

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第二部会  
議事次第

[ 審議事項 ]

- 議題1 医薬品エンセバック皮下注用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ステララ皮下注45mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品オルベスコ100 $\mu$ gインヘラー56吸入用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、並びに医薬品オルベスコ50 $\mu$ gインヘラー112吸入用、同100 $\mu$ gインヘラー112吸入用及び同200 $\mu$ gインヘラー56吸入用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

[ 報告事項 ]

- 議題1 医薬品カロナール錠500の製造販売承認について、並びに医薬品カロナール細粒20%、同細粒50%、同錠200、同錠300、同原末、コカールドライシロップ40%、同錠200mg、カルジール細粒20%、同錠200、アニルメ細粒20%、同錠200mg、同錠300mg、ピリナジン末及びナパの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品タシグナカプセル150mgの製造販売承認について、並びに医薬品タシグナカプセルカプセル200mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品クラビット点眼液1.5%の製造販売承認について
- 議題4 医薬品カレトラ配合錠の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題5 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題6 医療用医薬品の再審査結果について

[ その他 ]

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について



販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
5 タシグナカプセル 150mg 同 カプセル 200mg  (ノバルティス ファーマ(株))	製販 製販	承認 一変	ニロチニブ塩酸塩水和物	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残余期間 (平成31年1月20日まで)	原体:劇薬(済) 製剤:劇薬(予定)
6 クラビット点眼液1.5%  (参天製薬(株))	製販	承認	レボフロキサシン水和物	眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の無菌化療法を効能・効果とする新用量医薬品	—	原体:非該当(済) 製剤:非該当(予定)
7 カレトラ配合錠  (アボットジャパン(株))	製販	一変	ロピナビル・リトナビル	HIV 感染症を効能・効果とする新用量医薬品	残余期間 (平成22年12月11日まで)	原体:劇薬(済) 製剤:劇薬(済)

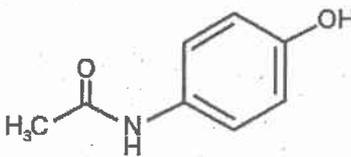
平成22年11月29日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
5	シーエルセン トリ錠150mg	ヴィーブヘル スケア株式会 社	マラビロク	CCR5指向性HIV- 1感染症	通常、成人にはマラビロクとして1回 300mgを1日2回経口投与する。な お、投与に際しては必ず他のHIV薬 を併用し、併用薬に応じて適宜増減 すること。本剤は、食事の有無にか かわらず投与できる。	<p>1. 本剤については、我が国において、承認後に薬物動態試験が実施されることから、の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。</p> <p>2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中または計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。</p> <p>3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。</p>	平成20年12月25日

平成22年11月29日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	リュープリンSR注射用キット11.25	武田薬品工業(株)	リュープロレリン酢酸塩	前立腺癌	4年	平成14年7月5日
				閉経前乳癌	残余(平成18年7月4日まで)	平成17年8月18日
2	タゴシッド皮膚反应用	サノフィ・アベンティス(株)	テイコプラニン	注射用テイコプラニンの使用に際しての皮膚反応に使用する。	6年。ただし、医薬発第0513001(平成15年5月13日付)により、平成19年1月30日まで延長。	平成10年4月10日
	注射用タゴシッド200mg			<適応菌種> 本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)  <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染		

(新聞発表用)

1	販売名	①カロナール細粒20%、②同細粒50%、③同錠200、④同錠300、⑤同錠500、⑥同原末、⑦コカールドライシロップ40%、⑧同錠200mg、⑨カルジール細粒20%、⑩同錠200、⑪アニルメ細粒20%、⑫同錠200mg、⑬同錠300mg、⑭ピリナジン末、⑮ナパ
2	一般名 本質・構造式	アセトアミノフェン 分子式：C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> 分子量：151.16 構造式： 
3	申請者名	①～⑥昭和薬品化工株式会社、⑦⑧株式会社三和化学研究所、⑨⑩大洋薬品工業株式会社、⑪～⑭長生堂製薬株式会社、⑮マイラン製薬株式会社
4	成分・分量	①⑨⑩1g中にアセトアミノフェン200mgを含有する細粒剤 ②1g中にアセトアミノフェン500mgを含有する細粒剤 ③⑧⑩⑫1錠中にアセトアミノフェン200mgを含有する錠剤 ④⑬1錠中にアセトアミノフェン300mgを含有する錠剤 ⑤1錠中にアセトアミノフェン500mgを含有する錠剤 ⑥⑭⑮1g中にアセトアミノフェン1gを含有する散剤 ⑦1g中にアセトアミノフェン400mgを含有するドライシロップ剤
5	用法・用量	①②⑥⑦⑨⑩⑭⑮ 効能又は効果(1)の場合 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能又は効果(2)の場合 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能又は効果(3)の場合 通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 ③④⑤⑧⑩⑫⑬ 効能又は効果(1)の場合 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能又は効果(2)の場合 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能又は効果(3)の場合 通常、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 <p style="text-align: right;">(下線部追加、波線部変更)</p>
6	効能・効果	(1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症 (2) 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)

		(3) 小児科領域における解熱・鎮痛	(下線部追加)
7	備 考	本剤はアセトアミノフェンを有効成分とする非ピリン系の解熱鎮痛薬である。	

※※ 2010年X月改訂(第4版)

※ 2009年6月改訂

日本標準商品分類番号  
871141

解熱鎮痛剤

※※  
**カロナール<sup>®</sup> 細粒 20%**  
**カロナール<sup>®</sup> 細粒 50%**

	細粒 20%	細粒 50%
承認番号	21500AMZ00454000	21500AMZ00271000
薬価収載	2004年7月	2003年7月
販売開始	2004年7月	2003年7月
再評価結果	1994年9月	—
効能追加	2010年X月	2010年X月

CALONAL<sup>®</sup> Fine Gran. 20%-50%

(アセトアミノフェン細粒)

※ 規制区分: 細粒 20% 劇薬(分包品を除く)  
細粒 50% 劇薬(0.6g 分包品を除く)

貯 法: 室温保存

使用期限: 3年(細粒 20% 分包品 5年)

(外箱に表示)

※※ **【警告】**

- (1) 本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。(「重要な基本的注意(8)」の項参照)
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- (1) 消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- (3) 重篤な肝障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。](「8. 過量投与」の項参照)
- (4) 重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- (5) 重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。]

**【組成・性状】**

〈組成〉

販売名	有効成分	1g中	添加物
カロナール細粒 20%	(日局)アセトアミノフェン	200mg	ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、サッカリンナトリウム水和物、黄色5号、香料
カロナール細粒 50%		500mg	

〈製剤の性状〉

販売名	性状	識別コード(分包)	
カロナール細粒 20%	本剤は淡橙色の細粒で、わずかにオレンジ色のおいがあり、味は甘く、のち苦い	0.5g	SD116
		1.0g	SD117
カロナール細粒 50%		0.6g	SD121
		1.0g	SD122

**【効能又は効果】**

- ※※(1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛  
頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症
- (2) 下記疾患の解熱・鎮痛  
急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)
- (3) 小児科領域における解熱・鎮痛

**【用法及び用量】**

- ※※効能又は効果(1)の場合  
通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回 300~1000mg を経口投与し、投与間隔は4~6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
- 効能又は効果(2)の場合  
通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回 300~500mg を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大 1500mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
- ※※効能又は効果(3)の場合  
通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり1回 10~15mg を経口投与し、投与間隔は4~6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として 60mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり(「1.慎重投与」及び「2.重要な基本的注意」の項参照)。

体重	1回用量		
	アセトアミノフェン	細粒 20%	細粒 50%
5kg	50-75mg	0.25-0.375g	0.1-0.15g
10kg	100-150mg	0.5-0.75g	0.2-0.3g
20kg	200-300mg	1.0-1.5g	0.4-0.6g
30kg	300-450mg	1.5-2.25g	0.6-0.9g

## 【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)消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。]
- (2)血液の異常又はその既往歴のある患者[血液障害を起こすおそれがある。]
- (3)出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがある。]
- ※※(4)肝障害又はその既往歴のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。](「8. 過量投与」の項参照)
- (5)腎障害又はその既往歴のある患者[腎機能が悪化するおそれがある。]
- (6)心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (7)過敏症の既往歴のある患者
- (8)気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9)アルコール多量常飲者[肝障害があらわれやすくなる。](「3. 相互作用」の項参照)
- (10)高齢者(「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (11)小児等(「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照)
- (12)絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者[肝障害があらわれやすくなる。]

### 2. 重要な基本的注意

- (1)解熱鎮痛剤による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。
- (2)急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
  - 1)発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
  - 2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
  - 3)原因療法があればこれを行うこと。
- ※※(3)過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4)高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (5)感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること(「3. 相互作用」の項参照)。
- (6)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7)アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- ※※(8)重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、1日総量1500mgを越す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
- ※※(9)慢性疾患(変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

## 3. 相互作用

### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 (炭酸リチウム)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 (ヒドロクロロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール (飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリンカリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

## 4. 副作用

### (1)重大な副作用

- 1)ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)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)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。
- 3)喘息発作の誘発(頻度不明):喘息発作を誘発することが

ある。

- 4) 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明): 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 顆粒球減少症(頻度不明): 顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
血液	チアノーゼ		血小板減少、血小板機能低下(出血時間の延長)等 <sup>注)</sup>
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振等	
その他	過敏症 <sup>注)</sup>		

注)このような症状(異常)があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、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(「2.重要な基本的注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- (2) 妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている<sup>1)</sup>。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

8. 過量投与

- (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。
- (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒(肝障害の軽減等)には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

9. その他の注意

- (1) 類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。
- (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物(フェナセチン)製剤を長期・大量に使用(例:総服用量1.5~27kg、服用期間4~30年)していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物(フェナセチン)を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

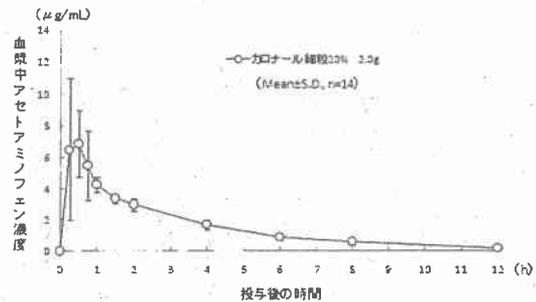
1. 薬物動態

(1) カロナール細粒 20%

健康成人男子14名にカロナール細粒20% 2.0g(アセトアミノフェンとして400mg)を絶食単回経口投与したところ、得られたアセトアミノフェンの血漿中薬物濃度推移は以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
カロナール細粒20% (細粒20%, 2.0g)	19.20 $\pm$ 2.04	9.1 $\pm$ 3.2	0.43 $\pm$ 0.23	2.45 $\pm$ 0.21

(Mean $\pm$ S.D., n=14)



血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 生物学的同等性試験

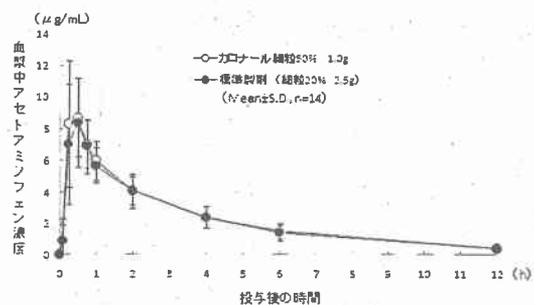
(1) カロナール細粒 50%

健康成人男子20名にカロナール細粒50% 1.0gと標準製剤2.5g(アセトアミノフェンとして500mg)を、クロスオーバー法にて絶食単回経口投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は以下のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>3)</sup>。

また、「含有量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日 医薬審64号)」に基づき、カロナール細粒20%を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>3)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
カロナール細粒50% (細粒50%, 1.0g)	27.36 $\pm$ 6.60	10.3 $\pm$ 3.2	0.43 $\pm$ 0.18	2.86 $\pm$ 0.36
標準製剤 (細粒20%, 2.5g)	26.69 $\pm$ 6.57	9.3 $\pm$ 2.8	0.59 $\pm$ 0.41	2.90 $\pm$ 0.44

(Mean $\pm$ S.D., n=14)



血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 【臨床成績】

感冒など上気道発熱性疾患を主に、コロナール細粒 20%を用いて小児の解熱効果について検討した。(投与量はアセトアミノフェン量として記載)松田ら<sup>4)</sup>は64例について5.6~7.3mg/kgの頓用により64.1%の有効率を、埴<sup>5)</sup>は、Harnack用量に従い5.4~10.0mg/kgを30例に投与し、うち検温経過をはっきり観察できた20例について80%の有効率を認め、木村ら<sup>6)</sup>は41例に15mg/kgの投与量で97.6%の著効・有効率を認め、黒須ら<sup>7)</sup>は延べ77例について4.8~7.4mg/kgの投与量で51.6%, 8.3~10mg/kgで77.8%, 10.8~15.6mg/kgで89.5%の有効率を認めた。副作用については松田ら及び埴の試験では1例もみられず、木村らは5例、黒須らの試験では3例に36℃以下の体温下降例がみられた。

### 【薬効薬理】

アセトアミノフェンは、アセトアニリド又はフェナセチンをヒトに投与したときの主要代謝物で、その解熱鎮痛効果の本体と考えられている<sup>8),9)</sup>。

アセトアミノフェンの作用機序は、視床下部の体温中枢に作用し、熱放散を増大させ解熱作用を示す<sup>10),11)</sup>。

また、体温中枢に關与しているプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされているが、末梢におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べて極めて弱いという<sup>12)</sup>。アセトアミノフェンは、平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間後当たりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じく緩和な痛みにかぎられている。抗炎症作用はほとんどない<sup>13)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的見聞】

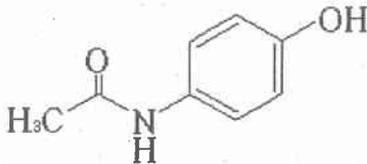
一般名:アセトアミノフェン(Acetaminophen)

化学名:*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式: $C_9H_9NO_2$

分子量:151.16

構造式:



融点:169~172℃

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(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

### 【取扱い上の注意】

<安定性試験>

(1)コロナール細粒 20%

最終包装製品を用いた長期保存試験(分包品:室温・3年、バラ品:室温・5年)の結果、外観及び含有量等は規格範囲内であり、コロナール細粒 20%は通常の市場流通下において安定であることが確認された<sup>14)</sup>。

(2)コロナール細粒 50%

最終包装製品を用いた加速試験(40℃・相対湿度75%・6ヵ月)の結果、コロナール細粒 50%は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された<sup>15)</sup>。

### ※【承認条件】

本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。

### 【包装】

細粒 20%:100g, 500g

0.5g×1,200包

1.0g×360包, 1,200包

細粒 50%:100g, 500g

0.6g×1,200包

1.0g×360包, 1,200包

### 【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか:小児科の進歩(診断と治療社)2, 95~101 (1983)
- 2) 昭和薬品化工(株)社内資料 コロナール細粒 20%の薬物動態試験
- 3) 昭和薬品化工(株)社内資料 コロナール細粒 50%の生物学的同等性試験
- 4) 松田博雄ほか:基礎と臨床 18(1), 233~236(1984)
- 5) 埴 賢二:基礎と臨床 18(2), 675~681(1984)
- 6) 木村昭彦ほか:小児科 27(2), 241~245(1986)
- 7) 黒須義宇ほか:基礎と臨床 18(7), 3157~3163(1984)
- 8) Brodie, B. B. et al.:J. Pharm. Exp. Therp.94, 29~38 (1948)
- 9) Brodie, B. B. et al.:J. Pharm. Exp. Therp.97, 58~67 (1949)
- 10) 龜山 勉ほか:栗山欣弥、北川晴雄編「生化学的視点からみた薬理学」(理工学社)403(1981)
- 11) Australian National Drug Information Service: Aust. J. Pharm. 776, 857(1984)
- 12) Jackson, C. H. et al.:Can. Med. Assoc. J.131, 25(1984)
- 13) 第十五改正日本薬局方解説書
- 14) 昭和薬品化工(株)社内資料 コロナール細粒 20%の長期保存試験成績
- 15) 昭和薬品化工(株)社内資料 コロナール細粒 50%の加速試験成績

### 【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。

昭和薬品化工株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋二丁目17番11号

TEL 0120-369873

FAX 03-3567-9585

※製造販売元  
 昭和薬品化工株式会社  
東京都中央区京橋二丁目17番11号

0307E-10TA

※※2010年 X月改訂(第4版)

※2007年11月改訂

日本標準商品分類番号  
871141

解熱鎮痛剤

カロナル錠 200  
カロナル錠 300  
※※ カロナール錠 500

※※ ※

	錠 200	錠 300	錠 500
承認番号	21500AMZ00453000	21500AMZ00272000	
薬価収載	2004年7月	2003年7月	
販売開始	1996年7月	2003年7月	
効能追加	2010年 月		

※※ GALONAL<sup>®</sup> Tab. 200・300・500

※(アセトアミノフェン錠)

※※ 規制区分:錠 500 劇薬

貯 法:室温保存

使用期限:3年(外箱に表示)

※※

【警告】

- (1)本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。(「重要な基本的注意(8)」の項参照)
- (2)本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。

販売名 カロナール錠 300				
有効成分	(日局)アセトアミノフェン	1錠中	300mg	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、香料			
性状	本剤は白色の素錠で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。			
外形	表面	裏面	側面	識別コード SD113
	直径	重量	厚さ	
	10.0mm	375mg	4.0mm	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (2)重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- ※※ (3)重篤な肝障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。](「8. 過量投与」の項参照)
- (4)重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- (5)重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが崩れ、心不全が増悪するおそれがある。]
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。]\*

※※

販売名 カロナール錠 500				
有効成分	(日局)アセトアミノフェン	1錠中	500mg	
添加物	ステアリン酸、アルファー化デンプン、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム			
性状	本剤は白色のカプレット素錠である。			
外形	表面	裏面	側面	識別コード SD115
	直径	重量	厚さ	
	17.5mm	560mg	5.3mm	

【組成・性状】

販売名 カロナール錠 200				
有効成分	(日局)アセトアミノフェン	1錠中	200mg	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、香料			
性状	本剤は白色の割線入り錠剤で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。			
外形	表面	裏面	側面	識別コード SD112
	直径	重量	厚さ	
	10.0mm	300mg	3.3mm	

【効能又は効果】

※※(1)下記の疾患並びに症状の鎮痛

頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症

(2)下記疾患の解熱・鎮痛

急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)

※(3)小児科領域における解熱・鎮痛

【用法及び用量】

※※効能又は効果(1)の場合

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回 300~1000mg を経口投与し、投与間隔は 4~6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として 4000mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

※効能又は効果(2)の場合

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回 300~500mg を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大 1500mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

※※効能又は効果(3)の場合

通常、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 10~15mg を経口投与し、投与間隔は 4~6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

※※ <用法及び用量に関連する使用上の注意>

幼児及び小児の 1 回投与量の目安は下記のとおり(「1. 慎重投与」及び「2. 重要な基本的注意」の項参照)。

体重	1 回用量			
	アセトアミノフェン	錠 200	錠 300	錠 500
10kg	100-150mg	0.5 錠	—	—
10kg	200-300mg	1-1.5 錠 (アセトアミノフェン 200-300mg)	1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)	—
30kg	300-450mg	1.5-2 錠 (アセトアミノフェン 300-400mg)	1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)	—

【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) 消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。]
- (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者[血液障害を起こすおそれがある。]
- (3) 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがある。]
- ※※(4) 肝障害又はその既往歴のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。](「8. 過量投与」の項参照)
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者[腎機能が悪化するおそれがある。]
- (6) 心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (7) 過敏症の既往歴のある患者
- (8) 気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9) アルコール多量常飲者[肝障害があらわれやすくなる。(「3. 相互作用」の項参照)]

- ※(10) 高齢者(「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照)
- ※(11) 小児等(「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照)
- ※(12) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者[肝障害があらわれやすくなる。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 解熱鎮痛剤による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。
- (2) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
  - 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
  - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
  - 3) 原因療法があればこれを行うこと。

- ※※(3) 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- ※(4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- ※(5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併

用し、観察を十分行い慎重に投与すること(「3. 相互作用」の項参照)。

(6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

※(7) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。

※※(8) 重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、1 日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休業等の適切な措置を講ずること。

※※(9) 慢性疾患(変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 (炭酸リチウム)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 (ヒドロクロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール (飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリンカリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合すること、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
※ カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシ イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
※ 抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、

血管浮腫、蕁麻疹等)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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。
  - 3) 喘息発作の誘発(頻度不明):喘息発作を誘発することがある。
  - 4) 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明):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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ※5) 顆粒球減少症(頻度不明):顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
※ 血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下(出血時間の延長)等 <sup>※</sup>
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等
その他	過敏症 <sup>※</sup>

注)このような症状(異常)があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、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(「2.重要な基本的注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- (2) 妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている<sup>1)</sup>。

※7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

8. 過量投与

- (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。
  - (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- ※(3)アセトアミノフェン過量投与時の解毒(肝障害の軽減等)には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

- (1) 類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。
- (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物(フェナセチン)製剤を長期・大量に使用(例:総服用量 1.5~27kg, 服用期間4~30年)していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物(フェナセチン)を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

※※【薬物動態】

生物学的同等性試験<sup>2)</sup>

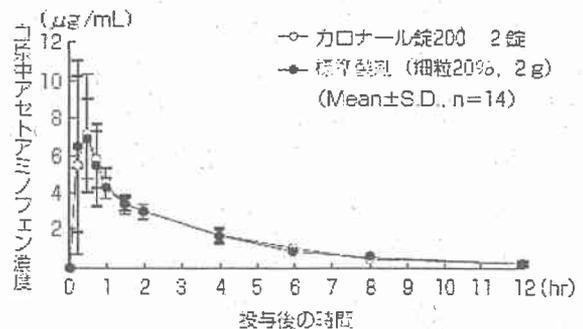
カロナール錠 200mg 2錠と標準製剤(細粒剤 20%)2g(アセトアミノフェンとして 400mg)及びカロナール錠 500mg 1錠と標準製剤(錠剤 200mg+錠剤 300mg)各1錠(アセトアミノフェンとして 500mg)をクロスオーバー法にて絶食単回経口投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は以下のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

また、カロナール錠 300は、「含有量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日医薬密64号)」に基づき、カロナール錠 200を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

カロナール錠 200

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-12</sub> (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
カロナール錠 200 (錠剤 200mg, 2錠)	19.03±2.45	9.1±2.9	0.46±0.19	2.36±0.28
標準製剤 (細粒剤 20%, 2g)	19.20±2.04	9.1±3.2	0.43±0.23	2.45±0.21

(Mean±S.D., 錠 200:n=14)

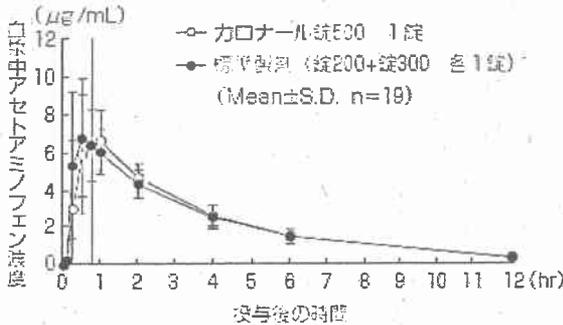


血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

カロナール錠 500

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
カロナール錠 500 (錠剤 500mg, 1錠)	27.81 ± 5.04	8.19 ± 2.65	0.79 ± 0.49	2.91 ± 0.38
標準製剤 (錠剤 200mg + 錠剤 300mg 各1錠)	27.28 ± 5.35	7.88 ± 2.13	0.83 ± 0.87	2.92 ± 0.38

(錠 500:n=19)



血漿中濃度並びに AUC, C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【臨床成績】

成人患者にカロナール錠 200 を 1 回 2 錠投与した。なお、1 日の投与は 3 回までとした。

内科領域<sup>3),4)</sup>では感冒による発熱及び頭痛、耳痛、咽頭痛等を有する 18~69 歳の患者計 55 例に、38℃ 発熱時又は疼痛発現時に頓用させた。

その結果、有効率(有効以上)は発熱で 71.4% (15/21)、鎮痛で 70.6% (24/34)であった。副作用は 3 例(5.5%)で軽度のむかつき、中等度の唾液分泌、軽度の眠気であった。

歯科領域<sup>5)</sup>では歯痛、抜歯後疼痛を有する 16~69 歳の患者計 32 例で、疼痛発現時に頓用させた。

その結果、有効以上が 59.4% (19/32)、やや有効以上では 90.6% (29/32)であった。副作用は 2 例(6.3%)で、軽度の頭重感、軽度の胃部不快感であった。また、効果発現時間は 12 例で 15 分(37.5%)、22 例で 30 分(68.8%)、28 例で 60 分(87.5%)であった。なお、痛みの再発がみられたものは 48% で、再発時間から推測すると、鎮痛効果は 2~6 時間持続していると考えられる。

以上、全体の有効率では 66.7% (58/87)、副作用と思われる自覚症状が 5.7% (5/87)認められたが、この副作用は治療を必要としたものではなく、一過性で無処置に軽快した。

※【薬効薬理】

アセトアミノフェンは、アセトアニリド又はフェナセチンをヒトに投与したときの主要代謝物で、その解熱鎮痛効果の本体と考えられている<sup>6),7)</sup>。

アセトアミノフェンの作用機序は、視床下部の体温中枢に作用し、熱放散を増大させ解熱作用を示す<sup>8),9)</sup>。

また、体温中枢に関与しているプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされているが、末梢におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べて極めて弱いという<sup>10)</sup>。

アセトアミノフェンは、平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与 3 時間後当たりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じく緩やかな痛みにかぎられている。抗炎症作用はほとんどない<sup>11)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

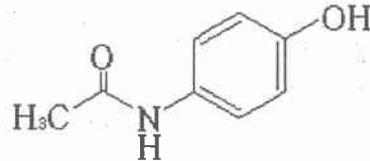
一般名:アセトアミノフェン(Acetaminophen)

化学名:*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式: $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$

分子量:151.16

構造式:



融点:169~172℃

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(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

※※【取扱上の注意】

<安定性試験><sup>12)</sup>

カロナール錠 200 の最終包装製品を用いた長期保存試験(室温・3年)の結果、外観及び含有量等は規格範囲内であり、カロナール錠 200 は通常の市場流通下において安定であることが確認された。

また、カロナール錠 300 及びカロナール錠 500 の最終包装製品を用いた加速試験(40℃・相対湿度 75%・6ヶ月)の結果、カロナール錠 300 及びカロナール錠 500 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

※※【承認条件】

本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。

※※【包装】

錠 200:PTP 100 錠, 1000 錠

錠 300:PTP 100 錠, 1000 錠

錠 500:PTP 100 錠, 1000 錠

【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか:小児科の進歩(診断と治療社)2, 95~101 (1983)
- 2) 昭和薬品化工(株)社内資料 生物学的同毒性試験
- 5) 三木 亮ほか:基礎と臨床 30(7), 1773~1777(1996)
- 6) 牛嶋 久:基礎と臨床 30(7), 1779~1784(1996)
- 7) 扇内秀樹ほか:基礎と臨床 30(7), 1785~1790(1996)
- 8) Brodie, B. B. et al.:J. Pharm. Exp. Therp.94, 29~38 (1948)
- 9) Brodie, B. B. et al.:J. Pharm. Exp. Therp.97, 58~67 (1949)
- 10) 亀山 勉ほか:梁山欣弥, 北川晴雄編「生化学的視点からみた薬理学」(理工学社)403(1981)
- 11) Australian National Drug Information Service: Aust. J. Pharm. 776, 857(1984)
- 12) Jackson, C. H. et al.:Can. Med. Assoc. J.131, 25(1984)
- 13) 第十五改正日本薬局方解説書
- 14) 昭和薬品化工(株)社内資料 安定性試験

※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

昭和薬品化工株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋二丁目 17 番 11 号

TEL 0120-369873

FAX 03-3567-9580

※製造販売元  
 **昭和薬品化工株式会社**  
東京都中央区京橋二丁目17番11号

0109F-10TA

※201X年X月改訂(第2版)  
2010年5月作成

日本標準商品分類番号

871141

解熱鎮痛剤  
**カロナール<sup>®</sup>原末**  
CALONAL<sup>®</sup>  
(日本薬局方アセトアミノフェン)

規制区分: 劇薬

貯 法: 遮光して気密容器に室温保存

使用期限: 3年(外箱に表示)

承認番号	22200AMX00202000
薬価収載	2010年5月
販売開始	2010年5月

※【警告】

- (1) 本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、1日総量1500mgを超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。(「重要な基本的注意(8)」の項参照)
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。

※【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 消化性潰瘍のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 重篤な血液の異常のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- (3) 重篤な肝障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。](「8. 過量投与」の項参照)
- (4) 重篤な腎障害のある患者[重篤な転帰をとるおそれがある。]
- (5) 重篤な心機能不全のある患者[循環系のバランスが損なわれ、心不全が憎悪するおそれがある。]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。]

【組成・性状】

本品は日本薬局方アセトアミノフェンの原末で、乾燥したものは定量するとき、アセトアミノフェン98.0%以上を含む。

【効能又は効果】

- ※ (1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛  
頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症
- (2) 下記疾患の解熱・鎮痛  
急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む) J
- (3) 小児科領域における解熱・鎮痛

【用法及び用量】

- ※ (1) 効能又は効果(1)の場合  
通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300~1000mgを経口投与し、投与間隔は4~6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

(2) 効能又は効果(2)の場合

通常、成人にはアセトアミノフェンとして1回300~500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

※ (3) 効能又は効果(3)の場合

通常、乳児、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10~15mgを経口投与し、投与間隔は4~6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり(1. 慎重投与、2. 重要な基本的注意)の項参照)。

体重	1回用量
	アセトアミノフェン(本品)として
5kg	50~75mg
10kg	100~150mg
20kg	200~300mg
30kg	300~450mg

【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) 消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。]
- (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者[血液障害を起こすおそれがある。]
- (3) 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがある。]
- ※ (4) 肝障害又はその既往歴のある患者[肝機能が悪化するおそれがある。](「8. 過量投与」の項参照)
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者[腎機能が悪化するおそれがある。]
- (6) 心機能異常のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (7) 過敏症の既往歴のある患者
- (8) 気管支喘息のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (9) アルコール多量常飲者[肝障害があらわれやすくなる。(「3. 相互作用」の項参照)]  
(注)本剤は小児用解熱鎮痛剤である。
- (10) 高齢者(2. 重要な基本的注意)及び「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (11) 小児等(2. 重要な基本的注意)及び「7. 小児等への投与」の項参照)
- (12) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、

脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 解熱鎮痛剤による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。
- (2) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
  - 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
  - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
  - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。(「3. 相互作用」の項参照。)
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- ※ (8) 重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、1日総量1500mgを超過高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
- ※ (9) 慢性疾患(変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

## 3. 相互作用

### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 (炭酸リチウム)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 (ヒドロクロロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用が減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール (飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進される。

クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン カリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することと、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノイミンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。
- 3) 喘息発作の誘発(頻度不明)：喘息発作を誘発することがある。
- 4) 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)：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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 顆粒球減少症(頻度不明)：顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副作用

	頻度不明
血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下(出血時間の延長)等 <sup>※)</sup>
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等
その他	過敏症 <sup>※)</sup>

注) このような症状(異常)があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、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(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- (2) 妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている<sup>1)</sup>。

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

## 8. 過量投与

- (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。
- (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

## 9. その他の注意

- (1) 類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、間質性腎炎、血色素異常を起こすことがあるので、長期投与を避けること。
- (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量1.5~27kg、服用期間4~30年）していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

## 【薬効薬理】

解熱鎮痛作用はサリチル酸類と同様に中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の痛覚閾値の上昇効果とによる。平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間後あたりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じく緩和な痛みにかざられている。抗炎症作用はほとんどない<sup>2)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

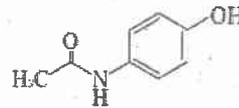
一般名：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：151.16

構造式：



融点：169~172°C

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(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

## ※【承認条件】

本剤の過量投与又は長期投与により重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、協力の得られた医療機関を対象に肝障害の発現状況を定期的に確認し、規制当局に報告すること。また、その発現状況等に変化が認められた場合は、必要な措置を講じるとともに、直ちに規制当局に報告すること。

## 【包装】

500g

## 【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩（診断と治療社）2、95~101(1983)
- 2) 第十五改正日本薬局方解説書（廣川書店）：C-130~135(2006)

## 【文献請求先】

昭和薬品化工株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋二丁目17番11号

TEL 0120-369873

FAX 03-3567-9580



製造販売元

昭和薬品化工株式会社

東京都中央区京橋二丁目17番11号

0000A-10TA

(新聞発表用)

1	販 売 名	<u>タシグナカプセル 150mg, タシグナカプセル 200mg</u>
2	一 般 名	ニロチニブ塩酸塩水和物
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	<u>1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45mg (ニロチニブとして150mg) を含有する。</u> 1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60mg (ニロチニブとして200mg) を含有する。 (下線部は今回追加)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはニロチニブとして1回 400mg を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回, 12時間毎を目安に経口投与する。 <u>ただし, 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には, 1回投与量は300mg とする。</u> なお, 患者の状態により適宜減量する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	<u>慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病</u> (下線部は今回追加変更)
7	備 考	本剤は, Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害する抗悪性腫瘍剤である。 添付文書(案)は別紙として添付

添付文書(案)

抗悪性腫瘍剤

(チロシンキナーゼインヒビター)

貯法：

室温保存（【取扱い上の注意】の項参照）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に  
使用すること

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)

**タシグナ®カプセル150mg**  
**タシグナ®カプセル200mg**

**Tasigna® Capsules**

ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	150mg : 200mg : 22100AMX00394000	
	150mg	200mg
薬価収載	2009年3月	
販売開始	2009年3月	
国際誕生	2007年7月	

**NOVARTIS**

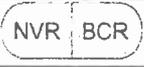
【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤投与後にQT間隔延長が認められており、心タンポナーデによる死亡も報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 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）】

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

【組成・性状】

タシグナ カプセル 150mg	成分・ 含量	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 165.45mg（ニロチニブとして150mg）を含有する。	
	添加物	乳糖、クロスポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄含有	
	性状	外観	黄赤色の不透明の硬カプセル
		内容物	白色～帯黄白色の粉末
	外形		
	識別コード	NVR BCR	
大きさ (約)	長径：19.4mm 短径：6.7mm 質量：0.38g		
タシグナ カプセル 200mg	成分・ 含量	1カプセル中ニロチニブ塩酸塩水和物 220.60mg（ニロチニブとして200mg）を含有する。	
	添加物	乳糖、クロスポビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、無水ケイ酸、	

性状	外観	淡黄色の不透明の硬カプセル	
	内容物	白色～帯黄白色の粉末	
外形	NVR TKI		
識別コード	NVR TKI		
大きさ (約)	長径：21.8mm 短径：7.6mm 質量：0.50g		

【効能又は効果】

慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1)染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用すること。
- (2)【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3)イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に対する本剤の投与は、イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない患者を対象とすること。
- (4)イマチニブに忍容性のない患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。（「1. 慎重投与」の項参照）

【用法及び用量】

通常、成人にはニロチニブとして1回 400mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。ただし、初発の慢性期の慢性骨髄性白血病の場合には、1回投与量は300mgとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1)本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。
- (2)他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3)食後に本剤を投与した場合、本剤の血中濃度が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）

④副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

1) 血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に白血病に関連しない好中球減少、血小板減少、貧血（ヘモグロビン低下）が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

	休薬・減量基準	投与量調節
300mg1日2回投与中の初発の慢性期の慢性骨髄性白血病（CML）	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup> 又は ヘモグロビン<8.0g/dL	1. 好中球数1,500/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数75,000/mm <sup>3</sup> 以上又はヘモグロビン10.0g/dL以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、300mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。
400mg1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の慢性期CML	好中球数<1,000/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<50,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数50,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。
400mg1日2回投与中のイマチニブ抵抗性の移行期CML	好中球数<500/mm <sup>3</sup> 又は 血小板数<10,000/mm <sup>3</sup>	1. 好中球数1,000/mm <sup>3</sup> 以上又は血小板数20,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復するまで休薬する。 2. 2週間以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 3. 2週間以内に回復しなかった場合は、患者の状態により、400mg1日1回に減量する。

2) 非血液系の副作用と投与量調節の基準

本剤の投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））、膵機能検査値（リパーゼ）の上昇、QT 間隔延長及びその他の非血液系の副作用が認められた場合は、下表を参考に投与量を調節すること。

a) 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））	ビリルビン値>施設正常値上限の1.5倍かつ≤3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の2.5倍かつ≤5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 300mg1日2回の用量で再開する。
膵機能検査値（リパーゼ）	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg1日1回に減量して再開する。

QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、300mg1日2回の用量で再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上の場合は、本剤の投与を中止する。 3. 投与を再開した後に、再度、450msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード2のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、300mg1日2回の用量で再開する。 グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。		

b) イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

	休薬・減量基準	投与量調節
肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST値、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が施設正常値上限の1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg1日1回に減量して再開する。
膵機能検査値（リパーゼ）	リパーゼ値>施設正常値上限の2倍	1. リパーゼ値が施設正常値上限の1.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 400mg1日1回に減量して再開する。
QT間隔延長	480msec以上の延長	1. 本剤を休薬する。 2. 2週間以内に、450msec未満かつベースライン値からの延長が20msec以内に回復した場合は、400mg1日2回の用量で再開する。 2週間の休薬以降も、450msec以上480msec未満の場合は、400mg1日1回に減量して再開する。 3. 400mg1日1回に減量して再開した後に、再度、480msec以上の延長が認められた場合は、本剤の投与を中止する。
グレード3以上のその他の非血液系の副作用が発現した場合は、グレード1以下に回復するまで、本剤を休薬すること。投与を再開する場合には、400mg1日1回に減量するなど注意すること（グレードはNCI-CTCに準じる）。		

【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）

- 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕
- QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、肝機能障害により本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。〕（【薬物動態】の項参照）
- 膵炎又はその既往歴のある患者〔膵炎が悪化又は再発するおそれがある。〕
- イマチニブに忍容性のない患者〔同様の副作用が起こるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

## 2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与中は、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。本剤投与によって、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、血液検査を投与開始前と投与後の2ヵ月間は2週毎、その後は1ヵ月毎に行い、また必要に応じて追加すること。これらの血球減少はイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者において頻度が高く、また慢性期に比べ移行期の慢性骨髄性白血病患者での頻度が高い。血小板減少、好中球減少、貧血があらわれた場合には休薬、減量又は中止し、必要に応じてG-CSF製剤の投与、輸血を考慮すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (2)QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、心電図検査を行うこと。また、本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、電解質異常のある患者（低カリウム血症又は低マグネシウム血症等）に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、定期的に血液検査を実施すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）
- (3)外国において、本剤投与後の突然死が、心疾患又はその既往歴、心リスク因子のある患者で報告されている。QT 間隔延長が寄与因子の可能性がある。
- (4)体液貯留（胸水、肺水腫、心嚢液貯留、心タンポナーデ、うっ血性心不全）があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行い、本剤投与中に急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5)血中のビリルビン、肝トランスアミナーゼ、リパーゼ増加があらわれることがあるので、肝機能や膵酵素に関する血液検査を定期的に行い、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
- (6)イマチニブに忍容性のない患者へ本剤を投与する場合には、イマチニブの投与中止の原因となった副作用と同様の副作用が発現するおそれがあるので、前治療の副作用の内容を確認し、患者の状態を十分に観察すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- (7)めまい、霧視・視力低下等の視力障害等があらわれることがあるので、このような場合には、高所作業、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

本剤は主に代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2C8で代謝され、またP糖蛋白(Pgp)の基質であることから、本剤の吸収と消失はCYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤等 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール、ボリコナゾール等) リトナビル クラリスロマイシン テリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇することがあるため、CYP3A4阻害作用がない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、観察を十分に行いQT間隔延長等に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース等	また、本剤とアゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール：国内未発売の経口剤）との併用により、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCはそれぞれ1.8倍及び3倍に上昇したとの報告がある。	
CYP3A4を誘導する薬剤等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン 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) 含有食品等	本剤の血中濃度が低下することがあるため、CYP3A4誘導作用が弱い薬剤への代替を考慮すること。本剤とリファンピシンの併用により、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ1/3及び1/5に低下したとの報告がある。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
CYP3A4により代謝される薬剤 ミダゾラム等	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とミダゾラムの併用により、ミダゾラムのC <sub>max</sub> 及びAUCはそれぞれ1.2倍及び1.3倍に上昇したとの報告がある。	本剤がこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4、P糖蛋白の基質及び阻害する薬剤 イマチニブ等	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とイマチニブの併用により、イマチニブのAUCは18～39%、本剤のAUCは18～40%上昇したとの報告がある。	これらの薬剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性、及び本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してこれらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
抗不整脈剤 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 クラリスロマイシン ハロペリドール モキシフロキサシン ペブリジル ピモジド等	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	共にQT間隔延長の副作用を有するため。
胃内のpHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等	本剤の吸収が低下することがある。本剤とエソメプラゾール(国内未発売)の併用により、本剤のC <sub>max</sub> 及びAUCはそれぞれ27%及び34%減少したとの報告がある。	本剤の溶解度はpHの上昇により低下するため。

## 4. 副作用

### 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

国際共同第Ⅲ相試験における副作用は、本剤(300mg1日2回又は400mg1日2回<sup>(註3)</sup>)投与556例(日本人51例を含む)中514例(92.4%)にみられた。主な副作用は発疹190例(34.2%)、血小板減少症101例(18.2%)、頭痛100例(18.0%)、悪心89例(16.0%)、高ビリルビン血症80例(14.4%)、そう痒症78例(14.0%)、好中球減少症70例(12.6%)、脱毛症58例(10.4%)等であった。検査値異常の主な副作用は、ALT (GPT) 増加128例(23.0%)、AST (GOT) 増加61例(11.0%)、

血中ビリルビン増加52例(9.4%)、リパーゼ増加42例(7.6%)等であった。(注3:本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照)  
(効能又は効果の一変承認時までの集計)

### イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

国内第Ⅱ相試験における副作用は、慢性期、移行期、急性期<sup>注4</sup>の慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>注4</sup>患者34例中34例(100.0%)にみられた。主な副作用は発疹17例(50.0%)、好中球減少症12例(35.3%)、頭痛、悪心各11例(32.4%)、血小板減少症、嘔吐、高ビリルビン血症各10例(29.4%)、白血球減少症、高血糖各9例(26.5%)、貧血、発熱各8例(23.5%)等であった。検査値異常の主な副作用は、血中ビリルビン増加10例(29.4%)、リパーゼ増加8例(23.5%)、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加各6例(17.6%)等であった。(注4:本剤の承認された効能又は効果は、【効能又は効果】の項参照)  
(効能又は効果の一変承認時までの集計)

#### (1) 重大な副作用

- 骨髄抑制：汎血球減少(0.5%)、好中球減少(14.4%)、白血球減少(9.3%)、血小板減少(21.5%)、貧血(11.0%)**があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 心筋梗塞(0.2%)、狭心症(0.5%)、心不全(0.3%)**：心筋梗塞、狭心症、心不全があらわれることがあるので、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項参照)
- QT間隔延長(2.4%)**：QT間隔延長があらわれることがあるので、心電図検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「用法及び用量」に関する使用上の注意)、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照)
- 心膜炎(頻度不明<sup>注5</sup>)**：心膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 出血(頭蓋内出血(頻度不明<sup>注5</sup>)、消化管出血(0.2%)、後腹膜出血(頻度不明<sup>注5</sup>))**：頭蓋内出血、消化管出血、後腹膜出血があらわれることがあり、また出血性ショックに至ることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 感染症：肺炎(0.5%)、敗血症(0.2%)**等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 肝炎(0.5%)、肝機能障害(3.4%)、黄疸(0.3%)**：肝炎、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。(「用法及び用量」に関する使用上の注意)、「1. 慎重投与」の

項参照)

- 肺炎(1.5%)**：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「用法及び用量」に関する使用上の注意)、「1. 慎重投与」の項参照)
- 体液貯留(胸水(0.3%)、肺水腫(頻度不明<sup>注5</sup>)、心嚢液貯留(0.3%)、うっ血性心不全(頻度不明<sup>注5</sup>)、心タンポナーデ(0.2%))**：胸水、肺水腫、心嚢液貯留、うっ血性心不全、心タンポナーデ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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 間質性肺疾患(0.2%)**：間質性肺疾患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。
- 脳浮腫(頻度不明<sup>注5</sup>)**：脳浮腫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。
- 消化管穿孔(頻度不明<sup>注5</sup>)**：消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注5</sup>	1%以上	0.5%~1%未満	0.5%未満
皮膚	手足症候群、点状出血、皮膚潰瘍	発疹(42.0%)、そう痒症(14.6%)、脱毛症(10.0%)、皮膚乾燥(8.1%)、紅斑、皮膚炎、湿疹、皮膚疼痛、皮膚色素過剰、多汗症、寝汗	痒疹、剥脱性発疹、皮膚剥脱、ざ瘡、挫傷、皮膚乳頭腫	斑状出血、光線過敏、水泡、結節性紅斑、皮膚液腫、皮膚萎縮、脂肪過形成、皮膚肥厚、皮膚変色、顔面腫脹
精神障害	錯乱状態、失見当識	不眠症	うつ病、不安	不快気分
神経系障害	注意力障害、視神経炎	頭痛(18.8%)、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常	片頭痛、嗜眠、末梢性ニューロパシー、錯感覚	意識消失、失神、健忘、振戦、知覚過敏、異常感覚
眼	眼出血、複視、眼部分腫、視神経乳頭浮腫、失明	眼乾燥、結膜炎、眼瞼浮腫、眼充血、痒症、眼充血	光視症、結膜出血、眼痛、視力低下、眼窩周囲浮腫	眼瞼炎、眼刺激、眼脈絡膜症、強膜充血、晶状体充血、オキュラーサーフェス疾患、霧視、視力障害
耳・迷路障害	耳痛	回転性めまい		聴覚障害、耳鳴
筋・骨格系	関節腫脹	筋骨格痛(18.3%)、筋痙縮(6.9%)、関節痛(7.5%)、背部痛	筋骨格硬直、筋力低下	関節炎、側腹部痛

	頻度不明 <sup>注5</sup>	1%以上	0.5%~ 1%未満	0.5%未満
消化器	吐血、潰瘍性 食道炎、亜イ レウス	悪心(16.9%)、 嘔吐(8.0%)、 <u>上 腹部痛(7.6%)</u> 、 便秘(7.5%)、 <u>下 痢(7.3%)</u> 、腹 痛、消化不良、 腹部膨満、鼓腸、 腹部不快感	胃腸炎、 口内炎、 口内乾 燥、痔核	食道痛、胃食 道逆流、胃潰 瘍、裂孔ヘル ニア、メラナ、 歯肉炎、歯の 知覚過敏、口 腔内潰瘍形成
肝臓	胆汁うっ滞	ビリルビン増加 (25.9%)、ALT (GPT)増加 (22.7%)、AST (GOT)増加 (11.0%)、ALP 増加、γ-GTP 増加	-	肝腫大
呼吸器	胸膜痛、咽喉 刺激感、喘鳴	呼吸困難、咳嗽	鼻出血	咽喉痛、発声 障害、胸膜炎、 肺高血圧症
心臓障害	冠動脈疾患、 房室ブロッ ク、心粗動、 心雑音	動悸	期外収縮	不整脈、徐脈、 心房細動、駆 出率減少、心 拡大、チアノ ーゼ
血液	-	リンパ球減少症	発熱性好 中球減少 症	血小板血症、 白血球増加症
血管障害	高血圧クリー ゼ	高血圧、潮紅	-	血腫、低血圧、 血栓症
腎臓	尿意切迫、尿 失禁、血尿、 腎不全	血中クレアチ ン増加	BUN増加	頻尿、排尿困 難、着色尿
生殖器	勃起不全	-	乳房痛、 女性化乳 房	月経過多、乳 頭腫脹、乳房 硬結
感染症	-	毛包炎、鼻咽頭 炎、ヘルペスウ イルス感染	気道感 染、気管 支炎	尿路感染、せ つ、皮下組織 膿瘍、肛門膿 瘍、カンジダ 症、足部白癬
内分泌障害	甲状腺炎	-	-	甲状腺機能亢 進症、甲状腺 機能低下症、 続発性副甲状 腺機能亢進症
代謝障害	脱水、食欲亢 進	糖尿病、高血糖、 食欲不振、高コ レステロール血 症、高尿酸血症	高脂血症	痛風、脂質異 常症、低血糖
全身障害	インフルエン ザ様疾患	疲労(9.8%)、無 力症(6.1%)、末 梢性浮腫 (5.4%)、発熱、 顔面浮腫、けん 怠感、悪寒、胸 部不快感、胸痛、 疼痛	-	過敏症、熱感、 重力性浮腫、 限局性浮腫、 乳頭腫

	頻度不明 <sup>注5</sup>	1%以上	0.5%~ 1%未満	0.5%未満
臨床検査	LDH増加、高リ ン酸血症	低リン酸血症 (10.5%)、リパー ゼ増加(8.5%)、 血中アミラーゼ 増加、低カリウム 血症、低カルシウ ム血症、体重増加	体重減 少、高カ リウム血 症、低マ グネシウ ム血症、 低ナトリ ウム血症	血中インスリ ン増加、血中 副甲状腺ホル モン増加、血 中非抱合ビリ ルビン増加、 高カルシウム 血症、CK (CPK) 増加、トロポ ニン増加、超 低比重リポ蛋 白(VLDL)増加

注5：初発の慢性期の慢性骨髄性白血病を対象とした国際共同第III相試験及びイマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病を対象とした国内第II相試験で認められなかった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

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ラット、ウサギ)において、母動物に毒性を示す用量で胚・胎児毒性(吸収胚数の増加、胎児体重の減少、外表及び骨格の変異)が認められたとの報告がある。〕
- (2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行したとの報告がある。〕

## 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

徴候、症状：好中球減少症、嘔吐、眠気。  
処置：患者を観察し、適切な処置を行うこと。

## 9. 適用上の注意

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

## 【薬物動態】

### 1. 血清中濃度推移

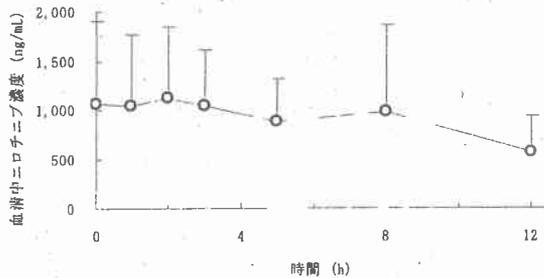
#### (1)初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者(8例)にニロチニブ300mgを1日2回(1日用量として600mg)反復経口投与したときの定常状態(投与開始8日目以降)でのCmax及びAUC<sub>0-12</sub>はそれぞれ1,292ng/mL及び11,032ng・h/mLであった。<sup>1)</sup>

**初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者にニロチニブを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ**

1日用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)
定常状態 600 (300×2)	8	2.04 (0.0~7.95)	1,292±853	1,056±837	11,032±7,173

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。



**初発の慢性期の慢性骨髄性白血病日本人患者にニロチニブ300mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）**

(2)イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない慢性期、移行期、急性期<sup>26</sup>の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>26</sup>の日本人患者（42例）にニロチニブ200mgを1日1回<sup>27</sup>、400mgを1日1回<sup>27</sup>又は400mgを1日2回（1日用量として800mg）反復経口投与したとき、投与開始6日目には定常状態に到達し、AUCは投与初日のそれぞれ2.1倍、2.0倍及び2.6倍となった。400mgを1日1回<sup>27</sup>投与したときのCmax及びAUCは、200mgを1日1回<sup>27</sup>投与したときの2倍であった。また、400mgを1日2回投与したときの定常状態における1日あたりのAUC（AUC<sub>0-12</sub>を2倍したもの）は、400mgを1日1回<sup>27</sup>投与したときの1.8倍であり、概ね1日用量に比例して増加した。<sup>2,3)</sup>

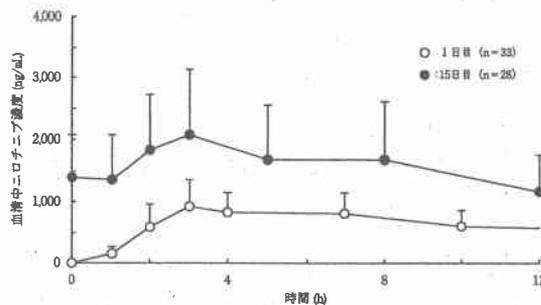
**イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期<sup>26</sup>の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>26</sup>の日本人患者にニロチニブを1日1回<sup>27</sup>又は1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ**

1日用量 (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Cmin <sup>a)</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·h/mL)
200 (200×1)	4	3.1 (3.0~4.0)	491±174	169±96.4	6,410±2,680	-
1日目 400 (400×1)	4	3.5 (1.9~7.0)	818±420	324±164	11,600±5,630	-
.800 (400×2)	33	3.0 (2.0~23.0)	1,070±458	Not measured	-	7,850±2,790
200 (200×1)	3	3.0 (3.0~7.0)	727±170	322±73.6	11,000±766	-
15日目 400 (400×1)	4	3.0 (2.0~7.1)	1,600±512	575±301	21,200±9,340	-
800 (400×2)	28	3.0 (1.8~8.0)	2,320±1,070	1,170±588	-	19,000±9,090 <sup>b)</sup>

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

a) 1日1回投与では投与後24時間の濃度を、1日2回投与では投与後12時間の濃度を示す。

b) N=26



**イマチニブ抵抗性の慢性期、移行期、急性期<sup>26</sup>の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病<sup>26</sup>の日本人患者にニロチニブ400mgを1日2回反復経口投与したときの血清中ニロチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）**

【注6:本剤の承認された効能又は効果は、【効能又は効果】の項参照）

【注7:本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照）

**2. 吸収**

ニロチニブの絶対バイオアベイラビリティに関するデータは得られていないが、健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブを経口投与したとき、放射能の68.5%が未変化体として糞中に回収されたことから、ニロチニブが消化管では代謝されず、また吸収されたニロチニブは未変化体として消化管に排泄されないと仮定したとき、ヒトにニロチニブを経口投与したときの吸収率は約30%と推定された。<sup>4)</sup>（外国人のデータ）

ニロチニブを通常食摂取30分後及び2時間後に投与したとき、Cmaxは空腹時に比べてそれぞれ1.55倍及び1.33倍に増加し、AUCは1.32倍及び1.19倍に増加した。また、高脂肪食摂取30分後に投与したとき、Cmax及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ2.12倍及び1.82倍に増加した。<sup>5)</sup>（外国人のデータ）

母集団薬物動態解析の結果、胃全摘出及び部分切除を受けた患者では、ニロチニブの吸収（相対バイオアベイラビリティ）がそれぞれ約48%及び22%低下すると推定された。胃を切除していない患者に対する相対バイオアベイラビリティのベイズ推定値（中央値〔最小値～最大値〕）は、胃全摘出を受けた患者（n=14）では53%〔27~124%〕、部分切除を受けた患者（n=18）では80%〔45~193%〕であった。<sup>6)</sup>（外国人のデータ）

**3. 分布**

ニロチニブの血漿中蛋白結合率は約98%と高く、また濃度に依存しなかった（*in vitro*）。ニロチニブは血清アルブミン及びα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質に結合し、主結合蛋白はα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質であると考えられた（*in vitro*）。ヒト血液中のニロチニブの血液-血漿中濃度比は0.68であった（*in vitro*）。<sup>7,8)</sup>

**4. 代謝**

健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブ400mgを単回<sup>28</sup>経口投与したとき、血清中のニロチニブ由来放射能の87.5%は未変化体であった。主な代謝経路はメチルイミダゾール環のメチル基の水酸化及び水酸基のカルボン酸への更なる酸化であった。<sup>9)</sup>（外国人のデータ）

*In vitro*試験の結果から、ニロチニブの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も一部寄与すると考えられた。<sup>9)</sup>

【注8:本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照）

## 5. 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-標識ニロチニブを経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の90%以上が糞中に排泄され、尿中にはニロチニブ及びその代謝物由来の放射能は検出されなかった。したがって、ニロチニブの主排泄経路は糞中であると考えられた。糞中放射能は主に未変化体由来のものであった(投与量の68.5%)。<sup>9)</sup> (外国人のデータ)

## 6. 肝機能障害患者における薬物動態

ニロチニブの血清中濃度は肝機能障害によりわずかに上昇し、軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害を有する被験者にニロチニブを単回経口投与したときのAUCはそれぞれ健康被験者の1.35倍、1.35倍、1.19倍であった。また、単回投与時の血清中濃度推移データを用いて反復投与時の定常状態におけるニロチニブの濃度推移をシミュレーションした結果、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者における定常状態でのニロチニブのC<sub>max</sub>は、健康被験者に比べてそれぞれ1.29倍、1.18倍、1.22倍になると推定された。肝機能障害によるニロチニブの薬物動態への影響は小さいことから、肝機能障害を有する患者における用量調節の必要はないと考えられる。<sup>10)</sup> (外国人のデータ)

### 【臨床成績】

#### 1. 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病

初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者846例(日本人79例を含む)を対象として、国際共同第Ⅲ相試験を実施し、ニロチニブ(300mg1日2回又は400mg1日2回<sup>注9)</sup>)の有効性及び安全性について、イマチニブ400mg1日1回を対照として比較検討を行った。

(注9:本剤の承認された1日用量は、【用法及び用量】の項参照)

##### (1)分子遺伝学的効果

投与開始12ヵ月時点での分子遺伝学的効果(MMR)が得られた患者の割合は、ニロチニブ300mg1日2回投与群では44.3%(282例中125例)、イマチニブ400mg1日1回投与群では22.3%(283例中63例)で、主要評価項目である12ヵ月時点でのMMR率はニロチニブ300mg1日2回投与群が有意に高かった(p<0.0001)。<sup>1)</sup>

#### 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する分子遺伝学的効果

	ニロチニブ 300mg1日2回 N=282	イマチニブ 400mg1日1回 N=283
12ヵ月時点でのMMR達成率	44.3% (125/282)	22.3% (63/283)
95%信頼区間	38.4~50.3	17.6~27.6

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):ニロチニブ300mg1日2回投与群18.60ヵ月(0.1~27.9ヵ月)、イマチニブ400mg1日1回投与群18.09ヵ月(0.03~27.8ヵ月)

MMR:末梢血中のBCR-ABL転写量が標準化されたベースライン値の0.1%以下に低下

##### (2)細胞遺伝学的効果

投与開始12ヵ月時点までに細胞遺伝学的完全寛解(Complete CyR)が得られた患者の割合は、ニロチニブ300mg1日2回投与群では80.1%(282例中226例)、イマチニブ400mg1日1回投与群では65.0%(283例中184例)であった。<sup>1)</sup>

#### 初発の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	ニロチニブ 300mg1日2回 N=282	イマチニブ 400mg1日1回 N=283
12ヵ月時点までのComplete CyR達成率	80.1% (226/282)	65.0% (184/283)
95%信頼区間	75.0~84.6	59.2~70.6
曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):ニロチニブ300mg1日2回投与群18.60ヵ月(0.1~27.9ヵ月)、イマチニブ400mg1日1回投与群18.09ヵ月(0.03~27.8ヵ月)		
Complete CyR:骨髄中のPh+分裂中期細胞が0%		

#### 2. イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない慢性期の慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

##### (1)細胞遺伝学的効果

国内第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者16例中15例(93.8%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち11例で完全寛解(Complete CyR)が得られた。<sup>2)</sup>

外国第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者321例中165例(51.4%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られ、うち118例(36.8%)で完全寛解(Complete CyR)が得られた。<sup>11)</sup>

#### イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第Ⅱ相試験 N=16	外国第Ⅱ相試験 N=321
Major CyR (Complete CyR+Partial CyR)	93.8% (15/16)	51.4% (165/321)
95%信頼区間	69.8~99.8	45.8~57.0
Complete CyR	68.8% (11/16)	36.8% (118/321)
Partial CyR	25.0% (4/16)	14.6% (47/321)

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内410.0日(176~615日)、外国561.0日(1~1,096日)

Major CyR: Complete CyRとPartial CyR両方を含む。

Complete CyR(Ph+分裂中期細胞0%)、Partial CyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

##### (2)血液学的効果

国内第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者16例中、評価対象の6例全員に血液学的完全寛解(CHR)が得られた。<sup>2)</sup>

外国第Ⅱ相試験では、慢性期の慢性骨髄性白血病患者321例中、評価対象は207例であった。207例中145例(70.0%)で血液学的完全寛解(CHR)が得られた。<sup>11)</sup>

#### イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第Ⅱ相試験(N=16) 評価対象(N=6)	外国第Ⅱ相試験(N=321) 評価対象(N=207)
血液学的完全寛解(CHR)	100.0% (6/6)	70.0% (145/207)
95%信頼区間	54.1~100.0	63.3~76.2

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内410.0日(176~615日)、外国561.0日(1~1,096日)

CHR(Complete hematologic response):

白血球<10×10<sup>9</sup>/L、血小板<450×10<sup>9</sup>/L、血中の骨髄球+後骨髄球<5%、血中の芽球0及び前骨髄球0、好塩基球<5%、髄外所見なし

### 3. イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病

イマチニブで効果不十分又はイマチニブに忍容性のない移行期の慢性骨髄性白血病患者に、ニロチニブ400mgを1日2回経口投与した。

#### (1)細胞遺伝学的効果

国内第II相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者7例中1例(14.3%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られた。この1例は完全寛解(Complete CyR)であった。<sup>3)</sup>

外国第II相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者137例中41例(29.9%)で細胞遺伝学的効果(Major CyR)が得られた。うち、27例(19.7%)で完全寛解(Complete CyR)が得られた。<sup>11)</sup>

#### イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病患者に対する細胞遺伝学的効果

	国内第II相試験 N=7	外国第II相試験 N=137
Major CyR (Complete CyR+Partial CyR)	14.3% (1/7)	29.9% (41/137)
95%信頼区間	-	22.4~38.3
Complete CyR	14.3% (1/7)	19.7% (27/137)
Partial CyR	0% (0/7)	10.2% (14/137)

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内84.0日(56~338日)、外国264.0日(2~1,160日)

Major CyR: Complete CyRとPartial CyR両方を含む。

Complete CyR(Ph+分裂中期細胞0%)、Partial CyR(Ph+分裂中期細胞1%~35%)

#### (2)血液学的効果

国内第II相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者7例中5例(71.4%)に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解(CHR)が1例、Marrow response/白血病の証拠なし(Marrow response/NEL)が3例、慢性期への回復(RTC)が1例であった。<sup>3)</sup>

外国第II相試験では、移行期の慢性骨髄性白血病患者137例中69例(50.4%)に血液学的効果が得られ、その内訳は、血液学的完全寛解(CHR)が41例(29.9%)、Marrow response/白血病の証拠なし(Marrow response/NEL)が13例(9.5%)、慢性期への回復(RTC)が15例(10.9%)であった。<sup>11)</sup>

#### イマチニブ抵抗性の移行期の慢性骨髄性白血病患者に対する血液学的効果

	国内第II相試験 N=7	外国第II相試験 N=137
血液学的効果	71.4% (5/7)	50.4% (69/137)
95%信頼区間	-	41.7~59.0
血液学的完全寛解(CHR)	14.3% (1/7)	29.9% (41/137)
Marrow response/白血病の証拠なし(NEL)	42.9% (3/7)	9.5% (13/137)
慢性期への回復(RTC)	14.3% (1/7)	10.9% (15/137)

初回400mg1日2回経口投与

曝露期間(休業期間を含む)の中央値(最小値~最大値):国内84.0日(56~338日)、外国264.0日(2~1,160日)

CHR(Complete hematologic response):

好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0%、骨髄中の芽球<5%、好塩基球<5%、髄外所見なし

Marrow response/NEL(No evidence of leukemia):

CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$ と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ (血小板輸血も出血の証拠もなし)

RTC(Return to chronic phase):

骨髄中及び末梢血中の芽球<15%、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球<30%、末梢血中の好塩基球<20%、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし

### 【薬効薬理】

#### 1. 抗腫瘍作用

##### (1)Bcr-Ablを発現した白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用

*In vitro*細胞培養系において、ニロチニブはヒト白血病細胞株及びBCR-ABL遺伝子を導入し、発現させたマウス骨髄系細胞株の細胞増殖を抑制した。<sup>12)</sup>また、イマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体を発現させたマウスBa/F3細胞株33種のうち、32種の細胞増殖を抑制した。<sup>13)</sup>

##### (2)Bcr-Abl依存的な白血病動物モデルに対する作用

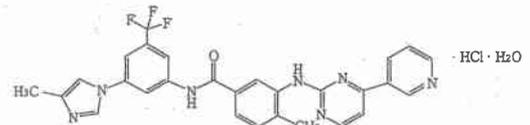
ニロチニブは、BCR-ABL遺伝子導入細胞を静脈内移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。<sup>14)</sup>

#### 2. 作用機序

ニロチニブは、アデノシン三リン酸(ATP)と競合的に拮抗し<sup>15)</sup>、Bcr-Ablチロシンキナーゼを阻害することによって、Bcr-Abl発現細胞に細胞死を誘導する。<sup>16)</sup>ニロチニブは、Bcr-Ablだけでなく、幹細胞因子(SCF)受容体のc-kit及び血小板由来成長因子(PDGF)受容体チロシンキナーゼを阻害するが、イマチニブよりもBcr-Ablに対し選択的に作用する。<sup>12,17)</sup>また、ニロチニブは疎水性相互作用によってイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体にも結合することが可能であり<sup>17)</sup>、多くのイマチニブ抵抗性Bcr-Abl変異体も阻害する。<sup>13)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: ニロチニブ塩酸塩水和物

(Nilotinib Hydrochloride Hydrate)

化学名: 4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-{[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzamide monohydrochloride monohydrate

分子式:  $C_{28}H_{22}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量: 583.99

性状: 白色~帯黄白色又は帯緑黄白色の粉末である。メタノール又はエタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

分配係数: 0.08 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)

### 【取扱い上の注意】

高温・高湿を避けて保存すること。

### 【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

### 【包装】

- タシグナカプセル 150mg 20 カプセル (PTP)  
120 カプセル (PTP)  
タシグナカプセル 200mg 20 カプセル (PTP)  
120 カプセル (PTP)

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：初発の慢性期 CML 患者に対する国際共同第 III 相試験 [TASU000XX]
- 2) 社内資料：白血病患者に対する国内第 I 相試験 [TASU00001]
- 3) Tojo, A. et al. : Int. J. Hematol. 89 (5) , 679, 2009 [TASJ00005]
- 4) 社内資料：外国人における吸収、代謝、排泄試験 [TASU00005]
- 5) Tanaka, C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 87(2), 197, 2010 [TASM00550]
- 6) 社内資料：GIST 患者における母集団薬物動態解析 [TASU00017]
- 7) 社内資料：血漿蛋白結合 [TASU00007]
- 8) 社内資料：血球移行率 [TASU00008]
- 9) 社内資料：代謝酵素の同定 [TASU00009]
- 10) Yin, O. Q. P. et al. : Clin. Ther. 31 (Pt2), 2459, 2009 [TASM00551]
- 11) 社内資料：イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期 CML 患者に対する外国第 II 相試験 [TASU00004]
- 12) 社内資料：細胞株を用いた測定系による選択的阻害作用 [TASU00011]
- 13) 社内資料：Bcr-Abl変異体に対する自己リン酸化阻害、細胞増殖阻害 [TASU00012]
- 14) 社内資料：BCR-ABL 遺伝子導入細胞を静脈内移植したマウスに対する抗腫瘍効果 [TASU00013]
- 15) 社内資料：Ablキナーゼに対する阻害様式 [TASU00014]
- 16) Fiskus, W. et al. : Blood 108 (2) , 645, 2006 [TASM00057]
- 17) Manley, P. W. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 1754 (1-2) , 3, 2005 [TASS00001]

### 【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。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部  
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT  
0120-003-293  
受付時間：月～金 9:00～18:00  
www.tasigna.jp

製造販売  
ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布 4-17-30

(新聞発表用)

1	販 売 名	クラビット点眼液 1.5%
2	一 般 名	レボフロキサシン水和物
3	申 請 者 名	参天製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1mL 中にレボフロキサシン水和物 15mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、1回1滴、1日3回点眼する。なお、症状により適宜増減する。
6	効 能 ・ 効 果	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌</p> <p>&lt;適応症&gt; 眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼科周術期の無菌化療法</p>

## 広範囲抗菌点眼剤

処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

## クラビット®点眼液 1.5%

Cravit® ophthalmic solution 1.5%

レボフロキサシン点眼液

貯 法: 気密容器、遮光、室温保存  
使用期限: 外箱及びラベルに記載

承認番号	—
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	—
国際誕生	1993年10月

Santen

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分、オフロキサシン及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

## 〔組成・性状〕

販 売 名	クラビット点眼液 1.5%
有 効 成 分	レボフロキサシン水和物
含 量 (1mL 中)	15mg
添 加 物	濃グリセリン、pH調節剤
pH	6.1~6.9
浸 透 圧 比	1.0~1.1
性 状	微黄色~黄色澄明、無菌水性点眼剤

## 〔効能・効果〕

## ＜適応菌種＞

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ミクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、シュドモナス属、緑膿菌、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクテリウム属、アクネ菌

## ＜適応症＞

眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の無菌化療法

## 〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日3回点眼する。なお、症状により適宜増減する。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 本剤におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する有効性は証明されていないので、MRSAによる感染症が明らかであり、臨床症状の改善が認められない場合、速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること。

## 〔使用上の注意〕

1. 副作用  
承認時

総症例238例中、副作用が認められたのは7例(2.9%)であった。副作用は眼刺激感3件(1.3%)、味覚異常2件(0.8%)、眼そう痒感1件(0.4%)、蕁麻疹1件(0.4%)であった。

## 1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明):

0.5%製剤で、ショック、アナフィラキシー様症状を起こすとの報告があるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼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。

## 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。

種類	頻度	頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1~5%未満
過敏症	眼瞼炎(眼瞼発赤・浮腫等)、眼瞼皮膚炎、発疹		蕁麻疹、眼そう痒感
眼	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、結膜炎(結膜充血・浮腫等)、眼痛、角膜沈着物		刺激感
その他	—		味覚異常(苦味等)

注) 0.5%製剤又は海外のみで認められている副作用のため頻度不明。

## 2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕

## 3. 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(低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対しては使用経験がない。小児に対しては使用経験が少ない)。

## 4. 適用上の注意

- 1) 投与経路: 点眼用にのみ使用すること。
- 2) 投与時:
  - (1) 薬液汚染防止のため、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よう指導すること。
  - (2) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

## 〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度<sup>1)</sup>

健康成人(8名)の両眼に本剤を1日目に単回点眼し、2日目より反復(1回1滴、1日8回、7日間)点眼したとき、8日目(最終日)の最高血漿中濃度は24.1ng/mL、その到達時間は最終点眼後26分であった。

## 2.動物における眼組織移行<sup>2)</sup>

(参考:白色ウサギ)

本剤を白色ウサギの片眼に50 $\mu$ L単回点眼したとき、角膜中濃度は投与後15分にCmax(32.5 $\mu$ g/g)を示した後、半減期86分で消失した。眼球結膜及び眼瞼結膜中濃度は投与後15分にCmax(共に14.7 $\mu$ g/g)を示し、投与後1時間までやや急速に減少した。房水中濃度は投与後30分にCmax(3.1 $\mu$ g/mL)を示した後、半減期71分で消失した。

## 〔臨床成績〕

### 1.疾患別臨床効果<sup>3)</sup>

細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎を対象に実施した本剤の第Ⅲ相試験176症例における各疾患別臨床効果は下表のとおりであった。

疾患名	有効率(%) [有効以上]	
	本剤 (1.5%製剤)	(参考: 0.5%製剤 <sup>*</sup> )
眼瞼炎	—	93.3 ( 14/15 )
涙囊炎	—	87.5 ( 28/32 )
麦粒腫	—	92.5 ( 37/40 )
結膜炎	100.0 (170/170)	91.6 (196/214)
瞼板腺炎	—	95.2 ( 20/21 )
角膜炎(角膜潰瘍を含む)	100.0 ( 6/6 )	93.8 ( 30/32 )

<sup>\*</sup>複数の疾患を合併している場合は各々の疾患に1例として算入

### 2.有効菌種別臨床効果<sup>3)</sup>

上記176症例における有効菌種別臨床効果は下表のとおりである。

菌種	有効率 <sup>*</sup> (%) [有効以上]	
	本剤 (1.5%製剤)	(参考: 0.5%製剤)
ブドウ球菌属	100.0 (98/98)	91.8 (157/171)
レンサ球菌属	100.0 (10/10)	95.8 ( 23/24 )
肺炎球菌	100.0 (25/25)	94.7 ( 18/19 )
腸球菌属	100.0 ( 4/4 )	87.5 ( 7/8 )
マイクロコッカス属	—	100.0 ( 2/2 )
モラクセラ属	—	85.7 ( 12/14 )
コリネバクテリウム属	100.0 (79/79)	86.2 ( 25/29 )
クレブシエラ属	100.0 ( 2/2 )	85.7 ( 6/7 )
エンテロバクター属	100.0 ( 2/2 )	100.0 ( 4/4 )
セラチア属	100.0 ( 2/2 )	100.0 ( 3/3 )
プロテウス属	100.0 ( 2/2 )	75.0 ( 3/4 )
モルガネラ・モルガニー	—	100.0 ( 4/4 )
インフルエンザ菌	100.0 (17/17)	100.0 ( 10/10 )
シュールドモナス属	—	100.0 ( 7/7 )
緑膿菌	—	100.0 ( 5/5 )
ステプトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア	—	80.0 ( 4/5 )
アシネトバクター属	100.0 ( 1/1 )	94.1 ( 16/17 )

アクネ菌	100.0 (13/13)	93.0 ( 40/43 )
------	---------------	----------------

<sup>\*</sup>複数の菌種が検出された場合は各々の菌種に1例として算入

### 3.眼科手術期の無菌化療法に対する効果

(参考:0.5%製剤)

眼手術予定患者を対象とし、0.5%レボフロキサシン点眼液の手術前無菌化効果を検討した結果、無菌化率は70.0%(35/50例)であった。

## 〔薬効薬理〕

レボフロキサシン水和物は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性体(左旋体)であり、オフロキサシンの約2倍の抗菌活性を有する。

### 1.作用機序<sup>4-9)</sup>

主な作用機序はDNAジャイレース(トポイソメラーゼⅡ)活性及びトポイソメラーゼⅣ活性の阻害による細菌のDNA合成阻害である。DNAジャイレース(トポイソメラーゼⅡ)活性とトポイソメラーゼⅣ活性のどちらを強く阻害するかは細菌によって異なる。

### 2.抗菌作用

#### 1)抗菌作用 (in vitro)<sup>10)</sup>

レボフロキサシン水和物の抗菌スペクトラムは広範囲に及び、本剤はin vitroでブドウ球菌属、肺炎球菌を含むレンサ球菌属、マイクロコッカス属、腸球菌属、コリネバクテリウム属等のグラム陽性菌及び緑膿菌を含むシュールドモナス属、インフルエンザ菌、モラクセラ属、セラチア属、クレブシエラ属、プロテウス属、アシネトバクター属、エンテロバクター属等のグラム陰性菌並びに嫌気性菌であるアクネ菌等の眼感染症の起炎菌に対し、強い抗菌力を示す。

#### 2)耐性化に及ぼす用量の影響 (in vitro)<sup>11-13)</sup>

In vitro眼組織中濃度シミュレーションモデルにおいて、1.5%レボフロキサシン点眼液1日3回点眼は0.5%レボフロキサシン点眼液1日3回点眼と比較して、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(HSA201-00027株、MIC=0.5 $\mu$ g/mL)及び緑膿菌(HSA201-00094株、MIC=1 $\mu$ g/mL)の耐性菌出現を抑制した。また、1.5%レボフロキサシン点眼液1日3回点眼及び0.5%レボフロキサシン点眼液1日3回点眼はいずれも、メチシリン感受性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(HSA201-00039株、MIC=0.25 $\mu$ g/mL)の耐性菌出現を抑制した。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名:レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)

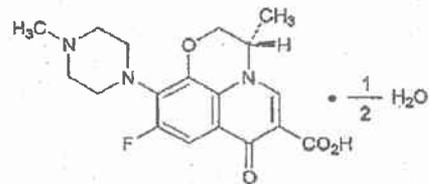
略号:LVSX

化学名:(3S)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-

7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]

benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

構造式:



分子式: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O

分子量:370.38

性状:本品は淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

本品は光によって徐々に暗淡黄白色になる。

融点:約226℃(分解)

製造販売元

 参天製薬株式会社

大阪市東淀川区下新庄3-9-19

提携

 第一三共株式会社  
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

## 〔包装〕

プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本

## 〔主要文献及び文献請求先〕

### ＜主要文献＞

- 1) DE-108 点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験－第Ⅰ相－, 参天製薬(株)社内資料
- 2) 1.5% DE-108 点眼液及びビクラビット®点眼液 0.5%のウサギ点眼時の房水、角膜、眼瞼結膜及び眼球結膜中レボフロキサシン濃度の測定, 参天製薬(株)社内資料
- 3) DE-108 点眼液の細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎を対象としたオープンラベルによる多施設共同試験－第Ⅲ相－, 参天製薬(株)社内資料
- 4) Kato, J. et al.: Cell 63,393(1990)
- 5) Hoshino, K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38,2623(1994)
- 6) Akasaka, T. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 45,2263(2001)
- 7) Tanaka, M. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 41,2362(1997)
- 8) Onodera, Y. et al.: J. Antimicrob. Chemother. 44,533(1999)
- 9) Onodera, Y. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 46,1800(2002)
- 10) 東堤 稔他:レボフロキサシン(LVFX)点眼液および眼軟膏臨床試験において検出された臨床分離菌株に対するLVFXの抗菌活性－各分離株に対するLVFXのMIC集計－, 参天製薬(株)社内資料
- 11) レボフロキサシン感受性MSSAにおけるレボフロキサシンステップワイズ作用時の耐性化確認試験, 参天製薬(株)社内資料
- 12) レボフロキサシン感受性緑膿菌に対するレボフロキサシンのMIC、Mutant Prevention Concentration(MPC)測定およびステップワイズ作用時の耐性化確認試験, 参天製薬(株)社内資料
- 13) レボフロキサシン感受性MSCNSにおけるレボフロキサシン一定濃度作用時の耐性化確認試験, 参天製薬(株)社内資料

### ＜文献請求先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室

〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄3-9-19

電話 06-6321-7056

(新聞発表用)

1	販売名	カレトラ配合錠
2	一般名	ロピナビル・リトナビル
3	申請者名	アボット ジャパン株式会社
4	成分・分量	カレトラ配合錠 (1錠中ロピナビル 200mg, リトナビル 50mg 含有)
5	用法・用量	通常, 成人にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg (2錠) を1日2回, 又は1回 800mg・200mg (4錠) を1日1回経口投与する. なお, 体重 40kg 以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして1回 400mg・100mg (2錠) を1日2回投与できる. 本剤は, 食事の有無にかかわらず投与できる. (下線部は今回追加)
6	効能・効果	HIV 感染症

抗ウイルス化学療法剤

劇薬  
処方せん医薬品<sup>甲</sup>

# カレトラ<sup>®</sup> 配合錠

ロビナビル・リトナビル配合錠

承認番号: 22100AMX00433000  
 薬価収載: 2009年9月  
 販売開始: 2006年9月  
 国際誕生: 2000年9月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標  
(アボット ラボラトリーズ所有)

Kaletra<sup>®</sup>

## ■禁忌 (次の患者には投与しないこと)\*

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 次の薬剤を投与中の患者: ピモジド, エルゴタミン酒石酸塩, ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩, エルゴメトリンマレイン酸塩, メチルエルゴメトリンマレイン酸塩, ミダゾラム, トリアゾラム, バルデナフィル塩酸塩水和物, シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ), タダラフィル (アドシルカ), プロナンセリン, アゼルニジピン, ポリコナゾール [「相互作用」の項参照]

## ■組成・性状

販売名	カレトラ配合錠			
成分・含量	1錠中 ロビナビル200mg・リトナビル50mg			
添加物	コポリビドン, モノラウリン酸ソルビタン, 軽質無水ケイ酸, フマル酸ステアリルナトリウム, ヒプロメロース2910, 酸化チタン, マクロゴール400, ヒドロキシプロピルセルロース, タルク, マクロゴール3350, 黄色三二酸化鉄, ポリソルベート80			
色・剤形	黄色のフィルムコート錠			
外形	上面	下面	側面	
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(g)
	約19	約10	約8	約1.24
識別コード	20KA			

## ■効能・効果

HIV感染症

## ■用法・用量\*\*

通常, 成人にはロビナビル・リトナビルとして1回400mg・100mg(2錠)を1日2回, 又は1回800mg・200mg(4錠)を1日1回経口投与する。

なお, 体重40kg以上の小児にはロビナビル・リトナビルとして1回400mg・100mg(2錠)を1日2回投与できる。

本剤は, 食事の有無にかかわらず投与できる。

### <用法・用量に関連する使用上の注意>\*\*

- (1) 本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので, 本剤を嘔んだり砕いたりせずそのまま服用すること。
- (2) 併用薬剤の用法・用量, 使用上の注意については, それらの薬剤の製品情報を参照すること。
- (3) 1日1回投与は薬剤耐性検査を実施した上でロビナビル由来の耐性変異数が2以下の場合に限ること(耐性変異数が3以上の場合の成人1日1回投与データが少ない(「薬効薬理」の項参照))。
- (4) 本剤との併用によりロビナビルの血中濃度が低下するおそれのある薬剤(カルバマゼピン, フェニバルブیتال, フェニトイン, ネビラピン, エファビレンツ, ネルフィナビル等)と併用する場合には, 1日2回投与とすること(「相互作用」の項参照)。

## ■使用上の注意\*\*\*

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)\*

- (1) 肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため, 高い血中濃度が持続するおそれがある。また, B型肝炎, C型肝炎, トランスアミナーゼの上昇を合併している患者では肝機能障害を増悪させるおそれがある。]
- (2) 血友病及び著しい出血傾向を有する患者 [HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。]
- (3) 器質的心疾患及び心伝導障害(房室ブロック等)のある患者, PR間隔を延長させる薬剤(ベラパミル塩酸塩, アタザナビル硫酸塩等)を使用中の患者 [本剤は軽度の無症候性PR間隔の延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては, 患者又はそれに代わる適切な者に, 次の事項についてよく説明し同意を得た後, 使用すること。
  - 1) 本剤はHIV感染症の根本的治療薬ではないことから, 日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため, 本剤投与開始後の身体状況の変化については, すべて担当医に報告すること。
  - 2) 本剤の長期投与による影響については, 現在のところ不明であること。
  - 3) 本剤による治療が, 性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
  - 4) 本剤投与開始後, 担当医の指示なしに用量を変更したり, 服用を中止したりしないこと。
  - 5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため, 服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また, 本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合, 事前に担当医に相談すること。
- (2) 本剤は, チトクロームP450(CYP3A)に対する競合的阻害作用により, 種々の薬剤との相互作用が報告されている。経口抗凝血剤(ワルファリンカリウム等), 免疫抑制剤(シクロスポリン, タクロリムス水和物等)等治療域の狭い他の薬剤を併用する場合, 併用薬剤の血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること(「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照)。
- (3) HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者において糖尿病の発症や悪化, もしくは高脂血症(コレステロール, トリグリセライドの上昇)が報告されているので, 定期的な検査等を行うこと。
- (4) 本剤の使用例で著しいトリグリセライド上昇を伴う肺炎が報告されている。血清リパーゼ, アミラーゼ, トリグリセライド等の定期的な検査を行うこと。
- (5) 本剤は肝臓で代謝されるため, 特に肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので定期的に肝機能検査値や薬物血中濃度測定等を行い, 慎重に投与すること。また肝機能障害のない患者においても使用期間の長短を問わず定期的な肝機能検査値等の測定を行い, 観察を十分に行うこと。

- (6) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積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。
- (7) HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。
- (8) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

### 3. 相互作用\*

本剤は肝チトクロームP450(CYP)のアイソザイムであるCYP3Aとの親和性が強い(*in vitro*)。主にCYP3Aで代謝される薬剤を本剤と併用することにより、併用薬剤の代謝を競合的に阻害し、併用薬剤の血中濃度を上昇させることがある。一方でCYP3Aを誘導する薬剤を本剤と併用すると、本剤の血中濃度が低下することがある。また、CYP3Aを阻害する薬剤との併用で本剤の血中濃度が上昇することがある。

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、併用に際しては用量に留意して慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。

#### (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等(一般名[代表的販売名])	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド [オーラップ]	不整脈のような重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	本剤のチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合これらの薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
エルゴタミン酒石酸塩 [クリアミン] ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 [ジヒデルゴット等] エルゴメトリンマレイン酸塩 [エルゴメトリン] メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 [メテルギン等]	末梢血管攣縮などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
ミダゾラム [ドルミカム] トリアゾラム [ハルシオン]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	
バルデナフィル塩酸塩水和物 [レビトラ] シルденаフィルクエン酸塩 [レバチオ] タダラフィル [アドシルカ]	低血圧などの重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
プロナセリン [ロナセン] アゼルニジピン [カルブロック等]	これら薬剤の血中濃度上昇により、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象を起こすおそれがある。	
ポリコナゾール [ブイフェンド]	リトナビルとの併用でポリコナゾールの血中濃度が低下したとの報告がある。	リトナビルのチトクロームP450の誘導作用によるものと考えられている。

#### (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
シルденаフィルクエン酸塩 [バイアグラ] タダラフィル [シアリス]	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害や勃起持続等のこれら薬剤の副作用が発現するおそれがある。	本剤がCYP3Aによるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。
シンバスタチン アトルバスタチン カルシウム水和物 ロスバスタチンカルシウム <sup>†</sup>	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。特にシンバスタチンとの併用はなるべく避けること。	
イトラコナゾール ケトコナゾール*	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。高用量(200mg/日)をこえる投与は避けること。	
ジヒドロピリジン骨格を有するCa拮抗剤 (フェロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩等) リファブチン サルメテロールキシナホ酸塩 ダサチニブ ニロチニブ ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 (ピンプラスチン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩等)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、これら薬剤の副作用が発現しやすくなるおそれがある。	
クラリスロマイシン	腎機能障害のある患者ではクラリスロマイシンの血中濃度が上昇するおそれがある。	
シクロスポリン タクロリムス水和物 エベロリムス	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。治療域のモニタリングを行うことが望ましい。	
トラゾドン塩酸塩	トラゾドンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。トラゾドンの減量を考慮すること。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等があらわれるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェンタニル フェンタニルクエン酸塩	フェンタニルの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがある。副作用（呼吸抑制等）に対する十分なモニタリングを行うことが望ましい。	
アミオダロン塩酸塩 ペブリジル塩酸塩水和物 リドカイン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	本剤が肝薬物代謝酵素によるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するためと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	リトナビルによる P 糖蛋白質阻害作用によるものと考えられている。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクローム P450）が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、治療効果を減弱させるおそれがある。併用はなるべく避けること。	これら薬剤が CYP3A を誘導するため。
カルバマゼピン フェノバルビタール デキサメタゾン	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	
フェニトイン	ロピナビル及びフェニトインの血中濃度が低下するおそれがある。	相互に肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度に影響を与えることがある。INR のモニタリングを行うことが望ましい。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。
エチルエストロジオール エストロジオール安息香酸エステル	これら薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 エストロゲンベースとする避妊剤と併用する場合は、他の避妊法に変更するか避妊法を追加する必要がある。	本剤がこれら薬剤の肝薬物代謝酵素を誘導するためと考えられている。

† 相互作用の機序不明  
※ 経口剤は国内未発売

## <抗 HIV薬との相互作用>

### 1)ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サンルブジン ラミブジン ジダノシン	相互作用は認められていない。	
ジドブジン アバカビル硫酸塩	これら薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。臨床的な影響は不明である。	本剤がグルクロン酸抱合を誘導するためと考えられている。
テノホビル	テノホビルの血中濃度が上昇し、腎機能障害等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。	機序不明

### 2)非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ネビラピン エファビレンツ	ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	これら薬剤が CYP3A を誘導するため。
デラビルジン	ロピナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	デラビルジンが CYP3A によるロピナビルの代謝を競合的に阻害するため。

### 3)HIV プロテアーゼ阻害薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インジナビル サキナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。
ネルフィナビル アンブレナビル	これら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ロピナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。 ロピナビル血中濃度低下の機序は不明。
ホスアンブレナビル	アンブレナビルの血中濃度が低下するおそれがある。 併用に関する推奨用量は確立されていない。	肝薬物代謝酵素の関与が考えられるが機序不明。

### 4)その他の抗 HIV薬

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マラビロク	マラビロクの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤が CYP3A におけるこれら薬剤の代謝を競合的に阻害するため。

4. 副作用\*\*

海外で行われた第I/II相及び第III相臨床試験(総症例2,154例)において認められた主な副作用は下痢, 嘔気, 嘔吐, 腹痛等であった。多くは軽度~中等度であった。

(1) 重大な副作用

次のような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。これら副作用との因果関係は確立されていない。

- 1) 高血糖, 糖尿病 (頻度不明): 高血糖, 糖尿病及び糖尿病の悪化があらわれることがある。[HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の患者に糖尿病, 糖尿病の悪化及び高血糖があらわれたとの報告がある。一部の例ではインスリン又は経口糖尿病薬の投与開始や用量調節が必要となった。一部では糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれている。HIVプロテアーゼ阻害薬を中止した例の一部では、高血糖が持続した。]
- 2) 肺炎 (頻度不明): 肺炎があらわれることがある。[嘔気, 嘔吐, 腹痛等の臨床症状や血清リパーゼ, アミラーゼ, トリグリセリド等の検査値異常があらわれた場合は肺炎を疑うこと。]
- 3) 出血傾向 (頻度不明): HIVプロテアーゼ阻害薬にて治療中の血友病の患者において突発性の出血性関節症をはじめとする出血事象の増加が報告されている。このような症状があらわれた場合には血液凝固因子を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害, 肝炎 (頻度不明): 肝機能障害, 肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 5) 徐脈性不整脈 (頻度不明): 徐脈性不整脈(洞徐脈, 洞停止, 房室ブロック)があらわれることがある。
- 6) 多形紅斑, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明): 多形紅斑, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがある。

(2) その他の副作用

次の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。

	2%以上	2%未満	頻度不明
全身症状	頭痛	無力症, 疼痛, 背部痛, 胸痛, 悪寒, 発熱, 浮腫, 末梢性浮腫, 顔面浮腫, 発熱, インフルエンザ, 倦怠感, ウイルス感染, 細菌感染, 過敏症, 肥大, 薬物過敏症, 免疫再構築症候群, 四肢痛, 顔面腫脹	体脂肪の再分布/蓄積(胸部, 体幹部の脂肪増加, 末梢部の脂肪減少, 野牛膺)
循環器		深在性血栓性静脈炎, 高血圧, 心悸亢進, 血栓性静脈炎, 血管炎, 血管障害, 心房細動, 起立性低血圧, 静脈瘤, 心筋梗塞, 血管拡張, 狭心症, 三尖弁閉鎖不全症	
消化器	下痢, 嘔気, 腹痛, 嘔吐, アミラーゼ上昇, 鼓腸	消化不良, 食欲不振, 胆嚢炎, 便秘, 口内乾燥, 嚥下障害, 腸炎, おくび, 食道炎, 大便失禁, 胃炎, 胃腸炎, 出血性腸炎, 食欲亢進, 唾液腺炎, 口内炎, 潰瘍性口内炎, 異常便, 腹部膨満感, 小腸炎, 菌周炎, 胆管炎, 上腹部痛, リパーゼ上昇, 腹部不快感, 下腹部痛, 十二指腸炎, 胃潰瘍, 食道逆流性疾患, 痔核, 直腸出血	
肝臓	肝機能検査異常, ビリルビン値上昇	黄疸, 肝腫大	
血液	血小板減少, 好中球減少	貧血, 白血球減少症, リンパ節腫, 脾腫, ヘモグロビン減少	

	2%以上	2%未満	頻度不明
代謝・栄養	総コレステロール上昇, トリグリセリド上昇, ナトリウム低下, ナトリウム上昇	後天性リポジトロフィー, ビタミン欠乏症, 脱水, 耐糖能低下, 乳酸性アシドーシス, 肥満, 体重減少, 血中尿酸上昇, 無機リン低下, CK (CPK) 上昇	
内分泌系		クッシング症候群, 甲状腺機能低下, 女性型乳房, 乳房腫大	
筋骨格		筋肉痛, 関節痛, 骨関節炎, 骨壊死	
精神神経系		不眠, 異夢, 激越, 健忘, 不安, 運動失調, 錯乱状態, 抑うつ, 浮動性めまい, 回転性めまい, ジスキネジア, 感情不安定, 脳症, 緊張亢進, リビドー減退, 神経過敏, ニューロパチー, 末梢性ニューロパチー, 感覚異常, 末梢神経炎, 傾眠, 思考異常, 振戦, 無感情, 脳梗塞, 痙攣, 顔面神経麻痺, 片頭痛, 錐体外路症状, 失見当識, 気分動揺, 平衡障害	
皮膚		発疹, ざ瘡, 脱毛, 皮膚乾燥, 剥脱性皮膚炎, せつ腫症, 斑状丘疹性皮膚炎, 爪疾患, そう痒, 良性皮膚腫瘍, 皮膚変色, 多汗症, 湿疹, 脂漏, 皮膚潰瘍, 蜂巣炎, 毛包炎, 脂肪腫症, アレルギー性皮膚炎, 特発性毛細血管炎, 皮膚肥厚	
呼吸器		呼吸困難, 肺水腫, 副鼻腔炎, 咽頭炎, 喘息, 鼻炎, 気管支炎, 気管支肺炎	
感覚器		視覚障害, 眼疾患, 中耳炎, 味覚異常, 耳鳴, 聴覚過敏	
泌尿器・生殖器		射精障害, 男性性腺機能低下, 腎結石, 尿異常, 腎炎, 無月経, 会陰腫瘍, 血尿, 尿臭異常, 月経過多, クレアチニンクリアランス低下	

5. 高齢者への投与

高齢者における薬物動態については十分な検討がなされていない。高齢者への投与に際しては生理機能の低下及び合併症, 併用薬剤等に注意すること。

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、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。[ヒトにおいては、妊婦を対象とした適切かつ十分な比較試験が行われていない。動物実験(ラット)では、ロピナビルとリトナビル(2:1)を最大耐量で投与し、推奨臨床用量で到達する濃度よりやや低い血中濃度に到達させたが、妊娠性への影響は認めなかった。妊娠動物(ラット及びウサギ)にロピナビル・リトナビルを投与した試験では、投与に関連した形成異常を認めなかった。ラットにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量(100mg/kg/日・50mg/kg/日)において、発生毒性(吸収胚, 胎児生存率の低下, 胎児体重の低下, 骨格変異及び骨化遅延の発現率上昇)が認められた。周産期ラットにおいては発生毒性(生後21日目までの胎児生存率低下)が認められた。ウサギにおける検討では、母動物に毒性があらわれる用量(80mg/kg/日・40mg/kg/日)において、発生毒性を認めなかった。]

- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[米国疾病管理センター(CDC)は、HIV伝播を避けるため、HIV陽性の母親は授乳を避けるよう勧告している。ロピナビルは乳汁に移行することが報告されている(ラット)。ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。]

(3)妊婦に対する投与については米国DHHSガイドライン(2009年12月版)において1日2回投与が推奨されている。

## 7. 小児等への投与

- (1)6ヵ月以下の乳児に対する安全性は確立していない。12歳以下のHIV感染症小児に対する使用経験は少ないが、有害事象の発生状況においては成人との差は認められていない。
- (2)体重40kg未満の小児には本剤の液剤を使用すること。

## 8. 過量投与

本剤のヒトにおける急性過量投与の経験は少ない。過量投与時には副作用の発現に注意するとともに、患者のバイタルサインのモニタリングや臨床状態の観察などの一般的な支持療法を行う。必要に応じて催吐や胃洗浄を行い、未吸収の薬剤を除去する。活性炭を未吸収薬剤の除去に使用しても良い。本剤の蛋白結合率が高いため、透析による除去効果は低い。

## 9. その他の注意

- (1)HIVプロテアーゼ阻害薬(特に逆転写酵素阻害薬との併用例において)によりCK(CPK)上昇、筋肉痛、筋炎、まれに横紋筋融解症を発生したとの報告がある。
- (2)長期がん原性試験で、最大耐量(通常用量)ロピナビル・リトナビル400/100mg 1日2回投与のヒトにおけるロピナビルの基量量のほぼ2倍)を投与したマウスで肝腫瘍の軽度の増加が認められている。

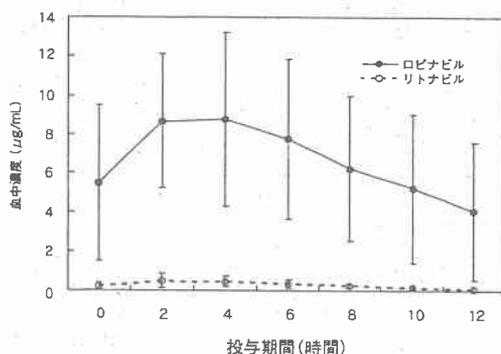
## ■薬物動態\*

<外国人による成績(参考)>

### 1. 薬物動態

男性健康被験者及びHIV陽性患者に対しリトナビルの併用の有無によりロピナビルの薬物動態を検討したところ、健康被験者一患者間で差を認めなかった。ロピナビルは主にCYP3Aにより代謝される。リトナビルはCYP3Aにおけるロピナビルの代謝を競合的に阻害することでロピナビルの血中濃度を上昇させる。ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BIDを投与したHIV陽性患者におけるロピナビルの定常期血中濃度は、リトナビル濃度の15~20倍であった。(ロピナビルの各パラメータ:AUC=160 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL, C<sub>max</sub>=9.58 $\pm$ 4.41 $\mu$ g/mL, C<sub>min</sub>=3.83 $\pm$ 3.44 $\mu$ g/mL, T<sub>max</sub>=3 $\pm$ 2hr)リトナビルの血中濃度は、リトナビル600mg BIDを投与した場合の血中濃度の7%未満であった。ロピナビルの*in vitro* EC<sub>50</sub>は、リトナビルの約10分の1である。すなわち本剤の抗ウイルス活性は、ロピナビルによるものである。

HIV陽性成人患者21名に対し、ロピナビル・リトナビル400mg・100mgを1日2回、3~4週間にわたり投与した場合のロピナビルとリトナビルの定常状態血中濃度の平均値を下図に示す。



ロピナビル・リトナビルの錠剤2錠(1錠あたり200mg・50mg)投与で得られる血中濃度は食後投与のロピナビル・リトナビルカプセル剤3カプセル(1カプセルあたり133mg・33mg)と同等であり、薬物動態に差は認められなかった。

食事が経口投与に及ぼす影響

ロピナビル・リトナビルの錠剤400mg・100mgの単回投与における薬物動態を食後投与(高脂肪食、872kcal、56%が脂肪由来)と空腹時投与とで比較したところ、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>で有意差は認められなかった。このため本剤は食事の有無に関わらず投与することができる。また、ロピナビル・リトナビルの錠剤はカプセル剤と比較して、全ての食事の種類において薬物動態に変動をもたらさなかった。

## 2. 分布

定常期におけるロピナビルの血漿蛋白結合率は約98~99%(血漿遊離分画(Fu):約1~2%)である。ロピナビルは、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質(AAG)とアルブミンに結合するが、親和性はAAGの方が高い<sup>1)</sup>。ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BIDの投与後に認められる濃度範囲では、定常期におけるロピナビルの血漿蛋白-結合率は一定であり、健康被験者とHIV陽性患者との間に差は認められていない。

## 3. 代謝<sup>2),3)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、ロピナビルは主に酸化代謝を受けることが示された。ロピナビルはCYPのアイソザイムのうち、主としてCYP3Aにより代謝される。リトナビルはCYP3Aと強い親和性を示し、CYP3Aによるロピナビルの代謝を阻害するためロピナビルの血中濃度が上昇する。健康被験者に<sup>14</sup>C標識ロピナビルを用いたロピナビル・リトナビル400mg・100mgを単回投与した場合、血中放射活性の89%が未変化体由来した。ロピナビルの酸化代謝物は、ヒトでは少なくとも13種類認められている。4-oxo体及び4-水酸化体のエピマー各2種が抗ウイルス活性をもつ代謝物であるが、その量は血中の総放射活性物量のごく一部である。リトナビルは代謝酵素を誘導して自らの代謝を誘導するため、ロピナビルの代謝も誘導すると考えられる。反復投与を開始するとロピナビルの血中濃度は徐々に低下し約10~16日後に安定する。

## 4. 排泄

<sup>14</sup>C標識ロピナビル・リトナビルの400mg・100mgを単回投与した場合、10.4 $\pm$ 2.3%が尿中へ、82.6 $\pm$ 2.5%が糞中へ排泄された。また、未変化体約2.2%が尿中へ、19.8%が糞中へ排泄された。反復投与した場合は、投与したロピナビルの3%未満が未変化体として尿中に排泄された。投与間隔を12時間とした場合のロピナビルの半減期(T<sub>1/2</sub>)は平均5~6時間、見かけの経口クリアランス(CL/F)は6.4 $\pm$ 4.4L/hrであった。

軽度~中等度の肝機能障害患者における薬物動態<sup>4)</sup>

HIVとHCVに感染している軽度~中等度の肝機能障害患者(n=12)と肝機能障害のないHIV感染症患者(n=12)に対する薬物動態臨床試験(ロピナビル・リトナビル400mg・100mg BID)において、肝機能障害患者群では非肝機能障害患者群と比較して、ロピナビルのAUCが約30%、C<sub>max</sub>が約20%上昇し、蛋白結合率は低下した(HIV・HCV感染患者:99.09%、HIV・非肝機能障害患者:99.31%)。なお、重度の肝機能障害患者における臨床試験は行われていない。

## 5. 薬物相互作用<sup>5)</sup>

本剤は、主としてCYP3Aにより代謝される。本剤に含まれるリトナビルはCYP3Aと特に強い親和性を示し、主にCYP3A(3A4, 3A5, 3A7)で代謝される薬剤の代謝を競合的に阻害する。臨床用量で得られる濃度の範囲ではCYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6, CYP1A2を阻害しない。また、自らの代謝を誘導し、CYP及びグルクロン酸結合で代謝される一部の併用薬剤の代謝も促進させることが明らかにされている(*in vivo*)。CYP3Aを誘導する薬剤は、ロピナビルのクリアランスを上昇させ、ロピナビルの血中濃度を低下させると考えられる。

本剤と併用する可能性の高い薬剤について、それら薬剤の薬物動態への影響を以下に示す。

\* 平行法による検討(n: ロピナビル・リトナビル+併用薬投与例, 併用薬単独投与例)  
NA: データなし

併用薬がロピナビルの薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量(mg)	ロピナビル・リトナビルの用量(mg)	n	ロピナビル薬物動態の変化率(併用薬併用/非併用時)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アンブレナビル	750BID, 10日	400・100 BID, 21日	12	0.72	0.62	0.43
アトルバスタチン	20QD, 4日	400・100 BID, 14日	12	0.90	0.90	0.92
エファビレンツ	600QHS, 9日	400・100 BID, 9日	11, 7 <sup>a</sup>	0.97	0.81	0.61
		500・125 BID <sup>†</sup> , 10日	19	1.12	1.06	0.90
		600・150 BID <sup>†</sup> , 10日	23	1.36	1.36	1.32
ケトコナゾール	200 単回	400・100 BID, 16日	12	0.89	0.87	0.75
ネルフィナビル	1000BID, 10日	400・100 BID, 21日	13	0.79	0.73	0.62
ネビラピン	200BID, 定常(1年以上) <sup>2</sup>	400・100 BID, 定常(1年以上)	22, 19 <sup>a</sup>	0.81	0.73	0.49
	7mg/kgもしくは4mg/kg QD, 2週; BID 1週 <sup>3</sup>	300・75mg/m <sup>2</sup> BID, 3週	12, 15 <sup>a</sup>	0.86	0.78	0.45
オメプラゾール	40QD, 5日	400・100 BID <sup>†</sup> , 10日	12	1.08	1.07	1.03
		800・200 QD <sup>†</sup> , 10日	12	0.91	0.92	0.71
ラニチジン	150 単回	400・100 BID <sup>†</sup> , 10日	12	0.98	0.98	0.93
		800・200 QD <sup>†</sup> , 10日	11	0.98	0.96	0.85
プラバスタチン	20QD, 4日	400・100 BID, 14日	12	0.98	0.95	0.88
リファブチン	150QD, 10日	400・100 BID, 20日	14	1.08	1.17	1.20
	600QD, 10日	400・100 BID, 20日	22	0.45	0.25	0.01
リファンピジン	600QD, 14日	800・200 BID, 9日 <sup>†</sup>	10	1.02	0.84	0.43
	600QD, 14日	400・400 BID, 9日 <sup>†</sup>	9	0.93	0.98	1.03
リトナビル <sup>2</sup>	100BID, 3-4週	400・100 BID, 3-4週	8, 21 <sup>a</sup>	1.28	1.46	2.16

特に断りのない限りすべて健康被験者におけるカプセル剤又は液剤の試験である

1. リトナビルの薬物動態はエファビレンツ併用の影響を受けない
2. HIV陽性成人患者の試験
3. HIV陽性思児(6ヵ月齢~12歳)の試験
4. 漸増投与 800・200BID(533・133BID×1日, 667・167BID×1日, 800・200BID×7日)と400・100 BID×10日との比較
5. 漸増投与 400・400BID(400・200BID×1日, 400・300BID×1日, 400・400BID×7日)と400・100 BID×10日との比較
6. 標準用量の本剤との併用は推奨されない

\* 平行法による検討(n: ロピナビル・リトナビル+併用薬投与例, ロピナビル・リトナビル単独投与例)  
†錠剤による試験

ロピナビル・リトナビルが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量(mg)	ロピナビル・リトナビルの用量(mg)	n	併用薬の薬物動態変化率(本剤併用/非併用時)		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
アンブレナビル	750BID, 10日併用対1200BID, 14日単独	400・100 BID, 21日	11	1.12	1.72	4.57
アトルバスタチン	20QD, 4日	400・100 BID, 14日	12	4.67	5.88	2.28
エファビレンツ	600QHS, 9日	400・100 BID, 9日	11, 12 <sup>a</sup>	0.91	0.84	0.84
エチニルエストラジオール	35µgQD, 21日	400・100 BID, 14日	12	0.59	0.58	0.42
インジナビル	600BID, 10日併用/食後対800TID, 5日単独/空腹	400・100 BID, 15日	13	0.71	0.91	3.47
ケトコナゾール	200 単回	400・100 BID, 16日	12	1.13	3.04	NA
メタドン	5 単回	400・100 BID, 10日	11	0.55	0.47	NA
ネルフィナビル <sup>1</sup>	1000BID, 10日併用対1250BID, 14日単独	400・100 BID, 21日	13	0.93	1.07	1.86
				2.36	3.16	7.49
ネビラピン	200QD, 14日; 200BID, 6日	400・100 BID, 20日	5, 6 <sup>a</sup>	1.05	1.08	1.15
ノルエチンドロン	1QD, 21日	400・100 BID, 14日	12	0.84	0.83	0.68
プラバスタチン	20QD, 4日	400・100 BID, 14日	12	1.26	1.33	NA
リファブチン	20QD, 4日	400・100 BID, 14日	12	2.12	3.03	4.90
25-O脱アセチルリファブチン併用対リファブチン併用対25-O脱アセチルリファブチン併用対	150QD, 10日併用対300QD, 10日併用対	400・100 BID, 10日	12	23.6	47.5	94.9
	150QD, 10日併用対25-O脱アセチルリファブチン併用対			3.46	5.73	9.53
サキナビル	800BID, 10日併用対1200TID, 5日併用対	400・100 BID, 15日	14	6.34	9.62	16.74
	1200BID, 5日併用対1200TID, 5日併用対	400・100 BID, 20日	10	6.44	9.91	16.54

特に断りのない限りすべて健康被験者におけるカプセル剤又は液剤の試験である

1. 用量補正は行っていない
2. 用量補正後の合計

他の抗HIV薬との併用

本剤(400mg・100mgBID)とエファビレンツ, ネビラピン, アンブレナビル, ホスアンブレナビル, ネルフィナビルとの併用については現時点の知見においては用量調整の必要は認められていない。

6. 心電図に対する影響

健康成人 39 例に本剤 400mg・100 mg BID及び 800mg・200mg BID<sup>\*</sup>を3日間(4回)投与したときのQTcF間隔変化の最大平均値及び95%上限信頼限界値)はそれぞれ 3.6 (6.3) msec及び13.1(15.8) msecであった。QTcF間隔がベースラインから60 msec以上変化したか500msecを超えた例はなかった。また、3日目において軽度のPR間隔延長が認められた。最大PR間隔は286msecであった。

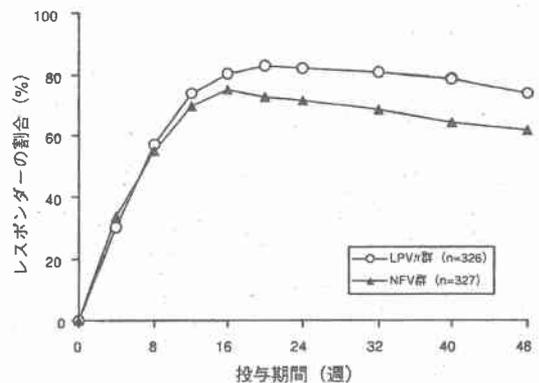
<sup>\*</sup>本剤の承認配合比と異なる。

■臨床成績<sup>\*\*</sup>

<外国人による成績(参考)>

1. 試験863(カプセル剤): 抗HIV薬治療未経験の成人HIV感染症患者653例を対象として、ロピナビル・リトナビル(LPV/r) 400mg・100mg BID, サニルブジン(d4T)及びラミブジン(3TC)の併用群, もしくはネルフィナビル(NFV) 750mg TID, サニルブジン及びラミブジンの併用群に無作為に割り付け, 多施設二重盲検試験を実施した。開始時の平均CD4リンパ球数は259cells/mm<sup>3</sup>(2~949 cells/mm<sup>3</sup>)で, 平均血中HIV RNA量は4.9log<sub>10</sub> copies/mL(2.6~6.8log<sub>10</sub> copies/mL)であった。第48週の血中HIV RNA量が400 copies/mL未満であった患者の比率は, LPV/r群75%, NFV群62%であった。血中HIV RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率はLPV/r群67%, NFV群52%であった。CD4リンパ球数は, 開始時に比べ, LPV/r群で207 cells/mm<sup>3</sup>, NFV群で195 cells/mm<sup>3</sup>増加した。

48週までの治療反応の経過は次の通り。



48週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r +d4T+3TC n=326	NFV +d4T+3TC n=327
レスポンド率 <sup>1</sup>	75%	62%
ウイルス学的失敗 (ウイルスリバウンド) (VL<400copies/mLに抑制不能)	9% (7%) (2%)	25% (15%) (9%)
死亡	2%	1%
有害事象による中止	4%	4%
その他の理由による中止 <sup>2</sup>	10%	8%

1. 血中 HIV RNA (VL) <400copies/mL
2. 追跡不能, 脱落, コンプライアンス不良, プロトコル違反等

2. 試験720<sup>5)</sup> (カプセル剤): HIV感染症患者100例を対象として、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) の各用量群 (第I群: 200mg・100mg BID\*及び400mg・100mg BID; 第II群: 400mg・100mg BID及び400mg・200mg BID\*)に割り付け、ラミブジン(150mg BID)とサニルブジン(40mg BID)を併用する多施設二重盲検試験を実施した。48~72週が経過した時点で、患者はすべてLPV/r400mg・100mg BIDのオープンラベル臨床試験に移行した。開始時の平均CD4リンパ球数は338 cells/mm<sup>3</sup> (3~918 cells/mm<sup>3</sup>), 平均血中 HIV RNA 量は 4.9 log<sub>10</sub> copies/mL (3.3~6.3 log<sub>10</sub> copies/mL)であった。

360週間後、血中HIV RNA量が400 (50)copies/mL未満であった患者は、61% (59%)であり、CD4リンパ球数は501 cells/mm<sup>3</sup>増加した。360週間の投与期間中、39例が脱落し、このうち15例(15%)は有害事象による中止、1例(1%)は死亡による中止であった。

3. 試験765 (カプセル剤): HIVプロテアーゼ阻害薬を1剤使用した経験があるが非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) 治療未経験のHIV感染症患者70名を対象として、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) の各用量群 (400mg・100mg BID, 400mg・200mg BID\*)に割り付け、ネビラピン(200mg BID)と2剤のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) を併用する多施設二重盲検試験を実施した。試験開始時における平均CD4リンパ球数は372 cells/mm<sup>3</sup> (72~807 cells/mm<sup>3</sup>), 平均血中 HIV RNA量は4.0 log<sub>10</sub> copies/mL (2.9~5.8 log<sub>10</sub> copies/mL)であった。

144週後、血中HIV RNA量が400 (50)copies/mL未満であった患者は、54% (50%)であり、CD4リンパ球数は両群平均で212 cells/mm<sup>3</sup>増加した。144週間の投与期間中、27例 (39%) が脱落し、このうち、9例 (13%) は有害事象による中止、2例 (3%) は死亡による中止例であった。

#### 4. 試験730 (錠剤):

抗HIV薬による治療未経験患者 664 例を対象とした無作為化オープンラベル比較試験を実施した。ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 投与群を2群 (800・200mg QD群と 400mg・100mg BID群)に分け、テノホビル (TDF) 300mg QD, エムトリシタジン (FTC) 200mg QDを併用した。開始時の平均CD4リンパ球数は 216 cells/mm<sup>3</sup> (20~775 cells/mm<sup>3</sup>), 平均血中HIV-1 RNA量は 5.0 log<sub>10</sub>copies/mL (1.7~7.0 log<sub>10</sub>copies/mL)であった。

48週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r QD +TDF+FTC (n=333)	LPV/r BID +TDF+FTC (n=331)
レスポナー <sup>1)</sup>	78%	77%
ウイルス学的失敗 (ウイルスリバウンド) (VL<50copies/mLに抑制不能)	10% (5%) (5%)	8% (5%) (3%)
死亡	1%	1%未満
有害事象による中止	4%	3%
その他の理由による中止 <sup>2)</sup>	8%	11%

1. 血中HIV-1 RNA (VL) <50copies/mL

2. 追跡不能, 脱落, コンプライアンス不良, プロトコル違反等

48週で平均CD4リンパ球数はQD群で186 cells/mm<sup>3</sup>, BID群で198 cells/mm<sup>3</sup>上昇した。

#### 5. 試験802 (錠剤):

抗HIV薬による治療経験があり、試験前の治療でウイルスが検出されている 599 例の患者を対象とした無作為化オープンラベル比較試験を実施した。ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 投与群を2群 (800/200mg QD群と 400/100mg BID群)に分け、少なくとも2種類のヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬 (NRTIs) を併用した。開始時の平均CD4リンパ球数は 254 cells/mm<sup>3</sup> (4~952 cells/mm<sup>3</sup>), 平均血中HIV-1 RNA量は 4.3 log<sub>10</sub>copies/mL (1.7~6.6 log<sub>10</sub>copies/mL)であった。

48週までの治療反応の内訳と中止理由は次の通り。

結果	LPV/r QD +NRTIs (n=300)	LPV/r BID +NRTIs (n=299)
レスポナー <sup>1)</sup>	57%	54%
ウイルス学的失敗 <sup>2)</sup>	22%	24%
以下、ウイルス学的データが存在しない症例の内訳		
有害事象又は死亡による中止 <sup>3)</sup>	5%	7%
その他の理由による中止 <sup>4)</sup>	13%	12%
非中止例でデータ欠落	3%	3%

1. 血中HIV-1 RNA (VL) <50copies/mL

2. 効果不十分により 48 週までに中止又は 48 週時に血中HIV-1 RNA (VL) ≥ 50copies/mL

3. 48 週までに有害事象又は死亡で中止し、ウイルス学的データが存在しないもの

4. 同意撤回, 追跡不能, コンプライアンス不良, プロトコル違反等

6. 試験940<sup>6)</sup> (液剤): 出生後6ヵ月以上12歳以下のHIV感染症小児100例、抗HIV化学療法未経験者44例、経験者56例、(共にNNRTIの使用経験なし)を、ロピナビル・リトナビル (LPV/r) 230mg/m<sup>2</sup>・57.5mg/m<sup>2</sup> BID及び300mg/m<sup>2</sup>・75mg/m<sup>2</sup> BIDの2群にわけ、逆転写酵素阻害薬 (未経験群はサニルブジンとラミブジンを併用し、経験群はネビラピンに加え2剤までのヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬) を併用投与した。試験開始時における平均CD4リンパ球数は838cells/mm<sup>3</sup>で平均血中HIV RNA量は4.7 log<sub>10</sub> copies/mLであった。48週後、未経験群で80%、経験群で71%の患者で血中HIV RNA量が400copies/mL未満に減少した。CD4リンパ球数は未経験群で平均して404 cells/mm<sup>3</sup>, 経験群で284 cells/mm<sup>3</sup>増加した。48週の投与期間中2例が脱落した。この試験結果により、6ヵ月以上12歳以下の小児では、ネビラピンを併用しない場合はLPV/r 230 mg/m<sup>2</sup>・57.5 mg/m<sup>2</sup>BID, ネビラピンを併用する場合はLPV/r 300 mg/m<sup>2</sup>・57.5 mg/m<sup>2</sup>BIDが成人におけるLPV/r400・100mgBIDの投与 (ネビラピンを併用しない場合) に相当するロピナビル血中濃度を得られると考えられた。

※本剤の承認配合比と異なる。

### ■薬効薬理\*\*

#### 1. 作用機序

本剤はロピナビルとリトナビルの配合剤である。

ロピナビルは HIV プロテアーゼの活性を阻害し、HIV プロテアーゼによる gag-polポリ蛋白質の開裂を抑制することで、感染性を持つ成熟した HIV の産生を抑制する。

リトナビルは、CYP3A によるロピナビルの代謝を競合的に阻害し、ロピナビルの血中濃度の上昇をもたらす。

本剤の抗ウイルス活性は、ロピナビルによるものである (「薬物動態」の項参照)。

本剤は HIV プロテアーゼに対する選択的親和性を有し、ヒトのアスパルテックプロテアーゼに対してはほとんど阻害作用を示さない。

#### 2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

HIV標準株による感染後早期のリンパ芽球細胞株及び臨床分離株に感染した末梢血リンパ球細胞におけるロピナビルの抗ウイルス作用を検討した。ヒト血清非存在下では、5種類の HIV-1標準株に対するロピナビルの平均EC<sub>50</sub>は10~27nM (0.006~0.017µg/mL)であり<sup>7)</sup>, 6種類のHIV-1臨床分離株に対するロピナビルの平均EC<sub>50</sub>は4~11nM (0.003~0.007µg/mL)であった。50%ヒト血清存在下ではHIV-1標準株に対するロピナビルの平均EC<sub>50</sub>は65~289nM (0.04~0.18µg/mL)であり、7~11倍の効力低下がみられた。

#### 3. 薬剤耐性

ロピナビルに対する感受性が低下したHIV-1変異株を分離し、ロピナビル単独、あるいは臨床投与時の血中濃度でのロピナビルとリトナビルの存在下にHIV-1のin vitro継代培養を行った。継代培養で分離された株の表現型と遺伝子型を検討したところ、リトナビルの存在はロピナビル耐性株の出現に影響を及ぼさないことが示唆された (in vitro)。

交差耐性：HIV プロテアーゼ阻害薬 (PI) 間で観察される交差耐性は多様であった。本剤の治療によってロピナビルに対する感受性が低下したウイルスの交差耐性に関する情報はほとんど得られていない。

ロピナビルに対する表現型耐性の増加を認めた PI 使用歴のある 4 例から得られた分離株は本剤投与前からリトナビル、インジナビル、ネルフィナビルに対する交差耐性が維持されていたか、本剤投与後に交差耐性を獲得した。リバウンドしたすべてのウイルスはアンブレナビルに対する感受性を十分に維持していたか、弱い感受性の低下が認められたにとどまった (ロピナビルの最大 99 倍と比較し、アンブレナビルでは最大 8.5 倍)。ウイルスのリバウンドを経験した被験者のうち、サキナビルの使用経験のない被験者由来の 2 株はサキナビルに対する感受性を維持していた。

ロピナビル・リトナビルを含む併用療法を開始した抗レトロウイルス療法経験患者における抗ウイルス作用減少と遺伝子型との関連：HIV プロテアーゼにアミノ酸置換 (L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V) が 3 以上存在すると本剤のウイルス学的反応に影響を及ぼすことがわかっている。複数の本剤臨床試験における HIV プロテアーゼ阻害薬 (PI) 耐性変異数と併用療法におけるウイルス学的反応との関係は以下の通りであった。

PI耐性変異数 <sup>1</sup> (試験開始時)	ウイルス学的反応 (HIV RNA <400copies/mL) が認められた割合 (48週時)		
	試験 888 <sup>2L</sup> (1種類のPI治療経験者 <sup>3</sup> , NNRTI未経験者) n=130	試験 765 (1種類のPI治療経験者 <sup>3</sup> , NNRTI未経験者) n=56	試験 957 <sup>2L</sup> (複数のPI治療経験者 <sup>3</sup> , NNRTI未経験者) n=50
0~2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3~5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6以上	0/1 (0%)	N/A	1/4 (25%)

試験 802 における耐性変異数とウイルス学的反応の関係は以下の通りであった。耐性変異数が 3 以上の場合の成人 1 日 1 回投与のデータは少ない。

PI耐性変異数 <sup>1</sup> (試験開始時)	ウイルス学的反応 (HIV RNA <50copies/mL) が認められた割合 (48週時)	
	治療経験者 <sup>4</sup> LPV/r QD + NRTIs n=268	治療経験者 <sup>4</sup> LPV/r BID +NRTIs n=264
0~2	167/255 (65%)	154/250 (62%)
3~5	4/13 (31%)	8/14 (57%)
6以上	N/A	N/A

1. 本分析で検討した試験には、L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, I84V が含まれる
2. IDV43%, NFV42%, RTV10%, SQV15%
3. IDV 41%, NFV38%, RTV4%, SQV16%
4. IDV 88%, NFV54%, RTV80%, SQV70%
5. NNRTI 投与経験者 88%, PI 投与経験者 47%, NFV24%, IDV19%, ATV13%
6. NNRTI 投与経験者 81%, PI 投与経験者 45%, NFV20%, IDV17%, ATV13%

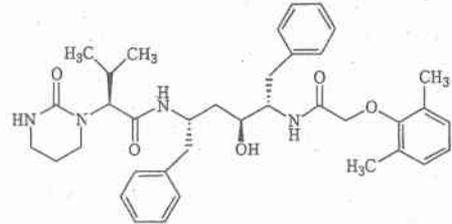
HIV プロテアーゼ阻害薬 (PI) 既使用例における抗ウイルス作用：ロピナビルに対する *in vitro* 感受性低下の臨床的意義を検討するため、複数の PI による治療にもかかわらず血中 HIV RNA 量が 1,000 copies/mL を超えた患者 56 名に対し本剤を投与し、ウイルスの遺伝子型と表現型を評価した。開始時に分離した 56 株に対するロピナビルの EC<sub>50</sub> は、野性株に対する EC<sub>50</sub> の 0.5~96 倍であった。48 週間にわたり本剤、エファビレンツ及びヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬を投与した後、血中 HIV RNA 量が 400 copies/mL 以下となった患者は、開始時ロピナビル感受性が 10 倍以下、10 倍超~40 倍未満、及び 40 倍以上の患者群でそれぞれ 93% (25/27)、73% (11/15)、25% (2/8) であった。また、これら開始時ロピナビル感受性患者群で血中の HIV RNA 量が 50 copies/mL 以下となった患者は、それぞれ 81% (22/27)、60% (9/15)、25% (2/8) であった。

本剤投与中の耐性ウイルスの選択：227 例の抗レトロウイルス療法未経験者及び HIV プロテアーゼ阻害薬 (PI) 既使用例を対象にした第 II 相臨床試験では、12~100 週間にわたり本剤を服用した後にウイルス量が定量可能 (>400 copies/mL) であ

った患者のうち 4 例の分離株は、試験開始時の分離株に比べ、ロピナビルに対する感受性が著しく低下していた。試験開始時におけるこれら患者 4 例すべての分離株には、PI 耐性に関連する変異が少なくとも 4 箇所認められた。また、ウイルスリバウンド後では、全ての分離株で変異数が増加しており、PI 耐性に関連する変異も含まれていた。しかし、現時点ではデータが不十分のため本剤投与患者における変異パターンがロピナビルによるものかどうかは同定できていない。

## ■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ロピナビル (Lopinavir) [JAN]

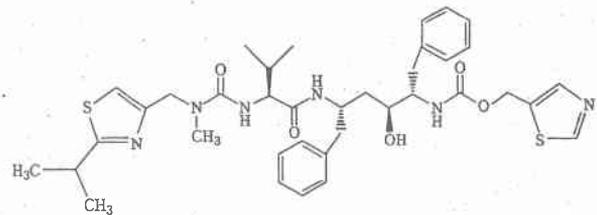
化学名：(-)-(2*S*)-N-((1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetylamino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-(2-oxotetrahydropyrimidin-1-yl)butyramide

分子式：C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

分子量：628.80

性状：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

構造式：



一般名：リトナビル (Ritonavir) [JAN]

化学名：(+)-5-thiazolylmethyl[α*S*]-α-[(1*S*,3*S*)-1-hydroxy-3-[(2*S*)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

分子式：C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

分子量：720.94

性状：白色～淡黄褐色の粉末で、柔らかい塊を含むこともある。

## ■取扱い上の注意\*

ボトル開封後は湿気を避けて保存すること (高湿度において外観の変化が認められるおそれがある)。

## ■承認条件

- 1) 国内における薬物動態試験については、プロトコールを遵守し、定期的に進捗状況を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 2) 本剤に配合されているリトナビルはCYP3A4との親和性が高く、他の医薬品と併用した場合、併用薬の体内動態に多大な影響を与える可能性が大きい。このため、医療機関に対し、本剤に他の医薬品を併用する場合には、併用薬の血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意喚起されるよう、可能な限り措置を行うこと。
- 3) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること、本剤は他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であり、治療には併用されている医薬品の把握が不可欠であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。
- 4) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 5) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。併用薬剤の副作用と思われるものについても注意深く情報収集を行い、医療機関に適切に情報を提供すること。
- 6) 本剤のHIV以外のレトロウイルスに対する作用、HIV及び他のレトロウイルスの本剤に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗HIV薬との併用による耐性ウイルスの発現について情報収集を行い、適宜結果を報告すること。
- 7) 本剤の規格及び試験方法等については、本邦の品質規格のあり方に沿って所要の再調整を行い、可及的速やかに承認事項一部変更承認申請を行うこと。

## ■包装

カレトラ配合錠  
： 120錠/瓶×1

## ■主要文献\*\*\*

- 1) Molla, A., et al.: *Virology*, 1998; **250**, 255-262
- 2) Kumar, GN., et al.: *Drug Metab. Dispos.*, 1999; **27**, 86-91
- 3) Kumar, GN., et al.: *Drug Metab. Dispos.*, 1999; **27**, 902-908
- 4) Peng, JZ., et al.: *J. Clin. Pharmacol.*, 2006; **46**, 265-274
- 5) Murphy, RL., et al.: *HIV Clin. Trials*, 2008; **9**, 1-10
- 6) Saez-Llorens, X., et al.: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003; **22**, 216-223
- 7) Sham, HL., et al.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; **42**, 3218-3224
- 8) Pollard, RB., et al.: *7<sup>th</sup> Int. Cong. Drug Ther. HIV*, Nov 2004, Abstract PL3.2
- 9) Kempf, DJ., et al.: *Antivir. Ther.*, 2002; **7**, 165-174

## ■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室  
〒108-6303 東京都港区三田 3-5-27  
フリーダイヤル 0120-964-930

 Abbott  
**アボット ジャパン株式会社**  
製薬販売元 東京都港区三田3-5-27