

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品アクレフ口腔粘膜吸収剤200 μ g、同口腔粘膜吸収剤400 μ g、同口腔粘膜吸収剤600 μ g及び同口腔粘膜吸収剤800 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 2 医薬品ボトックス注用50単位及び同注用100単位の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 3 医薬品ジプレキサ錠2.5mg、同錠5mg、同錠10mg、同細粒1%、同ザイデイス錠5mg及び同ザイデイス錠10mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 4 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 5 医薬品ネバナック懸濁性点眼液0.1%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 6 医薬品ザイザル錠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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 7 医薬品サムスカ錠15mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 8 医薬品沈降インフルエンザワクチンH5N1「化血研」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 9 医薬品イナビル吸入粉末剤20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 10 医薬品献血ヴェノグロブリンH5%静注2.5g/50mLの製造承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 11 医薬品ワンデュロパッチ0.84mg、同パッチ1.7mg、同パッチ3.4mg、同パッチ5mg及び同パッチ6.7mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)

- 12 医薬品マキユエイド硝子体内注用40mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 13 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 14 医薬品ミンクリア内用散布液0.8%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 15 医薬品リカカプセル25mg、同カプセル75mg及び同カプセル150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 16 医薬品レボレード錠12.5mg及び同錠25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 17 医薬品インヴェガ錠3mg、同錠6mg及び同錠9mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 18 医薬品バイエッタ皮下注5 μ gペン300、同皮下注10 μ gペン600及び同皮下注10 μ gペン300の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 19 医薬品ラディオガルダーゼカプセル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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 20 医薬品クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL及び同点滴静注500mg/20mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 21 医薬品ラピアクタ点滴用バッグ300mg及び同点滴用バイアル150mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 22 医薬品トリアキシン点滴静注用100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 23 ニー(四'ー三級ブチルーニ'・六'ージメチルー三'ーヒドロキシベンジル)ーニーイミダゾリン(別名オキシメタゾリン)として0.05%以下を含有する外用剤の劇薬の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)

- 24 希少疾病用医薬品の指定について(Canakinumab、KW-0761及び5-アミノレプリン酸塩(5-ALA))
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 25 医薬品第一部会及び第二部会の所掌の見直しについて
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 26 医薬品ストナ点鼻薬<季節性アレルギー専用>、ナザールAR<季節性アレルギー専用>、コンタックベクロコート<季節性アレルギー専用>、コンタックベクロガード<季節性アレルギー専用>、コンタック鼻炎スプレー<季節性アレルギー専用>、ベクロコート<季節性アレルギー専用>の製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 薬局方係長 泉水(内線2741)
- 27 医薬品ナシピンMスプレーの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 薬局方係長 泉水(内線2741)
- 28 医薬品アイフリーコーワAL、アルギアイコーワの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 薬局方係長 泉水(内線2741)
- 29 第十六改正日本薬局方(案)について
担当:審査管理課 化粧品専門官 北川(内線2743)

(報道発表用)

1	販 売 名	アクレフ 口腔粘膜吸収剤 200 µg, アクレフ 口腔粘膜吸収剤 400 µg アクレフ 口腔粘膜吸収剤 600 µg, アクレフ 口腔粘膜吸収剤 800 µg
2	一 般 名	フェンタニルクエン酸塩
3	申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	アクレフ 口腔粘膜吸収剤 200 µg 1 本中, フェンタニルクエン酸塩 314.2 µg (フェンタニルとして 200 µg) 含有する アクレフ 口腔粘膜吸収剤 400 µg 1 本中, フェンタニルクエン酸塩 628.4 µg (フェンタニルとして 400 µg) 含有する アクレフ 口腔粘膜吸収剤 600 µg 1 本中, フェンタニルクエン酸塩 942.6 µg (フェンタニルとして 600 µg) 含有する アクレフ 口腔粘膜吸収剤 800 µg 1 本中, フェンタニルクエン酸塩 1256.8 µg (フェンタニルとして 800 µg) 含有する
5	用法・用量	通常, 成人にはフェンタニルとして 1 回 200 µg より開始し, 症状に応じて 200 µg ずつ適宜漸増し, 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 200, 400, 600 又は 800 µg のいずれか 1 本を口腔粘膜上で溶解させて投与する. 用量調節時に 1 回の突出痛に対してフェンタニルとして 200, 400 又は 600 µg のいずれか 1 本で十分な鎮痛効果が得られない場合には, 投与終了 15 分後以降に同一用量の本剤を 1 本追加投与できるが, 1 回の突出痛に対して最大 2 本を限度とする. なお, 本剤は 1 日当たり 4 回以下の突出痛に対する使用にとどめること.
6	効能・効果	強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛
7	備 考	添付文書 (案) は別紙として添付 本剤は強オピオイドであるフェンタニルクエン酸塩を口腔粘膜から吸収させる製剤であり, 今回癌患者における突出痛の鎮痛に関する効能効果で申請したものである.

を前後左右に動かす、あるいは回転させるなどして、投与開始から15～30分を目安に、口腔粘膜上で薬剤部分を溶かして吸収させること。

- 2) 口内炎や口腔内出血などを起こすおそれがあるので、口腔粘膜に強くこすりつけないこと。【「慎重投与」及び「適用上の注意」の項参照】
 - 3) 口腔粘膜からの吸収が低下し、バイオアベイラビリティが低下する可能性があるため、本剤は噛まずに服用すること。
3. 用量調節と維持
- 1) 1回の突出痛に対して本剤1本で十分な鎮痛効果が得られるよう、患者毎に用量調節を行うこと。
 - 2) 1回の突出痛に対して本剤2本を必要とする状態が複数回続く場合には、本剤1本当たりの用量の増量を検討すること。
 - 3) 1回の突出痛に対してフェンタニルとして800 µg 1本で十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を考慮すること。
 - 4) 本剤の投与間隔は、用量調節時における追加投与を除き、4時間以上あけることが望ましい。
 - 5) 1日に4回以上の突出痛の発現が続く場合には、癌に伴う持続性疼痛に使用されているオピオイド鎮痛剤の増量を検討すること。

【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) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者【呼吸抑制を増強するおそれがある。】
- 2) 喘息患者【気管支収縮を起こすおそれがある。】
- 3) 徐脈性不整脈のある患者【徐脈を助長させるおそれがある。】
- 4) 肝・腎機能障害のある患者【代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）】
- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者【呼吸抑制を起こすおそれがある。】
- 6) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜に欠損のある患者【血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。】
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者【依存性を生じやすい。】
- 8) 高齢者【「高齢者への投与」の項参照】

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を癌における突出痛の鎮痛以外の管理に使用しないこと。
- 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。【「適用上の注意」の項参照】
- 3) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 4) 癌に伴う持続性疼痛に使用されているオピオイド鎮痛剤を増量する場合や種類を変更する場合には、副作用に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。
- 5) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防ぐため観察を十分に行うこと。

- 6) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。【「相互作用」の項参照】
- 7) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8) 本剤を投与する場合には、便秘に対する対策として緩下剤、嘔気・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、また、鎮痛効果が得られている患者で通常とは異なる強い眠気がある場合には、過量投与の可能性を念頭において本剤の減量を考慮するなど、本剤投与時の副作用に十分注意すること。
- 9) 本剤の医療目的外使用を防止するため、適切な処方を行い、保管に留意するとともに、患者等に対して適切な指導を行うこと。【「適用上の注意」の項参照】

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
中枢神経抑制剤（フェンチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等） 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド鎮痛剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用（中枢神経抑制作用）を増強させる。
CYP3A4 を阻害する薬剤（リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等）	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による消化管内での代謝が阻害される。
キノジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	肝代謝酵素 CYP3A4 及びトランスポートに対する阻害作用により、本剤の吸収及び代謝が阻害される。

4. 副作用

承認時までに国内で実施された臨床試験で、総症例数 143 例中 72 例 (50.3%) 160 件の副作用 (臨床検査値の異常も含む) が認められた。主な副作用は、傾眠 17 例 (11.9%)、便秘 14 例 (9.8%)、口腔内出血 10 例 (7.0%)、口内炎 9 例 (6.3%)、嘔吐 9 例 (6.3%) 等であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) **依存性** (頻度不明) : 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。
- (2) **呼吸抑制** (頻度不明) : 呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等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。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフファン酒石酸塩等)が有効である。
- (3) **意識障害** (頻度不明) : 意識レベルの低下、意識消失等の意識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するなど、適切な処置を行うこと。
- (4) **ショック、アナフィラキシー様症状** (いずれも頻度不明) : 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するなど、適切な処置を行うこと。
- (5) **痙攣** (0.7%) : 痙攣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するなど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。

頻度種類	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^(注)
循環器		動悸、起立性低血圧	心血管不全、低血圧、血管拡張
呼吸器		呼吸困難、間質性肺疾患	咽頭浮腫
精神神経系	傾眠	健忘、浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、鎮静、不安、無感情、不快気分、幻視、落ち着きのなさ、思考異常	昏睡、意識消失、ミオクローヌス、振戦、異常な夢、うつ病、多幸気分、幻覚、精神状態変化、歩行障害、錯乱、せん妄、不明瞭発語
消化器	便秘、口腔内出血、口内炎、嘔吐	口唇炎、う歯、口内乾燥、消化不良、歯肉出血、歯肉痛、歯肉炎、悪心、舌障害、口の感覚鈍麻、イレウス	腹痛、歯肉退縮、口腔内潰瘍形成、歯の脱落、刺激感・出血・痛み・潰瘍を含む適応部位反応、舌浮腫、口唇浮腫
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上	

		昇、LDH 上昇	
腎臓		血中クレアチニン上昇、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリן陽性、排尿困難	尿閉
筋・骨格系		骨痛、筋骨格痛、関節周囲炎	
皮膚		多汗症	そう痒症、発疹、蕁麻疹
眼		硝子体浮遊物	霧視
その他		胸部不快感、異常感、熱感、倦怠感、発熱、歯牙損傷、口腔内損傷、コレステロール増加、トリグリセリド増加、血小板数増加、血中尿素減少、食欲不振	回転性めまい、無力症、体重減少

注) 海外でのみ報告された副作用。

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おり、特に呼吸抑制の感受性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度半減期の延長が認められる。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の本剤投与により、新生児に退薬症候がみられることがある。動物実験(ラット静脈内投与試験)で胎児死亡が報告されている。]
- 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒトで母乳中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、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

症状:

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

処置:

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 1) 換気低下が起きたら、本剤服用中の場合は直ちに本剤を口腔内から取り出し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- 2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフファン酒石酸塩等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- 3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- 4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。

- 5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

- (1) 強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者で、かつオピオイド鎮痛剤に忍容性のある患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 突出痛の回数や受診可能な頻度等を考慮して、**必要最小限の本数を交付すること。**
- (3) 誤用防止のため、**用量の異なる本剤を同時に交付しないこと。**
- (4) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- (5) 患者等に対して、**本剤には小児に致死的となりうる量の成分が含有されていることを知らせること。**
- (6) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- (7) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。
- (8) 口内炎、口腔内出血、口腔粘膜欠損等の症状がみられた場合には、本剤の血中濃度が高くなり、副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、速やかに医師又は薬剤師に相談するよう患者等に指導すること。
- (9) 本剤1本には約2gの糖類(8kcal相当)が含有されていることから、う歯予防のため口腔内を衛生に保つよう患者等に指導するとともに、糖尿病患者にはエネルギー摂取量を算出する際、本剤によるカロリー摂取量も考慮するなど適切に指導すること。

2) 服用時

- (1) 本剤は小児の誤用を防ぐため、手で開封しにくいブリスター包装になっている。ブリスター包装は服用直前まで開封せず、必ず服用直前に一つずつハサミ等で開封すること。
- (2) 口内炎や口腔内出血などを起こすおそれがあるので、服用時には薬剤部分を口腔粘膜上で強くこすりつけずに、持ち手部分を前後左右に動かす、あるいは回転させるなどして溶かすよう患者等に指導すること。
- (3) 口腔粘膜からの吸収が低下するため、本剤を嚙まずに服用するよう患者等に指導すること。
- (4) 本剤は持ち手部分を動かして服用する製剤であるため、薬剤部分が持ち手部分から外れた製剤は使用しないこと。

3) 服用後

- (1) 使用済みの持ち手部分は必ず薬剤部分が完全になくなっていることを確認した後、小児の手の届かない場所に廃棄すること。
- (2) 途中で服用を中止した場合、**残存した薬剤部分は決して放置せず、高温(40~60℃)の流水で溶かすなどにより、安全に処分するよう患者等に指導すること。**残存した薬剤部分を直ちに処分できない場合には、小児の誤用防止の対策が施された専用の容器に一時的に保管し、少なくとも1日1回は安全に処分するよう患者等に指導すること。

4) 保管方法等

- (1) **本剤を小児の手の届かない、高温にならない所に保管**

するよう患者等に指導すること。

- (2) 本剤を中止した場合、あるいは用量変更により服用しなくなった用量の薬剤がある場合には、未使用製剤を病院又は薬局へ返却するよう患者等に指導すること。

【薬物動態】

1. 吸収

1) 癌性疼痛患者における薬物動態

癌性突出痛を有する患者を対象に、本剤200 µgを単回口腔内投与したときの血清中フェンタニル濃度及び薬物動態パラメータを図1、表1に示す¹⁾。

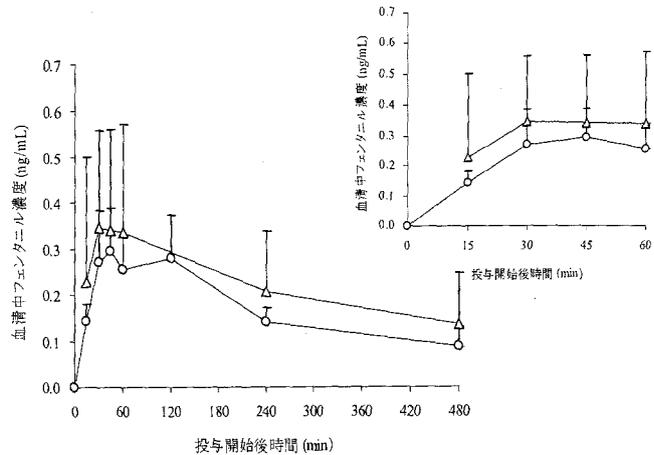


図1 本剤200 µgを単回口腔内投与した時の血清中フェンタニル濃度

○：国内第II相探索的試験 (n=2~6) ，
△：国内第III相検証的試験 (n=10~12)
平均値±標準偏差を示す。

表1 薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	AUC _{0-60min} (ng·min/mL)	AUC _{0-480min} (ng·min/mL)
国内第II相探索的試験	6	0.2900±0.1039	38 (30-65)	11.060±5.103	76.468±17.770 *
国内第III相検証的試験	11	0.4044±0.2793	45 (15-60)	15.920±11.532	107.382±68.066

平均値±標準偏差、

Tmaxは中央値(最小値-最大値)を示す。

* n=3

2) 用量と血清中濃度の関係

癌性突出痛を有する患者を対象に、200 µgから800 µgの本剤を単回口腔内投与したとき、投与開始30分後の血清中フェンタニル濃度はおおむね用量に依存して増加し、外国人の健康成人を対象に200 µgから1600 µgまでの用量を単回口腔内投与したときの用量に対する分布とほぼ一致していた¹⁾。

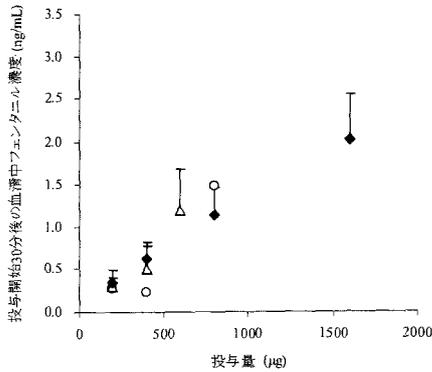


図2 本剤の用量と投与開始30分後の血清中フェンタニル濃度の関係

○：国内第II相探索的試験（200 µg：n=5, 400 µg：n=1, 800 µg：n=1）
 △：国内第III相検証的試験（200 µg：n=34, 400 µg：n=4, 600 µg：n=4）
 ◆：海外第I相試験（200 µg：n=12, 400 µg：n=11, 800 µg：n=11, 1600 µg：n=12）

平均値±標準偏差を示す。

3) バイオアベイラビリティ（外国人のデータ）

フェンタニルの約25%は口腔粘膜から速やかに吸収される。残りの約75%は唾液とともに飲み込まれ、そのうちの約1/3（25%）が消化管よりゆっくりと吸収されるものと考えられる。健康成人を対象にフェンタニルクエン酸塩15 µg/kgを口腔粘膜投与したとき、静脈内投与に対するバイオアベイラビリティは約50%であった²⁾。

4) 高齢者における薬物動態（外国人のデータ）

60歳以上の高齢患者（4例）にフェンタニル10 µg/kgを静脈内投与したとき、50歳未満の患者（5例）に比べて消失半減期が遅延し（高齢患者：945 min, 若年者：265 min）、高い血清中濃度を示した³⁾。

5) 肝障害患者における薬物動態（外国人のデータ）

肝硬変患者（8例）にフェンタニル5 µg/kgを静脈内投与したとき、薬物動態パラメータは肝機能正常患者（13例）とほとんど差が認められなかった⁴⁾。

6) 腎障害患者における薬物動態（外国人のデータ）

血液尿素窒素（BUN）が高値（35-111 mg/dL）を示した腎不全末期患者（8例）にフェンタニル25 µg/kgを静脈内投与したとき、フェンタニルのクリアランスとBUNに負の相関が認められた⁵⁾。

2. 分布

1) 組織への分布（参考）

ラットに³H-フェンタニルを静脈内投与したとき、脳、心臓、肺に速やかに分布した後、徐々に筋肉及び脂肪組織に再分布することが確認された⁶⁾。

2) 胎児移行性（参考）

妊娠124~138日目のヒツジにフェンタニルを単回静脈内投与したとき、胎児の血漿中に速やかにフェンタニルが検出され、投与5分後にはピークに達した。また、投与後5~60分での母体/胎児血漿中濃度比は約2.5であった⁷⁾。

3) 乳汁移行性

分娩中の外国人を対象にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、分娩後4及び24時間の乳汁中フェンタニル濃度はわずかであった⁸⁾。ラットに³H-フェンタニルクエン酸塩を皮下投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認された⁹⁾。

4) 血漿中蛋白結合率

フェンタニルのヒト血漿中蛋白結合率は84.4%であった（*in vitro*, 平衡透析法, 10 ng/mL）¹⁰⁾。

3. 代謝（ヒト, *in vitro*）

フェンタニルは肝臓及び小腸において、CYP3A4により主にノルフェンタニルに代謝される¹¹⁾。（動物実験においてノルフェンタニルの薬理的活性は認められていない¹²⁾。）

4. 排泄（外国人のデータ）

健康成人に³H-フェンタニルクエン酸塩10 µg/kgを静脈内投与したとき、投与後72時間までの尿中への放射能の累積排泄率は投与量の76%であった。未変化体としては投与量の6.4%が排泄された。一方、糞中への放射能の累積排泄率は投与量の9%であった。未変化体としては投与量の1.2%が排泄された。尿中及び糞中には、ほとんどが代謝物として排泄された¹³⁾。

【臨床成績】

臨床試験

<第III相モルヒネ対照無作為化非盲検交叉比較試験>

日本人癌性疼痛患者で、持続性疼痛がオピオイド鎮痛剤（モルヒネ経口剤20 mg/日以上、オキシコドン経口剤10 mg/日以上、フェンタニル経皮吸収型製剤2.5 mg/3日<25 µg/hr>以上の一定用量）にてコントロールされている患者で、かつ、1日1~4回の突出痛を有しており、モルヒネ経口剤によるレスキュー・ドーズが有効であった患者84名を対象とした国内第III相試験において、突出痛に対して、本剤投与期には本剤を200 µgから、モルヒネ投与期にはモルヒネ経口剤を観察期に有効と判定された用量からそれぞれ開始し、適宜増量して両薬剤の至適用量を決定し、当該至適用量を合計5回（至適用量決定時の2又は3回の投与を含む）投与したときの投与開始60分後まで（投与開始後15, 30, 45及び60分）の累積疼痛緩和スコアは下表のとおりであり、両薬剤の差（本剤投与期-モルヒネ投与期）の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（ $\Delta = -0.5$ ）を上回り、非劣性が検証された（順序、時期及び薬剤を因子とした分散分析）¹⁴⁾。

表2 投与開始60分後までの累積疼痛緩和スコア^{a)}

投与群	本剤投与期	モルヒネ投与期	薬剤間差 ^{b)} とその95%信頼区間
本剤先行群	9.73±2.09 (33)	7.65±2.95 (33)	1.91 [1.35, 2.46]
モルヒネ先行群	9.65±2.14 (33)	7.92±2.38 (33)	
全体	9.69±2.10 (66)	7.79±2.66 (66)	

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与開始15, 30, 45, 60分後の疼痛緩和スコア（「0：全くおさまっていない」から「4：完全におさまった」までの5段階評価）の総和

b) 本剤投与期-モルヒネ投与期

【薬効薬理】

1. 薬理作用

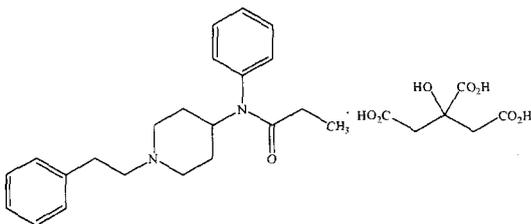
マウス hot plate 試験において、フェンタニルを静脈内投与して検討した結果、疼痛関連行動潜時の ED₅₀ 値はフェンタニルで 16 μg/kg、モルヒネで 7300 μg/kg と、モルヒネより強い鎮痛効果を示した¹⁵⁾。

2. 作用機序

モルモット全脳膜標本を用いた受容体結合試験の結果、フェンタニルは μ-オピオイド受容体に対して Ki=1.2 nmol/L、δ-オピオイド受容体に対して Ki=180 nmol/L、κ-オピオイド受容体に対して Ki=290 nmol/L の親和性を示した¹⁶⁾。したがってフェンタニルは μ-オピオイド受容体に選択的に作用して鎮痛効果をもたらすものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般名：フェンタニルクエン酸塩 (Fentanyl Citrate)
- 化学名：N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide monocitrate



C₂₂H₂₈N₂O·C₆H₈O₇:528.59

○性状：

- ・白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- ・メタノール又は酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

○融点：150~154℃

○分配係数：816 (pH7.4, 水-オクタノール系)

【取扱い上の注意】

製剤表面に色調変化 (黄色味を帯びる) 又は黄色い斑点がみられることがある。

【包装】

- アクレフ®口腔粘膜吸収剤 200 μg :
6本 (1本/プリスター×3) × 2シート
- アクレフ®口腔粘膜吸収剤 400 μg :
6本 (1本/プリスター×3) × 2シート
- アクレフ®口腔粘膜吸収剤 600 μg :
6本 (1本/プリスター×3) × 2シート
- アクレフ®口腔粘膜吸収剤 800 μg :
6本 (1本/プリスター×3) × 2シート

【主要文献】

- 1) 田辺三菱製薬 (株) : アクレフの薬物動態に関する資料 (社内資料)
- 2) Streisand, J.B. et al. : Anesthesiology 1991; 75(2):223-229
- 3) Bentley, J.B. et al. : Anesth. Analg. 1982; 61(12):968-971
- 4) Haberer, J.P. et al. : Br. J. Anaesth. 1982; 54(12):1267-1270
- 5) Koehntop, D.E. et al. : Pharmacotherapy 1997; 17(4):746-752
- 6) Hug, C.C. et al. : Anesthesiology 1981; 55(4):369-375

- 7) Craft, J.B. Jr. et al. : Anesth. Analg. 1983; 62(10):894-898
- 8) Leuschen, M.P. et al. : Clin. Pharm. 1990; 9(5):336-337
- 9) 大塚宏之 他 : 薬理と治療 2001; 29(11):865-876
- 10) Meuldermans, W.E.G. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1982; 257(1):4-19
- 11) Labroo, R.B. et al. : Drug Metab. Dispos. 1997; 25(9):1072-1080
- 12) Schneider, E. et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1986; 334(3):267-274
- 13) McClain, D.A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1980; 28(1):106-114
- 14) 田辺三菱製薬 (株) : アクレフの臨床試験成績に関する資料 (社内資料)
- 15) Rudo, F.G. et al. : Anesth. Analg. 1989; 69(4):450-456
- 16) Maguire, P. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1992; 213(2):219-225

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

提携

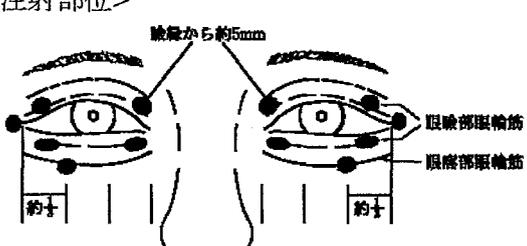
Cephalon, Inc.

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

(報道発表用)

1	販売名	ボトックス注用 100 単位、ボトックス注用 50 単位
2	一般名	A 型ボツリヌス毒素
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・分量	<p>ボトックス注用 100 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 100 単位含有</p> <p>ボトックス注用 50 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 50 単位含有</p> <p>(A 型ボツリヌス毒素の 1 単位はマウス腹腔内投与 LD₅₀ 値に相当)</p>
5	用法・用量	<p>眼瞼痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位／部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。</p> <p><注射部位></p>  <p>片側顔面痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 <p>*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等</p> <p>痙性斜頸：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を</p>

		<p>緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 <p>*緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等</p> <p><u>上肢痙縮</u>：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p> <p>*緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等</p> <p><u>下肢痙縮</u>：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 300 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 300 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p> <p>*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等</p> <p>2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2 歳以上の小児には A 型ボツリヌス毒素として 4 単位/kg を、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々 2 ヶ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4 単位/kg を両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1 回の総投与量は 200 単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
6	効能・効果	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、 <u>上肢痙縮、下肢痙縮</u> 、2 歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足（下線部追加）
7	備考	本剤は、A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。 添付文書（案）を別紙として添付。

※規制区分:

生物由来製品、
 毒薬、
 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)

※ボトックス[®]注用50単位

※ボトックス[®]注用100単位

BOTOX[®] for injection

	50単位	100単位
※承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
※薬価収載	2009年9月	2009年9月
※販売開始	2009年2月	1997年4月
※再審査結果	—	2009年6月
※効能追加	2010年10月	
※国際誕生	1989年12月	

貯法: 5℃以下の冷所に保存
 保存剤を含んでいないので、
 調製後は速やかに使用する。
 なお、調製後は冷凍しないこと。
 使用期限: 包装に表示

※【警告】

- 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニー及び内転型の痙攣性発声障害の患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意(1)」の項参照
- 眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- 痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙攣性斜頸及び上肢痙縮患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。]
- 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

※【効能・効果】

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足

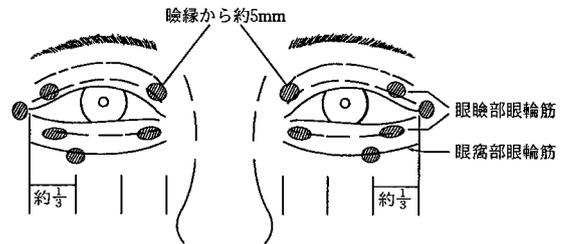
※【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。

- 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
- 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
- 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

※【用法・用量】

眼瞼痙攣: 通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25~2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3~4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。
 <注射部位>



片側顔面痙攣: 通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
 - ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
 - ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- *痙攣筋: 眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

痙攣性斜頸: 通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30~60単位を投与する。
 - ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
 - ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- *緊張筋: 胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等)[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 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、授乳婦に対する安全性は確立していない。](「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】

	成分名	含有量(1バイアル中)		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓)及びヒツジ(血液)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色~微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95~1.10			

*: 1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

上肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計240単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋：腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等
2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

※用法・用量に関連する使用上の注意

複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果が規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、3ヵ月間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として360単位を上限とすること。[海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計360単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。]

眼瞼痙攣：

眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

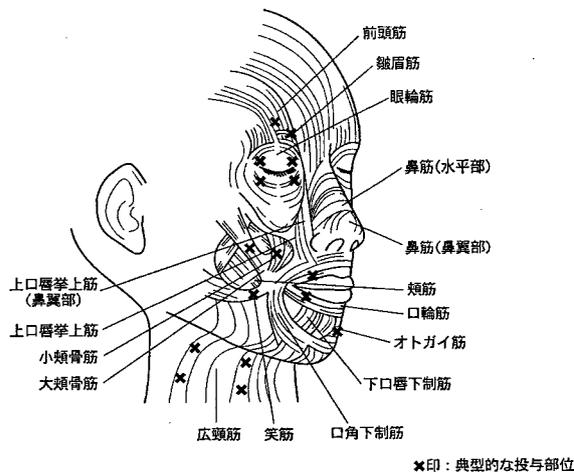
片側顔面痙攣：

- (1) 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 ^{注1}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
	広頸筋 ^{注2}	2.5	上限4

注1: 臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2: 広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



×印：典型的な投与部位

痙性斜頸：

- (1) 痙性斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- (3) 痙性斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。
- (4) 痙性斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- (5) 痙性斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

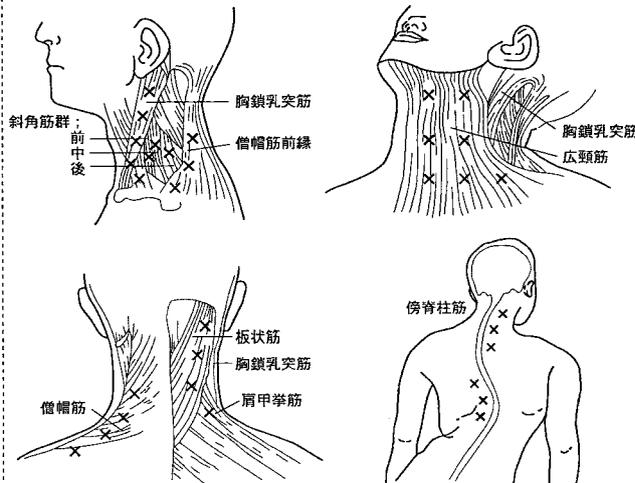
投与筋	初回投与量 ^{注3} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

注1: 胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2: 肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるため注意すること。

注3: 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4: 各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

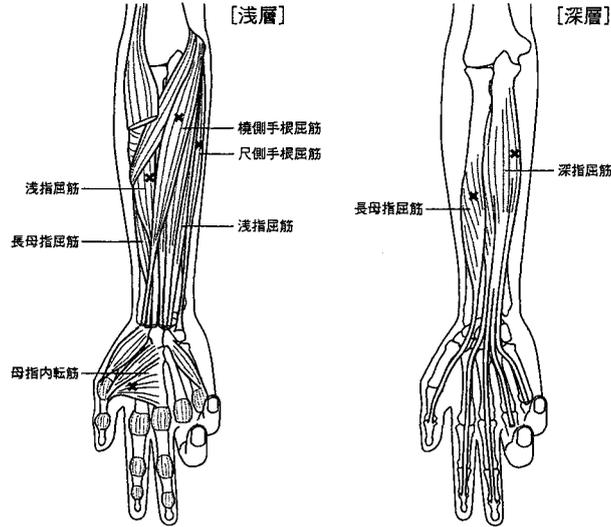


×印：典型的な投与部位

上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。〔臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。〕

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1

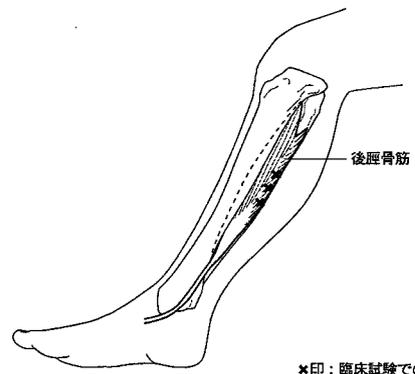
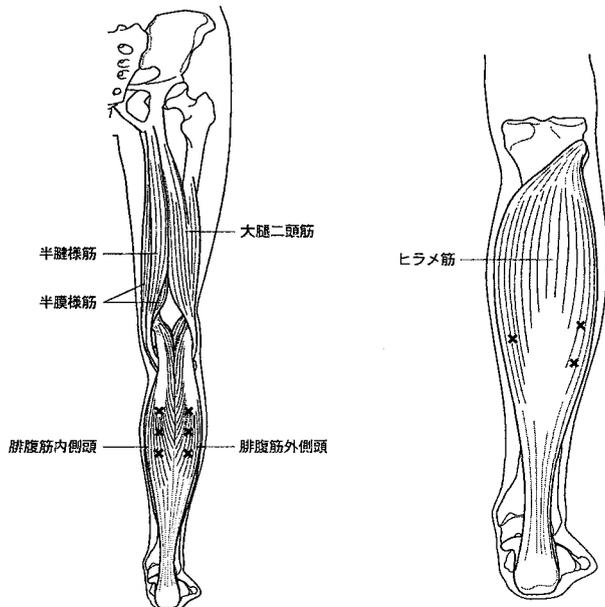


※印：臨床試験での投与部位

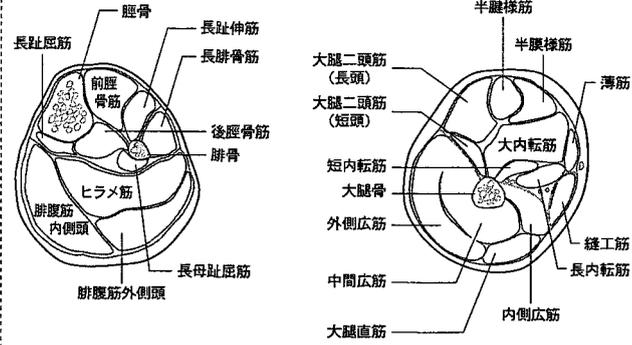
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。〔臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。〕

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
腓腹筋(内側頭)	75	3
腓腹筋(外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3

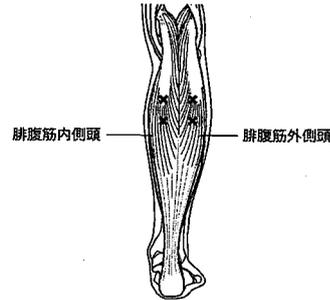


※印：臨床試験での投与部位



2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：

- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。



※印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

【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) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者〔筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。〕(「相互作用」の項参照)
 - (2) 慢性の呼吸器障害のある患者〔本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。〕
 - (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。〕
 - (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者〔本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。〕
 - (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- ※※2. 重要な基本的注意
- (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の適応のみに使用する製剤のため、眉間の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
 - (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。

- 3)本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
- 4)日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
- 5)痙性斜頸に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚙下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
- 6)痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
- 7)本剤投与後、3～4ヶ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
- 8)妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 9)男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヶ月は避妊する。〔精子形成期間に投与されることを避けるため。〕
- 10)上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。

11)他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。

- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤を眼輪筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1)投与時毎に視力検査を実施することが望ましい。〔「その他の注意(2)」の項参照〕
 - 2)眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (6) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (7) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚙下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者(嚙下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等)では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。〔「副作用」及び「小児等への投与」の項参照〕
- (8) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(「副作用」の項参照)
- (9) 本剤はできるだけ少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。

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
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚙下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚙下困難等が出現するため、嚙下障害が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚙下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚙下困難等が出現するため、嚙下障害が増強されることがある。

※※ 4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兔眼・閉瞼不全138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査終了時)。
片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例(7.05%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兔眼・閉瞼不全195例(1.90%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各158例(1.54%)、流涙80例(0.78%)であった(再審査申請時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査6904症例中、343例(4.97%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚙下障害146例(2.11%)、局所性筋力低下59例(0.85%)、発疹15例(0.22%)であった(第12回安全性定期報告時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。
脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例106例中17例(16.04%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱力(感)3例(2.83%)、CK(CPK)上昇3例(2.83%)であった。(承認時)
脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例115例中18例(15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部疼痛5例(4.35%)、筋痛3例(2.61%)、発疹2例(1.74%)であった。(承認時)
2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験215例中、副作用発現率は67例(31%)であった。その主なものは転倒20例(9%)、下肢の疼痛5例(2%)、下肢の脱力5例(2%)、全身の脱力4例(2%)であった。(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、血清病(0.01%未満)：
ショック、アナフィラキシー様症状、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。

また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

- 2) 眼(0.44%)：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉眼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 呼吸障害、嚥下障害(0.63%)：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告が、また、本剤の投与部位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作(頻度不明)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

(2) その他の副作用

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。

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉眼不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、眼の刺激、斜視	
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血

※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、少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

※7. 小児等への投与

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足以外の適応では小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺炎等の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症が報告されている。[「その他の注意(5)」の項参照]
- (2) 既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

9. 適用上の注意

(1) 投与部位

用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内にのみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。

(2) 調製方法

1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50単位	1. 0mL	5.0単位/0.1mL
	2. 0mL	2.5単位/0.1mL
	4. 0mL	1.25単位/0.1mL
100単位	1. 0mL	10.0単位/0.1mL
	2. 0mL	5.0単位/0.1mL
	4. 0mL	2.5単位/0.1mL
	8. 0mL	1.25単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。

3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

(3) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時

1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。

・溶解前場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
・溶解後場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。

2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。

3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

(1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。

(2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。

(3) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
注射部位		注射部腫脹、注射部出血斑 ^{注1} 、注射部疼痛、注射部ひきつり感、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部不快感、注射部熱感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ^{注2}
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、下痢、口内乾燥、嘔吐	腹痛
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、筋痙攣、四肢痛、関節痛	弾発指、滑液包炎
その他		倦怠(感)、脱力(感)、発熱、CK(CPK)上昇、感冒様症状、肺炎、耳鳴、発汗、呼吸不全、構語障害、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害	聴力低下、ウイルス感染、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮

注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。

注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺(特に肺尖部)に近い部位に投与する場合には注意すること。

- (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
- (5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】¹⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

※※【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣斜頸における臨床試験成績^{2)~4)}

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。

片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。

痙攣斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。

(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9%(71/79)
片側顔面痙攣	74.5%(70/94)
痙攣斜頸	41.6%(69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頬骨筋67/94例、小頬骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例

また、痙攣斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前線16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙攣における臨床試験成績⁷⁾

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙攣患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙攣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、本剤^{*}又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale(MAS：筋痙攣の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤高用量群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

^{*}本剤は高用量群と低用量群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤高用量群：母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位を投与

本剤低用量群：母指関節に痙攣がない場合120単位、母指関節に痙攣がある場合150単位を投与

	本剤高用量群 (51例)	プラセボ群 (26例)	本剤低用量群 (21例)	プラセボ群 (11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9313	-3.567±4.7189	-10.036±7.7743	-6.227±8.6584
プラセボとの差 [95%信頼区間]	-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001		—	

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤高用量群	プラセボ群	本剤高用量群	プラセボ群	
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)	—	—	—
投与1週後	2.66±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.671(26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869(49)	2.98±0.728(26)	-1.15±0.931(49)	-0.29±0.569(26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914(48)	2.94±0.838(24)	-1.01±0.970(48)	-0.35±0.599(24)	-0.66 [-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894(47)	3.08±0.640(25)	-0.83±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63 [-0.99, -0.27]

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤低用量群	プラセボ群	本剤低用量群	プラセボ群	
投与前	3.33±0.483(21)	3.18±0.405(11)	—	—	—
投与1週後	2.48±0.915(21)	2.68±0.845(11)	-0.86±0.777(21)	-0.50±0.742(11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.009(11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.95±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.68±0.956(11)	-0.93±0.884(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.91±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤^{*}を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

^{*}母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位投与

	1回目			2回目			3回目		
	投与前	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後
投与前	2.89±0.720(97)	1.85±0.843(96)	1.93±0.940(95)	2.57±0.696(77)	1.69±0.835(77)	1.88±0.825(75)	2.50±0.652(48)	1.86±0.608(48)	1.89±0.714(47)
投与4週後	2.22±0.903(92)	2.22±0.903(92)	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.20±0.780(74)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)	2.06±0.784(47)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

3. 下肢痙攣における臨床試験成績⁸⁾

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙攣患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人下肢痙攣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、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428[-5.841, -1.016]であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)。

なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
投与前	3.28±0.451(58)	3.24±0.432(62)	—	—	—
投与1週後	2.67±0.787(57)	2.72±0.838(62)	-0.61±0.675(57)	-0.52±0.765(62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.828(56)	2.81±0.785(62)	-0.88±0.687(56)	-0.43±0.718(62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829(57)	2.78±0.804(61)	-0.91±0.733(57)	-0.47±0.712(61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.735(54)	2.82±0.758(61)	-0.82±0.660(54)	-0.43±0.676(61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866(54)	2.84±0.750(61)	-0.56±0.685(54)	-0.40±0.583(61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目			2回目			3回目		
	投与前	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後	投与前	投与4週後	投与8週後
投与前	2.91±0.694(107)	1.95±0.699(105)	1.95±0.636(103)	2.45±0.618(92)	1.76±0.643(91)	1.88±0.631(89)	2.41±0.593(58)	1.85±0.635(58)	1.87±0.502(55)
投与4週後	2.23±0.730(104)	2.23±0.730(104)	2.23±0.730(104)	2.09±0.712(88)	2.09±0.712(88)	2.09±0.712(88)	1.90±0.556(55)	1.90±0.556(55)	1.90±0.556(55)

平均値±標準偏差(例数)

4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

【薬効薬理】

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用⁹⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2. 筋弛緩作用¹⁰⁾

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3. α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用¹¹⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

4. 神経再生による機能的除神経からの回復¹¹⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。

5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素 (Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜると、白濁する。

※※【承認条件】

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。[※]
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

注)片側顔面痙攣及び痙性斜頸の適応に限る。

※【包装】

ボトックス注用 50単位：50単位×1バイアル

ボトックス注用100単位：100単位×1バイアル

※※【主要文献】

- 1) 社内資料：分布に関する試験
- 2) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668(1995)
- 3) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, 89(3), 340-344(1995)
- 4) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(8), 749-754(1995)
- 5) 目崎高広ほか：脳と神経, 51(5), 427-432(1999)
- 6) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(9), 857-862(1995)
- 7) R. Kaji, et al. : *Curr Med Res Opin*, 26, 1983-1992(2010)
- 8) R. Kaji, et al. : *J Neurol*, 257, 1330-1337(2010)
- 9) 社内資料：薬効薬理試験
- 10) R. Aoki, et al. : *Eur. J. Neurol.*, 2, 3-9(1995)
- 11) 社内資料：薬効薬理試験

※【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

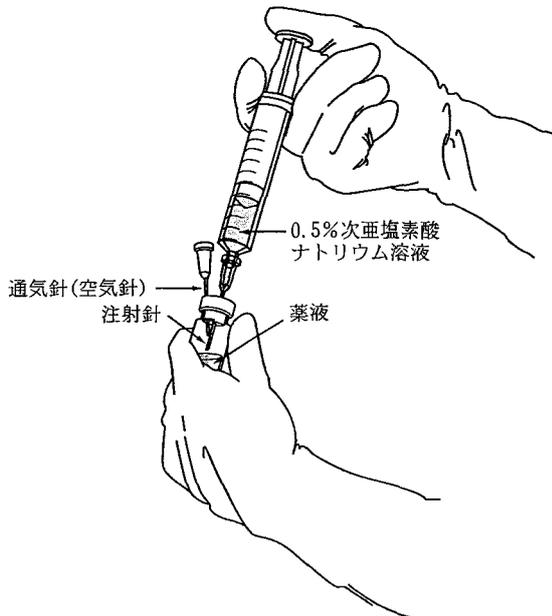
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

※・ボトックス注用50単位/100単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

gsk GlaxoSmithKline

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ジプレキサ錠 2.5mg、ジプレキサ錠 5mg、ジプレキサ錠 10mg、 ジプレキサ細粒 1%、 ジプレキサザイデイス錠 5mg、ジプレキサザイデイス錠 10mg
2	一 般 名	オランザピン
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ジプレキサ錠 2.5mg (1錠中オランザピンとして 2.5mg 含有) ジプレキサ錠 5mg (1錠中オランザピンとして 5mg 含有) ジプレキサ錠 10mg (1錠中オランザピンとして 10mg 含有) ジプレキサ細粒 (1g 中オランザピンとして 10mg 含有) ジプレキサザイデイス錠 5mg (1錠中オランザピンとして 5mg 含有) ジプレキサザイデイス錠 10mg (1錠中オランザピンとして 10mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	統合失調症 通常、成人にはオランザピンとして 5~10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量として 1 日 1 回 10mg 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 20mg を超えないこと。 <u>双極性障害における躁症状の改善</u> <u>通常、成人にはオランザピンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与により開始する。維持量は年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 20mg を超えないこと。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	統合失調症、 <u>双極性障害における躁症状の改善</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、チエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。

※※2010年●月改訂(第15版)
※2010年3月改訂

日本標準商品分類番号
87 1179

抗精神病薬

ジプレキサ錠2.5mg^①
ジプレキサ錠5mg^②
ジプレキサ錠10mg^③

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)

貯法 : 室温保存
使用期限 : 外箱等に表示

Zyprexa[®]
オランザピン錠

	①	②	③
承認番号	21200AMY00249	21200AMY00250	21200AMY00251
薬価収載	2001年6月	2001年6月	2001年6月
販売開始	2001年6月	2001年6月	2001年6月
再審査結果	2010年3月	2010年3月	2010年3月
効能追加	2010年●月	2010年●月	2010年●月

【警告】

- 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔重要な基本的注意〕の項参照

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジプレキサ錠2.5mg	ジプレキサ錠5mg	ジプレキサ錠10mg
成分・含量 (1錠中)	オランザピンとして 2.5mg	オランザピンとして 5mg	オランザピンとして 10mg
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、カルナウバロウ		
性状・剤形	白色のフィルムコート錠		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	7.1mm	8.1mm
	厚さ	3.4mm	4.0mm
重量	約0.14g	約0.21g	約0.42g
識別コード	LILLY 4112	LILLY 4115	LILLY 4117

【効能・効果】 ※※

統合失調症、双極性障害における躁症状の改善

【用法・用量】 ※※

統合失調症：通常、成人にはオランザピンとして5~10mgを1日1回経口投与により開始する。維持量として1日1回10mg経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日量は20mgを超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして10mgを1日1回経口投与により開始する。維持量は年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20mgを超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ※※

双極性障害における躁症状の改善の場合
躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

【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)

- 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者〔抗コリン作用により症状を悪化させることがある。〕
- 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〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性、高齢者)を併せ持つ患者〔本剤の血漿中濃度が増加することがある。〕
- 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
- 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。心・血管疾患(心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等)、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態(脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等)が認められる場合には注意すること。
- 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。
- 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。
- 傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こること

とがあるので、本剤投与中の患者には高所での作業あるいは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。[「薬物動態」の項参照]

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) 阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	喫煙は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	

4. 副作用

統合失調症:

承認時 (オランザピン錠: 普通錠) までの国内臨床試験において 580 例中、副作用が 377 例 (65.0%) に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数 7403 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 2555 例 (34.51%) で 5612 件認められた。主な副作用は体重増加 (7.71%)、傾眠 (4.01%)、不眠 (3.47%)、便秘 (3.21%)、アカシジア (3.13%)、食欲亢進 (2.63%)、トリグリセリド上昇 (2.19%) であった。(再審査期間終了時)

双極性障害における躁症状の改善:

承認時までの国内臨床試験において 186 例中、副作用が 125 例 (67.2%) に認められた。主な副作用は傾眠 (26.9%)、体重増加 (14.0%)、口渇 (11.8%)、トリグリセリド上昇 (8.1%)、便秘 (7.5%)、倦怠感 (6.5%)、食欲亢進 (5.9%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡:** 高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖:** 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状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) **悪性症候群 (Syndrome malin):** 無動緘黙、強度の筋強剛、

脈拍及び血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、水分補給、体冷却等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。本症発症時には、血清 CK (CPK) の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

- 4) **肝機能障害、黄疸:** AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-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するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **痙攣:** 痙攣 (強直間代性、部分発作、ミオクロス発作等) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **遅発性ジスキネジア:** 長期投与により、不随意運動 (特に口周部) があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- 7) **横紋筋融解症:** 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。
- 8) **麻痺性イレウス:** 腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺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。
- 9) **無顆粒球症、白血球減少:** 無顆粒球症、白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するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **肺塞栓症、深部静脈血栓症:** 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

(2) その他の副作用

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

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	興奮、傾眠、不眠、不安、めまい・ふらつき	頭痛・頭重、抑うつ状態、易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、構音障害、性欲亢進、躁状態、立ちくらみ	感覚鈍麻、独語、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、空笑、会話障害、もうろう状態	焦燥、しびれ感
錐体外路症状	アカシジア (静坐不能)、振戦	筋強剛、流涎、ジストニア、パーキンソン病徴候、ジスキネジア、歩行異常、嚥下障害、眼球挙上、ブラジキネジア (動作緩慢)、下肢不安症	舌の運動障害、運動減少	
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、頻脈	徐脈、心室性期外収縮、心房細動	血栓
消化器	便秘、食欲亢進、口渇	嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、下痢、胃炎	腹痛、胃潰瘍、口角炎、黒色便、痔出血	肺炎
血液		白血球減少、白血球增多、貧血、リンパ球減少、好酸球增多、赤血球減少、好中球增多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板增多、好中球減少	好酸球減少、赤血球增多、単球減少、単球增多、ヘマトクリット値減少	
内分泌		プロラクチン上昇、月経異常	プロラクチン低下、乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎	
腎臓		BUN 低下	蛋白尿、尿沈渣異常、腎盂炎、クレアチニン低下、BUN 上昇	
泌尿器		排尿障害、尿閉	頻尿、尿失禁	
過敏症		発疹	そう痒症、顔面浮腫、蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫
代謝異常	トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、高脂血症	尿糖、糖尿病、高尿酸血症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下、総蛋白低下、水中毒	ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下、脱水症、クロール低下	
呼吸器		鼻閉	嚥下性肺炎	
その他	体重増加、倦怠感	脱力感、体重減少、発熱、発汗、浮腫、ほてり、CK (CPK) 上昇、転倒	胸痛、骨折、腰痛、死亡、アルブミン低下、低体温、眼のチカチカ、A/G 比異常、肩こり、グロブリン上昇、霧視感、脱毛症	持続勃起、離脱反応 (発汗、嘔気、嘔吐)

5. 高齢者への投与

高齢者は一般的に生理機能が低下しており、また、本剤のクリアランスを低下させる要因であるので、慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5~5 mg の少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上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されていない。]
- (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。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈（頻度2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450 mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、1500 mg の急性過量投与での生存例も報告されている。

処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が50~60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他の β -受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- (2) がん原性試験において、雌マウス（8 mg/kg/日以上、21カ

月）及び雌ラット（2.5/4 mg/kg/日以上、21カ月、投与21日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。

- (3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤の5試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

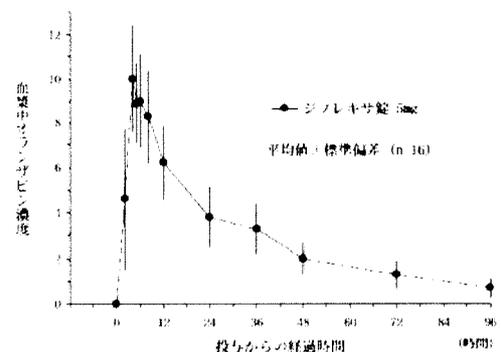
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人男子に本剤5 mg を空腹時単回経口投与した¹⁾。

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)
5 mg 錠×1錠	4.8±1.2	10.5±2.2	28.5±6.1	279±86.6

(n=16)



(2) 食事による吸収への影響は認められなかった。

(外国人での成績)

- (3) オランザピンカプセル*を投与したとき、患者の血漿中濃度は、2.5~20 mg の範囲において投与量比例的であり、薬物動態の線形性が確認された。健康成人では、平均消失半減期は33時間（20.7~54.1時間：5~95パーセントイル）であり、見かけのクリアランスは平均26.1 L/hr（12~47 L/hr：5~95パーセントイル）である。1週間以内に定常状態に達する。

2. 蛋白結合

約93% (in vitro, 超遠心法)。特にアルブミンと α_1 -酸性糖蛋白質に結合する。

3. 主な代謝産物及び代謝経路

オランザピンの代謝に関与する酵素はグルクロン酸転移酵素、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、チトクロームP450 (CYP) である。オランザピンの代謝物10-N-グルクロン酸抱合体及び4'-N-グルクロン酸抱合体は、直接グルクロン酸抱合される²⁾。10-N-グルクロン酸抱合体が血漿中及び尿中における主要代謝物である。4'-N-オキシド体代謝物の生成はフラビン含有モノオキシゲナーゼが関与している。主な酸化代謝物である4'-N-デスメチル体はCYP1A2を介して生成される。比較的少ない代謝物である2-ヒドロキシメチル体はCYP2D6を介して生成されるが、オランザピンの全般的なクリアランスに大きく影響することはない。in vivo の動物試験において、4'-N-デスメチル体及び2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないか、又はオランザピンに比べきわめて低く、薬理活性の本体はオランザピンであることが確認されている。定常状態における未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び4'-N-デスメチル体の血漿中濃度比は100 : 44 : 31であった。

4. 薬物相互作用

本剤とフルボキサミンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は高値を示した。相互作用は男性（すべて喫煙者）で大きく、C_{max}の増加率は男性（喫煙）で75%、女性（すべて非喫煙者）で52%であった。AUC₀₋₂₄の増加率は男性（喫煙）で108%、女性（非喫煙）で52%であった。また、クリアランス (CL_{p/F}) は男性（喫煙）で52%、女性（非喫煙）で37%低下した。これはフルボキサミンがCYP1A2の阻害作用を有するためと推定された。オランザピンカプセル*とカルバマゼピンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は低値を示した。併用によりC_{max}は24%、AUC₀₋₉₆は34%低下した。これはカルバマゼピンがCYP1A2の誘導作用を有するためと推定された。本剤とフルオキサチン（国内未承認）との併用により、オランザピンの血漿中濃度はわずかに上昇した。併用によりC_{max}は16%増加、クリアランス (CL_{p/F}) は16%低下した。これはフルオキサチンがCYP2D6の阻害作用を

有するためと推定された。

喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は非喫煙者より約 35%高かった。これは喫煙が CYP1A2 の誘導作用を有するためと推定された。その他、イミプラミン、ワルファリン、シメチジン、制酸剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤によるリチウム、バルプロ酸、イミプラミン、ワルファリン、ジアゼパム、ピペリデン、テオフィリン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。²³⁾²⁴⁾

5. 排泄経路及び排泄率 (外国人での成績)

健康成人に ¹⁴C オランザピンを経口投与したとき、21 日間で全放射活性の約 57%及び 30%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。

6. その他 (外国人での成績)

腎障害: 腎機能低下被験者 10 例にオランザピнкаプセル*を投与した検討によると、腎機能の低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。
肝障害: 肝機能障害はオランザピンのクリアランスを低下させることが予想されたが、肝機能低下患者 8 例に本剤又はオランザピнкаプセル*を投与した検討によると、肝機能低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。
高齢者: オランザピнкаプセル*の単回投与では 65 歳以上の被験者 16 例の消失半減期は非高齢者に比し 53%延長した (高齢者: 52 時間、非高齢者: 34 時間)。14 日間連続投与では、65 歳以上の被験者 8 例の消失半減期は 59 時間であった。

性別・喫煙: 本剤又はオランザピнкаプセル*を投与した検討によると、女性におけるオランザピンのクリアランスは男性よりも約 30%低く、また喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約 40%高かったが、これらの要因のどれかひとつが存在することにより一般的に投与量を調節する必要はない。性別と喫煙を組み合わせた場合の平均クリアランス値は男性喫煙者で最も高く、次いで女性喫煙者、男性非喫煙者の順で、女性非喫煙者が最も低かった。

*: オランザピнкаプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピнкаプセル 5 mg と本剤 5 mg は生物学的に同等であることが確認されている。

【臨床成績】 ※※

◇統合失調症

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、オランザピンが投与され、有効性の解析対象となった計 567 例の患者における主な成績は次のとおりである。

1. 一般臨床試験

最初に実施された 8 週間投与試験でオランザピнкаプセル*1~12.5 mg が投与され、統合失調症患者計 81 例における中等度改善以上の改善率は 59.3% (48/81) であった⁹⁾。引き続き実施された 8 週間投与試験では 2.5~15 mg が投与され、統合失調症患者計 156 例における中等度改善以上の改善率は 58.3% (91/156) であった⁹⁾。

2. 二重盲検試験

8 週間の二重盲検比較試験で本剤 5~15 mg が投与され、本剤投与群の 44.4% (40/90) が中等度改善以上を示し、本剤の統合失調症に対する有用性が認められた⁹⁾。

(外国人での成績)

3. 外国における二重盲検試験

オランザピнкаプセル*の固定用量範囲 (低用量: 5±2.5 mg/日、中用量: 10±2.5 mg/日、高用量: 15±2.5 mg/日) とプラセボ及びハロペリドール (15±2.5 mg/日) を比較した 6 週間の二重盲検比較試験において、オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性症状を含む精神症状全般に有意な改善を示し、高用量群はハロペリドール投与群に比べ、陰性症状を有意に改善した。錐体外路症状 (EPS) はすべてのオランザピン投与群では改善を示したが、ハロペリドール投与群では悪化した。パーキンソニズム、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン投与群で有意に低かった⁶⁾。引き続き実施されたオランザピン又はハロペリドールの初期投与時に改善を示した患者における大規模な二重盲検下での 1 年間の長期継続試験において、オランザピンは対照薬に比べ初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった⁷⁾。二重盲検下での長期継続投与中の、オランザピンによる発症性ジスキネジアの発現率は、ハロペリドール投与群の 10 分の 1 未満でありその差は有意であった⁸⁾。

*: オランザピнкаプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピнкаプセル 5 mg と本剤 5 mg は生物学的に同等であることが確認されている。

◇双極性障害における躁症状の改善

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

1. 二重盲検試験²⁵⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 5~20 mg を 1 日 1 回 3 週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度 (Young-Mania Rating Scale, YMRS) 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群 -12.6 ± 10.0、プラセボ群 -6.8 ± 14.0 で、群間差とその 95% 信頼区間は -5.8 [-9.1, -2.4] であり、統計学的に有意差が認められた (p<0.001、t 検定)。

投与 3 週間における YMRS 合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS, LOF)

投与群	例数	YMRS 合計点			群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの 変化量		
本剤群	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8[-9.1, -2.4]	<0.001
プラセボ群	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0		

平均値 ± 標準偏差 a) t 検定

2. 長期継続投与試験²⁶⁾

二重盲検試験に継続して実施した 18 週間の非盲検長期継続投与試験において、二重盲検試験を完了した被験者にはオランザピンの単剤投与を、効果不

十分を理由に二重盲検試験を中止した被験者にはオランザピン単剤と気分安定薬 1 剤との併用投与を行った。

(1) オランザピン単剤での検討

本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与したときの YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 6 週後で -3.3 ± 5.3、18 週後で -4.2 ± 5.3 であった。

YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (本剤単剤群、FAS, OC)

	ベースライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週
例数	100	100	96	91	81	76	65	61
YMRS 合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.0±5.8	3.0±4.3	2.1±3.4	2.6±5.8	1.9±3.3	1.6±2.9
変化量	=	-0.8±3.6	-1.5±5.3	-2.4±4.9	-3.3±5.3	-2.8±5.7	-3.7±5.7	-4.2±5.3

平均値 ± 標準偏差

(2) オランザピン+気分安定薬での検討

本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与、気分安定薬として炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンのいずれか 1 剤を承認用法・用量で併用投与したときの YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 6 週後で -25.9 ± 9.3、投与 18 週後で -29.6 ± 5.7 であった。

YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (気分安定薬併用群、FAS, OC)

	ベースライン	1 週	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	18 週
例数	39	39	34	31	22	18	14	12
YMRS 合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	17.9±10.3	12.5±12.8	7.1±8.7	2.9±4.4	3.1±4.1	1.7±3.2
変化量	=	-8.1±8.6	-15.4±11.1	-21.0±12.6	-25.9±9.3	-30.3±8.7	-30.0±9.4	-29.6±5.7

平均値 ± 標準偏差

【薬効薬理】

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。非臨床薬理試験において定型抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴が明らかにされている。

1. 薬理作用

(1) 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

オランザピンは、カタレプシー⁹⁾ (錐体外路系副作用の指標) を惹起する用量よりも低い用量で、条件回避反応⁹⁾ (陽性症状の指標)、プレパルスインヒビション¹⁰⁾ (陰性症状及び認知障害の指標)、社会的接触減少¹¹⁾ (陰性症状の指標)、コンフリクト^{9)・12)} (陰性症状及び不安の指標) あるいは強制水泳 (うつ症状の指標) などの統合失調症諸症状の動物モデルにおいて改善作用を示す。

(2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験¹³⁾ や組織学的試験¹⁴⁾ において、錐体外路系副作用に関与している黒質線条体系よりも、抗精神病活性と関係する中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性を示す。

(3) 統合失調症に関わる不均衡な神経系との特異的相互作用

統合失調症では大脳皮質前頭前野でのドーパミン D₁ 系の機能低下やグルタミン神経系の伝達障害が仮説化されているが、オランザピンは大脳皮質前頭前野でドーパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ¹⁵⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる^{10)・11)}。

2. 作用機序

オランザピンは多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状などに対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす (多元作用型: multi-acting)、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる (受容体標的化: receptor-targeting) と考えられる^{16)~18)}。オランザピンは、ドーパミン D₂ タイプ (D₂、D₃、D₄)、セロトニン 5-HT_{2A/2B/2C}、5-HT₆、α₁-アドレナリン及びヒスタミン H₁ 受容体へはほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドーパミン D₁ タイプ (D₁、D₅) やセロトニン 5-HT₃ 受容体へはやや低い親和性が結合する^{19)・20)}。またムスカリン (M₁、M₂、M₃、M₄、M₅) 受容体への親和性は *in vitro* と比較して *in vivo* では弱い²¹⁾。オランザピンはこれらの受容体に対し拮抗薬として働く²²⁾。さらにオランザピンによる大脳皮質前頭前野でのドーパミンとノルアドレナリンの遊離増加¹⁵⁾ や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{10)・11)} も、オランザピンと複数の受容体との相互作用より引き起こされている可能性がある¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

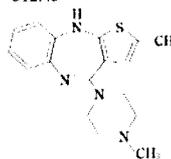
一般名: オランザピン (JAN)

化学名: 2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepine

分子式: C₁₇H₂₀N₄S

分子量: 312.43

構造式:



性状: 黄色の結晶性の粉末である。エタノール (99.5) に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約 195°C (分解)

分配係数: 1.8 (pH5、緩衝液-オクタノール系)

【包装】

錠剤 2.5 mg : 100 錠 PTP (10 錠×10)、100 錠、1000 錠

錠剤 5 mg : 100 錠 PTP (10 錠×10)、100 錠、1000 錠

【主要文献及び文献請求先】 ※※

- 1) 天本敏昭 他：臨床医薬, 14, 2717 (1998)
 - 2) Kassahun, K. et al. : Drug Metabolism and Disposition, 25, 81 (1997)
 - 3) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 353 (2001)
 - 4) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 54, 467 (2000)
 - 5) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 403 (2001)
 - 6) Beasley, C. M. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 111 (1996)
 - 7) Tran, P. V. et al. : British J. of Psychiatry, 172, 499 (1998)
 - 8) Beasley, C. M. et al. : British J. of Psychiatry, 174, 23 (1999)
 - 9) Moore, N. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545 (1992)
 - 10) Bakshi, V. P. et al. : Psychopharmacology, 122, 198 (1995)
 - 11) Corbett, R. et al. : Psychopharmacology, 120, 67 (1995)
 - 12) Moore, N. A. et al. : Behavioural Pharmacol., 5, 196 (1994)
 - 13) Stockton, M. E. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 97 (1996)
 - 14) Robertson, G. S. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 105 (1996)
 - 15) Li, X-M. et al. : Psychopharmacology, 136, 153 (1998)
 - 16) Bymaster, F. P. : J. Clin. Psychiatry Monograph, 15, 10 (1997)
 - 17) Bymaster, F. P. 他：臨床精神薬理, 2, 885 (1999)
 - 18) 村崎光邦：臨床精神医学講座第 14 巻, 中山書店, 96 (1999)
 - 19) Bymaster, F. P. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 87 (1996)
 - 20) Schotte, A. et al. : Psychopharmacology, 124, 57 (1996)
 - 21) Bymaster, F. P. et al. : Eur. J. Pharmacol., 390, 245 (2000)
 - 22) Bymaster, F. P. et al. : Schizophr. Res., 37, 107 (1999)
 - 23) Callaghan, J.T. et al. : Clinical Pharmacokinetics, 37(3),177(1999)
 - 24) 社内資料：双極 I 型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験
 - 25) 社内資料：躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験
 - 26) 社内資料：躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 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

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

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)

ジプレキサ[®] 細粒1%

承認番号	21300AMY00500
薬価収載	2002年6月
販売開始	2004年5月
再審査結果	2010年3月
効能追加	2010年●月

貯法 : 室温保存
 使用期限 : 外箱等に表示

Zyprexa[®]
 オランザピン細粒

【警告】

- 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強される。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジプレキサ細粒1%
成分・含量 (1g中)	オランザピンとして10mg
添加物	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、タルク、パレイシヨゲンブ、マクロゴール6000、ヒプロメロース、含水二酸化ケイ素
性状・剤形	微黄色の細粒

【効能・効果】 ※※

統合失調症、双極性障害における躁症状の改善

【用法・用量】 ※※

統合失調症：通常、成人にはオランザピンとして5~10 mgを1日1回経口投与により開始する。維持量として1日1回10 mg経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日量は20 mgを超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善：通常、成人にはオランザピンとして10mgを1日1回経口投与により開始する。維持量は年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20mgを超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ※※

双極性障害における躁症状の改善の場合
 躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について
 検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

【使用上の注意】 ※※

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
 - 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者 [抗コリン作用により症状を悪化させることがある。]
 - 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 [痙攣閾値を低下させることがある。]
 - 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者 [肝障害を悪化させることがある。]
 - 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
 - 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性、高齢者)を併せ持つ患者 [本剤の血漿中濃度が増加することがある。]
 - 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 [「重要な基本的注意」の項参照]
- 重要な基本的注意**
 - 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
 - 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
 - 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
 - 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
 - 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。心・血管疾患(心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等)、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態(脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等)が認められる場合には注意すること。
 - 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。
 - 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。
 - 傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には高所での作業あるいは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 相互作用**
 本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。[「薬物動態」の項参照]

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くなる可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) 阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	喫煙は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。

4. 副作用

統合失調症:

承認時 (オランザピン錠: 普通錠) までの国内臨床試験において 580 例中、副作用が 377 例 (65.0%) に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数 7403 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 2555 例 (34.51%) で 5612 件認められた。主な副作用は体重増加 (7.71%)、傾眠 (4.01%)、不眠 (3.47%)、便秘 (3.21%)、アカシジア (3.13%)、食欲亢進 (2.63%)、トリグリセリド上昇 (2.19%) であった。(再審査期間終了時)

双極性障害における躁症状の改善:

承認時までの国内臨床試験において 186 例中、副作用が 125 例 (67.2%) に認められた。主な副作用は傾眠 (26.9%)、体重増加 (14.0%)、口渇 (11.8%)、トリグリセリド上昇 (8.1%)、便秘 (7.5%)、倦怠感 (6.5%)、食欲亢進 (5.9%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡: 高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 低血糖: 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状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) 悪性症候群 (Syndrome malin): 無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、水分補給、体冷却等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。本症発症時には、血清 CK (CPK) の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例

が報告されている。

- 4) 肝機能障害、黄疸: AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP 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するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣: 痙攣 (強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 遅発性ジスキネジア: 長期投与により、不随意運動 (特に口周部) があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- 7) 横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。
- 8) 麻痺性イレウス: 腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺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。
- 9) 無顆粒球症、白血球減少: 無顆粒球症、白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するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症: 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

(2) その他の副作用

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

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	興奮、傾眠、不眠、不安、めまい・ふらつき	頭痛・頭重、抑うつ状態、易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、構音障害、性欲亢進、躁状態、立ちくらみ	感覚鈍麻、独語、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、空笑、会話障害、もうろう状態	焦燥、しびれ感
錐体外路症状	アカシジア (静坐不能)、振戦	筋強剛、流涎、ジストニア、パーキンソン病徴候、ジスキネジア、歩行異常、嚥下障害、眼球挙上、ブラジキネジア (動作緩慢)、下肢不安症	舌の運動障害、運動減少	
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、頻脈	徐脈、心室性期外収縮、心房細動	血栓
消化器	便秘、食欲亢進、口渇	嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、下痢、胃炎	腹痛、胃潰瘍、口角炎、黒色便、痔出血	肺炎
血液		白血球減少、白血球増多、貧血、リンパ球減少、好酸球増多、赤血球減少、好中球増多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板増多、好中球減少	好酸球減少、赤血球増多、単球減少、単球増多、ヘマトクリット値減少	
内分泌		プロラクチン上昇、月経異常	プロラクチン低下、乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎	
腎臓		BUN 低下	蛋白尿、尿沈渣異常、腎盂炎、クレアチニン低下、BUN 上昇	
泌尿器		排尿障害、尿閉	頻尿、尿失禁	
過敏症		発疹	そう痒症、顔面浮腫、蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝異常	トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、高脂血症	尿糖、糖尿病、高尿酸血症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下、総蛋白低下、水中毒	ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下、脱水症、クロール低下	
呼吸器		鼻閉	嚔下性肺炎	
その他	体重増加、倦怠感	脱力感、体重減少、発熱、発汗、浮腫、ほてり、CK (CPK) 上昇、転倒	胸痛、骨折、腰痛、死亡、アルブミン低下、低体温、眼のチカチカ、A/G 比異常、肩こり、グロブリン上昇、霧視感、脱毛症	持続勃起、離脱反応(発汗、嘔気、嘔吐)

5. 高齢者への投与

高齢者は一般的に生理機能が低下しており、また、本剤のクリアランスを低下させる要因であるので、慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5~5 mg の少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上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されていない。]
- (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。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度 10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈（頻度 2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450 mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、1500 mg の急性過量投与での生存例も報告されている。

処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が 50~60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。

9. その他の注意

- (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- (2) がん原性試験において、雌マウス（8 mg/kg/日以上、21 ヶ月）及び雌ラット（2.5/4 mg/kg/日以上、21 ヶ月、投与 211 日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。
- (3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6~1.7 倍高かったとの報告がある。なお、本剤の 5 試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80 歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、

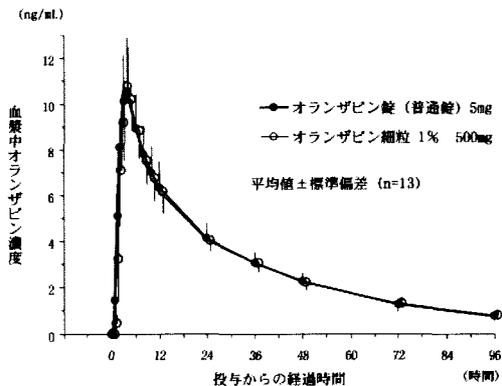
脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- (1) 健康成人男子にオランザピン細粒 1% 500mg 又はオランザピン錠（普通錠）5mg を空腹時単回経口投与した。

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL)
細粒 1% 500mg	3.2±0.7	11.1±1.9	29.82±3.33	293.2±39.9
錠 5mg×1錠	3.5±1.1	11.2±2.3	29.58±3.18	293.5±49.1



オランザピン細粒 1% 500mg はオランザピン錠（普通錠）5mg と生物学的に同等であることが確認された。

- (2) オランザピン錠（普通錠）を投与したとき、食事による吸収への影響は認められなかった¹⁾。
- (外国人での成績)
- (3) オランザピнкаプセル*を投与したとき、患者の血漿中濃度は、2.5~20 mg の範囲において投与量比例的であり、薬物動態の線形性が確認された。健康成人では、平均消失半減期は 33 時間（20.7~54.1 時間：5~95 パーセントイル）であり、見かけのクリアランスは平均 26.1 L/hr（12~47 L/hr：5~95 パーセントイル）である。1 週間以内に定常状態に達する。

2. 蛋白結合

約 93% (*in vitro*, 超遠心法)。特にアルブミンと α₁-酸性糖蛋白質に結合する。

3. 主な代謝産物及び代謝経路

オランザピンの代謝に関与する酵素はグルクロン酸転移酵素、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、チトクローム P450 (CYP) である。オランザピンの代謝物 10-N-グルクロン酸抱合体及び 4'-N-グルクロン酸抱合体は、直接グルクロン酸抱合される²⁾。10-N-グルクロン酸抱合体が血漿中及び尿中における主要代謝物である。4'-N-オキシド体代謝物の生成はフラビン含有モノオキシゲナーゼが関与している。主な酸化代謝物である 4'-N-デスメチル体は CYP1A2 を介して生成される。比較的少ない代謝物である 2-ヒドロキシメチル体は CYP2D6 を介して生成されるが、オランザピンの全般的なクリアランスに大きく影響することはない。*in vivo* の動物試験において、4'-N-デスメチル体及び 2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないか、又はオランザピンに比べわずかに低く、薬理活性の本体はオランザピンであることが確認されている。定常状態における未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び 4'-N-デスメチル体の血漿中濃度比は 100 : 44 : 31 であった。

4. 薬物相互作用

オランザピン錠（普通錠）とフルボキサミンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は高値を示した。相互作用は男性（すべて喫煙者）で大きく、C_{max} の増加率は男性（喫煙）で 75%、女性（すべて非喫煙者）で 52%であった。AUC₀₋₂₄ の増加率は男性（喫煙）で 108%、女性（非喫煙）で 52%であった。また、クリアランス (CL_p/F) は男性（喫煙）で 52%、女性（非喫煙）で 37%低下した。これはフルボキサミンが CYP1A2 の阻害作用を有するためと推定された。

オランザピнкаプセル*とカルバマゼピンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は低値を示した。併用により C_{max} は 24%、AUC₀₋₉₆ は 34%低下した。これはカルバマゼピンが CYP1A2 の誘導作用を有するためと推定された。オランザピン錠（普通錠）とフルオキサセチン（国内未承認）との併用により、オランザピンの血漿中濃度はわずかに上昇した。併用により C_{max} は 16%増加、クリアランス (CL_p/F) は 16%低下した。これはフルオキサセチンが CYP2D6 の阻害作用を有するためと推定された。喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は非喫煙者より約 35%高かった。これは喫煙が CYP1A2 の誘導作用を有するためと推定された。その他、イミプラミン、ワルファリン、シメチジン、制酸剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤によるリチウム、バルプロ酸、イミプラミン、ワルファリン、ジアゼパム、ピペリデン、テオフィリン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。^{23),24)}

5. 排泄経路及び排泄率（外国人での成績）

健康成人に ¹⁴C オランザピンを経口投与したとき、21 日間で全放射活性の約 57%及び 30%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。

6. その他（外国人での成績）

腎障害: 腎機能低下被験者 10 例にオランザピンカプセル*を投与した検討によると、腎機能の低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。
肝障害: 肝機能障害はオランザピンのクリアランスを低下させることが予想されたが、肝機能低下患者 8 例にオランザピン錠 (普通錠) 又はオランザピンカプセル*を投与した検討によると、肝機能低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。
高齢者: オランザピンカプセル*の単回投与では 65 歳以上の被験者 16 例の消失半減期は非高齢者に比し 53%延長した (高齢者: 52 時間、非高齢者: 34 時間)。14 日間連続投与では、65 歳以上の被験者 8 例の消失半減期は 59 時間であった。
性別・喫煙: オランザピン錠 (普通錠) 又はオランザピンカプセル*を投与した検討によると、女性におけるオランザピンのクリアランスは男性よりも約 30%低く、また喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約 40%高かったが、これらの要因のどれかひとつが存在することにより一般的に投与量を調節する必要はない。性別と喫煙を組み合わせた場合の平均クリアランス値は男性喫煙者で最も高く、次いで女性喫煙者、男性非喫煙者の順で、女性非喫煙者が最も低かった。
 * : オランザピンカプセルは開発途中で用いた製剤で、オランザピンカプセル 5 mg とオランザピン錠 (普通錠) 5 mg は生物学的に同等であることが確認されている。

YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (本剤単剤群、FAS、OC)

	ベースライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	100	100	96	91	81	76	65	61
YMS 合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.0±5.8	3.0±4.3	2.1±3.4	2.6±5.8	1.9±3.3	1.6±2.9
変化量	=	-0.8±3.6	-1.5±5.3	-2.4±4.9	-3.3±5.3	-2.8±5.7	-3.7±5.7	-4.2±5.3
平均値±標準偏差								

(2) オランザピン+気分安定薬での検討

本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与、気分安定薬として炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンのいずれか 1 剤を承認用法・用量で併用投与したときの YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 6 週後で -25.9 ± 9.3、投与 18 週後で -29.6 ± 5.7 であった。

YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (気分安定薬併用群、FAS、OC)

	ベースライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	39	39	34	31	22	18	14	12
YMS 合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	17.9±10.3	12.5±12.8	7.1±8.7	2.9±4.4	3.1±4.1	1.7±3.2
変化量	=	-8.1±8.6	-15.4±11.1	-21.0±12.6	-25.9±9.3	-30.3±8.7	-30.0±9.4	-29.6±5.7
平均値±標準偏差								

【臨床成績】 ※※

◇統合失調症

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、オランザピンが投与され、有効性の解析対象となった計 567 例の患者における主な成績は次のとおりである。(オランザピン錠 (普通錠) 承認時)

1. 一般臨床試験

最初に実施された 8 週間投与試験でオランザピンカプセル*1~12.5 mg が投与され、統合失調症患者計 81 例における中等度改善以上の改善率は 59.3% (48/81) であった³⁾。引き続き実施された 8 週間投与試験では 2.5~15 mg が投与され、統合失調症患者計 156 例における中等度改善以上の改善率は 58.3% (91/156) であった⁴⁾。

2. 二重盲検試験

8 週間の二重盲検比較試験でオランザピン錠 (普通錠) 5~15 mg が投与され、オランザピン投与群の 44.4% (40/90) が中等度改善以上を示し、オランザピンの統合失調症に対する有用性が認められた⁵⁾。
 (外国人での成績)

3. 外国における二重盲検試験

オランザピンカプセル*の固定用量範囲 (低用量: 5±2.5 mg/日、中用量: 10±2.5 mg/日、高用量: 15±2.5 mg/日) とプラセボ及びハロペリドール (15±2.5 mg/日) を比較した 6 週間の二重盲検比較試験において、オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性・陰性症状を含む精神症状全般に有意な改善を示し、高用量群はハロペリドール投与群に比べ、陰性症状を有意に改善した。錐体外路症状 (EPS) はすべてのオランザピン投与群では改善を示したが、ハロペリドール投与群では悪化した。パーキンソニズム、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン投与群で有意に低かった⁶⁾。引き続き実施されたオランザピン又はハロペリドールの初期投与時に改善を示した患者における大規模な二重盲検下での 1 年間の長期継続試験において、オランザピンは対照薬に比べ初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった⁷⁾。二重盲検下での長期継続投与中の、オランザピンによる遅発性ジスキネジアの発現率は、ハロペリドール投与群の 10 分の 1 未満でありその差は有意であった⁸⁾。

* : オランザピンカプセルは開発途中で用いた製剤で、オランザピンカプセル 5 mg とオランザピン錠 (普通錠) 5 mg は生物学的に同等であることが確認されている。

◇双極性障害における躁症状の改善

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

1. 二重盲検試験²⁵⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 5~20 mg を 1 日 1 回 3 週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度 (Young-Mania Rating Scale, YMRS) 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群 -12.6 ± 10.0、プラセボ群 -6.8 ± 14.0 で、群間差とその 95% 信頼区間は -5.8 [-9.1, -2.4] であり、統計学的に有意差が認められた (p<0.001, t 検定)。

投与 3 週間における YMRS 合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS、LOF)

投与群	例数	YMRS 合計点			群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
		ベースライン	最終評価時	ベースラインから の変化量		
本剤群	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8[-9.1, -2.4]	<0.001
プラセボ群	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0		

平均値 ± 標準偏差 a) t 検定

2. 長期継続投与試験²⁶⁾

二重盲検試験に継続して実施した 18 週間の非盲検長期継続投与試験において、二重盲検試験を完了した被験者にはオランザピンの単剤投与を、効果不十分を理由に二重盲検試験を中止した被験者にはオランザピン単剤と気分安定薬 1 剤との併用投与を行った。

(1) オランザピン単剤での検討

本剤 5~20 mg を 1 日 1 回経口投与したときの YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 6 週後で -3.3 ± 5.3、18 週後で -4.2 ± 5.3 であった。

【薬効薬理】

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。非臨床薬理試験において定型抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴が明らかにされている。

1. 薬理作用

(1) 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

オランザピンは、カタレプシー⁹⁾ (錐体外路系副作用の指標) を惹起する用量よりも低い用量で、条件回避反応¹⁰⁾ (陽性症状の指標)、プレパルスインヒビション¹⁰⁾ (陰性症状及び認知障害の指標)、社会的接触減少¹¹⁾ (陰性症状の指標)、コンフリクト^{9), 12)} (陰性症状及び不安の指標) あるいは強制水泳 (うつ症状の指標) などの統合失調症諸症状の動物モデルにおいて改善作用を示す。

(2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験¹³⁾ や組織学的試験¹⁴⁾ において、錐体外路系副作用に関与している黒質線条系よりも、抗精神病活性と関係する中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性を示す。

(3) 統合失調症に関わる不均衡な神経系との特異的相互作用

統合失調症では大脳皮質前頭前野でのドパミン D₁ 系の機能低下やグルタミン神経系の伝達障害が仮説化されているが、オランザピンは大脳皮質前頭前野でドパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ¹⁵⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる^{10), 11)}。

2. 作用機序

オランザピンは多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状などに対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす (多元作用型: multi-acting)、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる (受容体標的化: receptor-targeting) と考えられる^{16)~18)}。オランザピンは、ドパミン D₂ タイプ (D₂, D₃, D₄)、セロトニン 5-HT_{2A/2B/2C}、5-HT₆、α₁-アドレナリン及びヒスタミン H₁ 受容体へはほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドパミン D₁ タイプ (D₁, D₅) やセロトニン 5-HT₃ 受容体へはやや低い親和性で結合する^{19), 20)}。またムスカリン (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅) 受容体への親和性は *in vitro* と比較して *in vivo* では弱い²¹⁾。オランザピンはこれらの受容体に対し拮抗薬として働く²²⁾。さらにオランザピンによる大脳皮質前頭前野でのドパミンとノルアドレナリンの遊離増加¹⁵⁾ や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{10), 11)} も、オランザピンと複数の受容体との相互作用より引き起こされている可能性がある¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オランザピン (JAN)

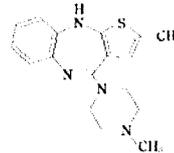
Olanzapine

化学名: 2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepine

分子式: C₁₇H₂₀N₄S

分子量: 312.43

構造式:



性状: 黄色の結晶性の粉末である。エタノール (99.5) に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約 195°C (分解)

分配係数: 1.8 (pH5、緩衝液-オクタノール系)

【包装】

細粒剤 1% : 100g、500g

【主要文献及び文献請求先】※※

- 1) 天本敏昭 他：臨床医薬, 14, 2717 (1998)
 - 2) Kassahun, K. et al. : Drug Metabolism and Disposition, 25, 81 (1997)
 - 3) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 353 (2001)
 - 4) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 54, 467 (2000)
 - 5) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 403 (2001)
 - 6) Beasley, C. M. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 111 (1996)
 - 7) Tran, P. V. et al. : British J. of Psychiatry, 172, 499 (1998)
 - 8) Beasley, C. M. et al. : British J. of Psychiatry, 174, 23 (1999)
 - 9) Moore, N. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545 (1992)
 - 10) Bakshi, V. P. et al. : Psychopharmacology, 122, 198 (1995)
 - 11) Corbett, R. et al. : Psychopharmacology, 120, 67 (1995)
 - 12) Moore, N. A. et al. : Behavioural Pharmacol., 5, 196 (1994)
 - 13) Stockton, M. E. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 97 (1996)
 - 14) Robertoson, G. S. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 105 (1996)
 - 15) Li, X-M. et al. : Psychopharmacology, 136, 153 (1998)
 - 16) Bymaster, F. P. : J. Clin. Psychiatry Monograph, 15, 10 (1997)
 - 17) Bymaster, F. P. 他：臨床精神薬理, 2, 885 (1999)
 - 18) 村崎光邦：臨床精神医学講座第 14 巻, 中山書店, 96 (1999)
 - 19) Bymaster, F. P. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 87 (1996)
 - 20) Schotte, A. et al. : Psychopharmacology, 124, 57 (1996)
 - 21) Bymaster, F. P. et al. : Eur. J. Pharmacol., 390, 245 (2000)
 - 22) Bymaster, F. P. et al. : Schizophr. Res., 37, 107 (1999)
 - 23) Callaghan, J.T. et al. : Clinical Pharmacokinetics, 37(3), 177(1999)
 - 24) 社内資料：双極 I 型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験
 - 25) 社内資料：躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験
 - 26) 社内資料：躁病又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 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

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

※※2010年●月改訂(第7版)
※2010年3月改訂

日本標準商品分類番号
87 1179

抗精神病薬

ジプレキサ[®]サイティス錠5mg^① ジプレキサ[®]サイティス錠10mg^②

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)

貯法: 室温保存、吸湿注意(吸湿性を有するのでブリスター包装のまま保存すること)

使用期限: 外箱等に表示

注意: 自動分包装機には適さない[通常の錠剤に比べやわらかい]

Zyprexa[®]

オランザピン口腔内崩壊錠

	①	②
承認番号	21700AMY00139	21700AMY00140
薬価収載	2005年6月	2005年6月
販売開始	2005年7月	2005年7月
再審査結果	2010年3月	2010年3月
効能追加	2010年●月	2010年●月

【警告】

- 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強される。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アドレナリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジプレキササイティス錠 5mg	ジプレキササイティス錠 10mg
成分・含量 (1錠中)	オランザピンとして 5mg	オランザピンとして 10mg
添加物	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム、パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム	
性状・剤形	黄色の素錠(凍結乾燥製剤)	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	直径	10mm
	厚さ	2.4mm
重量	約 0.016g	約 0.024g

【効能・効果】 ※※

統合失調症、双極性障害における躁症状の改善

【用法・用量】 ※※

統合失調症: 通常、成人にはオランザピンとして5~10 mgを1日1回経口投与により開始する。維持量として1日1回10 mg経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日量は20 mgを超えないこと。

双極性障害における躁症状の改善: 通常、成人にはオランザピンとして10mgを1日1回経口投与により開始する。維持量は年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意> ※※

双極性障害における躁症状の改善の場合
躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

【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)

- 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者[抗コリン作用により症状を悪化させることがある。]
- 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[痙攣閾値を低下させることがある。]
- 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者[肝障害を悪化させることがある。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 本剤のクリアランスを低下させる要因(非喫煙者、女性、高齢者)を併せ持つ患者[本剤の血漿中濃度が増加することがある。]
- 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[「重要な基本的注意」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
- 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
- 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
- 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があらわれることがある。心・血管疾患(心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等)、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態(脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等)が認められる場合には注意すること。
- 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。
- 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

- (8) 傾眠、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には高所での作業あるいは自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。〔薬物動態〕の項参照

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が减弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。
フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) 阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。
シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	
カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。
オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。	
喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素 (CYP1A2) を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。

4. 副作用

統合失調症...

承認時 (オランザピン錠：普通錠) までの国内臨床試験において 580 例中、副作用が 377 例 (65.0%) に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数 7403 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 2555 例 (34.51%) で 5612 件認められた。主な副作用は体重増加 (7.71%)、傾眠 (4.01%)、不眠 (3.47%)、便秘 (3.21%)、アカシジア (3.13%)、食欲亢進 (2.63%)、トリグリセリド上昇 (2.19%) であった。(再審査期間終了時)

双極性障害における躁症状の改善：

承認時までの国内臨床試験において 186 例中、副作用が 125 例 (67.2%) に認められた。主な副作用は傾眠 (26.9%)、体重増加 (14.0%)、口渇 (11.8%)、トリグリセリド上昇 (8.1%)、便秘 (7.5%)、倦怠感 (6.5%)、食欲亢進 (5.9%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**：高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖**：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状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) **悪性症候群 (Syndrome malin)**：無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、水分補給、体冷却等の全身管理とともに、適切な処置を行うこと。本症発症時には、血清 CK (CPK) の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

- 4) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-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するなど適切な処置を行うこと。

- 5) **痙攣**：痙攣 (強直間代性、部分発作、ミオクロス発作等) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 6) **遅発性ジスキネジア**：長期投与により、不随意運動 (特に口周部) があらわれ、投与中止後も持続することがある。

- 7) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。

- 8) **麻痺性イレウス**：腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺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。

- 9) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症、白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するなど適切な処置を行うこと。

- 10) **肺塞栓症、深部静脈血栓症**：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。

(2) その他の副作用

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

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	興奮、傾眠、不眠、不安、めまい・ふらつき	頭痛・頭重、抑うつ状態、易刺激性、自殺企図、幻覚、妄想、脱抑制、構音障害、性欲亢進、躁状態、立ちくらみ	感覚鈍麻、独語、記憶障害、知覚過敏、違和感、意識喪失、空笑、会話障害、もうろう状態	焦燥、しびれ感
錐体外路症状	アカシジア (静坐不能)、振戦	筋強剛、流涎、ジストニア、パーキンソン病徴候、ジスキネジア、歩行異常、嚥下障害、眼珠挙上、ブラジキネジア (動作緩慢)、下肢不安症	舌の運動障害、運動減少	
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、頻脈	徐脈、心室性期外収縮、心房細動	血栓
消化器	便秘、食欲亢進、口渇	嘔気、胃不快感、食欲不振、嘔吐、下痢、胃炎	腹痛、胃潰瘍、口角炎、黒色便、痔出血	肺炎
血液		白血球減少、白血球増多、貧血、リンパ球減少、好酸球増多、赤血球減少、好中球増多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板増多、好中球減少	好酸球減少、赤血球増多、単球減少、単球増多、ヘマトクリット値減少	
内分泌		プロラクチン上昇、月経異常	プロラクチン低下、乳汁分泌、乳房肥大、甲状腺機能亢進症	

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	総ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、総ビリルビン低下、肝炎	
腎臓		BUN 低下	蛋白尿、尿沈渣異常、腎盂炎、クレアチニン低下、BUN 上昇	
泌尿器		排尿障害、尿閉	頻尿、尿失禁	
過敏症		発疹	そう痒症、顔面浮腫、蕁麻疹、小丘疹	光線過敏症、血管浮腫
代謝異常	トリグリセリド上昇、コレステロール上昇、高脂血症	尿糖、糖尿病、高尿酸血症、カリウム低下、カリウム上昇、ナトリウム低下、総蛋白低下、水中毒	ナトリウム上昇、クロール上昇、トリグリセリド低下、脱水症、クロール低下	
呼吸器		鼻閉	嚔下性肺炎	
その他	体重増加、倦怠感	脱力感、体重減少、発熱、発汗、浮腫、ほてり、CK (CPK) 上昇、転倒	胸痛、骨折、腰痛、死亡、アルブミン低下、低体温、眼のチカチカ、A/G 比異常、肩こり、グロブリン上昇、霧視感、脱毛症	持続勃起、離脱反応 (発汗、嘔気、嘔吐)

5. 高齢者への投与

高齢者は一般的に生理機能が低下しており、また、本剤のクリアランスを低下させる要因であるので、慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因（非喫煙者、女性等）を併せ持つ高齢者では、2.5~5 mg の少量から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。]

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]
- 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。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈（頻度2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450 mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、1500 mg の急性過量投与での生存例も報告されている。

処置：特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が50~60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他の β -受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

以下の点に注意するよう指導すること。

- プリスターシートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れ

が生じた場合は全量服用すること。[錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。]

- 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。
- 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

10. その他の注意

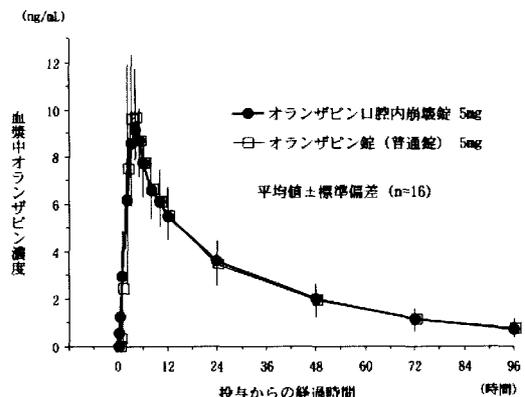
- 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- がん原性試験において、雌マウス（8 mg/kg/日以上、21 ヶ月）及び雌ラット（2.5/4 mg/kg/日以上、21 ヶ月、投与211日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。
- 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤の5試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- 健康成人男子にオランザピン口腔内崩壊錠5mg又はオランザピン錠（普通錠）5mgを空腹時単回経口投与した。

	投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠	5mg錠×1錠	3.8±1.1	10.2±1.7	30.5±5.5	260±58.7
錠	5mg錠×1錠	3.4±1.0	10.9±2.8	31.2±5.4	259±72.0



オランザピン口腔内崩壊錠5mgはオランザピン錠（普通錠）5mgと生物学的に同等であることが確認された。

- オランザピン錠（普通錠）を投与したとき、食事による吸収への影響は認められなかった¹⁾。
- (外国人での成績)
- オランザピンカプセル*を投与したとき、患者の血漿中濃度は、2.5~20 mgの範囲において投与量比例的であり、薬物動態の線形性が確認された。健康成人では、平均消失半減期は33時間（20.7~54.1時間；5~95パーセンタイル）であり、見かけのクリアランスは平均26.1 L/hr（12~47 L/hr；5~95パーセンタイル）である。1週間以内に定常状態に達する。

2. 蛋白結合

約93% (in vitro、超遠心法)。特にアルブミンと α_1 -酸性糖蛋白質に結合する。

3. 主な代謝産物及び代謝経路

オランザピンの代謝に関与する酵素はグルクロン酸転移酵素、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、チトクローム P450 (CYP) である。オランザピンの代謝物10-N-グルクロン酸抱合体及び4'-N-グルクロン酸抱合体は、直接グルクロン酸抱合される²⁾。10-N-グルクロン酸抱合体が血漿中及び尿中における主要代謝物である。4'-N-オキシド体代謝物の生成はフラビン含有モノオキシゲナーゼが関与している。主な酸化代謝物である4'-N-デスマチル体はCYP1A2を介して生成される。比較的少ない代謝物である2-ヒドロキシメチル体は

CYP2D6 を介して生成されるが、オランザピンの全般的なクリアランスに大きく影響することはない。*in vivo* の動物試験において、4'-N-デスメチル体及び2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないか、又はオランザピンに比べきわめて低く、薬理活性の本体はオランザピンであることが確認されている。定常状態における未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び4'-N-デスメチル体の血漿中濃度比は100:44:31であった。

4. 薬物相互作用

オランザピン錠（普通錠）とフルボキサミンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は高値を示した。相互作用は男性（すべて喫煙者）で大きく、 C_{max} の増加率は男性（喫煙）で75%、女性（すべて非喫煙者）で52%であった。 AUC_{0-24} の増加率は男性（喫煙）で108%、女性（非喫煙）で52%であった。また、クリアランス（CL_{p/F}）は男性（喫煙）で52%、女性（非喫煙）で37%低下した。これはフルボキサミンがCYP1A2の阻害作用を有するためと推定された。

オランザピンカプセル*とカルバマゼピンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は低値を示した。併用により C_{max} は24%、 AUC_{0-24} は34%低下した。これはカルバマゼピンがCYP1A2の誘導作用を有するためと推定された。オランザピン錠（普通錠）とフルボキサミン（国内未承認）との併用により、オランザピンの血漿中濃度はわずかに上昇した。併用により C_{max} は16%増加、クリアランス（CL_{p/F}）は16%低下した。これはフルボキサミンがCYP2D6の阻害作用を有するためと推定された。

喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は非喫煙者より約35%高かった。これは喫煙がCYP1A2の誘導作用を有するためと推定された。

その他、イミプラミン、ワルファリン、シメチジン、制酸剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤によるリチウム、パルプロ酸、イミプラミン、ワルファリン、ジアゼパム、ピペリデン、デオフィリン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。^{23),24)}

5. 排泄経路及び排泄率（外国人での成績）

健康成人に¹⁴Cオランザピンを経口投与したとき、21日間で全放射活性の約57%及び30%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。

6. その他（外国人での成績）

腎障害：腎機能低下被験者10例にオランザピンカプセル*を投与した検討によると、腎機能の低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。

肝障害：肝機能障害はオランザピンのクリアランスを低下させることが予想されたが、肝機能低下患者8例にオランザピン錠（普通錠）又はオランザピンカプセル*を投与した検討によると、肝機能低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。高齢者：オランザピンカプセル*の単回投与では65歳以上の被験者16例の消失半減期は非高齢者に比し53%延長した（高齢者：52時間、非高齢者：34時間）。14日間連続投与では、65歳以上の被験者8例の消失半減期は59時間であった。

性別・喫煙：オランザピン錠（普通錠）又はオランザピンカプセル*を投与した検討によると、女性におけるオランザピンのクリアランスは男性よりも約30%低く、また喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約40%高かったが、これらの要因のどれかひとつが存在することにより一般的に投与量を調節する必要はない。性別と喫煙を組み合わせた場合の平均クリアランス値は男性喫煙者で最も高く、次いで女性喫煙者、男性非喫煙者の順で、女性非喫煙者が最も低かった。

* オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル5mgとオランザピン錠（普通錠）5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

【臨床成績】 ※※

◇統合失調症

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、オランザピンが投与され、有効性の解析対象となった計567例の患者における主な成績は次のとおりである。（オランザピン錠（普通錠）承認時）

1. 一般臨床試験

最初に実施された8週間投与試験でオランザピンカプセル*1~12.5mgが投与され、統合失調症患者計81例における中等度改善以上の改善率は59.3%（48/81）であった³⁾。引き続き実施された8週間投与試験では2.5~15mgが投与され、統合失調症患者計156例における中等度改善以上の改善率は58.3%（91/156）であった⁴⁾。

2. 二重盲検試験

8週間の二重盲検比較試験でオランザピン錠（普通錠）5~15mgが投与され、オランザピン投与群の44.4%（40/90）が中等度改善以上を示し、オランザピンの統合失調症に対する有用性が認められた⁵⁾。（外国人での成績）

3. 外国における二重盲検試験

オランザピンカプセル*の固定用量範囲（低用量：5±2.5mg/日、中用量：10±2.5mg/日、高用量：15±2.5mg/日）とプラセボ及びハロペリドール（15±2.5mg/日）を比較した6週間の二重盲検比較試験において、オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性・陰性症状を含む精神症状全般に有意な改善を示し、高用量群はハロペリドール投与群に比べ、陰性症状を有意に改善した。錐体外路症状（EPS）はすべてのオランザピン投与群では改善を示したが、ハロペリドール投与群では悪化した。パーキンソニズム、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン投与群で有意に低かった⁶⁾。引き続き実施されたオランザピン又はハロペリドールの初期投与時に改善を示した患者における大規模な二重盲検下での1年間の長期継続試験において、オランザピンは対照薬に比べ初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった⁷⁾。二重盲検下での長期継続投与中の、オランザピンによる遅発性ジスキネジアの発現率は、ハロペリドール投与群の10分の1未満でありその差は有意であった⁸⁾。

* オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル5mgとオランザピン錠（普通錠）5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

◇双極性障害における躁症状の改善

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

1. 二重盲検試験²⁵⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5~20mgを1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度（Young-Mania Rating Scale, YMRS）合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-12.6±10.0、プラセボ群-6.8±14.0で、群間差とその95%信頼区間は-5.8[-9.1,-2.4]であり、統計学的に有意差が認められた（p<0.001、t検定）。

投与3週におけるYMS合計点のベースラインからの変化量及びその信頼区間（FAS, LOCF）

投与群	例数	YMS合計点			群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{a)}
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの 変化量		
本剤群	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8[-9.1,-2.4]	<0.001
プラセボ群	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0		

平均値 ± 標準偏差 a) t検定

2. 長期継続投与試験²⁶⁾

二重盲検試験に継続して実施した18週間の非盲検長期継続投与試験において、二重盲検試験を完了した被験者にはオランザピンの単剤投与を、効果不十分を理由に二重盲検試験を中止した被験者にはオランザピン単剤と気分安定薬1剤との併用投与を行った。

(1) オランザピン単剤での検討

本剤5~20mgを1日1回経口投与したときのYMRS合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与6週後で-3.3±5.3、18週後で-4.2±5.3であった。

YMS合計点のベースラインからの変化量（本剤単剤群、FAS, OC）

	ベースライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	100	100	96	91	81	76	65	61
YMS合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.0±5.8	3.0±4.3	2.1±3.4	2.6±5.8	1.9±3.3	1.6±2.9
変化量	=	-0.8±3.6	-1.5±5.3	-2.4±4.9	-3.3±5.3	-2.8±5.7	-3.7±5.7	-4.2±5.3

平均値 ± 標準偏差

(2) オランザピン+気分安定薬での検討

本剤5~20mgを1日1回経口投与、気分安定薬として炭酸リチウム、パルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンのいずれか1剤を承認用法・用量で併用投与したときのYMRS合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与6週後で-25.9±9.3、投与18週後で-29.6±5.7であった。

YMS合計点のベースラインからの変化量（気分安定薬併用群、FAS, OC）

	ベースライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	39	39	34	31	22	18	14	12
YMS合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	17.9±10.3	12.5±12.8	7.1±8.7	2.9±4.4	3.1±4.1	1.7±3.2
変化量	=	-8.1±8.6	-15.4±11.1	-21.0±12.6	-25.9±9.3	-30.3±8.7	-30.0±9.4	-29.6±5.7

平均値 ± 標準偏差

【薬効薬理】

オランザピンはチエノペンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。非臨床薬理試験において定型抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴が明らかにされている。

1. 薬理作用

(1) 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

オランザピンは、カタレプシー⁹⁾（錐体外路系副作用の指標）を惹起する用量よりも低い用量で、条件回避反応⁹⁾（陽性症状の指標）、プレパルスインヒビション¹⁰⁾（陰性症状及び認知障害の指標）、社会的接触減少¹¹⁾（陰性症状の指標）、コンフリクト^{9),12)}（陰性症状及び不安の指標）あるいは強制水泳（うつ症状の指標）などの統合失調症諸症状の動物モデルにおいて改善作用を示す。

(2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験¹³⁾や組織学的試験¹⁴⁾において、錐体外路系副作用に関与している黒質線条系よりも、抗精神病活性と関係する中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性を示す。

(3) 統合失調症に関わる不均衡な神経系との特異的相互作用

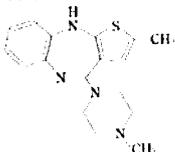
統合失調症では大脳皮質前頭前野でのドーパミンD₁系の機能低下やグルタミン神経系の伝達障害が仮説化されているが、オランザピンは大脳皮質前頭前野でドーパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ¹⁵⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる^{10),11)}。

2. 作用機序

オランザピンは多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状などに対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす（多元作用型：multi-acting）、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる（受容体標的化：receptor-targeting）と考えられる^{16)~18)}。オランザピンは、ドーパミンD₂タイプ（D₂, D₃, D₄）、セロトニン5-HT_{2A,2B,2C}、5-HT₆、α₁-アドレナリン及びヒスタミンH₁受容体へはほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドーパミンD₁タイプ（D₁, D₅）やセロトニン5-HT₃受容体へはやや低い親和性で結合する^{19),20)}。またムスカリン（M₁, M₂, M₃, M₄, M₅）受容体への親和性は*in vitro*と比較して*in vivo*では弱い²¹⁾。オランザピンはこれらの受容体に対し拮抗薬として働く²²⁾。さらにオランザピンによる大脳皮質前頭前野でのドーパミンとノルアドレナリンの遊離増加¹⁵⁾や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{10),11)}も、オランザピンと複数の受容体との相互作用より引き起こされている可能性がある¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： オランザピン (JAN)
Olanzapine
化学名： 2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10H-thieno[2,3-*b*][1,5]
benzodiazepine
分子式： $C_{17}H_{20}N_4S$
分子量： 312.43
構造式：



性状： 黄色の結晶性の粉末である。
エタノール (99.5) に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、
水にほとんど溶けない。
融点： 約 195°C (分解)
分配係数： 1.8 (pH5、緩衝液-オクタノール系)

【包装】

錠剤 (口腔内崩壊錠) 5mg : 70錠ブリスター (7錠×10)、350錠ブリスター (7錠×50)
錠剤 (口腔内崩壊錠) 10mg : 70錠ブリスター (7錠×10)、350錠ブリスター (7錠×50)

【主要文献及び文献請求先】 ※※

- 1) 天本敏昭 他：臨床医薬, 14, 2717 (1998)
 - 2) Kassahun, K. et al. : Drug Metabolism and Disposition, 25, 81 (1997)
 - 3) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 353 (2001)
 - 4) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 54, 467 (2000)
 - 5) Ishigooka, J. et al. : Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 403 (2001)
 - 6) Beasley, C. M. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 111 (1996)
 - 7) Tran, P. V. et al. : British J. of Psychiatry, 172, 499 (1998)
 - 8) Beasley, C. M. et al. : British J. of Psychiatry, 174, 23 (1999)
 - 9) Moore, N. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545 (1992)
 - 10) Bakshi, V. P. et al. : Psychopharmacology, 122, 198 (1995)
 - 11) Corbett, R. et al. : Psychopharmacology, 120, 67 (1995)
 - 12) Moore, N. A. et al. : Behavioural Pharmacol., 5, 196 (1994)
 - 13) Stockton, M. E. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 97 (1996)
 - 14) Robertson, G. S. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 105 (1996)
 - 15) Li, X.-M. et al. : Psychopharmacology, 136, 153 (1998)
 - 16) Bymaster, F. P. : J. Clin. Psychiatry Monograph, 15, 10 (1997)
 - 17) Bymaster, F. P. 他：臨床精神薬理, 2, 885 (1999)
 - 18) 村崎光邦：臨床精神医学講座第14巻, 中山書店, 96 (1999)
 - 19) Bymaster, F. P. et al. : Neuropsychopharmacology, 14, 87 (1996)
 - 20) Schotte, A. et al. : Psychopharmacology, 124, 57 (1996)
 - 21) Bymaster, F. P. et al. : Eur. J. Pharmacol., 390, 245 (2000)
 - 22) Bymaster, F. P. et al. : Schizophr. Res., 37, 107 (1999)
 - 23) Callaghan, J.T. et al. : Clinical Pharmacokinetics, 37(3), 177(1999)
 - 24) 社内資料：双極Ⅰ型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験
 - 25) 社内資料：躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験
 - 26) 社内資料：躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 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

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

様式7
(報道発表用)

1	販売名	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
2	一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アボット ジャパン株式会社
4	成分・分量	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL (1 シリンジ 0.8mL 中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 含有)
5	用法・用量	<p>関節リウマチ</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。</p> <p><u>強直性脊椎炎</u></p> <p><u>通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</u></p>
6	効能・効果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>関節リウマチ</p> <p>尋常性乾癬，関節症性乾癬</p> <p><u>強直性脊椎炎</u></p>
7	備考	<p>本剤はヒト型抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤であり，既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請したものである。</p> <p>別紙：添付文書案</p>

(案)

承認番号: 22000AMX01598000
薬価収載: 2008年6月
販売開始: 2008年6月
国際誕生: 2002年12月

ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^(注)

ヒュミラ[®] 皮下注40mg
シリンジ0.8mL

(皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤)

®登録商標(アボット ラボラトリーズ所有)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

HUMIRA[®]

■警告

- 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
(1)重篤な感染症
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(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 関節リウマチでは、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤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し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、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)の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。
- 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強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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.]
- 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある.]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある.]
- うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある.]

■組成・性状

販売名	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	
有効成分	アダリムマブ(遺伝子組換え)	
含量 (1シリンジ中)	40mg	
添加物 (1シリンジ中)	D-マンニトール	9.6mg
	クエン酸水和物	1.044mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.244mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	1.224mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.688mg
	塩化ナトリウム	4.932mg
	ポリソルベート 80	0.8mg
	水酸化ナトリウム	適量
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)	
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液	
pH:	4.9~5.5	

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。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している(「重要な基本的注意」の項参照)。

■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
尋常性乾癬、関節症性乾癬
強直性脊椎炎

<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、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物学的製剤を除く)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すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法(紫外線療法を含む)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積(BSA)の10%以上に及ぶ場合に投与すること。

(2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

■用法・用量

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2)投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。
- (3)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (4)尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (2) 結核の既往感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部 X 線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) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (4) 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（「副作用」の項参照）。〕
- (5) 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（「副作用」の項参照）。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 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、細胞性免疫反応を調節する TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、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。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。

- (3) 結核の既往感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線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。活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。結核の既往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。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。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、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。
- (4) 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認められ、致命的な例も報告されている。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。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系の新たな脱髄疾患（多発性硬化症等）の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。
- (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。
- (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量は行わないこと。
- (11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある（関節リウマチを対象とした国内臨床試験での 40mg 隔週投与における産生率 44.0%、尋常性乾癬を対象とした国内臨床試験での初回負荷投与あり 40mg 隔週投与における産生率 11.6%、強直性脊椎炎を対象とした国内臨床試験での 40mg 隔週投与における産生率 16.0%）。臨床試験において本剤に

に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

(12)自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

2)シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。

(13)本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症 (TSE) 回避のための欧州連合 (EU) 基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。

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
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎の国内の臨床試験において、安全性評価対象 586 例中 563 例 (96.1%) に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 235 例 (40.1%)、注射部位紅斑 110 例 (18.8%)、発疹 66 例 (11.3%)、上気道感染 59 例 (10.1%)、注射部位反応 56 例 (9.6%)、下痢 54 例 (9.2%)、そう痒症 50 例 (8.5%)、発熱 47 例 (8.0%)、頭痛 47 例 (8.0%)、咽喉頭疼痛 47 例 (8.0%) 等であった。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ (本剤単独投与)、尋常性乾癬、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎の臨床試験において、本剤総症例数 3303 例中 1689 例 (51.1%) に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 216 例 (6.5%)、頭痛 177 例 (5.4%)、注射部位反応 150 例 (4.5%)、上気道感染 139 例 (4.2%)、そう痒症 111 例 (3.4%)、疲労 97 例 (2.9%)、悪心 92 例 (2.8%)、副鼻腔炎 91 例 (2.8%) 等であった。

(1) 重大な副作用

1) 敗血症 (0.3%)、肺炎 (3.1%) 等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症 (細菌、真菌 (ニューモシスティス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの) があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核 (0.5%)：結核 (肺外結核 (胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む) があらわれることがある。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あらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核 (胸膜、リンパ節等) も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) ループス様症候群 (頻度不明²⁾)：ループス様症候群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。

4) 脱髄疾患 (頻度不明²⁾)：まれに脱髄疾患 (多発性硬化症、ギラン・バレー症候群等) の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 重篤なアレルギー反応 (頻度不明²⁾)：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、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。

6) 重篤な血液障害 (汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症) (頻度不明²⁾)：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症 (血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等) があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 間質性肺炎 (0.5%)：肺線維症を含む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 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断 (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。

²⁾ 海外のみで認められた副作用のため、頻度は不明。

(2) その他の副作用

次のような症状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。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ¹⁾
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害 (錯覚を含む)、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性 (抗 DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性)、貧血	リンパ球数減少、白血球数増加、好酸球数増加	リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマチ因子 (RF) 増加、血中 β-D-グルカン増加、リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ球百分率異常 (百分率増加を含む)、単球数異常 (百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球	特異性血小板減少性紫斑病 (ITP)、APTT 延長

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
			数増加, 好中球数増加, 血中免疫グロブリンE増加, リンパ球数増加, トロンピン・アンチトロンピンⅢ複合体増加	
代謝・栄養	血中トリグリセリド上昇	血中尿酸増加, 血中コレステロール上昇, 乳酸脱水素酵素(LDH)上昇, 体重増加, 高血糖, CK(CPK)上昇, CRP上昇, 体重減少, 血中リン減少, 高脂血症, 糖尿病, 食欲不振, 血中アルブミン減少	総蛋白増加, 血中カリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中クロール減少, 血中コレステロール減少, 血中ナトリウム減少, 血中トリグリセリド減少, CK(CPK)減少, 総蛋白減少, 脱水, 高カリウム血症, 痛風, 食欲亢進, 肥満, 低血糖, 血中マグネシウム増加, 血中リン増加, グリコヘモグロビン増加	
感覚器		白内障, 耳鳴, 結膜炎, 眼の異常感, 眼瞼浮腫, 中耳炎, 麦粒腫, 難聴	外耳炎, 耳不快感, 耳出血, 眼脂, 乾性角膜炎, 乱視, 眼瞼炎, 霰粒腫, 複視, 角膜炎, 角膜症, 高眼圧症, 光視症, 網膜変性, 網膜静脈閉塞, 高血圧性網膜症, 強膜出血, 強膜炎, 真珠腫, 緑内障, 耳痛, 角膜損傷, 耳垢栓塞, 角膜びらん, 眼出血, 硝子体浮遊物, 耳感染, 聴覚刺激検査異常	目の刺激又は炎症, 視覚障害, 眼障害, 全眼球炎, 虹彩炎, 耳介腫脹, 耳そう痒症
循環器	高血圧	動悸	期外収縮, 低血圧, 心房細動, 狭心症, 心弁膜疾患, 不整脈, 心房頻脈, 心不全, 心タンポナーデ, 心血管障害, 冠動脈疾患, 心室拡張, 左房拡張, T波逆転, フィブリンDダイマー増加, 頰脈, 血栓性静脈炎, 動脈硬化症, 出血, ほてり, 不安定血圧, 末梢動脈瘤, 静脈炎, 壊死性血管炎, 血管拡張, 急性心筋梗塞	心停止, 冠動脈不全, 心嚢液貯留, 血腫, 血管閉塞, 大動脈狭窄, 大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉, 慢性気管支炎, 喘息	気管支肺炎, 喉頭気管支炎, インフルエンザ性肺炎, 鼻出血, 特発性器質化肺炎, 発声障害, 呼吸困難, 中葉症候群, 咽頭紅斑, くしゃみ, 気管支狭窄, 過換気, 胸水, 胸膜線維症, 胸膜炎, 気胸, 喘鳴, 声帯ポリープ, 百日咳, 喀血, 下気道の炎症, 肺塞栓症, 扁桃肥大	肺水腫, 咽頭浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
消化器	下痢, 腹痛, 歯周病	便秘, 悪心, 口内炎, 腸炎, 齦歯, 嘔吐, 胃炎, 胃不快感, 口唇炎, 痔核, 食道炎, 腹部膨満, 腹痛(歯知覚過敏を含む), 口腔ヘルペス, ウイルス性胃腸炎	胃潰瘍, 口腔カンジダ症, 口内乾燥, 消化不良, 歯肉腫脹, 腹部不快感, 腹部腫瘍, 痔瘻, 結腸ポリープ, 腸憩室, 十二指腸潰瘍, 十二指腸炎, 心窩部不快感, 胃ポリープ, 消化管アミロイドーシス, 胃腸出血, 歯肉形成不全, 歯肉痛, 舌痛, 口の感覚鈍麻, 麻痺性イレウス, 過敏性腸症候群, 食道潰瘍, 腹膜炎, 肛門周囲腫痛, 小腸穿孔, 顎下腺腫大, 舌苔, 歯の脱落, 食道静脈瘤, 腹部膿瘍, 胃腸感染, ヘリコバクター感染, 耳下腺炎, 歯膿瘍, 歯感染, 血便, 便通不規則, 歯不快感, 口唇乾燥, 耳下腺腫大, 舌腫脹, 歯の障害, カンピロバクター腸感染, 肛門周囲膿瘍, 歯髄炎, 腺腫の良性新生物	憩室炎, 口腔内潰瘍形成, 直腸出血, 腸管狭窄, 大腸炎, 小腸炎, 腸管穿孔
肝臓	肝酵素上昇	肝機能異常, 脂肪肝, 血中ビリルビン増加	胆石症, アルコール性肝疾患, 原発性胆汁性肝硬変, 胆嚢ポリープ, 肝臓うっ血, 肝機能検査値異常, ALP減少	肝壊死, 肝炎, B型肝炎の再燃
皮膚	発疹, そう痒症, 紅斑, 湿疹, 白癬, 感染, 蕁麻疹	毛包炎, 皮膚炎(接触性皮膚炎, アレルギー性皮膚炎を含む), 爪囲炎, 皮膚真菌感染, 皮膚乳頭腫, 皮下出血, 皮膚潰瘍, 過角化, 脱毛症, 帯状疱疹, さ瘡	皮下組織膿瘍, 紫斑, 感染性表皮嚢胞, 伝染性軟属腫, 皮膚細菌感染, 手足口病, 膿痂疹, 膿皮症, 挫傷, 結核菌皮膚テスト陽性, メラノサイト性母斑, 脂漏性角化症, 脂肪腫, 黄色汗疹, ヘノッホ・シェンライン紫斑病, 膿疱性乾癬, 多汗症, 嵌入爪, 乾癬, 水疱, 褥瘡性潰瘍, 皮膚嚢腫, 皮膚乾燥, 発汗障害, 皮膚疼痛, 光線過敏性反応, 脂漏, 皮膚びらん, 皮膚剥脱, 皮膚硬結, 顔面腫脹, 乾皮症, 黄色爪症候群, せつ, 冷汗, 面皰, 皮膚エリテマトーデス, 痂皮, 皮膚小結節, 肉芽腫, 肥厚性癬痕, 多形紅斑	血管浮腫, 斑状出血, 脂肪織炎, 血管神経性浮腫, 皮膚血管炎
筋骨格系		骨折, 背部痛, 骨粗鬆症, 関節痛, 四肢痛, 筋痛	滑液嚢腫, 腱断裂, 骨密度減少, 筋骨格硬直, 変形性脊椎炎, 関節破壊, 筋骨格系胸痛, 筋骨格痛, 環軸椎不安定, 嵐径部腫瘍, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊椎管狭窄, 筋痙攣, 筋力低下, 頸部痛, 骨	横紋筋融解症

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
			関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎	
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症	甲状腺障害
泌尿器・生殖器	血尿	膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿中白血球エステラーゼ陽性，血中尿素増加，尿沈渣陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出	夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腔分泌物，尿 pH 上昇，陰嚢水腫，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，異常感，単純ヘルペス感染	胸部不快感，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘍，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，ウイルス感染，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT 異常，胸部 X 線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹	無力症，インフルエンザ様疾患
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} (紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

^{注1)} 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

^{注2)} 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している。

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また，一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること。

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，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。

(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。

(2) 投与时：

- 1) 注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。
- 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位）には注射しないこと。
- 3) 他の薬剤と混合しないこと。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は，国内で 299 週間まで，海外では 13 年間までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2) 本邦の関節リウマチ患者において，本剤と他の抗リウマチ薬との併用について，有効性及び安全性は確立されていない。
- (3) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない。
- (4) 海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した。
- (5) 本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない。このため，がん原性試験は実施されていない。
- (6) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また，他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている。

■薬物動態

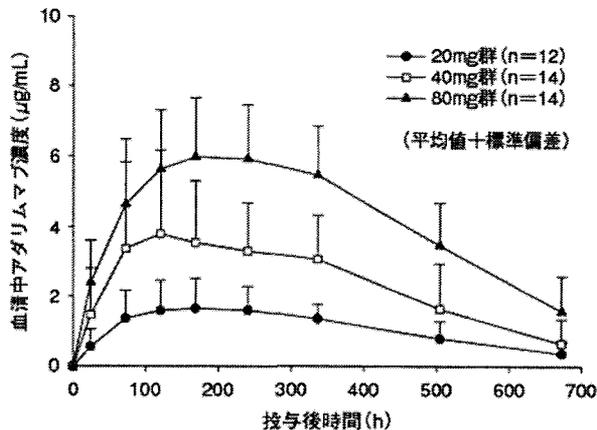
1. 血中濃度

(1) 関節リウマチ

1) 単回投与

（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 20mg，40mg 及び 80mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し，アダリムマブの薬物動態は 20mg～80mg の用量範囲で線形性を示した。また，日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg 群	40mg 群	80mg 群
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.805 \pm 0.833 (n=12)	4.265 \pm 2.411 (n=14)	6.390 \pm 1.504 (n=14)
T_{max} (h)	206 \pm 92 (n=12)	204 \pm 82 (n=14)	210 \pm 85 (n=14)
AUC_{0-336h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	465.8 \pm 217.8 (n=12)	1039.1 \pm 530.7 (n=14)	1697.2 \pm 455.8 (n=14)
AUC_{0-672h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	740.0 \pm 324.7 (n=12)	1620.8 \pm 814.9 (n=14)	2864.1 \pm 735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3 \pm 186.6 (n=7)	298.0 \pm 88.9 (n=9)	265.6 \pm 64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0 \pm 6.2 (n=7)	22.1 \pm 13.9 (n=9)	24.1 \pm 8.7 (n=9)

(平均値 \pm 標準偏差)

(外国人における成績)

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ 40mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ $4.7\pm 1.6\mu\text{g/mL}$ 及び 131 ± 56 時間であった。アダリムマブ 40mg を単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は64%であった。

2) 反復投与 (日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 $3\mu\text{g/mL}$ であった。20mg, 40mg 及び 80mg の用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

反復投与 (日本人における成績)

日本人乾癬患者にアダリムマブ 80mg を初回投与し、2週目以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 $4\mu\text{g/mL}$ であった。

(3) 強直性脊椎炎

反復投与 (日本人における成績)

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約 $12\mu\text{g/mL}$ 、メトトレキサート非併用時で約 $8\mu\text{g/mL}$ であった。

2. 分布 (外国人における成績)

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31~96%の範囲であった。

3. 代謝・排泄 (参考: サル)

アダリムマブは、ヒト IgG₁ 骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。サルにアダリムマブ 214.8mg/kg を反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験¹⁾

1剤以上のDMARDに効果不十分な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ける24週後の

「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。24週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた($p<0.05$)。

	プラセボ	40mg 隔週	80mg 隔週
ACR20	14%(12/87例)	44% [§] (40/91例)	51% [§] (44/87例)

[§] $p<0.05$ 対プラセボ群

(2) 海外臨床試験

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験²⁾

1剤以上のDMARDに効果不十分な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ける26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた($p<0.05$)。

	プラセボ	40mg 隔週	40mg 毎週
ACR20	19%(21/110例)	46% [§] (52/113例)	53% [§] (55/103例)

[§] $p<0.05$ 対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1) 国内臨床試験³⁾

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた($p<0.001$)。

	プラセボ	40mg	40mg+L ^a	80mg
PASI75	4.3% (2/46例)	57.9% [§] (22/38例)	62.8% [§] (27/43例)	81.0% [§] (34/42例)

[§] $p<0.001$ 対プラセボ群

a: 80mg 初回負荷投与あり

(2) 海外臨床試験 (参考)

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す。(患者の約50%はメトトレキサートを併用。)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた($p<0.001$)。

	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	14% (23/162例)	58% [§] (87/151例)

[§] $p<0.001$ 対プラセボ群

また、24週の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、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった($p<0.001$)。

	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	19.0	22.6
24週時での変化量 (平均値)	1.6 \pm 7.50	1.0 \pm 8.62 [§]

[§] $p<0.001$ 対プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1) 国内臨床試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 20)は、40mg隔週投与で73.2% (30/41例)を示した。

(2) 海外臨床試験⁴⁾

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDsで効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率(ASAS 20)を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた。

	プラセボ	40mg 隔週
ASAS 20	21% (22/107例)	58% [§] (121/208例)

[§] $p<0.001$ 対プラセボ

4. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）^{4)~13)}

海外における関節リウマチ、乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎及びクローン病を対象とした比較対照試験及びオープン試験（平均曝露期間約2年、被験者数6,539例、延べ投与16,000人年以上）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者（特に活動性の高い患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.9/100人年であった。一般集団のデータから推測はできないリンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、子宮癌が報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。（クローン病は本邦承認外の効能である。）

■薬効薬理

- アダリムマブは *in vitro* 試験において、TNF α に選択的に結合し以下の作用を示した。
 - ・ヒト TNF α に対して高い親和性を示した。
 - ・TNF α 受容体（TNF RI 及び TNF RII）に対する TNF α の結合を阻害した（IC₅₀ 値：1.26~1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L）。
 - ・L929 細胞に対するヒト TNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC₅₀ 値：1.4~3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L）。
- アダリムマブは *in vivo* 試験において、ヒト TNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した¹⁴⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）

Adalimumab（Genetical Recombination）

本質：ヒト抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である IgG₁ の重鎖（ γ 1 鎖）及び軽鎖（ κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅；分子量：49,190.78 を含む）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質

分子量：約 148,000

■取扱い上の注意

本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム（ラテックス）が含有されているため、まれにかゆみ、発赤、蕁麻疹、むくみ、発熱、呼吸困難、喘息様症状、血圧低下、ショック等のアレルギー性症状を起こすことがあるので注意すること。また、このような症状が発現した場合は速やかに医療機関を受診すること。

■承認条件

関節リウマチ

- 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。
- 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。
- 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長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

国内での治療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

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：40mg \times 1 シリンジ

■主要文献

- 1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigator. : Mod Rheum., On line published Mar (2008)
- 2) van de Putte LBA, et al. : Ann Rheum Dis., 63 : 508 (2004)
- 3) Asahina A. J Dermatol., 37 : 299 (2010)
- 4) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 2136 (2006)
- 5) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum., 48 : 35 (2003)
- 6) Furst DE, et al. : J Rheumatol., 30 : 2563 (2003)
- 7) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum., 50 : 1400 (2004)
- 8) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 26 (2006)
- 9) Gladman DD, et al. : Ann Rheum Dis., 66 : 163 (2007)
- 10) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., 56 : 476 (2007)
- 11) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology., 130 : 323 (2006)
- 12) Sanborn WJ, et al. : Gut., 56 : 1232 (2007)
- 13) Colombel JF, et al. : Gastroenterology., 132 : 52 (2007)
- 14) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum., 41 : S57 (1998)

■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
フリーダイヤル 0120 (419) 497

 Abbott

製造販売(輸入)元

アボット ジャパン株式会社
東京都港区三田3-5-27

販売元

 **エーザイ株式会社**
東京都文京区小石川4-6-10

提携 アボット ラボラトリーズ

(報道発表用)

1	販売名	ネバナック®懸濁性点眼液 0.1%
2	一般名	ネパフェナク
3	申請者名	日本アルコン株式会社
4	成分・分量	ネバナック®懸濁性点眼液 0.1% (1 mL 中ネパフェナクとして 1 mg 含有)
5	用法・用量	通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1回1滴、1日3回点眼する。但し、手術日は術前3回、術後1回点眼する。
6	効能・効果	内眼部手術における術後炎症
7	備考	本剤はアリール酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) であり、眼手術における術後炎症・眼痛に関する効能効果について申請したものである。 別添：添付文書 (案)

非ステロイド性抗炎症点眼剤

貯法	室温保存
使用期限	外箱及びラベルに表示 (2年)

処方せん医薬品[※]ネバナック[®]懸濁性点眼液0.1%

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXX
薬価基準収載年月	薬価基準未収載
販売開始年月	
国際誕生年月	2005年8月

Nevanac[®] Ophthalmic Suspension 0.1%

(ネパフェナク懸濁性点眼液)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ネバナック [®] 懸濁性点眼液0.1%
有効成分の名称	ネパフェナク
1 mL中の含量	1 mg
添加物	D-マンニトール、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤2成分
pH	7.0~7.8
浸透圧比	0.9~1.2 (0.9%塩化ナトリウムに対する比)
色調・性状	淡黄色～うすいだいだい色の無菌懸濁性点眼液

【効能・効果】

内眼手術における術後炎症

【用法・用量】

通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1回1滴、1日3回点眼する。但し、手術日は術前3回、術後1回点眼する。

【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）

角膜上皮障害のある患者[角膜びらん、さらに角膜潰瘍、角膜穿孔へと進行するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

眼の感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行い、感染を起こした場合は投与を中止すること。

3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒダントイン系抗てんかん剤 クマリン系抗凝固剤 サルファ剤 スルホニル尿素系血糖降下剤	これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤は、血漿アルブミンとの結合力が強いので、これらの薬剤の遊離型が増加する。

4. 副作用

国内で実施した眼手術患者を対象にした臨床試験で、総症例484例中10例(2.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、眼の異物感2件(0.4%)、アレルギー性結膜炎2件(0.4%)であった。

(1) 重大な副作用

角膜潰瘍、角膜穿孔（頻度不明）：角膜潰瘍、角膜穿孔があらわれることがあるので、角膜びらん等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

種類/頻度	0.1~1%未満	頻度不明 [※]
眼	眼の異物感、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、眼脂、結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜障害	眼瞼縁痂皮、眼痛、結膜充血、流涙増加、虹彩炎、眼部不快感、角膜沈着物、脈絡膜滲出
その他		過敏症、悪心、皮膚弛緩症

注：海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与¹⁾

(1) 妊婦

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。動物実験において、ラットで胎盤移行性が確認されている。また、動物実験において、経口投与によりラットでは生存率の低下に至る難産・異常分娩、着床後死亡の増加、胎児の体重・成長低下、生存胎児の減少等で、ウサギでは臍帯ヘルニア、心臓、大血管、頭蓋骨、椎骨、胸骨分節、肋軟骨の奇形が確認されている。]

2) 妊娠後期の婦人には投与を避けること。[プロスタグランジン生成阻害剤による胎児の循環器系への作用（動脈管の閉鎖）が明らかになっている。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人への投与は、治療上の有益性を考慮すること。

[動物実験において、ラットで乳汁中への移行が確認されている。ラットで授乳期間中の出生児体重低下及び出生児死亡率増加が用量依存的に認められた。]

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

点眼のみに使用すること。

(2) 投与時

1) 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。

2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

8. その他の注意

- (1) 海外の添付文書において、アセチルサリチル酸、フェニル酢酸誘導体、その他、非ステロイド性抗炎症剤と交叉感受性をもつ可能性があるため、これらの薬剤に過敏な患者には本剤の投与に際して注意が必要であるとの記載がある。
- (2) 海外の添付文書において、非ステロイド性抗炎症剤では、血小板凝集阻害作用を持つため、非ステロイド性抗炎症剤を眼に投与することにより、眼手術時に前房出血を含む眼組織の出血時間を延長させる可能性があるとの記載がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度²⁾

健康被験者にネバフェナク点眼液 0.1%を1日3回4日間点眼投与後の血漿中ネバフェナク及びその活性代謝物のアンフェナクの定常状態における平均 C_{max} はそれぞれ 0.203 ± 0.119 ng/mL、 0.382 ± 0.170 ng/mL であった。また、血漿中ネバフェナク及びアンフェナクの T_{max} はそれぞれ 0.31 ± 0.14 時間及び 0.60 ± 0.21 時間、 $t_{1/2}$ は 0.7 ± 0.2 時間及び 3.3 ± 1.3 時間であった。

2. 房水中濃度³⁾

ウサギにネバフェナク点眼液 0.1%を右眼に単回点眼投与後の房水中ネバフェナク及びアンフェナク濃度の T_{max} はそれぞれ15分及び2時間であり、 C_{max} はそれぞれ448 ng/mL、29.7 ng/mL であった。

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相プラセボ対照比較試験⁴⁾

白内障手術患者を対象にしたプラセボ対照二重遮蔽比較試験において、術後2週間投与後の治癒率（フレアスコア及びセルスコアが0の症例の割合）及び眼無痛率（眼痛スコアが0の症例の割合）は以下のとおりであった。

投与群	治癒率（症例数）	眼無痛率（症例数）
ネバフェナク0.1%	71.4% (75/105)	96.2% (102/106)
プラセボ	28.6% (30/105)	67.6% (71/105)
検定	χ^2 検定：p<0.0001	χ^2 検定：p<0.0001

2. 第Ⅲ相実薬対照比較試験⁵⁾

白内障手術患者を対象にした実薬対照二重遮蔽比較試験において、術後2週間投与後の治癒率及び眼無痛率は以下のとおりであった。

投与群	治癒率（症例数）	眼無痛率（症例数）
ネバフェナク0.1%	82.7% (187/226)	98.7% (223/226)
ジクロフェナク0.1%	80.7% (184/228)	98.2% (223/227)
群間差とその95%信頼区間	2.0 [-5.1, 9.1]	0.4 [-1.8, 2.7]

3. 第Ⅲ相非対照試験⁶⁾

硝子体手術、線維柱帯切除術、レーザー虹彩切開術、レーザー線維柱帯形成術及びレーザー後囊切開術患者を対象にした一般臨床試験において、術後2～4週間投与後の治癒率及び眼無痛率は以下のとおりであった。

術式	治癒率（症例数）	眼無痛率（症例数）
硝子体手術	80.4% (45/56)	85.7% (48/56)
線維柱帯切除術	50.0% (1/2)	100.0% (2/2)
レーザー虹彩切開術	93.3% (14/15)	100.0% (15/15)
レーザー線維柱帯形成術	0.0% (0/1)	100.0% (1/1)
レーザー後囊切開術	94.6% (35/37)	94.6% (35/37)

4. フルオロメトロン点眼液を対照とする第Ⅲ相比較試験⁷⁾

白内障手術患者を対象にした二重遮蔽比較試験における術後5日目までの嚢胞様黄斑浮腫（CME）発症率（蛍光眼底造影で嚢腫腔への色素の貯留を認める症例の割合）は本剤で14.3%（4/28）、フルオロメトロン点眼液0.1%で81.5%

（22/27）であった（ χ^2 検定：p<0.0001）。

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用⁸⁾

ウサギの前房穿刺誘発血管透過性モデルにおいて、ネバフェナク0.1%の点眼投与は房水へのタンパク流入量を61%抑制した。また、組織損傷に伴うPGE₂蓄積も阻害した。

2. 鎮痛作用⁹⁾

ネコ角膜をCO₂により化学的な反復刺激をして角膜のポリマーダル侵害受容器応答に及ぼすネバフェナクの影響を検討したところ、ネバフェナク0.1%の点眼投与は角膜の刺激誘発性ポリマーダル侵害受容器刺激応答を速やかに低下した。

3. 作用機序⁸⁾

ネバフェナクは、点眼投与後角膜を透過し、加水分解酵素によりアンフェナクへと代謝される。したがって、ネバフェナクの作用機序は、アンフェナクのシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害によるプロスタグランジン生合成阻害であると考えられる。

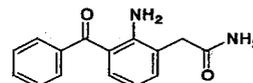
ネバフェナクのCOX-1に対するIC₅₀値は64.3 μMであった。ネバフェナクの活性代謝物であるアンフェナクのIC₅₀値はCOX-1に対しては0.25 μM、COX-2に対しては0.15 μMであった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ネバフェナク

化学名：2-(2-amino-3-benzoylphenyl)acetamide

構造式：



分子式：C₁₅H₁₄N₂O₂

分子量：254.28

性状：黄色の結晶または粉末で、メタノール、又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

5 mL×10本

【主要文献】

- 社内資料：ラット胎盤移行試験、ラット胚・胎児発生試験、ウサギ胚・胎児発生試験、ラット乳汁移行試験
- 社内資料：日本人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験
- 社内資料：ウサギ眼組織分布試験
- 社内資料：第Ⅱ相プラセボ対照比較試験（国内）
- 社内資料：第Ⅲ相実薬対照比較試験（国内）
- 社内資料：第Ⅲ相非対照試験（国内）
- 社内資料：フルオロメトロン点眼液を対照とする第Ⅲ相比較試験（国内）
- Gamache DA, et al. : Inflammation, 24(4), 357-370, 2000
- 社内資料：ネコ角膜侵害受容器刺激試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部
〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7

電話 03-3588-3221

FAX 03-3588-3229

受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日、社休日を除く)

Alcon[®]
JAPAN

©2010 Alcon, Inc.

製造販売元(輸入元)
日本アルコン株式会社
東京都港区赤坂 2-17-7

(報道発表用)

1	販 売 名	ザイザル錠 5mg
2	一 般 名	レボセチリジン塩酸塩
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にレボセチリジン塩酸塩 5mg
5	用 法 ・ 用 量	〔成人〕 通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日10mgとする。 〔小児〕 通常、7歳以上15歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として1回2.5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	〔成人〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 〔小児〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒
7	備 考	本剤は、ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーであるレボセチリジンを有効成分として含有する持続性選択H ₁ 受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤である。 添付文書（案）を別紙として添付。

持続性選択H₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤
ザイザル[®]錠 5mg
Xyzal[®] Tablets 5mg
レボセチリジン塩酸塩錠

日本標準商品分類番号
87449

規制区分：

貯 法：室温保存
 使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001年1月

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体 (セチリジン、ヒドロキシジンを含む) に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度の腎障害 (クレアチンクリアランス10mL/min未満) のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	1錠中に レボセチリジン塩酸塩 5mg
添加物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400

2. 性状

本剤は、白色の両面に割線のある楕円形のフィルムコーティング錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表	裏	側面	質量
ザイザル錠 5mg	XX	 長径：8mm 短径：4.5mm		 厚さ：3.2mm	103mg

【効能・効果】

[成人]

アレルギー性鼻炎
 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症

[小児]

アレルギー性鼻炎
 蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症) に伴うそう痒

【用法・用量】

[成人]

通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日10mgとする。

[小児]

通常、7歳以上15歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として1回2.5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である (「薬物動態」の項参照)。
 なお、クレアチンクリアランスが10mL/min未満の患者への投与は禁忌である。

成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安 (外国人データ)

	クレアチンクリアランス (mL/min)			
	≥80	50~79	30~49	10~29
推奨 用量	5mg を1日 に1回	2.5mg を1 日に1回	2.5mg を2 日に1回	2.5mg を週 に2回 (3~4 日に1回)

腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。

【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) 腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]
- (2) 肝障害のある患者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- (3) 高齢者 [高い血中濃度が持続するおそれがある。 (「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)]
- (4) 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 [痙攣を発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

3. 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
テオフィリン	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。
リトナビル	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加(40%)及びリトナビルの曝露量のわずかな変化(-11%)が報告されている。	リトナビルによりセチリジン ^{注1)} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。
ピルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。

注1) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

4. 副作用

レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

<レボセチリジン塩酸塩の海外における試験>

[成人]

アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つ

の海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩5mgを投与した総調査症例1292例中207例(16.0%)に副作用が報告された。その主なものは、傾眠67例(5.2%)、頭痛42例(3.3%)、疲労39例(3.0%)であった。(承認時)

<セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査>
[成人]

セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査1396例中189例(13.5%)に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1396例中140例(10.0%)にみられ、主なものは眠気84例(6.0%)、倦怠感12例(0.9%)、口渇9例(0.6%)、嘔気7例(0.5%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はAST(GOT)上昇1.4%(17/1182例)、ALT(GPT)上昇1.5%(18/1181例)、好酸球増多0.8%(9/1114例)、総ビリルビン上昇0.5%(6/1133例)であった。

成人を対象とした市販後の使用成績調査5759例(小児163例を含む)中207例(3.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件(2.6%)、倦怠感9件(0.2%)、口渇9件(0.2%)、浮動性めまい8件(0.1%)、頭痛6件(0.1%)等であった。(セチリジン塩酸塩の再審査終了時)

[小児]

セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例(4.2%)に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものはALT(GPT)上昇8例(1.3%)、眠気6例(1.0%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注2)}): ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、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。
- 2) 痙攣(頻度不明^{注2)}): 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(0.6%)、黄疸(頻度不明^{注2)}): AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害(初期症状:全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等)、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。
- 4) 血小板減少(頻度不明^{注2)}): 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。

注2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

セチリジン塩酸塩で認められている副作用を以下に示す。次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠 ^{注3)} 、疲労 ^{注3)} 、無力症 ^{注3)} 、睡眠障害 ^{注3)} 、錯覚 ^{注3)} 、幻覚 ^{注3)}
消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感
循環器		動悸、血圧上昇、不整脈(房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動)	
血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少	
過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹 ^{注3)}
眼		結膜充血、霧視	視覚障害 ^{注3)}
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、総ビリルビン上昇	ALP上昇	
腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難
その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加 ^{注3)} 、筋肉痛 ^{注3)} 、呼吸困難 ^{注3)}

注3) 海外のレボセチリジン塩酸塩で認められている副作用を記載した。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「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、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）で胎盤を通過することが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[セチリジン^{注1)}塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

注1) ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は7歳未満の小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。

9. 過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。

処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。

10. 適用上の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度232.6ng/mLに到達した。血漿中濃度の消失半減期は約7.3時間であった。また、10mgを単回経口投与したとき、投与量増量に伴う C_{max} の上昇及びAUCの増加が認められた。セチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中レボセチリジン濃度は投与後1時間には最高血漿中濃度228.3ng/mLに達し、消失半減期は約7.3時間であった。

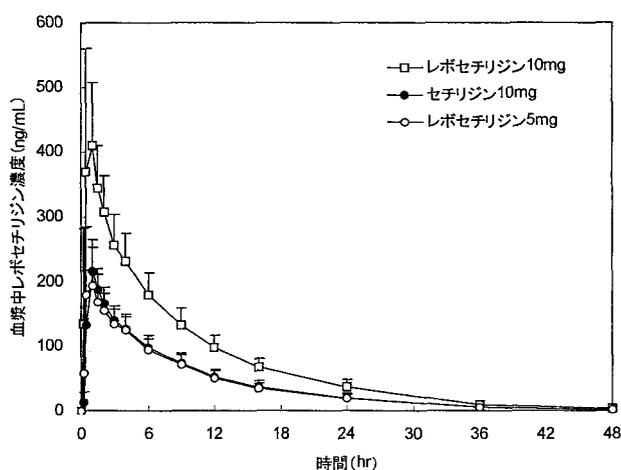


図-1 血漿中レボセチリジン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

表-1 レボセチリジンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	投与量	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
レボセチリジン	5mg	1.00 (0.25-4.00)	232.60± 64.49	7.33±0.98	1814.06± 392.49
	10mg	0.75 (0.50-2.00)	480.00± 104.01	7.57±0.89	3546.51± 712.14
セチリジン	10mg	1.00 (0.50-2.00)	228.30± 40.67	7.32±0.78	1875.37± 377.94

n=20、平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値(範囲)

(2) 反復投与(外国人データ)

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを1日1回8日間空腹時反復経口投与したとき、血漿中レボセチリジン塩酸塩濃度は投与開始後2日までに定常状態に到達し、 AUC_{0-24} について算出した累積係数は1.08であった。

(3) 食事の影響(外国人データ)

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを食後(高脂肪食)又は空腹時に単回経口投与したとき、

空腹時投与と比べ、食後投与の血漿中レボセチリジン塩酸塩の t_{max} は約1.3時間遅延し、 C_{max} が約35%低下したが、AUCに顕著な差はみられなかった。

2. 分布

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンの見かけの分布容積は25.14Lであった。

血漿蛋白結合率： $[^{14}C]$ -レボセチリジン(0.2~5 μ g/mL)の*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は約92%であった。

3. 代謝

- (1) レボセチリジンの代謝経路はフェニル基の水酸化、*N*-及び*O*-脱アルキル化並びにタウリン抱合体の生成である。また、レボセチリジンは主にCYP3A4で脱アルキル体に、複数のCYP分子種(未同定)でフェニル基の水酸化体に代謝される(*In vitro*試験)。
- (2) レボセチリジンは臨床用量の C_{max} 付近の濃度でCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害せず、UGT1A並びにCYP1A2、2C9及び3A4を誘導しない(*In vitro*試験)。

4. 排泄

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg及び10mgを空腹時単回経口投与したときの見かけの全身クリアランスは、それぞれ2.435±0.567L/hr及び2.482±0.582L/hrであった。

健康成人20例にレボセチリジン塩酸塩5mgを空腹時単回経口投与したときの投与後48時間までのレボセチリジン塩酸塩の累積尿中排泄率は約73%であった(外国人データ)。

健康成人男性4例に $[^{14}C]$ -レボセチリジン塩酸塩溶液5mgを空腹時単回経口投与したときの投与後168時間までの尿及び糞中の放射能回収率はそれぞれ85.4%及び12.9%であった¹⁾。

5. 腎機能低下者における体内動態(外国人データ)

クレアチニンクリアランスが45~90mL/min(軽度)、10~45mL/min(中等度)の腎機能低下者、及び血液透析を必要とする重度の腎機能低下者にレボセチリジン塩酸塩5mgを単回経口投与したとき、腎機能正常者に比べ、腎機能低下者では、レボセチリジン塩酸塩の $AUC_{0-\infty}$ は約1.8~5.7倍増加し、 $t_{1/2}$ は約1.4~3.9倍に延長した。

表-2 レボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (n=6)	軽度低下 (n=6)	中等度 低下 (n=6)	重度低下 (n=5)
CLcr (mL/min/ 1.73m ²)	98.7 ±7.2	62.4 ±9.8	26.4 ±10.3	0
C _{max} (ng/mL)	220.5 ±68.78	295.2 ±60.76	320.0 ±67.06	358.0 ±90.64
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	2212.5 ±282.60	3884.4 ±769.85	8290.9 ±3653.54	12579 ±3518.4
t _{1/2} (hr)	10.4 ±2.76	14.9 ±3.12	25.2 ±9.73	41.0± 15.54
CLr (mL/min/ 1.73m ²)	25.6 ±4.64	14.3 ±5.13	4.2 ±2.33	—
CL/f (L/hr)	2.29 ±0.27	1.33 ±0.25	0.68 ±0.22	0.43 ±0.15

平均値±標準偏差

CLcr : クレアチニンクリアランス

CLr : 腎クリアランス

CL/f : 全身クリアランス

6. 肝障害患者における体内動態

肝機能低下者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態の検討は行われていない。

なお、原発性胆汁性肝硬変患者にセチリジン塩酸塩 10mg を単回経口投与した場合、肝機能正常成人に比べ、血清中濃度消失半減期の延長、C_{max}の上昇、AUCの増大が認められた（外国人データ）。

表-3 肝障害患者におけるセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (mg.hr/L)
健康成人 (n=14)	1.0±0.5	384±103	7.4±1.6	3.3±0.9
原発性胆汁性 肝硬変患者 (n=6)	1.0±0.4	498±118	13.8±1.8	6.4±1.6

平均値±標準偏差

7. 高齢者における体内動態(外国人データ)

高齢者（年齢：平均68歳）9例にレボセチリジン塩酸塩 30mg を1日1回6日間反復経口投与したときのレボセチリジン塩酸塩の全身クリアランスは、健康成人（年齢：平均40歳）と比較して約25%低かった。

表-4 高齢者におけるレボセチリジン塩酸塩の薬物動態パラメータ

被験者	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)
健康成人 (n=27)	0.58 (0.58-2.08)	1635±268	6.92 ±1.10	13855 ±2340
高齢者 (n=9)	1.08 (0.58-2.08)	1596±287	8.92 ±1.71	20382 ±6025

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値（範囲）

【臨床成績】

海外で実施されたレボセチリジン塩酸塩の臨床成績及びセチリジン塩酸塩での国内臨床成績を示す。

1. セチリジン塩酸塩とレボセチリジン塩酸塩の生物学的同等性試験成績

健康成人男性20例にレボセチリジン塩酸塩5mg及びセチリジン塩酸塩10mgを空腹時単回経口投与したとき、レボセチリジンはセチリジンの半量で同様の血漿中レボセチリジン濃度が得られ、血漿中レボセチリジンのC_{max}及びAUC₀₋₄₈は同等であった（「薬物動態」の項参照）。

2. セチリジン塩酸塩の国内臨床成績

(1) 成人

国内延べ178施設で実施されたアレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症636例におけるセチリジン塩酸塩の一般臨床試験及び二重盲検比較試験の概要は次のとおりであった^{2)~5)}。

表-5 国内臨床試験成績における改善率

疾患名	改善率（「中等度改善」以上の症例/総症例）
アレルギー性鼻炎	49.6% (66/133)
蕁麻疹	77.3% (211/273)
湿疹・皮膚炎	65.9% (81/123)
痒疹	57.7% (30/52)
皮膚そう痒症	74.5% (41/55)

(セチリジン塩酸塩 10mg 1日1回投与例について集計)

また、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験においてセチリジン塩酸塩の有用性が確認されている。

(2)小児

1)アレルギー性鼻炎

i)二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象122例)

国内28施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「2歳以上7歳未満:1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはプラセボを2週間投与した。総合鼻症状スコア(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)の変化量を表-6に示した。その結果から、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。なお、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対するケトチフェンフマル酸塩を対照とする二重盲検試験では、有効性について非劣性は示されなかった。

表-6 全治療評価期間における総合鼻症状スコア^{a)}の変化量

群	例数	ベースライン評価期間	全治療評価期間		変化量 ^{b)}	
		平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)	調整済み平均値 ^{c)} (標準誤差)	
セチリジン塩酸塩	122	6.66 (1.26)	4.79 (1.96)	1.87 (1.79)	1.85 (0.18)	
プラセボ	117	6.84 (1.52)	5.51 (2.04)	1.33 (1.79)	1.25 (0.18)	

セチリジン塩酸塩 vs プラセボ	点推定値 ^{c)}	95%信頼区間 ^{c)}	p値
	0.60	[0.15~1.05]	p=0.0087

- a) 総合鼻症状スコアが10を超える患児は組入れから除外
- b) 変化量 = {ベースライン評価期間(治験薬投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間}
- c) ベースライン評価期間スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象36例)

国内19施設で通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施され、総合鼻症状スコアのベースライン評価期間からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時:2.81±2.62、投与8週時:3.66±2.75、投与12週時:3.40±3.01であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

2)蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

i)二重盲検比較試験(投与期間2週間、解析対象134例)

国内29施設でアトピー性皮膚炎を対象とした二重盲検比較試験において、セチリジン塩酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満:1回0.2g(セチリジン塩酸塩として2.5mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回0.4g(セチリジン塩酸塩として5mg)を1日2回」あるいはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ「3歳以上7歳未満:1回0.6g(ケトチフェンとして0.6mg)を1日2回、7歳以上15歳未満:1回1g(ケトチフェンとして1mg)を1日2回」2週間投与した。そう痒の重症度の変化量を表-7に示した。その結果から、ケトチフェンフマル酸塩に対する本薬の非劣性が検証された。

表-7 全治療評価期間における「そう痒の重症度」の変化量

群	例数 ^{a)}	ベースライン評価期間	全治療評価期間	変化量 ^{b)}	
		平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)	調整済み平均値 ^{c)} (標準誤差)
セチリジン塩酸塩	134	2.41 (0.52)	1.96 (0.64)	0.45 (0.67)	0.43 (0.05)
ケトチフェンフマル酸塩	126	2.40 (0.52)	1.88 (0.63)	0.52 (0.62)	0.51 (0.05)

セチリジン塩酸塩 vs ケトチフェンフマル酸塩	点推定値 ^{c)}	95%信頼区間 ^{c)}
	-0.08	[-0.22~0.06]

- a) 変化量が算出可能な被験者数
- b) 変化量 = {ベースライン評価期間(治験薬投与開始日の前3日間) - 全治療評価期間}
- c) ベースライン評価期間のそう痒の重症度及び年齢層を共変量とした共分散分析により算出

ii) 一般臨床試験(投与期間12週間、解析対象73例)

国内25施設で蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を対象に実施され、そう痒の重症度の治療開始日からの変化量の推移(平均値±標準偏差)は、投与4週時:0.83±0.79、投与8週時:0.97±0.90、投与12週時:1.03±0.90であり、効果は投与終了時まで減弱することなく、安定していた。

3)眠気に対する影響

国内4つの小児臨床試験の併合解析の結果、セチリジン塩酸塩の眠気の発現率は1.0%(5/480例)と低かった。小児通年性アレルギー性鼻炎に対するプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、セチリジン

塩酸塩の眠気の発現率は1.0%未満(1/122例)であり、プラセボ(0/117例)と同程度であった。

3. レボセチリジン塩酸塩の海外臨床成績

(1) レボセチリジン塩酸塩とセチリジン塩酸塩の比較試験

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、レボセチリジン塩酸塩5mg群とセチリジン塩酸塩10mg群の臨床的同等性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である4症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒)の合計スコアの平均値の差は-0.12であり、レボセチリジン塩酸塩5mg群とセチリジン塩酸塩10mg群は臨床的に同等であることが示された。また、両剤はプラセボ群に比較して有意に4症状の合計スコアを改善した。

表-8 4症状の合計スコアによる同等性分析
(Per Protocol 解析集団)

期間	投与群	症例数	平均値	調整済み平均値	調整済み平均値の差* (90%CI)
投与前	レボセチリジン5mg	281	7.91	—	—
	セチリジン10mg	278	7.81	—	
全治療期間	レボセチリジン5mg	280	4.03	4.00	-0.12 (-0.41, 0.17)
	セチリジン10mg	278	3.87	3.89	

4症状の合計スコアの調整済み平均値の差の90%CIがセチリジン10mgの4症状の合計スコアの平均値から算出した20%の範囲(-0.78, 0.78)に含まれた。

*:セチリジン10mgの調整済み平均値からレボセチリジン5mgの調整済み平均値を減じた。

(2) アレルギー性鼻炎に対する臨床効果

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験においてレボセチリジン塩酸塩5mgを1日1回、2週間投与した。また、通年性アレルギー性鼻炎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、レボセチリジン塩酸塩5mgを1日1回、6週間投与した。その結果、季節性アレルギー性鼻炎及び通年性アレルギー性鼻炎患者に対し、レボセチリジン塩酸塩5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目とした4症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻のそう痒及び眼のそう痒)の合計スコアを有意に改善した⁶⁾。

表-9 4症状の合計スコアの平均値

対象患者	投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値*
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	117	8.50	6.09	0.003
	5mg	118	8.40	5.20	
通年性アレルギー性鼻炎	プラセボ	142	7.44	5.10	<0.001
	5mg	150	7.69	3.93	

*: 共分散分析(共変量: 投与群、投与前値、施設)

(3) 慢性特発性蕁麻疹に対する臨床効果

慢性特発性蕁麻疹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、レボセチリジン塩酸塩5mgを1日1回、4週間投与した。その結果、レボセチリジン塩酸塩5mg群はプラセボ群に比し主要評価項目としたそう痒重症度スコアを有意に改善した⁷⁾。

表-10 そう痒重症度スコアの平均値

対象患者	投与群	症例数	投与前	全治療期間 調整済み平均値	p値*
慢性特発性蕁麻疹	プラセボ	82	2.06	1.56	<0.001
	5mg	80	2.07	0.94	

*: 共分散分析(共変量: 投与群、投与前値、施設)

【薬効薬理】

レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーであり、セチリジンと同様に、持続性選択ヒスタミンH₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療薬である。

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

ヒスタミンH₁受容体に選択的に結合することにより、ヒスタミンの作用を阻害する。ヒスタミンH₁受容体に対する親和性はセチリジンよりも約2倍高い。ヒスタミンH₂、ヒスタミンH₃、アドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンの各受容体に対する親和性は低い(ヒト、ラット、モルモット)⁸⁾。摘出臓器(モルモット気管)のヒスタミン反応を濃度依存的に抑制した⁹⁾。また、ヒスタミン誘発皮膚反応における膨疹及び発赤抑制作用は投与後1時間から認められ、投与後32時間まで持続した(ヒト)¹⁰⁾。

2. 好酸球に対する作用

*In vitro*において、エオタキシン刺激による好酸球の血管内皮細胞間隙遊走を抑制した(ヒト)¹¹⁾。

3. 細胞接着分子産生抑制作用

花粉抗原刺激による皮膚血管内皮細胞からの VCAM-1産生を抑制した（ヒト）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボセチリジン塩酸塩 (Levocetirizine dihydrochloride)

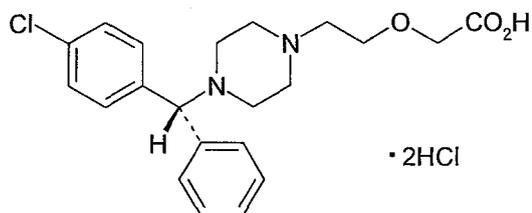
化学名：

2-(2-{4-[(R)-(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl}ethoxy)acetic acid dihydrochloride

分子式：C₂₁H₂₅ClN₂O₃·2HCl

分子量：461.81

構造式：



性状：白色の粉末である。

分配係数 (logP)：1.32 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

【包装】

ザイザル錠5mg：100錠（10錠×10）PTP

500錠（10錠×50）PTP

【主要文献】

- 1) Benedetti M. S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **57**, 571-582 (2001)
- 2) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 **37**, 754-779 (1994)
- 3) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 **28**, 2107-2129 (1994)
- 4) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 **28**, 2147-2162 (1994)
- 5) 吉田彦太郎ほか：基礎と臨床 **28**, 2163-2173 (1994)
- 6) Potter PC., et al. : Allergy **58**, 893-899 (2003)
- 7) Kapp A., et al. : Int J Dermatol. **45**, 469-474 (2006)
- 8) Gillard, M., et al. : Mol. Pharmacol. **61**, 391-399 (2002)
- 9) Christophe, B., et al. : Eur. J. Pharmacol. **470**, 87-94 (2003)
- 10) Devalia J. L., et al. : Allergy **56**, 50-57 (2001)
- 11) Thomson L., et al. : Clin. Exp. Allergy **32**, 1187-1192 (2002)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047 (24時間受付)

(報道発表用)

1	販 売 名	サムスカ錠 15 mg
2	一 般 名	トルバプタン
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中にトルバプタンを 15 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常，成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
7	備 考	本剤は，電解質排泄の増加を伴わず過剰な水分のみ排泄する作用（水利尿作用）を有する非ペプチド性バソプレシン V ₂ -受容体拮抗薬である。 添付文書（案）は別紙として添付。



2010年9月作成

添付文書 (案)

別紙

日本標準商品分類番号	87 2139
------------	---------

V₂-受容体拮抗剤

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

サムスカ錠15mg

トルバプタン錠

Samsca® tablets 15mg

承認番号	00000XXX00000
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009年5月

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

XX00X0X00

【警告】

本剤投与時は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあること及び急激な利尿により脱水症状があらわれるおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。また、特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。〔2. 重要な基本的注意(4)〕の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は類似化合物(モザバプタン塩酸塩等)に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
3. 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者〔循環血漿量の減少により脱水のおそれがある。〕
4. 高ナトリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高ナトリウム血症が増悪するおそれがある。〕
5. 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)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
サムスカ錠15mg	1錠中トルバプタン15mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
サムスカ錠15mg	青色の割線入りの素錠		8	3.1	約180

【効能・効果】

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は他の利尿薬(ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等)と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。〔2. 重要な基本的注意(1)〕の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはトルバプタンとして15mgを1日1回経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕
- (2) 目標体重(体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重)に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。〕

- (3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。〔臨床成績〕の項参照)
- (4) 血清ナトリウム濃度が125mEq/L未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(7.5mg)から開始することが望ましい。〔1. 慎重投与(1)、(2)〕の項参照)
- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。〔2. 重要な基本的注意(3)〕の項参照)
- (6) CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕〔3. 相互作用〕の項及び〔薬物動態〕の項参照)
- (7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

【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) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者〔急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがある。〕〔2. 重要な基本的注意(5)〕の項参照)
- (2) 重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者及び高齢者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な循環血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕〔4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 血栓塞栓症〕の項及び〔5. 高齢者への投与〕の項参照)
- (3) 高カリウム血症の患者〔本剤の利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕〔2. 重要な基本的注意(6)〕の項参照)
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある。〕〔4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 腎不全〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は水排泄を増加させるが、ナトリウム排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること。
- (2) 本剤の投与初期は、過剰な利尿に伴う副作用があらわれるおそれがあるので、口渇感等の患者の状態を観察し、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定すること。
- (3) 本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状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、水分補給を行うよう指導すること。
- (4) 本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始4~6時間後並びに8~12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は週に数回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。
- (5) 血清ナトリウム濃度125mEq/L未満の患者に投与した場合、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるため、24時間以内に12mEq/Lを超える上昇がみられた場合には、投与を中止すること。〔1. 慎重投与(1)〕の項参照)
- (6) 本剤の利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させるおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。〔1. 慎重投与(3)〕の項参照)
- (7) めまい等があらわれることがあるので、転倒に注意すること。また、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作

する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。また、P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白への阻害作用を有する。〔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
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 グレープフルーツジュース	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。〔薬物動態〕の項参照
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）、セントジョーンズワート）含有食品	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがある。これらの薬剤及び食品を摂取しないことが望ましい。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を誘導し、本剤の血漿中濃度を低下させる。〔薬物動態〕の項参照
ジゴキシシン	本剤によりジゴキシシンの作用が増強されるおそれがある。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシシンの血漿中濃度を上昇させる。〔薬物動態〕の項参照
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 シクロスポリン等	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤がP糖蛋白を阻害することにより、本剤の排出が抑制されるため血漿中濃度が上昇するおそれがある。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等	これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された心性浮腫を対象とした臨床試験において、安全性解析対象症例213例中143例（67.1%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は、口渇65件（30.5%）、BUN上昇28件（13.1%）、血中尿酸上昇20件（9.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 腎不全（0.1～5%未満）：腎不全等の重度の腎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。
- 血栓塞栓症（0.1～5%未満）：急激な利尿により血液濃縮を来した場合、血栓症及び血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明*
精神神経系		めまい、頭痛	
消化器	口渇、便秘	悪心、下痢	食欲不振
循環器		血圧低下	
代謝	血中尿酸上昇、血中カリウム上昇	脱水、高血糖、高カリウム血症	
腎臓	頻尿、BUN上昇、血中クレアチニン上昇	多尿、尿潜血	
その他		倦怠感、発熱	無力症

*：海外でのみ認められている副作用は頻度不明とした。

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おり、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、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投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験（ウサギ）で催奇形性及び胚・胎児死亡が報告されている¹⁾。また、動物実験（ウサギ²⁾、ラット³⁾）で胚あるいは胎児移行が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている³⁾。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候・症状：多尿、血清ナトリウム濃度の上昇、脱水又は口渇が予想される。

処置：呼吸、心電図及び血圧をモニタリングし、必要に応じて水分を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合は、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液を静脈内投与する。なお、血液透析は有効ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

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

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に本剤15～120mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す⁴⁾。

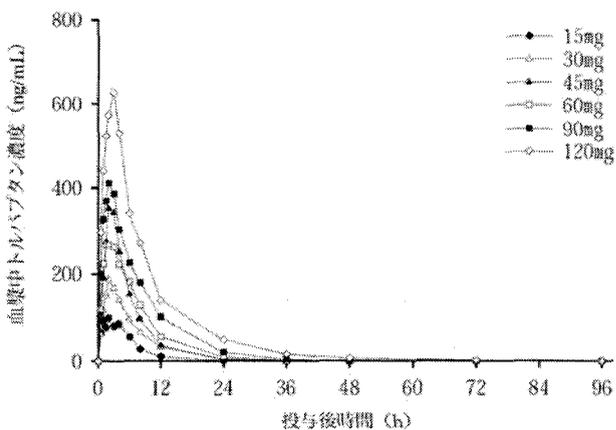


図1 健康成人におけるトルバプタン投与時の血漿中濃度推移（平均値）
6例、30mg群のみ12例

表1 トルバプタン単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
15mg	2.0 (1.0~4.0)	135±53	645±367	3.3±1.2
30mg	2.0 (1.5~6.0)	213±76	1,302±553	3.9±1.7
45mg	2.5 (1.0~3.0)	363±318	2,098±1,950	2.9±0.8
60mg	3.0 (1.5~4.0)	315±105	2,321±634	4.6±0.8
90mg	2.0 (1.0~3.0)	429±146	3,600±922	5.8±1.4
120mg	2.0 (2.0~3.0)	661±276	5,908±2,091	9.3±3.2

(平均値±標準偏差, t_{max}のみ中央値(範囲), 6例, 30mg群のみ12例)
注) 本剤の承認された用量は1日1回15mgである。

(2) 反復投与

健康成人に本剤30~120mgを空腹時1日1回7日間反復経口投与した時のトルバプタンの血漿中濃度に累積はみられなかった^{5,6)}。

心性浮腫患者に本剤15mgを1日1回7日間反復経口投与した時のトルバプタンの薬物動態パラメータを表2に示す⁷⁾。

表2 心性浮腫患者にトルバプタン15mgを7日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
投与1日目	4.0 (1.8~5.9)	258±95	2,057±795	6.6±2.1
投与7日目	3.9 (2.0~6.0)	256±102	2,173±1,188	6.8±2.2

(平均値±標準偏差, t_{max}のみ中央値(範囲), 10例)
注) 本剤の承認された用量は1日1回15mgである。

(3) 食事の影響

健康成人に本剤15mgを単回経口投与した時、空腹時投与に比べ食後投与ではC_{max}及びAUCはそれぞれ1.3倍及び1.1倍であった⁸⁾。

(4) 絶対的バイオアベイラビリティ (外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは56%であった⁹⁾。

2. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、98.0%以上であった (*in vitro*、限外経過)¹⁰⁾。

3. 代謝酵素

本剤は、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4により代謝される (*in vitro*)¹¹⁾。

4. 排泄 (外国人による成績)

健康成人に、¹⁴C-トルバプタン60mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の58.7%及び40.2%が排泄された。未変化体の糞中及び尿中の回収率は、それぞれ投与量の18.7%及び1%未満であった¹²⁾。

5. 相互作用 (外国人による成績)

- 健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgと本剤30mgの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ3.5倍及び5.4倍になった¹³⁾。
- 健康成人において、本剤60mgをCYP3A4の阻害作用を有するグレープフルーツジュースにより服用した時、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.9倍及び1.6倍になった¹⁴⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤240mgの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはそれぞれ1/6及び1/8になった¹⁵⁾。
- 健康成人において、CYP3A4の基質であるロバスタチン80mgと本剤90mgの併用により、ロバスタチンのC_{max}及びAUCは1.3倍及び1.4倍になった¹⁶⁾。ロバスタチン80mgと本剤60mgの併用により本剤のC_{max}とAUCはいずれも1.2倍になった¹⁷⁾。
- 不整脈患者において、CYP3A4の基質であるアミオダロン200mgと本剤90mgの併用によるアミオダロンの薬物動態の変化は5%未満であった¹⁸⁾。
- 健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン25mgと本剤60mgの併用により、R-ワルファリンとS-ワルファリンの薬物動態は影響を受けなかった¹⁹⁾。
- 健康成人において、ジゴキシン0.25mgと本剤60mgの併用により、ジゴキシンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.3倍及び1.2倍になった。本剤のC_{max}とAUCは、いずれも1.1倍になった²⁰⁾。
- 健康成人において、本剤30mgとフロセミド80mgとの併用により、本剤のC_{max}及びAUCはいずれも1.2倍になった。ヒドロクロロチアジド100mgとの併用により、本剤のC_{max}及びAUCは変化しなかった。本剤はフロセミド及びヒドロクロロチアジドの薬

物動態に影響を与えなかった²¹⁾。

6. その他

肝障害: 肝性浮腫患者に本剤15mgを投与した時のAUCは、中等度肝障害患者 (Child-pugh分類AまたはB) で1,618ng·h/mL、重度肝障害患者 (Child-pugh分類C) で2,172ng·h/mLであった²²⁾。

高齢者 (65歳以上)、性別: トルバプタンの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった²³⁾。

(臨床成績)

第Ⅲ相二重盲検比較試験において、他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、本剤15mg又はプラセボを1日1回7日間経口投与し有効性を検討した。主要評価項目である最終投与時の体重変化量は、本剤15mg群-1.54±1.61kg (ベースライン: 59.42±12.30kg, 53例) (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群-0.45±0.93kg (ベースライン: 55.68±12.60kg, 57例)であり、本剤投与群では、プラセボ群に比較して有意な体重減少が認められた (p<0.0001, t検定)。体重減少は投与翌日よりみられ投与期間を通じて継続した (図2)。また、最終投与時における心性浮腫に伴う所見 (頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫) が改善した (表3)²⁴⁾。

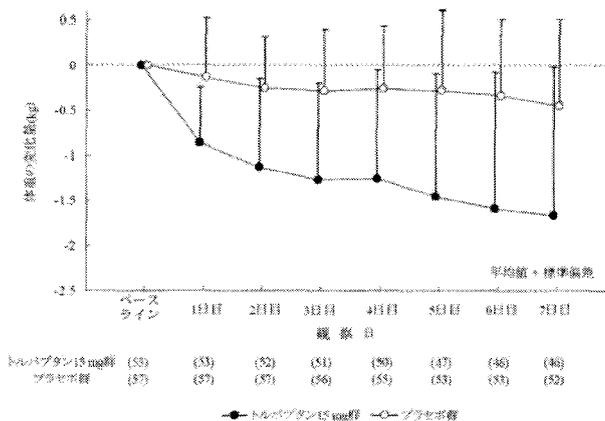


図2 体重のベースラインからの変化量 (プラセボとの二重盲検比較試験)

表3 心性浮腫に伴う所見の変化 (プラセボとの二重盲検比較試験)

心性浮腫に伴う所見	トルバプタン15mg群	プラセボ群
頸静脈怒張変化量 (cm) [例数]	-2.03±2.81 [27]	-0.51±1.18 [19]
肝腫大変化量 (cm) [例数]	-1.07±0.89 [18]	-0.35±1.00 [17]
下肢浮腫改善率 (%) [例数]	63.9 [23/36]	42.1 [16/38]

(平均値±標準偏差)

(薬効薬理)

1. 薬理作用

(1) バソプレシンV₂-受容体拮抗作用^{25,26)}

トルバプタンは、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞及びラット、イヌ腎臓膜標本において、標識バソプレシンのV₂-受容体への結合を濃度依存的に阻害した。また、ヒトバソプレシンV₂-受容体発現細胞において、それ自身ではcAMPの産生増加を示さず、バソプレシンによるcAMPの産生を抑制したことから、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を有していることが示された。ヒトバソプレシンV₂-受容体に対する阻害定数は、0.43±0.06 nmol/Lであった。

(2) 利尿作用^{26,27)}

トルバプタンは、覚醒ラット及びイヌにおいて、用量依存的に尿量を増加させ、尿浸透圧を低下させた。このとき、ループ利尿薬とは異なり、自由水クリアランスが正の値となり、自由水の排泄を増加させた (水利尿作用)。

(3) 抗浮腫作用²⁸⁻³⁰⁾

トルバプタンは、ラット浮腫モデルにおいて、カラゲニン誘発浮腫及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した。また、覚醒心不全犬において水利尿作用を

示し、前負荷を軽減させた。

2. 作用機序

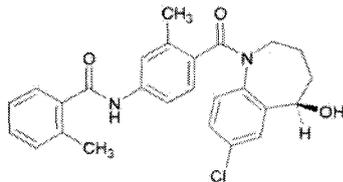
トルバプタンは、バソプレシンV₂-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより、選択的に水を排泄し、電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トルバプタン [Tolvaptan (JAN)]

化学名：N-(4-[(5*R,S*)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl)-2-methylbenzamide

構造式：



分子式：C₂₆H₂₅ClN₂O₃

分子量：448.94

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のメタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。

融点：224～228℃

【包装】

サムスカ錠15mg：100錠（PTP）、100錠（プラスチックボトル入）

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 宮武 昌也：社内資料（ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験Ⅱ），1999
- 2) 上杉 透：社内資料（妊娠ウサギにおけるトキシコキネティクス：胚への移行），2005
- 3) 白仁田 明生：社内資料（ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行），2005
- 4) 東 純一：社内資料（単回経口投与試験），2002
- 5) 東 純一：社内資料（反復経口投与試験1），2003
- 6) 東 純一：社内資料（反復経口投与試験2），2006
- 7) 平山 篤志：社内資料（臨床薬理試験），2009
- 8) 東 純一：社内資料（食事の影響の検討），2008
- 9) Hunt, T. L.：社内資料（絶対的バイオアベイラビリティ試験），2006
- 10) 工藤 庄次：社内資料（ヒト血漿における蛋白結合），1995
- 11) 工藤 庄次：社内資料（P450発現系によるin vitro代謝試験），1997
- 12) Laurent, A. L.：社内資料（吸収、分布、代謝、排泄試験），2001
- 13) Leese, P. T.：社内資料（ケトコナゾールとの相互作用），2000
- 14) Goldwater, D. R.：社内資料（グレープフルーツジュースとの相互作用），2005
- 15) Morrison, R. A.：社内資料（リファンピシンとの相互作用），2006
- 16) Galitz, L. A.：社内資料（ロバスタチンとの相互作用1），2002
- 17) Leese, P. T.：社内資料（ロバスタチンとの相互作用2），2003
- 18) Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol Ther., 10(3), 165-171, 2005
- 19) Leese, P. T.：社内資料（ワルファリンとの相互作用），2003
- 20) Shoaf, S. E. et al.：J Clin Pharmacol., Aug 2, 2010（掲載予定）
- 21) Shoaf, S. E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol., 50(2), 213-222, 2007
- 22) 金 盛烈：社内資料（肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析），2009
- 23) Carlson, J. D.：社内資料（年齢、性別による影響），2001
- 24) 福並 正剛：社内資料（プラセボを対照とした二重盲検比較試験），2008。

- 25) Yamamura, Y. et al.：J Pharmacol Exp Ther., 287(3), 860-867, 1998
- 26) Miyazaki, T. et al.：Cardiovasc Drug Rev., 25(1), 1-13, 2007
- 27) Hirano, T. et al.：J Pharmacol Exp Ther., 292(1), 288-294, 2000
- 28) 山下 達也：社内資料（浮腫モデルにおける作用1），2009
- 29) 宮崎 俊樹：社内資料（浮腫モデルにおける作用2），2008
- 30) 山村 由孝：社内資料（心不全モデルにおける作用），2002

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

(報道発表用)

1	販売名	沈降インフルエンザワクチン H5N1 「化血研」
2	一般名	沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株)
3	申請者名	一般財団法人化学及血清療法研究所
4	成分・含量	本剤は、1mL 中に有効成分の不活化インフルエンザウイルスを HA 含有量 (相当値) として 30 μ g 含有する。
5	用法・用量	通常、0.5mL をおおよそ 3 週間の間隔をおいて、筋肉内もしくは皮下に 2 回注射する。
6	効能・効果	本剤は、新型インフルエンザ (H5N1) の予防に使用する。
7	備考	本剤は、不活化したインフルエンザウイルスに水酸化アルミニウムゲルを加え不溶性とした液剤である。 取り扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書 (案) を別紙として添付

ウイルスワクチン類
 生物学的製剤基準
 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

沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株)
 沈降インフルエンザワクチン H5N1「化血研」

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱以上の注意】参照）
 有効期間：製造日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

承認番号	
薬価収載	適用外
販売開始	—

【製法の概要及び組成・性状】

1.製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルス H5N1 株をストレプトマイシン硫酸塩、ゲンタマイシンサルフェートとともに発育鶏卵で増殖させ、得られたウイルスを尿膜腔液からしよ糖密度勾配遠心法等により濃縮精製し、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いてウイルスの HA が規定量含まれるよう希釈調製し、免疫原性を高めるために水酸化アルミニウムゲルを加え不溶性とした液剤である。

2.組成

本剤は、1mL 中に次の成分及び分量を含有する。

成分名		分量
有効成分 (製造株)	不活化インフルエンザウイルス (NIBRG-14 株：A/Vict Nam/ 1194/2004(H5N1)の弱毒株)	HA 含有量 (相 当値) は、30µg
等張化剤	塩化ナトリウム	8.3mg
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.1mg
	リン酸二水素カリウム	0.3mg
アジュバント	水酸化アルミニウムゲル (アルミニウム換算)	0.3mg
保存剤	チメロサル	0.001w/v%
安定剤	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0025w/v%以下

3.製剤の性状

本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。
 pH： 6.8～8.0
 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

【効能・効果】

本剤は、新型インフルエンザ (H5N1) の予防に使用する。

【用法・用量】

通常、0.5mL をおよそ 3 週間の間隔において、筋肉内もしくは皮下に 2 回注射する。

【接種上の注意】

1.接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者及び本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のもの、ストレプトマイシン硫酸塩、ゲンタマイシンサルフェートに対して、アレルギーを呈するおそれのある者
- (4) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (5) 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (6) 過去にけいれんの既往のある者
- (7) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (8) 気管支喘息のある者
- (9) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

2.重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**新型インフルエンザ対策ガイドライン（ワクチン接種に関するガイドライン）**」に準拠して使用すること。
- (2) 本剤は、免疫原性は確認されており、インフルエンザ (H5N1) に対する防御あるいは症状の低減が期待できるが、臨床的な有効性はまだ評価されていない。
- (3) 被接種者に、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
- (4) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (5) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (6) 被接種者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

4.副反応（まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明）

筋肉内接種

第 I 相試験及び第 II/III 相試験において筋肉内 2 回接種による副反応は 195 例中 131 例 (67.2%) 480 件であった。

接種後の主な副反応は、疼痛、紅斑、熱感、腫脹、そう痒感などの注射部位の局所症状、倦怠感、頭痛、発熱であった。

皮下接種

第 I 相試験において皮下 2 回接種による副反応は 20 例中 20 例 (100.0%) 123 件であった。

接種後の主な副反応は、紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感などの注射部位の局所症状、倦怠感、頭痛、下痢、悪寒であった。

(1) 重大な副反応（類薬）

以下は、インフルエンザ HA ワクチンの添付文書に記載されている重大な副反応情報である。

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：まれに**ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）**があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**：まれに**急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に**発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等**があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ギラン・バレー症候群**：**ギラン・バレー症候群**があらわれることがあるので、**四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状**があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **けいれん**：**けいれん（熱性けいれんを含む）**があらわれるこ

とがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 5) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP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、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) **喘息発作**：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

皮下接種で認められた副反応 (第 I 相試験の全観察期間中)

	5%以上
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結
皮膚	紅斑
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻
筋・骨格	関節痛、背部痛
呼吸器	咽喉頭疼痛、咳嗽
消化器	下痢、嘔吐
その他	倦怠感、悪寒、発熱

筋肉内接種で認められた副反応 (第 I 相試験及び第 II/III 相試験の全観察期間中)

	5%以上	0.1%~5%未満
局所症状 (注射部位)	疼痛、紅斑、熱感、腫脹、そう痒感	硬結、不快感
皮膚		発疹、そう痒症
精神神経系	頭痛	傾眠、浮動性めまい
筋・骨格		関節痛、筋痛
呼吸器		咽喉頭疼痛、鼻漏、咳嗽、湿性咳嗽
肝臓		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加
消化器		下痢、嘔吐、悪心、腹痛
血液		白血球数増加
その他	倦怠感、発熱	悪寒、リンパ節痛

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

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

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

承認時までの本剤の臨床試験として、第 I 相試験及び第 II/III 相試験を次のとおり実施した。

第 I 相試験は、健康成人男性志願者 40 例 (各群 20 例) を対象に、本剤 (HA 含量として 15 μ g/0.5mL/回) を、3 週間 (\pm 1 日) 間隔で 2 回、皮下接種あるいは筋肉内接種した。

第 II/III 相試験は、健康成人志願者 (175 例) を対象に、本剤 (HA 含量として 15 μ g/0.5mL/回) を、3 週間 (\pm 7 日) 間隔で 2 回、筋肉内接種した。概要は以下のとおりである。

(1) 免疫原性

第 I 相試験及び第 II/III 相試験における本剤接種前後の抗体価を中和法及びウマ血球を用いた HI 法で測定した。

本剤を約 3 週間隔で 2 回、筋肉内あるいは皮下に接種した際の健康成人 210 例での中和抗体陽転率、HI 抗体陽転率、HI 抗体変化率及び HI 抗体保有率を以下に示す。

臨床試験で確認した中和法による抗体陽転率

	第 I 相試験		第 II/III 相試験
	皮下接種	筋肉内接種	筋肉内接種
抗体陽転率 ^{a)}			
1 回接種後	21.1% (4/19)	45.0% (9/20)	44.6% (78/175)
2 回接種後	26.3% (5/19)	60.0% (12/20)	74.3% (127/171)

a) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が 1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が 4 倍以上に上昇の条件を満たす被験者の割合

臨床試験で確認したウマ血球を用いた HI 法による抗体陽転率、抗体変化率及び抗体保有率

	第 I 相試験		第 II/III 相試験
	皮下接種	筋肉内接種	筋肉内接種
抗体陽転率 ^{a)}			
1 回接種後	26.3% (5/19)	40.0% (8/20)	20.0% (35/175)
2 回接種後	36.8% (7/19)	45.0% (9/20)	41.5% (71/171)
抗体変化率 ^{b)}			
1 回接種後	2.9	4.1	2.6
2 回接種後	4.8	6.3	4.8
抗体保有率 ^{c)}			
1 回接種後	26.3% (5/19)	40.0% (8/20)	23.4% (41/175)
2 回接種後	36.8% (7/19)	45.0% (9/20)	45.6% (78/171)

a) 接種前の抗体価が 1:10 未満で、接種後の抗体価が 1:40 以上に上昇、あるいは接種前の抗体価が 1:10 以上で、接種後の抗体価が 4 倍以上に上昇の条件を満たす被験者の割合、b) ワクチン接種前後の抗体価の幾何平均抗体価の増加倍率、c) 1:40 以上の抗体価を持つ被験者の割合

(2) 安全性

本剤接種後の副反応は、皮下接種した健康成人男性 20 例では 100.0% (20 例)、筋肉内接種した健康成人 195 例では 67.2% (131 例) であった。

主な副反応は、接種部位の局所症状であり、接種部位以外の副反応で発現率が高かったのは倦怠感と頭痛であった。重篤な副反応はみられなかった。

臨床試験で認められた主な副反応の発現率

	第 I 相試験		第 II/III 相試験
	皮下接種	筋肉内接種	筋肉内接種
安全性評価例数	20	20	175
発現例数 (発現率)	20 (100.0%)	15 (75.0%)	116 (66.3%)
注射部位	疼痛	14 (70.0%)	9 (45.0%)
	紅斑	20 (100.0%)	4 (20.0%)
	熱感	3 (15.0%)	0 (0%)
	腫脹	11 (55.0%)	3 (15.0%)
	そう痒感	8 (40.0%)	1 (5.0%)
倦怠感	8 (40.0%)	7 (35.0%)	30 (17.1%)
頭痛	4 (20.0%)	5 (25.0%)	25 (14.3%)
発熱	2 (10.0%)	3 (15.0%)	8 (4.6%)
下痢	4 (20.0%)	2 (10.0%)	7 (4.0%)
咽喉頭疼痛	2 (10.0%)	0 (0%)	6 (3.4%)

【薬効薬理】

臨床試験において、本剤を 3 週間間隔で 2 回接種することにより、インフルエンザウイルス (H5N1 株) に対する中和抗体価の上昇は、皮下接種 (健康成人男性) で 73.7%、筋肉内接種 (健康成人) で 84.3% に認められた。

本剤の類薬をマウスに 2 回接種することにより、類薬と同じ抗原性の強毒株インフルエンザウイルス (H5N1) の感染に対して発症防御することが報告されている²⁾。また、同様の試験において、類薬と異なる抗原性の強毒株インフルエンザウイルス (H5N1) に対する中和抗体価も誘導し、感染に対してもウイルス増殖を抑制するとともに発症防御することが報告されている³⁾。

以上のことから、本剤を接種することにより感染したウイルスの増殖が抑制され、発病防止・重症化防止及びそれによる死亡を防止する効果が期待できると考えられる。

【取扱い上の注意】

1.接種前

- (1) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2.接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等に使用して使用する。特に本剤は沈降しやすいので、吸引に際してはそのつどよく振り混ぜること。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1mL : 1本又は10本
瓶入 10mL : 1本又は10本

【主要文献】

- 1) Versluis,D.J.et al.: Antiviral Res., (suppl. 1): 289(1985)
- 2) 国立感染症研究所ウイルス第3部. NIBRG-14 ワクチンを用いたマウス免疫・攻撃試験とその結果. 平成 18 年 12 月 22 日 細菌製剤協会内部資料
- 3) 二宮 愛. 新型インフルエンザウイルスに対するワクチンのマウスにおける有用性の検討. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究」) 18(2006)年度分担研究報告書

【文献請求先】

一般財団法人 化学及血清療法研究所 営業管理部
〒860-8568 熊本市大窪一丁目6番1号
Tel 096 (345) 6500

一般財団法人
製造販売 **化学及血清療法研究所**
熊本市大窪一丁目6番1号

(報道発表用)

1	販 売 名	イナビル吸入粉末剤 20 mg
2	一 般 名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	イナビル吸入粉末剤 20 mg : 1 容器中に次の成分を含有 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76 mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg)
5	用 法 ・ 用 量	成人:ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 小児:10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を 単回吸入投与する。 10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を 単回吸入投与する。
6	効 能 ・ 効 果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療
7	備 考	本剤は長時間作用型のノイラミニダーゼ阻害剤である。

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	22200AMX00925
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2010年9月

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方せん医薬品*

イナビル[®]吸入粉末剤20mg

INAVIR[®] DRY POWDER INHALER

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。
2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 容器中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
イナビル吸入粉末剤20mg	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg)	乳糖水和物

2. 製剤の性状

容器中の内容物は白色の粉末である。

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
3. 本剤は細菌感染症には効果がない(「重要な基本的注意」の項参照)。

【用法・用量】

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

小児：10歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与する。

10歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。[症状発現から48時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。]
2. 本剤は、1容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを含有し、薬剤が2箇所(計4箇所)に充てんされている。成人及び10歳以上の小児には2容器(計4箇所)に充てんされた薬剤をそれぞれ吸入、10歳未満の小児には1容器(計2箇所)に

充てんされた薬剤をそれぞれ吸入)を投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤を含む抗インフルエンザウイルス薬投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、1)異常行動の発現のおそれがあること、2)自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、類薬において、吸入剤の投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられた例が報告されている。気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 高齢者、基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない。これらの患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。

2. 副作用

国内及び海外(台湾、韓国、香港)の臨床試験において、総症例1571例中、159例(10.1%)に副作用が認められた(臨床検査値異常を含む)。主な副作用は、下痢(4.7%)、悪心(0.8%)、ALT(GPT)上昇(0.8%)、胃腸炎(0.7%)等であった。[承認時]

(1) 重大な副作用(類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬(吸入剤)で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシー様症状
- 2) 気管支攣縮、呼吸困難
- 3) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.5%以上	0.5%未満
過敏症		蕁麻疹
消化器	下痢、胃腸炎、悪心	嘔吐、腹痛、腹部膨満、食欲不振、腹部不快感、口内炎
精神神経系		めまい
血液		白血球数増加
肝臓	ALT(GPT)上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇
泌尿器		尿蛋白

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら投与すること(使用経験が少なく)。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[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。]

5. 小児等への投与

- (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合のみ投与すること。
- (2) 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること(使用経験が少なく)。
- (3) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。

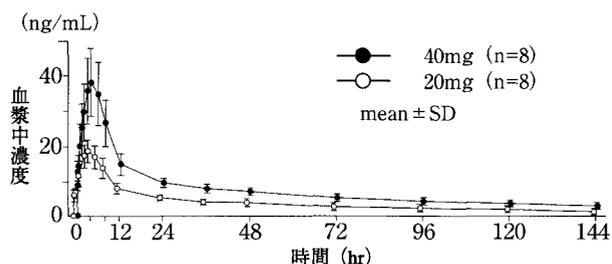
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内において健康成人男性16例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg)を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移(成人)



単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータ(成人)

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-tz} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg(n=8)	19.0±3.1	4.0 (3.0~6.0)	558.0±96.4	66.6±9.1
40mg(n=8)	38.3±9.8	4.0 (3.0~6.0)	1080±156	74.4±19.3

a) 中央値(最小値~最大値) mean±SD
注) 本剤の成人における承認用量は40mgである。

(2) 小児

国内において、4~12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は以下のとおりであった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度(小児)

投与量	投与 1時間後	投与 4時間後	投与 24時間後	投与 144時間後
20mg(n=8)	12.0±8.1	17.6±10.0	5.3±2.7	0.5±0.8
40mg(n=11)	21.7±7.7	32.7±10.0	9.6±3.0	2.0±1.1

単位: ng/mL mean±SD

(3) 腎機能障害患者

国内においてクレアチニンクリアランス(Ccr)値により規定された腎機能低下者13例にラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg²⁾を単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルのt_{1/2}に変化は認めず、AUC_{0-inf}は、腎機能正常者と比較して、軽度(Ccr: 50~80mL/min)、中等度(Ccr: 30~50mL/min)及び重度(Ccr: 30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった²⁾。

注) 本剤の成人における承認用量は40mgである。

(4) 高齢者

国内において健康な高齢者(65歳以上)6例にラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20~45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのT_{max}及びt_{1/2}に変化は認めず、C_{max}が³⁾0.5倍、AUC_{0-inf}が³⁾0.8倍であった。

2. 蛋白結合率(超遠心法)

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67~70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった。

3. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

4. 代謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験で主要なチトクロームP450分子種(1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4)に対して阻害を示さなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルによるチトクロームP450分子種(1A2、3A4)の誘導は認められなかった。

5. 排泄

国内において健康成人男性8例に本剤(ラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg)を単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績

(1) 成人

日本及び海外(台湾、韓国、香港)で実施されたオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした第Ⅲ相国際共同試験におけるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。無作為化された1,003例の実施国・地域別の内訳は、日本787例、台湾188例、韓国21例、香港7例であった。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(中央値)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で85.8時間、40mg群で73.0時間、対照薬であるオセルタミビル75mg群で73.6時間を示し、差の95%信頼区間の上限(20mg群: 17.2時間、40mg群: 6.9時間)は規定した非劣性限界値である18時間を下回り、1日2回5日間反復経口投与のオセルタミビルリン酸塩に対する単回吸入投与のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の非劣性が検証された³⁾。

インフルエンザ罹病時間(成人)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
		40mg ^{a)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	334	336
中央値(hr) [95%信頼区間]	73.0 [68.4~80.8]	73.6 [68.5~83.3]
中央値の差 ^{c)} (hr) [95%信頼区間]	-0.6 [-9.9~6.9]	—

- a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして
b) オセルタミビルとして
c) 非劣性限界値：18時間

(2) 小児

1) 3～9歳における成績

国内において3～9歳の小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験を、対照薬をオセルタミビルリン酸塩として、成人対象の臨床試験と同様の用法・用量(ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgを単回吸入投与、もしくはオセルタミビルとして2mg/kg/回を1日2回5日間投与)で実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で56.4時間、40mg群で55.4時間、対照薬であるオセルタミビル2mg/kg群で87.3時間であった⁴⁾。

インフルエンザ罹病時間(小児：3～9歳)

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル 水和物	オセルタミビル リン酸塩
		20mg ^{a)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口 (1日2回)
被験者数(例)	61	62
中央値(hr) [95%信頼区間]	56.4 [43.7~69.2]	87.3 [67.9~129.7]
中央値の差(hr) [95%信頼区間]	-31.0 [-50.3~-5.5]	—

- a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして
b) オセルタミビルとして
注) 本剤の10歳未満の小児における承認用量は20mgである。

2) 10～19歳における成績

国内において10～19歳の未成年を対象とし、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mgの単回吸入投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)は、ラニナミビルオクタン酸エステル20mg群で87.1時間、40mg群で76.0時間(いずれも中央値)であった。中央値の差[95%信頼区間]は-11.1時間[-32.9~13.0]であり、有意差は認められないものの、40mg群は20mg群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった。

【薬効薬理】

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

1. *In vitro* 抗ウイルス作用

ラニナミビルは*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを低濃度(実験室株IC₅₀: 2.32~38.8nM、臨床分離株IC₅₀: 1.29~26.5nM)で阻害した⁵⁾。また、ラニナミ

ビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株(IC₅₀: 5.62~48.9nM)や、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルス(IC₅₀: 0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス(IC₅₀: 0.28~2.1nM)に対しても*in vitro*で抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した^{5,6,7)}。

2. *In vivo* 抗ウイルス作用

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660µg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190µg/kgで有意な生存数の増加といった治療効果が認められた⁸⁾。また、B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24µg/kg及び240µg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた⁹⁾。また、新型インフルエンザA型(H1N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700µg/kgの単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた⁶⁾。高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75µg/kg以上の投与量で感染3日後の、750µg/kg以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた⁷⁾。

3. 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、A型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し(IC₅₀: 1.29~38.8nM)⁵⁾、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例の患者から分離したインフルエンザウイルス株において活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

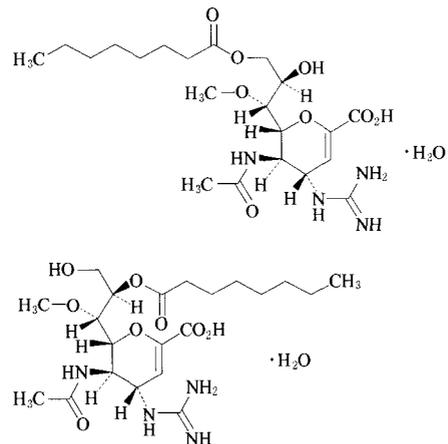
一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

化学名：(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*, 2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3, 4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*, 2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3, 4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₂₁H₃₆N₄O₈・H₂O

分子量：490.55

構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。
わずかに吸湿性である。

融点：約235℃(分解)

分配係数：log Pow = 0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

本剤は防湿のためアルミ包装されているので、吸入の直前にアルミ包装を開封すること。

【包装】

イナビル吸入粉末剤20mg 2個

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回吸入投与時の薬物動態の検討
- 2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. In press 2010
- 3) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験
- 4) Sugaya N, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2575-2582
- 5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):186-192
- 6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009;460:1021-1025
- 7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010;6(2):e1000786
- 8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1256-1264
- 9) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用

【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。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

(報道発表用)

1	販売名	献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/ 50 mL
2	一般名	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
3	申請者名	株式会社ベネシス
4	成分・含量	1 バイアル (50 mL) 中に人免疫グロブリン G2,500 mg を含有する。
5	用法・用量	<p>本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none">・低並びに無ガンマグロブリン血症： 通常、1 回人免疫グロブリン G として 200～600 mg (4～12mL) /kg 体重を 3～4 週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。・重症感染症における抗生物質との併用： 通常、成人に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg (50～100mL) を、小児に対しては、1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg (2～3mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。・特発性血小板減少性紫斑病： 通常 1 日に、人免疫グロブリン G として 200～400mg (4～8mL) /kg 体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5 日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。・川崎病の急性期： 通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg (40mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。・<u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) :</u> <u>通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。</u> <p>(下線部：今回変更、追加)</p>
6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none">1. 低並びに無ガンマグロブリン血症2. 重症感染症における抗生物質との併用3. 特発性血小板減少性紫斑病 (他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)4. 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)5. <u>多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善 (ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)</u> <p>(下線部：今回変更、追加)</p>

7	備考	<p>添付文書（案）は別紙として添付</p> <p>本剤は静注用の人免疫グロブリン製剤であり、今回多発性筋炎・皮膚筋炎患者における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）に関する効能効果で申請したものである。</p> <p>本申請については、当初「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」（0.5 g/10 mL, 1 g/20 mL, 2.5 g/50 mL 及び 5 g/100 mL の4規格の製剤）に係る承認事項一部変更承認申請として申請したが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付医薬発第935号 厚生省医薬安全局長通知）に基づき、「献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ」の販売名を「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5 g/10 mL」, 「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 1 g/20 mL」, 「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/50 mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 5 g/100 mL」に変更したため、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 2.5 g/50 mL」に係る承認事項一部変更承認申請に差し換えたものである。本申請の審査に際しては、「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 0.5 g/10 mL」, 「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 1 g/20 mL」及び「献血ヴェノグロブリン IH 5% 静注 5 g/100 mL」についても、併せて審査が行われた。</p>
---	----	---

特定生物由来製品
処方せん医薬品¹⁾

血漿分画製剤（液状・静注用免疫グロブリン製剤）

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 0.5g/10mL

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 1g/20mL

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 2.5g/50mL

献血ヴェノグロブリン[®]IH5%静注 5g/100mL

生物学的製剤基準

ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン

Venoglobulin IH 5% i.v. 0.5g/10mL, 1g/20mL, 2.5g/50mL, 5g/100mL

	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
承認番号	22100AMX01046	22100AMX01047	22100AMX01048	22100AMX01049
薬価収載	2009年9月			
販売開始	1992年1月	1996年9月	1992年1月	2002年10月
再評価結果	2001年8月			
再審査結果	2003年6月			
効能追加	〇〇年〇月			

貯法：凍結を避け10℃以下に保存

有効期間：検定合格の日から2年

（最終有効年月日は外箱及びラベルに表示）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- 遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加物D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖症等が発現し、肝不全や腎不全が誘発されるおそれがある。〕

【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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		500mg 製剤 (10mL)	1,000mg 製剤 (20mL)	2,500mg 製剤 (50mL)	5,000mg 製剤 (100mL)
有効成分 〔1瓶中〕	人免疫グロブリンG	500mg	1,000mg	2,500mg	5,000mg
添加物 〔1瓶中〕	D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	500mg 適量 適量	1,000mg 適量 適量	2,500mg 適量 適量	5,000mg 適量 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人免疫グロブリンG50mgを含有する無色ないし淡黄色の澄明な液剤である。				
pH		3.9～4.4			
浸透圧比		約1（生理食塩液に対する比）			
備考	人免疫グロブリンGは、ヒト血液に由来する。 （採血国：日本、採血の区別：献血）				

【効能・効果】

- 低並びに無ガンマグロブリン血症
- 重症感染症における抗生物質との併用
- 特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合）
- 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 重症感染症における抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。
- 川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開

始することが望ましい。

- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療に用いる場合は、原則として、下記に規定するいずれかのステロイド剤による治療を実施しても十分な効果の得られない患者を対象とすること。

〔ステロイド剤が効果不十分な判断基準〕

- 本剤投与12週以上前からの治療歴で判断する場合
本剤投与の12週以上前に副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上
のステロイド大量療法にて1ヵ月以上治療した治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えている患者。
- 本剤投与前の12週末満の治療歴で判断する場合
本剤投与前6～12週の時点で副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で50mg/日以上又は1mg/kg/日以上
のステロイド大量療法を実施していた治療歴があり、その後も本剤投与開始時までステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、血中CK値が基準値上限を超えており、4週間以上の間隔をおいて測定された直近の検査値の比較で、血中CK値の低下が認められていない患者。
- 本剤は多発性筋炎・皮膚筋炎における皮膚症状の改善を目的として投与する薬剤ではない（本剤の皮膚症状に対する有効性は確立していない）。

【用法・用量】

本剤は効能・効果に応じて以下のとおり投与する。なお、直接静注する場合は、きわめて緩徐に行うこと。

- 低並びに無ガンマグロブリン血症：
通常、1回人免疫グロブリンGとして200～600mg（4～12mL）/kg体重を3～4週間隔で点滴静注又は直接静注する。患者の状態によって適宜増減する。
- 重症感染症における抗生物質との併用：
通常、成人に対しては、1回人免疫グロブリンGとして2,500～5,000mg（50～100mL）を、小児に対しては、1回人免疫グロブリンGとして100～150mg（2～3mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。
- 特発性血小板減少性紫斑病：
通常1日に、人免疫グロブリンGとして200～400mg（4～8mL）/kg体重を点滴静注又は直接静注する。なお、5日間使用しても症状に改善が認められない場合は、以降

の投与を中止すること。年齢及び症状に応じて適宜増減する。

- 川崎病の急性期：
通常、人免疫グロブリン G として 1 日に 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注又は直接静注、若しくは人免疫グロブリン G として 2,000mg (40mL) /kg 体重を 1 回点滴静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限り）：
通常、成人には 1 日に人免疫グロブリン G として 400mg (8mL) /kg 体重を 5 日間点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 急速に注射すると血圧降下を起こす可能性がある（低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること）。
- 投与速度：**
ショック等の副作用は初日の投与開始 1 時間以内、また投与速度を上げた際に起こる可能性があるため、これらの時間帯については特に注意すること。
①初日の投与開始から 1 時間は 0.01mL/kg/分 で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、徐々に速度を上げてよい。ただし、0.03mL/kg/分を超えないこと。2 日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。
②川崎病の患者に対し、2,000mg (40mL) /kg を 1 回で投与する場合は、基本的には①の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20 時間以上かけて点滴静注すること。
- 低並びに無ガンマグロブリン血症の用法・用量は、血清 IgG トラフ値を参考に、基礎疾患や感染症などの臨床症状に応じて、投与量、投与間隔を調節する必要があることを考慮すること。
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の治療において、少なくとも本剤投与後 4 週間は本剤の再投与を行わないこと（4 週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない）。

【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）

- IgA 欠損症の患者〔抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- 腎障害のある患者〔腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- 脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- 血栓塞栓症の危険性の高い患者〔大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある。〕
- 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕
- 心機能の低下している患者〔大量投与による急激な循環血液量の増大等によりうっ血性心不全を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

- 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-I 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、

適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分からポリエチレングリコール 4000 処理、DEAE セファデックス処理等により人免疫グロブリンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理、ウイルス除去膜による過処理及び pH3.9~4.4 の条件下での液状インキュベーション処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- ショック等重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分観察すること。特に小児等に使用する場合には投与速度に注意するとともに、経過を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 本剤は抗 A 及び抗 B 血液型抗体を有する。したがって、血液型が O 型以外の患者に大量投与したとき、まれに**溶血性貧血**を起こすことがある。
- 本剤による特発性血小板減少性紫斑病の治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 小児の急性特発性血小板減少性紫斑病は多くの場合自然寛解するものであることを考慮すること。
- 川崎病の患者では特に 1 歳未満の乳幼児群に投与した場合、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害発現率が高い傾向が認められているので、投与後の観察を十分に行うこと。
- 川崎病の患者における追加投与は、本剤投与による効果が不十分（発熱の持続等）で、症状の改善がみられないなど必要と判断される場合にのみ行うこと。〔本剤追加投与の有効性及び安全性は確立していない。〕
- 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下において、本剤投与後に明らかな臨床症状の悪化が認められた場合には、治療上の有益性と危険性を十分に考慮した上で、本剤の再投与を判断すること（本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は確立していない）。

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
非経口用生ワクチン (麻疹ワクチン おたふくかぜワクチン 風疹ワクチン これら混合ワクチン 水痘ワクチン等)	本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後 3 ヶ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後 14 日以内に本剤を投与した場合は、投与後 3 ヶ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎に対する大量療法 (200mg/kg 以上) 後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を 6 ヶ月以上 (麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は 11 ヶ月以上) 延期すること。	本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

4. 副作用

総症例数 2,463 例（使用対象疾患：川崎病 2,355 例，多発性筋炎・皮膚筋炎 52 例，低並びに無ガンマグロブリン血症[※]15 例，重症感染症 26 例，特発性血小板減少性紫斑病 15 例）中 271 例（11.00%）490 件の副作用が報告されている。主な症状としては，肝機能障害 123 件（4.99%），悪寒 53 件（2.15%），発熱 37 件（1.50%），チアノーゼ 27 件（1.10%），戦慄 23 件（0.93%），振戦 23 件（0.93%）等であった。

〔多発性筋炎・皮膚筋炎の効能・効果追加承認時〕

※「通常，成人に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 2,500～5,000mg（50～100mL）を，小児に対しては，1 回人免疫グロブリン G として 100～150mg（2～3mL）/kg 体重を点滴静注又は直接静注する。症状によって適宜増量する。」に従って投与された。

なお，川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は 10.96%（224 例/2,044 例）で，そのうちショック 0.78%（16 例 18 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）2.74%（56 例 67 件）であり，重篤な副作用の発現率は 2.89%（59 例 84 件）であった。また，川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において，出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は 53 例/1,000kg（222 例 268 件）で，そのうちショック 17 例/1,000kg（72 例 79 件），ショック又はショックが疑われる症状（チアノーゼ，血圧低下等）26 例/1,000kg（111 例 130 件）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック，アナフィラキシー様症状**（0.1～5%未満）：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，呼吸困難，頻脈，喘鳴，喘息様症状，胸内苦悶，血圧低下，脈拍微弱，チアノーゼ等が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害**（0.1～5%未満），**黄疸**（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P， γ -GTP，LDH の著しい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，適切な処置を行うこと。
- 3) 無菌性髄膜炎**（0.1～5%未満）：大量投与により無菌性髄膜炎（項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）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。
- 4) 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，投与に先立って患者が脱水状態にないことを確認するとともに，観察を十分に行い，腎機能検査値（BUN，血清クレアチニン等）の悪化，尿量減少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。なお，急性腎不全の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくと投与することが望ましい。
- 5) 血小板減少**（頻度不明）：血小板減少を起こすことがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，適切な処置を行うこと。
- 6) 肺水腫**（頻度不明）：肺水腫があらわれることがあるので，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 7) 血栓塞栓症**（頻度不明）：大量投与例で，血液粘度の上昇等により，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，中枢神経症状（めまい，意識障害，四肢麻痺等），胸痛，突然の呼吸困難，息切れ，下肢の疼痛・浮腫等の症状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。なお，血栓塞栓症の危険性の高い患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(3) (4) 及び「高齢者への投与」(2) の項参照〕
- 8) 心不全**（頻度不明）：主として川崎病への大量投与例で，循環血液量過多により心不全を発症又は悪化させることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，心雑音，心機能低下，浮腫，尿量減少等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。なお，心機能の低下している患者においては，適宜減量し，できるだけゆっくと投与することが望ましい。〔「慎重投与」(7) の項参照〕

(2) その他の副作用

下記のような症状があらわれることがあるので，観察を

十分に行い，発現した場合には，適切な処置を行うこと。

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹，蕁麻疹	顔面潮紅，局所性浮腫	そう痒感，全身発赤等
精神神経系 ^{注)}		振戦，痙攣	傾眠	意識障害，不穏
循環器 ^{注)}		顔色不良，四肢冷感	血圧上昇，徐脈	
呼吸器			咳嗽	喘息様症状，低酸素血症
消化器		悪心，嘔吐，下痢	腹痛	
血液			好中球減少	好酸球増多，溶血性貧血
その他		頭痛，発熱，悪寒，体温低下，戦慄	四肢痛	倦怠感，関節痛，背部痛，CK(CPK)上昇，ほてり，不機嫌

注) 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。

5. 高齢者への投与

- (1) 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。
- (2) 一般的に高齢者では脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者がみられ，血栓塞栓症を起こすおそれがあるので，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。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産，胎児水腫，胎児死亡）が起こる可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には各種感染症の病原体又はその産生物質に対する免疫抗体が含まれており，投与後の血中にこれら免疫抗体が一時検出されることがあるので，臨床診断には注意を要する。

9. 適用上の注意

- (1) 調製時：
 - 1) 他剤との混合注射を避けること。
 - 2) 使用後の残液は，細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なタン白であり，しかも保存剤が含有されていないため）。
- (2) 投与時：
 - 1) 室温程度に戻した後投与すること。
 - 2) 不溶物の認められるもの又は混濁しているものは使用してはならない。

【薬物動態】

低並びに無ガンマグロブリン血症患者に本剤と乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを静注し，血中半減期を求めたところ，それぞれ，約 27±3 日及び 28±6 日であり，両製剤間に有意な差は認められなかった¹⁾。

【臨床成績】

1. 低並びに無ガンマグロブリン血症²⁾

免疫グロブリン補充療法を受けた X 連鎖無ガンマグロブリン血症患者 29 例を対象としたレトロスペクティブな研究において，高用量の静注用免疫グロブリン (IVIG) (3 週間ごとに 350～600mg/kg) の治療を受け，血清 IgG トラブ値が 500mg/dL 以上となった患者の感染症の発症頻度及び入院期間は 1.04 回/年及び 0.70 日/年であったが，未治療，筋注用免疫グロブリンもしくは低用量 IVIG (3 週間ごとに 200mg/kg 未満) で治療され，血清 IgG トラブ値が 151mg/dL 以上 500mg/dL 未満だった患者では 1.75 回/年及び 9.00 日/年であったとの報告がある。

2. 重症感染症³⁾

再評価に対する市販後臨床試験において，広範囲抗生物質

を3日間投与しても感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者682例を対象として、抗生物質と静注用免疫グロブリン5g/日、3日間との併用群（IVIG群）又は抗生物質単独投与群（対照群）に割り付けた非盲検群間比較試験を行った。

解熱効果、臨床症状の改善効果又は検査所見（炎症マーカーであるCRP値の推移）を評価基準として有効性を評価した結果、IVIG群はいずれにおいても対照群に比べ有意に優れており、有効率はIVIG群61.5%（163/265）、対照群47.3%（113/239）であった。

3. 特発性血小板減少性紫斑病⁴⁾

特発性血小板減少性紫斑病患者15例（評価対象14例）について、5万/mm³以上の血小板数増加及び出血症状の推移を基に評価された有効率は、小児で80.0%（4/5）、成人で66.7%（6/9）、合計71.4%（10/14）であった。

4. 川崎病^{5,6)}

多施設群間比較試験において、30病日までの冠動脈病変を指標にした400mg/kg体重/日5日間連日投与群の有効率は、95.4%（145/152）であり、200mg/kg体重/日5日間連日投与群の87.1%（128/147）に比し、有意に優れていた（差の95%信頼区間4.0~10.8%）⁵⁾。海外の静注用免疫グロブリン製剤による400mg/kg体重/日4日間連日投与群と2g/kg体重単回投与群との比較試験で、登録2週間後及び7週間後での冠動脈病変の相対的発生率（400mg/kg体重/日4日間連日投与群/2g/kg体重単回投与群）は、登録時に冠動脈病変が認められた症例を含めた場合、それぞれ1.94（p=0.045）、1.84（p=0.099）、登録時に冠動脈病変が認められた症例を除外した場合、それぞれ2.33（p=0.067）、1.67（p=0.307）であったと報告されている⁶⁾。

上記川崎病に対する効果はいずれもアスピリンとの併用時に得られたものである。

5. 多発性筋炎・皮膚筋炎⁷⁾

ステロイド剤が効果不十分な多発性筋炎・皮膚筋炎を対象とした臨床試験（G群：第1期本剤、第2期プラセボ、P群：第1期プラセボ、第2期本剤）において、400mg/kg体重を5日間投与した。その結果、第1期（8週間）における徒手筋力（MMT）合計スコアは下表のとおりであり、G群（本剤）の最終評価時のMMT合計スコア変化量は投与前に比し有意に改善した（対応のあるt検定、p=0.0004）。なお、第1期でのMMT合計スコア変化量は、G群（本剤）でP群（プラセボ）の変化量を上回った（本試験では、本剤のプラセボに対する優越性を検証するための検出力は考慮されていない）。

表 第1期のG群（本剤）及びP群（プラセボ）におけるベースラインからの最終評価時のMMT合計スコアの変化量

第1期 投与薬剤群	ベース ライン	最終評価時	変化量	群間差 [95%信頼区間]
G群(本剤, 12例)	61.8±10.6	73.6±9.7	11.8±8.0	1.9 [-4.8, 8.5]
P群(プラセボ, 14例)	64.7±9.0	74.6±10.9	9.9±8.3	

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

1. 抗体活性⁸⁾

本剤の有効成分である人免疫グロブリンGは、任意多数の健康人血漿をプールしたものとより精製された人免疫グロブリンGであるから、ヒトの間に広くまん延している各種細菌、細菌毒素、ウイルスに対する一定量の免疫抗体が濃縮されている。この抗体活性は対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

2. オプソニン効果⁹⁾

本剤のオプソニン効果（食菌促進効果、殺菌促進効果）は、*in vitro*において、対照として用いた乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

3. 補体共存下の殺菌効果⁹⁾

本剤はFc部分を完全に保持しているため、補体の正常な活性化能を有する。補体共存下における大腸菌の殺菌効果

は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

4. 血小板減少抑制効果¹⁰⁾

抗血小板抗体を投与したラットの血小板減少に対する抑制効果は乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンと同等であった。

本効果については、①網内系に負担をかけ血小板の取り込みを阻止する、②抗血小板抗体など自己抗体を含めた抗体産生を抑制する、などが作用機序として考えられる。

5. マウス川崎病様心動脈炎に対する効果¹¹⁾

LCWE (*Lactobacillus casei* から抽出した cell wall extract) 誘導性マウス川崎病様心動脈炎に対し、同種 IgG は抑制効果を示した。

6. 筋炎に対する効果¹²⁾

C protein 誘導型マウス筋炎モデルにおいて、プレドニゾロンとの併用により筋組織への炎症細胞浸潤が抑制された。

【取扱い上の注意】

記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

1. 川崎病

急性期川崎病治療における2,000mg/kg体重1回投与での副作用発現、臨床効果等に関するデータを収集する目的で、適切な市販後調査を実施すること。

2. 多発性筋炎・皮膚筋炎

多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善について、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、原則として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】

- 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 0.5g/10mL 10mL 1瓶
- 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 1g/20mL 20mL 1瓶
- 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 2.5g/50mL 50mL 1瓶
- 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 5g/100mL 100mL 1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 兵頭行夫 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1273-1282
- 2) Liese J.G,et al. : Am J Dis Child 1992;146 (3) : 335-339
- 3) 正岡 徹 他：日本化学療法学会雑誌 2000;48 (3) :199-217
- 4) 安永幸二郎 他：基礎と臨床 1990;24 (3) :1295-1301
- 5) 森川良行 他：Acta Paediatrica Japonica 1994;36:347-354
- 6) Newburger JW,et al. : N.Engl.J.Mcd. 1991;324(23):1633-1639
- 7) 網ベネシス：社内資料（筋炎患者における二重盲検比較試験）
- 8) 土居卓治 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :3999-4004
- 9) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :4005-4009
- 10) 中島常隆 他：基礎と臨床 1991;25 (13) :4011-4013
- 11) 沖津祥子 他：炎症 1996;16 (6) :395-402
- 12) 網ベネシス：社内資料（マウス筋炎モデル）

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ベネシス 営業本部
カスタマーサポート部 くすり相談室
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18
電話 0120-133-189

この製品は献血血液から製造されています。

販売

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

製造販売元

株式会社 **ベネシス**

大阪市中央区北浜2-6-18