

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事 次 第

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品ピピアント錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品パルミコート100 μ gタービュヘイラー112吸入、同200 μ gタービュヘイラー56吸入及び同200 μ gタービュヘイラー112吸入の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品アレロック錠2.5及び同錠5、同OD錠2.5及び同OD錠5の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品イーケブラ錠250mg及び同錠500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品ヤーズ配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ヴォリプリス錠2.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 ミジスマーゼ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題8 ノルバスク錠10mg及び同OD錠10mg並びにアムロジン錠10mg及び同OD錠10mgの毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

議題1 医薬品レミケード点滴静注用100の製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品アマリール0.5mg錠、同1mg錠及び同3mg錠の製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品パリエット錠10mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医療用医薬品の再審査結果について

議題5 医療用医薬品の承認条件の解除について

(エピペン注射液0.3mg及び同0.15mg)
(ビスダイン静注用15mg)

4. その他

5 閉会

平成22年6月3日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ビビアント錠20mg (ワイス(株))	製販	承認	<u>バゼドキシフェン酢 酸塩</u>	閉経後骨粗鬆症を効能・効果と する新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当 (予定) 製剤:非該当 (予定)
2 パルミコート100μgタービュヘイラー 112吸入 同 200μgタービュヘイラー 56吸入 同 200μgタービュヘイラー 112吸入 (アストラゼネカ(株))	製販 製販 製販	一変 一変 一変	ブデソニド	気管支喘息の小児用量を追加 とする新用量医薬品	4年	原体:劇薬 (済) 製剤:非該当 (済)
3 アロック錠2.5 同 錠5 アロックOD錠2.5 同 OD錠5 (協和発酵キリン(株))	製販 製販 製販 製販	一変 一変 一変 一変	オロパタジン塩酸塩	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮 膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚瘙 痒症)に伴う瘙痒の小児用量を 追加とする新用量医薬品	4年	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
4 イーケブラ錠250mg 同 錠500mg (ユーシービージャパン(株))	製販 製販	承認 承認	<u>レベチラセタム</u>	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 ん薬との併用療法を効能・効果 とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当 (予定) 製剤:非該当 (予定)
5 ヤーズ配合錠 (バイエル薬品(株))	製販	承認	<u>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</u>	月経困難症を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品および 新医療用配合剤	8年	原体:ともに非該当 (予定) 配合剤:非該当 (予定)
6 ヴォリブリス錠2.5mg (グラクソ・スミスクライン(株))	製販	承認	<u>アンプリセタン</u>	肺動脈性肺高血圧症を効能・効 果とする新有効成分含有医薬 品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体:非該当 (予定) 製剤:非該当 (予定)

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<報告品目>						
7 レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬(株))	製 販	一 変	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成24 年1月16 日まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
8 アマリール0.5mg錠 同 1mg錠 同 3mg錠 (サノフィ・アベンティス(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	グリメピリド	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)を効能・効果とする新用量医薬品	—	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
9 パリエット錠10mg (エーザイ(株))	製 販	一 変	ラベプラゾールナトリウム	非びらん性胃食道逆流症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

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	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年にピルフェニドン(販売名:ピレスパ)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。</p> <p>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バイオファーマ

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_{50} 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_{50} は換算すると 687mg/kg となり、毒薬指定基準(経口投与の場合、 $LD_{50} < 30\text{mg/kg}$) 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:(±)―ニ―[(ニ―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(±)―ニ―[(ニ―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:(±)―ニ―[(ニ―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(±)―ニ―[(ニ―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：(±)―ニ―[(ニ―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(別名ベシル酸アムロジピン)の製剤であつて、一錠中(±)―ニ―[(ニ―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</p>
(新)	<p>劇薬：(±)―ニ―[(ニ―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(別名ベシル酸アムロジピン)の製剤であつて、一錠中(±)―ニ―[(ニ―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</p>

平成22年6月3日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	アナペイン注2mg/mL	アストラゼネカ(株)	ロピバカイン塩酸塩水和物	術後鎮痛	8年	平成13年4月4日
	アナペイン注7.5mg/mL			麻酔(硬膜外麻酔、伝達麻酔)		
	アナペイン注10mg/mL			麻酔(硬膜外麻酔)		
2	ウルソ錠50mg	田辺三菱製薬(株)	ウルソデオキシコール酸	原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善	10年	平成11年6月16日
	ウルソ錠100mg					
3	フィブラストスプレー250	科研製薬(株)	トラフェルミン(遺伝子組み換え)	褥創、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)	8年	平成13年4月4日
	フィブラストスプレー500					
4	アマリール1mg錠	サノフィ・アベンティス(株)	グリメピリド	インスリン非依存型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	平成21年3月21日まで	平成11年9月22日
	アマリール3mg錠					
5	シンビット静注用50mg	ホスピーラ・ジャパン(株)	ニフェカラント塩酸塩	生命に危険のある下記疾患の不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心室頻拍、心室細動	6年	平成11年6月16日
6	トリキュラー錠21	バイエル薬品(株)	レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	避妊	10年	平成11年6月16日
	トリキュラー錠28					

7	アンジュ21錠	あすか製薬(株)	レボノルゲストレル・エチニ ルエストラジオール	避妊	10年	平成11年6月16日
	アンジュ28錠					
	トライディオール21錠	ワイス(株)	レボノルゲストレル・エチニ ルエストラジオール			平成11年6月16日
	トライディオール28錠					
8	シンフェーズT28錠	ファイザー(株)	レボノルゲストレル・エチニ ルエストラジオール	避妊	10年	平成11年6月16日
	ノリニールT28錠	科研製薬(株)				
9	オーソM-21錠	ヤンセンファーマ(株)	レボノルゲストレル・エチニ ルエストラジオール	避妊	10年	平成11年6月16日
	オーソ777-21錠					

平成22年6月3日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
5	①エピペン注射液0.3mg、 ②同0.15mg	マイラン製薬株式会社	アドレナリン	蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療(アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る)	通常、アドレナリンとして0.01mg/kgが推奨用量であり、患者の体重を考慮して、アドレナリン0.15mg又は0.3mgを筋肉内注射する。	1. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方・使用されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。 2. 市販後の一定期間については、本剤の使用実態を適切に把握できるよう、必要な措置を講じるとともに、本剤を使用した症例が認められた場合には、安全性等について詳細に調査すること。 3. 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。	①平成15年8月1日 ②平成17年3月4日

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
5	ビスダイン静注用15mg	ノバルティスファーマ株式会社	ベルテポルフィン	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症	ベルテポルフィンとして6mg/m ² (体表面積)を10分間かけて静脈内投与し、本剤投与開始から15分後にレーザー光[波長689±3nm、照射エネルギー量50 J/cm ² (照射出力600mW/cm ² で83秒間)]を治療スポットに照射する。なお、3カ月毎の検査時に蛍光眼底造影で脈絡膜新生血管からのフルオレセインの漏出が認められた場合は、再治療を実施する。	1. 本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。 2. 市販後の一定期間は、入院管理により、本剤による光線力学的療法を施行するとともに、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害(視力低下等)、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を講じること。	平成15年10月16日

(報道発表用)

1	販売名	レミケード点滴静注用 100
2	一般名	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1 バイアル (20mL) 中にインフリキシマブとして 100mg を含有する。
5	用法・用量	<p><関節リウマチ> 通常、体重 1kg 当たり 3mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><乾癬> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><強直性脊椎炎> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6~8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><クローン病> 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><潰瘍性大腸炎> <u>通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</u></p> <p>なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下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。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

6	<p>効能・効果</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）</p> <ul style="list-style-type: none"> 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 <p><u>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
---	--------------	--

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤
インフリキシマブ (遺伝子組換え) 製剤

日本標準商品分類番号

87239

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分 (血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分 (蛋白加水分解物) を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症 (TSE) 伝播の理論的リスクを完全に否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項 12) 参照〕

承認番号	21400AMY00013
薬価収載	2002年4月
販売開始	2002年5月
効能追加	
国際誕生	1998年8月

貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限：外箱、容器に使用期限を表示

規制区分：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)

【警 告】

1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時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、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2) 感染症

① 重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

② 結核

播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (髄膜、胸膜、リンパ節等) を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3) 本剤投与に関連する反応

① Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等) があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重

篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項 6) 参照]

②遅発性過敏症(再投与の場合)

本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項 6) 参照]

- 4) 脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であられることがある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 6) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(シクロスポリン等)の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。
- 7) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。
- 8) 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 9) クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療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クローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 10) 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療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潰瘍性大腸炎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) 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質(マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等)に対する過敏症の既往歴のある患者
- 4) 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
- 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〔その他の注意〕の項 2) 参照]

【組成・性状】

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

販売名		レミケード点滴静注用100	
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え) 100mg	
	添加物	精製白糖 : 500mg ポリソルベート80 : 0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 : 2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 : 6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する	
容器		20mLバイアル	
製剤の性状		白色の塊(凍結乾燥ケーキ)	

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)及び血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフ

エリン) を使用している。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

強直性脊椎炎

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

中等度から重度の活動期にある患者

外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (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〉

【関節リウマチ】

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬 (メトトレキサート製剤を含む) 等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎】

過去の治療において、他の薬物療法 (シクロスポリン等) 等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

【乾癬】

既存の全身療法 (紫外線療法を含む) 等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。

【強直性脊椎炎】

過去の治療において、他の薬物療法 (非ステロイド性抗炎症剤等) 等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

【クローン病】

栄養療法、他の薬物療法 (5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等) 等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

【潰瘍性大腸炎】

過去の治療において、他の薬物療法 (5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等) 等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。

【用法・用量】

〈関節リウマチ〉

通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。

〈ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎〉

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈乾癬〉

通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

〈強直性脊椎炎〉

通常、体重1kg 当たり5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。

<クローン病>

通常、体重1kg 当たり5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

<潰瘍性大腸炎>

通常、体重1kg 当たり5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1) 溶解及び希釈方法
本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約250mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕
- 2) 投与方法
本剤は独立した点滴ラインにより、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- 3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）
国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。
- 4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項4)参照〕
- 5) クローン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。
- 6) 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕
- 2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、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。〕
- 3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕
- 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) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕
- 6) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3)参照〕
- 7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。
- 2) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑

- われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。また、本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- 3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
 - 4) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。また、投与後は、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部 CT 検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 5) 本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない）。
 - 6) 本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
 - 7) 臨床試験における投与後 3 年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項 7 参照〕
 - 8) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項 1 参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性もある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。
 - 9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。
 - 10) 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
 - 11) クロウン病患者において、維持療法として継続投与する場合に、次回投与まで効果が維持できない場合があるが、このような患者に対する用法・用量は本邦において確立していない。
 - 12) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分²⁾を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会 (EDQM) の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活性化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを

考慮すること。

注)：血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン)、脾臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物：分子量1,000以下のアミノ酸及びペプチド等)に加水分解した成分)

3. 副作用

国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された959例中、副作用が報告されたのは842例(87.8%)であり、その主なものは咽喉頭炎(23.9%)、発熱(10.9%)、発疹(9.4%)、血圧上昇(5.2%)、頭痛(5.0%)等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT(GPT)増加(10.0%)、AST(GOT)増加(7.7%)、LDH増加(7.0%)、血尿(尿潜血)(5.7%)、白血球数増加(5.6%)、尿沈渣(5.5%)、 γ -GTP増加(5.4%)等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例(54.1%)であり、その主なものは、頭痛(9.2%)、気道感染(9.1%)、発疹(5.6%)、悪心(5.6%)等であった。(潰瘍性大腸炎効能追加時)

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)、真菌感染症等の日和見感染症(頻度不明^{註)})：このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。
- 2) 結核(頻度不明^{註)})：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的(投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて)に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(髄膜、胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 重篤な infusion reaction(頻度不明^{註)})：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用)があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療(アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等)や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。
- 4) 間質性肺炎(頻度不明^{註)})：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること(「重要な基本的注意」の項4参照)。
- 5) 肝機能障害(頻度不明^{註)})：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 遅発性過敏症(頻度不明^{註)})：遅発性過敏症(3日以上経過後)が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群(頻度不明^{註)})：抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 8) 重篤な血液障害(頻度不明^{註)})：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球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。

(2) その他の副作用

副作用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。

5%以上	1%以上~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{註)}
------	-----------	------	--------------------

精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯乱、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）	中枢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎）、ギラン・バレー症候群、ニューロパシー、てんかん発作、多発性神経障害、横断性脊髄炎
血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病
循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	扁桃炎、発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO ₂ 低下、KL-6増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリリン陽性、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲瘻、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感	
		口内炎	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、歯齦炎、唾腺炎、口渇、歯周病、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮膚疹、斑状皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、小水疱性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、湿疹、紅斑性皮膚疹、頭部紅糠疹、丘疹、血管炎性皮膚疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚膿腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK増加	
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、化膿、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症	非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）、クリプトコッカス症、ニューモシスチス症、サルモネラ症
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	陰感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、陰出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退	

注) 海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒト TNF α 特異的で動物実験が実施できないため)。また、マウス TNF α を中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕
- 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。〕

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(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

- 1) **投与器具**：本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター(ポアサイズ1.2ミクロン以下)を用いて投与すること。
- 2) **投与経路及び投与速度**：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと(ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため)。また、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。
- 3) **溶解方法**：本剤は用時溶解とすること。(溶解後3時間以内に投与開始をすること。)
 - ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も使用可)を静かに注入すること。(その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。)
 - ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。(抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。)
 - ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。(変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。)
 - ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。
- 4) **希釈方法**：患者の体重当たりで計算した必要量を約250mLの日局生理食塩液に希釈すること。(ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。)日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4~4mg/mLとすること。

8. その他の注意

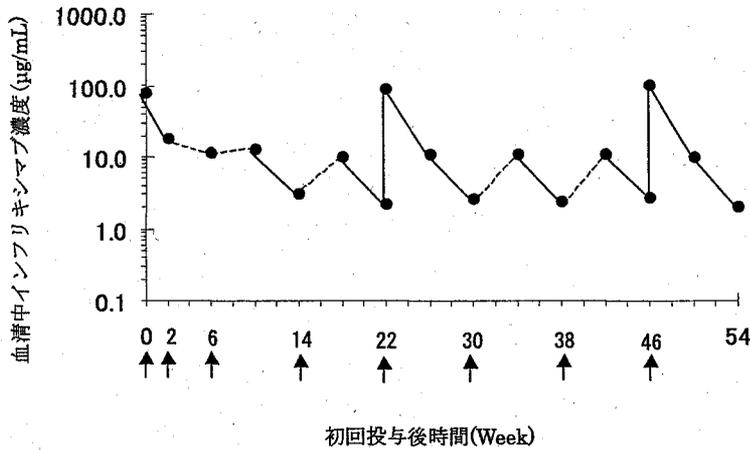
- 1) 本剤の臨床試験は、国内では62週間(1年)まで、海外では102週間(2年)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 2) 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度)に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。
- 3) 本剤はヒト及びチンパンジーのTNF α のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNF α と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある¹⁾。
- 5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない(使用経験がない)。

【薬物動態】

1. 臨床試験成績

1) クロウン病(日本人における成績)

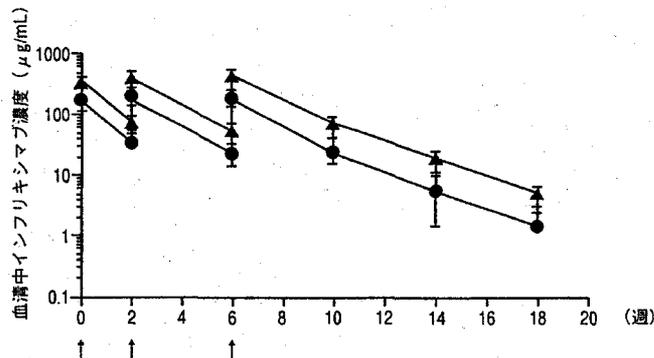
国内クローン病患者にレミケードを5mg/kgの用量で3回(0、2、6週)持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降8週間隔で投与し、効果が消失した場合は4週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。8週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度(メジアン)は維持された。4週間隔投与例の移行前のトラフ値は低値を示したが、移行すると高濃度を維持した。



クローン病患者にレミケード5 mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の8週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=31-38, 0, 22, 46週は投与前および投与終了1時間後も表示) ↑:レミケード投与

2) クローン病 (外国人における成績)

5 mg/kgの単回投与では最高血中濃度(Cmax)の中央値は118 µg/mL、分布容積(Vd値)の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加(17%)が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。5 mg/kgの単回投与を受けた20例では2例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤5 mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST (GOT)、ALT (GPT)と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。5 mg/kgの反復投与を受けた31例では1例に本剤に対する抗体が検出された。



外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン±四分位間領域) ↑:レミケード投与
●: 5mg/kg (n=28~30)、
▲: 10mg/kg (n=29~32)

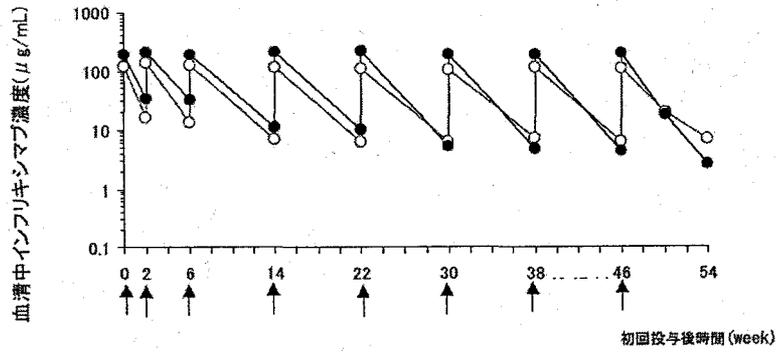
薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	14週
投与量	5mg/kg (n=28~30)	メジアン 168	33.7	21.8	5.4
		四分位間領域 113-206	26.7-46.4	13.8-33.3	1.4-10.6
投与量	10mg/kg (n=29~32)	メジアン 359.5	75.1	50.6	17.6
		四分位間領域 274-419	54.1-93.7	31.7-69.1	9.3-23.6

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

3) 関節リウマチ(日本人における成績)

メトトレキサート併用下(6mg/週以上)で、本剤3、10mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した(二重盲検比較試験)。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度(BMI)の増加に伴って血清中

度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では5、10mg/kgの反復投与を受けた8例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



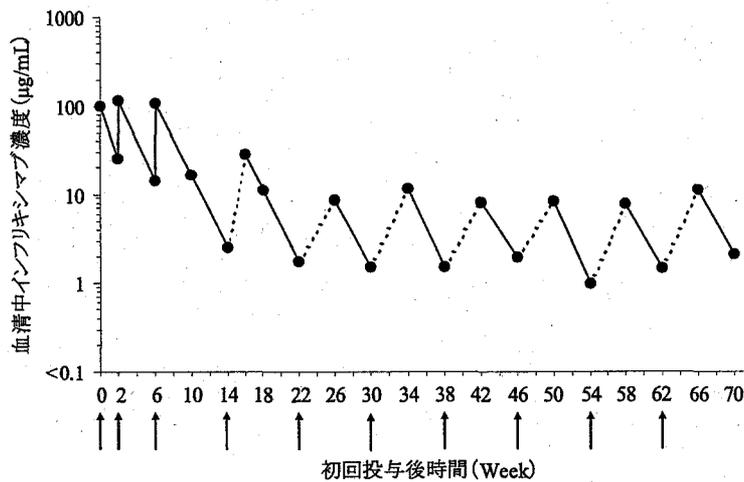
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン)
 ↑: レミケード投与、○: 5mg/kg(n=3~4)、●: 10mg/kg(n=3~4)

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	2週 C _{pre}	6週 C _{pre}	30週 C _{pre}	54週
投与量	5mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差 114.9±20.3	15.9±9.9	14.3±7.7	6.7±4.5	6.8±4.7
		メジアン 119.0	15.7	13.3	6.3	7.0
	10mg/kg (n=3~4)	平均値±標準偏差 193.1±17.2	32.5±22.7	26.0±17.6	5.9±6.3	4.8±6.1
		メジアン 185.9	32.9	32.1	5.2	2.6

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

6) 乾癬(日本人における成績)

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 62 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された(検証的試験及び継続投与試験)。5mg/kg の反復投与を受けた 35 例中 8 例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、14 週後から 54 週後までの投与 8 週後の血清中濃度(中央値)は 0.39 µg/mL から 2.27 µg/mL の範囲で推移した(長期投与試験)。5mg/kg の反復投与を受けた 64 例中 19 例に、本剤に対する抗体が検出された。



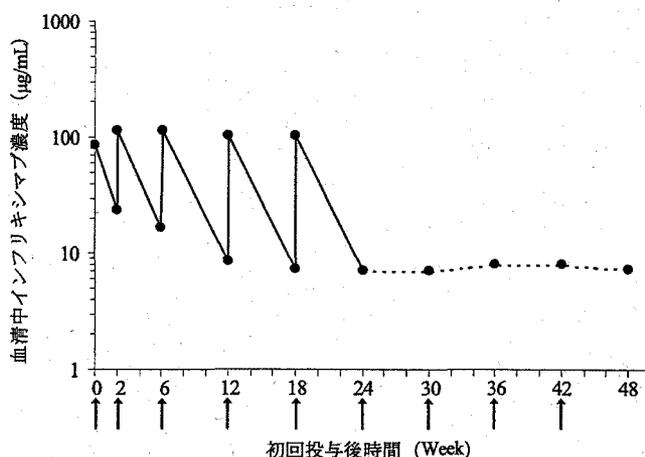
尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケードを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=27~35)
 ↑: レミケード投与

薬物動態パラメータ		0週 C _{1H}	14週 C _{pre}	30週 C _{pre}	70週
投与量	5mg/kg (n=27~35)	平均値±標準偏差 97.18±19.40	3.34±2.95	2.16±2.18	2.22±2.26
		メジアン 98.33	2.45	1.48	2.09

C_{1H}: 投与終了1時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

7) 強直性脊椎炎(日本人における成績)

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で 42 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 33 例では 2 例に、本剤に対する抗体が検出された。



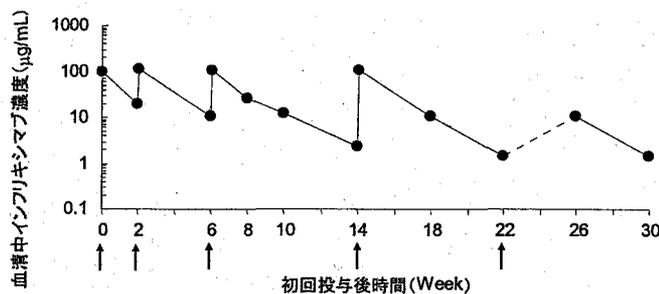
強直性脊椎炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=32~33) ↑:レミケード投与

薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	24 週 C _{pre}	48 週
投与量 5mg/kg (n=32~33)	平均値±標準偏差	91.76±21.10	7.40±4.33	6.96±4.48
	メジアン	86.28	7.01	7.37

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

8) 潰瘍性大腸炎(日本人における成績)

本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 104 例では 10 例に本剤に対する抗体が検出された。



潰瘍性大腸炎患者にレミケード 5mg/kg を複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移(メジアン, n=62~104) ↑:レミケード投与

薬物動態パラメータ		0 週 C _{1H}	6 週 C _{pre}	14 週 C _{pre}	22 週 C _{pre}	30 週
投与量 5mg/kg (n=62~104)	平均値±標準偏差	95.88±21.50	11.09±7.19	3.45±3.98	2.52±2.73	2.46±2.73
	メジアン	93.72	10.88	2.31	1.46	1.46

C_{1H}: 投与終了 1 時間後値, C_{pre}: 投与前値 (µg/mL)

9) 潰瘍性大腸炎(外国人における成績)

ACT1 試験において、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。5mg/kg の反復投与を受けた 116 例では 9 例に本剤に対する抗体が検出された。

2. 代謝・排泄 (参考: マウス)

ヒト TNF α トランスジェニックマウスに ³⁵S 標識体インフリキシマブ 10mg/kg を静脈内投

与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、尿及び糞中に存在する放射能は低く（総排泄率は23.7%）、ヒトIgGと同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

【臨床成績】

1. クロウン病

1) 国内で実施された臨床試験

単回投与²⁾

活動期クローン病患者 25 例を対象とし、本剤 1、3、5、10mg/kg を単回投与した。本剤 5 mg/kg を投与した群のうち、IOIBD 指標（投与 4 週後の値が投与前より 2 点以上減少もしくは 1 点以下）では 5 例中 4 例、CDAI 指標（投与 4 週後の値が投与前より 70 ポイント以上減少）では 4 例中 3 例が有効であった。

維持投与

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し 10 週までに改善（CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者 57 例に 6 週以降は 8 週間隔で 46 週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降 4 週間隔で 50 週まで投与した。54 週後の改善率は 82.5%（47/57 例）、寛解率（CDAI 値が 150 未満）は 61.4%であった（国内未承認用量の 4 週間隔投与を行った症例も含む）。なお、投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。

2) 海外で実施された臨床試験

〈中等度から重度の活動期にある患者〉

単回投与³⁾

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を単回投与した。その結果、有効率（投与 4 週後における CDAI 値が投与前より 70 ポイント以上減少）はプラセボ群 17%（4/24 例）に対して、5 mg/kg 群では 81%（22/27 例）であり、有意差が認められた。

維持投与⁴⁾

本剤 5 mg/kg を単回投与し、2 週に改善（CDAI 値が 25% 以上かつ 70 ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後 2、6 週、以降は 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは実薬 5 mg/kg 又は 10mg/kg（国内未承認用量）を投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く（ $p=0.002$ ）、その期間はプラセボ維持群 19 週に対して、5 mg/kg、10mg/kg 維持群ではそれぞれ 38 週（ $p=0.002$ ）、54 週以上（ $p<0.001$ ）であった。なお、本邦における 10mg/kg への増量の有効性及び安全性は確立していない。

〈外瘻を有する患者〉

3 回投与⁵⁾

既存治療で効果不十分な外瘻を有する患者に、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を 3 回（初回、2 週後、6 週後）投与した。その結果、有効率（連続した 2 回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群 26%（8/31 例）に対して、5 mg/kg 群では 68%（21/31 例）であり、有意差が認められた。

維持投与⁶⁾

本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、10 週、14 週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後 8 週間隔で 46 週までプラセボまたは本剤 5 mg/kg を投与した。その結果、14 週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群 14 週間に対して、5 mg/kg 維持群は 40 週間を超え、5 mg/kg 維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（ $p<0.001$ ）。

2. 関節リウマチ

1) 国内で実施された臨床試験

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、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14 週後の ACR 基準 20% 以上改善率は、プラセボ群 23.4%（11/47 例）に対して、本剤投与群 61.2%（30/49 例）であり、有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き 3mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与し、初回投与後 54 週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与 8 週後の ACR 基準 20% 以上改善率は 53.3%（24/45 例）であり、有効性の維持が認められた。

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 3mg/kg、6 mg/kg あるいは 10mg/kg を 8 週間隔で反復投与した（増量試験）。

成績は以下のとおりであった。

①増量による効果：54 週後の ACR-N 改善（平均値±SD）は 3mg/kg 群（99 例）51.3±32.1、6mg/kg 群（104 例）53.8±34.4、10mg/kg 群（104 例）58.3±31.3 であり、10mg/kg 群では 3mg/kg 群に対して有意差が認められた（ $p=0.024$ ）。10 週後に ACR 基準 20%以上改善を満たさなかった患者の 54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は 3mg/kg 投与 37.5%（9/24 例）、6mg/kg 投与 61.5%（16/26 例）、10mg/kg 投与 61.5%（16/26 例）であった。

②関節破壊の進展防止：関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Sharp Score)で評価した結果、本剤投与後の 1 年間のスコア変化は 3mg/kg 群 0.00、6mg/kg 群 0.48、10mg/kg 群 0.00（いずれも中央値）であった。

2) 海外で実施された臨床試験 <欧米第三相試験 (ATTRACT 試験)⁷⁾>

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下(12.5mg/週以上)で、プラセボ及び本剤 3mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 54 週間反復投与した。成績は下記のとおりであった。

①症状の軽減：54 週後の ACR 基準 20%以上改善率は、プラセボ投与群 (MTX 単独群) 17.0%（15/88 例）に対し、本剤投与群では 41.9%（36/86 例）であり、有意差が認められた($p<0.001$)。

②関節破壊の進展防止：投与前から 54 週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Sharp Score)で評価した結果、プラセボ群が 4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は 0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された($p<0.001$)。

③身体機能障害の改善：投与前から 54 週までの日常生活動作 (ADL) の改善を HAQ スコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群 0.1（中央値）に対して本剤投与群 0.3（中央値）で有意差が認められた ($p<0.001$)。また、健康関連 QOL (SF-36) の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群 0.6（中央値）に対して本剤投与群 1.2（中央値）であり、有意差が認められた ($p=0.002$)。

3. ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

1) 国内で実施された臨床試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に反復投与した。その結果、14 週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前 10.17±10.60 回から投与後 0.66±0.98 回となり、有意に減少した ($p<0.001$)。また、14 週間あたりの眼発作回数は、投与前後において 12 例中 11 例で減少し、そのうち 7 例で消失した。

4. 乾癬

1) 国内で実施された臨床試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが 12 以上）を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与した（検証的試験）。その結果、10 週後の PASI スコア 75%改善率は、プラセボ群 0.0%（0/19 例）に対して、本剤投与群 68.6%（24/35 例）であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者の PASI スコア 75%改善率は 54.1%（20/37 例）、関節症性乾癬患者の ACR 基準 20%改善率は 83.3%（10/12 例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失または改善」の割合はそれぞれ 57.1%（4/7 例）、87.5%（7/8 例）であった。

2) 海外で実施された臨床試験 <欧米第三相試験 (IMPACT2 試験)⁸⁾⁹⁾>

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が 5 以上、かつ CRP が 1.5mg/dL 以上又は朝のこわばりが 45 分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週後まで投与した。その結果、14 週後の ACR 基準 20%改善率はプラセボ群 11.0%（11/100 例）に対して、本剤投与群 58.0%（58/100 例）であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (Modified Sharp Score) で評価した結果、24 週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群 0.82±2.62 に対して、本剤投与群 -0.70±2.53 であり、有意差が認められた ($p<0.001$)。

5. 強直性脊椎炎

1) 国内で実施された臨床試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24 週後、48 週後の ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 基準 20%以上改善率はそれぞれ 97.0% (32/33 例)、96.9% (31/32 例) であった。

2) 海外で実施された臨床試験〈欧米第三相試験 (ASSERT 試験)¹⁰⁾〉

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤 5 mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 6 週間隔で投与した。その結果、24 週後の ASAS 基準 20%以上改善率はプラセボ群 19.2% (15/78 例) に対し、本剤投与群では 61.2% (123/201 例) であり、有意差が認められた (p<0.001)。

6. 潰瘍性大腸炎

1) 国内で実施された臨床試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 208 例を対象とし、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 22 週後まで投与し、30 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 35.6% (37/104 例) に対し、本剤投与群 54.8% (57/104 例) であり、本剤は有意に高い改善率を示した (p=0.005)。

2) 海外で実施された臨床試験 (ACT1 試験)¹¹⁾

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者 242 例に対し、プラセボ及び本剤 5mg/kg を初回、2 週後、6 週後に投与し、引き続き 8 週間隔で 46 週まで投与し、54 週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である 8 週後の Mayo スコア改善率は、プラセボ群 37.2% (45/121 例) に対し、本剤投与群 69.4% (84/121 例) であり、本剤は有意に高い改善率を示した (p<0.001)。

7. 海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

本剤の臨床試験及び臨床試験終了後 3 年間又は 5 年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が 169 例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表 1～3 に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等より NIH SEER データベース (National Institute of Health (NIH) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database) から推定した値を用いた。表 1 のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数 14.49 例に対し観察例数は 21 例であった。一方、プラセボ群においては予測例数 0.20 例に対し観察例数は 1 例であった。

表 1. クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験 ^{a)}	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19	4055	19	13.85
悪性腫瘍計 (a+c) ^{b)}	96	1	0.20	4055	21	14.49

^{a)}:既に終了したクローン病試験の試験期間中及び 3 年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

^{b)}:NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表 2 に示した。本剤投与群では予測例数 52.37 例に対し観察例数は 50 例、プラセボ群では、予測例数 13.61 例に対し観察例数は 10 例であった。

表 2. 関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験 ^{a)}	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46	6391	9	1.79
b.非黒色腫性	1611	6	NA	6357	24	NA

皮膚癌						
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16	6343	41	50.80
悪性腫瘍計 (a+c) ^{*b}	1604	10	13.61	6331	50	52.37

*a:既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

*b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表3に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表3. 全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験 ^{*a}	プラセボ投与例			レミケード投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75	17720	92	101.30
悪性腫瘍計 (a+c) ^{*b}	2877	15	19.46	17707	106	105.18

*a:既に終了した試験の試験期間中及び3年間又は5年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

*b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

【薬効薬理】

- 本剤は *in vitro* 試験において、可溶性及び膜結合型 TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
 - ①可溶性 TNF α への結合定数は $1.04 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ であった¹²⁾。
 - ②TNF α 刺激による線維芽細胞からの IL-6 産生を抑制した¹³⁾。
 - ③ヒト IgG1 の Fc 領域を有することから、補体依存性細胞傷害 (CDC) 及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害 (ADCC) により膜結合型 TNF α を発現する TNF α 産生細胞を傷害した¹²⁾。
 - ④TNF 受容体に結合した TNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子 (ICAM-1、VCAM-1) の発現を抑制した。
- ヒト TNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ (遺伝子組換え)

[infliximab (genetical recombination)]

本質：ヒト IgG1 定常領域及び TNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。

分子量：約 149,000

【承認条件】

<関節リウマチ>

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

<ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

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。

<乾癬>

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。

<強直性脊椎炎>

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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

レミケード点滴静注用100：100mg×1バイアル

【主要文献】

- 1) Westhovens, R. et al. : Arthritis. Rheum. 2006 ; 54 (4) : 1075-1086
- 2) Asakura, H. et al. : J. Gastroenterol. Hepatol. 2001 ; 16 (7) : 763-769
- 3) Targan, S. R. et al. : N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 (15) : 1029-1035
- 4) Hanauer, S. B. et al. : Lancet 2002 ; 359 : 1541-1549
- 5) Present, D. H. et al. : N. Engl. J. Med. 1999 ; 340 (18) : 1398-1405
- 6) Sands, B. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2004 ; 350 (9) : 876-885
- 7) Lipsky, P. E. et al. : N. Engl. J. Med. 2000 ; 343 (22) : 1594-1602
- 8) Antoni, C. et al. : Ann. Rheum. Dis. 2005 ; 64 (8) : 1150-1157
- 9) van der Heijde, D. et al. : Arthritis. Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2698-2707
- 10) van der Heijde, D. et al. : Arthritis. Rheum. 2005 ; 52 (2) : 582-591
- 11) Rutgeerts P et al : N. Engl. J. Med. 2005 ; 353 : 2462
- 12) Scallon, B. J. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (3) : 251-259
- 13) Siegel, S. A. et al. : Cytokine 1995 ; 7 (1) : 15-25

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18
電話 0120-753-280

製造販売業者等の氏名又は名称及び住所

製造元

Centocor Ortho Biotech Inc.

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜 2-6-18

(新聞発表用)

1	販売名	アマリール 0.5mg 錠 アマリール 1mg 錠 アマリール 3mg 錠
2	一般名	グリメピリド
3	申請者名	サノフィ・アベンティス株式会社
4	成分・含量	アマリール 0.5mg 錠 (1錠中グリメピリド 0.5 mg 含有) アマリール 1mg 錠 (1錠中グリメピリド 1 mg 含有) アマリール 3mg 錠 (1錠中グリメピリド 3 mg 含有)
5	用法・用量	通常、グリメピリドとして 1日 0.5~1mg より開始し、1日 1~2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1日 1~4mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は 6mg までとする。 (下線部追加、変更(「通常、成人には」の「成人には」を削除))
6	効能・効果	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。) (下線部変更)

(部会用)

* * 2010年 月改訂 (第15版)
* 2010年3月改訂

添付文書案

日本標準商品分類番号
873961

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

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

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

アマリール® 0.5mg錠

アマリール® 1mg錠

アマリール® 3mg錠

Amaryl

グリメピリド製剤

	アマリール 0.5mg錠	アマリール 1mg錠	アマリール 3mg錠
* 承認番号	22100AMX02339	21100AMZ00635	21100AMZ00636
* 薬価収載	薬価基準未収載	2000年4月	2000年4月
販売開始	—	2000年4月	2000年4月

0510-02922 D0154022

sanofi aventis

【警告】

重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病(若年型糖尿病、ブリティッシュ糖尿病等)の患者[インスリンの適用である。]
- 重篤な肝又は腎機能障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。]
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリンの適用である。]
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。]
- 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]
- 本剤の成分又はスルホニアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

*【組成・性状】

販売名	アマリール0.5mg錠	アマリール1mg錠	アマリール3mg錠
有効成分 (1錠中)	グリメピリド0.5mg	グリメピリド1mg	グリメピリド3mg
添加物	乳糖水和物、ホビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、ホビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄	乳糖水和物、ホビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄
色・剤形	白色・裸錠	淡紅色・裸錠(割線入り)	微黄白色・裸錠(割線入り)
外形			
直径(mm)	4.5	6.0	8.0
厚さ(mm)	2.0	2.2	2.6
重量(g)	0.0425	0.085	0.17
識別コード	NM	NMK	NMN

*【効能又は効果】

2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)

*【用法及び用量】

通常、グリメピリドとして1日0.5~1mgより開始し、1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1~4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mg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)

- (1)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 肝又は腎機能障害
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
 - 高齢者[「5.高齢者への投与」の項参照]
 - 「3.相互作用」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用

*2. 小児[「2.重要な基本的注意」]、「7.小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (2)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (3)投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- (4)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (5)重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。

※(6)小児に投与する際には、低血糖症状及びその対処方法について保護者等にも十分説明すること。

※3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2C9により代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

(1)血糖降下作用を増強する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が起こることがある。

2)措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

3)薬剤名等:作用機序

薬剤名等	作用機序
インスリン製剤 ヒトインスリン 等	血中インスリン増大
ピグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制
インスリン抵抗性改善剤 ビオグリタゾン	インスリン作用増強
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース 等	糖吸収抑制
DPP-4阻害剤 シタグリプチル塩酸水和物 等	インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下
プロベネシド	腎排泄抑制
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制
ビラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制
サリチル酸剤 アスピリン サザピリン 等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用
プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	血中蛋白との結合抑制 [これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。]
アリアル酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン 等	
オキシカム系消炎剤 テノキシカム	
β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ビンドロール 等	糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制
モノアミン酸化酵素阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制
クラリスロマイシン	機序不明 左記薬剤が他のスルホニルウレア系薬剤の血中濃度を上昇させたとの報告がある。
サルファ剤 スルファメチゾール スルファトキサゾール スルファモキサゾン水和物 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制

薬剤名等	作用機序
クロラムフェニコール	肝代謝抑制
テトラサイクリン系 抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩 等	インスリン感受性促進
シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	機序不明
フィブレート系薬剤 クロフィブレート ベザフィブレート 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
ゲアネチジン	機序不明 組織カテコールアミン類枯渇の関与等が考えられる。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制 (CYP2C9阻害)、血中蛋白との結合抑制
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩 水和物	インスリン分泌促進が考えられている。

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状(嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等)が起こることがある。

2)措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3)薬剤名等:作用機序

薬剤名等	作用機序
アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下
甲状腺ホルモン レボチロシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺 等	腸管でのブドウ糖吸収亢進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン エストロゲン酢酸エステル エストリオール 等	機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド 等	インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下
ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常
リファンピシン	肝代謝促進 (CYP誘導)
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロプロロマジン フルフェナジン 等	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離
フェニトイン	インスリンの分泌阻害
ブセレリン酢酸塩	機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、耐糖能が悪化したという報告がある。

※4. 副作用

総症例955例中、173例(18.1%)に285件(29.8%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖

糖又は低血糖症状は39例(4.1%)に49件(5.1%)認められ、その他の副作用として主なものはγ-GTP上昇17件(1.86%)、LDH上昇17件(1.82%)、ALT(GPT)上昇17件(1.79%)、AST(GOT)上昇11件(1.16%)、Al-P上昇10件(1.06%)、BUN上昇8件(0.85%)、血清カリウム上昇7件(0.78%)、嘔気7件(0.73%)、白血球減少6件(0.65%)、下痢6件(0.63%)、胃不快感6件(0.63%)等であった。(承認時)

小児(9~16歳)では、国内臨床試験において、総症例35例中、4例(11.4%)に副作用が認められ、主なものは低血糖症3例(8.6%)であった。(用法及び用量の變更承認時)

(1)重大な副作用

1)低血糖…低血糖(初期症状:脱力感、高度の空腹感、発汗等)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間再発することがある。

2)溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少…溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球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。

3)肝機能障害、黄疸…AST(GOT)、ALT(GPT)、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)重大な副作用(類薬)

再生不良性貧血…再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で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。

(3)その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満
血液	血小板減少	白血球減少、貧血
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
腎臓		BUN上昇
* 消化器	便秘、腹痛	嘔気、嘔吐、心窩部痛、腹部膨満感、下痢
過敏症	光線過敏症	発疹、掻痒感等
精神神経系	頭痛	めまい

	頻度不明	0.1~5%未満
* その他	CK(CPK)上昇、浮腫、倦怠感、脱毛、一過性視力障害	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常

5. 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、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、本剤の動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。]

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[他のスルホニルウレア系薬剤で母乳へ移行することが報告されている。]

* * 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は9歳未満の小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
[小児については「2. 重要な基本的注意」の項、【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項参照]

8. 過量投与

徴候、症状:低血糖が起こることがある [[4. 副作用]の低血糖の項参照]

処置:①飲食が可能な場合:ブドウ糖(5~15g)又は10~30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。
②意識障害がある場合:ブドウ糖液(50% 20mL)を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。
③その他:血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1)スルホニルウレア系薬剤(トルブタミド1日1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。

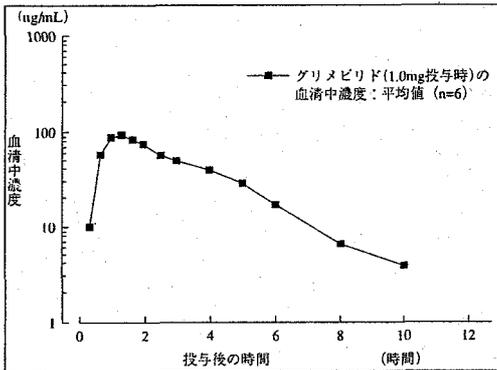
(2)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

(3)イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いたin vitro試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1)健康成人男子6例に本剤1mgを朝食直前に単回経口投与したときのグリメピリドの血清中濃度推移、及び薬物動態学的パラメータを示す¹⁾。



血清中濃度パラメータ

Tmax (h)	Cmax (ng/mL) (平均±SD)	t1/2 (h)
1.33	103.5±29.1	1.47

(2)インスリン非依存型糖尿病患者9例に本剤0.5mgもしくは1mgを1日1回7日間朝食前に連続投与したとき、初回及び最終投与時のグリメピリドの薬物動態学的パラメータに差は認められなかった²⁾。

* (3)2型糖尿病患者(小児及び成人)における薬物動態
国内の小児2型糖尿病患者及び成人2型糖尿病患者[解析対象集団136例(小児31例及び成人105例)、血清中濃度517点]を対象に、0.5~6mg/日の用量で、一定用量を2週間以上投与した任意の時点で母集団薬物動態解析を行った。
その結果、グリメピリドの消失プロファイルは1-コンパートメントモデルによくフィットした。共変量の検討を行った結果、最終モデルに反映される影響因子はなかった。最終モデルから得られた母集団のパラメータはCL/Fが1.56L/h、Vss/Fが6.84Lであった。母集団モデルを用いて推定したパラメータを以下に示す。小児及び成人患者の推定パラメータは同様の値であった³⁾。

薬物動態パラメータ

2型糖尿病患者	CL/F(L/h) (平均±SD)	Vss/F(L) (平均±SD)	t1/2(h) (平均±SD)
小児(9~16歳)	1.79±0.77	6.84±0.09	3.15±1.38
成人(17歳以上)	1.64±0.59	6.83±0.11	3.30±1.60

CL/F:見かけのクリアランス、Vss/F:見かけの分布容積

2. 吸収・代謝・排泄

健康成人男子6例に本剤1mgを朝食直前に単回経口投与したとき、血清中にはグリメピリド及び代謝物が、尿中には代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後24時間までに投与量の44.9%が尿中に排泄された¹⁾。

(外国人データ)

外国人12例にグリメピリド1mgをクロスオーバー法にて単回経口投与及び静脈内投与した時、それぞれのAUCの比から得られたバイオアベイラビリティはほぼ100%であり、消化管からの吸収は良好であると考えら

れた⁴⁾。

外国人3例に¹⁴C-グリメピリドを単回経口投与した時、投与後168時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の57.5%及び35.0%が排泄された⁵⁾。

* * 3. 代謝酵素

本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける⁶⁾。

(参考)⁷⁾

ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主にCYP2Cサブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続きサイトゾルの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆された。

【臨床成績】

* * 1. 成人

食事療法のみにて治療中で、HbA1cが7.0%以上のNIDDM患者(±0.5%以内の変動で安定)を対象に、本剤1~4mg/日を12週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験において、改善率(HbA1cが1.0%以上低下した症例)は67.6%(25/37)であった。また、HbA1cは本剤投与群で8.26%から6.94%に低下し、プラセボ投与群で8.24%から8.40%に上昇した⁸⁾。

グリベンクラミド7.5mg/日以上投与を受けているにもかかわらず、HbA1cが8.0%以上のNIDDM患者(±0.5%以内の変動で安定)を対象に、本剤4~6mg/日を28週間経口投与した二重盲検比較試験において、改善率(HbA1cが1.0%以上低下した症例)は7.6%(12/143)であった。また、HbA1cは9.66%から9.93%と0.27%上昇した⁹⁾。

* * 2. 小児

食事療法・運動療法にて治療中の小児2型糖尿病患者(9~16歳)を対象に、本剤0.5~6mg/日を非盲検漸増法にて12~28週間経口投与した無対照試験において、投与開始時から最終観察時のHbA1cは、試験前未治療の小児患者(10例)では8.24%から7.61%へ、試験前に本剤2mg/日以下で治療していた小児患者(25例)では8.27%から7.94%へ低下の傾向が認められた。なお、服薬不良又は維持用量の投与期間不足の症例が5例(未治療3例、既治療2例)含まれていた。投与終了時の維持用量は0.5mg/日4例、1mg/日13例、2mg/日6例、4mg/日6例、6mg/日6例であった¹⁰⁾(ITT population)。

【薬効薬理】

(薬理作用)

1. 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

健康成人男子9例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血糖濃度は本剤投与時において有意に低下した。この時の血清中インスリン濃度のCmaxは、プラセボ投与時と比べ本剤投与時では有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した¹⁰⁾。

ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、本剤の血糖降下作用は投与1時間後から認められた。グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した¹¹⁾。

ラットβ細胞腫を用いたin vitro試験で、β細胞上のSU剤レセプターに対してグリメピリドはグリベンクラミドに比して1/5の結合親和性を示した¹²⁾。

2. インスリン作用の増強

人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンランプ試験で、本剤の投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた^{12,13)}。また、本剤はインスリン抵抗性 KK-Ay マウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した¹⁵⁾。
筋肉・脂肪細胞を用いた *in vitro* 試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による膵外作用の関与が報告されている¹⁶⁾。

〈作用機序〉

本剤は主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進(膵作用)により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。また、*in vitro* 試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

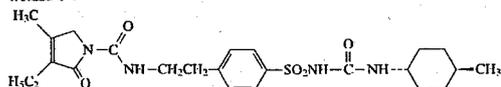
一般名：グリメピリド (Glimepiride)

化学名：1-[4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido) ethyl] phenylsulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl) urea

分子式：C₂₄H₃₄N₄O₃S

分子量：490.62

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は、N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ジクロロメタンに溶けにくく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

*【包装】

アマリール0.5mg錠：

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

アマリール1mg錠：

- 100錠 [10錠(PTP)×10]、
- 500錠 [10錠(PTP)×50]、
- 500錠 (バラ)、
- 700錠 [14錠(PTP)×50]、
- 1000錠 [10錠(PTP)×100]

アマリール3mg錠：

- 100錠 [10錠(PTP)×10]、
- 500錠 [10錠(PTP)×50]、
- 500錠 (バラ)、
- 700錠 [14錠(PTP)×50]

【主要文献】

- 1) 中島光好 他：臨床医薬, 9(3), 503, 1993 [AM0003]
- 2) 加来浩平 他：臨床医薬, 9(4), 795, 1993 [AM0005]
- ** 3) 社内資料：小児及び成人2型糖尿病患者での製造販売後臨床試験 [AMXXX]
- 4) Badian, M., et al. : Drug Metabol. Drug Interact., 11, 331, 1994 [AM0020]

5) Eckert, H.G., et al. : 基礎と臨床, 27(5), 1493, 1993 [AM0021]

** 6) Niemi, M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 72, 326-332, 2002 [AMXXX]

7) Yamazaki, H., et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 43, 1317, 1993 [AM0022]

8) 豊田隆謙 他：臨床医薬, 13(17), 4457, 1997 [AM0001]

9) 兼子俊男 他：臨床医薬, 13(17), 4479, 1997 [AM0002]

10) 中島光好 他：臨床医薬, 9(3), 535, 1993 [AM0011]

11) Geisen, K. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 38, 1120, 1988 [AM0012]

12) 社内資料：ラットβ細胞腫を用いたSU剤レセプターへの結合親和性 [AM-29]

13) 久保田昌詞 他：糖尿病, 38(6), 447, 1995 [AM0017]

14) 久保田昌詞 他：糖尿病, 35 Suppl. 1, 204, 1992 [AM0016]

15) Müller, G., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract., 28 Suppl., S115, 1995 [AM0018]

16) Müller, G., et al. : Diabetes, 42, 1852, 1993 [AM0015]

【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。
サノフィ・アベンティス株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

印控

アマリアル【019'】20100514(8)〇

製造販売:

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

様式 7 (部会報道発表用)

1	販 売 名	パリエット錠 10mg
2	一 般 名	ラベプラゾールナトリウム
3	申 請 者 名	エーザイ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	パリエット錠 10mg (1錠中にラベプラゾールナトリウム 10mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger - Ellison 症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。</p> <p>逆流性食道炎 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては 1 日 1 回 10mg を経口投与する。</p> <p><u>非びらん性胃食道逆流症</u> <u>通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。</u></p> <p>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリンとして 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリンとして 1 回 750mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。</p>
6	効 能 ・ 効 果	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger - Ellison 症候群、 <u>非びらん性胃食道逆流症</u> 、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

プロトンポンプ阻害剤

パリエット[®]錠10mg *Pariet*[®]

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

(案)

【貯法】 室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること。

【使用期限】 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	20900AMZ00603000
薬価収載	1997年12月
販売開始	1997年12月
効能追加	2007年1月
再審査結果	2008年2月
国際誕生	1997年10月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
〔相互作用〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1錠中にラベプラゾールナトリウム10mgを含有する淡黄色のフィルムコート錠(腸溶錠)である。添加物としてエチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
パリエット 錠10mg	フィルム コート錠				淡黄色
	Ⓒ/パリエット10	直径(mm) 6.7	質量(mg) 132	厚さ(mm) 3.6	

【効能・効果】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の投与が胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認のうえ投与すること。

【用法・用量】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

逆流性食道炎

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては1日1回10mgを経口投与する。

非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の投与にあたっては、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に1日1回20mgを投与することができる(再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、非びらん性胃食道逆流症は除く。)

【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) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者
〔肝硬変患者で肝性脳症の報告がある。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 治療にあたっては経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。

(裏面につづく)

(2)本剤の投与中には、血液像や肝機能に注意し、定期的に血液学的検査・血液生化学的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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3)胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症については、長期の使用経験が十分でないので、維持療法には用いないことが望ましい。

(4)逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないよう留意すること。また、食事制限、アルコール摂取制限等の生活習慣の改善が図られ、寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬を考慮すること。なお、維持療法中は定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。

(5)非びらん性胃食道逆流症については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること(1週間あたり2日以上)を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。

(6)非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を検討すること。

(7)本剤を胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素チトクローム P450 2 C19 (CYP2 C19) 及び 3 A 4 (CYP3 A 4) の関与が認められている。〔薬物動態〕の項参照)

また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を促進又は抑制することがある。

(1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 (レイアタツツ)	アタザナビルの作用が减弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、アタザナビルの溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下するおそれがある。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用により、胃内 pH が上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	本剤単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	

4. 副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症

承認時までの試験では、総症例1,655例中、190例(11.5%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは ALT (GPT) の上昇28件(1.7%)、AST (GOT) の上昇20件(1.2%)、LDH の上昇18件(1.1%)であった。

製造販売後の調査・試験(逆流性食道炎の維持療法、非びらん性胃食道逆流症を除く)では、総症例5,385例中、154例(2.9%)の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されている。その主なものは下痢17件(0.3%)、ALT (GPT) の上昇15件(0.3%)、AST (GOT) の上昇14件(0.3%)であった。

(非びらん性胃食道逆流症の承認時及び再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法を除く再審査終了時)

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

国内で行われた試験(ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤投与)では、508例中、205例(40.35%)に副作用が認められている。また、プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン及びメトロニダゾールの3剤投与については、国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

2)汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血 汎血球減少(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(0.1~5%未満)、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

3)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4)間質性肺炎 間質性肺炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5)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)、多形紅斑 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、多形紅斑等(頻度不明)の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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)急性腎不全、間質性腎炎 急性腎不全(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)があらわれることがあるので、腎機能検査(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 7)低ナトリウム血症 低ナトリウム血症（頻度不明）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。
- 8)横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような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）

類薬（オメプラゾール）で以下の副作用が報告されている。

- 1)視力障害 視力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。
- 2)血管浮腫、気管支痙攣 血管浮腫、気管支痙攣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。
- 3)錯乱状態 せん妄、異常行動、失見当識、幻覚、不安、焦燥、攻撃性等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症型	発疹、痒痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少、白血球増加、好酸球増多	赤血球減少、好中球増多、リンパ球減少、貧血	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇	
循環器		血圧上昇、動悸	
消化器	便秘、下痢、腹部膨満感、嘔気	腹痛、苦味、口内炎、カンジダ症、胃もたれ、口渇、食欲不振、 <u>鼓腸</u>	舌炎、嘔吐
精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、眠気、四肢脱力、知覚鈍麻、握力低下、口のもつれ、失見当識	せん妄、昏睡
その他	総コレステロール・中性脂肪・BUNの上昇、蛋白尿	浮腫、倦怠感、発熱、脱毛症、 <u>しびれ感</u>	かすみ目、目のちらつき、CK(CPK)の上昇、関節痛、筋肉痛、高アンモニア血症、女性化乳房

表中の頻度表示は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

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。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症型		発疹	痒痒感、蕁麻疹
血液			白血球減少、白血球増加、血小板減少、好酸球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、好中球減少
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	γ-GTP、Al-P、LDHの上昇
循環器			動悸、血圧上昇
消化器	下痢(18.1%)、軟便(10.2%)	味覚異常、腹痛、腹部膨満感、便秘	嘔気、口渇、鼓腸放屁、舌炎、口内炎、口唇炎、胸やけ、腸炎、食道炎、胃部不快感、食欲不振
精神神経系			頭痛、めまい
その他			中性脂肪の上昇、舌のしびれ感、熱感、倦怠感、蛋白尿、手足のしびれ感、顔面浮腫、眼圧上昇、尿酸の上昇、尿糖異常、勃起増強

表中の頻度表示はラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

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。

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多く、副作用があらわれることがあるので、消化器症状等の副作用（「副作用」の項参照）があらわれた場合は休業するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔動物実験（ラット経口400mg/kg、ウサギ静注30mg/kg）で胎児毒性（ラットで化骨遅延、ウサギで体重の低下、化骨遅延）が報告されている。また、ラットにラベプラゾールナトリウム（25mg/kg/日）、アモキシシリン（400mg/kg/日以上）及びクラリスロマイシン（50mg/kg/日以上）を4週間併用投与した試験で、雌で栄養状態の悪化が認められている。〕

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ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（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1)服用時

本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、噛んだり、砕いたりせずに、のみくたすよう注意すること。

(2)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に刺入し、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

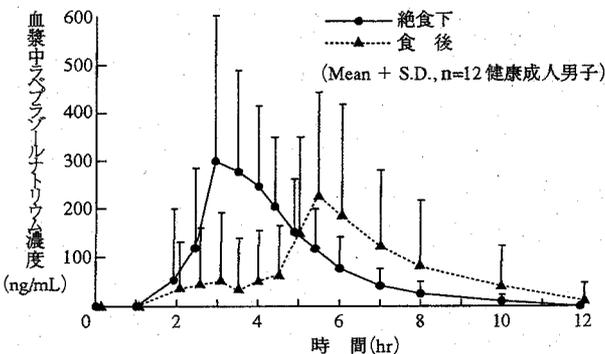
- (1)ラットに5 mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験において、雌で胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。
- (2)動物実験(ラット経口投与25mg/kg以上)で甲状腺重量及び血中サイロキシンの増加が報告されているので、使用にあたっては甲状腺機能に注意する。
- (3)本剤の長期投与中に良性の胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (4)国内において、逆流性食道炎患者に対する長期の維持療法における安全性は確立されていない(国内において6ヵ月を超える使用経験はないが、海外においては1年を超える長期の使用経験がある)。
- (5)ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意：ラベプラゾールナトリウム等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメトロニダゾールの服用中や投与終了直後では、¹³C-尿素呼気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、¹³C-尿素呼気試験による除菌判定を行う場合は、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
- (6)ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)ラベプラゾールナトリウム単剤投与

健康成人男子に20mgを絶食下又は食後に経口投与した時の各時間における平均血漿中濃度推移を下図に示す。また、絶食下、食後投与での被験者毎に算出した薬物動態パラメータの平均値を表に示す。食後投与では絶食下投与に比し t_{max} が1.7時間遅延するとともに吸収に個体差が認められている。(①)



ラベプラゾールナトリウム20mgの摂食下及び絶食下投与時の血漿中濃度

食事効果試験時の薬物動態パラメータ (Mean±S.D., n=12)

投与条件	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下	437±237	3.6±0.9	937±617	1.49±0.68
食後	453±138	5.3±1.4	901±544	1.07±0.47

また、健康成人男子に10mg、20mgを絶食下で単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりである。(②)

健康成人男子における単回経口投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ (Mean±S.E., n=6)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10mg	247±24	3.8±0.5	440±24	0.85±0.04
20mg	406±64	3.1±0.2	809±186	1.02±0.16

(2)3剤併用投与

健康成人男子にラベプラゾールナトリウム20mg^㉞、アモキシシリン750mg(力価)、及びクラリスロマイシン400mg(力価)を1日2回7日間(計12回)反復経口投与した時のラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

健康成人男子における3剤併用反復投与時の血漿中ラベプラゾールナトリウムの薬物動態パラメータ (Mean±S.D.)

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
EM*(n=15)	578±293	3.0±0.7	934±438	0.72±0.19
PM*(n=4)	948±138	2.8±0.5	2600±474	1.80±0.32

※肝代謝酵素チトクローム P450 2C19遺伝子型

EM; extensive metabolizer PM; poor metabolizer

注：承認用法・用量は「通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。」である。

2. 代謝

健康成人男子に10mg、20mgを経口投与した時の血漿中の代謝物は、主に非酵素的な還元反応により生成したチオエーテル体であった。その他に肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 (CYP 2C19) が関与する脱メチル化反応により生成した脱メチル体、3A4 (CYP3A4) が関与するスルホン化反応により生成したスルホン体が認められた。(①③④)

3. 尿中排泄

健康成人男子に20mgを経口投与した場合、投与後24時間までに尿中にラベプラゾールナトリウムの未変化体は検出されず、代謝物であるカルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が投与量の約29~40%、メルカプツール酸抱合体が13~19%排泄された。(③)

4. 相互作用

類薬(オメプラゾール)で肝代謝酵素チトクローム P450 2C19 (CYP 2C19) への代謝競合により相互作用が認められているジアゼパム、ワルファリン(R-ワルファリン)に対して本剤はこれらの薬剤の血中濃度に影響を与えないことが報告されている。また、類薬(ランソプラゾール)で肝代謝酵素チトクローム P450 1A2 (CYP 1A2) の誘導により相互作用が認められているテオフィリンに対して本剤は血中濃度に影響を与えないことが報告されている。(④⑤)

【臨床成績】

1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎及び吻合部潰瘍を対象とした一般臨床試験及び二重盲検比較試験(投与期間：6~8週間)の成績は下表のとおりである。

(裏面につづく)

対象疾患	内視鏡治療率
胃潰瘍	95.2% (401例/421例)
十二指腸潰瘍	98.1% (364例/371例)
逆流性食道炎	90.9% (50例/55例)
吻合部潰瘍	83.3% (10例/12例)

Zollinger-Ellison 症候群については、2例における全般改善度の改善率は100%であった。

また、H₂受容体拮抗剤抵抗性の逆流性食道炎を対象とした24週間の維持療法（二重盲検比較試験）における内視鏡的非再発率は78.6%（33例/42例）であった。（⑥～⑭）

2. 非びらん性胃食道逆流症

非びらん性胃食道逆流症を対象とした二重盲検比較試験（投与期間：4週間）における胸やけ症状の完全消失率及び緩解率は、それぞれ43.6%（44例/101例）、55.4%（56例/101例）であった。

3. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

ヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の臨床試験（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの1日2回7日間経口投与）における除菌率は下表のとおりである。（⑮）

各薬剤の1回投与量	投与回数	除菌率		
		胃潰瘍	十二指腸潰瘍	計
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン750mg(力価) クラリスロマイシン200mg(力価)	2回/日	87.7% (57例/ 65例)	83.3% (45例/ 54例)	85.7% (102例/ 119例)
ラベプラゾールナトリウム10mg アモキシシリン750mg(力価) クラリスロマイシン400mg(力価)	2回/日	89.7% (61例/ 68例)	87.8% (36例/ 41例)	89.0% (97例/ 109例)

なお、海外で行われたヘリコバクター・ピロリ陽性の胃・十二指腸潰瘍等に対する除菌の臨床試験^⑭においても、同程度の成績が得られている。

注）各薬剤の投与量、及び投与期間は下記のとおりであり、国内の承認用法・用量とは異なる（「用法・用量」の項参照）。

ラベプラゾールナトリウムとして1回20mg、アモキシシリンとして1回1000mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回500mg(力価)の3剤を1日2回、7日間経口投与

また、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール）、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功であったヘリコバクター・ピロリ陽性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の患者を対象とした国内の検討（ラベプラゾールナトリウム、アモキシシリン及びメトロニダゾールの1日2回7日間経口投与）における除菌率は82%（49例/60例）と報告されている。（⑯）

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は酸分泌細胞の酸性領域で活性体（スルフェンアミド体）になり、プロトンポンプ（H⁺、K⁺-ATPase）のSH基を修飾して酵素活性を阻害し、酸分泌を抑制する。さらに阻害された酵素活性の回復には、主に作用部位からの薬物の消失あるいはグルタチオンによる活性体の消失が関与しているものと考えられる。その他、グルタチオンによって酵素活性が回復する可能性も推測される。

2. ヒトでの作用

(1)胃酸分泌抑制作用

健康成人男子におけるガストリン刺激酸分泌に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに投与初日から著明な抑制作用を示し、投与1日目及び7日目の酸分泌量の減少率は1日1回10mg投与で72～76%、90～96%、1日1回20mg投与で88～89%、99%である。（⑰⑱）

(2)胃内 pH 上昇作用

健康成人男子における胃内 pH に対し、1日1回10mg投与、1日1回20mg投与でともに著明な上昇作用を示し、投与4日目の24時間中に pH 4 あるいは pH 3 以上を示す時間の割合は1日1回10mg投与で73%、80%、1日1回20mg投与で78%、83%である。（⑲）

3. 動物での作用

(1)H⁺、K⁺-ATPase 阻害作用 (in vitro)

ブタ胃粘膜より調製した H⁺、K⁺-ATPase に対し、強い阻害作用を示す。（⑳㉑）

(2)胃酸分泌抑制作用

1)ウサギ摘出胃腺標本におけるジブチリルサイクリック AMP 刺激による胃酸分泌を抑制する (in vitro)。（㉒）

2)慢性胃ろう管装着犬におけるヒスタミン、ペンタガストリン刺激胃酸分泌、並びにラットにおける基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激胃酸分泌に対し強力な抑制作用を示す。（㉓㉔）

イスあるいはラットにおける胃酸分泌抑制作用の回復は、他のプロトンポンプ阻害剤に比較し速く、血中ガストリンの上昇は少ない。（㉕）

(3)抗潰瘍作用

ラットを用いた各種実験潰瘍あるいは実験胃粘膜病変（寒冷拘束ストレス、水浸拘束ストレス、幽門結紮、システアミン及び塩酸-エタノール）に対し、強い抗潰瘍作用あるいは胃粘膜病変改善作用を示す。（㉖㉗）

4. ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用

(1)ヘリコバクター・ピロリ感染動物モデルにおける除菌効果

スナネズミを用いたヘリコバクター・ピロリ感染モデルにおいて、胃内生菌数に対するアモキシシリンとクラリスロマイシンの2剤併用の効果は、ラベプラゾールナトリウムを加えることにより、相乗効果が認められた。

(2)ヘリコバクター・ピロリ除菌の補助作用の機序

アモキシシリン及びクラリスロマイシン、アモキシシリン及びメトロニダゾールとの3剤併用療法におけるラベプラゾールナトリウムの役割は胃内 pH を上昇させることにより、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの抗菌活性を高めることにあると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

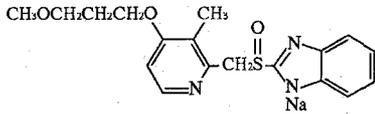
一般名：ラベプラゾールナトリウム (Sodium Rabeprazole)

化学名：(±)-sodium 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl]methylsulfanyl]-1H-benzimidazole

分子式：C₁₈H₂₀N₃O₃SNa

分子量：381.43

構造式：



物理化学的性状：

ラベプラゾールナトリウムは白色～微黄白色の粉末で、においはない。
 本品は水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸エチルに溶けやすく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。
 本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。
 本品は吸湿性である。

融点：225℃(分解)

分配係数：約214 (pH7.0、水-1-オクタノール系)

【包装】

バリエット錠10mg ……100錠(PTP・バラ)・140錠(PTP14T×10)
 280錠(PTP14T×20)・500錠(PTP)
 700錠(PTP14T×50)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Yasuda, S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 32, 466 (1994) PRT-0081
- ② 大西明弘ら : G. I. Res., 1, 667 (1993) PRT-0086
- ③ Yasuda, S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 143 (1995) PRT-0154
- ④ Ishizaki, T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 58, 155 (1995) PRT-0155
- ⑤ Ishizaki, T., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 13 (Suppl. 3), 27 (1999) PRT-0212
- ⑥ 中澤三郎ら : Modern Physician, 14, 38 (1994) PRT-0090
- ⑦ 本村明ら : Modern Physician, 14, 23 (1994) PRT-0105
- ⑧ 篠村恭久ら : Modern Physician, 14, 69 (1994) PRT-0095
- ⑨ 八尾恒良ら : Modern Physician, 14, 85 (1994) PRT-0094
- ⑩ 中川充文ら : Modern Physician, 14, 100 (1994) PRT-0096
- ⑪ 吉田豊ら : Modern Physician, 14, 108 (1994) PRT-0097
- ⑫ 中野哲ら : Modern Physician, 14, 116 (1994) PRT-0100
- ⑬ 谷内昭ら : Modern Physician, 14, 124 (1994) PRT-0099
- ⑭ 吉田豊ら : Modern Physician, 14, 137 (1994) PRT-0098
- ⑮ Kuwayama, H., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 25, 1105 (2007) PRT-0531
- ⑯ Isomoto, H., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 18, 101 (2003) PRT-0340
- ⑰ 岩崎有良ら : 薬理と治療, 27, 705 (1999) PRT-0205
- ⑱ 井上正規ら : 内科宝函, 41, 143 (1994) PRT-0107
- ⑲ Hongo, M., et al. : Tohoku J. Exp. Med., 186, 43 (1998) PRT-0201
- ⑳ 藤崎秀明ら : 日本薬理学雑誌, 102, 389 (1993) PRT-0035
- ㉑ Morii, M., et al. : Biochem. Pharmacol., 39, 661 (1990) PRT-0136
- ㉒ Fujisaki, H., et al. : Biochem. Pharmacol., 42, 321 (1991) PRT-0036
- ㉓ Fujisaki, H., et al. : Drug Invest., 3, 328 (1991) PRT-0039
- ㉔ 村上学ら : G. I. Research, 1, 493 (1993) PRT-0038
- ㉕ 河合隆ら : G. I. Research, 1, 274 (1993) PRT-0043
- ㉖ 村上学ら : G. I. Research, 1, 497 (1993) PRT-0128

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
 東京都文京区小石川4-6-10