

(報道発表用)

1	販 売 名	①アレロック錠 2.5 ①アレロック錠 5 ②アレロック OD 錠 2.5 ②アレロック OD 錠 5
2	一 般 名	オロパタジン塩酸塩
3	申 請 者 名	①協和醸酵工業株式会社 (現 協和発酵キリン株式会社) ②協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アレロック錠 2.5 (1錠中にオロパタジン塩酸塩 2.5mg を含有) アレロック錠 5 (1錠中にオロパタジン塩酸塩 5mg を含有) アレロック OD 錠 2.5 (1錠中にオロパタジン塩酸塩 2.5mg を含有) アレロック OD 錠 5 (1錠中にオロパタジン塩酸塩 5mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	<u>成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	<u>成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒 (湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)</u> <u>小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症)に伴う瘙痒</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、選択的ヒスタミン H <sub>1</sub> 受容体拮抗作用を有するアレルギー性疾患治療剤であり、今回、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症)に伴う瘙痒に関する小児への適応拡大について申請したものである。

※※20\*\*年\*月改訂(用法・用量追加) <第14版>

※2010年1月改訂(再審査結果に伴う改訂)

貯 法：室温保存

使用期限：3年(包装に表示の使用期限内に使用すること。)

日本標準商品分類番号

87449

アレルギー性疾患治療剤

# アレロック®錠2.5

# アレロック®錠5

	2.5mg錠	5mg錠
承認番号	21200AMZ00645	21200AMZ00646
薬価収載	2001年2月	2001年2月
販売開始	2001年3月	2001年3月
再審査結果	2009年12月	2009年12月
用法追加	小児：20**年*月	
国際誕生	1996年12月	

※

※※

ALLELOCK® Tablets  
オロパタジン塩酸塩錠

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

### 1. 組成

品名	アレロック錠2.5	アレロック錠5
有効成分	1錠中オロパタジン塩酸塩*2.5mg	1錠中オロパタジン塩酸塩*5mg
添加物	エチルセルロース、黄色三酸化鉄、日局カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、日局クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、三酸化鉄、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、日局ヒプロメロース(置換度タイプ：2910)、ポリビニルアルコール(部分けん化物)	黄色三酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、三酸化鉄、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、日局ヒプロメロース(置換度タイプ：2910)、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、日局マクロゴール6000

\*旧一般的名称：塩酸オロパタジン

### 2. 製剤の性状

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別 記号
アレロック錠2.5	6.1	3.0	0.08				淡黄赤色 フィルムコーティング剤	KH020 錠剤本体 P1Pシートに 表面
アレロック錠5	7.1	3.0	0.12				淡黄赤色 フィルムコーティング剤	KH021 錠剤本体 P1Pシートに 表面

## ※※【効能・効果】

成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)

小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症)に伴う痒痒

## ※※【用法・用量】

成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5 mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

### 2. 重要な基本的注意

- 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

## ※※3. 副作用

### <成人>

承認時及び使用成績調査・特別調査(長期使用調査)において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例(発現率11.0%)で、1,402件であった。主な副作用は眠気674件(7.0%)、ALT(GPT)上昇68件(0.7%)、倦怠感53件(0.6%)、AST(GOT)上昇46件(0.5%)、口渴36件(0.4%)等であった。(再審査終了時)

### <小児>

国内臨床試験において417例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は62例(発現率14.9%)で、78件であった。主な副作用は眠気22件(5.3%)、ALT(GPT)上昇18件(4.3%)、AST(GOT)上昇8件(1.9%)、白血球増多7件(1.7%)、γ-GTP上昇3件(0.7%)等であった。

### 1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

## 2) その他の副作用

下記のよう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・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1% 未満	頻度 不明
過敏症 <sup>注)</sup>		紅斑等の発疹、浮腫(顔面・四肢等)	痒痒、呼吸困難	
精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい	しびれ感、集中力低下	不随意運動(顔面・四肢等)
消化器		腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進	嘔吐
肝臓		肝機能異常〔AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン上昇〕		
血液		白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少		
腎臓・泌尿器		尿潜血、BUN上昇	尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿	
循環器			動悸、血圧上昇	
その他		血清コレステロール上昇	尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり	月経異常、筋肉痛、関節痛

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど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。〔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には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕

## ※※ 6. 小児等への投与

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

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

## 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) 薬剤分割時

分割したときは遮光下に保存すること。

## 9. その他の注意

因果関係は明らかではないが、本剤投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。

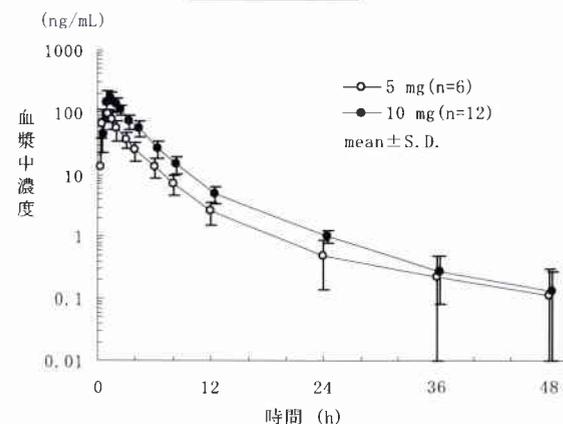
## 【薬物動態】

### 1. 吸収

#### 1) 健康成人

##### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人男性にオロパタジン塩酸塩5mg及び10mgを絶食下単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。(測定法：RIA法)



薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
5mg	107.66 ±22.01	1.00 ±0.32	8.75 * ±4.63	326 * ±63
10mg	191.78 ±42.99	0.92 ±0.47	7.13 ** ±2.21	638 ** ±136

mean ± S.D. \* : n=4, \*\* : n=10

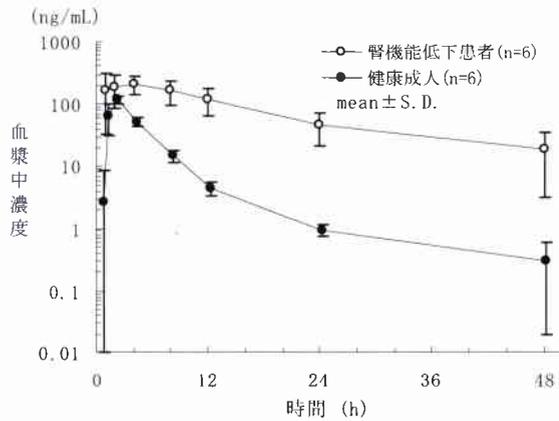
##### (2) 反復投与<sup>1)</sup>

健康成人男性(8名)にオロパタジン塩酸塩1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合、第4日目までに血漿中濃度は定常状態に達し、 $C_{max}$ は単回経口投与時の1.14倍であった。(測

定法：RIA法)

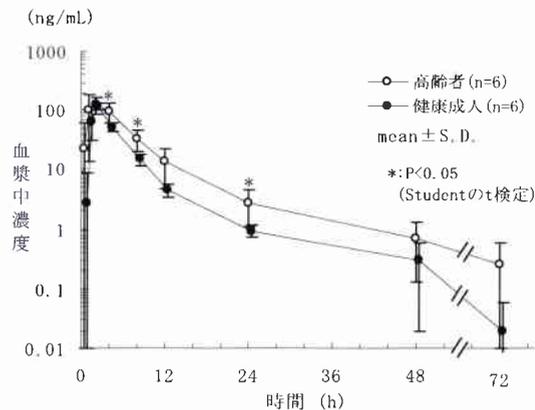
## 2) 腎機能低下患者(血液透析導入前)<sup>2)</sup>

クレアチニンクリアランスが2.3~34.4 mL/minの腎機能低下患者にオロバタジン塩酸塩10 mgを朝食後単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりである。健康成人と比較して、腎機能低下患者の $C_{max}$ は2.3倍、AUCは約8倍であった。(測定法：RIA法)



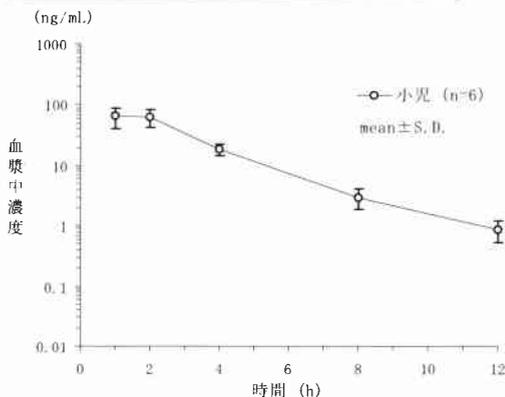
## 3) 高齢者<sup>3)</sup>

高齢者(70歳以上)にオロバタジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりであり、健康成人に比べ高く推移した。 $C_{max}$ は約1.3倍、AUCは約1.8倍であった。 $T_{1/2}$ は両者とも10~11時間とおおむね同様であった。(測定法：RIA法)



## ※※ 4) 小児<sup>4)</sup>

小児アレルギー患児(10~16歳、40~57kg)にオロバタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。(測定法：LC/MS/MS法)



## 薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-12}$ (ng·h/mL)
5mg	81.57±9.91	1.33±0.52	228±20

mean ± S. D.

## 2. 分布

### ●体組織への分布(参考：ラットでのデータ)<sup>5)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。消化管のほか肝臓、腎臓及び膀胱で放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かった。

### ●通過性・移行性(参考：ラットでのデータ)<sup>5)</sup>

血液-脳関門通過性	ラットに <sup>14</sup> C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、脳内放射能濃度は測定した組織中最も低く、その $C_{max}$ は血漿中放射能の $C_{max}$ の約1/25であった。
血液-胎盤関門通過性	妊娠ラットに <sup>14</sup> C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、胎児血漿中及び組織内の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の0.07~0.38倍であった。
母乳中への移行性	授乳期のラットに <sup>14</sup> C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、乳汁中放射能の $AUC_{0-24}$ は、血漿中放射能の $AUC_{0-24}$ の約1.5倍であった。

### ●蛋白結合率(*in vitro* 限外ろ過法)<sup>2)</sup>

添加濃度 (ng/mL)	0.1	10	1000
血清蛋白結合率 (%)	54.7	55.2	54.7

## 3. 代謝<sup>1)</sup>

健康成人にオロバタジン塩酸塩80mgを単回経口投与した場合の血漿中代謝物は、N-酸化体約7%、N-モノ脱メチル体約1% (未変化体とのAUC比)であり、尿中代謝物は、各々約3%、約1% (48時間までの累積尿中排泄率)であった。(測定法：LC/MS/MS法)

## 4. 尿中排泄

### 1) 健康成人<sup>1)</sup>

健康成人にオロバタジン塩酸塩5mg及び10mgを単回経口投与した場合の48時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の63.0~71.8%であった。また、1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合も単回経口投与後の尿中排泄率と同程度であった。(測定法：LC/MS/MS法)

### ※※2) 小児<sup>4)</sup>

小児アレルギー患児(10~16歳、40~57kg)にオロバタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の12時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の61.8%であった。(測定法：LC/MS/MS法)

## 【臨床成績】

### <成人>

承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

#### 1. アレルギー性鼻炎<sup>9)~11)</sup>

国内42施設で実施された試験での有効率は62.9%(117/186)であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率(「改善」以上)はオロバタジン塩酸塩62.4%(53/85)、オキサトミド56.6%(47/83)であった。10%上昇方式による同等性の検証の結果、同等性が確認された( $p=0.018$ )。概括安全度の安全率(「安全性に問題なし」)はオロバタジン塩酸塩68.0%(70/103)、オキサトミド61.4%(62/101)であった。両群間に有意差は認められなかった( $p=0.301$ ; U検定、 $p=0.403$ ;  $\chi^2$ 検定)。

#### 2. 蕁麻疹<sup>12)~14)</sup>

国内39施設で実施された試験での有効率は80.6%(225/279)であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率(「改善」以上)はオロバタジン塩酸塩77.7%(87/112)、ケトチフェンフェマル酸塩66.9%(81/121)であった。主たる検定であるU検定において、オロバタジン塩酸塩はケトチフェンフェマル酸塩と比べ有意な改善を示した( $p=0.019$ ; U検定、 $p=0.093$ ;  $\chi^2$ 検定)。概括安全度の安全率(「安

全性に問題なし)はオロパタジン塩酸塩77.2% (95/123)、ケトチフェンフマル酸塩53.9% (69/128)であった。オロパタジン塩酸塩はケトチフェンフマル酸塩と比べ有意に概括安全度が高かった (p=0.0001; U検定、p=0.0001;  $\chi^2$ 検定)。

### 3. 皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)<sup>12)</sup>

国内31施設で実施された一般臨床試験における湿疹・皮膚炎に対する有効率は74.6% (91/122)、痒疹に対する有効率は50.8% (31/61)、皮膚痒痒症に対する有効率は49.3% (33/67)、尋常性乾癬に対する有効率は52.8% (28/53)、多形滲出性紅斑に対する有効率は83.3% (15/18)であり、全体での有効率は61.7% (198/321)であった。

なお、気管支喘息に対しては、本剤の有用性を十分に確認する成績が得られていない。

#### 《高齢者(65歳以上)における臨床成績》<sup>12)</sup>

承認時までの高齢者(65歳以上)への使用経験191例(気管支喘息57例、アレルギー性鼻炎3例、蕁麻疹31例、痒痒性皮膚疾患100例)における副作用発現率は22.5% (43/191)であり、主な副作用は眠気23件(12.0%)、倦怠感7件(3.7%)、腹痛4件(2.1%)、顔面・四肢等の浮腫3件(1.6%)、頭痛・頭重感2件(1.0%)、めまい2件(1.0%)、下痢2件(1.0%)、胸部不快感2件(1.0%)等であった。高齢者における副作用発現率は65歳未満15.3% (238/1,555)に比べ高かった。また、高齢者に対する有効率は気管支喘息25.5% (12/47)、アレルギー性鼻炎100% (2/2)、蕁麻疹80.6% (25/31)、皮膚疾患に伴う痒痒全体で58.3% (49/84)であった。

### ※※小児

小児領域における承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

#### 1. アレルギー性鼻炎<sup>18)19)</sup>

国内31施設で小児(7~16歳)を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩(1回2.5mg 1日2回、もしくは1回5mg 1日2回)あるいは、対照薬としてプラセボを2週間投与した。主要評価項目である「鼻の3主徴(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)合計スコアの観察期からの変化量」について共分散分析を行った結果、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回投与はプラセボに対し有意な改善を示した。

小児 アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	投与前 (mean±SD)	変化量 (mean±SD)	解析結果(共分散分析 <sup>21)</sup> )
オロパタジン塩酸塩 5mg/回	100	6.14±1.44	-1.41±1.99	最小二乗平均の差 (プラセボ群-5mg群): 0.51 95%信頼区間: 0.04~0.98 p値: 0.019**
プラセボ	97	5.99±1.17	-0.84±1.58	—

注1) 投与群を要因、観察期の鼻の3主徴合計スコアを共変量とした共分散分析  
p値は各投与群の最小二乗平均に対するWilliams検定の結果\*\*p<0.025

また、国内3施設で小児(7~16歳)を対象に実施された非盲検試験(12週間投与)において、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回を投与(33例)した結果、鼻の3主徴(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)合計スコアの観察期からの変化量(mean±SD)は投与2週間後-2.08±1.73、投与12週間後-2.41±2.09であり、効果は投与終了時まで減弱することなく安定していた。

#### 2. アトピー性皮膚炎<sup>20)</sup>

国内26施設で小児(7~16歳)を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩(1回5mg 1日2回)あるいは、対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ(1回1g 1日2回)を2週間投与した。主要評価項目である「痒痒スコアの治験薬投与前からの変化量」について共分散分析を行った結果、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対するオロパタジン塩酸塩の非劣性が検証された(95%信頼区間の上限が0.4以下)。

小児 アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	投与前 (mean±SD)	変化量 (mean±SD)	解析結果(共分散分析 <sup>22)</sup> )
オロパタジン塩酸塩	152	2.36±0.46	-0.78±0.84	最小二乗平均の差 (オロパタジン塩酸塩群- ケトチフェンフマル酸塩 群): -0.08 95%信頼区間: -0.25~0.09
ケトチフェンフマル 酸塩ドライシロップ	153	2.38±0.44	-0.71±0.76	

注2) 投与群を要因、治験薬投与前の痒痒スコアを共変量とした共分散分析

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

オロパタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン<sub>2</sub>受容体拮抗作用を主作用とし、更に化学伝達物質(ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF等)の産生・遊離抑制作用を有し、神経伝達物質タキキニン遊離抑制作用も有する。

## 2. 薬理作用

### 1) 抗ヒスタミン作用<sup>21)22)</sup>

受容体結合実験において、ヒスタミン<sub>2</sub>受容体に強い拮抗作用(Ki値: 16 nmol/L)を有するが、ムスカリン<sub>1</sub>受容体にはほとんど親和性を示さず、その作用は選択的である。また、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮反応にも抑制作用を示すことが確認されている。

### 2) 実験的抗アレルギー作用

実験的アレルギー性鼻炎モデル(モルモット、ラット)において、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。<sup>23)~25)</sup>  
ラット、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシーやアナフィラキシー性気道収縮を強力に抑制した。<sup>26)27)</sup>  
能動感作モルモットにおける遅発型気道収縮と炎症細胞の浸潤を抑制した。<sup>28)</sup>  
また、モルモットにおいて、血小板活性化因子(PAF)による気道過敏性亢進を抑制した。<sup>29)</sup>

### 3) 化学伝達物質の産生・遊離過程に及ぼす影響<sup>30)~32)</sup>

ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制(IC<sub>50</sub>値: 72µmol/L; 卵白アルブミン刺激、110µmol/L; ジエトロフェニル化ウシ血清アルブミン刺激、26µmol/L; A-23187刺激、270µmol/L; コンパウンド48/80刺激)するとともに、アラキドン酸代謝系に作用して、ヒト好中球からのロイコトリエン(IC<sub>50</sub>値: 1.8µmol/L)、トロンボキサン(IC<sub>50</sub>値: 0.77µmol/L)、PAF(産生: 10µmol/Lで52.8%抑制、遊離: 10µmol/Lで26.7%抑制)等脂質メディエーターの産生あるいは遊離を抑制することが確認されている。

### 4) タキキニン遊離抑制作用<sup>33)34)</sup>

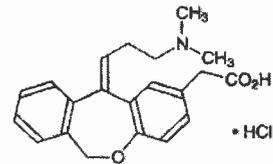
知覚神経終末から遊離する神経伝達物質タキキニンは、アレルギー性疾患の発症・増悪に関与することが知られている。  
オロパタジン塩酸塩は、モルモットの気管支筋標本において、フィールド電気刺激時のタキキニン関与の収縮反応を抑制(IC<sub>50</sub>値: 5.0µmol/L)した。その作用はカリウムチャネル(SKCaチャネル: small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>チャネル)の活性化を介したタキキニン遊離抑制作用によると考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オロパタジン塩酸塩 Olopatadine Hydrochloride  
化学名: (Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydro-  
rodibenz[*b, e*]oxepin-2-acetic acid monohydrochloride

分子式: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>·HCl=373.78

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。  
溶解性: ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

融点: 約250°C(分解)

分配係数: logP<sup>0</sup> OCT=0.3

〔測定法: フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

## 【包装】

アレロック錠2.5: [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、  
700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)  
[バラ]500錠  
アレロック錠5: [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、  
700錠(14錠×50)、1000錠(10錠×100)、  
3000錠(10錠×300)  
[バラ]500錠

## ※※【主要文献及び文献請求先】

〔主要文献〕

〔文献請求No.〕

1)角尾道夫, 他: 基礎と臨床, 29, (16), 4129, (1995)

013-372

2)越川昭三, 他:腎と透析, 42, (1), 107, (1997)	013-356
3)小林真一, 他:臨床薬理, 27, (4), 673, (1996)	013-357
4)社内資料:小児における薬物動態試験	
5)大石孝義, 他:薬物動態, 10, (5), 651, (1995)	013-374
6)大石孝義, 他:薬物動態, 10, (5), 707, (1995)	013-375
7)社内資料:佐藤 隆, 他;血清蛋白結合率( <i>in vitro</i> )	
8)社内資料:藤田和浩, 他;国内第 I 相単回投与試験における代謝物の検討	
9)社内資料:奥田 稔, 他;通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床前期第 II 相試験	
10)社内資料:奥田 稔, 他;通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床後期第 II 相試験-多施設二重盲検法による至適用量の検討-	
11)社内資料:奥田 稔, 他;通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価-Oxatomideを対照薬とした二重盲検比較試験-	
12)西山茂夫, 他:臨床医薬, 17, (2), 191, (2001)	013-343
13)西山茂夫, 他:臨床医薬, 17, (2), 211, (2001)	013-344
14)西山茂夫, 他:臨床医薬, 17, (2), 237, (2001)	013-347
15)西山茂夫, 他:臨床医薬, 12, (8), 1597, (1996)	013-345
16)西山茂夫, 他:臨床医薬, 12, (8), 1615, (1996)	013-346
17)社内資料:米田 晃;臨床試験における高齢者(65歳以上)の安全性と有効性のまとめ	
18)社内資料:小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験	
19)社内資料:小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験	
20)社内資料:小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験	
21)野中裕美, 他:薬理と臨床, 5, (10), 1817, (1995)	013-361
22)佐々木康夫, 他:薬理と臨床, 5, (10), 1825, (1995)	013-370
23)貝瀬俊彦, 他:アレルギー, 44, (10), 1229, (1995)	013-371
24)C. Kamei, et al.:Arzneim.-Forsch/Drug Res., 45, (II), 1005, (1995)	013-396
25)T. Kaise, et al.:Jpn. J. Pharmacol., 69, 435, (1995)	013-395
26)石井秀衛, 他:日薬理誌, 106, 289, (1995)	013-473
27)石井秀衛, 他:基礎と臨床, 29, (14), 3543, (1995)	013-474
28)K. Ohmori, et al.:Int. Arch. Allergy Immunol., 110, 64, (1996)	014-103
29)佐々木康夫, 他:日薬理誌, 106, 347, (1995)	013-449
30)佐々木康夫, 他:薬理と臨床, 5, (10), 1837, (1995)	013-369
31)T. Ikemura, et al.:Int. Arch. Allergy Immunol., 110, 57, (1996)	013-394
32)池村俊秀, 他:アレルギー, 43, (8), 1087, (1994)	013-475
33)T. Ikemura, et al.:Br. J. Pharmacol., 117, 967, (1996)	013-492
34)社内資料:池村俊秀, 他;タキキニンの遊離に及ぼす影響	

**〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室  
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1  
電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150  
FAX 03 (3282) 0102  
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

**協和発酵キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-6-1

※20\*\*年\*月改訂（用法・用量追加）〈第2版〉

2010年5月作成

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

アレルギー性疾患治療剤

日本標準商品分類番号
87449

# アレロック®OD錠2.5

# アレロック®OD錠5

	2.5mgOD錠	5mgOD錠
承認番号	22200AMX00345	22200AMX00344
薬価収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
販売開始		
※ 用法追加	小児：20**年*月	
国際誕生	1996年12月	

ALLELOCK® OD Tablets  
オロパタジン塩酸塩口腔内崩壊錠

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

### 1. 組成

品名	アレロックOD錠2.5	アレロックOD錠5
有効成分	1錠中オロパタジン塩酸塩2.5mg	1錠中オロパタジン塩酸塩5mg
添加物	アスパルテーム、黄色三酸化鉄、クエン酸トリエチル、クロスポリドン、日局軽質無水ケイ酸、香料、日局ステアリン酸マグネシウム、日局タルク、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局D-マンニトール、その他1成分	アスパルテーム、黄色三酸化鉄、クエン酸トリエチル、クロスポリドン、日局軽質無水ケイ酸、香料、日局ステアリン酸マグネシウム、日局タルク、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局D-マンニトール、その他1成分

### 2. 製剤の性状

品名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別 記号
アレロック OD錠2.5	7.5	2.9	0.15				ごくうすい 黄色 素錠	KH022 (錠剤本体、 PTPシートに 表示)
アレロック OD錠5	8.5	3.3	0.22				ごくうすい 黄色 素錠	KH023 (錠剤本体、 PTPシートに 表示)

お知らせ：本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

## ※【効能・効果】

**成人：**アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）

**小児：**アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う痒痒

## ※【用法・用量】

**成人：**通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

**小児：**通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液又は水で飲み込むこと。

[「適用上の注意」の項参照]

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照〕
- 2) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- 3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

### 2. 重要な基本的注意

- 1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- 4) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

### ※3. 副作用

#### ＜成人＞

アレロック錠（普通錠）の承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例（発現率11.0%）で、1,402件であった。

主な副作用は眠気674件（7.0%）、ALT（GPT）上昇68件

(0.7%)、倦怠感53件(0.6%)、AST(GOT)上昇46件(0.5%)、口渇36件(0.4%)等であった。(再審査終了時)

【小児】

アレロック錠(普通錠)の国内臨床試験において417例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は62例(発現率14.9%)で、78件であった。

主な副作用は眠気22件(5.3%)、ALT(GPT)上昇18件(4.3%)、AST(GOT)上昇8件(1.9%)、白血球増多7件(1.7%)、 $\gamma$ -GTP上昇3件(0.7%)等であった。

1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸(頻度不明) : AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

2) その他の副作用

下記のよう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・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1% 未満	頻度 不明
過敏症 <sup>注)</sup>		紅斑等の発疹、浮腫(顔面・四肢等)	痒痒、呼吸困難	
精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい	しびれ感、集中力低下	不随意運動(顔面・四肢等)
消化器		腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進	嘔吐
肝臓		肝機能異常 [AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-P、総ビリルビン上昇]		
血液		白血球増多・減少、好酸球増多、リンパ球減少		
腎臓・泌尿器		尿潜血、BUN上昇	尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿	
循環器			動悸、血圧上昇	
その他		血清コレステロール上昇	尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり	月経異常、筋肉痛、関節痛

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患

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には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

※6. 小児等への投与

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

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

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、唾液を浸潤させて、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。

9. その他の注意

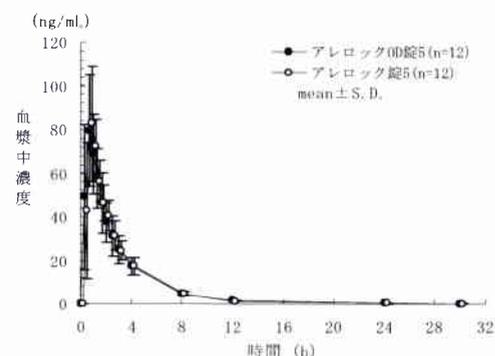
因果関係は明らかではないが、アレロック錠(普通錠)を投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収

1) 生物学的同等性<sup>1)</sup>

健康成人男性にアレロック0D錠5(口腔内崩壊錠)及びアレロック錠5(普通錠)を絶食下にて水とともに単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、生物学的に同等であることが確認された。(測定法: LC/MS/MS法)



薬物動態パラメータ

パラメータ 投与製剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)
アレロック OD錠5	89.35 ±17.37	0.750 ±0.352	230 ±33
アレロック 錠5	90.60 ±17.58	0.750 ±0.207	229 ±27

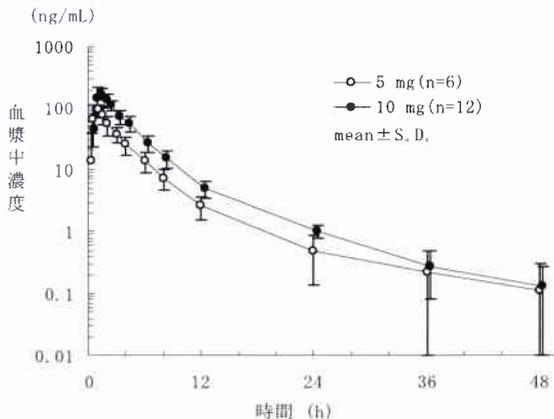
mean ± S. D.

なお、アレロックOD錠5（口腔内崩壊錠）を絶食下にて水なしで単回経口投与した場合もアレロック錠5（普通錠）との生物学的同等性が確認された。

## 2) 健康成人

### (1) 単回投与<sup>2)</sup> [普通錠]

健康成人男性にオロバタジン塩酸塩5mg及び10mgを絶食下单回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。（測定法：RIA法）



### 薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)
5mg	107.66 ±22.01	1.00 ±0.32	8.75 * ±4.63	326 * ±63
10mg	191.78 ±42.99	0.92 ±0.47	7.13 ** ±2.21	638 ** ±136

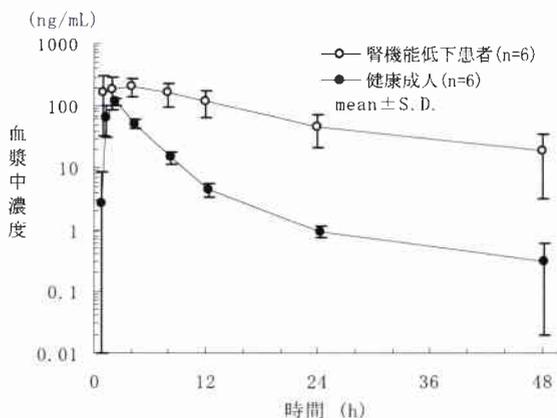
mean ± S. D. \* : n=4, \*\* : n=10

### (2) 反復投与<sup>2)</sup> [普通錠]

健康成人男性(8名)にオロバタジン塩酸塩1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合、第4日目までに血漿中濃度は定常状態に達し、C<sub>max</sub>は単回経口投与時の1.14倍であった。（測定法：RIA法）

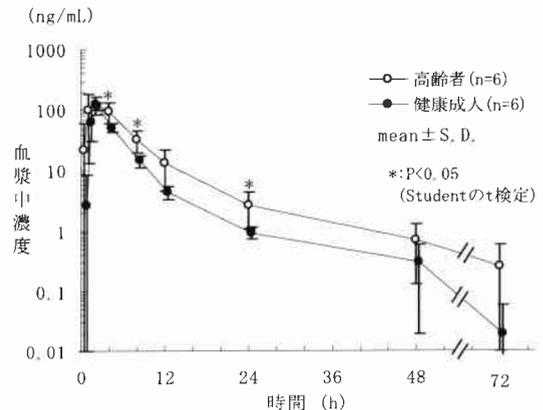
### 3) 腎機能低下患者(血液透析導入前)<sup>3)</sup> [普通錠]

クレアチニンクリアランスが2.3~34.4mL/minの腎機能低下患者にオロバタジン塩酸塩10mgを朝食後単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりである。健康成人と比較して、腎機能低下患者のC<sub>max</sub>は2.3倍、AUCは約8倍であった。（測定法：RIA法）



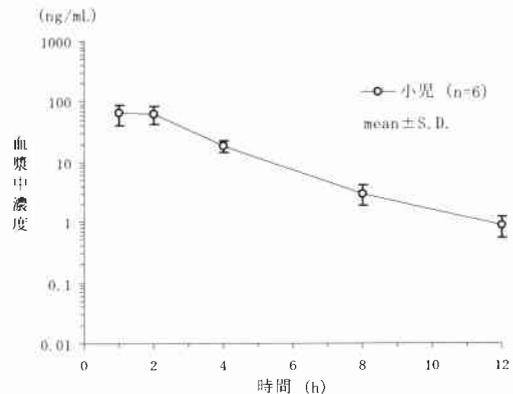
## 4) 高齢者<sup>4)</sup> [普通錠]

高齢者(70歳以上)にオロバタジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は下記のとおりであり、健康成人に比べて高く推移した。C<sub>max</sub>は約1.3倍、AUCは約1.8倍であった。T<sub>1/2</sub>は両者とも10~11時間とおおむね同様であった。（測定法：RIA法）



## ※5) 小児<sup>5)</sup> [普通錠]

小児アレギー患児(10~16歳、40~57kg)にオロバタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。（測定法：LC/MS/MS法）



### 薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (ng・h/mL)
5mg	81.57±9.91	1.33±0.52	228±20

mean ± S. D.

## 2. 分布

### ● 体組織への分布 (参考：ラットでのデータ)<sup>6)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。消化管のほか肝臓、腎臓及び膀胱で放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かった。

### ● 通過性・移行性(参考：ラットでのデータ)<sup>6)7)</sup>

血液-脳関門通過性	ラットに <sup>14</sup> C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、脳内放射能濃度は測定した組織中最も低く、そのC <sub>max</sub> は血漿中放射能のC <sub>max</sub> の約1/25であった。
血液-胎盤関門通過性	妊娠ラットに <sup>14</sup> C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、胎児血漿中及び組織内の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の0.07~0.38倍であった。
母乳中への移行性	授乳期のラットに <sup>14</sup> C-オロバタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、乳汁中放射能のAUC <sub>0-∞</sub> は、血漿中放射能のAUC <sub>0-∞</sub> の約1.5倍であった。

●蛋白結合率 (*in vitro* 限外ろ過法) <sup>8)</sup>

添加濃度 (ng/mL)	0.1	10	1000
血清蛋白結合率 (%)	54.7	55.2	54.7

3. 代謝<sup>2)9)</sup> [普通錠]

健康成人にオロバタジン塩酸塩80mgを単回経口投与した場合の血漿中代謝物は、N-酸化体約7%、N-モノ脱メチル体約1% (未変化体とのAUC比)であり、尿中代謝物は、各々約3%、約1% (48時間までの累積尿中排泄率)であった。(測定法: LC/MS/MS法)

4. 尿中排泄

1) 健康成人<sup>2)</sup> [普通錠]

健康成人にオロバタジン塩酸塩5mg及び10mgを単回経口投与した場合の48時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の63.0~71.8%であった。また、1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合も単回経口投与後の尿中排泄率と同程度であった。(測定法: LC/MS/MS法)

※2) 小児<sup>5)</sup> [普通錠]

小児アレルギー患児 (10~16歳、40~57kg) にオロバタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の12時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の61.8%であった。(測定法: LC/MS/MS法)

【臨床成績】

アレロック錠 (普通錠) の承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

<成人>

1. アレルギー性鼻炎<sup>10)~12)</sup>

国内42施設で実施された試験での有効率は62.9% (117/186) であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率 (「改善」以上) はオロバタジン塩酸塩62.4% (53/85)、オキサトミド56.6% (47/83) であった。10%上乘せ方式による同等性の検証の結果、同等性が確認された (p=0.018)。概括安全度の安全率 (「安全性に問題なし」) はオロバタジン塩酸塩68.0% (70/103)、オキサトミド61.4% (62/101) であった。両群間に有意差は認められなかった (p=0.301; U検定、p=0.403;  $\chi^2$ 検定)。

2. 蕁麻疹<sup>13)~16)</sup>

国内39施設で実施された試験での有効率は80.6% (225/279) であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率 (「改善」以上) はオロバタジン塩酸塩77.7% (87/112)、ケトチフェンフルマル酸塩66.9% (81/121) であった。主たる検定であるU検定において、オロバタジン塩酸塩はケトチフェンフルマル酸塩と比べ有意な改善を示した (p=0.019; U検定、p=0.093;  $\chi^2$ 検定)。概括安全度の安全率 (「安全性に問題なし」) はオロバタジン塩酸塩77.2% (95/123)、ケトチフェンフルマル酸塩53.9% (69/128) であった。オロバタジン塩酸塩はケトチフェンフルマル酸塩と比べ有意に概括安全度が高かった (p=0.0001; U検定、p=0.0001;  $\chi^2$ 検定)。

3. 皮膚疾患に伴う痒疹 (湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)<sup>17)</sup>

国内31施設で実施された一般臨床試験における湿疹・皮膚炎に対する有効率は74.6% (91/122)、痒疹に対する有効率は50.8% (31/61)、皮膚掻痒症に対する有効率は49.3% (33/67)、尋常性乾癬に対する有効率は52.8% (28/53)、多形滲出性紅斑に対する有効率は83.3% (15/18) であり、全体での有効率は61.7% (198/321) であった。

なお、気管支喘息に対しては、本剤の有用性を十分に確認する成績が得られていない。

<<高齢者 (65歳以上) における臨床成績>><sup>18)</sup>

承認時までの高齢者 (65歳以上) への使用経験191例 (気管支喘息57例、アレルギー性鼻炎3例、蕁麻疹31例、痒疹性皮膚疾患100例) における副作用発現率は22.5% (43/191) であり、主な副作用は眠気23件 (12.0%)、倦怠感7件 (3.7%)、腹痛4件 (2.1%)、顔面・四肢等の浮腫3件 (1.6%)、頭痛・頭重感2件 (1.0%)、めまい2件 (1.0%)、下痢2件 (1.0%)、胸部不快感2件 (1.0%) 等であった。高齢者における副作用発現率は65歳未満15.3% (238/1,555) に比べ高かった。また、高齢者に対する有効率は気管支喘息25.5% (12/47)、アレルギー性鼻炎100% (2/2)、蕁麻疹80.6% (25/31)、皮膚疾患に伴う痒疹全体で58.3% (49/84) であった。

<<小児>

1. アレルギー性鼻炎<sup>19)20)</sup>

国内31施設で小児 (7~16歳) を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロバタジン塩酸塩 (1回2.5mg 1日2回、もしくは1回5mg 1日2回) あるいは、対照薬としてプラセボを2週間投与した。主要評価項目である

「鼻の3主徴 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) 合計スコアの観察期からの変化量」について共分散分析を行った結果、オロバタジン塩酸塩1回5mg 1日2回投与はプラセボに対し有意な改善を示した。

小児 アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	投与前 (mean±SD)	変化量 (mean±SD)	解析結果 (共分散分析 <sup>19)</sup> )
オロバタジン塩酸塩 5mg/回	100	6.14±1.44	-1.41±1.99	最小二乗平均の差 (プラセボ群-5mg群) : 0.51 95%信頼区間: 0.04~0.98 p値: 0.019**
プラセボ	97	5.99±1.17	-0.84±1.58	—

注1) 投与群を要因、観察期の鼻の3主徴合計スコアを共変量とした共分散分析 p値は各投与群の最小二乗平均に対するWilliams検定の結果\*\*p<0.025

また、国内3施設で小児 (7~16歳) を対象に実施された非盲検試験 (12週間投与) において、オロバタジン塩酸塩1回5mg 1日2回を投与 (33例) した結果、鼻の3主徴 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) 合計スコアの観察期からの変化量 (mean±SD) は投与2週後 -2.08±1.73、投与12週後 -2.41±2.09であり、効果は投与終了時まで減弱することなく安定していた。

2. アトピー性皮膚炎<sup>21)</sup>

国内26施設で小児 (7~16歳) を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロバタジン塩酸塩 (1回5mg 1日2回) あるいは、対照薬としてケトチフェンフルマル酸塩ドライシロップ (1回1g 1日2回) を2週間投与した。主要評価項目である「痒疹スコアの治験薬投与前からの変化量」について共分散分析を行った結果、ケトチフェンフルマル酸塩ドライシロップに対するオロバタジン塩酸塩の非劣性が検証された (95%信頼区間の上限が0.4以下)。

小児 アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	投与前 (mean±SD)	変化量 (mean±SD)	解析結果 (共分散分析 <sup>22)</sup> )
オロバタジン塩酸塩	152	2.36±0.46	-0.78±0.84	最小二乗平均の差 (オロバタジン塩酸塩群-ケトチフェンフルマル酸塩群) : -0.08 95%信頼区間: -0.25~0.09
ケトチフェンフルマル酸塩ドライシロップ	153	2.38±0.44	-0.71±0.76	—

注2) 投与群を要因、治験薬投与前の痒疹スコアを共変量とした共分散分析

【薬効薬理】

1. 作用機序

オロバタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗作用を主作用とし、更に化学伝達物質 (ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF等) の産生・遊離抑制作用を有し、神経伝達物質タキキニン遊離抑制作用も有する。

2. 薬理作用

1) 抗ヒスタミン作用<sup>22)23)</sup>

受容体結合実験において、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体に強い拮抗作用 (K<sub>i</sub>値: 16 nmol/L) を有するが、ムスカリンM<sub>2</sub>受容体にはほとんど親和性を示さず、その作用は選択的である。また、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮反応にも抑制作用を示すことが確認されている。

2) 実験的抗アレルギー作用

実験的アレルギー性鼻炎モデル (モルモット、ラット) において、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。<sup>24)~26)</sup> ラット、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシーやアナフィラキシー性気道収縮を強力に抑制した。<sup>27)28)</sup> 能動動作モルモットにおける遅発型気道収縮と炎症細胞の浸潤を抑制した。<sup>29)</sup> また、モルモットにおいて、血小板活性化因子 (PAF) による気道過敏性亢進を抑制した。<sup>30)</sup>

3) 化学伝達物質の産生・遊離過程に及ぼす影響<sup>31)~32)</sup>

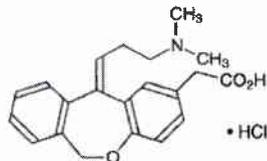
ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制 (IC<sub>50</sub>値: 72µmol/L: 卵白アルブミン刺激、110µmol/L: ジニトロフェニル化ウシ血清アルブミン刺激、26µmol/L: A-23187刺激、270µmol/L: コンパウンド48/80刺激) するとともに、アラキドン酸代謝系に作用して、ヒト好中球からのロイコトリエン (IC<sub>50</sub>値: 1.8µmol/L)、トロンボキサン (IC<sub>50</sub>値: 0.77µmol/L)、PAF (産生: 10µmol/Lで52.8%抑制、遊離: 10µmol/Lで26.7%抑制) 等脂質メディエーターの産生あるいは遊離を抑制することが確認されている。

4) タキキニン遊離抑制作用<sup>33)35)</sup>

知覚神経終末から遊離する神経伝達物質タキキニンは、アレルギー性疾患の発症・増悪に関与することが知られている。オロパタジン塩酸塩は、モルモットの気管支筋標本において、フィールド電気刺激時のタキキニン関与の収縮反応を抑制 (IC<sub>50</sub>値: 5.0 μmol/L) した。その作用はカリウムチャネル (SKCaチャネル: smooth conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>チャネル) の活性化を介したタキキニン遊離抑制作用によると考えられる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オロパタジン塩酸塩 Olopatadine Hydrochloride  
 化学名: (Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz [b, e] oxepin-2-acetic acid monohydrochloride  
 分子式: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>·HCl=373.87  
 化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。  
 溶解性: ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。  
 融点: 約250°C(分解)  
 分配係数: logP<sub>ow</sub>=0.3  
 [測定法: フラスコシェイキング法  
 n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液]

## 【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものであり、品質に影響はありません。

## 【包装】

アレロックOD錠2.5: [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)  
 アレロックOD錠5: [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1000錠(10錠×100)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

- |  | 〈文献請求No.〉 |
|--|-----------|
| 1) 社内資料: OD錠の生物学的同等性について   |           |
| 2) 角尾道夫, 他: 基礎と臨床, 29, (16), 4129, (1995)                        | 013-372   |
| 3) 越川昭三, 他: 腎と透析, 42, (1), 107, (1997)                           | 013-356   |
| 4) 小林真一, 他: 臨床薬理, 27, (4), 673, (1996)                           | 013-357   |
| 5) 社内資料: 小児における薬物動態試験  |           |
| 6) 大石孝義, 他: 薬物動態, 10, (5), 651, (1995)                           | 013-374   |
| 7) 大石孝義, 他: 薬物動態, 10, (5), 707, (1995)                           | 013-375   |
| 8) 社内資料: 佐藤 隆, 他: 血清蛋白結合率( <i>in vitro</i> )                     |           |
| 9) 社内資料: 藤田和浩, 他: 国内第I相単回投与試験における代謝物の検討                          |           |
| 10) 社内資料: 奥田 稔, 他: 通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床前期第II相試験                     |           |
| 11) 社内資料: 奥田 稔, 他: 通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床後期第II相試験-多施設二重盲検法による至適用量の検討- |           |
| 12) 社内資料: 奥田 稔, 他: 通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価-Oxatomideを対照薬とした二重盲検比較試験- |           |
| 13) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 17, (2), 191, (2001)                          | 013-343   |
| 14) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 17, (2), 211, (2001)                          | 013-344   |
| 15) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 17, (2), 237, (2001)                          | 013-347   |
| 16) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 12, (8), 1597, (1996)                         | 013-345   |
| 17) 西山茂夫, 他: 臨床医薬, 12, (8), 1615, (1996)                         | 013-346   |
| 18) 社内資料: 米田 晃; 臨床試験における高齢者(65歳以上)の安全性と有効性のまとめ                   |           |

19) 社内資料: 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験

20) 社内資料: 小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験

21) 社内資料: 小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験

22) 野中裕美, 他: 薬理と臨床, 5, (10), 1817, (1995) 013-361

23) 佐々木康夫, 他: 薬理と臨床, 5, (10), 1825, (1995) 013-370

24) 貝瀬俊彦, 他: アレルギー, 44, (10), 1229, (1995) 013-371

25) C. Kamei, et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res., 45, (II), 1005, (1995) 013-396

26) T. Kaise, et al.: Jpn. J. Pharmacol., 69, 435, (1995) 013-395

27) 石井秀衛, 他: 口薬理誌, 106, 289, (1995) 013-473

28) 石井秀衛, 他: 基礎と臨床, 29, (14), 3543, (1995) 013-474

29) K. Ohmori, et al.: Int. Arch. Allergy Immunol., 110, 64, (1996) 014-103

30) 佐々木康夫, 他: 口薬理誌, 106, 347, (1995) 013-449

31) 佐々木康夫, 他: 薬理と臨床, 5, (10), 1837, (1995) 013-369

32) T. Ikemura, et al.: Int. Arch. Allergy Immunol., 110, 57, (1996) 013-394

33) 池村俊秀, 他: アレルギー, 43, (8), 1087, (1994) 013-475

34) T. Ikemura, et al.: Br. J. Pharmacol., 117, 967, (1996) 013-492

35) 社内資料: 池村俊秀, 他: タキキニンの遊離に及ぼす影響

## 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 ファクシ 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

(報道発表用)

1	販 売 名	ビビアント <sup>®</sup> 錠 20mg
2	一 般 名	バゼドキシフェン酢酸塩
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社 (旧ワイス株式会社)
4	成 分 ・ 分 量	1錠中、バゼドキシフェン酢酸塩 22.6mg (バゼドキシフェンとして 20mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、バゼドキシフェンとして、1日1回 20mg を経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	閉経後骨粗鬆症
7	備 考	本剤は骨粗鬆症治療剤である。 別紙：添付文書 (案)

2010年5月19日改訂  
 2010年5月18日改訂  
 2010年4月改訂  
 2009年12月改訂  
 2009年8月改訂  
 2007年11月作成

骨粗鬆症治療剤

処方せん医薬品 (注1)

日本標準商品分類番号  
 873999

貯法：室温保存  
 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。)

ビビアント®錠 20mg

Viviant® tablets 20mg

バゼドキシフェン酢酸塩錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓症のある患者又はその既往歴のある患者 [副作用として静脈血栓塞栓症が報告されており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある。]
2. 長期不動状態 (術後回復期、長期安静期等) にある患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
3. 抗リン脂質抗体症候群の患者 [本症候群の患者は静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。]
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。]
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ビビアント錠 20mg	
成分・含量 (1錠中)	バゼドキシフェン酢酸塩 22.6mg (バゼドキシフェンとして 20mg)	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アスコルビン酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400	
色・剤形	白色〜帯黄灰白色のフィルムコーティング錠	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ・重量	長径：15.3mm 厚さ：5.2mm	短径：5.8mm 重量：414mg
識別コード	WY20	

【効能・効果】

閉経後骨粗鬆症

【用法・用量】

通常、バゼドキシフェンとして、1日1回 20mgを経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 経口エストロゲン療法にて顕著な高トリグリセリド血症の既往のある患者 [本剤服用により血清トリグリセリド上昇がみられることがある。なお、本剤の臨床試験において、

(注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

トリグリセリド>300mg/dLの患者には投与されていない。]

- (2) 腎機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]
- (3) 肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。「薬物動態」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む) があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては、次のような症状が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。  
 症状：下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等
- (2) 静脈血栓塞栓症のリスクの高い患者では、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ、本剤の投与を考慮すること。静脈血栓塞栓症のリスク要因：外科手術、重大な外傷、加齢、肥満、悪性腫瘍等  
 長期不動状態 (術後回復期、長期安静期等) に入る前に本剤の投与を中止し、完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないこと。
- (3) 患者のカルシウム及び/又はビタミンDの摂取量が十分でない場合は、カルシウム及び/又はビタミンDをそれぞれ補給すること。

3. 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

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日 (注2) を服用した安全性評価対象 283 例中 125 例 (44.2%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、筋痙攣 (2.5%)、線維囊胞性乳腺疾患 (注3) (2.5%) 等であった。なお、プラセボを服用した 140 例中 64 例 (45.7%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。

海外臨床試験

海外のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日 (注2) を服用した安全性評価対象 3,758 例中 1,705 例 (45.4%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、血管拡張 (ほてり) (10.4%)、下肢痙攣 (6.4%) 等であった。なお、プラセボを服用した 1,885 例中 767 例 (40.7%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。

(注2) 本剤の1日承認用量は 20mg である。

(注3) 乳腺症、乳腺嚢胞

(1) 重大な副作用

静脈血栓塞栓症 (頻度不明 (注4))

深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。

(2) その他の副作用

種類	頻度	1~5%未満	1%未満	頻度不明 (注4)
皮膚	発疹			蕁麻疹
循環器	血管拡張(ほてり)			
消化器	腹痛、口渇			口内乾燥
血液	貧血			
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇		
精神神経系				傾眠
乳房	線維嚢胞性乳腺疾患			
筋・骨格系	筋痙縮(下肢痙攣を含む)、関節痛			
その他	耳鳴	末梢性浮腫		過敏症、トリグリセリド上昇

(注4) 海外での報告のため頻度不明

#### 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。本剤投与中に、妊娠した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを、あらかじめ説明しておくこと。本剤投与中に妊娠した場合は、直ちに本剤を中止すること。  
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。非臨床試験の結果から、妊婦に本剤を投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ウサギでは、 $\geq 0.5\text{mg/kg/日}$  (AUCに基づく用量比較で臨床用量の1.4倍)で、流産及び胎児の心奇形(心室中隔欠損)及び骨格異常(脊柱又は頭蓋骨における骨化遅延あるいは奇形)の発生増加が認められた。また、ラットでは、 $\geq 1\text{mg/kg/日}$  (AUCに基づく用量比較で臨床用量の0.25倍)で、生存児数の減少及び胎児の体重減少が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[本剤がヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。]

#### 5. 適用上の注意

##### 薬剤交付時:

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

#### 6. その他の注意

- (1) 海外臨床試験において、静脈血栓塞栓症の発現率(1,000女性人年)は、最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。1年間では、本剤20mg投与群4.64、プラセボ投与群1.73で、相対リスクは2.69であった。3年間では、本剤20mg投与群2.86、プラセボ投与群1.76で、相対リスクは1.63であった。5年間では、本剤20mg投与群2.34、プラセボ投与群1.56で、相対リスクは1.50であった。
- (2) 本剤投与による子宮内膜増殖は、確認されていない。本剤投与中に子宮出血が発現した場合には、他の要因を含め、症状に応じて詳しい検査を行うこと。
- (3) 雌ラット及びマウスにおけるがん原性試験の結果、卵巣腫瘍の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は、若齢の性周期を有する動物における卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡に起因する変化である可能性が高いと考えられる。長期臨床試験において、閉経後女性における本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。
- (4) 雄ラットにおけるがん原性試験及び卵巣摘除サルを用いた18カ月間投与薬効薬理試験において、腎腫瘍又は腎細胞癌の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は、動物に特異的又は自然発症的な変化である可能性が高いと考えられる。

### 【薬物動態】

#### 1. 血漿中薬物濃度

#### (1) 単回投与試験<sup>1)</sup>

日本人健康閉経後女性48例にバゼドキシフェン 2.5、5、10、20、40、80mg (注2) を空腹時に単回経口投与したとき、バゼドキシフェンは投与後約2~3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は23~35時間であった。

(注2) 本剤の1日承認用量は20mgである。

表1 日本人健康閉経後女性8例にバゼドキシフェン20mgを単回投与したときのバゼドキシフェンの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	V <sub>d</sub> /F (L/kg)
20mg	4.0±1.3	3.0±3.1	23±6	79±23	5.6±1.9	182±46

平均値±標準偏差

#### (2) 反復投与試験<sup>1), 2)</sup>

日本人健康閉経後女性9例にバゼドキシフェン20mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び14日目のバゼドキシフェンのC<sub>max</sub>は3.6ng/mL及び6.3ng/mL、AUC<sub>0-24</sub>は40ng·h/mL及び91ng·h/mLであった。

日本人閉経後骨粗鬆症患者にバゼドキシフェン20mgを1日1回反復経口投与したとき、投与24週後のバゼドキシフェンの血漿中トラフ濃度(平均値±標準偏差)は2.5±1.5ng/mL (n=125)であった。

#### (3) 食事の影響(外国人における成績)<sup>3)</sup>

健康閉経後女性28例にバゼドキシフェン20mgを高脂肪食摂食下で単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してC<sub>max</sub>は28%、AUCは22%増加した。また、健康閉経後女性20例にバゼドキシフェン20mgを標準脂肪食下で7日間反復経口投与したとき、絶食下投与と比較して、C<sub>max</sub>は42%、AUCは35%増加した。

#### 2. 吸収(外国人における成績)<sup>3)</sup>

健康閉経後女性18例にバゼドキシフェン3mgを静脈内投与(注5)及び10mg(注2)を経口投与したときの血漿中濃度を比較したところ、バゼドキシフェンの絶対的バイオアベイラビリティは約6%であった。

(注2) 本剤の1日承認用量は20mgである。

(注5) 本剤の承認用法は経口投与である。

#### 3. 分布(外国人における成績)<sup>3), 4)</sup>

健康閉経後女性18例にバゼドキシフェン3mgを静脈内投与(注5)したときの分布容積は14.7±3.9L/kgであった。*in vitro*試験でバゼドキシフェンの血漿タンパク質との結合を検討したところ、タンパク結合率は高く、約98%~99%であった。

(注5) 本剤の承認用法は経口投与である。

#### 4. 代謝(外国人における成績)<sup>1), 5)</sup>

UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)発現ミクロソームを用いた*in vitro*試験の結果、バゼドキシフェンのグルクロン酸抱合に関与する主なUGT分子種はUGT1A1及びUGT1A10であると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験の結果、バゼドキシフェン及びその代謝物はCYPに対して臨床的に影響のある阻害作用を示さなかった。

健康閉経後女性6例に<sup>14</sup>C-標識バゼドキシフェン20mgを単回経口投与したときの血漿中主代謝物はバゼドキシフェン-5-グルクロニドであった。

#### 5. 排泄(外国人における成績)<sup>1)</sup>

健康閉経後女性6例に<sup>14</sup>C-標識バゼドキシフェン20mgを単回経口投与したとき、投与10日後までに投与した放射能の約85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は1%未満であった。糞中の主な放射性成分はバゼドキシフェンであった。

#### 6. 特殊集団の薬物動態(外国人における成績)<sup>1)</sup>

##### (1) 高齢者及び腎機能障害者の薬物動態

健康閉経後女性24例にバゼドキシフェン20mgを単回経口投与したときのバゼドキシフェンのAUCは、51~64歳の女性8例では59.2ng·h/mL、65~74歳の女性8例では87.4ng·h/mL、75歳以上の女性8例では157ng·h/mLであった。中等度の腎機能障害のある患者5例(CrCl<50mL/min)にバゼドキシフェン20mgを単回経口投与したときのバゼドキシフェンのAUCは49.9~192.4ng·h/mLであった。また、尿中へのバゼドキシフェンの排泄はほとんどなかった。

##### (2) 肝機能障害者の薬物動態

肝機能障害のある患者18例と健康閉経後女性18例にバゼドキシフェン20mgを単回経口投与したとき、肝機能障害のあ

る患者（Child-Pugh分類でグレードCに相当する）のAUCは健康閉経後女性と比較して平均4.3倍であった。

表2 肝機能障害のある患者にバゼドキシフェン 20mgを単回投与したときのバゼドキシフェンの薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)
Child-Pugh A (n=6)	6.2±2.9	1.1±0.2	38±25	205±221	2.9±2.1
Child-Pugh B (n=6)	4.8±1.7	2.6±2.7	35±2	118±40	3.2±2.0
Child-Pugh C (n=6)	5.4±5.5	2.8±1.8	50±6	241±202	1.7±1.0
健康閉経後 女性 (n=18)	3.8±1.6	1.9±1.4	32±9	56±19	5.9±2.0

平均値±標準偏差

### 7. 薬物間相互作用（外国人における成績）<sup>6)</sup>

健康閉経後女性を対象に本剤と制酸剤、イブプロフェン、アジスロマイシン又はアトルバスタチンを併用したときの薬物間相互作用について評価したところ、本剤や併用薬の薬物動態に臨床意義のある変動は認められなかった。

## 【臨床成績】

### 1. 日本人における成績<sup>7)</sup>

日本人の閉経後骨粗鬆症患者 423 例に本剤 20mg、40mg（注2）又はプラセボを投与した二重盲検用量反応比較試験を実施した。この試験で、バゼドキシフェン 20mg/日の2年間投与により、有効性の主要評価項目である腰椎骨密度（ $L_1\sim L_4$ ）に関して、プラセボ投与群に比較し有意な増加が認められた。また、有効性の副次評価項目である腰椎骨密度（ $L_2\sim L_4$ ）、大腿骨骨密度、及び骨代謝マーカーに関して、プラセボ投与群に比較し骨密度の有意な増加と骨代謝マーカーの有意な減少が認められた（全ての患者がカルシウム 610mg/日、ビタミンD<sub>3</sub> 400IU/日及びマグネシウム 30mg/日を摂取）。

表3 バゼドキシフェン 20mg/日の2年間投与後の投与前値からの平均変化率（%）

	20mg投与群	プラセボ投与群	p値 <sup>(注6)</sup>
腰椎骨密度（ $L_1\sim L_4$ ）	2.432	-0.648	<0.001
腰椎骨密度（ $L_2\sim L_4$ ）	2.517	-0.547	<0.001
大腿骨骨密度（大腿骨全体）	1.098	-0.965	<0.001
血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	-24.576	-0.853	<0.001
血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	-11.454	1.410	0.001
血清オステオカルシン	-19.735	3.849	<0.001
尿I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	-16.083	14.456	<0.001

（注2）本剤の1日承認用量は20mgである。

（注6）共通分散を用いたt検定

### 2. 外国人における成績

外国人の閉経後骨粗鬆症患者 7,492 例に本剤 20mg、40mg（注2）、実薬対照又はプラセボを投与した二重盲検比較試験を実施した。この試験で、バゼドキシフェン 20mg/日を3年間投与した（全ての患者がカルシウム 1,200mg/日及びビタミンD 400IU/日を摂取）。有効性の主要評価項目である投与3年後の新規椎体骨折（ $T_1\sim L_4$ ）の発現頻度に関して、プラセボ投与群（4.07%）に対して、バゼドキシフェン 20mg投与群（2.34%）で、有意な減少が認められた（相対リスク減少=42%、 $p=0.015$ 、ログランク検定）<sup>8)</sup>。

腰椎骨密度（ $L_1\sim L_4$ ）の投与前値からの変化率は、6カ月後に有意な増加が認められ（プラセボ投与群：0.51%、バゼドキシフェン 20mg投与群：1.53%）、3年後まで継続した（プラセボ投与群：0.88%、バゼドキシフェン 20mg投与群：2.21%）。

（注2）本剤の1日承認用量は20mgである。

## 【薬効薬理】

### 1. 骨密度及び骨強度に及ぼす影響<sup>9)</sup>

ラットの卵巣摘除モデルにおいて、バゼドキシフェンを6

週間経口投与した結果、0.1mg/kg/日以上で脛骨の骨密度低下が、0.3mg/kg/日以上で腰椎の骨強度低下が抑制された。これらの効果は1年間投与でもみられた。サルにおいて、バゼドキシフェン 0.2~25mg/kg/日を18カ月間投与した結果、卵巣摘除による腰椎及び脛骨の骨密度低下が抑制され、バゼドキシフェンの骨塩量増加作用と骨強度改善作用の間に正の相関が認められた。また、バゼドキシフェンは、骨代謝マーカーや骨微細構造の変動で示される卵巣摘除サルの骨代謝回転の亢進を抑制した。

### 2. 骨組織形態に及ぼす影響<sup>9)</sup>

ラットの卵巣摘除モデルにおいて、バゼドキシフェン 1.5mg/kg/日の1年間投与は、海綿骨における骨梁部体積の低下を抑制し、正常な微細構造を有する骨を形成した。また、卵巣摘除サルにバゼドキシフェン 25mg/kg/日を18カ月間投与しても、骨微細構造に有害な影響はみられなかった。

### 3. 骨折治癒に及ぼす影響<sup>9)</sup>

卵巣摘除ラットにバゼドキシフェン 1mg/kg/日を投与し、大腿骨骨折部位の仮骨形成及び力学的特性を検討したところ、正常な仮骨形成、骨強度の維持等で支持される骨折治癒過程に有害な影響はみられなかった。

### 4. 作用機序

バゼドキシフェンは、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）である。本剤は、エストロゲン受容体に結合後、組織に応じて受容体の活性を亢進又は抑制する。骨においては、破骨細胞の分化と機能を調節するサイトカインを介して、エストロゲンアゴニスト活性を示す。また、脂質代謝に対してもエストロゲン様作用を示す。卵巣摘除ラットにバゼドキシフェン（0.15~1.5mg/kg/日）を1年間投与すると、子宮重量はいずれの用量においても溶媒対照群の約1.6倍に増加したが、卵巣摘除サルにバゼドキシフェン（0.2~25mg/kg/日）を18カ月間投与しても、本剤投与に関連した子宮重量の増加や乳腺小葉組織重量への影響は認められなかった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バゼドキシフェン酢酸塩（JAN）

Bazedoxifene Acetate

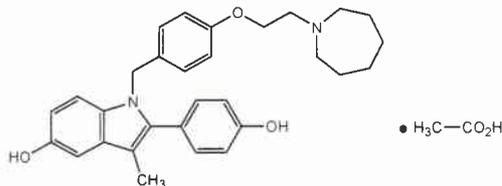
化学名：1-[4-[2-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)ethoxy]benzyl]

-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol monoacetate

分子式：C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>・C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

分子量：530.65

構造式：



性状：白色～黄褐色の粉末である。

融点：約176°C

分配係数（LogD）：>3（pH6.56、1-オクタノール/水系）

## 【包装】

[PTP] 100錠（10錠×10）  
500錠（10錠×50）  
140錠（14錠×10）  
700錠（14錠×50）

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

- 社内資料：臨床薬理試験（個々の試験結果の要約）
- 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者における薬物動態
- 社内資料：生物薬剤学及び関連する分析法（個々の試験結果の要約）
- 社内資料：分布
- 社内資料：代謝
- 社内資料：臨床薬理試験（試験を通じた結果の比較及び

分析)

- 7) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者に対する二重盲検用量反応比較試験（投稿中）
- 8) Silverman, S. L., et al. : J Bone Miner Res 23 : 1923, 2008
- 9) 社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）

〈文献請求先〉

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

【製造販売】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木 3-22-7

様式 7

(報道発表用)

1	販売名	イーケプラ錠 250mg、イーケプラ錠 500mg
2	一般名	レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]
3	申請者名	ユーシービージャパン株式会社
4	成分・含量	イーケプラ錠 250mg (1錠中 レベチラセタム 250mg 含有) イーケプラ錠 500mg (1錠中 レベチラセタム 500mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはレベチラセタムとして1日 1000mg を1日 2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として 1000mg 以下ずつ行うこと。
6	効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法
7	備考	本剤は、ピロリドン誘導体であり、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法」について申請したものである。 添付文書(案)を別紙として添付する。

## 添付文書（案）

2010年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号  
871139

抗てんかん剤

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：包装に表示

イーケブラ錠250mg  
イーケブラ錠500mg

レベチラセタム錠

E Keppra® Tablet 250mg・500mg

	イーケブラ錠 250mg	イーケブラ錠 500mg
承認番号	XXXXX	XXXXX
薬価収載	2010年x月	2010年x月
販売開始	2010年x月	2010年x月
国際誕生	1999年11月	

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	イーケブラ錠250mg	イーケブラ錠500mg
成分・分量 (1錠中)	レベチラセタム250mg	レベチラセタム500mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、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
色／剤形	青色／フィルムコート錠	黄色／フィルムコート錠
外形	楕円形	楕円形
長径、短径	約14.5mm、約7mm	約18mm、約8mm
厚さ	約4.6mm	約5.8mm
重量	約277mg	約554mg
識別コード	ucb 250	ucb 500

## 【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

## 【用法・用量】

通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。【国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。】
- 腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。【「薬物動態」の項参照】

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥80	≥50<80	≥30<50	<30	透析中の 腎不全患者	血液透析後の 補充用量
1日投与量	1000～ 3000mg	1000～ 2000mg	500～ 1500mg	500～ 1000mg	500～ 1000mg	
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

- 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

## 【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）

- 腎機能障害のある患者【「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照】
- 重度肝機能障害のある患者【「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照】
- 高齢者【「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照】

## 2. 重要な基本的注意

- 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起ることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

## 3. 副作用

承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

## (1) 重大な副作用

- 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）（頻度不明\*）  
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な血液障害（頻度不明\*）  
汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少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。
- 肝不全、肝炎（頻度不明\*）  
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害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。
- 膵炎（頻度不明\*）  
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇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。

\* 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

(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。

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、位位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病的障害	攻撃性、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯覚、自殺企図、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、易刺激性、怒り	激越、錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、嚙歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

\*国内の臨床試験では発現がみられていない。外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 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（国内における使用経験がない）。

7. 過量投与

- 症状  
外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。
- 処置  
必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

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

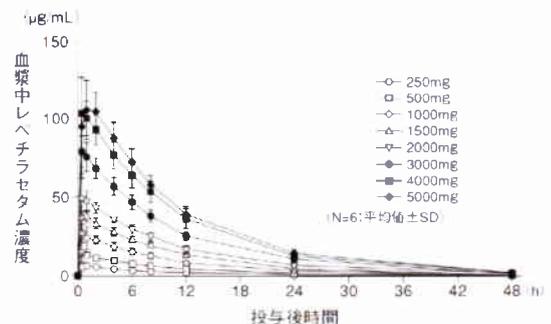
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く、（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人にレベチラセタム250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は投与量にかかわらず7~9時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-48</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000	115.1±14.3	1.9±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD

C<sub>max</sub>: 最高血中濃度 t<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間

AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

(2) 反復投与<sup>2)</sup>

健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg(各投与量6例)を1日2回7日間投与したとき、投与1日目(初回投与時)と7日目(最終回投与時)の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間にC<sub>max</sub>を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C <sub>max</sub> (μg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t <sub>max</sub> (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC <sub>0-12</sub> (μg·h/mL)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
t <sub>1/2</sub> (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

(3) 母集団薬物動態解析<sup>3)</sup>

日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者(クレアチニンクリアランス: 49.2~256.8mL/min)から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス(CL/F)に対して、体重、性別、CL<sub>CR</sub>及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積(V/F)に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態(健康成人又はてんかん患者)が影響を与える因子として推定された。

2. 食事の影響<sup>4)</sup>

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt<sub>max</sub>が約1.3時間延長し、C<sub>max</sub>は30%低下したが、AUCは同等であった。

3. 分布(外国人データ)<sup>5,6)</sup>

健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき<sup>5)</sup>、分布容積の平均値は41.1L(0.56L/kg)であり、体内総水分量に近い値であった。in vitro及びex vivo試験<sup>6)</sup>の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057(カルボキシル体)である。なお、本代謝物に薬理的活性はない。in vitro試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP(3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1及びUGT1A6)及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄<sup>1,6)</sup>

健康成人(各投与量6例)にレベチラセタム250~5000mgを空腹時に単回経口投与したとき<sup>1)</sup>、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。健康成人男性(外国人)4例に<sup>14</sup>C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき<sup>6)</sup>、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者(外国人データ)<sup>7)</sup>

腎機能の程度の異なる被験者を対象に、レベチラセタムを反復経口投与したとき、定常状態において全身クリアランスは腎機能正常者(CL<sub>CR</sub>: ≥90mL/min/1.73m<sup>2</sup>、以下同様)と比較して、軽度低下者(60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>)では35%、軽~中等度低下者(40~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で59%、中等度低下者(20~39mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で61%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=5)	軽度 (N=5)	軽~中等度 (N=5)	中等度 (N=5)
CL <sub>R</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	≥90	60-89	40-59	20-39
投与量	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回500mg 1日2回
レベチラセタム				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	35.9±3.6	47.8±5.0	71.2±17.1	35.9±7.1
t <sub>max</sub> (h)	1.1±0.8	1.4±0.8	0.8±0.7	0.8±0.7
AUC <sub>0-12</sub> (μg·h/mL)	276±29	417±50	685±173	354±64
t <sub>1/2</sub> (h)	7.6±0.7	11.4±1.0	16.6±1.9	18.8±1.3
CL/F (L/h)	3.7±0.4	2.4±0.3	1.5±0.4	1.5±0.3
CL <sub>R</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	36.2±4.8	20.1±1.4	8.6±6.0	6.3±1.6
ucb L057				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.61±0.19	2.94±0.79	7.23±1.94	9.55±1.40
t <sub>max</sub> (h)	2.8±1.8	1.7±2.5	2.1±2.4	6.4±5.5
AUC <sub>0-12</sub> (μg·h/mL)	16.5±1.9	30.8±5.7	79.8±20.4	101.9±13.2
t <sub>1/2</sub> (h)	9.6±1.3	13.3±1.4	22.0±2.1	22.7±0.7
CL <sub>R</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	228.1±36.6	150.2±44.4	67.1±31.8	34.4±8.2

平均値±SD

CL/F: 見かけの全身クリアランス CL<sub>R</sub>: 腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者(外国人データ)<sup>8)</sup>

血液透析を受けている末期腎機能障害による無尿症の被験者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、非透析時の消失半減期は平均24.6時間であったが、透析中は3.1時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、それぞれ60%及び74%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C <sub>max</sub> (μg/mL)	15.5±3.5	8.34±2.96
t <sub>max</sub> (h)	1.7±0.4	44.0
t <sub>1/2</sub> (h)	4.6±7.8	—
AUC <sub>0-44</sub> (μg·h/mL)	343±120	226±68
CL/F (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	18.2±7.2	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	59.7±5.0	73.5±5.6
血液透析中の消失半減期 (h)	3.1±0.5	2.7±0.5
血液透析クリアランス (mL/min)	129.1±11.4	101.2±12.3

N=5、平均値±SD

8. 肝機能障害患者(外国人データ)<sup>9)</sup>

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人(N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh分類A(N=5)	Child-Pugh分類B(N=6)	Child-Pugh分類C(N=5)
CL <sub>cr</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>a)</sup>	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t <sub>max</sub> (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
t <sub>1/2</sub> (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

### 9. 高齢者 (外国人データ)<sup>10)</sup>

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30~71mL/minの被験者16例(年齢61~88歳)を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10~11時間となった。

### 10. 薬物相互作用

#### (1) フェニトイン (外国人データ)<sup>11)</sup>

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有するてんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### (2) バルプロ酸ナトリウム (外国人データ)<sup>12)</sup>

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### (3) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤) (外国人データ)<sup>13)</sup>

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回)及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### (4) ジゴキシシン (外国人データ)<sup>14)</sup>

健康成人11例を対象に、ジゴキシシン(1回0.25mgを1日1回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### (5) ワルファリン (外国人データ)<sup>15)</sup>

プロトロンビン時間の国際標準比(INR)を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン(2.5~7.5mg/日)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

#### (6) プロベネシド (外国人データ)<sup>16)</sup>

健康成人23例を対象に、プロベネシド(1回500mgを1日4回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

### [臨床成績]

#### 1. プラセボ対照試験

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有するてんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

##### (1) 試験1<sup>17)</sup>

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群(1000及び3000mg/日)並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた(それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポonderレート(週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合)は、プラセボ群13.8%(9/65例)、1000mg/日群31.3%(20/64例)、3000mg/日群28.6%(18/63例)であった。

	例数 <sup>a)</sup>	週あたりの部分発作回数 <sup>b)</sup>			プラセボ群に対する減少率 <sup>c)</sup>	
		観察期間	評価期間	減少率(%)	[95%信頼区間] (p値)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)	
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)	
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	23.0 [10.7, 33.6]	

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済平均値に基づく減少率

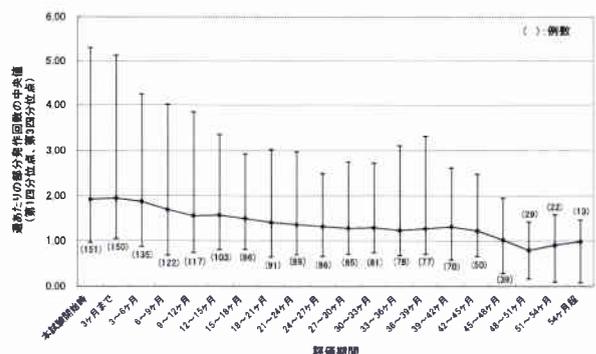
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

##### (2) 試験2<sup>18)</sup>

本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率(中央値)は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.067, Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポonderレートは、プラセボ群11.6%(8/69例)、500mg/日群19.1%(13/68例)、1000mg/日群17.6%(12/68例)、2000mg/日群16.2%(11/68例)、33.3%(22/66例)であった。

#### 2. 長期継続投与試験<sup>19)</sup>

試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した(33~36ヶ月で1例、36~48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例)。

## 〔薬効薬理〕

### 1. てんかん発作に対する作用<sup>20-22)</sup>

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった<sup>20)</sup>が、角膜電気刺激キンドリングマウス<sup>20)</sup>、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス<sup>20)</sup>、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット<sup>20)</sup>、ストラスプール遺伝性欠伸てんかんラット(GAERS)<sup>21)</sup>、聴原性発作マウス<sup>22)</sup>などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

### 2. 抗てんかん原性作用<sup>23)</sup>

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

### 3. 中枢神経に対するその他の作用<sup>20, 24, 25)</sup>

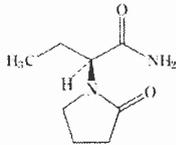
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず<sup>24)</sup>、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった<sup>20)</sup>。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した<sup>25)</sup>。

### 4. 作用機序<sup>26-32)</sup>

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが<sup>26)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合<sup>26, 27)</sup>、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害<sup>28)</sup>、細胞内Ca<sup>2+</sup>の遊離抑制<sup>29)</sup>、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制<sup>30)</sup>、神経細胞間の過剰な同期化の抑制<sup>31)</sup>などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる<sup>32)</sup>。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]  
化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide  
構造式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：170.21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール (99.5) に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：-0.60 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

## 〔包装〕

イーケブラ錠250mg：100錠・500錠 (PTP)  
500錠 (プラスチックボトル入)  
イーケブラ錠500mg：100錠・500錠 (PTP)  
500錠 (プラスチックボトル入)

## 〔主要文献及び文献請求先〕

### 主要文献

- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
- Ramael, S., et al.: *Clin. Ther.* 28, 734 (2006)
- Strolin Benedetti, M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 59, 621 (2003)

- 社内資料：腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態
- 社内資料：血液透析を受けている末期腎機能障害者におけるレベチラセタムの薬物動態
- Brockmüller, J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 529 (2005)
- 社内資料：高齢者 (外国人) におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
- Browne, T. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 40, 590 (2000)
- Coupez, R., et al.: *Epilepsia* 44, 171 (2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsia* 43, 697 (2002)
- Levy, R. H., et al.: *Epilepsy Res.* 46, 93 (2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsy Res.* 47, 55 (2001)
- 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験 (試験1)
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験 (試験2)
- 社内資料：日本における長期継続投与試験
- Klitgaard, H., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 353, 191 (1998)
- Gower, A. J., et al.: *Epilepsy Res.* 22, 207 (1995)
- Gower, A. J., et al.: *Eu. J. Pharmacol.* 222, 193 (1992)
- Löscher, W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284, 474 (1998)
- Lamberty, Y., et al.: *Epilepsy Behav.* 1, 333 (2000)
- Hanon, E., et al.: *Seizure* 10, 287 (2001)
- Noyer, M., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 286, 137 (1995)
- Lynch, B. A., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9861 (2004)
- Lukyanetz, E. Z., et al.: *Epilepsia* 43, 9 (2002)
- Pisani, A., et al.: *Epilepsia* 45, 719 (2004)
- Rigo, J. M., et al.: *Br. J. Pharmacol.* 136, 659 (2002)
- Margineanu, D. G., et al.: *Pharmacol. Res.* 42, 281 (2000)
- Kaminski, R. M., et al.: *Neuropharmacology* 54, 715 (2008)

## 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。

大塚製薬株式会社  
信頼性保証本部 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414

製造販売元  
 ユーシービー・ジャパン株式会社  
東京都千代田区神田駿河台2丁目2番地

販売  
 大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

(新聞発表用)

1	販売名	レブラミドカプセル 5mg
2	一般名	レナリドミド水和物
3	申請者名	セルジーン株式会社
4	成分・分量	1カプセル中にレナリドミド 5mg (レナリドミド水和物として 5.174mg) 含有
5	用法・用量	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
7	備考	取扱い区分：医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 本剤は、再発又は難治性の多発性骨髄腫治療薬である。 添付文書(案)を別紙として添付する。

抗造血管悪性腫瘍剤

レブラミド®カプセル 5mg (案)

毒薬  
処方せん医薬品\*

Revlimid® Capsules

レナリドミド水和物カプセル剤

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2005年12月

【警 告】

1. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順<sup>1)</sup>(以下、「本手順」)が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。【禁忌】の項参照
2. 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。【禁忌】、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。【重要な基本的注意】の項参照
4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性患者は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。
5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性(胎児への曝露の危険性を含む)を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分にしながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。【重大な副作用】の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照
2. 適正管理手順を遵守できない患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	レブラミドカプセル 5mg
成分・含量 (1カプセル中)	レナリドミド 5mg 含有 (レナリドミド水和物として 5.174mg)
添加物	無水乳糖、結晶セルロース、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、ゼラチン、酸化チタン
色・剤形	白色(不透明)の硬カプセル剤
外形	カプセル号数: 2  長径: 18.0mm 短径: 6.35mm

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
2. 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。【薬物動態】の項参照
4. 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C<sub>max</sub> の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。【薬物動態】の項参照
5. Grade 3\*又は4\*の副作用(血小板減少又は好中球減少を除く)が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。
6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。

\* CTCAE V 3.0

血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後、30,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後1,000/ $\mu$ L以上に回復(但し、副作用は好中球減少のみ)した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 2) その後1,000/ $\mu$ L以上に回復(但し、好中球減少以外の副作用を認める)した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後、1,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 1) 腎機能障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]
  - 2) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者[本剤により症状が発現、増悪することがある。]
  - 3) 骨髄抑制のある患者[重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の

項参照]

- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

## 2. 重要な基本的注意

- 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、治療中は本剤の毎処方時、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。
- 本剤投与開始から投与中止後4週間までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。
- 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[用法・用量に関連する使用上の注意]、「慎重投与」の項参照]
- 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

## 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 (ジゴキシン等)	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

## 4. 副作用

治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第I相臨床試験の安全性評価症例において、15例中15例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症12例(80.0%)、血小板減少症12例(80.0%)、白血球減少症11例(73.3%)、リンパ球減少症8例(53.3%)、貧血6例(40.0%)、便秘5例(33.3%)、けん怠感5例(33.3%)、発熱5例(33.3%)であった。(承認時)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第III相試験[MM-009試験(二重盲検期間2005年6月7日データカットオフ)及びMM-010試験(二重盲検期間2005年8月3日データカットオフ)の併合]の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353例中323例(91.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症135例(38.2%)、疲労92例(26.1%)、便秘78例(22.1%)、筋痙攣73例(20.7%)、不眠症63例(17.8%)、血小板減少症62例(17.6%)、無力症61例(17.3%)、貧血53例(15.0%)、下痢50例(14.2%)、末梢性ニューロパシー44例(12.5%)、悪心40例(11.3%)、筋脱力40例(11.3%)、振戦40例(11.3%)、発疹40例(11.3%)、末梢性浮腫38例(10.8%)、浮動性めまい36例(10.2%)であった。

### 1) 重大な副作用

- 深部静脈血栓症、肺塞栓症:深部静脈血栓症(7.4%)<sup>注1)</sup>、肺塞栓症(2.5%)<sup>注1)</sup>が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 骨髄抑制:好中球減少症(38.2%)<sup>注1)</sup>、血小板減少症(17.6%)<sup>注1)</sup>、貧血(15.0%)<sup>注1)</sup>など骨髄抑制があらわれることがあるため、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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis: TEN)(頻度不明)<sup>注2)</sup>:皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)<sup>注2)</sup>:腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、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直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 間質性肺疾患:間質性肺疾患(0.3%)<sup>注3)</sup>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。

- 心筋梗塞、心不全、不整脈:心筋梗塞(0.3%)<sup>注1)</sup>、うっ血性心不全(0.6%)<sup>注1)</sup>及び心房細動(2.5%)<sup>注1)</sup>などの不整脈が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 末梢神経障害:末梢性ニューロパシー(12.5%)<sup>注1)</sup>、筋脱力(11.3%)<sup>注1)</sup>、錯感覚(7.6%)<sup>注1)</sup>、感覚減退(5.9%)<sup>注1)</sup>など末梢神経障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 甲状腺機能低下症:甲状腺機能低下症(0.8%)<sup>注1)</sup>が報告されているので、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。
- 消化管穿孔(頻度不明)<sup>注2)</sup>:消化管穿孔が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 起立性低血圧:起立性低血圧(1.1%)<sup>注1)</sup>が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 痙攣(頻度不明)<sup>注2)</sup>:痙攣が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 外国臨床試験(二重盲検期間)

注2) 外国での自発報告

注3) 外国臨床試験(二重盲検期間を含む全試験期間)

### 2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

類薬で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。

### 3) その他の副作用

本剤の投与により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。

	10%以上	10%未満
感染		肺炎、上気道感染、カンジダ症
消化器	便秘、下痢、悪心	腹痛、消化不良、嘔吐、口内乾燥
循環器		低血圧
血管		血管浮腫
呼吸器		呼吸困難、咽頭炎、咳嗽、気管支炎、嚔声
筋骨格	筋痙攣	筋痛、四肢痛
代謝		食欲不振、高血糖、体重減少、低カリウム血症
精神・神経系	不眠症、振戦、浮動性めまい	味覚異常、頭痛、うつ病、傾眠、気分動揺、錯乱状態、易刺激性
皮膚	発疹	皮膚乾燥、そう痒症
眼		霧視、白内障
その他	疲労、無力症、末梢性浮腫	発熱、浮腫、クッシング症候群、多汗

## 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。[「慎重投与」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投与しないこと。[カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。]
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。]

## 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

外国において、本剤を1日 225mg 服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、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。

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。]

服用時

カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 血漿中濃度の推移<sup>2)</sup>

<健康成人: 単回投与>

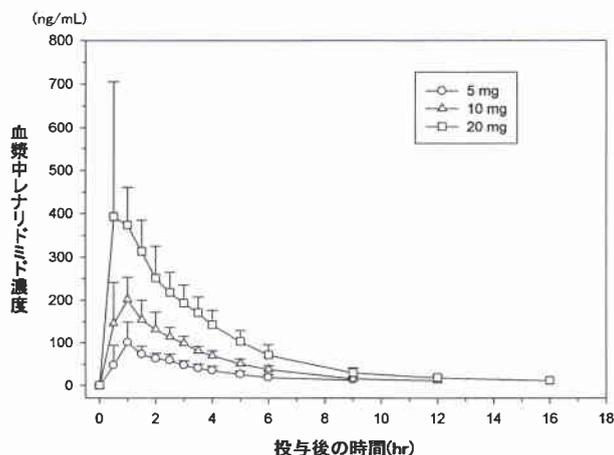
健康成人(日本人, n=7)に本剤 3 用量(5mg、10mg、20mg)を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与約 0.5~1 時間後に最高値に達し、消失半減期( $t_{1/2}$ )は約 2~3 時間であった。

健康成人(日本人, n=7)に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ(平均値±SD)

用量 (mg)	5	10	20
$C_{max}$ (ng/mL)	113±35	227±46	521±195
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	345±59	727±115	1462±174
$t_{max}$ (hr)	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)
$t_{1/2}$ (hr)	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間( $t_{max}$ )は中央値(最小、最大)として示した。



健康成人(日本人, n=7)に本剤を単回経口投与した時の血漿中濃度推移(平均値±SD)

<多発性骨髄腫患者: 単回投与及び反復投与>

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤 10mg(n=3)、25mg(n=6)を単回投与及び反復投与した時、血漿中未変化体濃度は投与約 0.5~1 時間後に最高値に達し、消失半減期( $t_{1/2}$ )は約 2~3 時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤を単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態パラメータ(平均値±SD)

用量 (mg)	10 (n=3)		25 (n=6)	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
$C_{max}$ (ng/mL)	330±116	316±69	642±163	721±109
$AUC_0$ (ng·hr/mL)	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
$t_{max}$ (hr)	0.93 (0.50, 1.0)	0.5 (0.45, 1.0)	1.0 (0.43, 2.0)	0.97 (0.45, 1.5)
$t_{1/2}$ (hr)	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間( $t_{max}$ )は中央値(最小、最大)として示した。

2) 食事による影響<sup>3)</sup>

健康成人(n=17)に本剤 25mg を高脂肪・高カロリー食の食後に投与した時の  $AUC$ 、 $C_{max}$  は空腹時に投与した時と比べてそれぞれ約 20%、約 50%低下し、 $t_{max}$  は約 1.6 時間延長した(外国人の成績)。

2. 分布

1) 血漿蛋白結合率

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約 30%であった(外国人の成績)。

2) 精液移行<sup>4)</sup>

健康成人(n=24)に本剤 25mg を反復経口投与した時、精液中にレナリドミドは、最終投与から 24 時間後に検出されたが、最終投与から 72 時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった。

3. 代謝、排泄<sup>5)</sup>

*In vitro* 試験ではレナリドミドはヒト肝マイクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった。レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に $^{14}C$ レナリドミドを単回投与した時、投与量のおよそ 82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された(外国人の成績)。

4. 腎機能障害患者での薬物動態<sup>6)</sup>

腎機能障害患者(外国人)に本剤 25mg を単回経口投与した時、 $AUC$  は増加した(中等症~重症(透析必要)腎障害で約 3~5 倍)。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス( $CL/F$ )、腎クリアランス( $CL_R$ )は減少した。

腎機能障害患者に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ(平均値±SD)

腎機能	正常 (n=7)	軽症 (n=5)	中等症 (n=6)	重症 (透析不要) (n=6)	重症 (透析必要) (n=6)
$C_{max}$ (ng/mL)	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
$t_{max}$ (hr)	1.0 (0.50, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (0.50, 1.5)	1.5 (0.50, 2.0)	1.3 (1.0, 2.0)
$t_{1/2}$ (hr)	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間( $t_{max}$ )は中央値(最小、最大)として示した。

腎機能別クレアチニンクリアランス( $CL_{Cr}$ )実測値 正常: 83~145mL/min、軽症: 57~74mL/min、中等症: 33~46mL/min、重症: 17~29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

腎機能(クレアチニンクリアランス: $CL_{Cr}$ )	用法・用量
中等症腎機能障害: $30 \leq CL_{Cr} < 60$ mL/min	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。
重症腎機能障害(透析不要): $CL_{Cr} < 30$ mL/min	本剤15mgを2日に1回投与
重症腎機能障害(透析必要): $CL_{Cr} < 30$ mL/min	本剤5mgを1日1回投与(透析日は透析後に投与)

用法・用量はシミュレーションに基づき算出

【臨床成績】

<外国臨床試験成績<sup>7)</sup>>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第 III 相二重盲検比較試験(MM-009 試験)を実施し、本剤 25 mg<sup>注4)</sup>+デキサメタゾン 40 mg<sup>注5)</sup>併用療法の有効性をデキサメタゾン 40 mg<sup>注5)</sup>単独療法と比較した。その結果、本剤+デキサメタゾン群では、無増悪期間(TTP)、全生存期間(OS)のいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に優れた延長効果が認められた。

外国第Ⅲ相試験(MM-009 試験)の有効性成績の要約  
 【二重盲検期間:2005年6月7日データカットオフ】

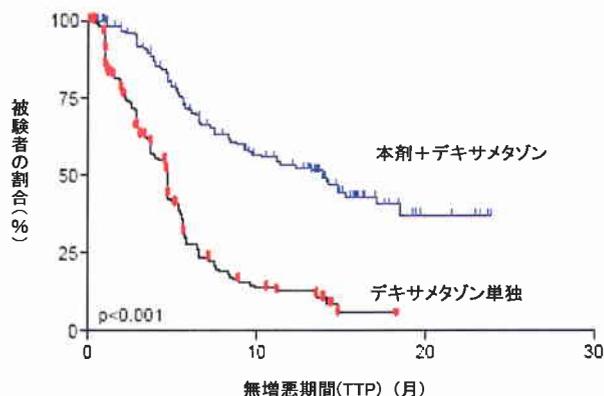
	本剤+デキサメタゾン群 (n=177)	デキサメタゾン単独群 (n=176)
<b>無増悪期間(TTP)</b>		
イベント発生者数(%)	73 (41.2)	120 (68.2)
中央値 <sup>†</sup> (週)	60.1	20.1
[95%信頼区間] <sup>‡</sup>	[41.1, 80.0]	[16.1, 21.1]
ハザード比	0.285	
[95%信頼区間] <sup>‡</sup>	[0.210, 0.386]	
p 値(Log-rank 検定)	< 0.001	
<b>全生存期間(OS)</b>		
死亡患者数(%)	37 (20.9)	60 (34.1)
中央値 <sup>†</sup> (週)	NE	103.7
[95%信頼区間] <sup>‡</sup>	[NE]	[82.6, NE]
ハザード比	0.499	
[95%信頼区間] <sup>‡</sup>	[0.330, 0.752]	
p 値(Log-rank 検定)	< 0.001	

†: 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値、‡: 中央値の 95%信頼区間  
 §: デキサメタゾン単独群のハザード率に対する本剤+デキサメタゾン群のハザード率の比

NE: Not Estimable (推定不可)

注 4) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 25mg を 21 日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注 5) デキサメタゾンの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、デキサメタゾン 40mg を 1 日 1 回、1~4 日、9~12 日、17~20 日目に経口投与する。これを 4 サイクル繰り返す。5 サイクル目以降は、デキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、各サイクルの 1~4 日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。



MM-009 試験での無増悪期間(TTP)の Kaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】

1. 薬理作用<sup>8,9)</sup>

*In vitro* 試験

- 種々のヒト多発性骨髄腫細胞に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した。
- ヒト末梢血単核球における TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及び IL-12 などの炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生を促進した。また、ヒト T 細胞における IL-2 産生及び IFN- $\gamma$  産生を促進した。
- 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した。

*In vivo* 試験

ヒト多発性骨髄腫細胞 (NCI-H929) を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用及び造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生に対する阻害作用を持つと考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

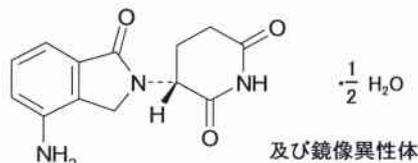
一般名: レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate(JAN)、lenalidomide (INN)

化学名: (3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione hemihydrate

分子式:  $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

分子量: 268.27

化学構造式:



性状: 黄白色～淡黄色の粉末である。水、エタノール(95)又は 2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。

融点: 265~270°C

分配係数: P=0.46 (1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

- 薬剤管理は適正管理手順<sup>1)</sup>を厳守し、徹底すること。
- 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

【承認条件】

- 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 安全管理方策の適切な実施(案)

【包装】

レブラミドカプセル 5mg : 40 カプセル(10 カプセル×4)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- セルジーン株式会社: RevMate®(レブラミド適正管理手順)
- 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討(健康成人・患者)
- 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討(食事の影響)
- Chen N. *et al.*: J Clin Pharmacol. 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討(代謝、排泄)
- 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討(腎機能別)
- 社内資料: レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験
- 社内資料: レナリドミドの薬理作用の検討
- Gandhi AK. *et al.*: Curr Cancer Drug Targets, 10:155-167,2010

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番3号

TEL ☎ 0120-786702

FAX ☎ 0120-786703

受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)

セルジーン株式会社ホームページ <http://www.celgene.co.jp>



製造販売元

**セルジーン株式会社**

東京都千代田区有楽町一丁目1番3号

(報道発表用)

1	販 売 名	ヴォリブリス錠 2.5mg
2	一 般 名	アンプリセンタン
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にアンプリセンタン 2.5mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアンプリセンタンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 10mg を超えない範囲で適宜増量する。
6	効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症
7	備 考	本剤は、プロピオン酸系のエンドセリン受容体拮抗薬であり、今回、肺動脈性肺高血圧症に関する効能効果について申請したものである。 なお、本剤は、希少疾病用医薬品の指定を受けている。 添付文書（案）を別紙として添付。

日本標準商品分類番号

87219

## エンドセリン受容体拮抗薬 ヴォリブリス®錠 2.5mg

規制区分：

Volibris® Tablets  
アンブリセンタン錠

貯法：室温保存

使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年6月

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がない。また、類薬で重篤な肝障害を起こしたとの報告がある。〕
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

成分・含量	1錠中にアンブリセンタン2.5mgを含有する。
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、タルク、マクロゴール4000、大豆レシチン

#### 2. 性状

本剤は白色のフィルムコーティング錠であり、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	形状(mm)			質量(mg)
		表	裏	側面	
ヴォリブリス錠 2.5mg	GS K11	 直径： 7.1		 厚さ： 3.7	147.0

### 【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

### 効能・効果に関連する使用上の注意

WHO機能分類クラスIVの患者における有効性及び安全性は確立していない。

### 【用法・用量】

通常、成人にはアンブリセンタンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日10mgを超えない範囲で適宜増量する。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

シクロスポリンと併用する場合には、本剤は1日1回5mgを上限として投与すること（「併用注意」の項参照）。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 投与開始前のアミノトランスフェラーゼ（AST（GOT）、ALT（GPT））のいずれかが基準値上限の3倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 中等度の肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）。〕
- (3) 重度の貧血の患者〔貧血が悪化するおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (4) 重度の腎障害のある患者〔重度の腎障害のある患者における本剤の使用経験が少ない。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の投与時に肝酵素上昇が認められているため、本剤の投与開始前に必ず肝機能検査を実施し、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回肝機能検査を実施すること。本剤投与中に、臨床的に顕著なアミノトランスフェラーゼ（AST（GOT）、ALT（GPT））上昇、肝障害の徴候を伴うアミノトランスフェラーゼ上昇、又は黄疸が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- (2) 本剤を含むERAの投与によりヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少が起こる可能性があり、貧血に至った症例があるため、投与開始前及び投与開始1ヵ月後に血液検査を実施すること。また、その後も定期的に検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) 肺静脈閉塞性疾患を有する患者では、心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により急性肺水腫の徴候が見られた場合は、肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。
- (4) 本剤の投与に際し、妊娠する可能性のある女性には以下について指導し、必要に応じて妊娠検査を行うこと。
  - ①妊娠中に本剤を服用した場合の胎児に及ぼす危険性
  - ②本剤の投与開始後は確実な避妊法を用いること
  - ③妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること
- (5) 本剤の国内臨床試験において鼻出血など出血の副作用が認められているので、出血の危険因子を有する患者に本剤を投与する際には、出血の危険性に注意すること。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンとの併用により本剤のAUCが約2倍になるとの報告がある。併用する場合には、本剤は1日1回5mgを上限として投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。	詳細な機序は不明であるが、シクロスポリンとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する。

#### 4. 副作用

国内臨床試験において、本剤が投与された25例中、20例(80.0%)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、頭痛9例(36.0%)、潮紅7例(28.0%)、鼻閉5例(20.0%)であった。また、その後投与を継続した長期投与試験において、本剤が投与された21例中、9例(42.9%)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、喀血3例(14.3%)、潮紅3例(14.3%)、鼻出血2例(9.5%)であった(承認時)。  
海外臨床試験において、本剤が投与された261例中、103例(39.5%)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、頭痛29例(11.1%)、末梢性浮腫25例(9.6%)、鼻閉10例(3.8%)であった(承認時)。

##### (1) 重大な副作用

- 貧血(12.0%)：貧血(ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 体液貯留(頻度不明<sup>注1)</sup>)：体液貯留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本剤に起因するものか、基礎疾患の心不全によるものか原因を確認し、本剤の投与中止、利尿剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 心不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)：体液貯留に関連し、心不全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心不全の原因を確認し、本剤の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

	10%以上	10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	過敏症反応(血管浮腫、発疹等)		
精神神経系	頭痛		
循環器	潮紅	動悸	
呼吸器	鼻閉 <sup>注2)</sup> 、喀血、鼻出血		呼吸困難 <sup>注3)</sup> 、副鼻腔炎、咽頭炎
消化器		便秘	腹痛、悪心、嘔吐
全身症状		末梢性浮腫	

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) 用量依存的に発現する。

注3) 海外の市販後において、本剤投与直後に発現した呼吸困難が報告されている。

#### 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ことが多いので注意すること。[海外臨床試験において、末梢性浮腫の多くは軽度から中等度であったが、高齢者では発現する可能性が高く、重症例が多い傾向が示唆された。]

#### 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。[ラット及びウサギにおいて本剤の催奇形性(ラット及びウサギでは下顎・舌・口蓋の異常、さらにラットでは心室中隔欠損、動脈幹遺残、甲状腺及び胸腺の異常、底蝶形骨過剰骨化、左臍動脈)が認められている。]
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳動物(ラット)において出生児の生存率低下がみられたことから、乳汁に移行する可能性がある。]

#### 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

**徴候、症状**：本剤50mg及び100mg(推奨最高用量の5倍から10倍)を健康成人に単回投与したところ、本剤との関連性が否定できない頭痛、潮紅、浮動性めまい、悪心及び鼻閉が発現した。また、本剤の作用機序より、過量投与時には低血圧を引き起こす可能性が考えられる。

**処置**：重度の低血圧が発現した場合には適切な対症療法を行うこと。

#### 9. 適用上の注意

**薬剤交付時**：以下の点について指導すること。

- 本剤はPTPシートから取り出して服用すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さら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)。
- PTPシートからの取り出しは、裏の紙を剥がした後、指の腹で押し出すこと。

#### 10. その他の注意

- ラットでは精細管萎縮、精子形態異常、精子数減少、交尾率及び受胎率の低値が、イヌでも精細管萎縮、空胞化、拡張などが認められている。なお、ヒトの男性生殖能に対する影響は不明である。
- ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験では高濃度で染色体の構造異常がみられたが、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いる小核試験及び肝不定期DNA合成試験の結果は陰性であった。
- ラットでは鼻腔の炎症及び鼻甲介骨過形成がみられ、イヌでは炎症のみが認められている。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血漿中濃度

###### (1) 健康成人

日本人健康成人男性に本剤2.5mg、5mg又は10mgを単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後2~2.5時間(中央値)に最高血漿中濃度( $C_{max}$ )に達した。 $C_{max}$ 及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は用量の増加にほぼ比例して増加した。消失半減期( $t_{1/2}$ )は約10~19時間であった。

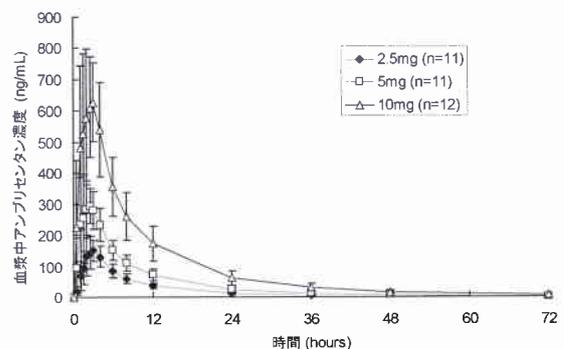


図-1 空腹時単回投与後の血漿中アンプリセンタン濃度の推移(平均値±標準偏差)

表-1 空腹時単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng· h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
2.5 mg (n=11)	178.7 ± 32.05	2.5 (1.0 - 4.0)	1438.8 ± 372.60	10.0 ± 3.62
5 mg (n=11)	362.0 ± 42.53	2.0 (1.0 - 4.0)	2944.5 ± 608.55	13.6 ± 4.83
10 mg (n=12)	766.8 ± 90.68	2.0 (1.0 - 4.0)	6894.1 ± 1612.50	18.8 ± 10.98

平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

また、本剤 10mg を空腹時又は食後(標準的な朝食)単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較し、C<sub>max</sub> は約 17%低下したが、AUC<sub>0-48</sub>、最高血漿中濃度到達時間(t<sub>max</sub>)及び t<sub>1/2</sub> には影響は認められなかった。

表-2 空腹時又は食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例 数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
10 mg (n=12) 空腹時	766.8 ± 90.68	2.0 (1.0 - 4.0)	6437.3 ± 1487.68	18.8 ± 10.98
10 mg (n=12) 食後	637.1 ± 102.65	2.5 (1.5 - 4.0)	6251.9 ± 1389.96	19.9 ± 11.20

平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

(2) PAH 患者

日本人 PAH 患者に本剤 5mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与した時、投与後 4 時間に C<sub>max</sub> に達し、t<sub>1/2</sub> は 11 時間であった。定常状態における AUC<sub>0-24</sub> は 8337.4ng·h/mL、C<sub>max</sub> は 674.3ng/mL であった。また、本剤 5mg 及び 10mg を投与した時の定常状態時における投与前及び投与後 2~4 時間の血漿中アンプリセンタン濃度は表-3 のとおりであった。

表-3 本剤 5mg 及び 10mg 投与時の血漿中アンプリセンタン濃度 (定常状態)

投与群 (症例数)	血漿中アンプリセンタン濃度(ng/mL)	
	投与前	投与 2~4 時間後
5 mg (n=28)	147.8 ± 157.2	635.2 ± 260.7
10 mg (n=17)	263.3 ± 265.5	1083.2 ± 318.9

平均値 ± 標準偏差

2. 血漿蛋白結合率

本剤 (0.2~20µg/mL) のヒト血漿蛋白結合率は *in vitro* で 98.8% であった。また、本剤は主にアルブミンと結合し (96.5%)、一部は α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質と結合した。

3. 代謝酵素

本剤は *in vitro* で UDP-グルクロン酸転移酵素の UGT1A9、UGT2B7 及び UGT1A3 によりグルクロン酸抱合され、その他に、チトクローム P450 (CYP) で酸化的に代謝される。CYP による代謝には主に CYP3A4、一部に CYP2C19 及び CYP3A5 が関与する。

4. 排泄

外国人健康成人男性を対象に <sup>2</sup>H 及び <sup>14</sup>C 標識した本剤を単回経口投与した時の主要排泄経路は糞中であり、投与量の約 40% が未変化体、約 21% が 4-水酸化体として糞中に排泄された。また、尿中には、投与量の約 4% が未変化体、約 18% が未変化体のグルクロン酸抱合体及び 4-水酸化体のグルクロン酸抱合体として排泄された。

5. 肝障害患者における薬物動態

肝障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。本剤は、UGT 及び CYP で代謝されるため、肝障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

6. 腎障害患者における薬物動態

腎障害患者における本剤の薬物動態は検討されていない。本剤の主要排泄経路は糞中であるため、腎障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性は低い。

7. 年齢・性別

外国人健康成人及び PAH 患者における母集団薬物動態解析の結果から、年齢及び性別は本剤の薬物動態に大きな影響を与えなかった。

8. 相互作用

(1) 代謝酵素に及ぼす影響

非臨床試験において、本剤は第 I 及び II 相代謝酵素を阻害・誘導しなかったことから、本剤がこれらの代謝酵素で代謝される薬物の体内動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

(2) 薬剤トランスポーターに及ぼす影響

本剤は *in vitro* で P-糖蛋白質及び organic anion transporting polypeptide (OATP) の基質である。また、本剤は *in vitro* で P-糖蛋白質、sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)、OATP、bile salt export pump (BSEP) 及びラットの multi-drug resistance protein-2 (Mrp2) を阻害しなかった。これらのことから、本剤を上記トランスポーターの基質薬剤と併用投与しても併用薬の肝臓での取り込み及び排出を阻害しないと考えられる。

(3) CYP3A4 に対する誘導の検討 (外国人データ)

健康成人を対象に本剤が CYP3A4 を誘導する可能性について尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、本剤は CYP3A4 を誘導しなかった。

(4) 他剤との併用試験 (外国人データ)

1) シルデナフィル

健康成人男女に、本剤 10mg とシルデナフィル 20mg を併用投与した時、本剤の薬物動態にシルデナフィルは影響を与えなかった。また、本剤はシルデナフィルの薬物動態に影響を与えなかった。

2) タダラフィル

健康成人男女に、本剤 10mg とタダラフィル 40mg を併用投与した時、本剤の薬物動態にタダラフィルは影響を与えなかった。また、本剤はタダラフィルの薬物動態に影響を与えなかった。

3) ワルファリン

健康成人男女に、本剤 10mg とワルファリン 25mg を併用投与した時、本剤の薬物動態にワルファリンは影響を与えなかった。また、本剤はワルファリン (S-体、R-体) の薬物動態に影響を与えなかった。

4) ケトコナゾール (経口剤; 国内未発売)

健康成人男性に、ケトコナゾール 400mg 反復投与時に本剤 10mg を併用した結果、本剤の AUC 及び C<sub>max</sub> は非併用時に比べ、それぞれ約 20% 及び 35% 増加した。

5) ジゴキシン

健康成人男性に、本剤 10mg 反復投与時にジゴキシン 0.5mg を併用した結果、本剤はジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。

6) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35µg 及び norethindrone 1mg 含有; 国内未発売)

健康成人女性に、本剤 10mg 反復投与時に経口避妊薬を併用した結果、本剤はエチニルエストラジオール及び norethindrone の薬物動態に影響を与えなかった。

7) シクロスポリン

健康成人男女に、本剤 5mg 反復投与時にシクロスポリン 100~150mg を併用した結果、定常状態における本剤の AUC は約 2 倍となった。シクロスポリン 100~150mg を反復投与時に本剤 5mg を併用した結果、本剤は定常状態におけるシクロスポリンの薬物動態に影響を与えなかった。

8) リファンピシン

健康成人男女に、本剤 10mg 反復投与時にリファンピシン 600mg を併用した結果、リファンピシン併用初期には本剤の AUC の一過

性の増加(約2倍)が認められたが、リファンピシンを8日間併用投与後には、リファンピシンは本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

#### 9) オメプラゾール

オメプラゾールによる血漿中未変化体濃度及び薬物動態に与える影響を評価するため、PAH患者での長期第Ⅲ相試験における薬物動態データを用いて post-hoc 解析を行ったところ、オメプラゾール併用投与群と非併用投与群で差は認められなかった。

### 【臨床成績】

<国内臨床試験>

PAH患者を対象に、本剤5mgを1日1回12週間、その後用量調節期間として本剤5~10mgを12週間投与した結果、投与12週時及び24週時の6分間歩行距離(6MWD:主要評価項目)、ボルグ呼吸困難指数(BDI)、WHOの肺高血圧症機能分類(WHO機能分類)及び血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド(血漿中BNP)濃度がベースラインから改善し、24週間の投与期間中にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者は1例であった(表-4)。さらに、投与12週時及び24週時の血行動態の改善も認められた(表-5)。

表-4 各評価項目のベースラインからの変化(国内試験)

時期	投与12週	投与24週
症例数	N=25	N=25
6MWDの変化量, m, 平均値±SD	33.49±43.24	46.82±52.71
BDIの変化量, 平均値±SD	-0.60±2.16	-0.69±1.90
WHO機能分類の変化, 症例数(%)		
改善	9(36)	10(40)
変化なし	16(64)	14(56)
悪化	0	1(4)
PAHの臨床的な増悪 <sup>注)</sup> を認めた被験者(%)	0	1(4)
BNPの変化量, ng/L, 平均値±SD	-76.86±160.94	-60.15±248.35

注) 死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、又は他のPAH治療薬追加のための治験中止を臨床的な増悪と定義

表-5 血行動態のベースラインからの変化(国内試験)

時期	投与12週	投与24週
症例数(N=25)	n=21	n=16
血行動態の変化, 平均値±SD		
平均肺動脈圧(mPAP), mmHg	-6.29±11.20	-8.69±13.90
平均右房圧(mRAP), mmHg	-1.12±3.76	-0.69±3.68
心係数 <sup>注)</sup> , L/min/m <sup>2</sup>	0.67±0.58	0.63±0.62
肺血管抵抗(PVR), mmHg/L/min	-7.26±7.43	-8.35±7.64

注) 心係数は投与12週:n=20、投与24週:n=15

その後、本剤5~10mgを投与した長期投与試験では、投与1年にわたり本剤の改善効果(6MWD、WHO機能分類、BDI、BNPの改善)が維持され、その期間にPAHの臨床的な増悪を認めた被験者はいなかった。

<海外臨床試験>

PAH患者を対象に、本剤1mg、2.5mg、5mg又は10mgを1日1回12週間盲検下で投与後、12週間非盲検下で本剤を投与した用量設定の第Ⅱ相試験を実施した結果、6MWD(主要評価項目)、BDI、WHO機能分類、被験者の概括評価(QOL)及び血行動態の改善が認められた。第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、PAH患者を対象に、本剤2.5mg、5mg又は10mgを12週間盲検下で投与した同一デザインのプラセボ対照の第Ⅲ相試験を2試験実施して

併合解析した結果、本剤投与群ではプラセボ群に比べて主要評価項目の6MWDの有意な改善が認められた。また、本剤併合群ではプラセボ群に比べて他の副次評価項目の有意な改善が認められ、血漿中BNP濃度も有意に低下した(表-6)。さらに、本剤併合群ではプラセボ群に比べて副次評価項目であるPAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間が有意に遅延した(図-2)。

表-6 各評価項目のベースラインからの変化(海外試験)

投与群	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	本剤併合
症例数	N=132	N=64	N=130	N=67	N=261
6MWDの変化量, m, 平均値±SD	-9.0±86.2 2	22.2±82.6 7	35.7±80 .18	43.6±65. 91	34.4±77.5 1
BDIの変化量, 平均値±SD	0.40±2.46 7	-0.20±2.1 7	-0.34±1. 96	-0.88±1. 93	-0.45±2.0 1
WHO機能分類の変化, 症例数(%)					
改善	27(20.5)	10(15.6)	28(21.5)	20(29.9)	58(22.2)
変化なし	82(62.1)	51(79.7)	99(76.2)	44(65.7)	194(74.3)
悪化	23(17.4)	3(4.7)	3(2.3)	3(4.5)	9(3.4)
QOL(SF-36の身体機能), 平均値±SD	1.07±7.64	3.86±7.14	3.34±8.30	4.52±7.16	3.77±7.73
PAHの臨床的な増悪 <sup>注)</sup> を認めた被験者数(%)	20(15.2)	3(4.7)	6(4.6)	3(4.5)	12(4.6)
BNPの変化量, ng/L, 平均値±SD	29.17 ±231.19	-98.64 ±195.42	-90.63 ±304.66	-149.32 ±226.32	-106.99 ±262.45

注) 死亡、肺移植、PAH治療のための入院、心房中隔裂開術、他のPAH治療薬追加のための治験中止、又は早期中止基準に該当したための治験中止を臨床的な増悪と定義

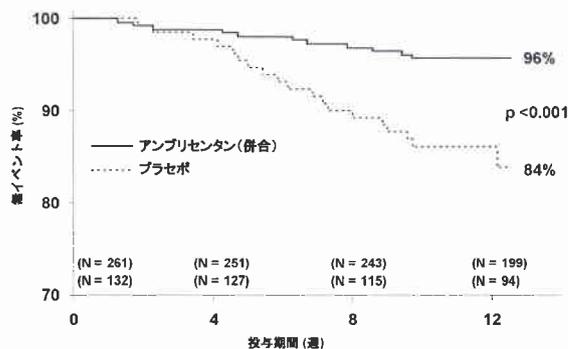


図-2 PAHの臨床的な増悪を認めるまでの時間の Kaplan-Meier 曲線

また、血清アミノトランスフェラーゼ異常のため、過去に本剤以外のERA(ボセンタン、sitaxentan又は両剤)の投与を中止したPAH患者を対象とした非盲検の第Ⅱ相試験を実施した。本試験の主目的は、血清アミノトランスフェラーゼ異常のために過去にERAの投与を中止した被験者における血清アミノトランスフェラーゼ異常の発現頻度の評価であったが、有効性の評価項目のデータも得られている。本試験で投与12週後に基準値上限の3倍を超える血清アミノトランスフェラーゼ異常が認められた被験者は1例であり、本被験者では本剤の投与が一時中断された。また、本剤投与により6MWD、BDI、WHO機能分類、QOL(SF-36)の改善が認められた。用量設定の第Ⅱ相試験、プラセボ対照の第Ⅲ相試験に参加したPAH患者は、その後長期投与試験に移行し、継続して有効性の各評価項目を検討した結果、本剤の改善効果(6MWD、WHO機能分類、BDIの改善)は第Ⅱ相長期投与試験で約3年間おおよそ維持され、第Ⅲ相長期投与試験で、少なくとも48週間は維

持された。また、これらの長期投与試験で PAH 患者の生存期間を評価した結果、第Ⅱ相長期投与試験では、本剤投与 1 年後の生存率が 93%、投与 2 年後の生存率が 87%、投与 3 年後の生存率が 85%であった。また、第Ⅲ相長期投与試験では、本剤投与 1 年後の生存率が約 95%、投与 2 年後の生存率が約 84%であり、本剤の長期投与により PAH 患者の生存率は高いまま維持されることが示された。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

本剤はエンドセリン (ET) 受容体のうち ET<sub>A</sub> 受容体に高親和性、ET<sub>B</sub> 受容体には低親和性 (ET<sub>A</sub> 受容体に比べて 1/4000 以下の親和性) を示す選択的 ET<sub>A</sub> 受容体拮抗薬である。PAH 患者において血漿中 ET-1 濃度は高く、右心房圧や病態の程度と相関することなどから、ET-1 が PAH の発症及び進展に重要であると考えられている<sup>1)</sup>。本剤は、肺血管 ET<sub>A</sub> 受容体阻害作用を介して内因性の ET-1 による肺血管平滑筋の収縮及び増殖を抑制し、PAH の症状を改善すると考えられる。

### 2. 肺高血圧症モデルにおける作用<sup>2)</sup>

モノクローリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、4 週間の反復経口投与により肺高血圧症の症状 (右心室収縮期圧の上昇、右心肥大及び肺血管中膜肥厚) をそれぞれ有意に抑制した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アンブリセンタン (Ambrisentan)

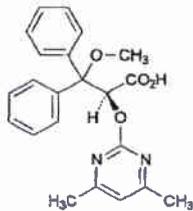
化学名：

(2S)-2-[(4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropionic acid

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：378.42

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

分配係数(logP)：1.20 (1-オクタノール/水)

## 【包装】

ヴォリブリス錠 2.5mg：60 錠 (10 錠×6 枚) PTP

## 【主要文献】

- 1) Galie N., et al. : Cardiovasc Res 61, 227-237 (2004)
- 2) Schroll, S., et al. : Scand J Clin Lab Invest 68, 270-276 (2008)

## 【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)

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	ヤーズ配合錠
2	一 般 名	ドロスピレノン エチニルエストラジオール ベータデクス
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中、ドロスピレノン 3mg 及びエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール 0.020mg を含有する錠剤（淡赤色錠）24錠及びプラセボ錠（白色錠）4錠
5	用 法 ・ 用 量	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（淡赤色錠から開始する）28日間連続経口投与する。 以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。
6	効 能 ・ 効 果	月経困難症
7	備 考	添付文書（案）：別紙として添付 本剤は、ドロスピレノン及びエチニルエストラジオール ベータデクスを有効成分とする経口配合剤である。

# (案)

2010年 月作成 (新様式第1版)

経口黄体ホルモン・卵胞ホルモン混合  
月経困難症治療剤

日本標準商品分類番号 872482

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示 処方せん医薬品<sup>※</sup>

**ヤーズ<sup>®</sup>配合錠**  
(ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2006年3月



D1

## ■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性素因のある患者
- (2) エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- (3) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 [性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- (4) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 [血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。]
- (5) 35歳以上で1日15本以上の喫煙者 [心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- (6) 前兆 (閃輝暗点、星型閃光等) を伴う片頭痛の患者 [前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害 (脳卒中等) が発生しやすくなるとの報告がある。]
- (7) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- (8) 血管病変を伴う糖尿病患者 (糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等) [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- (9) 血栓性素因のある患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- (10) 抗リン脂質抗体症候群の患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- (11) 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者 [血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなる可能性がある。]
- (12) 重篤な肝障害のある患者 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
- (13) 肝腫瘍のある患者 [症状が増悪することがある。]
- (14) 脂質代謝異常のある患者 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質

代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。]

- (15) 高血圧のある患者 (軽度の高血圧の患者を除く) [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪することがある。]
- (16) 耳硬化症の患者 [症状が増悪することがある。]
- (17) 妊娠中に黄疸、持続性掻痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者 [症状が再発するおそれがある。]
- (18) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (19) 授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (20) 骨成長が終了していない可能性がある患者 [骨端の早期閉鎖を来すおそれがある。]
- (21) 重篤な腎障害又は急性腎不全のある患者 [ドロスピレノンの弱い抗ミネラルコルチコイド作用により、血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがある。]

## ■組成・性状

淡赤色錠 (24錠) 及び白色錠 (4錠) の2種類のフィルムコーティング錠からなる28錠の製剤である。

販売名	ヤーズ配合錠	
色・剤形	淡赤色フィルムコーティング錠	白色フィルムコーティング錠 [プラセボ錠]
錠数	24錠	4錠
成分・含量	1錠中、ドロスピレノン3mg及びエチニルエストラジオール ベータデクスとしてエチニルエストラジオール0.020mg含有	含有せず

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン	
	—	ポビドン
	三酸化鉄	—
外形 (識別コード)	  	  
直径(mm)	6	6
厚さ(mm)	2.90	2.85
重さ(mg)	83.0	82.0

## ■効能・効果

月経困難症

## ■用法・用量

1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(淡赤色錠から開始する)28日間連続経口投与する。

以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- 毎日一定の時刻に服用させること。
- 本剤の投与にあたっては、不正性器出血の予防及びホルモン剤服用中の妊娠のリスクを最小限にとどめるため、飲み忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。
- 服用開始日  
本剤を初めて服用させる場合、月経第1日目から服用を開始させる。服用開始日が月経第1日目から遅れた場合、妊娠のリスクを考慮し、飲みはじめの最初の1週間はホルモン剤以外の避妊法を用いること。
- 万一前日の飲み忘れに気付いた場合、直ちに前日の飲み忘れた錠剤を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用する。2日以上服薬を忘れた場合は、気付いた時点で前日分の1錠を服用し、当日の錠剤も通常の服薬時刻に服用し、その後は当初の服薬スケジュールどおり服用を継続すること。

## ■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)

- 子宮筋腫のある患者[筋腫の腫大を促すことがあるので、定期的には内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。]
- 40歳以上の患者[一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがある。]
- 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発するおそれがある。]
- 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者[エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてそ

の関連性を示唆する報告もあるので、定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]

- 喫煙者[「禁忌」(5)の項参照]
- 肥満の患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 血栓症の家族歴を持つ患者[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 前兆を伴わない片頭痛の患者[脳血管障害(脳卒中中等)が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 心臓弁膜症の患者[「禁忌」(7)の項参照]
- 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者[「禁忌」(15)の項参照]
- 耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者)[耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。]
- ポルフィリン症の患者[症状が増悪することがある。]
- 肝障害のある患者[「禁忌」(12)の項参照]
- 心疾患又はその既往歴のある患者[ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。]
- 腎障害のある患者[「禁忌」(21)の項参照]
- てんかん患者[症状が増悪することがある。]
- テタニーのある患者[症状が増悪することがある。]

### 2. 重要な基本的注意

- 本剤を避妊目的で使用しないこと。[日本人における避妊目的での有効性及び安全性は確認されていない。]
- 本剤の服用により、**血栓症**があらわれることがあるので、次のような症状・状態があらわれた場合は投与を中止すること。また、本剤服用患者に対しては、次のような症状・状態が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

- 血栓症の初期症状  
下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等
- 血栓症のリスクが高まる状態  
体を動かさない状態、顕著な血圧上昇がみられた場合等
- 本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓塞栓症の予防に十分配慮すること。[「禁忌」(11)の項参照]
- 年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。従って、本

剤服用患者には**禁煙**するよう指導すること。  
 [「禁忌」(5)の項参照]

- (5) 本剤投与に際しては、問診、内診、基礎体温の測定、免疫学的妊娠診断等により、妊娠していないことを十分に確認すること。
- (6) 本剤の投与にあたっては患者の病歴調査及び検診が必要である。この検診には、血圧測定、乳房・腹部の検査及び臨床検査が含まれる。本剤投与中は**6ヵ月毎の検診**を行い、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また、1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること。
- (7) 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤投与中に腫瘍が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勧奨したうえで投与継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣嚢胞(卵巣チョコレート嚢胞)は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。
- (8) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。
- (9) 乳癌の検査は、患者に自己検診を行うよう指導すること。特に、乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者では注意が必要である。
- (10) 服用中に不正性器出血が発現した場合、通常は投与継続中に消失するが、長期間持続する場合は、腔細胞診等の検査で悪性疾患によるものではないことを確認の上、投与すること。
- (11) 服用中に激しい下痢、嘔吐が続いた場合には本剤の吸収不良を来すことがあり、不正性器出血の発現の可能性及び妊娠のリスクが高くなるので注意すること。
- (12) 本剤投与により希発月経等の月経異常や不正性器出血がみられる。患者にはあらかじめ十分に説明し、通常の月経に比べて出血量が多く持続日数が長い場合あるいは月経の発来がない場合には、医師へ相談するよう指導すること。出血が続く患者には必要に応じて血液検査等を実施し、異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止など適切な処置を行うこと。
- (13) 服用中に消退出血が2周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって妊娠していないことを確認すること。
- (14) 妊娠を希望する場合には、本剤の服用を中止後、月経周期が回復するまで避妊させることが望ましい。

(15) 本剤は黄体ホルモンと卵胞ホルモンの配合剤であることから、黄体ホルモンまたは卵胞ホルモンを含有する薬剤(経口避妊剤等)を使用している場合は、本剤の投与開始前に中止させること。また、本剤投与中にこれらの薬剤を使用しないよう患者に指導すること。

### 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
副腎皮質ホルモン プレドニゾン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン グリセオフルビン ボセンタン モダフィニル トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下剤 インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルホニルアミド系製剤、ピグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
HIV 感染症治療剤 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン エトラピリン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラピリンは本剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ポリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	ポリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
		本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム、グルコン酸カリウム等 ACE 阻害剤 カプトプリル、エナラプリル等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル等 カリウム保持性利尿薬 トリアムテレン、カンレノ酸カリウム等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意すること。	これらの薬剤による血清カリウム値の上昇とドロスピレノンの抗ミネラルコルチコイド作用によると考えられる。 危険因子：腎障害患者、血清カリウム値の高い患者

#### 4. 副作用

総症例 410 例中 371 例 (90.49%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは頭痛 168 例 (40.98%)、悪心 122 例 (29.76%)、不正子宮出血 104 例 (25.37%)、凝固検査異常 83 例 (20.24%)、性器出血 80 例 (19.51%)、月経痛 77 例 (18.78%)、下腹部痛 46 例 (11.22%)、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体上昇 35 例 (8.54%)、トリグリセリド上昇 22 例 (5.37%)、プラスミノーゲン上昇 21 例 (5.12%) であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

**血栓症 (頻度不明) :** 血栓症 (四肢、肺、心、脳、網膜等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害等の初期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

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明
生殖器	不正子宮出血、性器出血、月経痛、下腹部痛	月経過多、機能性子宮出血、消退出血、無月経、外陰部腫カンジダ症、子宮平滑筋腫	月経前症候群、骨盤痛、CA125 上昇、細胞診異常、子宮頸部上皮異形成、子宮頸管ポリープ、卵巣嚢腫、出血性卵巣嚢胞、陰感染、外陰瘙癢症	過少月経、性器分泌物、陰炎、腔乾燥

	5%以上	1~5% 未満	1%未満	頻度不明
乳房		乳房不快感、乳房痛、乳腺症、乳腺線維腺腫、線維嚢胞性乳腺疾患	乳房腫瘤	乳房腫大、乳汁分泌
消化器	悪心	嘔吐、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、胃炎、胃腸炎、口内炎	腹部膨満、細菌性胃腸炎、口渇、齲歯	消化不良、鼓腸
精神神経系	頭痛	傾眠、不眠症、浮動性めまい、回転性めまい、感覚鈍麻	耳鳴、抑うつ気分、うつ病、気力低下	情動不安定、リビドー減退、錯感覚、神経過敏、片頭痛
循環器			動悸、高血圧	静脈瘤
呼吸器		鼻咽頭炎	気管支炎、喘息、口腔鼻咽頭痛、アレルギー性鼻炎	
肝臓			肝機能検査異常、ALP低下、 $\gamma$ -GTP上昇	
腎臓		尿中蛋白陽性		血漿中レニン活性上昇、血漿中アルドステロン活性上昇
血液	凝固検査異常、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体上昇、プラスミノーゲン上昇	プロテインS低下、フィブリノゲン上昇、フィブリンDダイマー上昇、プロトロンビン時間短縮、血清鉄低下	血小板減少、プロテインC上昇、貧血、鉄欠乏性貧血、白血球増加、白血球減少、血清鉄上昇	
電解質代謝		末梢性浮腫	顔面浮腫、浮腫	
内分泌・代謝系	トリグリセリド上昇	コレステロール上昇	脂質異常	
筋・骨格系		背部痛	四肢痛、筋骨格硬直	筋痙攣
皮膚		ざ瘡、湿疹、蕁麻疹、色素沈着 <sup>注1)</sup>	発疹	痒疹症、多形紅斑
眼			アレルギー性結膜炎	
その他		けん怠感、CRP上昇、体重増加	膀胱炎、発熱	無力症、ほてり、多汗、体重減少

注1)：長時間太陽光を浴びないように注意すること

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦には投与しないこと。
- (2) 妊娠が確認された場合には投与を中止すること。なお、2周期連続して消退出血が発来しなかった場合、妊娠している可能性があるため、妊娠の有無について確認すること。[妊娠中の服用に関する安全性は確立していない。]
- (3) 授乳中の患者には他の治療法をすすめるなど適切な指導をすること。[母乳の量的質的低下が起こることがある。また、母乳中への移行、児において黄疸、乳房腫大が報告されている。]

## 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。[使用経験がない。]

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

含有するエチニルエストラジオールの作用による血清蛋白（コルチコイド結合性グロブリン、サイロキシン結合性グロブリン等）の増加により、総コルチゾール、総 $T_3$ 、総 $T_4$ の上昇がみられることがある。また、これらの遊離型は変化しないとされている。これら検査値の判定に際しては注意すること。

## 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

- (1) 外国の疫学調査の結果、静脈血栓症のリスクは、類薬（経口避妊剤）を服用している女性は服用していない女性に比し、3.25~4.0倍高くなるとの報告がある。また、静脈血栓症のリスクは経口避妊剤服用開始の最初の1年間において最も高くなるとの報告がある。  
なお、外国での少数例又は後ろ向きの疫学調査において、結果の評価は確立していないが、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の服用者での静脈血栓症のリスクは、類薬（レボノルゲストレルを含有する経口避妊剤）の服用者より高かったとの報告がある。一方、外国での大規模市販後調査の結果、本剤と同一成分でエチニルエストラジオール含量0.030mg製剤の1年以上の服用者における静脈血栓症の発現率は、10,000婦人年あたり9~10であり、類薬（レボノルゲストレル等を含有する経口避妊剤）におけるリスクと同等であることが報告されている。
- (2) 外国での疫学調査の結果、類薬（経口避妊剤）の服用により乳癌及び子宮頸癌になる可能性が高くなるとの報告がある。

- (3) 外国で、類薬（経口避妊剤）を2年以上服用した場合、良性肝腫瘍が10万人当たり3.4人発生するとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。一方、悪性肝腫瘍（肝癌）の発生率は極めて低く、100万人当たり1人に満たない。
- (4) 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮及び子宮内膜の悪性変性を示唆する結果が報告されている。また、新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後脛上皮の悪性変性を認めたとの報告がある。
- (5) 外国で、類薬（経口避妊剤）の服用により全身性エリテマトーデス（SLE）の悪化、アナフィラキシー様症状、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれたとの報告がある。
- (6) 外国で、類薬（経口避妊剤）の服用による角膜厚の変化等によりコンタクトレンズがうまく調整されないため、視力・視野の変化、装用時の不快感等がみられたとの報告がある。

## ■薬物動態

### 1. 血中濃度

#### 単回投与

健康女性に本剤を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータは、以下のとおりであった。血清中ドロスピレノン（DRSP）濃度は投与1.5時間後に最高血清中濃度（ $C_{max}$ ）に達し、その後二相性の消失を示した。血清中エチニルエストラジオール（EE）濃度は投与1.5時間後に $C_{max}$ に達した後、速やかに消失し、投与6～48時間後には定量限界以下となった<sup>1)</sup>。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	AUC <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DRSP	37.4 ±12.2	1.5 (0.5-4)	501 ±88.1	27.0 ±5.60
EE	0.0538 ±0.0191	1.5 (1-4)	0.229 ±0.142	-

平均値±標準偏差、 $t_{max}$ のみ中央値（範囲）、n=18

a) DRSPはAUC(0-∞)、EEはAUC(0- $t_{last}$ )を示す。

#### 反復投与

健康女性に、本剤を計21日間反復投与したときの薬物動態学的パラメータは、以下のとおりであった。血清中DRSP濃度は投与8日後に定常状態に到達し、投与21日目の蓄積率は3.0であった。血清中EE濃度の投与21日目の蓄積率は2.3であった<sup>2)</sup>。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	AUC(0-24h) (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
DRSP 1日目	40.5 ±11.0	1.5 (1-2)	277 ±56.1	-
DRSP 21日目	80.8 ±17.7	1.5 (1-2)	825 ±189	29.5 ±5.28
EE 1日目	0.0362 ±0.0162	1.5 (1-2)	0.119 ±0.0783	-
EE 21日目	0.0576 ±0.0286	1.25 (1-2)	0.275 ±0.168	-

平均値±標準偏差、 $t_{max}$ のみ中央値（範囲）、n=24

## 2. 代謝

健康閉経後女性に<sup>14</sup>C-DRSPを経口投与後のヒト血漿中に、ラクトン環の開環により生じたDRSPの酸性型及び4,5-ジヒドロ-DRSP-3-硫酸が、主要な不活性代謝物として検出された。DRSPは、*in vitro*で薬物代謝酵素CYP3A4によりわずかに代謝された。EEは主にCYP3A4で代謝され、硫酸抱合及びグルクロン酸抱合を受ける<sup>3)</sup>。

## 3. 排泄

健康閉経後女性に<sup>14</sup>C-DRSPを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿中より糞便中にやや多く排泄された。糞尿中に排泄された未変化体はわずかであった。健康女性に<sup>3</sup>H-EEを経口投与後、放射活性は投与10日以内にほぼ完全に糞尿中に排泄され、尿糞便中排泄比は4:6であった<sup>3)</sup>。

## ■臨床成績

### 比較試験

月経困難症患者（平均30.8歳：20～48歳）を対象とし、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用日数を指標とした月経困難症スコア<sup>b)</sup>を用いた。その結果、最終評価時（最大4周期投与後）の投与前からの変化量はプラセボ投与群（58例、投与前：4.0±0.96、変化量：-1.0±1.53）と比較し本剤投与群（61例、投与前：4.0±0.91、変化量：-1.9±1.63）において有意に大きいことが示された。

項目	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休息したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前（あるいは現在）の月経期間中に鎮痛薬を3日以上使用した	3

b) ノーベルファーマ株式会社Progress in Medicine 2005; 25: 739-758

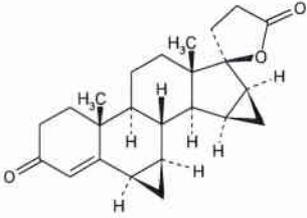
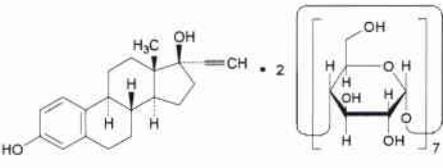
### 長期投与試験

月経困難症患者（平均 29.3 歳：20～44 歳）を対象とし、本剤の 24 週間（6 周期）投与における月経中間期出血に対する有効性及び 52 週間（13 周期）投与における安全性を評価することを目的とした長期投与試験を実施した。その結果、月経中間期出血の発現率（12.6%、95%信頼区間：8.57～17.53%）は許容範囲内であり、長期投与における安全性が確認された。また、月経困難症に対する有効性は投与中持続することが示された。

### ■薬効薬理

本剤の排卵抑制作用及び子宮内膜増殖抑制作用によって、プロスタグランジン類等の過剰産生を抑制することにより子宮収縮運動を抑制し、月経困難症の疼痛などの症状を軽減すると考えられる。

### ■有効成分に関する理化学的知見

構造式	
一般名 (JAN)	ドロスピレノン (Drospirenone)
化学名	3-Oxo-6β, 7β:15β, 16β-dimethano-17α-pregn-4-ene-21, 17-carbolactone
分子式	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
分子量	366.49
性状	本品は白色の粉末である。 本品はアセトニトリル又は N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
構造式	
一般名 (JAN)	エチニルエストラジオール ベータデクス (Ethinylestradiol Betadex)
化学名	19-Nor-17α-pregna-1, 3, 5(10)-triene-20-yne-3, 17-diol—di-β-cyclodextrin
分子式	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> ·2C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>35</sub>
分子量	2,566.37
性状	本品は白色の粉末である。 本品は水に溶けにくい。 本品は吸湿性である。

### ■包装

錠剤

PTP 包装 28 錠×3, 28 錠×6

### ■主要文献

- 1) Fulcher, A. : バイエル薬品社内資料[薬物動態 (単回投与)] (2002)
- 2) Fulcher, A. : バイエル薬品社内資料[薬物動態 (反復投与)] (2002)
- 3) Fulcher, A. : バイエル薬品社内資料[薬物動態 (代謝・排泄)] (1998)
- 4) 石田小津枝 : バイエル薬品社内資料[二重盲検比較試験] (2010)
- 5) 石田小津枝 : バイエル薬品社内資料[月経困難症患者を対象とした長期投与試験] (2010)

### ■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。

バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

### ■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談  
フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

(報道発表用)

1	販 売 名	トーリセル®点滴静注液 25mg
2	一 般 名	テムシロリムス
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社 (旧ワイス株式会社)
4	成 分 ・ 分 量	トーリセル®点滴静注液 25mg テムシロリムス 25mg (1.0mL 中) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはテムシロリムスとして 25mg を 1 週間に 1 回、30～60 分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
7	備 考	本剤は mTOR 阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬である。 別紙：添付文書 (案)

2010年6月8日改訂  
 2010年5月21日改訂  
 2010年5月18日改訂  
 2010年5月12日改訂  
 2010年5月6日改訂  
 2010年4月改訂  
 2009年12月作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤（mTOR阻害剤）  
 劇薬、処方せん医薬品（注1）

日本標準商品分類番号  
 874291

貯法：遮光保存、2～8℃で保存  
 使用期限：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。）

## トーリセル点滴静注液 25mg

TORISEL injection 25mg

テムシロリムス点滴静注液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

### 【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、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。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 【組成・性状】

販売名	トーリセル点滴静注液 25mg	
成分・含量 (1バイアル1.0mL中 <sup>(注2)</sup> )	テムシロリムス	25mg
添加物 (1バイアル1.0mL中 <sup>(注2)</sup> )	トコフェロール 無水エタノール 無水クエン酸 プロピレングリコール	0.75mg 394.60mg 0.025mg 503.325mg
色・性状	無色～淡黄色澄明の液	
添付希釈用液 (1バイアル1.8mL中 <sup>(注2)</sup> )	ポリソルベート80 無水エタノール ポリエチレングリコール400	0.720g 0.358g 0.770g

（注2）本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。  
 〔適用上の注意〕の項参照

### 【効能・効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に踏まえた上で、適応患者の選択を行うこと。〔臨床成績〕の項参照

### 【用法・用量】

通常、成人にはテムシロリムスとして25mgを1週間に1回、30～60分間かけて点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。〔その他の注意〕、「臨床成績」の項参照
2. 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度に応じて、以下の目安を考慮して、休薬又は中止すること。

#### 間質性肺疾患に対する休薬・中止の目安

症状	投与の可否等
無症候性で画像所見の異常のみ	投与継続。
軽度の臨床症状 <sup>(注3)</sup> を認める（日常生活に支障なし）	症状が回復するまで休薬すること。
重度の臨床症状 <sup>(注3)</sup> を認める（日常生活に支障があり、酸素療法を要する）	投与中止。
臨床症状に増悪傾向を認め、肺拡散能の低下を認める	
肺の基礎疾患があり、臨床上又は画像所見上の変化を認める	

（注3）呼吸困難、咳嗽等

3. 間質性肺疾患以外の重度（グレード3以上）の副作用が発現した場合は、回復まで本剤の投与を休止し、3週間以内に回復が認められ、再投与を行う場合には、投与量を1レベル減量して投与すること（減量のレベル：開始用量 25mg→20mg→15mg→10mg）。
4. infusion reactionを予防するため、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（*α*-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩等）を投与すること。本剤投与中にinfusion reactionが発現した場合には、投与を直ちに中止すること。〔重要な基本的注意〕、「重大な副作用」の項参照
5. 本剤を投与する際には、可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル〕を含む輸液セット等を使用しないこと。〔適用上の注意〕の項参照
6. 本剤を投与する際には、孔径5μm以下のインラインフィルターを使用すること。

（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

7. 重度の肝機能障害のある患者では、減量を考慮すること。〔「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）

- (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕〔「薬物動態」の項参照〕
- (3) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 肝炎ウイルス、結核等の既感染者〔再活性化するおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患（致命的な転帰をたどることがある）があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
  - 1) 本剤投与前に、胸部CT検査を実施し、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状の有無を確認した上で、投与開始の可否を慎重に判断すること。
  - 2) 本剤投与開始後は、定期的な胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状が認められた場合には、必要に応じて、肺機能検査（肺拡散能力〔DLCO〕、動脈血酸素飽和度測定等）を実施し、観察を十分に行うこと。
  - 3) 患者に対しては、呼吸困難、咳嗽、発熱等の臨床症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。
- (2) infusion reaction として、潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失、アナフィラキシー等の症状があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度の infusion reaction を発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分注意すること。本剤投与開始後はバイタルサインのモニタリングを行うなど患者の状態を十分に観察すること。infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。また、重度な infusion reaction が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 高血糖があらわれることがあるため、投与開始前及び投与開始後は、定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (4) 脂質代謝異常があらわれることがあるため、本剤投与前及び投与中は、血清コレステロール、トリグリセリドの測定を行うこと。
- (5) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化する可能性があるため、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
- (7) 腎不全があらわれ、致命的な転帰をたどることがあるため、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (8) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与される抗ヒスタミン剤とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるため、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (9) 低カリウム血症、低リン酸血症があらわれることがあるため、定期的に血中電解質検査を行うこと。

#### 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
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

#### (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 酵素誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、フェニトイン、バルビツール酸系製剤、リファブチン、リファンピシム、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セントジョンズ・ワート）含有食品等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は、CYP3A4/5 を誘導することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。
CYP3A 酵素阻害作用を有する薬剤 プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル、リトナビル等）、抗真菌剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（パロキセチン、フルボキサミン等）、グレープフルーツジュース、ペラパミル、アプレピタント等	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤は、CYP3A4 を阻害することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。
不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等）	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
ACE 阻害剤 エナラプリル、リシノプリル、キナプリル等	本剤とこの薬剤の併用により、血管神経性浮腫反応（投与開始 2 カ月後に発現した遅延性反応を含む）が報告されている。	機序不明

#### 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。

##### 国際共同（アジア）第Ⅱ相臨床試験

国内を含む第Ⅱ相臨床試験において、本剤が投与された 82 例中 81 例（98.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は、発疹 48 例（58.5%）、口内炎 47 例（57.3%）、高コレステロール血症 35 例（42.7%）、高トリグリセリド血症 32 例（39.0%）、食欲不振 30 例（36.6%）、ALT（GPT）上昇 27 例（32.9%）、高血糖 26 例（31.7%）であった。

##### 海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象 208 例中、195 例（93.8%）に副作用が認められた。その主な副作用は無力症 83 例（39.9%）、発疹 70 例（33.7%）、貧血 68 例（32.7%）、悪心 54 例（26.0%）、高脂血症 51 例（24.5%）、食欲不振 47 例（22.6%）、

高コレステロール血症 43 例 (20.7%)、口内炎 41 例 (19.7%)、粘膜炎 38 例 (18.3%) であった。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患 (17.1%)

間質性肺疾患があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもある。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。

2) 重度の infusion reaction (頻度不明)

infusion reaction があらわれることがあり、致命的な転帰をたどることもあるので、観察を十分に行うこと。重度の infusion reaction が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 静脈血栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症等)、血栓性静脈炎 (いずれも頻度不明)

静脈血栓症 (深部静脈血栓症、肺塞栓症等)、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

4) 腎不全 (頻度不明)

腎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。

5) 消化管穿孔 (頻度不明)

消化管穿孔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。

6) 心嚢液貯留 (頻度不明)

心嚢液貯留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。

7) 胸水 (5%以上)

胸水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。

8) 痙攣 (頻度不明)

痙攣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) 脳出血 (頻度不明)

脳出血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) 高血糖 (31.7%)

高血糖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。

11) 感染症 (13.4%)

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

12) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 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。

13) 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、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

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	頻度不明
皮膚 (注4)		発疹 (そう痒発疹、斑点状丘疹、膿疱性発疹、湿疹を含む) (50%以上)、爪の障害、そう痒症、ざ瘡	皮膚乾燥	剥脱性皮膚炎
循環器		高血圧		
呼吸器		鼻出血、咳嗽、呼吸困難		

消化器	口内炎 (アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、舌炎、口腔内痛を含む) (50%以上)、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	腹部膨満、腹痛、歯肉炎	
血液	貧血、血小板減少症、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症		
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇		
代謝・内分泌	高コレステロール血症 (40%以上)、低リン酸血症、低カリウム血症	高脂血症	
腎臓	クレアチニン上昇		
感染症	上気道感染	尿路感染 (排尿困難、血尿、膀胱炎、頻尿を含む)、細菌・ウイルス感染 (蜂巣炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、気管支炎、膿瘍を含む)、毛包炎、咽頭炎	鼻炎
眼		白内障	結膜炎 (流涙障害を含む)
精神神経系	味覚異常	不眠症	味覚消失、うつ病、不安
筋・骨格系	筋肉痛 (下肢痙攣を含む)、関節痛	背部痛	
その他	発熱、浮腫、無力症、悪寒	粘膜炎、胸痛	疼痛、創傷治癒遅延

副作用の頻度は、国際共同 (アジア) 第Ⅱ相臨床試験に基づく。  
(注4) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

5. 高齢者への投与

海外の臨床試験において、高齢者では浮腫、下痢、肺炎等の副作用 (注5) を発現する可能性が高いと報告されている。また、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。

(注5) 本剤 25 mg 投与群で発現率 10%以上の有害事象のうち、65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍以上かつインターフェロン-α 投与群の 65 歳以上の患者での発現率が 65 歳未満の患者の 2 倍未満の副作用。

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、投与しないこと。〔動物実験 (ラット、ウサギ) において、胚・胎児死亡率

の増加、胎児発育遅延が報告されている。また、動物実験（ウサギ）において、催奇形性作用（膈ヘルニア）が報告されている。]

- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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) 調製時：本剤の調製は、過剰な室光及び日光を避けること。調製前に、不溶性異物と変色がないことを目視により確認すること。また、本剤を投与する際には、DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル] を含まない輸液パック・ボトル、輸液セットを使用すること。
- (2) 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、下表に示すように過量充填されているので、必ず下記調製法 (3) に従い注射液の調製を行うこと。

バイアル	実充填量
トリーセル点滴静注液 25mg (テムシロリムスとして)	1.2 mL (30mg)
添付希釈用液	2.2 mL

- (3) 本剤の調製は、無菌的に、二段階の希釈調製を行う。
- 1) 1 バイアルに添付希釈用液 1.8mL を加え、バイアルをよく振り混和する。気泡がおさまるまで待ち、微粒子がないことを目視により確認すること。20～25℃ では、24 時間安定である。なお、本剤を直接、日局生理食塩液で希釈しないこと。
- 2) 1) で希釈した液から 2.5mL を抜き取り、日局生理食塩液 250mL に速やかに混和する。本剤を混和する際は激しく振とうしないこと。調製後 6 時間以内に投与を終了すること。
- (4) 調製後の本剤は、配合変化のおそれがあるため、他の薬剤とは混合しないこと。

### 9. その他の注意

- (1) 本剤 15mg/週静脈内投与にスニチニブ 25mg 経口投与（1 日～28 日）を併用した第 I 相臨床試験において、忍容性が認められなかった。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

日本人進行性固形癌患者 7 例にテムシロリムス 15mg/m<sup>2</sup>（平均投与量：24.2mg）<sup>(注 6)</sup> を 30 分間静脈内投与したとき、血中テムシロリムス濃度は多相性の消失を示した。

(注 6) 本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして 25mg 週 1 回投与である。

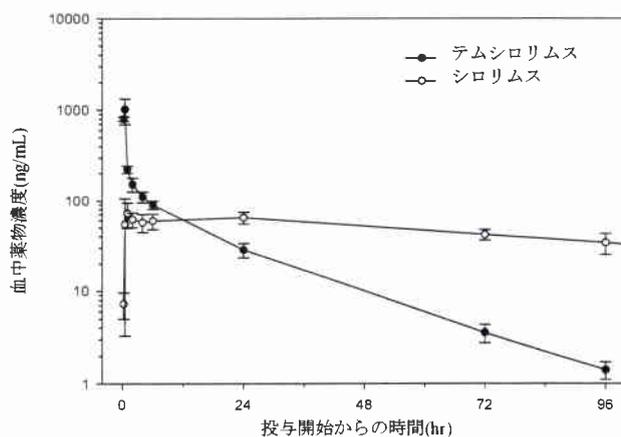


図1 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15 mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与後のテムシロリムス及びシロリムスの血中濃度-時間推移（平均±標準偏差）

テムシロリムスのC<sub>max</sub>及びシロリムスのC<sub>max</sub>及びAUCは用量比よりも低い割合で上昇した。

表1 日本人進行性固形癌患者におけるテムシロリムス 15mg/m<sup>2</sup> 及び 45mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	15mg/m <sup>2</sup> 投与時 (n=7)	45mg/m <sup>2</sup> 投与時 (n=3)
テムシロリムス		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1014±316	1793±422
t <sub>max</sub> (hr)	0.51±0.0	0.34±0.2
t <sub>1/2</sub> (hr)	14.8±0.68	13.5±1.09
AUC <sub>0~∞</sub> (ng h/mL)	2873±358	2750±250
CL (L/hr)	8.48±1.73	27.2±6.37
V <sub>dis</sub> (L)	84±11	163±27
シロリムス (代謝物)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	89.1±40.5	157.3±37.1
t <sub>max</sub> (hr)	7.53±11.3	1.87±1.9
t <sub>1/2</sub> (hr)	67.0±17.4	59.2±28.9
AUC <sub>0~∞</sub> (ng h/mL)	8168±2089	13524±9763
CL/f <sub>m</sub> <sup>(注7)</sup> (L/hr)	3.05±0.61	7.11±3.41
V <sub>dis</sub> /f <sub>m</sub> <sup>(注7)</sup> (L)	190±23	325±103

平均±標準偏差

(注7) f<sub>m</sub>：テムシロリムスからシロリムスへの代謝率

### 2. 分布（外国人における成績）

テムシロリムスは血球中のFKBP-12と結合し用量依存的な分布を示す。その解離定数K<sub>d</sub>（血球中の全FKBP-12の50%が結合する濃度）は5.1±3.0ng/mL（平均±標準偏差）であった。

<sup>14</sup>C-標識テムシロリムス濃度を20及び100ng/mLに調製したヒト血液を37℃で30分間インキュベーションしたときの血液/血漿中放射能濃度比はそれぞれ3.6及び3.4であった（*in vitro*試験）。

<sup>14</sup>C-標識テムシロリムスを10及び100ng/mL含有する赤血球懸濁血漿中（ヘマトクリット0.45）において、<sup>14</sup>C-標識テムシロリムスの蛋白結合率はそれぞれ85%及び87%であった（*in vitro*試験）。

### 3. 代謝（外国人における成績）

テムシロリムス及びシロリムスはCYP3A4により代謝される。テムシロリムス静脈内投与後に見られる主な代謝物はシロリムス（活性代謝物）であると考えられた。

### 4. 排泄（外国人における成績）

男性健康被験者に<sup>14</sup>C-標識テムシロリムス 25mgを静脈内投与したとき、総放射活性の78%が糞中に、4.6%が尿中に排泄された。

### 5. 特殊集団における薬物動態（外国人における成績）

軽度及び中等度<sup>(注8)</sup>の肝機能障害患者（17例及び7例）にテムシロリムス 25mgを静脈内投与したとき、テムシロリムスの平均AUCは同じ投与量を健康成人6名に投与したときの約1.4倍及び約1.7倍であり、シロリムスの平均AUCはそれぞれ約1.5倍及び約1.7倍であった。

また、重度<sup>(注8)</sup>の肝機能障害患者7名にテムシロリムス 10mg<sup>(注6)</sup>を静脈内投与したときのテムシロリムスの平均AUCは同じ投与量を軽度<sup>(注8)</sup>の肝機能障害患者7名に投与したときの約1.7倍であり、シロリムスの平均AUCは約0.8倍であった。

(注6) 本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして 25mg 週 1 回投与である。

(注8) NCI-ODWG 基準による分類

## 【臨床成績】

### 1. 国内臨床試験<sup>2)</sup>

#### 国際共同（アジア）第II相臨床試験

日本、中国及び韓国で実施した国際共同（アジア）第II相臨床試験において、進行性腎細胞癌患者 82 例を対象として、本剤 20mg/m<sup>2</sup><sup>(注6)</sup>（6 例）又は 25mg/body（76 例）を 1 週間に 1 回、30～60 分かけて点滴静脈内投与を行うスケジュールで投与した結果、20mg/m<sup>2</sup>投与群<sup>(注6)</sup>に奏効例はなく、25mg/body 投与群の奏効例は 9 例（11.8%）であった。

(注6) 本剤の承認用法・用量は、テムシロリムスとして 25mg 週 1 回である。

### 2. 海外臨床試験

### 海外第Ⅲ相臨床試験

高リスク<sup>(注9)</sup>の未治療進行性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与群(25mg週1回点滴静脈内投与)は、インターフェロン-α投与群と比較して、全生存期間の有意な延長が認められた。なお、本剤とインターフェロン-αとの併用時は延命効果が検証されていない。

(注9)以下に示す6項目の予後因子のうち3項目以上に該当する患者

- ・ 腎細胞癌と診断されてから本試験の無作為割付けまで1年未満
- ・ Karnofsky一般状態(PS)が60%~70%
- ・ ヘモグロビン値が基準値の下限未満
- ・ 補正カルシウム値>10 mg/dL
- ・ 乳酸脱水素酵素(LDH)値が基準値上限の>1.5倍
- ・ 転移巣数>1

表2 海外第Ⅲ相臨床試験(第2回中間解析結果)

評価指標	インターフェロン-α投与群(207例)	本剤投与群(209例)	本剤とインターフェロン-α併用投与群(210例)
全生存期間の中央値(カ月) (95%信頼区間)	7.3 (6.1, 8.9)	10.9 (8.6, 12.7)	8.4 (6.6, 10.2)
ハザード比 <sup>(注10)</sup> (95%信頼区間)	—	0.73 (0.58, 0.92)	0.96 (0.76, 1.20)
P値 <sup>(注11)</sup>	—	0.0083 <sup>(注12)</sup>	0.6956

(注10) Cox比例ハザードモデル(腎切除の有無及び地域により層別)

(注11) log-rank検定(腎切除の有無及び地域により層別)

(注12) 検定の多重性を調整した有意水準0.0159よりも小さいため、統計学的に有意であると判定した。なお、調整した有意水準は446例の死亡観察時におけるO'Brien-Fleming boundaryに基づく。

### 【薬効薬理】

#### 1. 抗腫瘍作用<sup>3),4)</sup>

本剤は米国国立がん研究所のヒト腫瘍細胞株パネル(ヒト腎細胞癌由来細胞株として、786-O細胞株、UO-31細胞株、TK-10細胞株、SN12C細胞株、RXF393細胞株、CAKI-1細胞株を含む)を用いた*in vitro*試験において、ヒト腎細胞癌由来細胞株の増殖を抑制した。また、*in vivo*試験において、ヌードマウスに移植したヒト腎細胞癌由来細胞株(A498細胞株)の増殖を抑制した。

#### 2. 作用機序

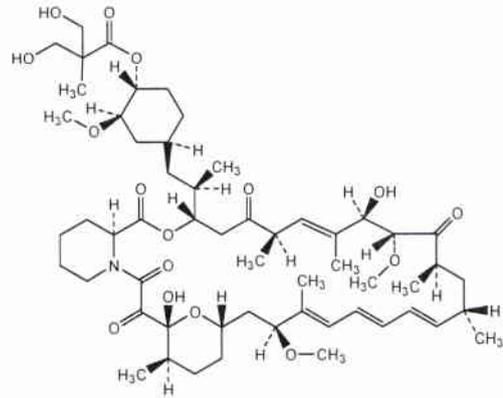
本剤はmTORの活性化を阻害し、その結果、細胞周期のG1からS期への移行を抑制すること、さらに、腫瘍微小環境における血管新生に重要な低酸素誘導性転写因子(HIF)及び血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を抑制することにより、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テムシロリムス (JAN)  
Temsirrolimus

化学名:

(1R,2R,4S)-4-{{(2R)-2-(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-Dihydroxy-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-1,5,11,28,29-pentaoxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34-tetracosahydro-3H-23,27-epoxy-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacycloheptatrien-3-yl}propyl}-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate  
構造式:



分子式: C<sub>56</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>16</sub>

分子量: 1030.29

性状: 本品は白色~灰白色の粉末である。本品はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

### 【包装】

点滴静注液 25mg×1バイアル(希釈用液×1バイアル付き)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 1) Fujisaka, Y. et al.: Jpn J Clin Oncol (確認中) 2010
- 2) 社内資料 進行性腎細胞癌患者を対象とした国際共同(アジア)第Ⅱ相臨床試験(2217-AP)
- 3) 社内資料 抗腫瘍作用に関する試験(細胞増殖抑制作用(*in vitro*))
- 4) 社内資料 抗腫瘍作用に関する試験(ヒト腎癌由来細胞移植ヌードマウスに対する単独およびIFN-αとの併用作用(*in vivo*))

#### 〈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。

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

製造販売 ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木 3-22-7

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

ノルバスク錠10mg他3品目の毒薬指定からの除外について

1. 現行の規定について

アムロジピンについては、平成5年10月1日厚生省令第45号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その化合物及びその製剤は毒薬に指定され、ただし書きにおいて、一錠中ベシル酸アムロジピンとして6.93mg以下を含有するものは毒薬から除外され、劇薬に指定されている。

2. 毒薬への該当性について

アムロジピンの高血圧症適応の用量が1日最高10mgになったことに伴い、今般、製造販売承認申請されたノルバスク錠10mg他3品目は、1錠中ベシル酸アムロジピンとして13.87mgを含有する錠剤であり、現在の規定では毒薬に該当する。

ここで、原薬でのLD<sub>50</sub>は37mg/kg(雄マウス:経口投与)であるが、製剤では、例えばノルバスク錠10mgにおいて1錠の重量は257.5mgであるので、製剤でのLD<sub>50</sub>は換算すると687mg/kgとなり、毒薬指定基準(経口投与の場合、LD<sub>50</sub><30mg/kg)以上の値を示す。他の製剤も同様のため、当該製剤らを毒薬の指定から除外することが適当であると考えられる。

3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

薬事法施行規則 別表第三 毒薬の部 有機薬品及び製剤の項 第1号の5	
(旧)	毒薬:(±)―二―[(二―アミノエトキシ)メチル]―四―(オルト―クロロフェニル)―一・四―ジヒドロ―六―メチル―三・五―ピリジンジカルボン酸 三―エチルエステル 五―メチルエステル ベンゼンスルホン酸塩(別名ベシル酸アムロジピン)及びその製剤。ただし、一錠中(±)―二―[(二―アミノエトキシ)メチル]―四―(オルト―クロロフェニル)―一・四―ジヒドロ―六―メチル―三・五―ピリジンジカルボン酸 三―エチルエステル 五―メチルエステル ベンゼンスルホン酸塩として六・九三 mg 以下を含有するものを除く。
(新)	毒薬:(±)―二―[(二―アミノエトキシ)メチル]―四―(オルト―クロロフェニル)―一・四―ジヒドロ―六―メチル―三・五―ピリジンジカルボン酸 三―エチルエステル 五―メチルエステル ベンゼンスルホン酸塩(別名ベシル酸アムロジピン)及びその製剤。ただし、一錠中(±)―二―[(二―アミノエトキシ)メチル]―四―(オルト―クロロフェニル)―一・四―ジヒドロ―六―メチル―三・五―ピリジンジカルボン酸 三―エチルエステル 五―メチルエステル ベンゼンスルホン酸塩として十三・八七 mg 以下を含有するものを除く。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及び製剤の項 第5号の11
(旧)	<p>劇薬:(±)-2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(オルト-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-エチルエステル 5-メチルエステル ベンゼンスルホン酸(別名ベシル酸アムロジピン)の製剤であつて、1錠中(±)-2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(オルト-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-エチルエステル 5-メチルエステル ベンゼンスルホン酸塩として6.93 mg 以下を含有するもの</p>
(新)	<p>劇薬:(±)-2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(オルト-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-エチルエステル 5-メチルエステル ベンゼンスルホン酸(別名ベシル酸アムロジピン)の製剤であつて、1錠中(±)-2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(オルト-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-エチルエステル 5-メチルエステル ベンゼンスルホン酸塩として13.87 mg 以下を含有するもの</p>

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ポリノスタット (新有効成分)	<p>皮膚T細胞性リンパ腫</p> <p>※皮膚を主たる病変として、広範なCD4陽性細胞の浸潤が認められるT細胞性悪性リンパ腫の総称。国内患者数は約1000人。 既存治療にはレチノイド製剤、インターフェロン製剤、放射線照射等があるが、十分ではなく、進行・再発を繰り返し死に至る。また、国内で本適応を有する唯一のインターフェロン製剤が製造中止になり、本剤の必要性はさらに高まっている。 2006年に米国で承認。</p>	萬有製薬株式会社
2	BLB-750(細胞培養H5N1インフルエンザワクチン) (新有効成分)	<p>H5N1インフルエンザの予防</p> <p>※本邦においては、現在までに症状を伴うH5N1型インフルエンザ感染例は報告されていないが、H5型に対する抗体陽性例が98例報告されている。 本剤は、アフリカミドリザル腎細胞(Vero細胞)を用いて製造されたHA抗原を含む、モックアップワクチンであり、従来の鶏卵を用いた製造方法に比べて弱毒化工程を省略でき、より短期間でのワクチン製造が可能であること、高病原性鳥インフルエンザが鶏に蔓延した場合に鶏卵の確保が困難となる可能性があるが、本剤の製造は鶏卵の供給に依存しないことなどの利点がある。 2009年3月に欧州で承認。</p>	バクスター株式会社
3	ミジスマーゼ(遺伝子組換え) (新有効成分)	<p>特発性肺線維症</p> <p>※特発性肺線維症(IPF)は、肺胞に傷ができ、その修復のためにコラーゲンなどが増加して肺胞の壁(間質)が厚くなった結果、呼吸が困難になる疾患である。予後は非常に悪く、5年生存率は20%と言われている。患者数は約15,000人。 IPFの治療薬としては、2008年にビルフェニドン(販売名:ピレスバ)が承認されたが、副作用として光線過敏症(約50%に発現)と胃腸障害があり、一部の患者では継続投与が困難となっている。 本剤は、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)をレシチン化し吸収性を高めたものであり、活性酸素のひとつであるスーパーオキシドアニオンを特異的に消去する。国内第Ⅱ相試験において、主要評価項目の努力肺活量について差はみられなかったが、副次的評価項目の細胞障害バイオマーカーについてプラセボとの間に有意差が認められた。また、有害事象発症例、副作用発症例、死亡例に関して、プラセボ群と比較して偏りは認められていない。</p>	株式会社 LTTバイオフーマ