

(報道発表用)

1	販売名	オレンシア点滴静注用 250mg												
2	一般名	アバタセプト (遺伝子組換え)												
3	申請者名	ブリストル・マイヤーズ株式会社												
4	成分・含量	1 バイアル中アバタセプト (遺伝子組換え) 250mg 含有												
5	用法・用量	<p>通常、成人にはアバタセプト (遺伝子組換え) として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。</p> <table border="1"><thead><tr><th>患者の体重</th><th>投与量</th><th>バイアル数</th></tr></thead><tbody><tr><td>60kg 未満</td><td>500mg</td><td>2 バイアル</td></tr><tr><td>60kg 以上 100kg 以下</td><td>750mg</td><td>3 バイアル</td></tr><tr><td>100kg を超える</td><td>1g</td><td>4 バイアル</td></tr></tbody></table>	患者の体重	投与量	バイアル数	60kg 未満	500mg	2 バイアル	60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル	100kg を超える	1g	4 バイアル
患者の体重	投与量	バイアル数												
60kg 未満	500mg	2 バイアル												
60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル												
100kg を超える	1g	4 バイアル												
6	効能・効果	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)												
7	備考	<p>本剤は、T細胞の活性化を選択的かつ抑制的に調節する生物製剤であり、今回既存治療で効果不十分な関節リウマチの効能・効果について申請したものである。</p> <p>別紙：添付文書案</p>												

添付文書（案）

2010年6月作成

日本標準商品分類番号
873999

貯 法：遮光して、2～8℃で保存
 使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2005年12月

T細胞選択的共刺激調節剤

生物由来製品、劇薬、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

オレンシア[®] 点滴静注用250mg

ORENCIA FOR I.V. INFUSION

アバタセプト（遺伝子組換え）製剤

【警告】

1. 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

本製品は、オレンシア点滴静注用 250 mg のバイアル及び調製専用シリンジからなる。

オレンシア 点滴静注用 250 mg	成 分		1 バイアル中 の分量
	有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）	
添加剤		マルトース水和物	500 mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.2 mg
		その他、等張化剤及び pH 調節剤を含有する。	

調製専用シリンジ：1個

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。培養工程で遺伝子組換えヒトインスリンを使用しており、また、遺伝子組換えヒトインスリンの精製工程において、ブタすい臓由来トリプシンを使用している。

2. 製剤の性状

外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	7.2～7.8 [25 mg/mL 日局注射用水]
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約 0.8 [25 mg/mL 日局注射用水]

【効能又は効果】

関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
- (2) 本剤と抗 TNF 製剤の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。

【用法及び用量】

通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg 未満	500mg	2 バイアル
60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル
100kg を超える	1g	4 バイアル

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 調製方法

- 1) 投与量及び必要なバイアル数について、【用法及び用量】の表を参照する。
 - 2) **本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び18～21Gの注射針**を用いて、本剤1バイアル当たり10 mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解し、日局生理食塩液で希釈する〔シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため廃棄すること。〕（「適用上の注意」の項参照）。
- (2) 投与方法
- 1) 本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。
 - 2) 本剤は、無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低い0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
 - 3) 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕（「重大な副作用」の項参照）
- (5) 慢性閉塞性肺疾患のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤と抗TNF製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、抗TNF製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- (2) 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構やワクチン接種に対する応答に影響を及ぼす可能性があるため、下記の点に注意すること。

1) 感染症

- ① 本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。感染症の再発を繰り返す患者、易感染性の状態にある患者、あるいは慢性、潜在性の感染又は局所感染がある患者に対して本剤の使用を考慮する場合、感染症

の発現や増悪に十分注意すること。また、本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

- ② 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに担当医に連絡するよう説明すること。結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
 - ③ 抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分にに行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお、臨床試験では、ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。
- 2) 悪性腫瘍
臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている（「臨床成績」の項参照）。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。
- 3) 予防接種
本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないこと。また、一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、予防接種の効果を低下させる可能性がある。
- (4) 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告があるので十分注意すること。
- (5) 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

3. 副作用

副作用の概要（承認時まで）

<国内臨床試験>

国内の臨床試験において、安全性評価対象223例中186例（83.4%）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、上気道感染^(注1)76例（34.1%）、上気道の炎症24例（10.8%）、口内炎20例（9.0%）、発疹^(注2)15例（6.7%）、高血圧13例（5.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少28例（12.6%）、血圧上昇26例（11.7%）、白血球増加26例（11.7%）、ALT（GPT）増加20例（9.0%）、血圧低下14例（6.3%）、尿中白血球陽性13例（5.8%）等であった。

（注1）鼻咽頭炎を含む

（注2）湿疹、痒疹、紅斑を含む

<海外臨床試験>

海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象1,955例中1,020例（52.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は頭痛195例（10.0%）、悪心118

例 (6.0%)、上気道感染 93 例 (4.8%)、浮動性めまい 90 例 (4.6%)、下痢 72 例 (3.7%)、疲労 69 例 (3.5%)、鼻咽頭炎 63 例 (3.2%) 等であった。

(投与直後の有害事象)

海外の二重盲検比較試験のうち 3 試験 (安全性評価対象 1,650 例) において、投与直後の有害事象 (投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象) は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた (本剤投与群で 9.8%、プラセボ群で 6.7%)。本剤投与群で認められた主な事象 (> 1.0%) は、浮動性めまい (2.1%)、頭痛 (1.8%)、高血圧 (1.2%) であった。1%以下で 0.1%を上まわった事象は、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状のほか、悪心、潮紅、蕁麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **重篤な感染症**：敗血症 (0.4%)、肺炎 (0.3%)、蜂巣炎 (0.4%)、局所感染 (0.2%)、尿路感染 (0.1%)、気管支炎 (0.1%)、憩室炎 (0.1%)、急性腎盂腎炎 (0.1%) 等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **重篤な過敏症** (頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺炎** (1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行なうこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行なうなど、注意すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。(発現頻度は海外臨床試験又は国内臨床試験の結果により算出した。但し、海外及び国内で発現した副作用については、高い方の頻度に基づく。)

種類\頻度	5%以上	5%未満
血液・リンパ系	白血球増加、リンパ球減少	白血球減少、血小板減少、赤芽球癆、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、うつ病、不安、味覚異常、片頭痛、不眠症、脳梗塞、脳炎、末梢性ニューロパチー
眼		結膜炎、視力低下、眼乾燥、麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、角膜炎、細菌性結膜炎
耳		回転性めまい、中耳炎、耳鳴、耳不快感
循環器	血圧上昇、血圧低下、高血圧	徐脈、潮紅、動悸、頻脈、低血圧、ほてり、上室性期外収縮
呼吸器	上気道感染 (鼻咽頭炎を含む)、上気道の炎症	下気道感染 (気管支炎を含む)、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、肺炎、鼻漏、気管支痙攣、咽

種類\頻度	5%以上	5%未満
		頭絞扼感、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、口内炎	下痢、胃炎、腹痛、消化不良、便秘、嘔吐、胃腸炎、憩室炎、アフタ性口内炎、歯感染、齦歯、歯周炎、歯周病、口腔内潰瘍形成、舌炎、胃潰瘍、口唇炎、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、逆流性食道炎、感染性腸炎、胃腸出血、歯肉炎、歯痛
皮膚	発疹 (湿疹、痒疹、紅斑を含む)	爪真菌症、感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、脱毛症、白癬感染、爪囲炎、蜂巣炎、ざ瘡、皮膚囊腫、蕁麻疹、乾癬、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破砕性血管炎、爪の障害
筋・骨格系		関節痛、四肢痛、筋痙攣、骨髄炎、細菌性関節炎、背部痛
生殖器		無月経
泌尿器	尿中白血球陽性	膀胱炎、膿尿、頻尿、尿中赤血球陽性、血尿、尿中血陽性、BUN 増加、尿中ブドウ糖陽性、腎盂腎炎、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、排尿困難
代謝		高脂血症、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、糖尿病、血中カリウム増加
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加
投与部位		注射部位反応
抵抗機構		インフルエンザ様疾患、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、創傷感染、バルボウイルス感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ、水痘
その他		無力症、疲労、体重増加、異常感、胸痛、倦怠感、発熱、体重減少、総蛋白減少、低体温、季節性アレルギー、胸部不快感、末梢性浮腫、食欲不振

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与し、適宜減量も考慮す

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。動物実験（ラット及びウサギ）において本剤の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量（マウスで 300 mg/kg、ラット及びウサギで 200 mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが、投与量 200 mg/kg（ヒトに 10 mg/kg 投与した場合の全身曝露量（AUC）の 11 倍の AUC）でラット雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、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。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（国内での使用経験がない）。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は添加剤としてマルトースを含有している。グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。

8. 適用上の注意

(1) 溶解方法：本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18～21G の注射針を用いて、本剤 1 バイアル当たり 10 mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解する。

- 本剤のバイアルのフリップオフキャップを外し、ゴム栓表面をエタノール綿で清拭する。
- 注射針をゴム栓の中央に刺入し、1 バイアル当たり 10 mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと）。
- 内容物を泡立てないように注意し、バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
- 完全に溶解した後、泡立ちがある場合にはバイアル内に針で通気して泡を消散させる。溶解後の液は、無色から微黄色の澄明な液である（微粒子、変色、異物を認めたものは使用しないこと）。

(2) 希釈方法：

1) 溶解後速やかに総液量約 100 mL となるように日局生理食塩液で希釈する。

- あらかじめ日局生理食塩液 100 mL の点滴バッグ又はボトルから、バイアルの溶解液と同じ容量分（バイアルが 2 本の場合は 20 mL、3 本の場合は 30 mL、4 本の場合は 40 mL）を抜き取っておく。
- 本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18～21G の注射針を用いて、各バイアルの溶解液を点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し、緩やかに混和する。

2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。

3) 希釈後は速やかに使用すること（なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24 時間以内に使用すること）。

(3) 調製時：本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製しないこと。〔本剤の溶液中に浮遊物が生じることがある。〕シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した溶液は廃棄すること。

9. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では 12.0 ヶ月（長期試験の投与期間 1.0～12.2 ヶ月の中央値）まで、海外では 42.9 ヶ月（長期試験の投与期間 1.9～71.9 ヶ月の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (2) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。
- (3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最長 8 年間、本剤による治療を行った関節リウマチ患者 3985 例について本剤に対する抗体の発現を評価したところ、投与期間中の抗体陽性率は 3877 例中 187 例（4.8%）、投与中断又は中止した患者における最終投与後 43 日以降の抗体陽性率は 1888 例中 103 例（5.5%）であった。また、評価が可能であった 48 例中 22 例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では、投与期間中の抗体陽性率が 231 例中 7 例（3.0%）、投与中断（最長約 3 年）又は中止例を含めた全体の陽性率が 231 例中 33 例（14.3%）であり、評価が可能であった 25 例中 8 例に中和抗体活性が認められている。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。
- (4) マウスのがん原性試験（投与量 20、65 及び 200 mg/kg で週 1 回、雄：84 週間・雌：88 週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血球ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。
- (5) 海外において、JC ウイルスの発現は確認されていないものの本剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。
- (6) 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない。

【薬物動態】

1. 血中濃度（国内）^{1), 2)}

関節リウマチ患者に本剤 2～16 mg/kg を 30 分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを以下に示す。アバセプトの薬物動態は線形性を示し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 10 日であった。

表 1 関節リウマチ患者にアバセプトを単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} ^a (µg/mL)	AUC ^{a,b} (µg·h/mL)	t _{1/2} ^c (日)	CL ^d (mL/h/kg)	V _{ss} ^e (L/kg)
2 (n=6)	36 (24)	4509 (36)	8.8 (3.2)	0.46 (0.15)	0.11 (0.02)
8 (n=7)	161 (14)	21330 (23)	9.5 (2.6)	0.38 (0.09)	0.10 (0.02)
16 (n=6)	318 (43)	46065 (44)	10.3 (4.5)	0.37 (0.16)	0.12 (0.06)

^a 幾何平均値（変動係数%）

- b 0 時間から無限大時間までの血清中濃度曲線下面積
c 算術平均値 (標準偏差)

初回投与後 2 及び 4 週の負荷投与により、アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し、以後 4 週間隔の投与開始 3 回目までに定常状態に到達した。また、関節リウマチ患者から得られた血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。用法^(注 3)及び用量^(注 4)に従い反復点滴静注したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値を表 2 に示す。定常状態における各患者 (216 例) のトラフ濃度 (Cmin) 推定値の平均値±標準偏差は 24 ± 10 µg/mL であった。アバタセプトの薬物動態に対する年齢及び性別の影響はみられなかったが、クリアランスの変動要因として体重及び糸球体ろ過率 (GFR) が選択された。体重別固定用量^(注 4)により用量を調整した場合、臨床重要な体重の影響は認められていない。

表 2 臨床用量で関節リウマチ患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値 (母集団薬物動態解析)

薬物動態パラメータ推定値の算術平均値±標準偏差			
CL (mL/h/kg)	AUC (µg·h/mL)	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)
0.30 ± 0.08	48475 ± 12631	236 ± 43	24 ± 10

(注 3) 初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与

(注 4) 体重 60 kg 未満 : 500 mg、体重 60 kg 以上 100 kg 以下 : 750 mg、体重 100 kg を超える : 1 g

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績 (第 II 相用量反応試験)³⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下 (6~8 mg/週)、プラセボ対照二重盲検比較試験における 6 ヶ月後の ACR 改善基準 20% における有効率 (ACR20) を表 3 に示す。本剤投与群における ACR20 は、プラセボ群に比較して有意に高かった (<0.001)。

表 3 ACR20 (国内臨床試験)

	本剤投与群 ^b		プラセボ群
	10 mg/kg	2 mg/kg	
ACR20 ^a (%)	77.0	62.7	21.2
改善例数/有効性評価例数	47 / 61	42 / 67	14 / 66

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

b 体重 1 kg 当たり本剤 10 mg 又は 2 mg を投与した。本剤の承認用量は、10 mg/kg に相当する体重別固定用量 (体重 60 kg 未満 : 500 mg、体重 60 kg 以上 100 kg 以下 : 750 mg、体重 100 kg を超える : 1 g) である。

2. 海外臨床試験成績 (第 III 相臨床試験)^{4), 5)}

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下 (15 mg/週以上)、プラセボ対照二重盲検比較試験 (AIM 試験) における 6 ヶ月後の ACR20、及び抗 TNF 製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、DMARD 併用下、プラセボ対照二重盲検比較試験 (ATTAIN 試験) における 6 ヶ月後の ACR20 を表 4 に示す。いずれの試験においても本剤投与群における

ACR20 は、プラセボ群に比較して有意に高かった (<0.001)。

表 4 ACR20 (海外臨床試験)

	AIM 試験		ATTAIN 試験	
	本剤投与群 ^b	プラセボ群	本剤投与群 ^b	プラセボ群
ACR20 ^a (%)	67.9	39.7	50.4	19.5
改善例数 / 有効性評価例数	288 / 424	85 / 214	129 / 256	26 / 133

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

b 10 mg/kg に相当する体重別固定用量 (体重 60 kg 未満 : 500 mg、体重 60 kg 以上 100 kg 以下 : 750 mg、体重 100 kg を超える : 1 g)

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度⁶⁾

海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、悪性腫瘍の発現率は、本剤を投与 (中央値 12 ヶ月) した 1955 例のうち 27 例 (1.4%) で、プラセボを投与した 989 例のうち 11 例 (1.1%) と同様であった。

二重盲検比較試験及びその後のオープン試験において、本剤を投与した 4149 例 (11658 人・年) における悪性腫瘍の発現率は、100 人年当たり 1.41 であった。このうち、黒色腫以外の皮膚癌が 0.74、固形癌が 0.57、及び悪性血液疾患が 0.13 であった。主な固形癌は肺癌 (0.15/100 人年) であり、主な悪性血液疾患はリンパ腫 (0.07/100 人年) であった。二重盲検比較試験及びその後のオープン試験の累積データにおける、悪性腫瘍全体の発現率、主な癌種別 (黒色腫以外の皮膚癌、固形癌及び悪性血液疾患) の発現率、個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検比較試験と同様であった。なお、これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面の CD80/CD86 に結合することで CD28 を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果、関節リウマチの発症に関与する T 細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し、さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ、炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

2. 薬理作用^{7), 8)}

アバタセプトは *in vitro* において抗原特異的なナイーブ T 細胞及びメモリー T 細胞の増殖を減弱させ、IL-2、TNF-α 及び IFN-γ などの炎症性サイトカインの産生を抑制した。また、コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて、病態の進行、抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : アバタセプト (遺伝子組換え)

Abatacept (Genetical Recombination)

本 質：アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1～125 番目はヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4、及び 126～358 番目はヒト IgG1 に由来する改変型 Fc 領域からなり、131、137、140 及び 149 番目のアミノ酸残基が Ser に置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは 358 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 92,000）である。

【承認条件】

- 1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- 3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

【包装】

オレンシア点滴静注用 250 mg 1 バイアル
調製専用シリンジ 1 個

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における単回及び回復投与試験 [IM00-001]
- 2) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析報告書 [IM00-002]
- 3) 社内資料：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした abatacept 2 用量の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験（第Ⅱ相臨床試験） [IM00-003]
- 4) Kremer, J. M., et al. : Ann Intern Med., 144 (12), 865 (2006) [IMA6-004]
- 5) Genovese, M. C., et al. : N. Engl. J. Med., 353 (11), 1114 (2005) [IMA5-001]
- 6) 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度 [IM00-004]
- 7) 社内資料：CD4 陽性 T 細胞に対するアバタセプトの作用 (*in vitro*) [IM00-005]
- 8) 社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用 (*in vivo*) [IM00-006]

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ブリistol・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
（住所） 東京都新宿区西新宿 6-5-1
（TEL） 0120-093-507



製造販売元 **ブリistol・マイヤーズ株式会社**

東京都新宿区西新宿 6-5-1

オレンシアの調製・投与方法 **※必ず調製専用のディスポーザブルシリンジを使用してください。**

●溶解方法: 1バイアル当たり 10mL の日局注射用水(日局生理食塩液も可)で溶解する。

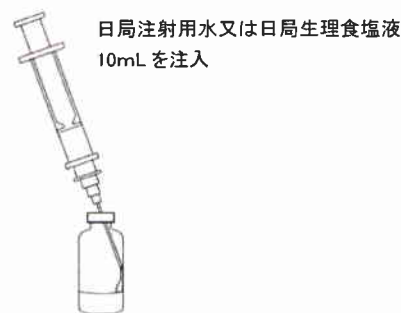
- ① 投与量及び必要バイアル数を患者の体重に応じて決定する。

60kg 未満	2 バイアル
60kg 以上 100kg 以下	3 バイアル
100kg を超える	4 バイアル

例: 体重 50kg の場合、2 バイアル

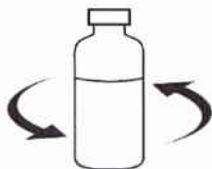


- ② 各バイアルに、日局注射用水(日局生理食塩液も可) 10mL をバイアル壁面に沿って流れるように静かに注入する。



注意 1: 調製専用シリンジと 18~21G の注射針を使用すること
注意 2: 陰圧状態でないバイアルは使用しないこと

- ③ 内容物を泡立てないように注意し、バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。



注意 3: 決して激しく振らない・長時間振り混ぜないこと
注意 4: 泡立ちがある場合、針で通気して泡を消散させること

- ④ 1バイアル当たり 10mL の溶解液ができる。

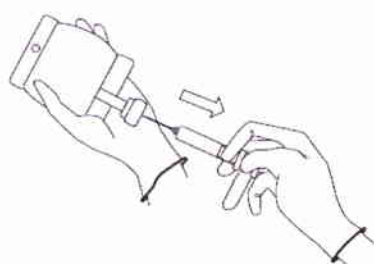
例: 2 バイアルの場合は 20mL の溶解液



注意 5: 溶解液に微粒子、変色、異物を認めたものは使用しないこと

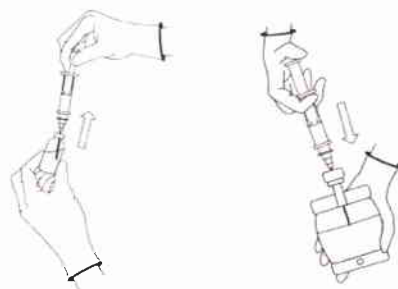
●希釈方法: 溶解後速やかに総液量約 100 mL となるように日局生理食塩液で希釈する。

- ⑤ あらかじめ日局生理食塩液 100mL の点滴バッグ又はボトルから、バイアルの溶解液と同じ容量分*を抜き取っておく。



*: バイアル 2 本の場合は 20mL、バイアル 3 本の場合は 30mL、バイアル 4 本の場合は 40mL を抜き取る

- ⑥ ④の溶解液をバイアルから抜き取り、点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し、緩やかに混和する。



注意 6: 調製専用シリンジと 18~21G の注射針を使用すること
注意 7: 希釈液に微粒子・変色を認めたものは使用しないこと
注意 8: 希釈後は速やかに使用すること

●投与方法: インラインフィルターを使用し、希釈液を 30 分かけて点滴静注。

- ⑦ ⑥の希釈液の全量を 30 分かけて点滴静注する。

注意 9: 0.2~1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して点滴静注すること
注意 10: 独立したラインで投与すること。他の注射剤・輸液等と混合しないこと

詳細は<用法・用量に関連する使用上の注意>並びに「適用上の注意」をご覧ください。

(報道発表用)

1	販 売 名	①フォルテオ皮下注カート 600 µg、②同皮下注キット 600 µg
2	一 般 名	テリパラチド (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①フォルテオ皮下注カート 600 µg、②同皮下注キット 600 µg : 1 筒中にテリパラチド (遺伝子組換え) を 600 µg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド (遺伝子組換え) として 20 µg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。
6	効 能 ・ 効 果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
7	備 考	本剤は、ヒト副甲状腺ホルモン (遺伝子組換え) 製剤であり、1 日 1 回投与により骨折抑制効果を発揮する骨形成促進剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

2010年5月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号
87 2433

-骨粗鬆症治療剤-

フォルテオ[®]皮下注カート 600 µg

Forteo[®]

貯法 : 遮光、2~8℃で保存
 使用期限 : 外箱等に表示
 規制区分 : 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)

テリパラチド (遺伝子組換え) 注射剤

承認番号	-
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2002年11月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 高カルシウム血症の患者 [高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
- 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 [「その他の注意」の項参照]
 - 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者
 - 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者 (副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病等)
 - 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者 [「小児等への投与」の項参照]
 - 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 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]
- 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		フォルテオ皮下注カート 600 µg
成分・含量 (1箇中)	テリパラチド (遺伝子組換え)	600 µg
	氷酢酸	0.984 mg
	無水酢酸ナトリウム	0.24 mg
	D-マンニトール	108.96 mg
	m-クレゾール	7.2 mg
	pH 調節剤	適量
性状・剤形		無色透明の液である。(注射剤)
pH		3.8~4.5
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		約 1

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
- 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回テリパラチド (遺伝子組換え) として 20 µg を皮下に注射する。

なお、本剤の投与は 18 ヶ月間までとすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。 [「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照]
- 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 18 ヶ月間を超えないこと。また、18 ヶ月間投与を繰り返さないこと。

【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)

- 腎障害のある患者 [外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照]
- 重度の肝障害のある患者 [本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。]
- 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者 [本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の薬理作用により、投与後約 4 から 6 時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後 16 時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後 16 時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。
- 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
- 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。
- 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。
- 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

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
活性型ビタミン D 製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4. 副作用

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 10 ~ 40 µg/日を投与⁽¹⁾した安全性評価対象 252 例中 48 例 (19.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇 8 例 (3.2%)、頭痛 7 例 (2.8%)、悪心 7 例 (2.8%)、ALP 上昇 4 例 (1.6%)、筋痙縮 3 例 (1.2%)、高尿酸血症 3 例 (1.2%)、食欲不振 3 例 (1.2%) であった。なお、プラセボを投与した 105 例中 11 例 (10.5%) に副作

用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20 µg皮下投与である。

(1) 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、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ¹⁾
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	
筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇	血中カルシウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	全身性麻疹疹
腎臓		腎結石症、頻尿、血中尿素上昇、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇)		
血液		白血球数増加	
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、胸痛

注) 海外の自覚報告等において認められている。

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ため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠す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。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。]

8. 過量投与

- (1) 徴候・症状
過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。
- (2) 処置
特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

- (1) 保存時
使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

(2) 皮下注射時

本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

(3) 使用日数

本剤は14日用である。

(4) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
- 2) 専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また、空になったカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 3) 1本を複数の患者に使用しないこと。
- 4) 本剤は、使用期間中（14日間）は安定である。

10. その他の注意

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤20 µgを投与した場合の2.4~48倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

日本人閉経後健康女性18例にテリパラチド10、20、40、60 µgを単回皮下投与¹⁾したときの血清中テリパラチド濃度は、投与0.25時間（ t_{max} の中央値）にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は1時間未満であった²⁾。

《日本人閉経後健康女性にテリパラチド20 µgを単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ》

AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL) ^a	C _{max} (pg/mL) ^a	t _{max} (hr) ^b	t _{1/2} (hr) ^c
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25 - 0.75)	0.708 (0.479 - 1.21)

a 幾何平均値（CV%）；n=18

b 中央値（範囲）；n=18

c 幾何平均値（範囲）；n=17

外国人健康成人22例（男性11例、女性11例）にテリパラチド20 µgを単回皮下投与したときのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、男性被験者でそれぞれ229 pg·hr/mL及び112.7 pg/mLであり、女性被験者ではそれぞれ281 pg·hr/mL及び125.7 pg/mLであった³⁾。

(2) 反復投与

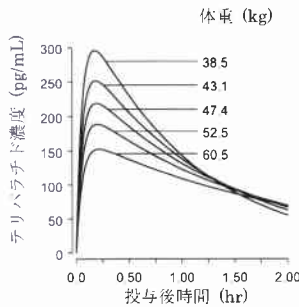
外国人閉経後健康女性24例にテリパラチド40 µgを14日間1日1回反復皮下投与¹⁾したとき、投与11日（18例）及び14日（16例）のC_{max}はそれぞれ479 pg/mL、438 pg/mL、投与後2.5時間までのAUCはそれぞれ802 pg·hr/mL、767 pg·hr/mLであり、蓄積性は認められなかった³⁾。

第II相臨床試験でテリパラチド10、20又は40 µgを投与¹⁾された日本人閉経後骨粗鬆症患者94例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した³⁾。テリパラチド20 µgを皮下投与したときのAUC及びC_{max}はそれぞれ373.7 pg·hr/mL及び229.5 pg/mLと推定された。体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従いC_{max}は低下すると予測された。

《日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ》

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数 Ka (hr ⁻¹)	17.5	---
見かけのクリアランス CL/F (L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積 V/F (L)	80.1	36.5%
V/Fに対する体重の影響 ^a	1.62	
CL/FとV/Fの相互作用の項		0.0606
残差変動（比例誤差）		25.9%

a V/F = 80.1 × (体重/47.4)^{1.62}、47.4は解析対象患者における体重の中央値



◀ 日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド 20 µg を皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測 ▶

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 20 µg 皮下投与である。

2. 吸収

外国人健康成人 22 例 (男性 11 例、女性 11 例) にテリパラチド 20、40 及び 80 µg を単回皮下投与¹¹⁾、並びに 17.54 µg を単回静脈内投与¹²⁾したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 95%であった¹¹⁾。また、外国人骨粗鬆症患者 360 例 (女性) 及び 251 例 (男性) を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときと比べ、大腿部に皮下注射したときに C_{max} が約 15~20% 低下すると推定されたが、CL/F に投与部位による有意な差は認められず、AUC に差はないと推測された¹³⁾。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 20 µg 皮下投与である。

3. 腎障害を有する患者

外国人の軽度及び中等度の腎障害を有する患者 (クレアチニンクリアランス: 31~75 mL/min) 12 例 (男性 7 例、女性 5 例) にテリパラチド 40 µg を単回皮下投与¹⁴⁾したときの C_{max} は 228.6 pg/mL、AUC₀₋₄ は 326.6 pg·hr/mL 及び t_{1/2} は 1.18 hr であり、腎機能が正常な被験者 (クレアチニンクリアランス: 90 mL/min 以上) 9 例 (男性 5 例、女性 4 例) の C_{max} (222.8 pg/mL)、AUC₀₋₄ (321.7 pg·hr/mL) 及び t_{1/2} (1.14 hr) と同様であった。一方、重度の腎障害を有する患者 (クレアチニンクリアランス: 30 mL/min 以下) 5 例 (男性 3 例、女性 2 例) にテリパラチド 40 µg を単回皮下投与¹⁵⁾したときの C_{max} は 227.7 pg/mL、AUC₀₋₄ は 555.8 pg·hr/mL 及び t_{1/2} は 2.02 hr であり、腎機能が正常な被験者と比べて AUC₀₋₄ 及び t_{1/2} はそれぞれ 73%、77% 増加した¹⁶⁾。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 20 µg 皮下投与である。

4. 心不全の患者

軽度及び中等度の心不全¹⁷⁾を有する外国人患者 13 例 (男性 5 例、女性 8 例) にテリパラチド 20 µg を皮下投与したときの C_{max} は 118.9 pg/mL、AUC₀₋₄ は 135.9 pg·hr/mL であった¹⁸⁾。

注) ニューヨーク心臓協会 (NYHA; New York Heart Association) 心機能分類のクラス 1~3

【臨床成績】

1. 日本人での成績

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 203 例を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20 µg/日 を 12 カ月間 (52 週間) 投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L2-L4) 骨密度平均変化率はそれぞれ 0.04% 及び 9.82% であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (P<0.001、2 標本 t 検定)¹⁹⁾。12 カ月 (52 週) 時点のテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L2-L4) 骨密度平均変化率は 10.04%、18 カ月 (76 週) 時点では 11.93% であった。

2. 外国人での成績

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性 1,637 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20 µg/日 を 19 カ月間 (中央値) 投与した結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群 14.3% 及びテリパラチド 20 µg 群 5.0% で、テリパラチド 20 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2 個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L1-L4) 骨密度平均変化率はそれぞれ 1.13% 及び 9.70% であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (P<0.001、分散分析モデルにおける 2 群比較)¹¹⁾。12 カ月時点のテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L1-L4) 骨密度平均変化率は 8.26%、18 カ月時点では 10.31% であった。

	プラセボ群	テリパラチド 20 µg 群	相対リスク (95% 信頼区間)	相対リスク 減少率
新規椎体骨折	14.3% (64/448 ^{a)})	5.0% (22/444 ^{a)}) p<0.001 ^{b)}	0.347 (0.218, 0.553)	65%
2 個以上の新規 椎体骨折	4.9% (22/448 ^{a)})	1.1% (5/444 ^{a)}) p=0.001 ^{b)}	0.229 (0.088, 0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/544)	6.3% (34/541) p=0.036 ^{b)}	0.645 (0.426, 0.976)	35%
新規非外傷性非 椎体骨折 ^{c)}	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) p=0.015 ^{b)}	0.469 (0.252, 0.875)	53%

a) ベースライン及び最終観察時の X 線画像が評価可能であった症例

b) プラセボ群との比較、Pearson's chi-square test

c) 非外傷性骨折の定義: 健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

【薬効薬理】

1. 骨密度及び骨強度に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 µg/kg/日 を 6 カ月間あるいは 1 年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位 (腰椎骨等) で骨量及び骨強度が顕著に増加した¹²⁾。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルに本剤を 18 カ月間反復皮下投与した結果、1 又は 5 µg/kg/日 で海綿骨の骨形成が充進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では 5 µg/kg/日 で骨形成が充進し、皮質骨面積が増加していた¹³⁾。

2. 骨質に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 µg/kg/日 を 6 カ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた¹²⁾。

3. 作用機序

テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンの N 末端フラグメントであり、34 個のアミノ酸で構成されている。1 日 1 回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される¹⁹⁾。

- 前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。
- 骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。

一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テリパラチド (遺伝子組換え) (JAN)

Teriparatide (Genetical Recombination)

分子式: C₁₈₁H₃₀₁N₅₃O₅₁S₂

分子量: 4117.72

構造式: Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe

性状: 白色の粉末である。

【包装】

注射剤 2.4mL: 1 カートリッジ

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Arthritis Rheum. 60, 3346 (2009)
- 2) 社内資料: 日本人及び外国人における単回投与試験
- 3) 社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響
- 4) 社内資料: 外国人における反復投与試験
- 5) 社内資料: 日本人女性患者における母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料: 外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析
- 7) 社内資料: 外国人男性患者における母集団薬物動態解析
- 8) 社内資料: 薬物動態に対する腎障害の影響及びプロセミドとの薬物相互作用
- 9) 社内資料: 外国人心疾患患者を対象とした第 1 相試験
- 10) 社内資料: 骨粗鬆症患者に対する第 III 相臨床試験
- 11) Neer, R. M. et al.: N Engl J Med. 344, 1434 (2001)
- 12) Sato, M. et al.: Endocrinology 138, 4330 (1997)
- 13) 社内資料: 卵巣切除した成熟雌性カニクイザルを用いた 18 カ月反復投与試験
- 14) Hock, J. M.: J Musculoskel Neuron Interact., 2, 33 (2001)
- 15) Jilka, R. L.: Bone, 40, 1434 (2007)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社

T 651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間: 月~金 8:45~17:30

®: 登録商標

長期投与に関する取扱い

本剤は新医薬品であるため、療養担当規則 (保険医療機関及び保険医療養担当規則) に基づき、薬価収載日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過していないものについては 1 回 14 日分を限度として投薬すること。

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

日本標準商品分類番号
87 2433

-骨粗鬆症治療剤-

フォルテオ[®]皮下注キット 600 μg

Forteo[®]

貯法 : 遮光、2～8℃で保存
 使用期限 : 外箱等に表示
 規制区分 : 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)

テリパラチド（遺伝子組換え）注射剤

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2002年11月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 高カルシウム血症の患者 [高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照]
- 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 [「その他の注意」の項参照]
 - 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者
 - 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病等）
 - 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者 [「小児等への投与」の項参照]
 - 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 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]
- 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		フォルテオ皮下注キット 600 μg
成分・含量 (1 筒中)	テリパラチド（遺伝子組換え）	600 μg
	氷酢酸	0.984 mg
	無水酢酸ナトリウム	0.24 mg
	D-マンニトール	108.96 mg
	m-クレゾール	7.2 mg
	pH 調節剤	適量
性状・剤形		無色澄明の液である。（注射剤）
pH		3.8～4.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約 1

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
- 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）として20 μgを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。 [「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照]
- 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が18ヵ月間を超えないこと。また、18ヵ月間投与を繰り返さないこと。

【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）

- 腎障害のある患者 [外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照]
- 重度の肝障害のある患者 [本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。]
- 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者 [本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。
- 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
- 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。
- 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。
- 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

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
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4. 副作用

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10～40 μg/日を投与¹⁾した安全性評価対象252例中48例(19.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇8例(3.2%)、頭痛7例(2.8%)、悪心7例(2.8%)、ALP上昇4例(1.6%)、筋痙縮3例(1.2%)、高尿酸血症3例(1.2%)、食欲不振3例(1.2%)であった。なお、プラセボを投与した105例中11例(10.5%)に副作用

用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として1日1回20 µg皮下投与である。

(1) 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、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	
筋・骨格系	筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇	血中カルシウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	全身性蕁麻疹
腎臓		腎結石症、頻尿、血中尿素素上昇、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇)		
血液		白血球数増加	
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、胸痛

注) 海外の自発報告等において認められている。

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ため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠す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。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。]

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

(2) 処置

特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

(2) 皮下注射時

本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

(3) 使用日数

本剤は28日用である。使用開始日より28日を超えて使用しないこと。

(4) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
- 2) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファイナプラス及びナノパスニードルで行っている。]
- 3) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 4) 1本を複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤20 µgを投与した場合の2.4~48倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

日本人閉経後健康女性18例にテリパラチド10、20、40、60 µgを単回皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度は、投与0.25時間（ t_{max} の中央値）にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は1時間未満であった²⁾。

〈日本人閉経後健康女性にテリパラチド20 µgを単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ〉

AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL) ^a	C _{max} (pg/mL) ^a	t _{max} (hr) ^b	t _{1/2} (hr) ^c
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25 - 0.75)	0.708 (0.479 - 1.21)

a 幾何平均値 (CV%) ; n=18

b 中央値 (範囲) ; n=18

c 幾何平均値 (範囲) ; n=17

外国人健康成人22例（男性11例、女性11例）にテリパラチド20 µgを単回皮下投与したときのAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、男性被験者でそれぞれ229 pg·hr/mL及び112.7 pg/mLであり、女性被験者ではそれぞれ281 pg·hr/mL及び125.7 pg/mLであった³⁾。

(2) 反復投与

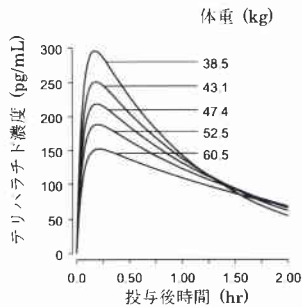
外国人閉経後健康女性24例にテリパラチド40 µgを14日間1日1回反復皮下投与したとき、投与1日目(18例)及び14日目(16例)のC_{max}はそれぞれ479 pg/mL、438 pg/mL、投与後2.5時間までのAUCはそれぞれ802 pg·hr/mL、767 pg·hr/mLであり、蓄積性は認められなかった⁴⁾。

第II相臨床試験でテリパラチド10、20又は40 µgを投与³⁾された日本人閉経後骨粗鬆症患者94例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した⁵⁾。テリパラチド20 µgを皮下投与したときのAUC及びC_{max}はそれぞれ373.7 pg·hr/mL及び229.5 pg/mLと推定された。体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従いC_{max}は低下すると予測された。

〈日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ〉

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数 Ka (hr ⁻¹)	17.5	---
見かけのクリアランス CL/F (L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積 V/F (L)	80.1	36.5%
V/Fに対する体重の影響 ^a	1.62	
CL/FとV/Fの相互作用の項		0.0606
残差変動 (比例誤差)		25.9%

a V/F = 80.1 × (体重/47.4)^{0.62}、47.4は解析対象患者における体重の中央値



◀日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド 20 µg を皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測▶

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 20 µg 皮下投与である。

2. 吸収

外国人健康成人 22 例 (男性 11 例、女性 11 例) にテリパラチド 20、40 及び 80 µg を単回皮下投与¹²⁾、並びに 17.54 µg を単回静脈内投与¹³⁾したときの血清中テリパラチド濃度を並べ、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 95%であった¹⁴⁾。また、外国人骨粗鬆症患者 360 例 (女性) 及び 251 例 (男性) を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときと比べ、大腿部に皮下注射したときに C_{max} が約 15~20% 低くなることと推定されたが、CL/F に投与部位による有意な差は認められず、AUC に差はないと推測された¹⁵⁾。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 20 µg 皮下投与である。

3. 腎障害を有する患者

外国人の軽度及び中等度の腎障害を有する患者 (クレアチニンクリアランス: 31~75 mL/min) 12 例 (男性 7 例、女性 5 例) にテリパラチド 40 µg を単回皮下投与¹³⁾したときの C_{max} は 228.6 pg/mL、AUC₀₋₄ は 326.6 pg·hr/mL 及び t_{1/2} は 1.18 hr であり、腎機能が正常な被験者 (クレアチニンクリアランス: 90 mL/min 以上) 9 例 (男性 5 例、女性 4 例) の C_{max} (222.8 pg/mL)、AUC₀₋₄ (321.7 pg·hr/mL) 及び t_{1/2} (1.14 hr) と同様であった。一方、重度の腎障害を有する患者 (クレアチニンクリアランス: 30 mL/min 以下) 5 例 (男性 3 例、女性 2 例) にテリパラチド 40 µg を単回皮下投与¹³⁾したときの C_{max} は 227.7 pg/mL、AUC₀₋₄ は 555.8 pg·hr/mL 及び t_{1/2} は 2.02 hr であり、腎機能が正常な被験者と比べて AUC₀₋₄ 及び t_{1/2} はそれぞれ 73%、77% 増加した¹⁶⁾。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド (遺伝子組換え) として 1 日 1 回 20 µg 皮下投与である。

4. 心不全の患者

軽度及び中等度の心不全¹⁷⁾ を有する外国人患者 13 例 (男性 5 例、女性 8 例) にテリパラチド 20 µg を皮下投与したときの C_{max} は 118.9 pg/mL、AUC₀₋₄ は 135.9 pg·hr/mL であった¹⁸⁾。

注) ニューヨーク心臓協会 (NYHA; New York Heart Association) 心機能分類のクラス 1~3

【臨床成績】

1. 日本人での成績

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 203 例を対象とした、プラセボ対照 2 重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20 µg/日 を 12 カ月間 (52 週間) 投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L2-L4) 骨密度平均変化率はそれぞれ 0.04% 及び 9.82% であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (P<0.001、2 標本 t 検定)¹⁹⁾。12 カ月 (52 週) 時点のテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L2-L4) 骨密度平均変化率は 10.04%、18 カ月 (76 週) 時点では 11.93% であった。

2. 外国人での成績

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性 1,637 例を対象としたプラセボ対照 2 重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20 µg/日 を 19 カ月間 (中央値) 投与した結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群 14.3% 及びテリパラチド 20 µg 群 5.0% で、テリパラチド 20 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2 個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L1-L4) 骨密度平均変化率はそれぞれ 1.13% 及び 9.70% であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (P<0.001、分散分析モデルにおける 2 群比較)¹¹⁾。12 カ月時点のテリパラチド 20 µg 群の腰椎 (L1-L4) 骨密度平均変化率は 8.26%、18 カ月時点では 10.31% であった。

	プラセボ群	テリパラチド 20 µg 群	相対リスク (95% 信頼区間)	相対リスク 減少率
新規椎体骨折	14.3% (61/448 ^{a)})	5.0% (22/444 ^{b)}) p<0.001 ^{b)}	0.347 (0.218, 0.553)	65%
2 個以上の新規 椎体骨折	4.9% (22/448 ^{a)})	1.1% (5/444 ^{b)}) p=0.001 ^{b)}	0.229 (0.088, 0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/541)	6.3% (34/541) p=0.036 ^{a)}	0.645 (0.426, 0.976)	35%
新規非外傷性非 椎体骨折 ^{c)}	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) p=0.015 ^{a)}	0.469 (0.252, 0.875)	53%

a) ベースライン及び最終観察時の X 線画像が評価可能であった症例

b) プラセボ群との比較、Pearson's chi-square test

c) 非外傷性骨折の定義: 健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

【薬効薬理】

1. 骨密度及び骨強度に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 µg/kg/日 を 6 カ月間あるいは 1 年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位 (腰椎骨等) で骨量及び骨強度が顕著に増加した¹²⁾。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルに本剤を 18 カ月間反復皮下投与した結果、1 又は 5 µg/kg/日 で海綿骨の骨形成が充進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では 5 µg/kg/日 で骨形成が充進し、皮質骨面積が増加していた¹³⁾。

2. 骨質に対する作用

卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 µg/kg/日 を 6 カ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた¹²⁾。

3. 作用機序

テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンの N 末端フラグメントであり、34 個のアミノ酸で構成されている。1 日 1 回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される¹⁹⁾。

(1) 前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。

(2) 骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。

一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

【有効成分に関する理化学的知見】

般名: テリパラチド (遺伝子組換え) (JAN)
Teriparatide (Genetical Recombination)

分子式: C₁₈₁H₂₉₁N₅₅O₅₁S₂

分子量: 4117.72

構造式: Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe
性状: 白色の粉末である。

【包装】

注射剤 2.4mL: 1 キット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Arthritis Rheum. 60, 3346 (2009)
- 2) 社内資料: 日本人及び外国人における単回投与試験
- 3) 社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響
- 4) 社内資料: 外国人における反復投与試験
- 5) 社内資料: 日本人女性患者における母集団薬物動態解析
- 6) 社内資料: 外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析
- 7) 社内資料: 外国人男性患者における母集団薬物動態解析
- 8) 社内資料: 薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用
- 9) 社内資料: 外国人心疾患患者を対象とした第 I 相試験
- 10) 社内資料: 骨粗鬆症患者に対する第 III 相臨床試験
- 11) Neer, R.M. et al.: N Engl J Med. 344, 1434 (2001)
- 12) Sato, M. et al.: Endocrinology 138, 4330 (1997)
- 13) 社内資料: 卵巣切除した成熟雌性カニクイザルを用いた 18 カ月反復投与試験
- 14) Hock, J.M.: J Musculoskel Neuron Interact., 2, 33 (2001)
- 15) Jilka, R. L.: Bone, 40, 1434 (2007)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
Lilly Answers リリアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605 (医療関係者向け)
受付時間: 月~金 8:45~17:30

®: 登録商標

長期投与に関する取扱い

本剤は新医薬品であるため、療養担当規則 (保険医療機関及び保険医療養担当規則) に基づき、薬価収載日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過していないものについては最低限 14 日に 1 回、来院するよう患者及び家族に指導し、徹底させること。

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

(報道発表用)

1	販 売 名	サイビスクディスク関節注 2mL
2	一 般 名	ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体
3	申 請 者 名	ジェンザイム・ジャパン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1回注入量 (2mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー 12.8mg 及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 3.2mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人 1 回 2mL (ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーとして 12.8 mg 及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体として 3.2 mg) を 1 週間ごとに連続 3 回膝関節腔内に投与する。
6	効 能 ・ 効 果	保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和
7	備 考	<ul style="list-style-type: none">・ 本剤は、ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体を有効成分とする関節注射用高分子粘弾性注射剤であり、変形性膝関節症患者の疼痛緩和に用いる。・ 添付文書 (案) を別紙として添付する。

日本標準商品分類番号

処方せん医薬品^{注)}

サイビスクディスポ関節注 2mL

Synvisc 2mL

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー関節内注射剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【貯法】 室温保存

【使用期限】 包装に表示されている期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分	1 シリンジ (2mL) 中にヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー 12.8mg 及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 3.2mg を含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム一水和物 リン酸水素二ナトリウム
性状	無色のゲルで異物を認めない。
pH	6.9~7.5
浸透圧比	1.05~1.15 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和

【用法・用量】

通常、成人1回 2mL を1週間ごとに連続3回、膝関節腔内に投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用は、1週間ごとに連続3回投与を1クールとし、原則1クールとする。
- (2) 複数回クールでの有効性・安全性は確立していない。[本剤は初回クールに比較して、2クール目以降では有害事象が増加するとの報告がある。]
- (3) 本剤は関節内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 治療対象の関節側の下肢に静脈血又はリンパ液のうっ滞が認められる患者[血液循環の低下と注射部位の感染による合併症を起こす可能性が考えられる。]
- (2) 肝障害又はその既往のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (3) 投与関節部に皮膚疾患または感染がある患者[本剤は関節内に投与するため。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤と非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)との併用による有効性は確立していない。また、他の関節内注入療法との併用は、原則避けること。
- (2) 関節液の貯留がある場合には、あらかじめ関節液を除去する。
- (3) 変形性膝関節症で関節に炎症が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くことがあるので炎症症状を抑えてから本剤を投与することが望ましい。
- (4) 本剤の投与により、局所痛を起こすおそれがあるので、投与後の局所安静を指示するなどの措置を講ずること。
- (5) 関節腔外に漏れると疼痛や肉芽腫を起こすおそれがあるので、関節腔内に確実に投与すること。
- (6) 投与後 15 分間は、医療機関にて観察を行い、過敏反応の徴候の有無を観察すること。

3. 副作用

海外における変形性膝関節症患者を対象とした7試験 (症例数 511 例 (559 膝)、1771 回の投与) において、511 例中 46 例 (9.0%) に副作用が認

められた。投与部位に認められた主な副作用は疼痛 28 例 (5.5%)、腫脹 24 例 (4.7%)、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感各 1 例 (各 0.2%) であった。投与部位に関連しない副作用は、10 例 (2.0%) で、発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫各 1 例(各 0.2%)であった。[承認申請時]

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状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

以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注)}
投与関節	疼痛	腫脹、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感	関節滲出液
その他全身症状等		発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫	発疹、蕁麻疹、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、錯感覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹

注)海外において自発報告により認められている副作用のため頻度不明

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないので、妊婦又は妊娠している可能

性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。

(2) 乳汁中への移行については不明であるため、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

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. 適用上の注意

(1) 注射時の注意

- 1)開封後は速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。
- 2)本剤の投与にあたっては 18~23 ゲージの適切な長さの注射針を使用すること。
- 3)疼痛の軽減が認められない場合は、使用を中止すること。

(2) その他

- 1)関節内投与後は、長時間体重負荷のかかる活動や激しい運動を避けること。
- 2)関節外、滑膜組織内及び関節包内に本剤を投与しないこと。
- 3)本剤を血管内へ投与しないこと。
- 4) 投与の際、殺菌消毒剤 (塩化ベンザルコニウム等の第 4 級アンモニウム塩及びクロロヘキシジン) により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

【薬物動態】

1. 関節内動態

本剤標識化合物をウサギ膝関節内に単回注入後、関節組織への分布を検討した結果、28 日間以上関節腔内に滞留することが認められた。関節内組織以外への分布は認められなかった¹⁾。

2. 静脈内投与後の分布

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体の標識化合物をラットに静脈内投与後の動態を検討した結果、投与後 1 時間以内に尿中に約 75%が排泄された²⁾。

【臨床成績】

海外で実施された臨床試験

1) 他の保存療法及び薬物療法が無効で日常的

に疼痛を有する変形性膝関節症患者 117 例を対象とし、生理食塩液投与を対照群として、無作為比較試験を実施した。12 週目及び 26 週目の体重負荷時痛、夜間痛、膝の運動の改善及び活動性の低下の評価において、本剤投与群は対照群より有意な疼痛の改善を示した ($p<0.05$)。12 週目及び 26 週目の無症状患者の割合は、本剤投与群の方が対照群より高かった ($p<0.05$)³⁾。

2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) によって疼痛の軽減の得られなかった変形性膝関節症患者 102 例を対象とし、本剤単独群、本剤と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 併用群、及び NSAID 単独群について、無作為比較臨床試験を実施した。12 週目で、いずれの群においても治療前よりも有意な疼痛の改善を示した ($p<0.05$)。26 週目の平均 VAS スコアでは、本剤と NSAID 併用群は運動時痛、安静時痛、夜間痛、活動性の制限及び疼痛の全般的評価について NSAID 単独群より有意な改善が見られた ($p<0.05$)。無症状患者の割合は、本剤単独群又は本剤と NSAID 併用群は NSAID 単独群より有意に高かった ($p<0.05$)⁴⁾。

【薬効薬理】

疼痛軽減作用

- (1) ネコの正常膝関節及び炎症膝関節において、痛覚受容求心神経線維からの神経応答が低下し、疼痛軽減作用が認められた⁵⁾。
- (2) ラットの正常膝関節及び炎症膝関節において、疼痛誘発性神経活動を低減し疼痛軽減作用が認められた⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー

本 質：本品は、健康なニワトリのトサカ由来のヒアルロン酸誘導体（分子量：約 6,000,000）で、ヒアルロン酸及びタンパク質がホルムアルデヒド処理により架橋されている。

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体

本 質：本品は、ヒアルロン酸誘導体（分子量：6,000,000 以上）で、ヒアルロン酸ナ

トリウム架橋処理ポリマーがジビニルスルホン処理により架橋されている。

【取扱い上の注意】

1. 再滅菌して使用しないこと。
2. 使用前に本剤の包装が開封されたり、破損している際は使用しないこと。

【包装】

サイビスクディスポ関節注 2mL：1 シリンジ

【主要文献】

- 1) 社内資料（ウサギ関節内動態、1994）
- 2) 社内資料（ラット静脈内投与後分布、1994）
- 3) Wobig et al.: Knee. Clin Ther. 1998; 20 (3): 410 - 423.
- 4) Adams et al.: Osteoarthritis Cartilage. 1999; 3: 213 - 25.
- 5) Pozo et al.: Exp Brain Res. 1997; 116: 3-9.
- 6) Gomis et al.: Arthritis and Rheumatism. 2004; 50(1): 314-326.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ジェンザイム・ジャパン株式会社 バイオサー
ジェリー事業本部 ORTHOPEDIC 事業部
〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目 3 番 1 号
TEL：03-3560-4423、FAX：03-3560-4601

【製造販売業者及び製造業者の名称及び住所等】

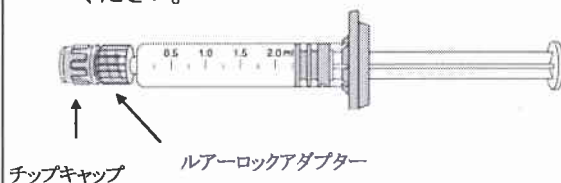
製造販売元：ジェンザイム・ジャパン株式会社
〒107-6337 東京都港区赤坂五丁目 3 番 1 号
TEL：03-3560-4420

製造元：ジェンザイム・コーポレーション
Genzyme Biosurgery 米国

【サイビスクディスク関節注2mLの使用方法】

本剤は関節内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとで行ってください。

1. シリンジ先端のチップキャップを中身が漏れないようにねじってから注意深くはずして注射針を装着してください。チップキャップをはずした後、シリンジ先端部に触れないようにしてください。
2. 注入中の漏れを防ぐために、ルアーロックアダプターをしっかりと持って18～23ゲージの注射針を堅く固定し確実に密閉してください。



3. 全量(2mL)を関節腔内に投与してください。
- 本品はガラス容器を用いた製品であるため、衝撃が加わった際には破損するおそれがあるので、慎重に取り扱ってください。
 - 投与に先立ち、注入部位を厳重に消毒してください。

(報道発表用)

1	販 売 名	①パシル点滴静注液 300mg, 同 500mg, 同 1000mg ②バズクロス点滴静注液 300mg, 同 500mg, 同 1000mg
2	一 般 名	パズフロキサシンメシル酸塩
3	申 請 者 名	①富山化学工業株式会社 ②田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	・パシル点滴静注液 300mg, 同 500mg, バズクロス点滴静注液 300mg, 同 500mg 1 袋 (100mL) 中にパズフロキサシンメシル酸塩 390.6 又は 651.0mg (パズフロキサシンとして 300 又は 500mg) 含有する点滴静注剤 ・パシル点滴静注液 1000mg, バズクロス点滴静注液 1000mg 1 袋 (200mL) 中にパズフロキサシンメシル酸塩 1302mg (パズフロキサシンとして 1000mg) 含有する点滴静注剤
5	用法・用量	通常, 成人にはパズフロキサシンとして 1 日 1000mg を 2 回に分けて点滴静注する。なお, 年齢, 症状に応じ, 1 日 600mg を 2 回に分けて点滴静注するなど, 減量すること。 点滴静注に際しては, 30 分~1 時間かけて投与すること。 ● <u>敗血症, 肺炎球菌による肺炎, 重症・難治性の呼吸器感染症 (肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染に限る) の場合</u> <u>通常, 成人にはパズフロキサシンとして 1 日 2000mg を 2 回に分けて点滴静注する。</u> <u>点滴静注に際しては, 1 時間かけて投与すること。</u> (下線部追加)
6	効能・効果	<適応菌種> パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, レジオネラ属, バクテロイデス属, プレボテラ属 <適応症> <u>敗血症, 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎</u> (下線部追加)
7	備 考	添付文書 (案) は別紙として添付 本剤は注射用フルオロキノロン系抗菌薬である。

** 年 月改訂 (第10版、1000mg 製剤追加に伴う改訂)
*2008年5月改訂 (日本薬局方第15改正に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
876241

貯 法：室温保存
使用期限：外箱及び容器に表示の期限内に使用すること

注射用ニューキノロン系抗菌製剤

** 処方せん医薬品^(注)

パシル[®]点滴静注液300mg

パシル[®]点滴静注液500mg

****パシル[®]点滴静注液 1000mg**

*バズフロキサシンメシル酸塩注射液

	300mg	500mg	1000mg
** 承認番号	21400AMZ00456000	21400AMZ00457000	
** 薬価収載	2002年8月	2002年8月	年月
** 販売開始	2002年9月	2002年9月	年月
** 効能追加	2005年2月		

PASIL[®]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕
3. 小児等
〔「7.小児等への投与」の項参照〕

**【組成・性状】

販売名	パシル [®] 点滴 静注液300mg	パシル [®] 点滴 静注液500mg	パシル [®] 点滴 静注液1000mg
成分	バズフロキサシンメシル酸塩		
含量	1袋(100mL)中 390.6mg (バズフロキサシン として300mg)	1袋(100mL)中 651.0mg (バズフロキサシン として500mg)	1袋(200mL)中 1302mg (バズフロキサシン として1000mg)
添加物	メタンスルホン 酸2.7mg、塩化ナ トリウム900mg	メタンスルホン 酸4.5mg、塩化ナ トリウム900mg	メタンスルホン酸 9mg、塩化ナトリウ ム1800mg
色・製剤	無色澄明の液剤		
pH	3.4~3.7	3.2~3.5	3.2~3.5
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)		

Na含有量：100mL中Na15.4mEq(354.1mg)を含有する。

**【効能又は効果】

<適応菌種>

バズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属

<適応症>

- 敗血症
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
- 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍
- 子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

本剤の使用に際しては、起炎菌と適応患者を十分考慮し、一次選択薬としての要否を検討すること。

**【用法及び用量】

通常、成人にはバズフロキサシンとして1日1000mgを2回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じ、1日

600mgを2回に分けて点滴静注するなど、減量すること。点滴静注に際しては、30分~1時間かけて投与すること。

- 敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る)の場合通常、成人にはバズフロキサシンとして1日2000mgを2回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、1時間かけて投与すること。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の使用にあたっては、細菌学的検査を実施した後に投与すること。また、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安として継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。更に、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。
3. 原則として他剤及び輸液と配合しないこと(「8.適用上の注意」の項参照)。
4. 本剤の臨床試験において、1日1000mg投与時と比較して1日2000mg投与時では、注射部位反応などの副作用発現率が高い傾向が認められたため、1日2000mg投与は、他の抗菌薬の投与を考慮した上で、必要な患者に限り、副作用の発現に十分注意して慎重に投与すること(「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照)。
5. 腎障害のある患者に対して1日2000mgを投与する場合には、患者の状態を十分に観察するなど、血中濃度上昇による副作用の発現に十分注意すること。異常が認められた場合には症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと(「薬物動態」の項参照)。
6. 高度の腎障害のある患者には、投与量及び投与間隔を適切に調節するなど慎重に投与すること。参考として、体内動態試験の結果より、以下の用量が目安として推察されている(「薬物動態」の項参照)。

Ccr (mL/min)	通常用法・用量	
	1回500mg1日2回 投与対象の場合	1回1000mg1日2回 投与対象の場合
20以上30未満	1回500mg1日2回 (用量調節不要)	1回500mg1日2回
20未満	1回500mg1日1回	1回500mg1日1回

7. 血液透析施行患者には、投与量及び投与間隔を適切に調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「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) キノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすいため体質を有する患者
〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起しやすいため、十分な問診を行うこと〕
- (3) 腎障害のある患者
〔高度の腎障害患者では高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」の項参照)。また、塩化ナトリウムを含有するため高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある〕
- (4) 心臓、循環器系機能障害のある患者
〔塩化ナトリウムを含有するため水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある〕
- (5) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
〔痙攣を起こすことがある〕
- (6) 高齢者
〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

****2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。
なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ず**ショック**等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) **注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等)**があらわれた場合には、注射部位を変更する、又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(臨床試験における注射部位反応の副作用発現率は、1日2000mg投与時34.13%(57/167例)であり、1日1000mg投与時0.08%(1/1,264例)に比べて高かった。)

3. 相互作用

本剤はチトクローム P-450 (CYP) により代謝を受けず、主に尿中に排泄される。なお、本剤は CYP1A2 の代謝活性を阻害する(「薬物動態」の項参照)。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン 水和物 コリンテオフィリン	テオフィリンの中毒症状(消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等)があらわれるおそれがある。 観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	<機序> テオフィリンの主代謝酵素である CYP1A2 を阻害することにより、血中濃度を上昇させることが考えられる。 <危険因子> 高齢者 高度の腎障害患者
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤	痙攣があらわれるおそれがある。 観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	<機序> 中枢神経における GABA _A の受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 <危険因子> 高齢者 てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 高度の腎障害患者
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。観察を十分に行い、血液凝固能検査を行うなど注意すること。	<機序> 機序は不明である。

****4. 副作用**

- 1日投与量 1000 mg 以下で実施した臨床試験
1,264 例中、副作用は 43 例 (3.40%) に認められた。主な副作用は下痢 11 例 (0.87%)、発疹 9 例 (0.71%) 等であった。
また、主な臨床検査値異常としては、ALT (GPT) 増加 6.15% (73/1,187)、好酸球数増加 4.58% (51/1,114)、AST (GOT) 増加 4.04% (48/1,187)、ALP 増加 2.86% (32/1,118)、γ-GTP 増加 3.35% (28/835) 等が認められた。
- 1日投与量 2000 mg で実施した臨床試験
167 例中、副作用は 83 例 (49.70%) に認められた。主な副作用は注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等) 57 例 (34.13%)、下痢 8 例 (4.79%) 等であった。
また、主な臨床検査値異常としては、AST (GOT) 増加 14.37% (24/167)、ALT (GPT) 増加 13.17% (22/167)、γ-GTP 増加 4.27% (7/164) 等が認められた。
- (1) **重大な副作用**
 - 1) **急性腎不全**(頻度不明): 急性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。
 - 2) **肝機能障害、黄疸**(いずれも頻度不明): 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。
 - 3) **偽膜性大腸炎**(頻度不明): 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 4) **無顆粒球症、血小板減少**(いずれも頻度不明): 無顆粒球症、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。
 - 5) **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、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
 - 6) **錯乱、幻覚等の精神症状**(頻度不明): 錯乱、幻覚等の精神症状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) **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。
 - 8) **ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、浮腫、発赤等)**(いずれも頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、浮腫、発赤等)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) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)**(いずれも頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、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。
 - 10) **間質性肺炎**(頻度不明): 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 11) **低血糖**(頻度不明): 重篤な低血糖があらわれることがある(高齢者、腎障害患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には

投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害** (いずれも頻度不明) : アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **重大な副作用(類薬)**

PIE症候群 : 他のニューキノロン系抗菌剤で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(3) **その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	5%以上 又は頻度不明 発赤 ^{注1)}	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	発赤 ^{注1)}	発疹、浮腫、蕁麻疹、発熱	そう痒症、潮紅、紅斑
腎臓	—	BUN 増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリリン陽性、尿円柱陽性	頻尿、血中クレアチニン増加
肝臓	ALT(GPT) 増加、AST(GOT) 増加	γ-GTP 増加、ALP 増加、LAP 上昇、LDH 増加、血中ビリルビン増加	—
血液	—	好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少、貧血	—
消化器	—	下痢、悪心、嘔吐、腹部膨満	心窩部不快感、変色便、メレナ
精神神経系	—	頭痛、精神障害、浮動性めまい、感覚鈍麻	意識変容状態、譫妄
投与部位	=	注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等)	=
その他	=	CK(CPK) 増加、電解質失調、異常感(気分不良、違和感、浮遊感)、口内乾燥、舌炎	灼熱感、関節痛、口内炎

注1) 頻度不明

5. **高齢者への投与¹⁾**

高齢者に本剤を投与し、血中濃度及び尿中排泄を検討した結果、C_{max}の上昇、AUCの増大及び尿中回収率の低下が認められているので、用量に留意し慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

6. **妊婦・産婦・授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[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、乳汁中に移行することが報告されている]

7. **小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと。

[「9.その他の注意」の項参照]

8. **適用上の注意**

(1) **投与経路** : 本剤は点滴静脈内投与のみに使用すること。

(2) **投与時** :

1) 他剤及び輸液と配合した場合に、配合変化(白濁等)が認められているため、原則として他剤及び輸液と配合しないこと。なお、I.V.Push法及びPiggyback法

においても配合変化が認められているため、側管からの配合も避けること。

2) 血管を確保できないなど、やむを得ず側管から投与する場合には、他剤との配合変化を避けるため、本剤使用の前後に生理食塩液でライン洗浄(フラッシング)を行うこと。

(3) **開封後** : 開封後は速やかに使用すること。

9. **その他の注意**

動物実験(幼若犬、成熟犬[16~26カ月齢]、ラット[6週齢])で関節異常が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

*1. **血中濃度**

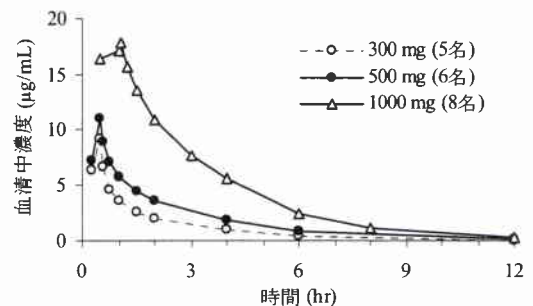
本剤を健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ^{注1)}は以下のとおりである。

投与量 (mg)	症例数	T _{1/2} ^{注2)} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
300	5	1.65±0.27	0.5	8.99±0.59	13.3±2.5
500	6	1.88±0.26	0.5	11.0±2.4	21.7±3.0
1000	8	3.0±0.3	1.1±0.0	18.45±1.49	59.42±4.43

平均±S.D.

注1) 投与量 300 mg 及び 500 mg (バズフロキサシン換算量) : 2-コンパートメントモデルに基づく解析
投与量 1000 mg (バズフロキサシン換算量) : モデルに依存しない解析により薬物動態パラメータを算出

注2) 投与量 300 mg 及び 500 mg : β相の消失率 (T_{1/2β})



単回投与時の血清中濃度推移

また、本剤を高年齢者(65歳以上)に単回投与したときの薬物動態パラメータ^{注3)}は以下のとおりである。

投与量 (mg)	症例数	T _{1/2} ^{注4)} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)
500	10	2.04±0.27	18.3±3.5	37.2±6.3
1000	10	3.0±0.4	25.74±5.61	73.18±15.10

平均±S.D.

注3) 投与量 500 mg (バズフロキサシン換算量) : 2-コンパートメントモデルに基づく解析

投与量 1000 mg (バズフロキサシン換算量) : モデルに依存しない解析により薬物動態パラメータを算出

注4) 投与量 500 mg : β相の消失率 (T_{1/2β})

2. **組織内移行**

喀痰・肺組織²⁾ : 1回 500 mg、30分点滴静注時の最高喀痰中濃度は点滴開始 0.5~2.5 時間後に 2.49~6.24 µg/g (n=4) であり、また、点滴開始 1.5 時間後の肺組織内濃度は平均 7.95 µg/g (n=5) であった。

胆道³⁾ : 1回 500 mg、30分点滴静注時の胆管胆汁中最高濃度は点滴開始 1.5~4.5 時間後に 5.47~29.9 µg/mL (n=3) であり、また、胆嚢組織内濃度²⁾ は点滴開始 1.0~2.5 時間後に 9.85~35.5 µg/g (n=4) であった。

胸水³⁾・腹水³⁾ : 1回 500 mg、1時間点滴静注時の胸水中濃度は点滴開始 7 時間後に 1.43 µg/mL (n=1)、1回 300 mg、1時間点滴静注時の腹水中濃度は点滴開始 4 時間後に 1.87 µg/mL (n=1) を示した。

創膿汁²⁾・熱傷皮膚組織⁴⁾：1回500 mg、30分点滴静注時の創膿汁中濃度は点滴開始1.5時間後に2例平均で4.73 µg/mLであり、また、点滴開始1.5時間後の熱傷皮膚組織エスカ一部分の濃度は4例平均で4.54 µg/gであった。
女性性器組織⁵⁾：1回300 mg、30分点滴静注時の女性性器の各組織濃度は点滴開始0.83時間後で5.00～13.9 µg/g (n=1)であり、骨盤死腔液中濃度は点滴開始2時間後の平均で3.18 µg/mL (n=4)であった。

髄液：1回500 mg、30分点滴静注1.5時間後の髄液中濃度は3例平均で0.33 µg/mLであった。

好中球・組織培養細胞⁶⁾：好中球及び組織培養細胞（胎児小腸細胞、胎児肺正常2倍体細胞及び成人肝細胞）の浮遊液にバズフロキサシン溶液を添加した4種類の混合液（薬剤濃度：1 µg/mL）を培養後、細胞内及び細胞外液の薬剤濃度を測定し、各細胞におけるC/E ratio（細胞外薬剤濃度に対する細胞内薬剤濃度の比率）を算出した結果、平均でそれぞれ7.1 (n=14)、7.4 (n=9)、3.4 (n=12) 及び2.1 (n=3)であった。

**3. 代謝・排泄

50～500 mgを30分点滴静注にて単回投与した場合⁷⁾又は1000 mgを1時間点滴静注にて単回投与した場合の投与24時間までの尿中排泄率は約90%であった。また、1回300 mgを1日2回（最終日は1回）で5日間、1回500 mgを1日2回（1日目及び最終日は1回）で6日間⁷⁾、又は1回1000 mgを1日2回（1日目及び最終日は1回）で6日間反復投与した場合の累積尿中排泄率も約90%で推移した。また、1回500 mgを1日3回（最終日は1回）5日間反復投与時にも尿中回収率の上昇傾向を認めなかった⁷⁾。

本剤投与後の代謝物はグルクロン酸抱合体が胆汁中及び尿中に認められた。しかし、それ以外の代謝物の濃度は低く、投与24時間までのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率5.71%を含めた本剤の尿中排泄率は99.7%と高く、また、生体内で光学異性化も示さないことから本剤は代謝を受け難い薬剤と考えられた。

なお、高齢者（65歳以上）に500 mgを30分点滴静注にて単回投与した場合の投与24時間までの尿中排泄率は平均83.5%であった¹⁾。

**4. 腎機能障害時の血中濃度推移

(1) 腎機能低下患者

Ccr 13.6 (mL/min) の患者1例に300 mgを30分点滴静注にて単回投与したときのC_{max}、AUC_{0-∞}、T_{1/2β}はそれぞれ10.3 µg/mL、51.5 µg·hr/mL、7.36時間であった⁸⁾。

Ccr 13.6 (mL/min) の患者に1回500 mgを1日1回点滴静注にて反復投与したときのC_{ss,max}、AUC₀₋₂₄をシミュレーションにて算出した結果、それぞれ30.2 µg/mL、451.5 µg·hr/mLであった。

Ccr 20～30 (mL/min) の患者に1回500 mgを1日2回点滴静注にて反復投与したときのC_{ss,max}、AUC₀₋₂₄をシミュレーションにて算出した結果、それぞれ22.1～30.3 µg/mL、269.2～470.6 µg·hr/mLであった。

(2) 血液透析施行患者

血液透析施行患者3例に300 mgを30分点滴静注にて単回投与したときのC_{max}、AUC_{0-∞}はそれぞれ12.5～13.3 µg/mL、196～269 µg·hr/mLであった。また、投与開始24時間後より血液透析を4時間施行した場合、本剤は59～66 mgが除去され、見かけ上の血清中濃度半減期(T_{1/2d})は非透析時の半減期(T_{1/2β}) 17.9～23.2時間から2.78～4.00時間に短縮された⁸⁾。

のう胞腎感染症の血液透析施行患者4例に週3回の血液透析後、300 mgを30分点滴静注投与したとき、初回投与時のC_{max}、AUC_{0-∞}及びT_{1/2}はそれぞれ7.76～13.04 µg/mL、258～662 µg·hr/mL及び22.0～47.2時間であった。また、3回目投与の約64時間後より血液透析を4時間施行した場合、透析開始前から透析終了1時間後までの本剤の除去率は37.5～51.7%であった⁹⁾。

5. プロベネシドによる影響⁷⁾

健康成人3例にプロベネシド1 gを経口投与し、2時間後に本剤200 mgを30分点滴静注した。更に、点滴終了2時間後にプロベネシド0.5 gを経口投与した。その結果、本剤の血清中半減期は約2倍に延長し、AUCは2.4倍に増加したが、最高血清中濃度に大きな変化は認められなかった。

6. その他

本剤はヒト肝ミクロソームを用いた試験において、CYP1A2に対し1000 µmol/Lで約37%の阻害作用を示したが、CYP2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対しては阻害作用を示さなかった。

**【臨床成績】

1日投与量1000 mg以下で実施した臨床試験において、総症例1,007例について検討された臨床効果の概要は表のとおりである。また、比較試験において、呼吸器感染症¹⁰⁾¹¹⁾、複雑性尿路感染症¹²⁾について本剤の有用性が確認されている。（有効率は“有効”以上を集計）

疾患群	疾患名	有効率 (%)
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	83.3 (30/36)
	肺炎	86.6 (252/291)
呼吸器感染症	肺膿瘍	50.0 (9/18)
	慢性呼吸器病変の二次感染	82.9 (131/158)
	複雑性膀胱炎	86.1 (192/223)
尿路感染症	腎盂腎炎	84.4 (141/167)
	前立腺炎（急性症、慢性症）	100 (7/7)
	腹腔内感染症	88.6 (31/35)
胆道感染症	腹膜炎	53.3 (8/15)
	胆嚢炎	83.3 (10/12)
	胆管炎	93.8 (15/16)
産婦人科領域感染症	肝膿瘍	75.0 (3/4)
	子宮付属器炎	100 (18/18)
	子宮旁結合織炎	85.7 (6/7)

1日投与量2000 mgで実施した臨床試験で検討された敗血症、重症・難治性肺炎及び肺炎球菌による肺炎に対する臨床効果の概要は下表のとおりである。（有効率は“有効”以上を集計）

疾患群	疾患名	有効率 (%)
全身性感染症	敗血症	100 (6/6)
呼吸器感染症	重症・難治性肺炎	81.3 (13/16)
	肺炎球菌による肺炎	76.9 (20/26)

【薬効薬理】

**1. 抗菌スペクトルと抗菌活性¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾

バズフロキサシンは、好気性、通性嫌気性及び嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対して、イミペネム (IPM)、シプロフロキサシン (CPFX) と同程度でセフトジジム (CAZ)、ゲンタマイシン (GM) より広い抗菌スペクトルを示した。臨床分離株において、ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、緑膿菌を含む各種グラム陰性菌及びレジオネラ属、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ属に対して強い抗菌活性を示した。

また、セファゾリン (CEZ) 若しくは CAZ 耐性腸内細菌科菌群、アンピシリン (ABPC) 耐性インフルエンザ菌、IPM、GM 単剤あるいは CAZ を加えた 2、3 剤に耐性を示す緑膿菌、IPM 分解性 β ラクタメース産生セラチア・マルセスセンス及び緑膿菌に対して強い抗菌活性を示した。肺炎球菌では PSSP、PISP、PRSP に対してペニシリン耐性の有無にかかわらず同等の抗菌活性を示した。

2. 作用機序¹⁴⁾

黄色ブドウ球菌由来 DNA ジャイレース、トポイソメラーズⅣに対して阻害活性を示した。また、ヒト由来トポイソメラーズⅡ阻害作用は弱かった。

3. 殺菌効果¹³⁾

黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌に対して、殺菌的に作用した。また、緑膿菌の初期静止期、対数増殖期、定常期に作用させたときはいずれの時期でも CAZ、GM より強い殺菌効果を示した。黄色ブドウ球菌の定常期では CAZ、GM と同様に殺菌効果がみられなかったが、初期静止期、対数増殖期に作用させたときは、CAZ より強い殺菌効果を示した。

4. 耐性菌の選択¹³⁾¹⁴⁾

黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌において自然耐性菌出現頻度は低かった。継代培養法での MIC 上昇度は黄色ブドウ球菌では IPM、GM、CPFX より小さく、また、緑膿菌では CAZ より小さかった。

緑膿菌によるラットポーチ内感染系では、耐性菌選択頻度は IPM と有意差はなく、CAZ に比べ有意 (p<0.01) に低かった。

5. 実験的感染症モデルに対する治療効果¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾

- (1) 黄色ブドウ球菌によるマウス全身感染、大腸菌によるマウス全身感染、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリスによるマウス全身感染に対して優れた治療効果を示した。また、GM、CAZ、IPM 単剤耐性及び IPM、GM 耐性菌を含む緑膿菌によるマウス全身感染に対して優れた治療効果を示した。
- (2) 黄色ブドウ球菌と緑膿菌によるマウス混合全身感染に対して CAZ、IPM、CPFX、バンコマイシン (VCM)、アルベカシン (ABK) より優れた治療効果を示した。
- (3) 緑膿菌によるマウス呼吸器感染、マウス尿路感染、ラット背部皮下ディスク感染及び熱傷感染モデルに対して優れた治療効果を示した。

*【有効成分に関する理化学的知見】

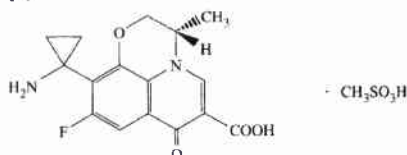
一般名：パズフロキサシンメシル酸塩

(Pazufloxacin mesilate)

略号：PZFX (パズフロキサシン)

化学名：(-)-(S)-10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid monomethanesulfonate

構造式：



分子式：C₁₆H₁₃FN₂O₄・CH₄O₃S

分子量：414.41

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、メタノール又は N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

融点：約 258℃ (分解)

【取扱い上の注意】

1. 外袋は遮光性の包材を使用しているので、使用直前まで開封しないこと。
2. 次の場合は使用しないこと。

(1) 外袋の内側に水滴や内容液の漏れが認められる場合。

(2) 内容液に着色や混濁が認められる場合。

(3) ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。

3. ゴム栓への針刺は、ゴム栓面にまっすぐに行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬液中に混入したり、排出口の側壁を傷つけて液漏れを起こすおそれがある。

4. 通気針は不要である。

5. 連結管 (U字管) による連続投与は行わないこと。

6. 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

【承認条件】

レジオネラ肺炎を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報 (患者背景、有効性・安全性 (他剤併用時の有効性・安全性を含む。)) 及び薬物相互作用のデータ等を収集して定期的に報告すること。

**【包装】

パシル点滴静注液300 mg : 100 mL×10袋

パシル点滴静注液500 mg : 100 mL×10袋

パシル点滴静注液1000 mg : 200 mL×10袋

**【主要文献】

- 1) 高木健三ほか：日本化学療法学会雑誌, 48 (8), 633-644 (2000)
- 2) 谷村 弘ほか：日本化学療法学会雑誌, 48 (5), 353-374 (2000)
- 3) 谷村 弘ほか：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 227-241 (1999)
- 4) 杉原平樹ほか：日本化学療法学会雑誌, 48 (6), 401-416 (2000)
- 5) 松田静治ほか：日本化学療法学会雑誌, 48 (8), 654-672 (2000)
- 6) 三上秀忠ほか：日本化学療法学会雑誌, 43 (S-2), 120-125 (1995)
- 7) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 141-175 (1999)
- 8) 石田裕一郎ほか：日本化学療法学会雑誌, 48 (8), 645-653 (2000)
- 9) 古久保 拓：日本化学療法学会雑誌, 56 (4), 462-466 (2008)
- 10) 島田 馨ほか：日本化学療法学会雑誌, 48 (6), 433-463 (2000)
- 11) 島田 馨ほか：日本化学療法学会雑誌, 48 (6), 464-494 (2000)
- 12) 熊澤淨一ほか：西日本泌尿器科, 62 (8), 472-500 (2000)
- 13) 満山順一ほか：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 37-64 (1999)
- 14) 野村伸彦ほか：Jpn. J. Antibiot., 55 (4), 412-439 (2002)
- 15) Niki, Y. et al. : J. Infect. Chemother., 15, 156-167 (2009)
- 16) 満山順一ほか：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 1-15 (1999)

【文献請求先】

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1
電話 03-3985-5599

®登録商標

発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿 3-2-5

(案)

**2010年 月改訂(第 版)
*2009年10月改訂

日本標準商品分類番号
876241

注射用ニューキノロン系抗菌製剤

**パズクロス®点滴静注液 300mg

処方せん医薬品^(注)

**パズクロス®点滴静注液 500mg

**パズクロス®点滴静注液 1000mg

パズフロキサシンメシル酸塩注射液

Pazucross®INJECTION 300mg, 500mg, 1000mg

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱及び容器に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し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)
- (3) 小児等(「小児等への投与」の項参照)

**【組成・性状】

販売名	パズクロス 点滴静注液 300mg	パズクロス 点滴静注液 500mg	パズクロス 点滴静注液 1000mg
成分	パズフロキサシンメシル酸塩		
含量	1袋(100 mL)中 390.6 mg (パズフロキサシン として300 mg)	1袋(100 mL)中 651.0 mg (パズフロキサシン として500 mg)	1袋(200 mL)中 1302 mg (パズフロキサシン として1000 mg)
添加物	メタンスルホン 酸2.7 mg, 塩化ナ トリウム900 mg	メタンスルホン 酸4.5 mg, 塩化ナ トリウム900 mg	メタンスルホン 酸9 mg, 塩化ナト リウム1800 mg
色・剤形	無色澄明の液剤		
pH	3.4~3.7	3.2~3.5	3.2~3.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)		

Naイオン濃度: 1袋(100 mL)中 15.4 mEq

**【効能・効果】

(適応菌種)

パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロピデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, レジオネラ属, バクテロイデス属, プレボテラ属

(適応症)

- ・敗血症
- ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- ・肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染
- ・複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎(急性症, 慢性症)
- ・腹膜炎, 腹腔内膿瘍
- ・胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍
- ・子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の使用に際しては, 起炎菌と適応患者を十分考慮し, 一次選択薬としての要否を検討すること。

**【用法・用量】

通常, 成人にはパズフロキサシンとして1日1000 mgを2回に分けて点滴静注する。

なお, 年齢, 症状に応じ, 1日600 mgを2回に分けて点滴静注するなど, 減量すること。

	300mg	500mg	1000mg
承認番号			
薬価収載	年月	年月	年月
販売開始	年月	年月	年月

点滴静注に際しては, 30分~1時間かけて投与すること。
[敗血症, 肺炎球菌による肺炎, 重症・難治性の呼吸器感染症(肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染に限る)の場合]
通常, 成人にはパズフロキサシンとして1日2000 mgを2回に分けて点滴静注する。
点滴静注に際しては, 1時間かけて投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の使用にあたっては, 細菌学的検査を実施した後に投与すること。また, 耐性菌の発現を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 本剤の使用に際しては, 投与開始後3日を目安として継続投与が必要か判定し, 投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。更に, 本剤の投与期間は, 原則として14日以内とする。
- (3) 原則として他剤及び輸液と配合しないこと。(「適用上の注意」の項参照)
- (4) 本剤の臨床試験において, 1日1000 mg投与時と比較して1日2000 mg投与時では, 注射部位反応などの副作用発現率が高い傾向が認められたため, 1日2000 mg投与は, 他の抗菌薬の投与を考慮した上で, 必要な患者に限り, 副作用の発現に十分注意して慎重に投与すること。(「2. 重要な基本的注意」, 「4. 副作用」の項参照)
- (5) 腎障害のある患者に対して1日2000 mgを投与する場合には, 患者の状態を十分に観察するなど, 血中濃度上昇による副作用の発現に十分注意すること。異常が認められた場合には症状に応じて減量, 休薬等の適切な処置を行うこと。(「薬物動態」の項参照)
- (6) 高度の腎障害のある患者には, 投与量及び投与間隔を適切に調節するなど慎重に投与すること。参考として, 体内動態試験の結果より, 以下の用量が目安として推察されている。(「薬物動態」の項参照)

Ccr (mL/min)	通常用法・用量	
	1回500 mg 1日2回 投与対象の場合	1回1000 mg 1日2回 投与対象の場合
20以上30未満	1回500 mg 1日2回 (用量調節不要)	1回500 mg 1日2回
20未満	1回500 mg 1日1回	1回500 mg 1日1回

- (7) 血液透析施行患者には, 投与量及び投与間隔を適切に調節し, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「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) キノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親, 兄弟に気管支喘息, 発疹, 蕁麻疹等の

アレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと。〕

- (3) 腎障害のある患者〔高度の腎障害患者では高い血中濃度が持続することがある（「薬物動態」の項参照）。また、塩化ナトリウムを含有するため高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある。〕
- (4) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔塩化ナトリウムを含有するため水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

****2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ず**ショック**等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) **注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等）**があらわれた場合には、**注射部位を変更する、又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。**（臨床試験における注射部位反応の副作用発現率は、1日2000mg投与時34.13%（57/167例）であり、1日1000mg投与時0.08%（1/1,264例）に比べて高かった。）

****3. 相互作用**

本剤はチトクローム P-450 (CYP) により代謝を受けず、主に尿中に排泄される。なお、本剤は CYP1A2 の代謝活性を阻害する。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン 水和物 コリンテオフィリン	テオフィリンの中毒症状（消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等）があらわれるおそれがある。 観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	（機序） テオフィリンの主代謝酵素である CYP1A2 を阻害することにより、血中濃度を上昇させることが考えられる。 （危険因子） 高齢者 高度の腎障害患者
フェニル酢酸系、 プロピオン酸系 非ステロイド性 消炎鎮痛剤	痙攣があらわれるおそれがある。 観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	（機序） 中枢神経における GABA _A の受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 （危険因子） 高齢者 てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 高度の腎障害患者
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。 観察を十分に行い、血液凝固能検査を行うなど注意すること。	（機序） 機序は不明である。

****4. 副作用**

- 1日投与量 1000 mg 以下で実施した臨床試験
1,264 例中、副作用は 43 例（3.40%）に認められた。主な副作用は下痢 11 例（0.87%）、発疹 9 例（0.71%）等であ

った。

また、主な臨床検査値異常としては、ALT (GPT) 増加 6.15% (73/1,187)、好酸球数増加 4.58% (51/1,114)、AST (GOT) 増加 4.04% (48/1,187)、ALP 増加 2.86% (32/1,118)、γ-GTP 増加 3.35% (28/835) 等が認められた。

• 1日投与量 2000 mg で実施した臨床試験

167 例中、副作用は 83 例（49.70%）に認められた。主な副作用は注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等）57 例（34.13%）、下痢 8 例（4.79%）等であった。また、主な臨床検査値異常としては、AST (GOT) 増加 14.37% (24/167)、ALT (GPT) 増加 13.17% (22/167)、γ-GTP 増加 4.27% (7/164) 等が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) **急性腎不全**（頻度不明）：急性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。
- 2) **肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：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。
- 3) **偽膜性大腸炎**（頻度不明）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **無顆粒球症、血小板減少**（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、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。
- 5) **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、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- ** 6) **錯乱、幻覚等の精神症状**（頻度不明）：錯乱、幻覚等の精神症状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) **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。
- ** 8) **ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、浮腫、発赤等）**（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、浮腫、発赤等）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) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（いずれも頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、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。
- ** 10) **間質性肺炎**（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ** 11) **低血糖**（頻度不明）：重篤な低血糖があらわれることがある（高齢者、腎障害患者であられやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ** 12) **アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**（いずれも頻度不明）：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認めら

れた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

PIE 症候群：他のニューキノロン系抗菌剤で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群が報告されているので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
** 過敏症		発赤 ^{2D)}	発疹、浮腫、蕁麻疹、発熱	そう痒症、潮紅、紅斑
** 腎臓			BUN 増加、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリリン陽性、尿管柱陽性	頻尿、血中クレアチニン増加
** 肝臓		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	γ-GTP 増加、ALP 増加、LAP 上昇、LDH 増加、血中ビリルビン増加	
** 血液			好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少、貧血	
** 消化器			下痢、悪心、嘔吐、腹部膨満	心窩部不快感、変色便、メレナ
** 精神神経系			頭痛、精神障害、浮動性めまい、感覚鈍麻	意識変容状態、譫妄
** 投与部位			注射部位反応 (疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等)	
** その他			CK (CPK) 増加、電解質失調、異常感 (気分不良、違和感、浮遊感)、口内乾燥、舌炎	灼熱感、関節痛、口内炎

注) 頻度不明

****5. 高齢者への投与¹⁾**

高齢者に本剤を投与し、血中濃度及び尿中排泄を検討した結果、Cmaxの上昇、AUCの増大及び尿中回収率の低下が認められているので、用量に留意し慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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、乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと。(「その他の注意」の項参照)

8. 適用上の注意

- (1) **投与経路**：本剤は点滴静脈内投与のみに使用すること。
- (2) **投与时**：
 - 1) 他剤及び輸液と配合した場合に、配合変化(白濁等)が認められているため、原則として他剤及び輸液と配合しないこと。なお、I.V.Push法及びPiggyback法においても配合変化が認められているため、側管からの配合も避けること。
 - 2) 血管を確保できないなど、やむを得ず側管から投与する場合には、他剤との配合変化を避けるため、本剤使用の前後に生理食塩液でライン洗浄(フラッシング)を行うこと。
- (3) **開封後**：開封後は速やかに使用すること。

9. その他の注意

動物実験〔幼若犬、成熟犬(16~26カ月齢)、ラット(6

週齢)〕で関節異常が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

****1. 血中濃度**

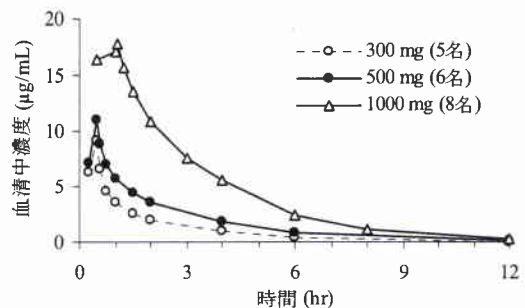
本剤を健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ^{注1)}は以下のとおりである。

投与量 (mg)	症例数	t _{1/2} ^{注2)} (hr)	t _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
300	5	1.65±0.27	0.5	8.99±0.59	13.3±2.5
500	6	1.88±0.26	0.5	11.0±2.4	21.7±3.0
1000	8	3.0±0.3	1.1±0.0	18.45±1.49	59.42±4.43

平均値±S.D.

注1) 投与量 300 mg 及び 500 mg (バズフロキサシン換算量)：2-コンパートメントモデルに基づく解析
投与量 1000 mg (バズフロキサシン換算量)：モデルに依存しない解析により薬物動態パラメータを算出

注2) 投与量 300 mg 及び 500 mg：β相の消失率 (t_{1/2β})



単回投与時の血清中濃度推移

また、本剤を高齢者(65歳以上)に単回投与したときの薬物動態パラメータ^{注3)}は以下のとおりである。

投与量 (mg)	症例数	t _{1/2} ^{注4)} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
500	10	2.04±0.27	18.3±3.5	37.2±6.3
1000	10	3.0±0.4	25.74±5.61	73.18±15.10

平均±S.D.

注3) 投与量 500 mg (バズフロキサシン換算量)：2-コンパートメントモデルに基づく解析
投与量 1000 mg (バズフロキサシン換算量)：モデルに依存しない解析により薬物動態パラメータを算出

注4) 投与量 500 mg：β相の消失率 (t_{1/2β})

2. 組織内移行

喀痰・肺組織²⁾：1回 500 mg、30分点滴静注時の最高喀痰中濃度は点滴開始 0.5~2.5 時間後に 2.49~6.24 μg/g (n=4) であり、また、点滴開始 1.5 時間後の肺組織内濃度は平均 7.95 μg/g (n=5) であった。

胆道：1回 500 mg、30分点滴静注時の胆管胆汁中最高濃度³⁾は点滴開始 1.5~4.5 時間後に 5.47~29.9 μg/mL (n=3) であり、また、胆嚢組織内濃度²⁾は点滴開始 1.0~2.5 時間後に 9.85~35.5 μg/g (n=4) であった。

****胸水³⁾・腹水³⁾**：1回 500 mg、1時間点滴静注時の胸水中濃度は点滴開始 7 時間後に 1.43 μg/mL (n=1)、1回 300 mg、1時間点滴静注時の腹水中濃度は点滴開始 4 時間後に 1.87 μg/mL (n=1) を示した。

創膿汁²⁾・熱傷皮膚組織⁴⁾：1回 500 mg、30分点滴静注時の創膿汁中濃度は点滴開始 1.5 時間後に 2 例平均で 4.73 μg/mL であり、また、点滴開始 1.5 時間後の熱傷皮膚組織エスカー一部分の濃度は 4 例平均で 4.54 μg/g であった。

女性性器組織⁵⁾：1回 300 mg、30分点滴静注時の女性性器の各組織濃度は点滴開始 0.83 時間後で 5.00~13.9 μg/g (n=1) であり、骨盤死腔液中濃度は点滴開始 2 時間後の平均で 3.18 μg/mL (n=4) であった。

髄液：1回 500 mg、30分点滴静注 1.5 時間後の髄液中濃度は 3 例平均で 0.33 μg/mL であった。

好中球・組織培養細胞⁶⁾：好中球及び組織培養細胞(胎

児小腸細胞、胎児肺正常 2 倍体細胞及び成人肝細胞)の浮遊液にバズフロキサシン溶液を添加した 4 種類の混合液(薬剤濃度:1 µg/mL)を培養後、細胞内及び細胞外液の薬剤濃度を測定し、各細胞における C/E ratio (細胞外薬剤濃度に対する細胞内薬剤濃度の比率)を算出した結果、平均でそれぞれ 7.1 (n=14), 7.4 (n=9), 3.4 (n=12)及び 2.1 (n=3)であった。

**3. 代謝・排泄

50~500 mg を 30 分点滴静注にて単回投与した場合⁷⁾又は 1000 mg を 1 時間点滴静注にて単回投与した場合の投与 24 時間までの尿中排泄率は約 90%であった。また、1 回 300 mg を 1 日 2 回(最終日は 1 回)で 5 日間、1 回 500 mg を 1 日 2 回(1 日目及び最終日は 1 回)で 6 日間⁷⁾、又は 1 回 1000 mg を 1 日 2 回(1 日目及び最終日は 1 回)で 6 日間反復投与した場合の累積尿中排泄率も約 90%で推移した。また、1 回 500 mg を 1 日 3 回(最終日は 1 回)5 日間反復投与時にも尿中回収率の上昇傾向を認めなかった²⁾。

本剤投与後の代謝物はグルクロン酸抱合体が胆汁中及び尿中に認められた。しかし、それ以外の代謝物の濃度は低く、投与 24 時間までのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率 5.71%を含めた本剤の尿中排泄率は 99.7%と高く、また、生体内で光学異性化も示さないことから本剤は代謝を受け難い薬剤と考えられた。

なお、高齢者(65 歳以上)に 500 mg を 30 分点滴静注にて単回投与した場合の投与 24 時間までの尿中排泄率は平均 83.5%であった¹⁾。

**4. 腎機能障害時の血中濃度推移

(1) 腎機能低下患者

Ccr 13.6 (mL/min) の患者 1 例に 300 mg を 30 分点滴静注にて単回投与したときの C_{max}, AUC_{0-∞}, t_{1/2β} はそれぞれ 10.3 µg/mL, 51.5 µg·hr/mL, 7.36 時間であった⁸⁾。

Ccr 13.6 (mL/min) の患者に 1 回 500 mg を 1 日 1 回点滴静注にて反復投与したときの C_{ss,max}, AUC₀₋₂₄ をシミュレーションにて算出した結果、それぞれ 30.2 µg/mL, 451.5 µg·hr/mL であった。

Ccr 20~30 (mL/min) の患者に 1 回 500 mg を 1 日 2 回点滴静注にて反復投与したときの C_{ss,max}, AUC₀₋₂₄ をシミュレーションにて算出した結果、それぞれ 22.1~30.3 µg/mL, 269.2~470.6 µg·hr/mL であった。

(2) 血液透析施行患者

血液透析施行患者 3 例に 300 mg を 30 分点滴静注にて単回投与したときの C_{max}, AUC_{0-∞} はそれぞれ 12.5~13.3 µg/mL, 196~269 µg·hr/mL であった。また、投与開始 24 時間後より血液透析を 4 時間施行した場合、本剤は 59~66 mg が除去され、見かけ上の血清中濃度半減期(t_{1/2d})は非透析時の半減期(t_{1/2β}) 17.9~23.2 時間から 2.78~4.00 時間に短縮された⁸⁾。

のう胞腎感染症の血液透析施行患者 4 例に週 3 回の血液透析後、300 mg を 30 分点滴静注投与したとき、初回投与時の C_{max}, AUC_{0-∞} 及び t_{1/2} はそれぞれ 7.76~13.04 µg/mL, 258~662 µg·hr/mL 及び 22.0~47.2 時間であった。また、3 回目投与の約 64 時間後より血液透析を 4 時間施行した場合、透析開始前から透析終了 1 時間後までの本剤の除去率は 37.5~51.7%であった⁹⁾。

5. プロベネシドによる影響⁷⁾

健康成人 3 例にプロベネシド 1 g を経口投与し、2 時間後に本剤 200 mg を 30 分点滴静注した。更に、点滴終了 2 時間後にプロベネシド 0.5 g を経口投与した。その結果、本剤の血清中半減期は約 2 倍に延長し、AUC は 2.4 倍に増加したが、最高血清中濃度に大きな変化は認められなかった。

6. その他

本剤はヒト肝ミクロソームを用いた試験において、CYP1A2 に対し 1000 µmol/L で約 37%の阻害作用を示したが、CYP2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対しては阻害作用を示さなかった。

**【臨床成績】

1 日投与量 1000mg 以下で実施した臨床試験において、総症例 1,007 例について検討された臨床効果の概要は下表のとおりである。また、比較試験において、呼吸器感染症^{10, 11)}、複雑性尿路感染症¹²⁾について本剤の有用性が確認されている。(有効率は“有効”以上を集計)

疾患群	疾患名	有効率 (%)
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	83.3 (30/36)
	肺炎	86.6 (252/291)
呼吸器感染症	肺膿瘍	50.0 (9/18)
	慢性呼吸器病変の二次感染	82.9 (131/158)
尿路感染症	複雑性膀胱炎	86.1 (192/223)
	腎盂腎炎	84.4 (141/167)
	前立腺炎(急性症、慢性症)	100 (7/7)
腹腔内感染症	腹膜炎	88.6 (31/35)
	腹腔内膿瘍	53.3 (8/15)
胆道感染症	胆嚢炎	83.3 (10/12)
	胆管炎	93.8 (15/16)
	肝膿瘍	75.0 (3/4)
産婦人科領域感染症	子宮付属器炎	100 (18/18)
	子宮旁結合織炎	85.7 (6/7)

1 日投与量 2000 mg で実施した臨床試験で検討された敗血症、重症・難治性肺炎及び肺炎球菌による肺炎に対する臨床効果の概要は下表のとおりである。(有効率は“有効”以上を集計)

疾患群	疾患名	有効率 (%)
全身性感染症	敗血症	100 (6/6)
呼吸器感染症	重症・難治性肺炎	81.3 (13/16)
	肺炎球菌による肺炎	76.9 (20/26)

【薬効薬理】

*1. 抗菌スペクトルと抗菌活性^{13, 14) 15)}

バズフロキサシンは、好気性、通性嫌気性及び嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対して、イミペネム(IPM)、シプロフロキサシン(CPFX)と同程度でセフトアジム(CAZ)、ゲンタマイシン(GM)より広い抗菌スペクトルを示した。臨床分離株において、ブドウ球菌属等のグラム陽性菌、緑膿菌を含む各種グラム陰性菌及びレジオネラ属、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ属に対して強い抗菌活性を示した。

また、セファゾリン(CEZ)若しくは CAZ 耐性腸内細菌科菌群、アンピシリン(ABPC)耐性インフルエンザ菌、IPM, GM 単剤あるいは CAZ を加えた 2, 3 剤に耐性を示す緑膿菌、IPM 分解性 β ラクタメース産生セラチア・マルセスセンス及び緑膿菌に対して強い抗菌活性を示した。肺炎球菌では PSSP, PISP, PRSP も対してペニシリン耐性の有無にかかわらず同等の抗菌活性を示した。

2. 作用機序¹⁴⁾

黄色ブドウ球菌由来 DNA ジャイレース、トポイソメラーズ IV に対して阻害活性を示した。また、ヒト由来トポイソメラーズ II 阻害作用は弱かった。

3. 殺菌作用¹³⁾

黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌に対して、殺菌的に作用した。また、緑膿菌の初期静止期、対数増殖期、定常期に作用させたときはいずれの時期でも CAZ, GM より強い殺菌作用を示した。黄色ブドウ球菌の定常期では CAZ, GM と同様に殺菌作用がみられなかったが、初期静止期、対数増殖期に作用させたときは、CAZ より強い殺菌作用を示した。

4. 耐性菌の選択^{13, 14)}

黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌において自然耐性菌出現頻度は低かった。継代培養法でのMIC上昇度は黄色ブドウ球菌ではIPM, GM, CFPXより小さく、また、緑膿菌ではCAZより小さかった。緑膿菌によるラットポーチ内感染系では、耐性菌選択頻度はIPMと有意差はなく、CAZに比べ有意(p<0.01)に低かった。

5. 実験的感染症モデルに対する治療効果^{13) 14) 16)}

- (1) 黄色ブドウ球菌によるマウス全身感染、大腸菌によるマウス全身感染、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリスによるマウス全身感染に対して優れた治療効果を示した。また、GM, CAZ, IPM単剤耐性及びIPM, GM耐性菌を含む緑膿菌によるマウス全身感染に対して優れた治療効果を示した。
- (2) 黄色ブドウ球菌と緑膿菌によるマウス混合全身感染に対してCAZ, IPM, CFPX, バンコマイシン(VCM), アルベカシン(ABK)より優れた治療効果を示した。
- (3) 緑膿菌によるマウス呼吸器感染、マウス尿路感染、ラット背部皮下ディスク感染及び熱傷感染モデルに対して優れた治療効果を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パズフロキサシンメシル酸塩

Pazufloxacin mesilate (JAN)

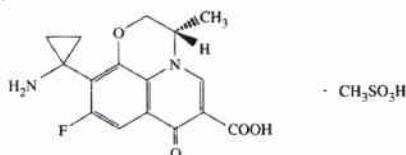
略号：PZFX (パズフロキサシン)

化学名：(-) - (S) -10- (1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H- pyrido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid monomethanesulfonate

分子式：C₁₆H₁₅FN₂O₄・CH₄O₃S

分子量：414.41

構造式：



性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、メタノール又はN,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

融点：約258℃(分解)

【取扱い上の注意】

- (1) 外袋は遮光性の包材を使用しているため、使用直前まで開封しないこと。
- (2) 次の場合は使用しないこと。
 - 1) 外袋の内側に水滴や内容液の漏れが認められる場合。
 - 2) 内容液に着色や混濁が認められる場合。
 - 3) ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。
- (3) ゴム栓への針刺は、ゴム栓面にまっすぐに行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬液中に混入したり、排出口の側壁を傷つけて液漏れを起こすおそれがある。
- (4) 通気針は不要である。
- (5) 連結管(U字管)による連続投与は行わないこと。
- (6) 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

【承認条件】

レジオネラ肺炎を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む。))及び薬物相互作用のデータ等を収集して定期的に報告すること。

**【包装】

パズクロス点滴静注液 300 mg : 100 mL×10袋
 パズクロス点滴静注液 500 mg : 100 mL×10袋
 パズクロス点滴静注液 1000 mg : 200 mL×10袋

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 高木健三 他：日本化学療法学会雑誌, 48 (8), 633 (2000)
- 2) 谷村 弘 他：日本化学療法学会雑誌, 48 (5), 353 (2000)
- 3) 谷村 弘 他：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 227 (1999)
- 4) 杉原平樹 他：日本化学療法学会雑誌, 48 (6), 401 (2000)
- 5) 松田静治 他：日本化学療法学会雑誌, 48 (8), 654 (2000)
- 6) 三上秀忠 他：日本化学療法学会雑誌, 43 (S-2), 120 (1995)
- 7) 中島光好 他：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 141 (1999)
- 8) 石田裕一郎他：日本化学療法学会雑誌, 48 (8), 645 (2000)
- ** 9) 古久保 拓：日本化学療法学会雑誌, 56 (4), 462 (2008)
- ** 10) 島田 馨 他：日本化学療法学会雑誌, 48 (6), 433 (2000)
- ** 11) 島田 馨 他：日本化学療法学会雑誌, 48 (6), 464 (2000)
- ** 12) 熊澤淨一 他：西日本泌尿器科, 62 (8), 472 (2000)
- ** 13) 満山順一 他：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 37 (1999)
- ** 14) 野村伸彦 他：Jpn. J. Antibiot., 55 (4), 412 (2002)
- ** 15) Niki, Y. et al. : J. Infect. Chemother., 15, 156-167 (2009)
- ** 16) 満山順一 他：日本化学療法学会雑誌, 47 (S-1), 1 (1999)

* 2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社

以下、省略

(報道発表用)

1	販売名	パルミコート 100 μ g タービュヘイラー112 吸入 パルミコート 200 μ g タービュヘイラー56 吸入 パルミコート 200 μ g タービュヘイラー112 吸入
2	一般名	ブデソニド
3	申請者名	アストラゼネカ株式会社
4	成分・分量	パルミコート 100 μ g タービュヘイラー112 吸入 (1回吸入量中、ブデソニドとして 100 μ g を含有) パルミコート 200 μ g タービュヘイラー56 吸入 (1回吸入量中、ブデソニドとして 200 μ g を含有) パルミコート 200 μ g タービュヘイラー112 吸入 (1回吸入量中、ブデソニドとして 200 μ g を含有)
5	用法・用量	<u>成人</u> 通常、成人には、ブデソニドとして1回100~400 μ g を1日2回吸入投与する。 なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は1600 μ g までとする。 <u>小児</u> 通常、小児には、ブデソニドとして1回100~200 μ g を1日2回吸入投与する。 なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は800 μ g までとする。 また、良好に症状がコントロールされている場合は100 μ g 1日1回まで減量できる。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	気管支喘息
7	備考	本剤は、ブデソニドを有効成分とする吸入ステロイド剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

処方せん医薬品：
注意－医師等の処方せんにより使用すること

貯法： 室温保存
有効期間： 製造後2年
(外箱に表示の使用期限内に使用すること)
注意： 「取扱い上の注意」の項参照

ドライパウダー吸入式ステロイド薬
パルミコート® 100µg タービュヘイラー[®] 112吸入
パルミコート® 200µg タービュヘイラー[®] 56吸入
パルミコート® 200µg タービュヘイラー[®] 112吸入
 ブデソニド吸入剤
Pulmicort® 100µg Turbuhaler® 112 doses
Pulmicort® 200µg Turbuhaler® 56・112 doses

	100 112 吸入	200 56 吸入	200 112 吸入
承認番号	21900AMX 00008	21900AMX 00010	21900AMX 00009
薬価収載	2007年6月		
販売開始	2002年1月		
再審査結果	2009年9月		
国際誕生	1981年10月		

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対して過敏症(接触性皮膚炎を含む)の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

結核性疾患の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕

小児

通常、小児には、ブデソニドとして1回100～200 µgを1日2回吸入投与する。

なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は800 µgまでとする。また、良好に症状がコントロールされている場合は100 µg 1日1回まで減量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。

【組成・性状】

1. 組成

販売名	パルミコート 100µg タービュヘイラー 112吸入	パルミコート 200µg タービュヘイラー 56吸入	パルミコート 200µg タービュヘイラー 112吸入
成分・含量(1容器内)	ブデソニド 11.2mg	ブデソニド 11.2mg	ブデソニド 22.4mg
1回吸入量(容器内で量り取られる量) ⁽¹⁾	ブデソニド 100µg	ブデソニド 200µg	ブデソニド 200µg

注1) 本剤とシムピコートタービュヘイラー(本剤の成分であるブデソニドと長時間作用型β₂刺激剤の配合剤)の用量対照表を【参考】に記載した。

2. 性状

販売名	パルミコート 100µg タービュヘイラー 112吸入	パルミコート 200µg タービュヘイラー 56吸入	パルミコート 200µg タービュヘイラー 112吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤	ドライパウダー式吸入剤	ドライパウダー式吸入剤
色・形状	本体白色、回転グリップ茶色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップ茶色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップ茶色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

成人

通常、成人には、ブデソニドとして1回100～400µgを1日2回吸入投与する。

なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は1600µgまでとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。なお、本剤による著明な改善効果は通常1～2週間以上の継続投与で得られる。
- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者には、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。
- (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- (5) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。
- (6) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起すことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。
- (7) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (9) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。

(10)本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

(11)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(12)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)

4. 副作用

承認時までの成人を対象とした臨床試験及び特別調査における総症例 1171 例中 48 例(4.1%) 56 件に副作用が認められた。主な副作用は嘔声 11 例(0.9%)、咽喉頭疼痛 6 例(0.5%)、咳嗽 6 例(0.5%)、口腔カンジダ症 3 例(0.3%)、咽喉刺激感 3 例(0.3%)、悪心 3 例(0.3%)であった。(再審査終了時)

国内で実施された小児を対象とした臨床試験において、安全性評価対象 123 例中 4 例(3.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、嘔声 2 例(1.6%)であった。(用法・用量追加申請時)

その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症 ^(注1)		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嘔声	咽喉頭症状(刺激感、疼痛)、咳嗽、口腔カンジダ症、感染、気管支痙攣 ^(注2)
消化器		悪心
精神神経系		神経過敏、情緒不安、抑うつ、行動障害、不眠
その他		皮膚挫傷

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

注 2) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

発現頻度は再審査終了時及び国内で実施された小児を対象とした臨床試験の合計より算出した。なお、再審査終了時及び国内で実施された小児を対象とした臨床試験で認められなかった副作用については 1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1)吸入前:本剤の投与にあたって、吸入器の操作法・吸入法等を十分に説明すること。(「取扱い上の注意」の項参照)

(2)吸入後:口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう指示すること。

ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指示すること。

10. その他の注意

外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)単回吸入投与時の血漿中濃度

健康成人男子に本剤 1000μgを単回吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後約 10 分で最高濃度(4.8±1.0nmol/L)に達した後、2 相性で消失し、終末相の半減期は約 2 時間、バイオアベイラビリティは 40%であった¹⁾。

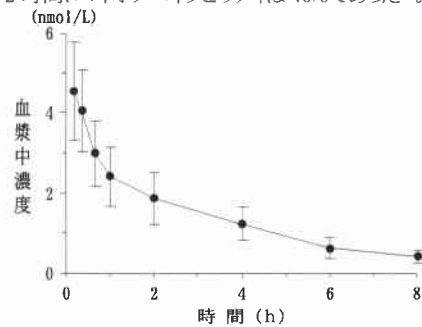


図 健康成人男子に吸入投与時の血漿中ブデソニド濃度推移

吸入投与時のブデソニドの血漿中動態パラメータ

Cmax(nmol/L)	Tmax(min)	AUC (nmol·h/L)	F(%)
4.8±1.0	12.6±4.5	12.8±3.5	40±11

F:バイオアベイラビリティ
(平均値±標準偏差、n=12)

(2)反復吸入投与時の血漿中濃度

外国人の喘息患者に本剤 1 日量 800、1600 及び 3200μgを 1 日 2 回に分けて 3 週間反復吸入投与したとき、初回投与時及び 3 週間投与後のブデソニドの最高血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積は、投与量に依存して増加した²⁾。また、初回投与時と 3 週間投与後の血漿中濃度に顕著な差を認めず、蓄積傾向はみられなかった。(本剤の承認された用法・用量は、通常成人にはブデソニドとして 1 回 100～400μgを 1 日 2 回、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 1600μgまでである。)

2. 分布

(1)肺への到達性

外国人の健康成人にブデソニドをタービューヘイラーを用いて吸入投与したときの肺への到達率は約 30%であった(加圧式定量噴霧吸入器の約 2 倍)³⁾。

(2)血漿蛋白結合率

in vitro試験において、ヒト血漿蛋白質との結合率は、1～100nmol/Lの濃度範囲で約 90%であった⁴⁾。

3. 代謝

外国人の健康成人男子に ³H標識ブデソニド 100μgを静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は、16α-ヒドロキシブレドニゾロン及び 6β-ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった⁵⁾。これらの主要代謝物の糖質コルチコイド活性は未変化体の 1%以下であった⁶⁾。代謝にはチトクロームP450の CYP3A4 が関与する⁷⁾。

4. 排泄

外国人の健康成人男子に³H標識ブデソニド 100μgを静脈内投与したとき、96 時間までに投与量の 57%が尿中に、34%が糞中に排泄された⁵⁾。

5. 薬物相互作用

外国人の健康成人にブデソニド 3mg(カプセル剤)とケトコナゾール 200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて 6.8 倍上昇した⁸⁾。また、ブデソニド 1000μg(加圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール 200mgを経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて 4.2 倍上昇した⁹⁾。

【臨床成績】

【成人】

1. 軽症から中等症の日本人気管支喘息患者 172 例に本剤を 1 日量 200μg、400μg、800μgもしくはプラセボを、1 日 2 回、6 週間投与したとき、朝のPEF値の投与前からの増加量はそれぞれ 43.8L/分、53.4L/分、70.1L/分及び 16.2L/分であり、用量依存的な肺機能の改善が認められた¹⁰⁾。
2. ステロイド依存性の中等症から重症の日本人気管支喘息患者 91 例に本剤を 1 日量 800μg、1600μgもしくはプラセボを、1 日 2 回、6 ヶ月間投与したとき、経口ステロイド剤の減量率はそれぞれ 35.4%、59.8%及び 8.5%であった¹¹⁾。
3. ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとの比較試験において、日本人気管支喘息患者 152 例に本剤を 1 日量 200μg又は 800μg、1 日 2 回、6 週間投与したとき、いずれの投与量においても、朝のPEF値は投与期間を通じて、投与前に比べて有意な増加を示した¹²⁾。
4. 日本人気管支喘息患者 28 例に本剤を 1 日量 800μg、1 日 2 回、6 ヶ月間投与したとき、rapid ACTH試験において血漿コルチゾール値に変動はみられなかった¹³⁾。

【小児】

1. フルチカソンプロピオン酸エステルを参照薬とした第Ⅲ相試験において、軽症から重症の日本人気管支喘息患者 120 例に本剤を 1 日量 200μgもしくは 400μgを、1 日 2 回、6 週間投与したとき、正常予測値に対する朝のPEF値は、投与前に比べて有意な増加を示した¹⁴⁾。
2. 第Ⅲ相試験からの継続投与試験(長期投与試験)において、軽症から重症の日本人気管支喘息患者に本剤を 1 日量 100μg、200μg、400μgもしくは 800μgを 54 週間投与(第Ⅲ相試験の投与期間を含む)したとき、肺機能及び喘息症状に関連した評価項目において、投与前からの改善が投与後 54 週間まで維持された¹⁵⁾。

【薬効薬理】

1. 喘息抑制作用

- (1) ブデソニドは、喘息モデルへの吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応(ヒツジ¹⁶⁾)並びにアセチルコリン(イヌ¹⁷⁾)及びセロトニン(ラット¹⁸⁾)吸入刺激による気道過敏反応をそれぞれ抑制した。
- (2) 外国人の成人気管支喘息患者を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1 日用量 1000μg、加圧式定量噴霧式吸入器)は、吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応¹⁹⁾を抑制した。また、1 日用量 1600μgをタービュヘイラーによって吸入投与したとき、メタコリン、メタ重亜硫酸ナトリウム及び 5'-AMPによる気道収縮反応²⁰⁾を抑制した。更に、ブデソニド(1 日用量 1200μg、加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入投与により、気道上皮病変の改善²¹⁾並びに治療開始後 1 年以内に気道過敏反応性の改善²²⁾が認められた。

2. 抗炎症作用

- (1) ブデソニドは、in vitro試験系において、喘息の肺気道炎症反応で重要な役割を果たす各種炎症性メディエーターの産生及び遊離を抑制した²³⁾。また、ブデソニドは、各種動物モデルにおいて、吸入、気管内又は局所投与により、気道内好酸球数増加¹⁷⁾、¹⁸⁾、血管透過性亢進²⁴⁾、炎症性肺浮腫形成²⁵⁾及び気道粘液繊毛輸送能低下²⁶⁾に対して抑制作用を示した。

(2) ブデソニドは、外国人健康成人の皮膚血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)において、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約 2 倍の局所抗炎症作用を示した²⁷⁾。また、外国人の成人気管支喘息患者への吸入投与により、気道上皮における好酸球及びリンパ球等の炎症細胞を減少させた²¹⁾。

(3) ラットにおいて、吸入ブデソニドは気道組織の細胞内で不活性な脂肪酸エステルを生成し、不活性なエステル体は気道内局所に長時間保持され²⁸⁾、²⁹⁾、細胞内リパーゼの作用によって活性なブデソニドが徐々に遊離され、持続的な局所抗炎症作用を示した³⁰⁾、³¹⁾、³²⁾。

3. 全身への影響

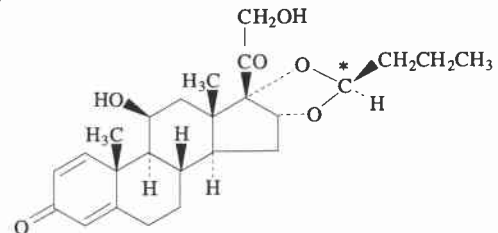
- (1) ブデソニドは、モルモット、マウスなどの動物モデルにおいて、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルに比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体-副腎機能抑制を含む全身作用は弱かった³³⁾、³⁴⁾。
- (2) 外国人の健康成人を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1 日用量 800 及び 2500μg、加圧式定量噴霧吸入器)の吸入投与による健康成人の骨代謝及び下垂体-副腎機能に及ぼす影響はベクロメタゾンプロピオン酸エステルより弱かった³⁵⁾。更に、外国人成人気管支喘息患者にタービュヘイラーを用いて 1 日用量 1600μgを 6 週間吸入投与しても下垂体-副腎機能に影響を与えなかった³⁶⁾。(本剤の承認された用法・用量は、通常成人にはブデソニドとして 1 回 100~400μgを 1 日 2 回、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 1600μgまでである。)

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名: ブデソニド (Budesonide) (JAN)

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

構造式:



* : 本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

分子式: C₂₅H₃₄O₆

分子量: 430.53

融点: 約 240°C(分解)

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

【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時: 次の事項を患者に説明すること

- (1) 本剤の投与に際しては、医師の指示による用法・用量を守るよう指示すること。また患者自らの判断で吸入量の増減、吸入の中止を行わないよう注意すること。
- (2) 本剤は既に起こっている発作を抑える薬剤ではないことを説明すること。

2. 患者への説明

- (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書「バルミコートタービュヘイラーを使用される患者さんへ」の内容を患者に説明のうえ、その文書を本剤とともに患者に渡すこと。
- (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう、吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

3. 保管及び手入れ

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

【包装】

パルミコート 100µg タービュヘイラー112 吸入：11.2mg×1 本、
11.2mg×10 本
パルミコート 200µg タービュヘイラー56 吸入：11.2mg×1 本、
11.2mg×10 本
パルミコート 200µg タービュヘイラー112 吸入：22.4mg×1 本、
22.4mg×10 本

【主要文献】

- 1) 宮本昭正 他：アレルギーの領域, 4(S-1), 18, 1997
- 2) Kaiser, H., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 48, 309, 1999
- 3) Thorsson, L., et al.: Eur. Respir. J., 7, 1839, 1994
- 4) 社内資料(血漿蛋白結合, 1995)
- 5) 社内資料(ヒトにおける代謝排泄, 1984)
- 6) Dahlberg, E., et al.: Mol. Pharmacol., 25, 70, 1984
- 7) Jönsson, G., et al.: Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
- 8) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
- 9) Raaska, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- 10) 宮本昭正 他：アレルギーの領域, 4(S-1), 26, 1997
- 11) 宮本昭正 他：アレルギーの領域, 4(S-1), 51, 1997
- 12) 宮本昭正 他：アレルギーの領域, 4(S-1), 88, 1997
- 13) 宮本昭正 他：アレルギーの領域, 4(S-1), 72, 1997
- 14) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における第III相比較試験, 2008)
- 15) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における第III相長期試験, 2009)
- 16) Abraham, W.M., et al.: Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
- 17) Woolley, M.J., et al.: J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 18) 社内資料(呼吸困難症 SD 系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995)
- 19) Dahl, R., et al.: Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 167, 1982
- 20) O'connor, B.J., et al.: Am. Rev. Respir. Dis., 146, 560, 1992
- 21) Laitinen, L.A., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 90, 32, 1992
- 22) Haahtela, T., et al.: N. Engl. J. Med., 325, 388, 1991
- 23) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 24) Svensjö, E., et al.: Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 25) Brattsand, R., et al.: Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 26) O'Riordan, T.G., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 27) Johansson, S-Å., et al.: Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 74, 1982
- 28) Edsbäcker S., et al.: Ann Allergy Asthma Immunol., 88(6), 609, 2002
- 29) Brattsand R., et al.: Clin. Ther., 25(suppl. C): C28, 2003
- 30) Wieslander E., et al.: Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 19, 477, 1998
- 31) Miller-Larsson, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 26, 623, 1998
- 32) Miller-Larsson, A., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 162, 1455, 2000
- 33) 社内資料(モルモットにおけるストレス誘発血漿中コルチゾールに及ぼす影響, 1995)
- 34) 社内資料(マウスの耳における局所抗炎症作用と糖質コルチコイド全身作用, 1981)
- 35) Jennings, B.H., et al.: Thesis, pVII, 1, 1990
- 36) Aaronson, D., et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 101(3), 312, 1998

【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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

【参考】

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

両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

パルミコートタービュヘイラーとシムピコートタービュヘイラーの
ブデソニドに関する用量対応表

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

製造販売元(輸入)

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号