
- 8) 中埜幸治 他: 診療と新薬, **28**:2315, 1991.
- 9) 森島豊彦 他: 臨牀と研究, **69**:3997, 1992.
- 10) 河盛隆造 他: 糖尿病, **35**:633, 1992.
- 11) 柴田 昭 他: Progress in Medicine, **12**:239, 1992.
- 12) 田港朝彦 他: 新薬と臨牀, **41**:193, 1992.
- 13) 西澤良記 他: 医学と薬学, **27**:123, 1992.
- 14) 松岡 瑛 他: 診療と新薬, **29**:255, 1992.
- 15) 加来浩平 他: 薬理と治療, **20**:887, 1992.
- 16) 三村和郎 他: 臨牀と研究, **69**:919, 1992.
- 17) 三村和郎 他: 臨牀と研究, **69**:235, 1992.
- 18) 中村光男 他: 新薬と臨牀, **41**:2, 1992.
- 19) 小泉順二 他: 診療と新薬, **29**:241, 1992.
- 20) 梅田文夫 他: 臨牀と研究, **69**:1309, 1992.
- 21) Kawamori, R. et al.: Lancet, **373**:1607, 2009.
- 22) 小高裕之 他: 日本栄養・食糧学会誌, **45**:27, 1992.
- 23) 後藤由夫 他: 臨床成人病, **22**:451, 1992.
- 24) 池田 衡 他: 薬理と治療, **19**:4105, 1991.
- 25) Odaka, H. et al.: Journal of Nutritional Science and Vitaminology, **38**:27, 1992.
- 26) 池田 衡 他: 薬理と治療, **19**:4451, 1991.
- 27) 小高裕之 他: 日本栄養・食糧学会誌, **45**:33, 1992.
- 28) 高見健治 他: 薬理と治療, **19**:4457, 1991.
- 29) 小高裕之 他: *ibid.*, **19**:4829, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

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