

平成22年1月29日
厚生労働省共用第8会議室
午後4時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

議題1 医薬品ロゼレム錠8mg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

議題2 医薬品デュオトラバ配合点眼液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

議題3 医薬品レミケード点滴静注用100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

3. 報告事項

議題1 医薬品エンブレル皮下注50mgシリンジ1.0mLの製造販売承認並びに同皮下注用25mg、同皮下注用10mg及び同皮下注25mgシリンジ0.5mLの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品カーディオライト注射液 第一及び同 第一の製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医療用医薬品の再審査結果について

議題4 優先審査指定品目の審査結果について

4. その他

5 閉会

平成22年1月29日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ロゼレム錠 8mg (武田薬品工業(株))	製販	承認	ラメルテオン	不眠症における入眠困難の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体: 劇薬 (予定) 製剤: 非該当 (予定)
2 デュオトラバ配合点眼液 (日本アルコン(株))	製販	承認	トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩	緑内障、高眼圧症を効能・効果とする新医療用配合剤	6年	原体: いずれも 劇薬 (済) 配合剤: 非該当 (予定)
3 レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬(株))	製販	一変	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な強直性脊髄炎の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体: 劇薬 (済) 製剤: 劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
<報告品目>						
4 ①エンブレル皮下注用25mg ② 同 皮下注50mgシリンジ1.0mL ③ 同 皮下注用10mg ④ 同 皮下注25mgシリンジ0.5mL (ワイス(株))	製販 製販 製販 製販	一変 承認 一変 一変	エタネルセプト(遺伝子組換え)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)を効能・効果とする新用量医薬品	残余 期間 (平成25 年1月18 日まで)	原体: 劇薬 (済) 製剤: 劇薬 ①、③、④(済) ②(予定) 生物由来製品 ①、③、④(済) ②(予定)
5 ①カーディオライト注射液 第一 ② 同 第一 (富士フイルムRIファーマ(株))	製販 製販	一変 一変	①ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリアル)テクネチウム(^{99m} Tc) ②テトラキス(2-メトキシイソブチルイソニトリアル)銅(I)4フッ化ホウ酸	副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	① 原体: 非該当 (済) 製剤: 非該当 (済) ② 原体: 毒薬 (済) 製剤: 毒薬 (済)

※(訂正)平成21年11月27日医薬品第一部会審議品目

	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
7 エックスフォージ配合錠 (ノバルティスファーマ(株))	製販	承認	バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩	高血圧症を効能・効果とする新医療用配合剤	4年	原体(バルサルタン): 非該当 (済) 原体(アムロジピンベシル酸塩): 毒薬 (済) 製剤: 劇薬 (済)

(新聞報道用)

1	販売名	① エンブレル皮下注用 10mg ② エンブレル皮下注用 25mg ③ エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL ④ エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL
2	一般名	エタネルセプト (遺伝子組換え)
3	申請者名	ワイス株式会社
4	成分・分量	① 1バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10 mg を含有 ② 1バイアル中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 25 mg を含有 ③ 1シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 25 mg を含有 ④ 1シリンジ中にエタネルセプト (遺伝子組換え) として 50 mg を含有
5	用法・用量	①② (下線部は今回追加) 関節リウマチ 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10~25mg を 1日 1回、週に 2回、 <u>又は 25~50mg を 1日 1回、週に 1回、皮下注射する。</u> 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 0.2~0.4mg/kg を 1日 1回、週に 2回、皮下注射する。(小児の 1回投与量は成人の標準用量 (1回 25mg) を上限とすること) ③④ (下線部は今回追加) 関節リウマチ 本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10~25mg を 1日 1回、週に 2回、 <u>又は 25~50mg を 1日 1回、週に 1回、皮下注射する。</u>
6	効能・効果	①② 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る) ③④ 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)

完全ヒト型可溶性 TNF α / LT α レセプター製剤

日本標準商品分類番号

873999

貯法:凍結を避け、2~8℃で保存
 使用期限:表示の使用期限内に使用すること。(表示の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。)

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品(注1)

エンブレル®皮下注用 10mg

エンブレル®皮下注用 25mg

ENBREL® 10mg for S.C. Injection

ENBREL® 25mg for S.C. Injection

エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤

	10mg***	25mg
承認番号	22100 AMX01835	21700 AMY00005
**薬価収載	2009年9月	2005年3月
販売開始	2009年12月	2005年3月
**効能追加	2009年7月	2009年7月

【警告】

- 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、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。
 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
 播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
 また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。
- (1)関節リウマチ
 本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
 (2)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。[「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)】

- 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者[敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照]
- 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照]

【組成・性状】

販売名	エンブレル 皮下注用 10mg	エンブレル 皮下注用 25mg
成分・含量 (1バイアル中)	エタネルセプト (遺伝子組換え) 10mg	エタネルセプト (遺伝子組換え) 25mg
添加物 (1バイアル中)	D-マンニトール 40mg 精製白糖 10mg トロメタモール 1.2mg 塩酸 適量	D-マンニトール 40mg 精製白糖 10mg トロメタモール 1.2mg 塩酸 適量
色・性状	白色の塊(凍結乾燥製剤)	
pH	7.1~7.7 [10mg/mL日局注 射用水]	7.1~7.7 [25mg/mL日局注 射用水]
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1 [10mg/mL日局注 射用水]	約1 [25mg/mL日局注 射用水]

【効能・効果】

関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。

全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合にのみ本剤を投与すること。

【用法・用量】

関節リウマチ

本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタ

ネルセプト（遺伝子組換え）として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として0.2～0.4 mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
2. 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。
3. 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3～4日間隔とすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
 - (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
 - (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
 - (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕〕
 - (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〔副作用〕の「重大な副作用」の項参照〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (7) 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。〔重大な副作用〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNFの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- (3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがある

ので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕

- (5) 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔副作用〕の「その他の副作用」の項参照
 - (6) 本剤を含む抗TNF療法において、多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の中枢神経系の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患を有する患者へは本剤を投与しないこと。また、脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価を含めて慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤投与の適切性を判断すること。
 - (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔副作用〕の「重大な副作用」の項参照
また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
 - (8) 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔臨床成績〕の項参照
 - (9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔「その他の注意」の項参照〕
 - (10) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。
- (11) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。
関節リウマチ

（国内臨床試験成績）

本剤の10mg及び25mg、週2回投与ならびに本剤の25mg及び50mg週1回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象282例中183例（64.9%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注2)120例（42.6%）、注射部位反応^(注3)78例（27.7%）、発疹^(注4)53例（18.8%）、浮動性めまい14例（5.0%）、そう痒症14例（5.0%）等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇12例（4.3%）、AST（GOT）上昇8例（2.8%）であった。

（注2）鼻咽喉炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管炎、胃腸炎、足部白癬、帯状疱疹、インフルエンザ等

（注3）注射部位の紅斑、そう痒感、出血等

（注4）湿疹、皮膚炎、紅斑等

〈海外臨床試験成績〉

本剤の10mg及び25mg、週2回投与を検討した海外(米国)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象154例中、感染症88例(57.1%)、注射部位反応71例(46.1%)、その他118例(76.6%)の有害事象^(注5)が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応70例(45.5%)、頭痛8例(5.2%)、発疹5例(3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各4例(2.6%)等であった。

〈注5〉本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

本剤の25mg、週2回投与及び50mg、週1回投与を検討した海外(米国及びカナダ)の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象367例中166例(45.2%)に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応67例(18.3%)、頭痛21例(5.7%)、悪心20例(5.4%)、発疹17例(4.6%)等であった。

若年性特発性関節炎

〈国内臨床試験成績〉

国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象35例中35例(100%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注9)34例(97.1%)、注射部位反応^(注2)27例(77.1%)、発疹^(注9)18例(51.4%)、頭痛17例(48.6%)、腹痛13例(37.1%)等であった。また、臨床検査値異常変動は、白血球増加8例(22.9%)、ヘモグロビン減少6例(17.1%)等であった。

〈注6〉 鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、膿疱疹、咽頭炎、麦粒腫、扁桃炎等

〈注7〉 注射部位反応、注射部位出血

〈注8〉 湿疹、皮膚炎、紅斑等

〈海外臨床試験成績〉

海外(米国)の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象69例中60例(87.0%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注9)47例(68.1%)、注射部位反応26例(37.7%)、頭痛11例(15.9%)、鼻炎9例(13.0%)、嘔吐6例(8.7%)等であった。

〈注9〉 上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎等

(1) 重大な副作用

1) 敗血症(1%未満)、肺炎(ニューモシスティス・カリニ肺炎を含む)(1~5%未満)、真菌感染症等の日和見感染症(1~5%未満)

このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核(頻度不明^(注10))

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応(頻度不明^(注10))

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 重篤な血液障害(頻度不明^(注10))

再生不良性貧血及び汎血球減少(致命的な転帰に至った例を含む)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球食食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状(発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等)があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

5) 脱髄疾患(頻度不明^(注10))

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の脱髄疾患があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎(1%未満)

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、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス・カリニ肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明^(注10))

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

8) 肝機能障害(頻度不明^(注10))

AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明^(注10))

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、多形紅斑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。

10) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎(頻度不明^(注10))

抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性血管炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 急性腎不全、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明^(注10))

急性腎不全、ネフローゼ症候群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。

12) 心不全(1%未満)

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次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。頻度は国内の臨床試験(関節リウマチ及び若年性特発性関節炎)の集計結果による。

頻度種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注10)
呼吸器	感冒(32.8%)、上気道感染、咽頭炎	気管支炎、鼻漏、咳嗽、鼻炎、喀痰、鼻閉、扁桃炎	喘息、副鼻腔炎、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、血痰、肺嚢胞、嘔声	
皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)(22.4%)、そう痒症	白癬、蕁麻疹、皮膚乾燥、脱毛	爪の異常、膿疱疹、光線過敏症、爪感染、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、爪囲炎、膿疱性乾癬、肝臓	皮膚血管炎(白血球破砕性血管炎を含む)、乾癬(悪化を含む)、乾癬様皮疹
消化器	胃腸炎、腹痛、下痢	便秘、悪心、口内炎、嘔吐、咽喉頭疼痛、食欲不振、胃部不快感、齦歯、舌唇炎(口角炎等)、歯周炎、歯肉炎、消化性潰瘍、軟便	咽頭不快感、歯痛、腹部膨満、口腔感染、歯の知覚過敏、歯髄炎、歯肉腫脹、舌苔、肺炎	
投与部位	注射部位反応 ^(注11) (紅斑、出血斑、			

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 (注10)
	そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等) (33.1%)			
泌尿器	尿路感染(膀胱炎等)	尿沈渣、BUN増加、血尿、蛋白尿	残尿感、腎盂腎炎、尿糖、頻尿、クレアチニン上昇、腎結石	
精神 神経系	頭痛、浮動性めまい	感覚減退(しびれ感等)	手根管症候群、不眠、眠気、錯感覚(ピリピリ感等)、四肢異常感覚、不安、味覚異常、嗅覚異常	
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、肝機能異常		
循環器		高血圧、期外収縮、血圧上昇、動悸	潮紅、頻脈	
血液		白血球増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、貧血(鉄欠乏性を含む)、赤血球減少	リンパ球増加、血小板増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	
眼		結膜炎、麦粒腫、眼精疲労	ブドウ膜炎、眼乾燥、結膜充血、白内障、角膜潰瘍、眼のちらつき、眼の異常感、眼痛	
筋・骨格系		疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)	筋痛、化膿性関節炎、関節痛、肩こり、靭帯障害、滑膜炎、関節脱臼、脊椎症	ループス様症候群(注12)
抵抗機構	インフルエンザ	帯状疱疹、膿瘍	蜂巣炎、創傷感染、化膿性リンパ節炎	
生殖器			月経不順、乳腺炎	
その他	発熱、出血	浮腫(局所性を含む)、胸痛、コレステロール上昇、胸部不快感、倦怠感、疲労、アルブミン減少	口渇、四肢不快感、気分不良、総蛋白増加、体重減少、中耳炎、難聴、外耳炎、胸部X線異常、耳下腺腫脹、総蛋白減少、脱水、脱力感	痙攣、自己抗体陽性(注12)

(注10) 自発報告あるいは海外からの報告

(注11) 注射部位反応は、投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

(注12) 「その他の注意」参照のこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で本剤の乳汁移行が認められている。]

7. 小児等への投与

4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に60 mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32 mg/m²の静脈内投与〔その後は皮下投与16 mg/m²(~25 mg)を1週間に2回投与〕であった。本剤の解毒薬は知られていない。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 調製時

- 1) 日局注射用水1mLをゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から10分程度の時間を要する。
- 2) 溶解後は速やかに使用すること(なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2~8℃で保存し、6時間以内に使用すること)。

(3) 投与时

- 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
- 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

10. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間(長期試験の投与期間3週~112週の中央値)まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化(ANA)(≥1:40)、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。

また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。

(3) 海外において、本剤投与中の乾癩性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

(4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%(10/33例)、本剤

0.15mg/kg 群で 30% (9/30 例)、0.45 mg/kg 群で 48% (14/29 例)、1.5mg/kg 群で 53% (26/49 例) であった¹⁾。

(7) 海外でうつ血性心不全患者 (NYHA 心機能分類 II~IV) を対象とした 2 つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された (追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7 カ月、5.7 カ月であった)。最初の試験では、本剤 25mg 週 2 回群 (308 例) 及び本剤 25mg 週 3 回群 (308 例) のいずれも、プラセボ群 (309 例) と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後 24 週の心不全の悪化は、本剤 25mg 週 2 回群が 89 例 (29%)、25mg 週 3 回群が 83 例 (27%)、プラセボ群が 62 例 (20%) であった。また最終死亡例数は、本剤 25mg 週 2 回群が 55 例 (18%)、25mg 週 3 回群 61 例 (20%)、プラセボ群が 44 例 (14%) であった。2 番目の試験では、1123 例が本剤 25mg 週 1 回群、本剤 25mg 週 2 回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。

なお、他の抗 TNF 療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。

(8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

1) 日本人における成績⁴⁾

8 名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト 10mg、25mg 及び 50mg を単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図 1 及び表 1 に示す。

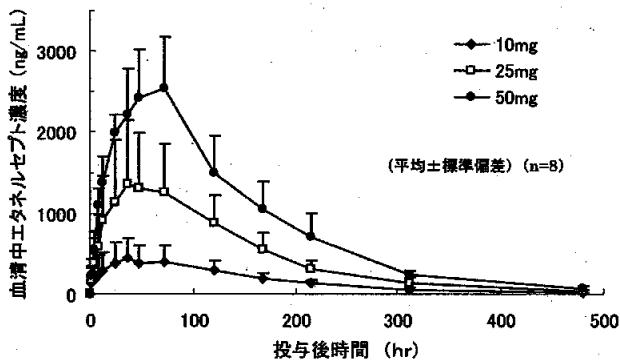


図 1 エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表 1 薬物動態パラメータ (n=8)

	AUC ₀₋₄₈₀ (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	76.5 ±33.4	78.6 ±33.7	474 ±230	43.5 ±19.2	153.1 ±73.5	87.6 ±18.1
25mg S.C.	222.3 ±91.9	227.3 ±91.9	1415 ±761	52.5 ±16.9	134.5 ±78.1	86.3 ±22.5
50mg S.C.	412.0 ±95.7	419.6 ±98.7	2668 ±684	49.5 ±16.3	125.0 ±28.6	77.9 ±10.3

平均値±標準偏差

さらに 8 名の健康成人男子に、50 mg を単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した。

2) 外国人における成績^{5) 9)}

米国の健康成人に、エタネルセプト 10mg、25mg 又は 50mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 2 の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった。

表 2 薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₄₈₀ (µg·hr/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg S.C.	6	79.0 ±24.4	81.7 ±24.6	425 ±205	66 ±22	132 ±41	92 ±8
25mg S.C.	26	241.7 ±76.0	245.2 ±76.6	1650 ±660	49 ±17	113.8 ±42	72.1 ±13.6

50mg S.C.	28	460 ±179	502 ±196	3440 ±1920	48 ±21	118 ±52	78.0 ±17.4
-----------	----	-------------	-------------	---------------	-----------	------------	---------------

平均値±標準偏差

(2) 反復投与

1) 関節リウマチ患者における成績

週 2 回投与

日本人関節リウマチ患者 99 名に 10mg 又は 25mg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回 12 週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) は、投与開始 1 カ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった (表 3)。

週 1 回投与

日本人関節リウマチ患者に 50mg のエタネルセプトを 1 週間に 1 回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回皮下投与したときと同様であり²⁾、また、25mg のエタネルセプトを 1 週間に 1 回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回皮下投与したときと同様であった²⁾。

2) 若年性特発性関節炎患者における成績

日本人若年性特発性関節炎患者 13 名に 0.2mg/kg、21 名に 0.4mg/kg のエタネルセプトを 1 週間に 2 回 12 週間皮下投与したときの血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) は、投与開始 2 週間後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった (表 3)。

0.2mg/kg 又は 0.4mg/kg 投与における日本人若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度のトラフ値の範囲は、それぞれ関節リウマチ患者の 10mg 及び 25mg 投与とほぼ同様であった。0.2mg/kg 週 2 回投与におけるトラフ濃度は 0.4mg/kg 週 2 回投与のほぼ 1/2 であった。

表 3 エタネルセプト反復投与における関節リウマチ患者及び若年性特発性関節炎患者の血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値)

	試験 (投与量)	血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) (ng/mL)			
		2 週評価日	4 週評価日	8 週評価日	12 週評価日
関節リウマチ患者	202-JA (10mg)	-	950±476 (48)	1017±572 (45)	982±415 (45)
	202-JA (25mg)	-	2221±1124 (48)	2447±993 (47)	2590±1000 (47)
若年性特発性 関節炎患者	208-JA (0.2mg/kg)	1299±449 (13)	1005±723 (12)	1057±481 (12)	1183±442 (11)
	204 (0.4mg/kg)	2941±875 (21)	2217±1169 (21)	2871±1052 (20)	3269±1265 (21)

(平均値±標準偏差 (n))

2. 代謝・排泄

エタネルセプトが TNF に結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。なお、エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 関節リウマチ

1) 第 II 相用量反応試験

本剤の 10mg 及び 25mg 週 2 回投与の DMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数 147 例) における 12 週評価日の「ACR 改善基準による有効率 (ACR20) ^(注 13)」を、表 4 に示す。本剤投与群における ACR20 は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表 4 12 週評価日の ACR20 (週 2 回投与)

投与量 (×2/週)	プラセボ	10mg	25mg
ACR20 ^(注 13)	6.3%	64.0%	65.3%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[3/48]	[32/50]	[32/49]

(注 13) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20% 以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20% 以上改善した症例の割合

2) 第Ⅲ相試験 (週2回投与と週1回投与の比較)

本剤の25mg 週2回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mgを週2回4週間投与に続き、50mg 週1回8週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験(有効性解析対象症例数41例)における4週評価日(25mg 週2回投与終了時)及び12週評価日(50mg 週1回投与終了時)の28関節疾患活動性スコア(DAS28)(平均値)は、それぞれ3.26及び3.13(両群の差:-0.10)であった。

また、DMARD無効の関節リウマチ患者を対象として、本剤の10mg 週2回投与及び25mg 週1回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数95例)における12週評価日のDAS28のベースラインからの変化量(平均値)は、10mg 週2回投与群及び25mg 週1回投与群それぞれにおいて2.07及び2.25(両群の差:-0.18)であった。

(2) 若年性特発性関節炎患者

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者(5~17歳)を対象としたオープン試験における12週評価日の「ACR改善基準による有効率(JRA30%DOI)^(注14)」を、表5に示す。

表5 12週評価日のJRA30%DOI

投与量(×2/週)	208-JA試験 0.2mg/kg	204試験 0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注14) [改善基準に達した症例数/総症例数]	92.3% [12/13]	90.9%[20/22]

(注14) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある:

1. JRA コアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

2. 海外(米国及びカナダ)臨床試験

(1) 関節リウマチ

1) 第Ⅱ相用量反応試験¹²⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数180例)において、投与開始85日後のACR20を表6に示す。有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m²群のACR20は他群と比較して有意に高かった。

表6 投与開始85日後のACR20

体表面積あたり 投与量(×2/週)	プラセボ	0.25 mg/m ²	2mg/m ²	16 mg/m ²
症例数	44	46	46	44
ACR20 ^(注13)	14%	33%	46%	75%

(注13) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁰⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数229例)において、投与開始2週、3カ月及び6カ月後のACR20を表7に示す。本剤投与群のACR20は2週、3カ月及び6カ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2週間後から効果の発現が認められた。

表7 投与開始2週、3カ月、6カ月後のACR20

投与量(×2/週)	プラセボ	10mg	25mg
症例数	79	73	77
ACR20 ^(注13)	2週	1%	18%
	3カ月	23%	47%
	6カ月	11%	53%

(注13) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

3) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (週2回投与と週1回投与の比較)

本剤の25mg 週2回投与及び50mg 週1回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検比較試験(有効性解析対象症例数420例)における8週評価日のACR改善基準による有効率(ACR20)は、本剤50mg 週1回投与群において50%(107/214)、25mg 週2回投与群において49%(75/153)であり、有効性における非劣性が検証された。

(2) 若年性特発性関節炎患者¹¹⁾

メトトレキサートに抵抗性を示す又は忍容性不良である活動性の多関節型若年性特発性関節炎患者(4~17歳)を対象にエタネルセプトの有効性を検討した。

パート1:

オープン試験における12週評価日の「ACR改善基準による有効率(JRA30%DOI)^(注14)」を、表8に示す。

表8 12週評価日のJRA30%DOI

投与量(×2/週)	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注14) [改善基準に達した症例数/総症例数]	74% [51/69]

(注14) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある:

1. JRA コアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

パート2:

パート1でレスポnderと判定された被験者(JRA30%DOIの基準を満たした被験者51例)を対象に、エタネルセプト0.4mg/kgの週2回皮下投与をプラセボ投与(最大210日間)に切り替えたときの「ACR改善基準による有効率(JRA30%DOI)^(注14)」を、表9に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較し効果の持続性が認められた。

表9 投与後210日までのJRA30%DOI

投与量(×2/週)	プラセボ	0.4mg/kg
JRA30%DOI ^(注14) [改善基準に達した症例数/総症例数]	35% [9/26]	80% [20/25]

(注14) JRA30%DOIを達成したと判断するには、以下の2項目全てを満たす必要がある:

1. JRA コアセット6項目中3項目以上でベースラインから30%以上の改善が認められる
2. JRA コアセットの評価項目におけるベースラインからの30%以上の悪化が6項目中1項目までであること

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

米国におけるDMARD無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での5年間の安全性報告において、本剤を投与した783例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が26例、非黒色腫皮膚癌が15例報告されている。

(1) 悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌は除く)

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表10に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとにNational Cancer Institute SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)データベース(SEER1992~1999年;2002年4月版)から推定した値を用いた。

その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数23,594例に対し26例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数0.914例に対し5例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数0.259例、0.010例に対して0例であった。

表 10 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 (注15) (注16)			エンブレル投与群 (注16)		
	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍		全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察 例数	予測例数		観察 例数	予測例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫 以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

(注 15) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注 16) メトトレキサート併用例を含む。

(2) 非黒色腫皮膚癌

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表 11 に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。なお参照データは、非黒色腫皮膚癌が National Cancer Institute SEER データベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry (Harris et al, 2001) のデータを使用した。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 41.745 例に対し、15 例（皮膚扁平上皮癌 4 例、基底細胞癌 11 例）であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数 0.573 例に対し、0 例であった。

表 11 非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 (注15) (注16)			エンブレル投与群 (注16)		
	全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍		全例の 追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍	
		観察 例数	予測例数		観察 例数	予測例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌 合計	41	0	0.573	2618	15	41.745

(注 15) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注 16) メトトレキサート併用例を含む。

【薬効薬理】

1. 関節炎抑制作用

(1) ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5µg/joint 以上の関節内投与により関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

(2) マウス II 型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリ II 型コラーゲン関節炎モデルに対して、1µg/body 以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150µg/body の腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシ II 型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50µg/body の腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗 II 型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタ II 型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10µg/body の腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

2. 作用機序

本剤は、ヒト TNF 可溶性レセプター部分が、過剰に産生された TNFα 及び LTα を、おとりレセプターとして捕捉し（レセプター結合反応）、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤と TNFα 及び LTα との結合は可逆的であり、いったん捕捉した TNFα 及び LTα は再び遊離される。

エタネルセプトは U937 細胞表面の TNF 受容体に対する TNF

の結合を阻害した（解離定数(K_d)=1×10⁻¹⁰M）。

3. TNF ファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトは TNFα 及び LTα のいずれに対しても結合親和性を有するが、LTβ に対する結合親和性は持たない。

4. TNF の細胞傷害に対する抑制作用 (in vitro)

L929 細胞の TNF 誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは 10 ng/mL 以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した。

5. IL-1α 併用 TNF 誘発致死に対する抑制作用 (in vivo)

マウスの IL-1α(30µg/body) 併用 TNF(3µg/body)誘発致死に対して、エタネルセプトは 30µg/body 以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した。

6. 細胞傷害活性 (in vitro)

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エタネルセプト(遺伝子組換え)

Etanercept (genetical recombination)

化学名：1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236 - 467 - immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer

本質：チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体 (TNFR-II) の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。

分子量：約 150,000

総アミノ酸数：934 個

【承認条件】

関節リウマチ

1. 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。
3. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

【バイアル】 10mg×4

【バイアル】 25mg×4

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Fisher, C.J., et al. : N.Eng.J.Med., 334:1697 (1996)
- 2) Mann, D.L., et al. : Circulation, 109:1594 (2004)
- 3) Chung, E.S., et al. : Circulation, 107:3133 (2003)
- 4) Kawai, S., et al. : J.Clin.Pharmacol., 46:418 (2006)
- 5) Korth-Bradley, J., et al. : Ann Pharmacother., 34:161 (2000)
- 6) ワイス社内資料 (生物学的同源性試験結果：20021643 試験)
- 7) ワイス社内資料 (50mg 週 1 回投与試験結果：321-JA 試験)
- 8) ワイス社内資料 (25mg 週 1 回投与試験結果：3324-JA 試験)
- 9) Moreland, L.W., et al. : N.Eng.J.Med., 337:141 (1997)
- 10) Moreland, L.W., et al. : Ann.Intern.Med., 130:478 (1999)
- 11) Lovell D.J., et al. : N.Engl.J.Med., 342:763 (2000)

〈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。

ワイス株式会社

ワイスくすりの情報室

〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目2番2号

TEL 0120-007013、03-5759-8720

製造販売元 **ワイス株式会社**
東京都品川区大崎一丁目2番2号

販売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

添付文書案 (2010年1月)
 添付文書案 (2009年10月)
 **2009年7月改訂 (第4版)
 2009年6月改訂

完全ヒト型可溶性 TNF α / LT α レセプター製剤

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 (注1)

日本標準商品分類番号
 873999

貯法: 遮光保存、凍結を避け、2~8℃
 で保存
 使用期限: 表示の使用期限内に使用する
 こと。(表示の使用期限内で
 あっても、開封後はなるべく
 速やかに使用すること。)
 注意: 【取扱い上の注意】参照

	25 mg	50 mg
承認番号	22000AMX00942	
薬価収載	2008年6月	
販売開始	2008年6月	

エンブレル®皮下注 25mg シリンジ 0.5mL
 エンブレル®皮下注 50mg シリンジ 1.0mL

ENBREL® 25mg Syringe 0.5mL for S.C. Injection
 ENBREL® 50mg Syringe 1.0mL for S.C. Injection

エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤

【警告】

- 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、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。
 また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
 播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (胸膜、リンパ節等) を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
 ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者 [敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照]
- 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者 [症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

「その他の注意」の項参照

【組成・性状】**

販売名	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL	エンブレル皮下注 50mg シリンジ 1.0mL
成分・含量 (1シリンジ 中)	エタネルセプト (遺伝子組換え) 25mg	エタネルセプト (遺伝子組換え) 50mg
添加物 (1シリンジ 中)	リン酸一水素ナトリウム 二水和物 0.6mg リン酸二水素ナトリウム 1.5mg L-アルギニン塩酸塩 2.7mg 塩化ナトリウム 3.0mg 精製白糖 5.1mg	リン酸一水素ナトリウム 二水和物 1.2mg リン酸二水素ナトリウム 2.8mg L-アルギニン塩酸塩 5.2mg 塩化ナトリウム 5.7mg 精製白糖 9.8mg
色・性状	無色～微黄色澄明の液	
pH	6.1~6.5	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約 1	

【効能・効果】

関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限り)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

本剤を、通常、成人にはエタネルセプト (遺伝子組換え) として 10~25mg を 1日 1回、週に 2回、又は 25~50mg を 1日 1回、週に 1回、皮下注射する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤は、1回の投与量が 25mg 又は 50mg の患者にのみ投与すること。なお、1回に本剤の全量を使用すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 注射部位反応 (紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等) が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。

(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

4. 本剤を週に2回投与する場合は、投与間隔を3~4日間隔とすること。

【使用上の注意】** *

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
 - (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕
 - (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (7) 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。「重大な副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
 - (2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
 - (3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
 - (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるため、生ワクチン接種は行わないこと。〔「その他の注意」の項参照〕
 - (5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。〔「副作用」の「その他の副作用」の項参照〕
 - (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の中枢神経系の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患を有する患者へは本剤を投与しないこと。また、脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価を含めて慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤投与の適切性を判断すること。
 - (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。〔「副作用」の「重大な副作用」の項参照〕
- また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与

するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- (8) 本剤の注射針のキャップは、ラテックスを含有しているため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合、注射針のキャップへの接触あるいは本剤の投与により、過敏反応がおこることがあるので注意すること。
 - (9) 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項参照〕
 - (10) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。〔「その他の注意」の項参照〕
 - (11) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
 - 2) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。
- (12) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サラゾルフ アピリジン	サラゾルフアピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。

〈国内臨床試験成績〉

本剤の10mg及び25mg、週2回投与ならびに本剤の25mg及び50mg週1回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象282例中183例(64.9%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症^(注2)120例(42.6%)、注射部位反応^(注3)78例(27.7%)、発疹^(注4)53例(18.8%)、浮動性めまい14例(5.0%)、そう痒症14例(5.0%)等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇12例(4.3%)、AST(GOT)上昇8例(2.8%)等であった。

(注2) 鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎、胃腸炎、足部白癬、帯状疱疹、インフルエンザ等

(注3) 注射部位の紅斑、そう痒感、出血等

(注4) 湿疹、皮膚炎、紅斑等

〈海外臨床試験成績〉

本剤の10mg及び25mg、週2回投与を検討した海外（米国）の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象154例中の感染症88例(57.1%)、注射部位反応71例(46.1%)、その他118例(76.6%)の有害事象^(注5)が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応70例(45.5%)、頭痛8例(5.2%)、発疹5例(3.2%)、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各4例(2.6%)等であった。

(注5) 本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象

本剤の25mg週2回投与及び50mg週1回投与を検討した海外（米国及びカナダ）の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、安全性評価対象367例中166例(45.2%)に副作用が認められ、

その主なものは、注射部位反応 67 例(18.3%)、頭痛 21 例(5.7%)、悪心 20 例(5.4%)、発疹 17 例(4.6%) 等であった。

(2) その他の副作用

次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。頻度は国内の臨床試験（関節リウマチ及び若年性特発性関節炎）の集計結果による。

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症（1%未満）、肺炎（ニューモシスティス・カリニ肺炎を含む）（1～5%未満）、真菌感染症等の日和見感染症（1～5%未満）

このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

- 2) 結核（頻度不明^(注②)）

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2カ月間は可能な限り1カ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明^(注②)）

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ** 4) 重篤な血液障害（頻度不明^(注②)）

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

- 5) 脱髄疾患（頻度不明^(注②)）

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の脱髄疾患があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 6) 間質性肺炎（1%未満）

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、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス・カリニ肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

- 7) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明^(注②)）

抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

- 8) 肝機能障害（頻度不明^(注②)）

AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明^(注②)）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑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。

- 10) 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明^(注②)）

抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) 急性腎不全、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明^(注②)）

急性腎不全、ネフローゼ症候群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。

- *12) 心不全（1%未満）

心不全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。

頻度種類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注②)
呼吸器	感冒 (32.8%)、上気道感染、咽頭炎	気管支炎、鼻漏、咳嗽、鼻炎、喀痰、鼻閉、扁桃炎	喘息、副鼻腔炎、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、血痰、肺嚢胞、嘔声	
**皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等） (22.4%)、そう痒症	白癬、蕁麻疹、皮膚乾燥、脱毛	爪の異常、膿痂疹、光線過敏症、爪感染、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑、爪囲炎、膿疱性乾癬、胼胝	皮膚血管炎（白血球破砕性血管炎を含む）、乾癬（悪化を含む）、乾癬様皮疹
**消化器	胃腸炎、腹痛、下痢	便秘、悪心、口内炎、嘔吐、咽喉頭疼痛、食欲不振、胃部不快感、齲歯、口唇炎（口角炎等）、歯周炎、歯肉炎、消化性潰瘍、軟便	咽頭不快感、歯痛、腹部膨満、口腔感染、歯の知覚過敏、歯髄炎、歯肉腫脹、舌苔、肺炎	
投与部位	注射部位反応 ^(注①) （紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等） (33.1%)			
泌尿器	尿路感染（膀胱炎等）	尿沈渣、BUN 増加、血尿、蛋白尿	残尿感、腎盂腎炎、尿糖、頻尿、クレアチニン上昇、腎結石	
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	感覚減退（しびれ感等）	手根管症候群、不眠、眠気、錯感覚（ビリビリ感等）、四肢異常感覚、不安、味覚異常、嗅覚異常	
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、肝機能異常		
循環器		高血圧、期外収縮、血圧上昇、動悸	潮紅、頻脈	
**血液		白血球増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、貧血（鉄欠乏性を含む）、赤血球減少	リンパ球増加、血小板増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明(注6)
**眼		結膜炎、表粒腫、眼精疲労	ブドウ膜炎、眼乾燥、結膜充血、白内障、角膜潰瘍、眼のちらつき、眼の異常感、眼痛	
**筋・骨格系		疼痛(四肢、腰、背部、臀部等)	筋痛、化膿性関節炎、関節痛、肩こり、韌帯障害、滑膜炎、関節脱臼、脊椎症	ループス様症候群(注7)
**抵抗機構	インフルエンザ	帯状疱疹、膿瘍	蜂巣炎、創傷感染、化膿性リンパ節炎	
生殖器			月経不順、乳腺炎	
**その他	発熱、出血	浮腫(局所性を含む)、胸痛、コレステロール上昇、胸部不快感、倦怠感、疲労、アルブミン減少	口渇、四肢不快感、気分不良、総蛋白増加、体重減少、中耳炎、難聴、CRP増加、外耳炎、胸部X線異常、耳下腺腫脹、総蛋白減少、脱水、脱力感	痙攣、自己抗体陽性(注8)

(注6) 自発報告あるいは海外からの報告

(注7) 注射部位反応は、投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。

(注8) 「その他の注意」参照のこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で本剤の乳汁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していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に60 mg/m²までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量32 mg/m²の静脈内投与[その後は皮下投与16 mg/m²(~25 mg)を1週間に2回投与]であった。

本剤の解毒薬は知られていない。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路
皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与前
1) 投与約15~30分前に室温に戻しておくこと。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。
2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、白色の蛋白微粒子を認めることがあるが、本剤の投与にあたっては問題ない。なお、着色異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。
- (3) 投与时
1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。

(4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

10. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では52週間(長期試験の投与期間3週~112週の中央値)まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化(ANA)(≥1:40)、抗dsDNA抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。

また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。

(3) 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効なB細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が2倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。

(4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

(6) 海外で敗血症性ショックの患者141例を対象に、プラセボ又は本剤0.15、0.45、1.5mg/kgを単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目である28日間死亡率は、プラセボ群で30%(10/33例)、本剤0.15mg/kg群で30%(9/30例)、0.45 mg/kg群で48%(14/29例)、1.5mg/kg群で53%(26/49例)であった¹⁾。

(7) 海外でうっ血性心不全患者(NYHA心機能分類Ⅱ~Ⅳ)を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された(追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7カ月、5.7カ月であった)。最初の試験では、本剤25mg週2回群(308例)及び本剤25mg週3回群(308例)のいずれも、プラセボ群(309例)と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後24週の心不全の悪化は、本剤25mg週2回群が89例(29%)、25mg週3回群が83例(27%)、プラセボ群が62例(20%)であった。また最終死亡例数は、本剤25mg週2回群が55例(18%)、25mg週3回群61例(20%)、プラセボ群が44例(14%)であった。2番目の試験では、1123例が本剤25mg週1回群、本剤25mg週2回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった²⁾。

なお、他の抗TNF療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある³⁾。

(8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度(エンブレル皮下注用25mg)

(1) 単回投与

1) 日本人における成績⁴⁾

8名の日本人健康成人男子に、エタネルセプト10mg、25mg及び50mgを単回皮下投与したときの血清中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。

【臨床成績】

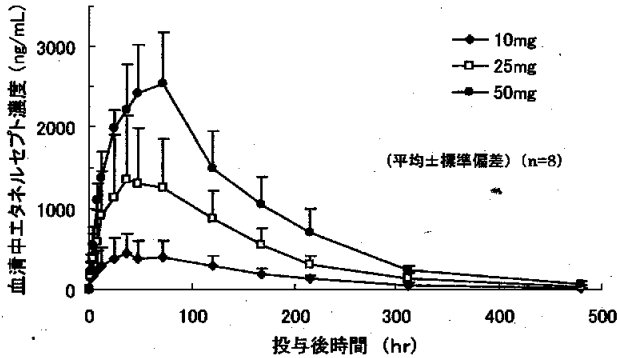


図1 エタネルセプト単回投与後の血清中薬物濃度推移

表1 薬物動態パラメータ (n=8)

	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg	76.5	78.6	474	43.5	153.1	87.6
S.C.	±33.4	±33.7	±230	±19.2	±73.5	±18.1
25mg	222.3	227.3	1415	52.5	134.5	86.3
S.C.	±91.9	±91.9	±761	±16.9	±78.1	±22.5
50mg	412.0	419.6	2668	49.5	125.0	77.9
S.C.	±95.7	±98.7	±684	±16.3	±28.6	±10.3

平均値±標準偏差

さらに8名の健康成人男子に、50mgを単回皮下投与したときの結果から、エタネルセプトの薬物動態は良好な線形性を示した。

2) 外国人における成績^{5),9)}

米国の健康成人に、エタネルセプト 10mg、25mg 又は 50mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表2の通りで、日本人健康成人の値とほぼ同様であった。

表2 薬物動態パラメータ

	n	AUC ₀₋₄₈₀ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	CL/F (mL/hr)	t _{1/2} (hr)
10mg	6	79.0	81.7	425	66	132	92
S.C.		±24.4	±24.6	±205	±22	±41	±8
25mg	26	241.7	245.2	1650±	49	1138	72.1
S.C.		±76.0	±76.6	660	±17	±42	±13.6
50mg	28	460	502	3440	48	118	78.0
S.C.		±179	±196	±1920	±21	±52	±17.4

平均値±標準偏差

米国の健康成人33名を対象に実施した生物学的同等性試験²⁾の結果、エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mLは、調製したエンブレル皮下注用25mg (凍結乾燥製剤) と生物学的に同等であることが確認された。

(2) 反復投与

1) 週2回投与

日本人関節リウマチ患者 99名に 10mg 又は 25mg のエタネルセプトを1週間に2回12週間皮下投与したときの平均血清中エタネルセプト濃度 (トラフ値) は、投与開始1カ月後には定常状態に達し、以後ほぼ一定の濃度を維持しており、反復投与による薬物動態への影響はみられなかった。

2) 週1回投与

日本人関節リウマチ患者に50mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、25mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときと同様であり⁸⁾。また、25mgのエタネルセプトを1週間に1回皮下投与したときのエタネルセプトの曝露量は、10mgのエタネルセプトを1週間に2回皮下投与したときとほぼ同様であった²⁾。

2. 代謝・排泄

エタネルセプトが TNF に結合すると、複合体はアミノ酸の再循環又は胆汁及び尿への排泄のいずれかによってペプチド経路及びアミノ酸経路を通じて代謝されると推察される。なお、エタネルセプトを単回皮下投与した場合、エタネルセプトの尿中への排泄はほとんど認められなかった。

1. 国内臨床試験

(1) 第II相用量反応試験

本剤の10mg及び25mg週2回投与のDMARD無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数147例) における12週評価日の「ACR改善基準による有効率 (ACR20)^(注9)」を、表3に示す。本剤投与群におけるACR20は、各々プラセボ群に比較し有意に高かった。

表3 12週評価日のACR20 (週2回投与)

投与量 (×2/週)	プラセボ	10mg	25mg
ACR20 ^(注9)	6.3%	64.0%	65.3%
[改善基準に達した症例数/総症例数]	[3/48]	[32/50]	[32/49]

(注9) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

(2) 第III相試験 (週2回投与と週1回投与の比較)

本剤の25mg週2回投与により、疾患活動性が安定している関節リウマチ患者を対象として、25mgを週2回4週間投与に続き、50mg週1回8週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。本臨床試験 (有効性解析対象症例数41例) における4週評価日 (25mg週2回投与終了時) 及び12週評価日 (50mg週1回投与終了時) の28関節疾患活動性スコア (DAS28) (平均値) は、それぞれ3.26及び3.13 (両群の差:-0.10) であった。

また、DMARD無効の関節リウマチ患者を対象として、本剤の10mg週2回投与及び25mg週1回投与の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数95例) における12週評価日のDAS28のベースラインからの変化量 (平均値) は、10mg週2回投与群及び25mg週1回投与群それぞれにおいて2.07及び2.25 (両群の差:-0.18) であった。

2. 海外 (米国及びカナダ) 臨床試験

(1) 第II相用量反応試験¹⁰⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数180例) において、投与開始85日後のACR20を表4に示す。有効性と投与用量との間に相関性が認められ、本剤16mg/m²群のACR20は他群と比較して有意に高かった。

表4 投与開始85日後のACR20

体表面積あたり投与量 (×2/週)	プラセボ	0.25 mg/m ²	2 mg/m ²	16 mg/m ²
症例数	44	46	46	44
ACR20 ^(注9)	14%	33%	46%	75%

(注9) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

(2) 第III相二重盲検比較試験¹¹⁾

DMARDの効果が減弱した活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数229例) において、投与開始2週、3カ月及び6カ月後のACR20を表5に示す。本剤投与群のACR20は2週、3カ月及び6カ月後のいずれにおいても、プラセボ群に比して有意に高く、2週間後から効果の発現が認められた。

表5 投与開始2週、3カ月、6カ月後のACR20

投与量 (×2/週)	プラセボ	10mg	25mg	
症例数	79	73	77	
ACR20 ^(注9)	2週	1%	18%	31%
	3カ月	23%	47%	62%
	6カ月	11%	53%	60%

(注9) ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合

(3) 第三相二重盲検比較試験 (週2回投与と週1回投与の比較)
 本剤の25mg 週2回投与及び50mg 週1回投与のDMARD 無効の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検比較試験 (有効性解析対象症例数420例) における8週評価日のACR改善基準による有効率(ACR20)は、本剤50mg 週1回投与群において50% (107/214)、25mg 週2回投与群において49% (75/153) であり、有効性における非劣性が検証された。

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

米国における DMARD 無効関節リウマチ患者を対象とした長期試験での5年間の安全性報告において、本剤を投与した783例のうち、悪性リンパ腫、乳癌、肺癌、前立腺癌、黒色腫等が26例、非黒色腫皮膚癌が15例報告されている。

(1) 悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く)

本剤投与と悪性腫瘍発現との関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が観察された例数と一般集団の大規模データベースから推定した予測例数を表6に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベース (SEER1992~1999年;2002年4月版) から推定した値を用いた。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察例数は、予測例数23,594例に対し26例であり、そのうち悪性リンパ腫の観察例数は、予測例数0.914例に対し5例であった。一方、プラセボ投与群における悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の観察例数は、それぞれ予測例数0.259例、0.010例に対して0例であった。

表6 悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 (例10, 例11)		エンブレル投与群 (例11)			
	全例の追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	予測例数	全例の追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	予測例数
悪性リンパ腫	41	0	0.010	2855	5	0.914
悪性リンパ腫 以外	41	0	0.249	2855	21	22.680
悪性腫瘍合計	41	0	0.259	2855	26	23.594

(注10) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注11) メトトレキサート併用例を含む。

(2) 非黒色腫皮膚癌

本剤投与と非黒色腫皮膚癌発現との関連性を検討するため、実際にこれらの癌が観察された例数と一般集団のデータから推定した予測例数を表7に示した。これらの予測例数は、症例毎の性、年齢をもとに参照データから推定した値を用いた。なお参照データは、非黒色腫皮膚癌が National Cancer Institute SEER データベースに含まれていないため、Southeastern Arizona Skin Cancer Registry (Harris et al, 2001) のデータを使用した。その結果、本剤投与群での非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数41,745例に対し、15例 (皮膚扁平上皮癌4例、基底細胞癌11例) であった。一方、プラセボ投与群における非黒色腫皮膚癌の観察例数は、予測例数0.573例に対し、0例であった。

表7 非黒色腫皮膚癌の観察例数及び予測例数

	プラセボ投与群 (例10, 例11)		エンブレル投与群 (例11)			
	全例の追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	予測例数	全例の追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍 観察例数	予測例数
皮膚扁平上皮癌	41	0	0.107	2618	4	8.221
基底細胞癌	41	0	0.466	2618	11	33.524
非黒色腫皮膚癌 合計	41	0	0.573	2618	15	41.745

(注10) 長期試験移行前の臨床試験におけるプラセボ投与患者を対象とした。

(注11) メトトレキサート併用例を含む。

【薬効薬理】

1. 関節炎抑制作用

(1) ラット抗原誘発関節炎モデル

エタネルセプトはラット抗原誘発関節炎モデルに対して、5 µg /joint 以上の関節内投与により膝関節腫脹を抑制し、関節炎スコアを改善した。

(2) マウスII型コラーゲン関節炎モデル

エタネルセプトはトリII型コラーゲン関節炎モデルに対して、1µg/body 以上の腹腔内投与により関節炎発症抑制効果を示した。また、150µg/body の腹腔内投与により関節炎及び軟骨破壊のスコアを改善した。ウシII型コラーゲン関節炎モデルに対しては、50µg/body の腹腔内投与により、関節炎及び血清中抗II型コラーゲン抗体価を抑制した。ブタII型コラーゲン関節炎モデルに対しても、10µg/body の腹腔内投与により、関節炎発症率を抑制した。

2. 作用機序

本剤は、ヒトTNF可溶性レセプター部分が、過剰に産生されたTNFα及びLTαを、おとりレセプターとして捕捉し (レセプター結合反応)、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている。なお、本剤とTNFα及びLTαとの結合は可逆的であり、いったん捕捉したTNFα及びLTαは再び遊離される。エタネルセプトはU937細胞表面のTNF受容体に対するTNFの結合を阻害した (解離定数 (K_i) = 1×10⁻¹⁰M)。

3. TNFファミリーに対する結合親和性

エタネルセプトはTNFα及びLTαのいずれに対しても結合親和性を有するが、LTβに対する結合親和性は持たない。

4. TNFの細胞傷害に対する抑制作用 (in vitro)

L929細胞のTNF誘発細胞傷害に対して、エタネルセプトは10 ng/mL以上の濃度で生細胞数の減少を抑制した。

5. IL-1α併用TNF誘発致死に対する抑制作用 (in vivo)

マウスのIL-1α (30µg/body) 併用TNF (3µg/body) 誘発致死に対して、エタネルセプトは30µg/body以上の静脈内投与により致死抑制作用を示した。

6. 細胞傷害活性 (in vitro)

エタネルセプトは補体依存性の細胞傷害活性を誘導しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エタネルセプト (遺伝子組換え)

Etanercept (genetical recombination)

化学名: 1-235-Tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236 - 467 - immunoglobulin G1 (human γ 1-chain Fc fragment), dimer

本質: チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒトIgG1のFc領域と分子量75kDa (p75) のヒト腫瘍壊死因子II型受容体 (TNFR-II) の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。

分子量: 約150,000

総アミノ酸数: 934個

【取扱い上の注意】

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

【承認条件】

1. 本剤10mg及び25mg投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群を有する長期 (1年以上) にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。
3. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な

措置を講じること。

【包 装】

[シリンジ] 25mg/ 0.5mL ×4
[シリンジ] 50mg/ 1.0mL ×2

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Fisher, C.J., et al. : N.Engl.J.Med.,334:1697 (1996)
- 2) Mann, D.L., et al. : Circulation,109:1594 (2004)
- 3) Chung, E.S., et al. : Circulation,107:3133 (2003)
- 4) Kawai, S., et al. : J.Clin.Pharmacol.,46:418 (2006)
- 5) Korth-Bradley, J., et al. : Ann Pharmacother.,34:161 (2000)
- 6) ワイス社内資料 (生物学的同等性試験結果 : 20021643 試験)
- 7) ワイス社内資料 (生物学的同等性試験結果)
- 8) ワイス社内資料 (50mg 週 1 回投与試験結果 : 321-JA 試験)
- 9) ワイス社内資料 (25mg 週 1 回投与試験結果 : 3324-JA 試験)
- 10) Moreland, L.W., et al. : N.Engl.J.Med.,337:141 (1997)
- 11) Moreland, L.W., et al. : Ann.Intern.Med.,130:478 (1999)

〈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。

ワイス株式会社
ワイスくすりの情報室
〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目 2 番 2 号
TEL 0120-007013, 03-5759-8720

(新聞発表用)

1	販売名	カーディオライト注射液 第一 カーディオライト 第一	
2	一般名	ヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液	
3	申請者名	富士フィルム RI ファーマ株式会社	
4	成分・含量	<p>【カーディオライト注射液 第一】 1シリンジ(1.23mL、2.0mL又は2.47mL)中にヘキサキス(2-メチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m}Tc)としてそれぞれ370MBq、600MBq又は740MBq(検定日時において)を含有する製剤</p>	<p>【カーディオライト 第一】 1バイアル中にテトラキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)銅(I)四フッ化ホウ酸1.0mgを含有する製剤</p>
5	用法・用量	<p>1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断 通常、成人には、本品370～555MBqを静脈より投与し、30分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る。または、心電図に同期させてデータ収集を行い、心筋血流シンチグラムを得る。</p> <p>2. 初回循環時法による心機能の診断 通常、成人には、本品740MBqを肘静脈より急速に投与し、直後より心RIアンギオグラムを得る。必要に応じ、収集したデータより駆出分画を算出する。また、心電図に同期させてデータ収集を行い、拡張末期像及び収縮末期像を得る。</p> <p>3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断 [ダブルフェーズ法] 通常、成人には、本品370～740MBqを静脈より投与し、投与後5～15分(初期像)及び投与後2～3時間(後期像)に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る。必要に応じて断層像を追加する。 [サブトラクション法] 過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)又はヨウ化ナトリウム(^{123}I)による甲状腺シンチグラフィを実施後、通常、成人には、本品185～600MBqを静脈より投与し、その10分後に撮像する。必要に応じて断層像を追加する。</p> <p>なお、投与量は、年齢、体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する。 (下線部は今回追加)</p>	<p>1. ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m}Tc)注射液の調製 本品に、日局「過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液」185～740MBq(1～3mL)を加えて振り混ぜ、95～99℃で15分間加熱した後、室温で15分間放冷する。</p> <p>2. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断 通常、成人には、調製後の本品370～555MBqを静脈より投与し、30分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る。または、心電図に同期させてデータ収集を行い、心筋血流シンチグラムを得る。</p> <p>3. 初回循環時法による心機能の診断 通常、成人には、調製後の本品740MBqを肘静脈より急速に投与し、直後より心RIアンギオグラムを得る。必要に応じ、収集したデータより駆出分画を算出する。また、心電図に同期させてデータ収集を行い、拡張末期像及び収縮末期像を得る。</p> <p>4. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断 [ダブルフェーズ法] 通常、成人には、調製後の本品370～740MBqを静脈より投与し、投与後5～15分(初期像)及び投与後2～3時間(後期像)に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る。必要に応じて断層像を追加する。 [サブトラクション法] 過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)又はヨウ化ナトリウム(^{123}I)による甲状腺シンチグラフィを実施後、通常、成人には、調製後の本品185～600MBqを静脈より投与し、その10分後に撮像する。必要に応じて断層像を追加する。</p> <p>なお、投与量は、年齢、体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する。 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断 2. 初回循環時法による心機能の診断 3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断 (下線部は今回追加)</p>	

** 2009年〇月改訂(第9版、効能追加に伴う改訂)

* 2009年9月改訂

日本標準商品分類番号

874300

貯法(1) 室温保存
(2) 放射線を安全に遮蔽でき
る貯蔵設備(貯蔵箱)に保存

有効期間・製造日時から30時間

放射性医薬品/心臓疾患診断薬・心機能診断薬・副甲状腺疾患診断薬

承認番号	20500AMZ00154
薬価収載	1993年5月
販売開始	1993年6月
国際誕生	1987年12月
再審査結果	2001年12月
効能追加**	20〇年〇月

**処方せん医薬品[Ⓜ]

カーディオライト®注射液 第一

Cardiolite® Injection Daiichi

放射性医薬品基準ヘキサキス(2-メキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m}Tc)注射液

【組成・性状】

容量	1 シリンジ中			
	1.23mL	2.0mL	2.47mL	
有効成分	370MBq	600MBq	740MBq	
添加物	ヘキサキス(2-メキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m} Tc)放射能として(検定日時)			
	テトラキス(2-メキシイソブチルイソニトリル)銅(I)四フッ化ホウ酸として	0.308mg	0.5mg	0.617mg
添加物	塩化スズ(II)二水和物	0.0232mg	0.0376mg	0.0464mg
	塩酸システイン	0.308mg	0.5mg	0.617mg
	クエン酸ナトリウム	適量		
生理食塩液	適量			
外観	無色澄明の液			
pH	5.0~6.0			
浸透圧比(0.9%生理食塩液に対する比)	約1			

【効能又は効果】**

1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断
2. 初回循環時法による心機能の診断
3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

【用法及び用量】**

1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断
通常、成人には、本品370~555MBqを静脈より投与し、30分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る。または、心電図に同期させてデータ収集を行い、心筋血流シンチグラムを得る。
2. 初回循環時法による心機能の診断
通常、成人には、本品740MBqを肘静脈より急速に投与し、直後より心RIアンギオグラムを得る。必要に応じ、収集したデータより駆出分画を算出する。また、心電図に同期させてデータ収集を行い、拡張末期像及び収縮末期像を得る。
3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断
【ダブルフェーズ法】
通常、成人には、本品 370~740MBqを静脈より投与し、投与後 5~15分(初期像)及び投与後 2~3時間(後期像)に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る。必要に応じて断層像を追加する。

【サブトラクション法】

過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)又はヨウ化ナトリウム(¹²³I)による甲状腺シンチグラフィを実施後、通常、成人には、本品 185~600MBqを静脈より投与し、その10分後に撮像する。必要に応じて断層像を追加する。

なお、投与量は、年齢、体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する。

[Ⓜ]注意一医師等の処方せんにより使用すること。

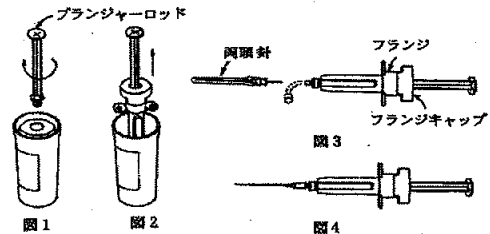
＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞**

サブトラクション法実施時の甲状腺シンチグラフィは、過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)又はヨウ化ナトリウム(¹²³I)の添付文書を参照の上、以下の要領で実施する。

- 1) 過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)を用いる場合：通常、成人には、日局「過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液」74~370MBqを静脈より投与し、頸部及び胸部の像を30分後に撮像する。
- 2) ヨウ化ナトリウム(¹²³I)を用いる場合：通常、成人には、日局「ヨウ化ナトリウム(¹²³I)カプセル」3.7~7.4MBqを経口投与し、頸部及び胸部の像を4時間後に撮像する。

【シリンジ入り製品使用方法】

- ① シールを取り、鉛容器の蓋をはずす。
- ② シリンジが鉛容器に入ったままの状態ではブランジャーロッドをねじ込む(図1)。
- ③ ブランジャーロッドを持って鉛容器から取り出す(図2)。
- ④ シリンジの先端のゴムキャップをはずし、両頭針の短い方を取りつける。このとき長針側先端のカット面が投与時に上を向くように取りつける(図3)。
- ⑤ 患者に投与する(図4)。



【注意事項】

- 両頭針を取りつける際、ブランジャーロッドを押しさないようにして下さい。
- シリンジ中にごくわずかに気泡が含まれている場合があります。注射液を投与してもこの気泡は通常シリンジ内に残りますが、誤って投与することのないよう気泡の位置に注意しながら投与して下さい。

【廃棄の方法】

注射針にカバーをつけた後、針をはずす。次にブランジャーロッドを取りつけた時と逆の方向に回し、取りはずす。ブランジキャップを回して取りはずし、シールドからシリンジを抜き取り廃棄する。

【使用上の注意】**

1. 重要な基本的注意
診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。
2. 副作用**
承認前の臨床試験では、総症例782例中、副作用は447例(57.2%)に認められ、口内苦味感や金属臭446件(57.0%)、発熱1件(0.13%)であった。【承認時】
承認後の使用成績調査では、5,196症例(高齢者2,701例、小児103例含む)中、副作用は1,062例(20.4%)に認められ、主な副作用は、口内苦味感や金属臭1,060件(20.4%)であった。【再審査終了時】

効能追加時の臨床試験では、総症例 89 例中、副作用は 63 例 (70.8%) に認められ、主な副作用は、口内苦味感や金属臭 60 件 (67.4%)、頭痛 5 件 (5.6%) であった。 [効能追加時]

以下の副作用は、上記調査において認められたもの、あるいは別途自発的に報告されたものである。

(1) 重大な副作用

まれにショック及び血管浮腫、呼吸困難等のアナフィラキシー様症状があらわれる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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	20%以上	0.1%~5%	0.1%未満
過敏症			蕁麻疹、そう痒感、顔面紅潮、発疹
循環器			ST変化、徐脈
精神神経系	口内苦味感 や金属臭		
消化器			嘔吐、嘔気、悪心
その他		頭痛	発熱、血管痛、全身熱感、浮揚感、口渴、けいれん、意識消失、胸痛

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 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及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

6. その他の注意**

(1) 初回循環時法及び心筋血流シンチグラフィをともに行う必要のある患者においては、初回循環時法を行った後、本品投与 30 分以降に心筋血流シンチグラフィを併せて行うことができる。

(2) 本品による副甲状腺シンチグラフィは、多腺性疾患において全ての病的副甲状腺を検出する能力には限界があることが知られている¹⁾。

【薬物動態】

有効成分ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム (^{99m}Tc) (^{99m}Tc-MIBI) の心筋への集積は受動拡散によるものであり、ATP-ase輸送系を介する²⁰Tlとは異なる^{21,22}。心筋による抽出率は約 66%と報告されており²³、²⁰Tlの約 85%に比しやや低値であるが、その初期分布は²⁰Tlと同様に冠血流に比例し、一度心筋内に取り込まれると細胞内に長時間保持され、明らかな再分布はないことが確認されている²⁴。

健康人の心筋への集積は投与後直ちに始まり、5 分後で平均 1.4%dose (安静時投与)、2 時間後でも平均 1.1%dose (安静時投与)と心筋によく保持されていた。また、肺及び肝における集積は、経時的に比較的速く減少し、投与 5 分後の心/肺比は 2.0 以上、心/肝比も投与 1 時間後には 1.0 以上となった。血中からの消失も速やかであった。

排泄経路は腎及び肝胆道系であり、投与 24 時間までに 25.4%dose (安静時投与)が尿中に排泄され、その他糞便中にも排泄された²⁵。なお、^{99m}Tc-MIBIは体内で分解されることなく排泄される。

【臨床成績】**

1. 心筋血流シンチグラフィ

各種心疾患患者 464 例を対象とした臨床試験の結果、^{99m}Tc-MIBI の投与を受けた 604 件中 562 件 (93.0%) が有用と評価された²⁶。

疾患名	有用/投与件数	有用率	疾患名	有用/投与件数	有用率
急性心筋梗塞	80/84	95.2%	心臓弁膜症	4/4	100.0%
陈旧性心筋梗塞	212/220	96.4%	心筋症	69/76	90.8%
安静時狭心症	10/14	71.4%	先天性心疾患	9/10	90.0%
労作性狭心症	135/148	91.2%	その他	29/34	85.3%
異型狭心症	14/14	100.0%			
			合計	562/604	93.0%

**注意—医師等の処方せんにより使用すること。

2. 副甲状腺シンチグラフィ

超音波検査での局在診断が困難な原発性副甲状腺機能亢進症患者 89 名を対象とした臨床試験では、ダブルフェーズ法による副甲状腺シンチグラフィの画像読影結果と手術結果が一致した被験者の割合は、370MBq群 79.3% (23/29)、600MBq群 65.5% (19/29)、740MBq群 82.8% (24/29)、全体 75.9% (66/87) であり、いずれの用量においても同程度の良好な感度で病変が検出された。

【吸収線量】

MIRD 法により計算した吸収線量は次の通りである²⁷。

臓器	吸収線量 (mGy/37MBq)		臓器	吸収線量 (mGy/37MBq)	
	安静時	運動負荷時		安静時	運動負荷時
全身	0.089	0.097	小腸	0.84	0.72
甲状腺	0.13	0.10	大腸上部	0.92	0.65
心臓	0.34	0.21	大腸下部	1.1	0.72
肺	0.045	0.056	膀胱壁	0.73	0.65
肝臓	0.14	0.094	睾丸	0.049	0.057
胆のう	0.56	0.19	筋肉	0.08	0.11
脾臓	0.11	0.088	骨髄	0.14	0.13
腎臓	0.62	0.41	卵巣	0.52*	測定せず

(※: DuPont 社データ)

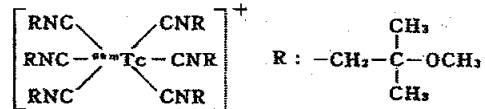
【有効成分に関する理化学的知見】

1. ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム (^{99m}Tc)

・分子式 C₃₀H₅₆N₆O₆^{99m}Tc

・分子量 777.95

・化学構造式



2. ^{99m}Tc の核物理学的特性

(1) 物理的半減期 6.01 時間

(2) 主な γ 線エネルギー 141keV (89.1%)

(3) 減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-3	141.3	9	35.4	21	8.9
-2	125.9	10	31.6	22	7.9
-1	112.2	11	28.1	23	7.0
0	100	12	25.1	24	6.3
1	89.1	13	22.3	25	5.6
2	79.4	14	19.9	26	5.0
3	70.8	15	17.7	27	4.4
4	63.0	16	15.8	28	4.0
5	56.2	17	14.1	29	3.5
6	50.1	18	12.5	30	3.1
7	44.6	19	11.2		
8	39.7	20	10.0		

【包装】

370MBq/1.23mL/シリンジ, 600MBq/2.0mL/シリンジ, 740MBq/2.47mL/シリンジ

【主要文献】**

- 1) Ruda JM et al : Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:359-372.
- 2) Meerdink DJ, et al : J Nucl Med 1989 ; 30 : 1500-1506
- 3) Maublant JC, et al : J Nucl Med 1988 ; 29 : 48-54
- 4) Mousa SA, et al : Am Heart J 1990 ; 119 : 842-847
- 5) Mousa SA, et al : J Nucl Med 1987 ; 28 : 619-620
- 6) Okada RD, et al : Circulation 1988 ; 77 : 491-498
- 7) 久保教司, ほか: 核医学. 1991 ; 28 : 1133-1142
- 8) 鳥塚莞爾, ほか: 核医学 1991 ; 28 : 1447-1462

【文献請求先】

富士フィルム RI ファーマ株式会社 製品情報センター

電話番号 0120-50-2620

〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル

製造販売元

富士フィルム RI ファーマ株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル

技術提携先 Lantheus Medical Imaging, Inc. (米国)

** 2009年〇月改訂(第8版、効能追加に伴う改訂)

* 2009年7月改訂

日本標準商品分類番号

874300

貯法(1) 室温保存

(2) 調製後は、放射線を安全に遮蔽でき
る貯蔵設備(貯蔵箱)に保存

有効期間・製造日から12ヵ月間

放射性医薬品/心臓疾患診断薬・心機能診断薬・副甲状腺疾患診断薬

承認番号	20500AMY00127
薬価収載	1993年5月
販売開始	1993年6月
国際誕生	1987年12月
再審査結果	2001年12月
効能追加**	2009年〇月

** 毒薬、** 処方せん医薬品^註

カーディオライト® 第一

Cardiolite® Daiichi

放射性医薬品基準ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m}Tc)注射液 調製用

【組成・性状】

1バイアル中

テトラキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)	1.0mg
銅(II)四フッ化ホウ酸	
添加物	
塩化第一スズ	0.075mg
塩酸L-システイン	1.0mg
クエン酸ナトリウム	2.6mg
D-マンニトール	20.0mg
外観	白色の結晶性の粉末
調製後注射液	
ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m} Tc)注射液	
外観	無色澄明の液
pH	5.0~6.0
浸透圧比(0.9%生理食塩液に対する比)	約1

【効能又は効果】**

1. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断
2. 初回循環時法による心機能の診断
3. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断

【用法及び用量】**

1. ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m}Tc)注射液の調製

本品に、日局「過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液」185~740MBq(1~3mL)を加えて振り混ぜ、95~99℃で15分間加熱した後、室温で15分間放冷する。

2. 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断

通常、成人には、調製後の本品370~555MBqを静脈より投与し、30分以降にガンマカメラを用いて心筋血流シンチグラムを得る。または、心電図に同期させてデータ収集を行い、心筋血流シンチグラムを得る。

3. 初回循環時法による心機能の診断

通常、成人には、調製後の本品740MBqを肘静脈より急速に投与し、直後より心RIアンギオグラムを得る。必要に応じ、収集したデータより駆出分画を算出する。また、心電図に同期させてデータ収集を行い、拡張末期像及び収縮末期像を得る。

4. 副甲状腺シンチグラフィによる副甲状腺機能亢進症における局在診断【ダブルフェーズ法】

通常、成人には、調製後の本品370~740MBqを静脈より投与し、投与後5~15分(初期像)及び投与後2~3時間(後期像)に頸部及び胸部を撮像してシンチグラムを得る。必要に応じて断層像を追加する。

【サブトラクション法】

過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)又はヨウ化ナトリウム(¹²³I)による甲状腺シンチグラフィを実施後、通常、成人には、調製後の本品185~600MBqを静脈より投与し、その10分後に撮像する。必要に応じて断層像を追加する。

なお、投与量は、年齢、体重及び検査方法によりそれぞれ適宜増減する。

^註注意一医師等の処方せんにより使用すること。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞**

サブトラクション法実施時の甲状腺シンチグラフィは、過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)又はヨウ化ナトリウム(¹²³I)の添付文書を参照の上、以下の要領で実施する。

- 1) 過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)を用いる場合: 通常、成人には、日局「過テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液」74~370MBqを静脈より投与し、頸部及び胸部の像を30分後に撮像する。
- 2) ヨウ化ナトリウム(¹²³I)を用いる場合: 通常、成人には、日局「ヨウ化ナトリウム(¹²³I)カプセル」3.7~7.4MBqを経口投与し、頸部及び胸部の像を4時間後に撮像する。

【使用上の注意】**

1. 重要な基本的注意

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。

2. 副作用**

承認前の臨床試験では、総症例782例中、副作用は447例(57.2%)に認められ、口内苦味感や金属臭446件(57.0%)、発熱1件(0.13%)であった。 [承認時]

承認後の使用成績調査では、5,196症例(高齢者 4,701例、小児103例含む)中、副作用は1,062例(20.4%)に認められ、主な副作用は、口内苦味感や金属臭1,060件(20.4%)であった。 [再審査終了時]

効能追加時の臨床試験では、総症例89例中、副作用は63例(70.8%)に認められ、主な副作用は、口内苦味感や金属臭60件(67.4%)、頭痛5件(5.6%)であった。 [効能追加時]

以下の副作用は、上記調査において認められたもの、あるいは別途自発的に報告されたものである。

(1) 重大な副作用

まれにショック及び血管浮腫、呼吸困難等のアナフィラキシー様症状があらわれる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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	20%以上	0.1%~5%	0.1%未満
過敏症			蕁麻疹、そう痒感、顔面紅潮、発疹
循環器			ST変化、徐脈
精神神経系	口内苦味感 や金属臭		
消化器			嘔吐、嘔気、悪心
その他		頭痛	発熱、血管痛、全身熱感、浮腫感、口渴、けいれん、意識消失、胸痛

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 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及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. その他の注意**

(1) 初回循環時法及び心筋血流シンチグラフィをともに行う必要のある患者においては、初回循環時法を行った後、本品投与 30 分以降に心筋血流シンチグラフィを併せて行うことができる。

(2) 本品による副甲状腺シンチグラフィは、多腺性疾患において全ての病的副甲状腺を検出する能力には限界があることが知られている¹⁾。

【薬物動態】

調製後の有効成分ヘキサキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)テクネチウム(^{99m}Tc) (^{99m}Tc-MIBI)の心筋への集積は受動拡散によるものであり、ATP-ase輸送系を介する²⁰¹Tlとは異なる²⁾。心筋による抽出率は約66%と報告されており、²⁰¹Tlの約85%に比しやや低値であるが、その初期分布は²⁰¹Tlと同様に冠血流に比例し、一度心筋内に取り込まれると細胞内に長時間保持され、明らかな再分布はないことが確認されている²⁾。

健常人の心筋への集積は投与後直ちに始まり、5分後で平均1.4%dose(安静時投与)、2時間後でも平均1.1%dose(安静時投与)と心筋によく保持されていた。また、肺及び肝における集積は、経時的に比較的速く減少し、投与5分後の心/肺比は2.0以上、心/肝比も投与1時間後には1.0以上となった。血中からの消失も速やかであった。

排泄経路は腎及び肝胆道系であり、投与24時間までに25.4%dose(安静時投与)が尿中に排泄され、その他糞便中にも排泄された²⁾。なお、^{99m}Tc-MIBIは体内で分解されることなく排泄される。

【臨床成績】**

1. 心筋血流シンチグラフィ

各種心疾患患者464例を対象とした臨床試験の結果、^{99m}Tc-MIBIの投与を受けた604件中562件(93.0%)が有用と評価された²⁾。

疾患名	有用/投与件数	有用率	疾患名	有用/投与件数	有用率
急性心筋梗塞	80/84	95.2%	心臓弁膜症	4/4	100.0%
陈旧性心筋梗塞	212/220	96.4%	心筋症	69/76	90.8%
安静時狭心症	10/14	71.4%	先天性心疾患	9/10	90.0%
労作性狭心症	135/148	91.2%	その他	29/34	85.3%
異型狭心症	14/14	100.0%			
合計			562/604	93.0%	

2. 副甲状腺シンチグラフィ

超音波検査での局在診断が困難な原発性副甲状腺機能亢進症患者89名を対象とした臨床試験では、ダブルフェーズ法による副甲状腺シンチグラフィの画像読影結果と手術結果が一致した被験者の割合は、370MBq群 79.3%(23/29)、600MBq群 65.5%(19/29)、740MBq群 82.8%(24/29)、全体 75.9%(66/87)であり、いずれの用量においても同程度の良好な感度で病変が検出された。

【吸収線量】

MIRD法により計算した吸収線量は次の通りである²⁾。

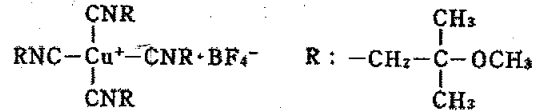
臓器	吸収線量(mGy/37MBq)		臓器	吸収線量(mGy/37MBq)	
	安静時	運動負荷時		安静時	運動負荷時
全身	0.089	0.097	小腸	0.84	0.72
甲状腺	0.13	0.10	大腸上部	0.92	0.65
心臓	0.34	0.21	大腸下部	1.1	0.72
肺	0.045	0.056	膀胱壁	0.73	0.65
肝臓	0.14	0.094	睾丸	0.049	0.057
胆のう	0.56	0.19	筋肉	0.08	0.11
脾臓	0.11	0.088	骨髄	0.14	0.13
腎臓	0.62	0.41	卵巣	0.52※	測定せず

(※:DuPont社データ)

**注意—医師等の処方せんにより使用すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. テトラキス(2-メトキシイソブチルイソニトリル)銅(II)四フッ化ホウ酸
 - ・分子式 C₂₄H₄₄BCuF₄N₄O₄
 - ・分子量 602.97
 - ・化学構造式



2. ^{99m}Tcの核物理学的特性

- (1) 物理的半減期 6.01時間
- (2) 主なγ線エネルギー 141keV(89.1%)
- (3) 減衰表

経過時間(時間)	残存放射能(%)	経過時間(時間)	残存放射能(%)	経過時間(時間)	残存放射能(%)
-3	141.3	9	35.4	21	8.9
-2	125.9	10	31.6	22	7.9
-1	112.2	11	28.1	23	7.0
0	100	12	25.1	24	6.3
1	89.1	13	22.3	25	5.6
2	79.4	14	19.9	26	5.0
3	70.8	15	17.7	27	4.4
4	63.0	16	15.8	28	4.0
5	56.2	17	14.1	29	3.5
6	50.1	18	12.5	30	3.1
7	44.6	19	11.2		
8	39.7	20	10.0		

【取扱い上の注意】

- (1) 本品の調製は無菌的に行い、また適当な鉛容器で遮蔽して行うこと。
- (2) 本品の調製の際、バイアル内に空気を入れないこと、またバイアル内を陽圧にしないこと。

【包装】

2 バイアル
10 バイアル

【主要文献】**

- 1) Ruda JM et al : Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:359-372.
- 2) Meerdink DJ, et al : J Nucl Med 1989 ; 30 : 1500-1506
- 3) Maublant JC, et al : J Nucl Med 1988 ; 29 : 48-54
- 4) Mousa SA, et al : Am Heart J 1990 ; 119 : 842-847
- 5) Mousa SA, et al : J Nucl Med 1987 ; 28 : 619-620
- 6) Okada RD, et al : Circulation 1988 ; 77 : 491-498
- 7) 久保敦司, ほか:核医学 1991 ; 28 : 1133-1142
- 8) 鳥塚莞爾, ほか:核医学 1991 ; 28 : 1447-1462

【文献請求先】

富士フイルム RI ファーマ株式会社 製品情報センター
電話番号 0120-50-2620
〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル

製造販売元
富士フイルム RI ファーマ株式会社
〒104-0031 東京都中央区京橋 1-17-10 内田洋行京橋ビル
輸入先 Lantheus Medical Imaging, Inc. (米国)

平成22年1月29日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	ラマトロバン	バイエル薬品(株)	ラマトロバン	医薬品の製造原料として用いる	6年	平成12年3月10日
	バイナス錠50mg			アレルギー性鼻炎		
	バイナス錠75mg					
2	ロルノキシカム	大正製薬(株)	ロルノキシカム	医薬品の製造原料として用いる	6年	平成12年12月22日
	ロルカム錠2mg			1. 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸 肩腕症候群、肩関節周囲炎		
	ロルカム錠4mg			2. 手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛		
3	ゼペリン原末	わかもと製薬(株)	アシタザノラスト水和物	医薬品の製造原料として用いる	6年	平成12年9月22日
	ゼペリン点眼液0.1%			アレルギー性結膜炎		
4	ジプレキサ錠2.5mg	日本イーライリリー (株)	オランザピン	統合失調症	6年	平成12年12月22日
	ジプレキサ錠5mg					
	ジプレキサ錠10mg					
	ジプレキサ細粒1%					平成13年11月29日
	ジプレキサ ザイデイス錠5mg				残余(平成18年 12月21日まで)	平成17年3月22日
	ジプレキサ ザイデイス錠10mg					

5	セロクエル25mg錠	アステラス製薬(株)	クエチアピンフマル酸塩	統合失調症	6年	平成12年12月12日
	セロクエル100mg錠					
	セロクエル細粒50%				残余(平成18年12月11日まで)	平成16年2月27日
6	エグアレンナトリウム *	寿製薬(株)	エグアレンナトリウム水和物	医薬品の製造原料として用いる	6年	平成11年3月12日
	アズロキサ顆粒2.5% *			胃潰瘍におけるシメチジンとの併用療法 (再審査期間終了後に「胃潰瘍におけるH ₂ 受容体拮抗薬との併用療法」と変更されているが、新たな再審査期間は 附与されていない。)		
7	デスマプレシン・スプレー10協和	協和発酵キリン(株)	デスマプレシン酢酸塩水和物	尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患 夜尿症	4年	平成15年1月31日
8	サンリズム注射液50	アスピオファーマ(株)	塩酸ピルジカイニド	緊急治療を要する頻脈性不整脈(上室性及び心室性)	6年	平成12年1月18日
9	リピトール錠5mg	アステラス製薬(株)	アトルバスタチンカルシウム水和物	高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症	6年	平成12年3月10日
	リピトール錠10mg					

* 再審査の結果、以下の指導事項を付帯することとされた。

「本剤の使用実態における安全性は現時点においてほとんど確認されていないため、一定の安全性情報が集積されるまで、今後も定期的に安全性定期報告に準じた報告を規制当局に行うこと。」