

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ワンデュロパッチ 0.84 mg, 同 1.7 mg, 同 3.4 mg, 同 5 mg, 同 6.7 mg
2	一 般 名	フェンタニル
3	申 請 者 名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ワンデュロパッチ 0.84 mg (1 枚中 フェンタニル 0.84 mg 含有) ワンデュロパッチ 1.7 mg (1 枚中 フェンタニル 1.7 mg 含有) ワンデュロパッチ 3.4 mg (1 枚中 フェンタニル 3.4mg 含有) ワンデュロパッチ 5 mg (1 枚中 フェンタニル 5mg 含有) ワンデュロパッチ 6.7mg (1 枚中 フェンタニル 6.7 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。 通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1 日 (約 24 時間) 毎に貼り替えて使用する。 初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84 mg、1.7 mg、3.4 mg、5 mg のいずれかの用量を選択する。 その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。
6	効 能 ・ 効 果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 (ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場 合に限る。) 中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛
7	備 考	添付文書 (案) を別紙として添付 本剤は、本邦で承認されているフェンタニルを有効成分として含有する、1 日 (約 24 時間) 毎に貼り替えて使用する経皮吸収製剤である。

貯 法:室温保存
使用期限:包装に表示日本標準商品分類番号
878219

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤

劇薬
麻薬
処方せん医薬品*ワンデュロパッチ 0.84mg (案)
ワンデュロパッチ 1.7mg
ワンデュロパッチ 3.4mg
ワンデュロパッチ 5mg
ワンデュロパッチ 6.7mgOneDuro Patch
フェンタニル経皮吸収型製剤

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg	6.7mg
承認番号					
薬価収載					
販売開始					
国際医生	2010年●月				

【警告】

本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。[「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)】

本剤の成分に対し過敏症のある患者

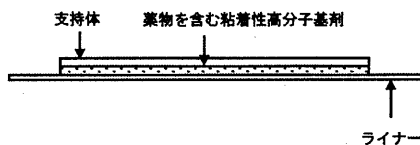
【組成・性状】

本剤は、フェンタニルをアクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマーに溶解、固化し、成形した半透明で角が丸い長方形の経皮吸収型製剤である。本剤には、含量の異なる5製剤があり、単位面積あたりの放出速度はいずれも同一である。

販売名	ワンデュロパッチ 0.84mg	ワンデュロパッチ 1.7mg	ワンデュロパッチ 3.4mg	ワンデュロパッチ 5mg	ワンデュロパッチ 6.7mg
成分・含量 (1枚中)	フェンタニル 0.84mgを含有	フェンタニル 1.7mgを含有	フェンタニル 3.4mgを含有	フェンタニル 5mgを含有	フェンタニル 6.7mgを含有
大きさ (縦×横 mm)	20.5×20.0	25.5×31.8	45.5×36.9	45.5×54.5	45.5×72.1
面積 (cm ²)	4	8	16	24	32
添加物	アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸 2-ヒドロキシエチルコポリマー (基剤) ポリエステル/エチレン酢酸ビニル (支持体) ポリエチレンテレフタレートセパレーター (ライナー)				

外形

断面図 (模式図)



【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 (ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。)

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛の管理にのみ使用すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日 (約24時間) 毎に貼り替えて使用する。初回貼付用量は本剤投与前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、0.84mg、1.7mg、3.4mg、5mgのいずれかの用

量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態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. 初回貼付用量

初回貼付用量として、ワンデュロパッチ 6.7mg は推奨されない (初回貼付用量として5mgを超える使用経験はない)。初回貼付用量を選択する下記換算表は、経口モルヒネ量 90mg/日 (坐剤の場合 45mg/日)、経口オキシコドン量 60mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤) 4.2mg (25µg/hr; フェンタニル 0.6mg/日) に対して本剤 1.7mg へ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表 (オピオイド鎮痛剤1日使用量に基づく推奨貼付用量)

ワンデュロパッチ 貼付用量	0.84mg	1.7mg	3.4mg	5mg
定常状態における推定平均吸収量* (mg/日)	0.3	0.6	1.2	1.8
	↑	↑	↑	↑
モルヒネ経口剤 (mg/日)	<45	45~134	135~224	225~314
モルヒネ坐剤 (mg/日)	<30	30~69	70~112	113~157
オキシコドン経口剤 (mg/日)	<30	30~89	90~149	150~209
フェンタニル経皮吸収型製剤 (3日貼付型製剤; 貼付用量 mg)	2.1	4.2	8.4	12.6
[定常状態における推定平均吸収量 (mg/日)]	[0.3]	[0.6]	[1.2]	[1.8]

*ワンデュロパッチ 6.7mg は、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は 2.4mg/日に相当する。

2. 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[本剤の血中濃度が定常状態に達するには時間を要することから、この時点での増量は過量投与となる可能性がある (「薬物動態」の項参照)。]

他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の「使用方法例」を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。

【使用方法例】

使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用法例
1日1回投与	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2~3回投与	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4~6回投与	本剤の貼付開始と同時に及び4~6時間後に1回量を投与する。

*経皮吸収型製剤を除く。

患者により上記表の「使用方法例」では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与 (レスキュー) により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

2) 増量

本剤初回貼付後及び増量後少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで各患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）されたオピオイド鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、0.84mgから1.7mgへの増量の場合を除き、貼付用量の25～50%を目安として貼り替え時に増量する。

なお、本剤の1回の貼付用量が20.1mgを超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4. 投与の中止

1) 本剤の投与を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。

2) 本剤の投与を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上かかることから、他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【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) 40℃以上の発熱が認められる患者 [本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。]
- 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) 本剤を中等度から高度の癌性疼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、具体的な使用方法、使用時の注意点、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。
- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、振戦、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 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、これらを防止するため観察を十分行うこと。

- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。
- 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぼ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。
- 11) 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]
- 12) 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に注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 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 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇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。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
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 フルボキサミン	フェンタニルの AUC の増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

一定量のオピオイド鎮痛剤（モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤）を投与されている日本人癌性疼痛患者を対象に、オピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた臨床試験において、66 例中 54 例（81.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられた。主なものは便秘（47.0%）、傾眠（47.0%）、悪心（25.8%）、嘔吐（21.2%）等であった。

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、レバロルフアン等）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（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（頻度不明[※]）：間代性、大発作型等の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

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{※)}
循環器			高血圧、低血圧、頻脈、徐脈、チアノーゼ、動悸
精神神経系	傾眠・眠気	不眠症、頭痛	不穏、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、錯乱、せん妄、うつ病、不安、激越、振戦、錯覚、感覚鈍麻、回転性めまい
皮膚	貼付部位のそう痒感、貼付部位の紅斑	そう痒、汗疹	発疹、紅斑、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、湿疹、貼付部位反応(発疹、湿疹、皮膚炎、小水疱)
消化器	便秘、悪心、嘔吐、下痢		口渇、胃部不快感、消化不良、イレウス、腹痛
肝臓		肝機能異常	
泌尿器		排尿困難	尿閉
眼障害			縮瞳
臨床検査		白血球数減少、血中カリウム減少	血小板数減少、ALT(GPT)増加
その他		発熱、体熱感	倦怠感、発汗、しゃっくり、食欲不振、性功能不全、勃起不全、無力症、筋痙攣、疲労、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、冷感、体温変動感

注) フェンタニル経皮吸収型製剤での市販後の国内報告、デュロテップMTパッチの国内臨床試験あるいは外国で報告された副作用

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、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、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]¹⁾

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

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

1) 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。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさませしておく。
- 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)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。
- 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。
- 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- 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

- オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- 包装袋を開封せず交付すること。
- 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、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。

(4) 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。

(5) 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。

2) 貼付部位

(1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。

(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

(3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。

(4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。

(3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。また、傷ついたパッチは使用しないこと。

(4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(5) 貼付後、約30秒間手のひらでしっかり押え、本剤の縁の部分が皮膚面に完全に接着するようにすること。

4) 貼付期間中

(1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はパッチを剥離し、直ちに同用量の新たなパッチに貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇することがあるので注意すること。

(2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却するよう指導すること。

5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

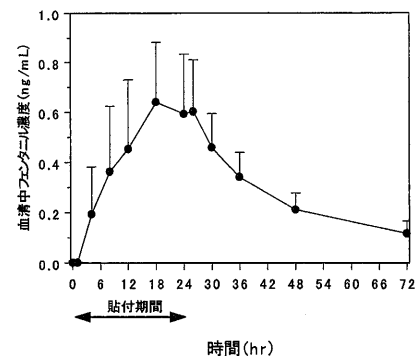
1-1) 単回貼付時²⁾

健康成人に本剤 3.4mg を単回貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は貼付開始 18.0 時間後に C_{max} に達した。剥離後の消失半減期は 21.3 時間であった。

貼付用量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^{注1)} (hr)	$t_{1/2}$ ^{注2)} (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)
3.4mg	0.71 ± 0.25	18.0 (8.0~26.0)	21.3 ± 4.8	26.5 ± 8.7

平均値±標準偏差

注1) 中央値(範囲)、注2) 剥離後の値



本剤 3.4mg を単回貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

1-2) 反復貼付時

健康成人に本剤 6.7mg を 1 日毎に 12 日間反復貼付したとき、血清中フェンタニル濃度は貼付開始 6~9 日後には定常状態に達し、剥離後の消失半減期は 21.5 時間であった³⁾。最終貼付時の C_{max} は、単回貼付したときの 2.2 倍であった。

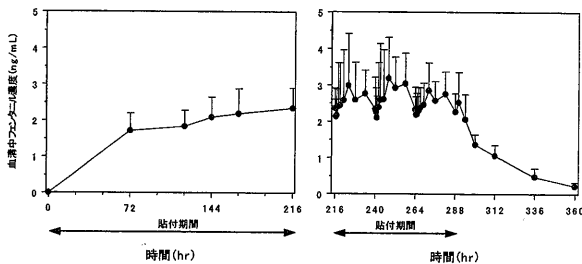
癌性疼痛患者に本剤を反復貼付したときの最終貼付時の血清中フェンタニルのトラフ濃度は、初回貼付したときに比して、2.5倍（中央値）であった。

本剤を健康成人に単回貼付したときのデータから、反復貼付時の血清中フェンタニル濃度をシミュレーションした結果、貼付開始1日目及び2日目のC_{max}は、定常状態時に比して、それぞれ54及び79%であった。

貼付用量	C _{max,216-288hr} (ng/mL)	C _{min,216-288hr} (ng/mL)	t _{1/2} ^β (hr)	AUC _{216-288hr} (ng·hr/mL)
6.7mg	3.43 ± 0.76	1.78 ± 0.29	21.5 ± 5.9	183.6 ± 36.4

平均値±標準偏差

注) 剥離後の値



本剤 6.7mg を 1 日毎に 12 日間反復貼付中及び剥離後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差、左図: 0~216 時間 (トラフ濃度)、右図: 216~360 時間)

1-3) 用量と血中濃度との関係

健康成人に本剤 0.95mg、3.8mg 及び 7.6mg[※] を単回貼付したときの C_{max} 及び AUC₀₋₇₂ は用量比例性を示した⁴⁾。また、癌性疼痛患者に本剤 0.84mg~8.4mg を反復貼付したときの血清中フェンタニルのトラフ濃度は、用量に比例する傾向がみられた^{5), 6)}。

注) 治験製剤を用いた試験であるため、本剤とは含有量が異なる。

2) 高齢者における血中動態 (外国人: デュロテップ MT パッチの成績)⁷⁾

健康な高齢者 (65~81 歳) にデュロテップ MT パッチ 16.8mg (100µg/hr) 1 枚を 72 時間単回貼付したとき、t_{1/2} は 34.4 時間であり、健康成人 (18~33 歳) に比して、約 10 時間の延長が認められた。

3) 肝障害患者における血中動態 (外国人: デュロテップパッチの成績)⁸⁾

肝硬変合併術後疼痛患者 (39~66 歳) にデュロテップパッチ 5mg (50µg/hr) 1 枚を 72 時間単回貼付したとき、対照群 (30~65 歳) に比して、C_{max} は 1.35 倍、AUC₀₋₁₄₄ は 1.73 倍高く、T_{max} 及び t_{1/2} にほとんど相違は認められなかった。

2. 分布

1) 組織への分布 (参考: ラット)⁹⁾

ラットに ³H-フェンタニルを皮下投与したとき、膀胱内尿及び小腸 (十二指腸) 内容物に高い放射能が認められた。肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、鼻粘膜、生殖器及び骨髄など多くの組織に放射能が認められた。

2) 胎児移行性 (参考: ラット)¹⁰⁾

妊娠ラットに ³H-フェンタニルを皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は母動物の血液中放射能濃度の約 1.5~2.0 倍高く推移した。

3) 乳汁移行性 (外国人)¹¹⁾

分娩時にフェンタニルエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認された。

4) 血漿蛋白結合率¹²⁾

84.4% (in vitro, 平衡透析法, 10ng/mL)

3. 代謝 (参考: ラット¹⁰⁾, in vitro¹³⁾)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物の一つはピペリジン環の酸化的 N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ノルフェンタニルへの代謝には CYP3A4 が関与していることが報告されている。

4. 排泄 (外国人)¹⁴⁾

健康成人に ³H-フェンタニルを静脈内投与したとき、72 時間までに投与量の 76±3% が尿中に排泄され、そのほとんどが代謝物であり、未変化体は投与量の 6.4±1.2% であった。糞中には投与量の 1.2±0.3% が未変化体として、7.8±1.0% が代謝物として排泄された。

【臨床成績】

1. オピオイド鎮痛剤使用患者を対象とした臨床試験⁵⁾

一定量のオピオイド鎮痛剤 (モルヒネ製剤、オキシコドン経口剤、フェンタニル製剤) を投与されている日本人癌性疼痛患者 66 例を対象に、本剤の初回貼付用量へ切り替え 10 日間貼付したところ、主要評価項目である 10 日間貼付終了時又は中止時における疼痛コントロール達成率[※]は 81.8% (54/66 例) であった。

注) 疼痛コントロール達成率 (%) = 以下の条件を満たした例数/評価対象例数 × 100

- ・ 治験薬貼付期終了 (中止) 前 3 日間における VAS 平均値と治験薬貼付期開始前 3 日間における VAS 平均値からの変化量が +15 mm 以下である。
- ・ 治験薬貼付期終了 (中止) 前 3 日間の各日のレスキュー投与回数は 2 回以下とし、治験薬貼付期終了 (中止) 前 3 日間の平均レスキュー投与回数と、治験薬貼付期開始前 3 日間における 1 日あたりの平均レスキュー投与回数との差 (増加分) が 1.0 以下である。

項目	例数 (%)
疼痛コントロール達成率	54/66 (81.8%)
95%CI	[70.4 ~ 90.2%]
VAS 平均値の変化量が +15mm 以下	61/66 (92.4%)
平均レスキュー投与回数の差が 1.0 以下	56/66 (84.8%)

2. デュロテップ MT パッチを対照とした二重盲検比較試験⁶⁾

日本人癌性疼痛患者 155 例を対象に本剤で用量調節した後、本剤群又はデュロテップ MT パッチ群に割り付け 10 日間貼付したところ、主要評価項目である 10 日間貼付終了時又は中止時における VAS 平均変化量の差から本剤群のデュロテップ MT パッチ群に対する非劣性が検証された。

	本剤群	デュロテップ MT パッチ群
例数	54	60
用量調節期終了前 3 日間の VAS 平均値±標準偏差	18.4±9.05	20.6±8.58
二重盲検期終了 (中止) 前 3 日間の VAS 平均値±標準偏差	17.2±16.41	18.0±12.60
VAS 平均変化量±標準偏差	-1.1±14.82	-2.5±11.32
VAS 平均変化量の差	1.4	
95%CI	[-3.50 ~ 6.23]	

単位: 例数を除き、mm

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{15), 16)}

- 1) 機械的侵害刺激法の一つであるマウス尾根部のピンチによる発痛に対して、フェンタニル (皮下投与) は鎮痛作用を示し、ED₅₀ は 0.07mg/kg であった。モルヒネ硫酸塩水和物 (皮下投与) の ED₅₀ は 9mg/kg であった。
- 2) 化学的侵害刺激法の一つであるラットのブラジキニン発痛法において、フェンタニルは皮下投与 15 分後に最大作用を示し、その ED₅₀ は 0.010mg/kg であった。フェンタニルの鎮痛活性は、モルヒネ硫酸塩水和物 (皮下投与後 30~60 分に ED₅₀ が 2~3mg/kg) に比べて、約 200 倍強い効力比を示した。
- 3) 電気的侵害刺激法のウサギ歯髄刺激誘発脳波覚醒反応反試験において、デュロテップパッチ (2.5mg (25µg/hr)) は 1 回の貼付で 3~72 時間まで持続的な鎮痛作用を示した。

2. 作用機序 (in vitro)^{17), 18)}

受容体結合試験の結果、フェンタニルはヒト・クローン化 μ (ミュー) オピオイド受容体に対して Ki=1.02nmol/L、δ (デルタ) オピオイド受容体に対して Ki=1530nmol/L 及び κ (カプパ) オピオイド受容体に対して Ki=1080nmol/L の親和性を示した。また、モルモット全脳膜組織を用いた検討では、フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して Ki=2.11nmol/L、δ オピオイド受容体に対して Ki=109nmol/L 及び κ オピオイド受容体に対して Ki=308nmol/L の親和性を示した。これらの結果から、フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示した。したがって、フェンタニルは μ オピオイド受容体を介してアゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

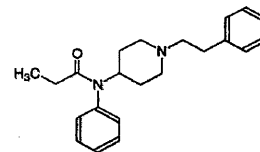
一般名: フェンタニル (JAN)、fentanyl (JAN, INN)

化学名: N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide

分子式: C₂₂H₂₈N₂O

分子量: 336.47

化学構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

溶解性: メタノール、エタノール (95) に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、0.1mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、0.01mol/L 硫酸試液に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 85~87°C

分配係数: logP=2.96 (1-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液)

【包装】

ワンデュロパッチ 0.84mg	: 7 枚 (1 枚×7)
ワンデュロパッチ 1.7mg	: 7 枚 (1 枚×7)
ワンデュロパッチ 3.4mg	: 7 枚 (1 枚×7)
ワンデュロパッチ 5mg	: 7 枚 (1 枚×7)
ワンデュロパッチ 6.7mg	: 7 枚 (1 枚×7)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Bentley, J. B., et al. : Anesth. Analg., 61, 968, 1982
- 2) Thippahawong, J., : 日本人におけるデュロテップ MT パッチとの薬物動態比較 (社内資料)
- 3) Thippahawong, J., : 日本人におけるデュロテップ MT パッチとの定常状態時の薬物動態比較 (社内資料)
- 4) Thippahawong, J., : 日本人における用量比例性の検討 (社内資料)
- 5) 赤堀勇 : JNS020QD の癌性疼痛に対する第Ⅲ相試験 (社内資料)
- 6) 赤堀勇 : JNS020QD の癌性疼痛に対する第Ⅱ/Ⅲ相試験 (社内資料)
- 7) Albrecht, D. F., : JNS005 の民族間及び年齢層間での薬物動態の比較 (社内資料)
- 8) Levron, J. C., et al. : フェンタニルパッチの肝障害患者における薬物動態の検討 (社内資料)
- 9) フェンタニルの薬物動態試験 (社内資料)
- 10) 大塚宏之, 他 : 薬理と治療, 29, 865, 2001
- 11) Leuschen, M. P., : Clin. Pharmacy, 9, 336, 1990
- 12) Meuldermans, W. E. G., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 257, 4, 1982
- 13) Feierman D. E., : Drug Metab. Dispos., 24, 932, 1996
- 14) McClain, D. A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 28, 106, 1980
- 15) フェンタニルの一般薬理作用 (社内資料)
- 16) 塩崎静男, 他 : 薬理と治療, 29, 849, 2001
- 17) フェンタニルのオピオイド受容体に対する親和性 (社内資料)
- 18) Maguire, P., et al. : Eur. J. Pharmacol., 213, 219, 1992

〈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。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

 ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

様式7

(報道発表用)

1	販 売 名	マキユエイド [®] 硝子体内注用 40mg
2	一 般 名	トリアムシノロンアセトニド
3	申 請 者 名	わかもと製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1バイアル中にトリアムシノロンアセトニド 40mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、本剤 1 バイアルに 4 mL の生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が 10mg/mL になるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして 0.5～ 4 mg (懸濁液として 0.05～0.4mL) を硝子体内に注入する。 なお、懸濁液のトリアムシノロンアセトニド濃度は、術式、患者の状態等に応じて適宜増減できるが、40mg/mL を超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	硝子体手術時の硝子体可視化
7	備 考	本剤はステロイド系の薬剤であるが、物理的性質に基づいた硝子体手術時の硝子体可視化剤である。

2010年10月作成(第1版)

貯 法：室温保存
使用期限：外箱、容器に記載あり(使用期間：3年)

眼科手術補助剤<トリアムシノロンアセトニド>製剤
処方せん医薬品[※]

日本標準商品分類番号

871319

承認番号	薬価収載	販売開始
	薬価基準未収載	

マキュエイド[®]硝子体内注用40mg

MaQaid[®] IntraVitreAl Injection 40mg

【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	マキュエイド硝子体内注用40mg
性状・剤形	白色の結晶性の粉末で、においはなく、用時懸濁して用いる注射剤。
成分・含量 (1バイアル中)	トリアムシノロンアセトニド40mgを含有する。
pH*	4.0~7.0
浸透圧比*	約1(生理食塩液に対する比)

*本品1gに生理食塩液25mLを加えて懸濁した液

【効能・効果】

○硝子体手術時の硝子体可視化

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は硝子体手術時の硝子体可視化の目的以外に使用しないこと。(本剤を眼内に留めた場合の安全性は確立していない)

【用法・用量】

通常、本剤1バイアルに4mLの生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が10mg/mLになるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして0.5~4mg(懸濁液として0.05~0.4mL)を硝子体内に注入する。

なお、懸濁液のトリアムシノロンアセトニド濃度は、術式、患者の状態等に応じて適宜増減できるが、40mg/mLを超えないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[免疫機能抑制作用により感染症が増悪するおそれがある。]
- (2)緑内障・高眼圧症の患者[本剤により眼圧が上昇することがある。]
- (3)白内障の患者[後囊下白内障が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体手術に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を使用すること。
- (2)硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去すること。本剤が眼内に残存した場合は、本剤の消失が認められるまで定期的に観察すること。

(3)眼圧が上昇することがあるので、本剤投与後、眼圧の管理を適切に行うこと。

(4)眼内炎、白内障等が生じるおそれがあるので、本剤投与後、十分な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には直ちに連絡するよう患者に指導すること。

3. 副作用

硝子体手術患者を対象とした国内臨床試験において、総症例32例中2例(6.3%)に副作用が認められ、眼圧上昇1例(3.1%)及び術中低血圧1例(3.1%)であった。

発現部位	5%未満
眼	眼圧上昇
その他	術中低血圧

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(マウス、ラット、サル)で催奇形作用が報告されており、また、新生児に奇形、低出生体重、副腎不全を起こすことがある。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

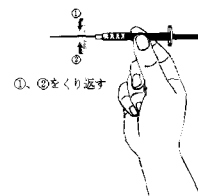
7. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2)使用方法

- 1)本剤1バイアルに1mL以上(トリアムシノロンアセトニド濃度10mg/mLの場合、4mL)の生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、必要量を吸引する。
- 2)硝子体内注入直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して硝子体内に注入する。
- 3)本剤は保存剤を含有していないため、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- 4)1バイアルを複数の患者に使用しないこと。また、残薬は廃棄すること。



①、②をくり返す

注) 医師等の処方せんにより使用すること

(1)

〔薬物動態〕

血漿中濃度

硝子体手術が施行される日本人患者32例に本剤0.5～3.8mgを硝子体内に注入し、硝子体手術時に可能な限り除去したとき、血漿中トリアムシロンアセトニド濃度(平均値)は、投与後4時間で0.062ng/mL、投与後(術後)7日では定量限界(0.020ng/mL)未満であった¹⁾。

〔参考〕

眼組織内濃度

白色ウサギの前眼部を除去した摘出眼球の硝子体にトリアムシロンアセトニド0.15及び1.3mg(ヒト硝子体容積に対する0.5及び4.0mg相当)を投与し、可能な限り除去したとき、眼内残存量は投与量の1%未満であった²⁾。

〔臨床成績〕

硝子体手術が施行される日本人患者32例を対象とした非盲検非対照の第Ⅲ相試験において、硝子体手術時に本剤を0.5～3.8mgを投与し、中央判定により5段階(レベル0～4)で評価した可視化の程度は下図のとおりであり、投与前後で統計学的な有意差が認められた³⁾。

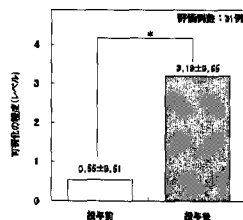


図 後部硝子体皮質の可視化の程度の評価
(* : p<0.0001、Wilcoxon符号付順位検定)

〔薬効薬理〕

ブタ摘出眼の硝子体内にトリアムシロンアセトニド0.1、0.5及び1.0mg/眼を注入し、硝子体の可視化を目標にて評価した結果、0.5mg/眼以上で10例全例に硝子体の可視化が確認された⁴⁾。

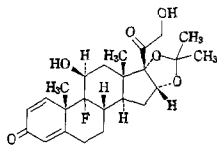
〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名 トリアムシロンアセトニド(JAN)

(Triamcinolone Acetonide) (JAN)

化学名 9-Fluoro-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-diene-3,20-dione

構造式



分子式 C₂₈H₃₅FO₆

分子量 434.50

性状 トリアムシロンアセトニドは白色の結晶性の粉末で、においはない。エタノール(99.5)、アセトン又は1,4-ジオキサンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

〔包装〕

マキュエイド硝子体内注用40mg 1バイアル、10バイアル


〔主要文献〕

- 1) 眼科用手術補助剤マキュエイド[®]硝子体内注用40mgの臨床試験(社内資料)
- 2) 眼科用手術補助剤マキュエイド[®]硝子体内注用40mgの白色ウサギにおける眼内残存量の評価(社内資料)
- 3) 眼科用手術補助剤マキュエイド[®]硝子体内注用40mgの豚硝子体可視化試験(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は下記にご請求下さい。

わかもと製薬株式会社 医薬学術部
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町2丁目1番6号
TEL 03-3279-0379
FAX 03-3279-1272

製造販売元
 わかもと製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目1番6号
登録商標
④-1 2010.10
WP16-01

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 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 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>クローン病 通常，成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。</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>中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</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中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法に関する効能・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[※]
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)

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)

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。
- 関節リウマチ患者では、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。
- クローン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病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

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で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>

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。

クローン病

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等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。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

■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。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

<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。
- (5)クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部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と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%、クローン病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6.1%）。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、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)1)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プ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、関節症性乾癬及びクローン病の国内の臨床試験において、安全性評価対象635例中602例（94.8%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎268例（42.2%）、注射部位紅斑106例（16.7%）、発疹69例（10.9%）、注射部位反応65例（10.2%）、上気道感染61例（9.6%）、発熱56例（8.8%）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、関節症性乾癬及びクローン病の臨床試験において、本剤総症例数4571例中2299例（50.3%）に認められた主な副作用は、頭痛237例（5.2%）、注射部位反応228例（5.0%）、鼻咽頭炎201例（4.4%）、注射部位刺激感171例（3.7%）、注射部位疼痛151例（3.3%）、悪心144例（3.2%）、そう痒症126例（2.8%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症（0.5%）、肺炎（3.0%）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^{注1)}）：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^{注1)}）：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^{注1)}）：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^{注1)}）：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。

^{注1)} 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 ^{注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、末梢性ニューロパチー、気分変化	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性, 抗核抗体陽性)(32.4%), 貧血	リンパ球形態異常, リンパ球数減少, 白血球百分率数異常(白血球数増加を含む), 好酸球数増加	リンパ管症, リンパ管炎, 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, 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, 赤血球連鎖形成, 赤血球数増加, 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, 血中アミラーゼ増加, 血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP), APTT延長
代謝・栄養	血中トリグリセリド上昇	総蛋白減少, 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	総蛋白増加, 血中カリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中カルシウム増加, 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, 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		外耳炎, 耳鳴, 結膜炎, 眼の異常感, 眼瞼浮腫, 中耳炎, 麦粒腫, 難聴	白内障, 耳不快感, 耳出血, 結膜出血, 眼脂, 乾性角結膜炎, 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, 涙液増加, 霧視, 一過性視力低下	眼の刺激又は炎症, 視覚障害, 眼球感覚障害, 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, 頻脈, 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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(79.7%), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉	喘息, 慢性気管支炎, 気管支肺炎, 喉頭気管支炎, インフルエンザ性肺炎, 鼻出血, 特発性器質性肺炎, 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
消化器	下痢, 腹痛, 歯周病	便秘, 悪心, 口内炎, 腸炎, 齲歯, 嘔吐, 胃炎, 胃不快感, 口唇炎, 痔核, 食道炎, 腹部膨満, 歯痛(歯知覚過敏を含む), 口腔ヘルペス, ウイルス性胃腸炎, イレウス	腸管穿孔, 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, 腹部腫痛, 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, 過敏性腸症候群, 食道潰瘍, 腹膜炎, 肛門周囲腫痛, 顎下腺腫大, 舌苔, 歯の脱落, 食道静脈瘤, 腹部腫瘍, 胃腸感染, ヘルピクター感染, 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, 脾臓の良性新生物, 肛門性器疣贅, 肛門狭窄, 横隔膜下膿瘍, 癩痕ヘルニア	憩室炎, 口腔内潰瘍形成, 直腸出血, 大腸炎, 小腸炎
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, 肝臓うつ血, 肝機能検査値異常, ALP減少	肝壊死, 肝炎, B型肝炎の再燃

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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, アレルギ一性皮膚炎を含む), 皮膚真菌感染, 皮膚乳頭腫, 皮下出血, 皮膚潰瘍, 脱毛症, 帯状疱疹, さ瘡	肌胃炎, 過角化, 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, 黄色腫, 紅色汗疹, ヘノツホ・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, 爪の障害, 口唇色素沈着	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, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊椎管狭窄, 筋痙縮, 筋力低下, 頸部痛, 骨関節炎, 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, 関節捻挫, 頸部腫瘍	横紋筋融解症
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, 尿管炎, 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, 陰腫脹	膀胱及び尿道症状, 腎臓痛, 月経周期障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
全身症状	発熱	ウイルス感染, 胸部不快感, 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	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, 抗酸性桿菌感染, クリプトコッカス症, 感染, 転倒, 背部損傷, 創傷, 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, 金属アレルギー, 大腸菌感染	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, そう痒症, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等)(38.6%)			

(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カ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にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。
- (2) 授乳中の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していない。
- (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学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) 本剤はうっ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、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ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

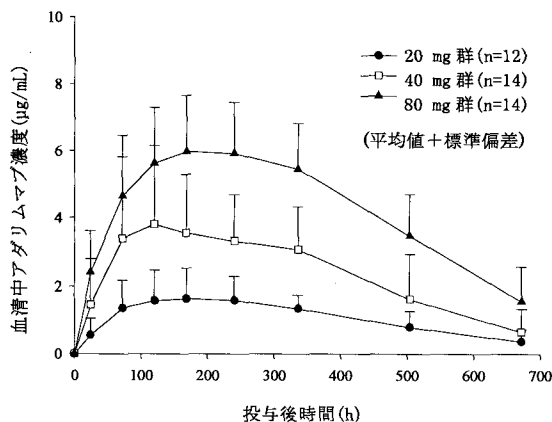
1. 血中濃度

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

(平均値±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 週目に降に 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) クロウン病

反復投与 (日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ 160 mg を初回投与し、2 週目に 80mg を皮下投与したときのトラフ濃度は、4 週目において約 $12\mu\text{g/mL}$ 、4 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 $5\sim 7\mu\text{g/mL}$ 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

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 PASI 75 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	40 mg	40 mg+L ^a	80 mg
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週間投与二重盲検比較試験における「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±7.50	1.0±8.62 [§]

[§] p<0.001 対プラセボ群

3. クロウン病

(1) 国内臨床試験

1) 導入療法

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI値: 220~450) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率 (CDAI値が150未満) を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	160mg (初回) /80mg (2週)
寛解率	13% (3/23 例)	33% (11/33 例)

2) 維持療法

国内導入療法の試験で、4週後にCR-70 (CDAI値が70以上減少) を示したクローン病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、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	40mg 隔週
寛解率	9% (2/22 例)	38% (8/21 例)

(2) 海外臨床試験

1) 導入療法³⁾

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI値: 220~450, 抗TNF製剤未治療) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率 (CDAI値が150未満) を下表に示す (試験I)。また、インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI値: 220~450, インフリキシマブ不応例を除く) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す (試験II)。

いずれの試験においても、4週後の寛解率は、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<0.001)

	試験I		試験II	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74 例)	36% [§] (27/76 例)	7% (12/166 例)	21% [§] (34/159 例)

[§] p<0.001 対プラセボ

2) 維持療法⁴⁾

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分

な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI値: 220~450) に導入療法 (初回80mg, 2週後40mg) を行い、4週後にCR-70を示した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、56週後の寛解率を下表に示す。26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。(P<0.001)

寛解率	プラセボ		40mg 隔週		
	26週	17% (29/170 例)	40% [§] (68/172 例)	56週	12% (20/170 例)

[§] p<0.001 対プラセボ

4. 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験) 5)~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6539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。非黒色腫皮膚病については、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病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。

(強直性脊椎炎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 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₃₈₄O₆₇₈S₁₅; 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。

- 3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（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。

クローン病

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。

■包装

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：40mg×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) Sandborn WJ, et al. : Ann Intern Med , 146 : 829 (2007)
- 4) Colombel JF, et al. : Gastroenterology , 132 : 52 (2007)
- 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) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum. , 54 : 2136 (2006)
- 12) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology. , 130 : 323 (2006)
- 13) Sanborn WJ, et al. : Gut. , 56 : 1232 (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

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ミンクリア内用散布液 0.8%
2	一 般 名	l-メントール
3	申 請 者 名	日本製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 シリンジ (20mL) 中 l-メントールを 160mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、本剤 20mL (l-メントールとして 160mg) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるように散布する。
6	効 能 ・ 効 果	上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制
7	備 考	本剤は l-メントールを有効成分とする無色澄明の液剤で、1 回投与量がプレフィルドされたシリンジ製剤であり、内視鏡検査時に内視鏡の鉗子口より幽門前庭部に直接散布する新しい投与形態の胃蠕動運動抑制剤である。

貯 法：室温保存
 使用期限：容器ラベル及び外箱に表示の使用期限内に使用すること。(使用期限内であっても、外袋開封後はなるべく速やかに使用すること。)
 注 意：取扱い上の注意の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	



胃蠕動運動抑制剤

処方せん医薬品[※] **ミンクリア[®]** 内用散布液0.8%

MINCLEA[®]

<L-メントール製剤>

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 シリンジ (20mL) 中に下記の成分を含有する。

成分	1 シリンジ (20mL) 中
有効成分	L-メントール：160mg
添加物	トリカブリン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリソルベート80、ジメチルポリシロキサン（内服用）、安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物

2. 性状

本剤は、わずかに白色を帯びた液で、特異で爽快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。

【効能・効果】

上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>
 臨床試験成績等を踏まえ、本剤投与が適切と考えられる場合に使用すること。(内視鏡的治療における本剤の使用経験はない。【臨床成績】の項参照。)

【用法・用量】

通常、本剤 20mL (L-メントールとして 160mg) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に行きわたるように散布する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

本剤の効果が認められない場合や本剤投与後に蠕動運動が再開した場合は、他の蠕動運動抑制薬の投与を考慮すること。

2. 副作用

国内の臨床試験において、294例中21例 (7.14%) で副作用が認められ、主な副作用は下痢、血中アミラーゼ増加の各5件 (1.70%)、白血球数増加の3件 (1.02%)、上室性期外収縮、心室性期外収縮の各2件 (0.68%) であった。

<その他の副作用>

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		蕁麻疹、接触性皮膚炎
循環器	心電図異常 (不整脈、ST-T 変化)	
呼吸器	息詰まり感	喘鳴
消化器	下痢、腹部不快感、上腹部痛	
血液	血中アミラーゼ増加、白血球数増加	
その他	頭痛、倦怠感、尿中ブドウ糖陽性	

3. 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女性には診療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

4. 小児等への投与

- (1) 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。)
- (2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏のある新生児等にL-メントール外用剤等を使用したところ、溶血、黄疸を起こしたとの報告¹⁾²⁾がある。

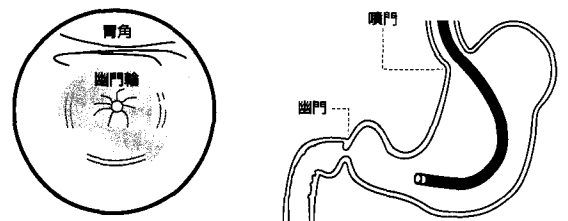
5. 適用上の注意

(1) 投与経路

- 1) 本剤を注射しないこと。[本剤は胃への内用散布液であり、静脈内に注射すると肺浮腫等の急性肺障害を起こすおそれがある。]
- 2) 本剤を経口投与しないこと。[本剤は刺激性があるため、内視鏡の鉗子口より胃内に投与すること。]

(2) 投与时

- 1) 本剤は眼に対する刺激があるため、投与时はシリンジと鉗子口をしっかりと連結後、薬液が内視鏡の外に飛散して眼に入らないように注意すること。
 - ・鉗子口から投与する際に、患者に眼を閉じさせるあるいは顔をそらさせるなど、眼に入らないように十分注意して行うこと。
 - ・万一眼に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い流すこと。眼に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 2) 本剤の成分であるL-メントールは揮発性が高いため、眼、鼻、のど等に異常を感じた場合には直ちに専門医の診療を受けること。
- 3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある医療従事者は、本剤投与時には必要に応じてゴーグル、マスク及び手袋等を着用すること。
- 4) 本剤 (20mL) を内視鏡の鉗子口より胃幽門前庭部に薬液が行きわたるように散布すること。[下図を参照してください。]
- 5) 本剤投与後、内視鏡の鉗子孔内に残った薬液は速やかに空気等で押し出すこと。[残った薬液が鉗子口より噴き出してくるおそれがある。]



胃幽門前庭部への散布イメージ

【薬物動態】

健康成人男性にL-メントールとして160mgを胃内単回投与した時のL-メントール及びL-メントールグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

	年齢 (歳)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
L-メントール	46.7 ±8.0	52.64 ±29.15	31.60 ±27.07	0.40 ±0.34	1.77 ±2.03
L-メントール グルクロン酸抱合体	46.7 ±8.0	15639.85 ±4198.44	9882.69 ±3583.10	0.83 ±0.26	5.57 ±1.09

(平均±S.D., n=6)

【臨床成績】

蠕動運動に対する抑制効果³⁾

胃内視鏡検査を必要とする患者を対象とした二重盲検比較臨床試験において、本剤20mL(L-メントールとして160mg)を胃内単回投与した結果、治験薬投与2分後及び内視鏡検査終了時ともに蠕動運動が認められなかった症例の割合は、本剤投与群では35.6%(16/45例)であり、プラセボ投与群での7.1%(3/42例)と比較して有意に高かった(p<0.001, Fisher's検定)。

また、本試験での本剤投与群(45例)における投与から内視鏡検査終了までの時間(中央値)は340秒(最小値244秒、最大値1159秒)であった。

【薬効薬理】

1. 蠕動運動抑制効果⁴⁾

(1) 摘出空腸平滑筋の自動運動に対する効果

L-メントールは、ウサギ摘出空腸平滑筋の自動運動を濃度依存的に抑制した。

(2) イヌ胃蠕動運動に対する効果

L-メントールは、無麻酔イヌを用いてエリスロマイシン投与により生じる胃蠕動運動を用量依存的及び濃度依存的に抑制した。

(3) サル胃蠕動運動に対する効果

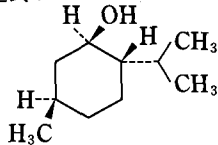
L-メントールは、覚醒下サルにおける胃蠕動運動を抑制した。

2. 作用機序

細胞膜上にある電位依存性L型カルシウムチャンネルに結合する⁵⁾⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：L-メントール (L-Menthol) [JAN]
levomenthol [INN]

化学名：(1R, 2S, 5R)-5-Methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanol

分子式：C₁₀H₂₀O

分子量：156.27

融点：42~44℃

性状：L-メントールは、無色の結晶で、特異で爽快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。

エタノール(95)又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

室温で徐々に昇華する。

【取扱い上の注意】

1. 保存時の注意

冷蔵庫等での低温にて長期間保存した場合に、白濁等の外観変化が起こることがあるので、室温で保存すること。また、白濁等が認められたものは使用しないこと。

2. シリンジの取扱い上の注意

- (1) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (2) ピロー開封時は切り口からゆっくり開けること。
- (3) ピロー包装から取り出す際、押し子を持って無理に引き出さないこと。
- (4) 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (6) 使用済みシリンジは速やかに廃棄し、再使用しないこと。

【包装】

ミンクリア内用散布液0.8%：10筒

【主要文献】

- 1) Li A. M., et al.: Acta Paediatr., 91:1012, 2002.
- 2) Olowe S. A., et al.: Acta Paediatr. Scand., 69:341-345, 1980.
- 3) 日本製薬(株)社内資料(第Ⅲ相比較臨床試験)[投稿予定]
- 4) 日本製薬(株)社内資料(薬効薬理試験)[投稿予定]
- 5) Hawthorn M., et al.: Aliment. Pharmacol. Therap., 2:101-118, 1988.
- 6) Hills J. M., et al.: Gastroenterology, 101:55-65, 1991.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

◆文献請求・副作用等

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。

日本製薬株式会社 医薬情報室

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

TEL 03-3864-8413 FAX 03-3864-8836

[受付時間 9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く]

◆その他のお問い合わせ

日本製薬株式会社 医薬学術室

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

TEL 03-3864-8414 FAX 03-3864-8410

[受付時間 9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く]

製造販売元 **日本製薬株式会社**

東京都千代田区東神田一丁目9番8号

570601

(報道発表用)

1	販 売 名	リリカ [®] カプセル 25 mg リリカ [®] カプセル 75 mg リリカ [®] カプセル 150 mg
2	一 般 名	プレガバリン
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	リリカ [®] カプセル 25 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 25.00 mg 含有 リリカ [®] カプセル 75 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 75.00 mg 含有 リリカ [®] カプセル 150 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 150.00 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人には初期用量としてプレガバリン1日 150 mg を1日2回に分けて経口投与し, その後1週間以上かけて1日用量として300 mg まで漸増する。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1日最高用量は600 mg を超えないこととし, いずれも1日2回に分けて経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	末梢性神経障害性疼痛
7	備 考	本剤は末梢性神経障害性疼痛治療剤である。 別紙: 添付文書 (案)

日本標準商品分類番号
871190

2010年●月作成（第●版）

	25 mg	75 mg	150 mg
承認番号	22200AMX00297	22200AMX00298	22200AMX00299
薬価収載	2010年6月		
販売開始	2010年6月		
国際誕生日	2004年7月		

末梢性神経障害性疼痛治療剤

処方せん医薬品^{注)}

リリカ[®]カプセル 25 mg
 リリカ[®]カプセル 75 mg
 リリカ[®]カプセル 150 mg
 Lyrica[®] Capsules 25 mg
 Lyrica[®] Capsules 75 mg
 Lyrica[®] Capsules 150 mg
 プレガバリンカプセル

貯法：室温保存

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中

販売名	リリカカプセル 25 mg	リリカカプセル 75 mg	リリカカプセル 150 mg
成分	プレガバリン (25.00 mg)	プレガバリン (75.00 mg)	プレガバリン (150.00 mg)
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、三酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
リリカカプセル 25 mg	4号硬カプセル	PGN 25	キャップ: 白色 ボディ: 白色
リリカカプセル 75 mg	4号硬カプセル	PGN 75	キャップ: 濃赤褐色 ボディ: 白色
リリカカプセル 150 mg	2号硬カプセル	PGN 150	キャップ: 白色 ボディ: 白色

【効能・効果】

末梢性神経障害性疼痛

【用法・用量】

通常、成人には初期用量としてプレガバリン1日150 mgを1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として300 mgまで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は600 mgを超えないこととし、いずれも1日2回に分けて経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤の投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 本剤は主として未変化体が尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。複数の用量が設定されている場合には、低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合に増量すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析後の補充用量*
1日投与量	150~600 mg	75~300 mg	25~150 mg	25~75 mg	
初期用量	1回75 mg 1日2回	1回25 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回 もしくは2回 又は 1回50 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回	25又は50 mg
維持量	1回150 mg 1日2回	1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	1回25 mg 又は50 mg 1日1回	50又は75 mg
最高投与量	1回300 mg 1日2回	1回100 mg 1日3回 又は 1回150 mg 1日2回	1回75 mg 1日2回 又は 1回150 mg 1日1回	1回75 mg 1日1回	100又は150 mg

* 2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 重度のうっ血性心不全の患者〔心血管障害を有する患者において、うっ血性心不全があらわれることがある。（「副作用」の項参照）〕
- (3) 高齢者〔「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (4) 血管浮腫の既往がある患者〔「副作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、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。特に**高齢者ではこれらの症状により転倒等を伴う可能性があるため、十分に注意すること。**
- (2) 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛及び下痢等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。
- (3) 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。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕
- (5) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、末梢性神経障害性疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

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
中枢神経抑制剤 オピオイド系鎮痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明
オキシゴドン ロラゼパム アルコール（飲酒）	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による
血管浮腫を引き起こす薬剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬等）	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者では、血管浮腫（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	機序不明
末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明

4. 副作用

帯状疱疹後神経痛

国内用量反応試験、国内長期投与試験、外国後期第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験及び外国長期投与試験において、本剤75～600 mg/日を1日2回あるいは1日3回で投与された安全性評価対象例1,680例中1,084例（64.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい393例（23.4%）、傾眠267例（15.9%）及び浮腫179例（10.7%）であった。（承認時までの調査の集計）

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、本剤150～600 mg/日を1日2回で投与された安全性評価対象例302例中199例（65.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠74例（24.5%）、浮動性めまい68例（22.5%）及び浮腫52例（17.2%）であった。（承認時までの調査の集計）

(1) 重大な副作用

- 1) **心不全**（0.3%未満）、**肺水腫**（頻度不明[※]）：心不全、

肺水腫があらわれるとの報告がある（特に心血管障害を有する患者）。心不全のリスクがある患者では、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) **意識消失**（0.3%未満）：意識消失があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **横紋筋融解症**（頻度不明[※]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。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。
- 4) **腎不全**（0.1%未満）：腎不全があらわれるとの報告があるので、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) **血管浮腫**（頻度不明[※]）：血管浮腫等の過敏症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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注）自発報告及び海外での症例のため頻度不明

(2) その他の副作用

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

	1%以上	0.3%以上1%未満	0.3%未満	頻度不明 [※]
血液及びリンパ系障害		好中球減少症	血小板減少症、白血球減少症	
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進、高脂血症	低血糖症、高血糖	
精神障害	不眠症	錯乱、失見当識、多幸気分、幻覚、異常な夢、リビドー消失、睡眠障害、思考異常	うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安	離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制
神経系障害	浮動性めまい、傾眠、頭痛、平衡障害、運動失調	振戦、注意力障害、嗜眠、記憶障害、健忘、構語障害、錯覚、感覚鈍麻、協調運動異常、会話障害	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、精神運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害	昏迷、嗅覚障害、錯視、書字障害
眼障害	霧視、複視、視力低下	視覚障害、網膜出血	視野欠損、眼部腫脹、眼痛、眼精疲労、流涙増加、光視症、斜視、眼乾燥	眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、眼振、角膜炎
耳及び迷路障害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏	
心臓障害		心室性期外収縮	第一度房室ブロック、頻脈、洞性不整脈、洞性徐脈、動悸	洞性頻脈
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	鼻咽頭炎、咳嗽、いびき、鼻出血	鼻乾燥、鼻閉、鼻炎、咽喉絞扼感
胃腸障害	便秘、悪心、下痢、嘔吐	腹痛、腹部膨満、鼓腸、消化不良、胃不快感	流涎過多、胃食道逆流性疾患、肺炎、舌腫脹	腹水、嚥下障害
皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、眼窩周囲浮腫、湿疹	多汗症、冷汗、蕁麻疹	丘疹
筋骨格系及び結合組織障害		関節腫脹、筋力低下、筋痙攣、四肢痛、関節痛、背部痛、筋骨格硬直	筋肉痛、重感	
腎及び尿路障害		尿失禁	排尿困難	乏尿、尿閉
生殖系及び乳房障害			乳房痛、勃起不全	射精遅延、性機能不全、無月経、

				乳房分泌、 月経困難 症、乳房肥 大
全身障害 及び投与 局所様態	浮腫、口 渇、疲労、 歩行障 害、顔面 浮腫、異 常感	無力症、圧痕浮腫、 疼痛、倦怠感、易刺 激性、酩酊感、胸痛	発熱、冷感、 悪寒	胸部絞扼感
傷害、中 毒及び処 置合併症	転倒・転 落			
肝胆道系 障害		肝機能異常		
臨床検査	体重増加	血中CPK (CK) 増加、 血中クレアチニン 増加、血中アミラー ゼ増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増 加	体重減少、血 中尿酸増加	血中カリウ ム減少

注：国内承認効能に対する外国臨床データおよび海外市販後データを含むため頻度不明

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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。動物実験で、胎児異常（低体重、限局性浮腫の発生率上昇、骨格変異、骨化遅延等）、出生児への影響（体重低下、生存率の低下、聴覚性驚愕反応の低下、発育遅延、生殖能に対する影響等）が報告されている¹⁾。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。
[本剤はラットの乳汁中に移行することが報告されている²⁾。]

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。（国内臨床試験において使用経験はない）[幼若ラットでは本薬の感受性が高く、最大臨床用量（600 mg/日）と同等の曝露において、中枢神経症状（自発運動亢進及び歯ぎしり）及び成長への影響（一過性の体重増加抑制）が報告されている。また、最大臨床用量の2倍を超える曝露で聴覚性驚愕反応の低下が、約5倍の曝露で発情休止期の延長が報告されている³⁾。]

8. 過量投与

(1) 症状

15gまでの過量投与例が報告されており、過量投与時にみられた主な症状は、情動障害、傾眠、錯乱状態、抑うつ、激越、落ち着きのなさである。

(2) 処置

対症療法を行う。本剤は血液透析により除去されることから、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

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) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9

人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている⁴⁾。

注) 本剤は海外で抗てんかん薬として承認されているが、本邦における本剤の効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」である。

- (2) 国内外で実施された本剤におけるてんかん、全般性不安障害、神経障害性疼痛、線維筋痛症等を含む神経・精神疾患を対象とした複数のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現頻度は、プラセボ群で0.07%（4099例中3例）に対し、本剤服用群では0.08%（9215例中7例）であり、統計的には有意な差は認められなかった。また、神経障害性疼痛患者を対象とした試験のサブグループ解析では、自殺念慮及び自殺企図の発現頻度はプラセボ群では0.06%（1586例中1例）であったが、本剤服用群（3320例）には認められなかった。
- (3) 2年間のマウスがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の6倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、用量依存的に血管肉腫の発生率が増加したとの報告がある⁴⁾。
- (4) 2年間のラットがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の5倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、加齢アルビノラットに通常認められる網膜萎縮の発現率が増加したとの報告がある⁴⁾。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での¹⁴C-プレガバリン由来放射能の消失は血液およびほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット13および52週間反復投与毒性試験では水晶体に対する影響は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、带状疱疹後神経痛を対象とした13週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では9.2%に対し、本剤150mg/日群で12.6%、300mg/日群で11.2%、600mg/日群で19.6%、長期投与試験では15.1%であった。また、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした13週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.0%に対し、本剤300mg/日群で6.7%、600mg/日群で8.9%、長期投与試験では7.3%であった。
- (5) 雄ラットの受胎能および初期胚発生に関する試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の28倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、胎児異常の発生頻度が増加したとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人に、プレガバリン50、100、200、250及び300mg（各投与量6例）を絶食時に単回経口投与した時、投与後約1時間でC_{max}に達し、T_{1/2}は約6時間であった。C_{max}及びAUC_{0-∞}は、300mgまでの用量範囲で、用量に比例して増加した⁵⁾。

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	Ae (%)
50	2.03 (0.40)	0.67 (0.26)	10.7 (1.1)	5.98 (0.65)	4.72 (0.44)	40.6 (4.9)	83.9 (5.4)
100	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)	40.3 (6.4)	95.0 (2.7)
200	6.35 (0.73)	1.00 (0.32)	43.2 (3.0)	5.93 (0.32)	4.64 (0.32)	39.7 (2.7)	91.8 (2.6)
250	7.18 (1.43)	1.17 (0.52)	49.2 (6.1)	5.57 (0.72)	5.15 (0.61)	41.0 (3.8)	95.6 (4.4)
300	8.25 (1.36)	1.08 (0.38)	61.7 (6.3)	5.80 (0.62)	4.91 (0.52)	40.9 (4.3)	97.7 (7.3)

絶食時投与、各6例、平均値（標準偏差）

C_{max}: 最高血漿中濃度

T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

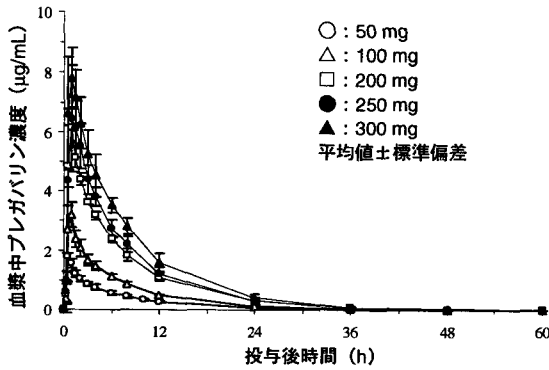
AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{1/2}: 血漿中濃度半減期

CL/F: 見かけの全身クリアランス

Vd/F: 見かけの分布容積

Ae (%): 単回投与後60時間までの未変化体の尿中排泄率

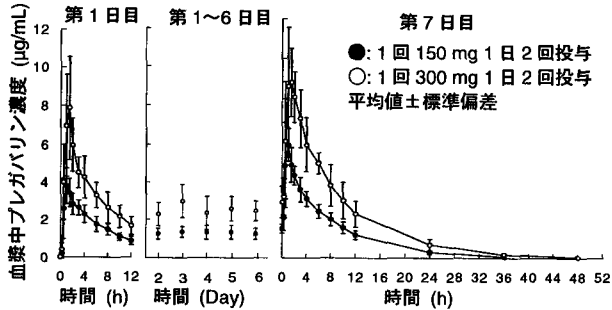


(2) 反復投与

日本人健康成人にプレガバリン 1 回 150 及び 300 mg (各投与量 8 例) を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した時、投与後 24~48 時間後に定常状態に達し、投与 7 日目の $T_{1/2}$ はそれぞれ 6.02 及び 6.31 時間であった。投与 7 日目の AUC_{0-12} は、投与第 1 日目の 1.4 倍であった⁶⁾。

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		T_{max} (h)		AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		$T_{1/2}$ (h)	
	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日
1 回 150 mg (1 日 2 回)	4.23 (0.72)	6.30 (0.74)	1.3 (1.1)	0.9 (0.4)	22.2 (1.9)	31.6 (3.6)	5.11 (0.69)	6.02 (0.47)
1 回 300 mg (1 日 2 回)	8.82 (2.34)	10.3 (2.29)	1.6 (1.0)	1.6 (0.8)	42.1 (6.9)	58.8 (10.6)	5.42 (0.87)	6.31 (0.54)

平均値 (標準偏差)、各 8 例



2. 食事の影響

日本人健康成人 19 例において、絶食時及び食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 4.95 及び 3.22 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 0.947 及び 3.37 時間、 AUC_{0-48} はそれぞれ 31.2 及び 28.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。食後投与において C_{max} は約 35% 低下し、 T_{max} は約 2.4 時間延長したが、 AUC_{0-48} の低下は約 8% であった [「臨床成績」の項参照]⁷⁾。

3. 分布

日本人健康成人に、プレガバリン 50, 100, 200, 250 及び 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与した時の見かけの分布容積 (V_d/F) は約 40 L であった⁵⁾。プレガバリンは血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.76 であった⁸⁾。プレガバリンは、0.1~20 $\mu\text{g/mL}$ において血漿蛋白に、ほとんど結合しなかった (*in vitro* 試験)⁹⁾。

4. 代謝

プレガバリンはほとんど代謝を受けない⁸⁾。健康成人 (外国人 6 例) に ^{14}C -プレガバリン 100 mg (107.9 μCi) 投与後、尿中に回収された放射能の約 99% が未変化体であった。尿中に検出されたプレガバリンの主要代謝物である N-メチル誘導体は尿中に投与量の 0.9% として回収された。*In vitro* 試験において、プレガバリン 159 $\mu\text{g/mL}$ (1 mM, 600 mg/日投与時の定常状態の C_{max} の約 10 倍) で CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害は認められなかった¹⁰⁾。

5. 排泄

日本人健康成人に、プレガバリン 50, 100, 200, 250 及び 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与した時の CL/F は 4.64~5.15 L/h であった。この時の尿中排泄率は 83.9~97.7% であった⁵⁾。

6. 相互作用 (外国人データ)

本剤は主として未変化体のまま尿中に排泄され、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく、また血漿蛋白にも結合しないため、本剤が薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

(1) ガバペンチン¹¹⁾

本剤とガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人 11 例を対象にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 300 mg を単回投与した試験、及び健康成人 18 例にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 400 mg を反復投与 (投与間隔: 8 時間) した試験を実施して検討した。その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、本剤の併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガバリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった。

(2) 経口避妊薬 (酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの合剤)¹²⁾

健康成人女性 16 例を対象に経口避妊薬 (酢酸ノルエチンドロン 1 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg の合剤 1 日 1 回) とプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を同時に経口投与した時、プレガバリン併用時のノルエチンドロンの C_{max} はプレガバリン非併用時と比較して変化せず、プレガバリン併用時の AUC_{0-24} はプレガバリン非併用時と比較して 16% 増加し、プレガバリンはノルエチンドロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。プレガバリン併用時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 5% 及び 14% 増加し、プレガバリンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、経口避妊薬はプレガバリンの血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさなかった。

(3) ロラゼパム¹³⁾

健康成人 12 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、ロラゼパム (1 mg) を併用投与した時、ロラゼパムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 6% 及び 8% 増加し、プレガバリンはロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ロラゼパム併用時のプレガバリンの C_{max} は、ロラゼパム非併用時より 2% 増加し、 AUC_{0-12} は 1.8% 低く、ロラゼパムはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとロラゼパムの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた。

(4) オキシコドン¹⁴⁾

健康成人 12 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、オキシコドン (10 mg) を併用投与した時、オキシコドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 1.1% 及び 9.5% 減少し、プレガバリンはオキシコドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、オキシコドン併用時のプレガバリンの C_{max} は、オキシコドン非併用時より 4.5% 低かったが、 AUC_{0-12} は同程度であり、オキシコドンはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとオキシコドンの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた。

(5) エタノール¹⁵⁾

健康成人 13 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、エタノール (0.70 g/kg) を併用投与した時、エタノールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 8.9% 及び 9.6% 減少し、プレガバリンはエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、エタノール併用時のプレガバリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は、エタノール非併用時と比較してそれぞれ 21% 及び 1% 高かったが、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。プレガバリン

とエタノールの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相対的に低下する傾向が認められた。

(6) フェニトイン¹⁶⁾

フェニトイン単剤の維持投与により症状が安定している成人部分てんかん患者 10 例を対象にプレガバリン(1 回 200 mg 1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはフェニトインの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またフェニトインもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(7) カルバマゼピン¹⁶⁾

カルバマゼピン単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン(1 回 200 mg 1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはカルバマゼピン及びその代謝物(10,11-エポキシド体)の血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) バルプロ酸¹⁶⁾

バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン(1 回 200 mg 1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはバルプロ酸の血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(9) ラモトリギン¹⁶⁾

ラモトリギンを単剤で維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン(1 回 200 mg 1 日 3 回)を反復経口投与した時、プレガバリンはラモトリギンの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またラモトリギンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

7. 高齢者

年齢が 67~78 歳の日本人健康高齢者 6 例にプレガバリン 100 mg を単回経口投与した時、 T_{max} は 1.4 時間、 $T_{1/2}$ は 6.32 時間であった。 $AUC_{0-\infty}$ 及び $T_{1/2}$ は、健康非高齢者にプレガバリン 100 mg を単回経口投与した時と比較してわずかに増大及び延長する傾向が確認された¹⁷⁾。

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
高齢者	3.24 (0.55)	1.4 (0.5)	26.6 (4.3)	6.32 (0.82)	3.82 (0.65)
健康	3.56	0.75	20.4	5.66	4.93
非高齢者	(0.67)	(0.27)	(1.3)	(0.59)	(0.35)

絶食時投与、各 6 例、平均値(標準偏差)

8. 腎機能障害患者

(1) 外国人データ

腎機能の異なる被験者 26 例を対象に、プレガバリン 50 mg を単回経口投与した時、腎機能の低下に従って $T_{1/2}$ が延長し、 $AUC_{0-\infty}$ が増加した。CL/F 及び腎クリアランス (CLr) はクレアチニンクリアランスに比例した¹⁸⁾。

クレアチニン クリアランス	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
≥ 60 mL/min (n=11)	1.86 (0.39)	1.00 (0.224)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)
≥ 30 - < 60 mL/min (n=7)	1.53 (0.29)	1.29 (0.393)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)
≥ 15 - < 30 mL/min (n=7)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)
< 15 mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

投与量: 50 mg (単回)、平均値(標準偏差)

CLr: 腎クリアランス

(2) 日本人データ(母集団薬物動態解析)

616 例の被験者(日本人 252 例を含む: 健康被験者 72 例、帯状疱疹後神経痛患者 26 例及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者 154 例)を対象として母集団薬物動態解析を実施した結果、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデルが構築され、共変量として CL/F に対してクレアチニンクリアランス (CLcr) 及び理想体重、Vd/F に対して BMI、理想体重、性別及び年齢が同定されたが、プレガバリンの薬物動態に影響を与える因子としては CL/F に対する CLcr が重要であると考えられた。腎機能障害患

者において、CLcr の低下により、プレガバリンの CL/F は低下するため、CLcr 値を参考とした用法・用量の調節が必要である。

また、日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者において、CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満に低下している患者にプレガバリン 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与(300 mg/日)したときの定常状態における AUC_{0-12} ($AUC_{0-12,ss}$) のモデルによる推定値は、CLcr が 60 mL/min 以上の患者にプレガバリン 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与(600 mg/日)したときと同じであった。CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者におけるプレガバリンのクリアランスは、CLcr が 60 mL/min 以上の患者の約半分であった¹⁹⁾。

クレアチニン クリアランス	投与量	$AUC_{0-12,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CL/F (mL/min)
≥ 60 mL/min (n=31)	1 回 300 mg (1 日 2 回)	75.5 (17.1)	69.2 (13.8)
≥ 30 - < 60 mL/min (n=14)	1 回 150 mg (1 日 2 回)	80.3 (16.5)	32.3 (6.34)

平均値(標準偏差)

9. 血液透析患者(外国人データ)

血液透析を受けている被験者 12 例にプレガバリン 50 mg を単回経口投与した時、4 時間の血液透析により血漿中プレガバリン濃度は約 50% まで減少した。その時の透析クリアランスは 192 mL/min であった¹⁸⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

(1) 国内プラセボ対照試験^{20,21)}

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした 13 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン 300 mg/日群及び 600 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア ^{a)}			
	症例数	最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	97	5.12±0.19	-	-
プレガバリン 150 mg/日	86	4.81±0.20	-0.31[-0.85, 0.23]	0.262
プレガバリン 300 mg/日	89	4.26±0.20	-0.86[-1.39, -0.32]	0.002
プレガバリン 600 mg/日 ^{b)}	97	4.49±0.19	-0.63[-1.15, -0.10]	0.019

- a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から 10 (これ以上ない痛み) の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]
b) 投与群及び CLcr 層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析
c) クレアチニンクリアランス推定値 (CLcr) によって、 $30 < \text{CLcr} \leq 60$ mL/min の被験者には 300mg/日、 > 60 mL/min の被験者には 600 mg/日が投与された。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした 13 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン 300 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア ^{a)}				
	症例数	最小二乗平均 ±標準誤差	ベースライン からの変化量 最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼 区間]	p 値
プラセボ	135	4.83±0.21	-1.20±0.21	-	-
プレガバ リン 300 mg/日	134	4.20±0.22	-1.82±0.22	-0.63 [-1.09, -0.17]	0.0075
プレガバ リン 600 mg/日 ^{b)}	45	4.08±0.32	-1.94±0.32	-0.74 [-1.39, -0.09]	-

- a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から 10 (これ以上ない痛み) の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]
b) 投与群及び CLcr 層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量

とする共分散分析(最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量におけるプレガバリン 300 mg/日群とプラセボ群との比較を主要目的とした。)

- c) クレアチニンクリアランス推定値 (CLcr) によって、 $30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$ の被験者には 300mg/日、 $> 60 \text{ mL/min}$ の被験者には 600 mg/日が投与された。

(2) 国内長期投与試験^{22),23)}

帯状疱疹後神経痛患者 126 例又は糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者 123 例を対象とした長期投与試験(いずれも 52 週)における痛み強度(0~100 mm の Visual Analog Scale で値が大きいほど強い痛みを示す)の平均値は下表のとおりであった。

評価時点	痛み強度 (mm) ^{a)}			
	帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	126	62.0±19.0	123	52.8±21.7
12 週	116	35.3±22.3	119	30.0±23.0
24 週	105	34.0±23.0	112	27.7±22.0
52 週	94	28.3±22.9	97	24.8±20.8

a) 0~100 mm の Visual Analog Scale で値が大きいほど強い痛みを示す。

2. 外国臨床試験成績^{24),25)}

(1) 外国プラセボ対照試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、いずれの試験においてもプレガバリン 300 mg/日群及び 600 mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

臨床試験(評価期間)	投与群	最終評価時の疼痛スコア ^{a) b)}			
		症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
外国用量反応試験					
1 (13 週間)	プラセボ	93	6.14±0.23	-	-
	プレガバリン 150 mg/日	87	5.26±0.24	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077
	プレガバリン 300 mg/日	98	5.07±0.23	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	4.35±0.24	-1.79 [-2.43, -1.15]	0.0003
外国第Ⅱ/Ⅲ相試験					
2 (5 週間)	プラセボ	87	5.59±0.21	-	-
	プレガバリン 75 mg/日	83	5.46±0.21	-0.14 [-0.71, 0.43]	0.7999
	プレガバリン 150 mg/日	82	5.52±0.22	-0.07 [-0.64, 0.50]	0.7999
3 (8 週間)	プラセボ	81	6.33±0.22	-	-
	プレガバリン 150 mg/日	81	5.14±0.22	-1.20 [-1.81, -0.58]	0.0002
	プレガバリン 300 mg/日	76	4.76±0.23	-1.57 [-2.20, -0.95]	0.0002
4 (8 週間)	プラセボ	84	5.29±0.24	-	-
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	3.60±0.24	-1.69 [-2.33, -1.05]	0.0001

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した 1 週間の平均疼痛スコア [0 (痛みなし) から 10 (これ以上ない痛み) の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]

b) 試験 1 及び 4: 投与群、施設及び CLcr 層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とした共分散分析
試験 2 及び 3: 投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とした共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値 (CLcr) によって、 $30 < \text{CLcr} \leq 60 \text{ mL/min}$ の被験者には 300 mg/日、 $> 60 \text{ mL/min}$ の被験者には 600 mg/日が投与された。

(2) 外国長期投与試験

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした長期投与試験 1 (154 例, 最長 312 週投与) 及び 2 (275 例, 最長 172 週投与) における痛み強度の平均値は下表のとおりであった。

評価時点	痛み強度 (mm) ^{a)}			
	外国長期投与試験 1		外国長期投与試験 2	
	評価例数	平均値±標準偏差	評価例数	平均値±標準偏差
投与前	154	69.4±18.7	275	67.3±17.9
12 週	114	42.8±26.1	211	40.3±25.4

24 週	91	40.5±25.1	173	41.4±24.9
52 週	63	38.3±24.6	122	35.7±24.2
104 週	32	36.8±23.2	78	32.5±24.1

a) 0~100 mm の Visual Analog Scale で値が大きいほど強い痛みを示す。

3. 食事の影響試験

日本人健康成人を対象として絶食時および食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した時の浮動性めまいの発現率は、食後投与 5.3% (1/19 例) と比べ絶食時投与 30.8% (12/39 例) で高かった。

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用

プレガバリンは、動物実験において急性侵害刺激に対する逃避行動は妨げず、末梢神経損傷および糖尿病による神経障害性疼痛を抑制する^{26),27)}。また、化学性、炎症性、組織損傷性に惹起される自発痛、痛覚過敏モデルにおいても鎮痛作用を示す^{28),29)}。

(1) 慢性絞扼神経損傷 (CCI) モデルにおける抗アロディニア作用²⁶⁾

プレガバリンは、ラット CCI モデルによる、静的および動的アロディニアをともに抑制した。

(2) 脊髄神経結紮 (SNL) モデルにおける抗アロディニア作用²⁶⁾

プレガバリンは、SNL モデルによりラットに発生させた静的および動的アロディニアを抑制した。

(3) ストレプトゾシン (STZ) 糖尿病モデルにおける抗アロディニア作用²⁷⁾

プレガバリンは、ラット STZ 糖尿病モデルにおいて発生する静的および動的アロディニアを抑制した。

(4) ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用²⁸⁾

ラット足趾へのホルマリン投与により発生する 2 相性の疼痛関連行動のうち、プレガバリンは中枢性感作が関与するとされる第 2 相を抑制した。

* 通常では無害な触覚刺激に対し感じる痛みを接触性アロディニアと呼び、静的 (皮膚を軽く点状に圧することで生じる) および動的 (皮膚への軽擦で生じる) アロディニアに分類される。

2. 作用機序

プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合することによりカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することが示唆されている^{30),31)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

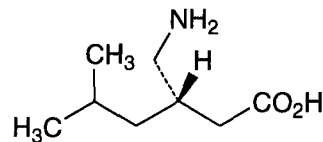
一般名: プレガバリン (Pregabalin)

化学名: (3S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

分子式: $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$

分子量: 159.23

構造式:



性状: プレガバリンは白色の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

【包装】

リリカカプセル 25 mg : 30 カプセル (PTP)

リリカカプセル 75 mg : 100, 700 カプセル (PTP)

リリカカプセル 150 mg : 100 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布
- 3) 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験
- 4) 社内資料：がん原性試験
- 5) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与）
- 6) 社内資料：健康成人における薬物動態（反復投与）
- 7) 社内資料：食事の影響
- 8) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態および代謝
- 9) 社内資料：血漿蛋白結合
- 10) 社内資料：ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用
- 11) 社内資料：ガバペンチンとの薬物相互作用
- 12) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 13) 社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用
- 14) 社内資料：オキシコドンとの薬物相互作用
- 15) 社内資料：エタノールとの薬物相互作用
- 16) Brodie, M.J. et al. : *Epilepsia* 46(9) :1407, 2005
- 17) 社内資料：高齢者における薬物動態
- 18) 社内資料：腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態
- 19) 社内資料：健康被験者、帯状疱疹後神経痛及び糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者における母集団薬物動態
- 20) 小川節郎ほか：日本ペインクリニック学会誌 17(2) :141, 2010
- 21) 社内資料：国内第Ⅲ相検証試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）
- 22) 社内資料：国内長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）
- 23) 社内資料：国内長期投与試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）
- 24) 社内資料：外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験
- 25) 社内資料：外国長期投与試験
- 26) Field, M.J. et al. : *Pain* 83(2) : 303, 1999
- 27) Field, M.J. et al. : *Pain* 80(1-2) : 391, 1999
- 28) Field, M.J. et al. : *Br J Pharmacol* 121(8) : 1513, 1997
- 29) Field, M.J. et al. : *J Pharmacol Exp Ther* 282(3) : 1242, 1997
- 30) Fink, K. et al. : *Neuropharmacology* 42(2) : 229, 2002
- 31) Maneuf, Y.P. et al. : *Pain* 93(2) : 191, 2001

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

エーザイ株式会社
安全管理部 FAX 03-3811-2710

【製品情報お問い合わせ先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

エーザイ株式会社
お客様ホットライン 0120-419-497

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

【販売提携】

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

(報道発表用)

1	販 売 名	レボレード錠 12.5 mg レボレード錠 25 mg
2	一 般 名	エルトロンボパグ オラミン
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1錠中にエルトロンボパグ オラミンを 15.9 mg 又は 31.9 mg (エルトロンボパグとして 12.5 mg 又は 25 mg) を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5 mg を 1日 1回、食事の前後 2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は 50 mg とする。
6	効 能 ・ 効 果	慢性特発性血小板減少性紫斑病
7	備 考	本剤は、血小板増加作用を有する経口のトロンボポエチン受容体作動薬である。 添付文書(案)を別紙として添付。

規制区分：

レボレード®錠12.5mg
レボレード®錠25mg
Revolade® Tablets

エルトロンボバグ オラミン錠

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2008年11月

【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


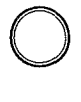


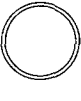

【組成・性状】

1. 組成

販 売 名	レボレード錠12.5mg	レボレード錠25mg
1錠中のエルトロンボバグ オラミン(エルトロンボバグとして)含量	15.9mg (12.5mg)	31.9mg (25mg)
添 加 物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸、マグネシウム、ポビドン、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	

2. 性状

本剤は白色円形のフィルムコーティング錠で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 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
レボレード錠12.5mg	GSMZ1 12.5	 7.9mm		 3.5mm	184mg
レボレード錠25mg	GSNX3 25	 10.3mm		 4.2mm	364mg

【効能・効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

効能・効果に関連する使用上の注意

- 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
- 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

【用法・用量】

通常、成人には、エルトロンボバグとして初回投与量12.5mgを1日1回、食事の前後2時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は50mgとする。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記1)～7)を参照の上、調節すること。本剤の投与開始時及び用量調節時には血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を、血小板数が安定する(血小板数50,000/ μ L以上が少なくとも4週間)までは毎週、安定した後は毎月検査することが望ましい。
 - 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。

- 本剤の効果は、通常1～2週間であらわれるので、効果の確認のため少なくとも2週間は同一用量を維持すること。
 - 血小板数50,000/ μ Lを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。
 - 血小板数が50,000/ μ L～200,000/ μ Lの場合には、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
 - 血小板数が200,000/ μ L～400,000/ μ Lの場合には本剤を減量すること。
 - 血小板数が400,000/ μ Lを超えた場合には本剤を休薬すること。この場合血小板数の測定は週に2回実施することが望ましい。休薬後、血小板数が150,000/ μ Lまで減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として段階用量を減量した上で投与を再開すること。
 - 投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
- 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が低下することがあるので、食事の前後2時間を避けて空腹時に服用すること(「薬物動態」の項参照)。
 - 制酸剤、乳製品、多価陽イオン(鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等)含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前後4時間はこれらの摂取を避けること(「相互作用」の項参照)。
 - 本剤を1日50mg、4週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。また、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加する可能性がある(「薬物動態」の項参照)。]
- 腎障害のある患者[腎障害患者での有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者では血小板数の推移に加えて安全性についても慎重に観察すること(「薬物動態」の項参照)。]
- アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者[血栓塞栓症があらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。
- 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び用量調節時は2週間毎、用量の変更がなければ1ヵ月毎に肝機能検査(AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等)を実施すること(「重大な副作用」の項参照)。
- 血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意すること(「重大な副作用」の項参照)。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞

栓症のリスクが増加する可能性があるため、観察を十分に行い、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮する等注意すること。

- (4) 本剤の投与中止後2週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下し、出血を生じることがあるので、本剤の投与中止後4週間程度は頻回血小板数を測定すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (5) 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるため、本剤の投与開始前には末梢血塗抹標本検査を行い、細胞の形態学的異常を確認すること。また、本剤の投与中は、毎月白血球分画を含む全血球計算を検査し、未熟細胞又は異型細胞が観察された場合には、末梢血塗抹標本検査を行い、形態学的異常(涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等)の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検(染色による骨髄線維化の評価等)の実施を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (6) トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。
- (7) げっ歯類を用いた毒性試験において、白内障がみられた。また、臨床試験において白内障が報告されているので、白内障に対する眼科的な検査を定期的に行うことが望ましい。

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
ロスバスタチン	本剤とロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。ロスバスタチンの減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性がある(「薬物動態」の項参照)。
制酸剤 乳製品 多価陽イオン(鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等)含有製剤等	同時に服用すると本剤の吸収が著しく妨げられることがあるので、本剤投与前後4時間はこれらの摂取を避けること。	本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成する。

4. 副作用

国内臨床試験において、23例中11例(48%)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、疲労、ALT(GPT)増加、血小板数増加、低カリウム血症各2例(9%)であった(承認時)。また、これら23例中19例がその後国内長期継続投与試験に移行した。移行した19例中5例(26%)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、白内障2例(11%)であった。(2009年8月時点の中間報告結果)

海外臨床試験において、135例中50例(37%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛15例(11%)、ALT(GPT)増加6例(4%)、悪心6例(4%)、白内障5例(4%)、下痢4例(3%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害: AST(GOT、4%)、ALT(GPT、9%)、ビリルビン(4%)の増加等の肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 2) 血栓塞栓症: 肺塞栓症(頻度不明[※])、深部静脈血栓症(頻度不明[※])、一過性脳虚血発作(4%)、心筋梗

塞(頻度不明[※])、虚血性脳卒中(頻度不明[※])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、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

- 3) 出血: 本剤の投与中止後に出血(頻度不明[※])を生じることがあるので、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(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 骨髄線維化: 骨髄線維化(頻度不明[※])があらわれる可能性があるため、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する等適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明 [※]
消化器		悪心	嘔吐、下痢、口内乾燥
皮膚			脱毛症、発疹
筋骨格			背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋痛
その他	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障、頭痛		咽頭炎、尿路感染

注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に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注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦への投与に関する安全性は確立しておらず、胎児の血小板への影響についても不明である。動物試験(ラット)において母体毒性用量で胚致死、胎児体重の低値及び低頻度の頸肋(変異)の増加が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)で乳汁中への移行が示唆されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・症状: 本剤5,000mgを過量投与した症例では、軽度の発疹、一過性の徐脈、疲労、AST(GOT)及びALT(GPT)上昇が報告され、血小板数は929,000/ μ Lまで増加した。
処置: 吸収を抑えるために、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム等の多価陽イオンを含有する製剤の経口投与を考慮すること。また、血小板数の検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤の腎排泄の寄与は小さく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。]
- (2) PTPシートからの取り出しは、裏のシールを剥がした後、指の腹で押し出すこと。

10. その他の注意

- (1) 実験動物及びヒトの*in vivo*光安全性試験ではそれぞれ皮膚光毒性及び光感作性を示さなかったが、*in vitro*光遺伝毒性試験では、細胞毒性を示す濃度($\geq 15\mu$ g/

mL)で700mJ/cm²のUV照射により染色体異常誘発能が認められた。

- (2) 本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性をもち、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に付随する影響は評価されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

日本人健康成人男性を対象に、本剤25、50あるいは75mgを空腹時単回及び反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後3～4時間(中央値)で最高血漿中濃度(C_{max})に達した。単回及び反復投与時の曝露量(C_{max}及びAUC)は、投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加した。また、本剤は反復投与開始後約7日で定常状態に達すると考えられた。表-1に薬物動態パラメータを示した。(本剤の国内承認用量は12.5～50mgを1日1回投与である。)

表-1 健康成人に単回及び10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC ^{a)} (μg·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
単回投与						
25	10	3.56±1.13	55.4±23.2	3.0(2.0-5.0)	29.6±5.0	0.534±0.256
50	10	6.44±2.14	106.6±32.4	3.0(1.5-5.0)	31.0±5.9	0.525±0.218
75	10	8.39±2.84	134.9±37.4	3.0(2.0-6.0)	32.4±7.6	0.604±0.201
反復投与						
25	10	4.83±1.17	58.9±18.4	3.0(1.5-5.0)	39.7±3.2	0.478±0.196
50	9	10.6±2.38	133.8±33.6	4.0(2.0-5.0)	51.3±12.2	0.396±0.102
75	10	12.78±2.84	164.2±35.5	4.0(2.0-5.0)	47.8±11.5	0.476±0.102

算術平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

a) 単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC_{0-τ}

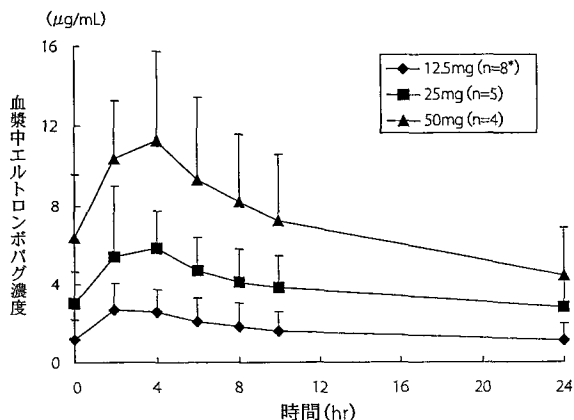
日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤12.5、25あるいは50mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-2に、血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図-1に示した。

表-2 日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-τ} (μg·hr/mL)	t _{1/2} ^{b)} (hr)
12.5	8	2.99±1.25	3.19(2.00-4.17)	41.64±24.36 ^{a)}	19.5±7.16 ^{a)}
25	5	6.78±2.62	4.00(2.00-4.00)	92.53±41.12	27.0±7.66
50	4	11.88±3.93	2.97(1.92-4.17)	171.6±75.24	18.2±4.94

算術平均値±標準偏差 t_{max}は中央値(範囲)

a) n=7 b) 24時間までのポイントから算出のため、参考値



*：24時間のポイントのみ n=7

図-1 日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における血漿中エルトロンボパグ濃度推移(平均値±標準偏差)

なお、日本人及び外国人の成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、エルトロンボパグのAUC_{0-τ}は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者(主に白人)と比較して、東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者で約87%高値を示した。また、日本人特発性血小板減少性紫斑病患者のAUC_{0-τ}は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者のAUC_{0-τ}(母集団薬物動態

解析推定値)に比べ、約85%高値を示した。

2. 分布

本剤は*in vitro*試験の結果、2～100μg/mLの濃度範囲で99.9%以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミンであった。本剤はBCRPの基質であったが、P-糖蛋白質(Pgp)及びOATP1B1の基質ではないことが確認された。また、本剤は*in vitro*試験でOATP1B1及びBCRPを阻害(IC₅₀値：いずれも約2.7μM)した。

3. 代謝

本剤は*in vitro*試験の結果、最大100μMの濃度でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11の活性を阻害しなかったが、CYP2C8(パクリタキセル)及びCYP2C9(ジクロフェナク)の活性を阻害し、IC₅₀値はそれぞれ24.8μM(11μg/mL)及び20.2μM(8.9μg/mL)であった。

健康成人男性に本剤75mgを反復経口投与した時、本剤はCYP1A2、CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった(外国人データ)。

本剤は*in vitro*試験の結果、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7及びUGT2B15の活性を阻害(IC₅₀値：3.0～33μM)した。

健康成人男性に本剤の¹⁴C-標識体75mgを経口投与した時、酸化体、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体又はシステイン抱合体に代謝された(外国人データ)。また、*in vitro*試験の結果、本剤の酸化的代謝にはCYP1A2及びCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が関与していると考えられた。

4. 排泄(外国人データ)

本剤の主な排泄経路は糞中であり、本剤の¹⁴C-標識体75mgを単回経口投与後168時間までに、平均で投与量の30.7%が尿中に、投与量の58.9%が糞中に排泄された。尿中に未変化体(エルトロンボパグ)は認められず、糞中には投与量の約20%が未変化体として排泄された。

5. 食事の影響(外国人データ)

健康成人に本剤50mgを、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事(カルシウム427mg含有)とともに単回経口投与した時、空腹時に比べてAUC_{0-∞}は59%、C_{max}は65%低下した。また、本剤75mgを高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い(50mg未満)食事とともに投与した時、いずれもエルトロンボパグのAUC_{0-∞}及びC_{max}に影響を与えなかった。

6. 性別・年齢

母集団薬物動態解析の結果、女性特発性血小板減少性紫斑病患者におけるAUC_{0-τ}は、男性に比べて約50%高かった。また、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

7. 腎障害患者における薬物動態(外国人データ)

腎障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎障害患者(C_{Cr}：50～80mL/min)で32%、中等度の腎障害患者(C_{Cr}：30～49mL/min)で36%、重度の腎障害患者(C_{Cr}：30mL/min未満)で60%低かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の腎障害患者のAUC_{0-∞}の範囲(最小値～最大値)は、順に32.65～99.32、22.54～83.51、21.10～109.95、3.44～117.54μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

8. 肝障害患者における薬物動態(外国人データ)

肝障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝障害患者(Child-Pughスコア：5～6)で41%、中等度の肝障害患者(Child-Pughスコア：7～9)で93%、重度の肝障害患者(Child-Pughスコア：10以上)で80%高かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の肝障害患者のAUC_{0-∞}の範囲(最小値～最大値)は、順に34.46～174.99、35.86～127.74、57.64～263.22、32.26～263.51μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

9. 相互作用(外国人データ)

(1) 制酸剤

健康成人に、本剤75mgと多価陽イオン(水酸化アルミニウム及び炭酸マグネシウム)を含む制酸剤を単回併用投与した時、エルトロンボパグのAUC_{0-∞}及びC_{max}はともに約70%低下した。

(2) ロスバスタチン

健康成人に本剤75mg投与の定常状態時に、OATP1B1及びBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてロスバスタチンのAUC_{0-∞}は55%、C_{max}は103%増加した(n=39)。層別解析の結果、アジア人では、AUC_{0-∞}は32%、C_{max}は61%増加した(n=21)。なお、ロスバスタチンは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/ μ L未満)23例を対象として、二重盲検下で本剤12.5又は25mgを1日1回空腹時に、7週間投与した。投与は12.5mgから開始し、投与3週目の血小板数に応じて25mgに用量調節した。その結果、投与6週目における本剤の有効率(血小板数が50,000/ μ L以上、400,000/ μ L以下に増加した患者の割合[95%信頼区間])は60%[32.29, 83.66]であり、プラセボ(0%[0.00, 36.94])に比べて明らかな血小板数増加効果が認められた。

二重盲検期終了後は、本剤の投与期間が26週間になるように本剤を継続投与した。用量は血小板数に応じて12.5、25又は50mgに調節した。その結果、投与5週目から26週目までの血小板数(中央値)は50,000/ μ Lを超えて推移し、血小板数の増加に伴い出血症状が改善した(図-2、3)。

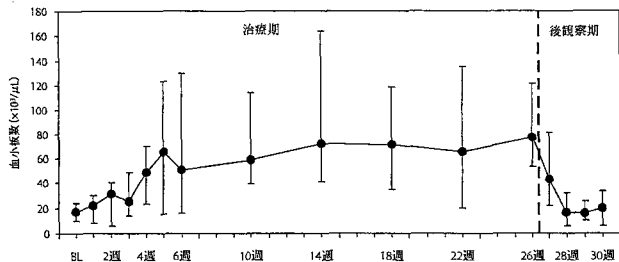


図-2 血小板数(中央値)の推移：TRA108109試験

Bars represent the 25th and 75th percentiles

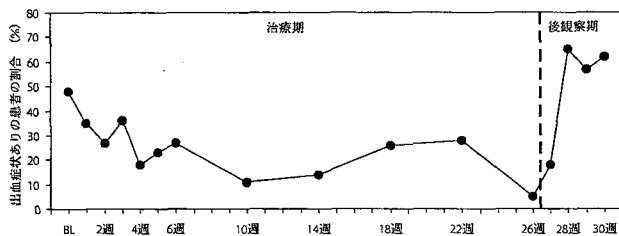


図-3 出血症状がみられた患者の割合の推移：TRA108109試験

上記23例中19例が国内長期継続投与試験に移行した。用量は血小板数に応じて12.5~50mgに調節し、19例中9例では異なる用量の組み合わせや投与間隔の調節も行った。その結果、長期継続投与試験でも血小板数の増加と出血症状の改善が示された。投与期間の中央値は335.0日(範囲：260~464日)であった。(2009年8月時点の中間報告結果)

2. 海外臨床試験

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(血小板数が30,000/ μ L未満)197例を対象として、本剤25、50又は75mgを1日1回空腹時に、26週間投与する二重盲検試験を実施した(本剤135例、プラセボ62例)。投与は50mgから開始し、血小板数に応じて25、50又は75mgに用量調節した。その結果、本剤群のプラセボ群に対する血小板数増加効果のオッズ比[99%信頼区間]は8.2[3.59, 18.73]であり、有意に高かった($p < 0.001$)。また、本剤群の血小板数(中央値)は、投与1週目より増加し、投与2~26週目まで50,000/ μ Lを超えて推移した(図-4)。本剤投与により出血症状(WHO Bleeding Scaleを用いて評価、Grade 2~4)が認められた患者の割合について、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比[95%信頼区間]は0.35[0.19, 0.64]であり、本剤群の方が有意に低下した($p < 0.001$)。(本剤の国内承認用量は12.5~50mgを1日1回投与である。)

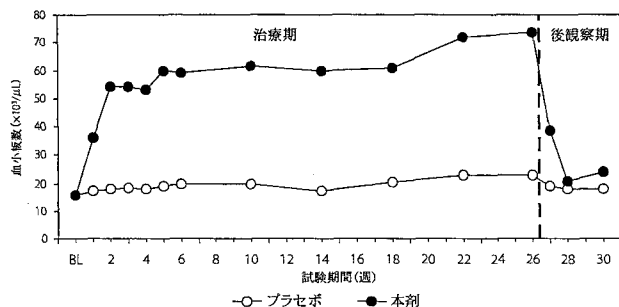


図-4 血小板数(中央値)の推移

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁾

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより骨髄前駆細胞から巨核球に至る過程における細胞の増殖及び分化を促進させ、その結果として血小板数を増加させる。

2. 血小板産生促進作用¹⁾

- (1) *In vitro*において、ヒト巨核球系細胞株の増殖を促進させ、ヒト骨髄前駆細胞の巨核球への分化を誘導した。
- (2) チンパンジーへの5日間経口投与により、最終投与の6~10日後に血小板数は約2倍に増加した。

3. 正常血小板機能に及ぼす影響

ヒト正常血小板においてアデノシン二リン酸誘発の血小板凝集に影響を及ぼさず、P-セレクチンの発現を誘導しなかった。

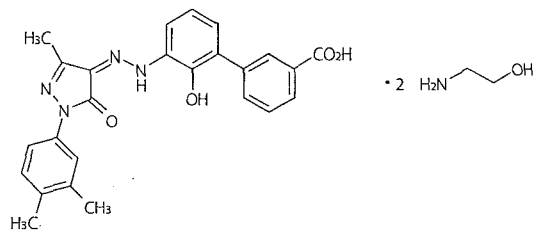
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エルトロンボパグ オラミン (Eltrombopag Olamine)
化学名：3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol)

分子式：C₂₅H₂₂N₄O₄ · 2 (C₂H₇NO)

分子量：564.63

構造式：



性状：赤色~褐色の粉末

分配係数(log P)：4.05

【承認条件】

【包装】

レボレード錠12.5mg：70錠(7錠×10)両面アルミニウムPTP

レボレード錠25mg：70錠(7錠×10)両面アルミニウムPTP

【主要文献】

- 1) Erickson-Miller C. L., et al. : Stem Cells, 27, 424-430 (2009)

【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)

GlaxoSmithKline

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	インヴェガ錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 9 mg
2	一 般 名	パリペリドン
3	申 請 者 名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	インヴェガ錠 3 mg (1 錠中 パリペリドン 3 mg 含有) インヴェガ錠 6 mg (1 錠中 パリペリドン 6 mg 含有) インヴェガ錠 9 mg (1 錠中 パリペリドン 9 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはパリペリドンとして 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により 1 日 12 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 5 日間以上の間隔をあけて 1 日量として 3 mg ずつ行うこと。
6	効 能 ・ 効 果	統合失調症
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、本邦で承認されているリスペリドンの主活性代謝物(9-ヒドロキシ-リスペリドン)を有効成分とし、セロトニン 5-HT _{2A} 受容体及びドパミン D ₂ 受容体拮抗作用を有する薬剤である。

抗精神病剤

処方せん医薬品*

インヴェガ[®]錠 3mg(案)

インヴェガ[®]錠 6mg

インヴェガ[®]錠 9mg

Invega[®] Tablets

パリエリドン徐放錠

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	3mg	6mg	9mg
承認番号			
薬価収載	年 月		
販売開始	年 月		
国際誕生	2006年12月		

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 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ことがある。〕
- 3) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 4) 本剤の成分及びリスベリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 5) 中等度から重度の腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス 50mL/分未満)〔本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。〕

【組成・性状】

本剤は、浸透圧を利用した放出制御システム(OROS)を応用した、パリエリドンの放出制御型の徐放錠である。

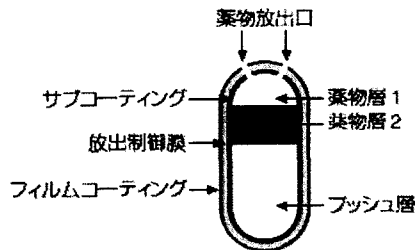
販売名	インヴェガ錠 3mg	インヴェガ錠 6mg	インヴェガ錠 9mg
成分・含量 (1錠中)	パリエリドン 3mg 含有	パリエリドン 6mg 含有	パリエリドン 9mg 含有
添加物	塩化ナトリウム、カルナウバロウ、酢酸セルロース、三二酸化鉄、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸、ヒドロキシエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレンオキシド 200K、ポリエチレンオキシド 7000K、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄 ^{※1)} 、黒酸化鉄 ^{※2)} 、Opadry White ^{※3)} 、Opadry Beige ^{※2)} 、Opadry Pink ^{※3)}		
色・剤形	白色の錠剤	淡褐色の錠剤	桃色の錠剤
外形	PAL 3 長さ: 11mm 直径: 5mm	PAL 6 長さ: 11mm 直径: 5mm	PAL 9 長さ: 11mm 直径: 5mm
識別記号	PAL 3	PAL 6	PAL 9

注1) インヴェガ錠 3mgにのみ添加

注2) インヴェガ錠 6mgにのみ添加

注3) インヴェガ錠 9mgにのみ添加

錠剤断面図



【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはパリエリドンとして6mgを1日1回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により1日12mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は5日間以上の間隔をあけて1日量として3mgずつ行うこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1) 軽度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス 50mL/分以上 80mL/分未満)には、1日用量として3mgから開始し、1日用量は6mgを超えないこと〔本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)。〕
- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、分割して投与しないこと。
- 3) 本剤はリスベリドンの活性代謝物であり、リスベリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とリスベリドンを含む製剤との併用については、避けることが望ましい。
- 4) 本剤の投与量は必要最低限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 心・血管系疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
 - 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。〕
 - 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。〕
 - 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〔痙攣閾値を低下させるおそれがある。〕
 - 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
 - 7) 軽度の腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕
 - 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。〕
 - 9) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
 - 10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕
 - 11) 薬物過敏症の患者
 - 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい。〕
 - 13) 高度な消化管狭窄のある患者〔本剤は消化管内でほとんど変形しない錠剤であり、他のOROS製剤の投与により、まれに閉塞症状が報告されている(「適用上の注意」の項参照)。〕
2. 重要な基本的注意
 - 1) 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。
 - 2) 眠気、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) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
 - 4) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕

- 5) 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。[「重大な副作用」の項参照]
- 6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)及び5)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。[「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 7) 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。[「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、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)	相互に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。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
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。
カルバマゼピン ¹⁾	本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の排泄、代謝を促進し、吸収を低下させる可能性がある。
バルプロ酸 ²⁾	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験における安全性評価対象例 312 例中 269 例(86.2%)に副作用が認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加 107 例(34.3%)、統合失調症の悪化 68 例(21.8%)、体重増加 46 例(14.7%)、髄体外路障害 44 例(14.1%)、便秘 30 例(9.6%)であった。

1) 重大な副作用

- (1) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)^{注)}: 無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、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、体冷却、水分補給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、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。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、死亡することがある。
- (2) 遅発性ジスキネジア(頻度不明)^{注)}: 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- (3) 肝機能障害(4.2%)、黄疸(頻度不明)^{注)}: AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 横紋筋融解症(頻度不明)^{注)}: 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋

- 融解症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。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。
- (5) 不整脈(0.6%): 心房細動、心室性期外収縮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するなど、適切な処置を行うこと。
 - (6) 脳血管障害(頻度不明)^{注)}: 脳血管障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
 - (7) 高血糖(1.3%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)^{注)}: 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、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等の適切な処置を行うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]
 - (8) 低血糖(0.3%): 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。[「重要な基本的注意」の項参照]
 - (9) 無顆粒球症(頻度不明)^{注)}、白血球減少(0.3%): 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(頻度不明)^{注)}: 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。[「重要な基本的注意」の項参照]

注) 外国の臨床試験又は市販後での報告がある。

2) 類薬(リスペリドン)における重大な副作用

- (1) 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。なお、本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があることに注意すること。
- (2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH): 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。

3) その他の副作用

	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	咽頭炎、鼻炎、肺炎、腔感染、皮膚真菌感染、白癬感染	上気道感染
良性、悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	
血液及びリンパ系障害			貧血、脾腫	
免疫系障害			季節性アレルギー	アナフィラキシー反応
内分泌障害		高プロラクチン血症		
代謝及び栄養障害		多飲症、過食	電解質失調、食欲亢進、食欲不振、食欲減退、高脂血症、高コレステロール血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症	
精神障害	統合失調症の悪化、不眠症		精神症状、セルフケア障害、不安、激越、初期不眠症、睡眠障害、自傷行動、自殺企図、攻撃性、幻覚、抑うつ症状、落ち着きのなさ、リビド減退	悪夢

JEDI_DEV001_09006e9802af1bb1_6.2010-09-14 13:43

	5%以上	1~ 5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}
神経系障害	錐体外路障害	アカシジア、頭痛、パーキンソンニズム、振戦、ジストニー、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい、ジスキネジー、感覚鈍麻	運動緩慢、パーキンソン歩行、鎮静、構音障害、構語障害、痙攣、てんかん、健忘、精神的機能障害、末梢性ニューロパシー	筋緊張亢進、大発作痙攣、失神、嗜眠、運動過多
眼障害		注視麻痺	眼部不快感、眼精疲労、結膜炎	眼球回転運動
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳鳴、耳痛、耳管障害	
心臓障害		頻脈	徐脈、洞性徐脈、洞性頻脈、動悸	脚ブロック、第一度房室ブロック、洞性不整脈、左脚ブロック
血管障害		高血圧		起立性低血圧、虚血、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			誤嚥、嚥下性肺炎、間質性肺炎疾患	咽喉頭疼痛、鼻閉、咳嗽
胃腸障害	便秘	下痢、嘔吐、胃不快感、上腹部痛、流涎過多	腹痛、悪心、下腹部痛、胃炎、逆流性食道炎、胃腸障害、胃潰瘍、痔核、腸管虚血、齧歯、歯痛、歯肉炎、口唇炎、口内炎、舌炎	口内乾燥、鼓腸、舌腫脹
肝胆道系障害			脂肪肝	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、そう痒症	皮膚炎、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、顔面感覚鈍麻、発疹、皮膚剥脱、さ瘤、紅色汗疹、寝汗、逆むけ、全身性蕁麻疹、血管浮腫	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格硬直	背部痛、四肢痛、関節痛、関節周囲炎、椎間板突出、筋痛	筋痙攣、筋固縮、筋骨格痛
腎及び尿路障害		排尿困難	尿閉	尿失禁
生殖系及び乳房障害			無月経、不規則月経、月経困難症、乳房痛、乳汁漏出症、射精障害、前立腺炎	女性化乳房、勃起不全、乳房分泌、持続勃起症
全身障害及び投与局所様態		口渇、倦怠感、発熱	易刺激性、胸部不快感、不快感、末梢性浮腫、低体温、薬剤離脱症候群	無力症、疲労、浮腫

	5%以上	1~ 5%	1%未満	頻度不明 ^{注)}
臨床検査	血中ブドウ糖増加、CK (GPK) 増加、トリグリセリド増加	血圧上昇、体重減少、心電図QT補正間隔延長、白血球数増加、血小板数増加、好酸球数増加、好塩基球数増加、血中コレステロール増加、Al-P増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP増加、肝機能検査異常、血中ブドウ糖増加、LDH増加、血中尿酸増加、蛋白尿、尿糖陽性、尿潜血	血圧低下、心拍数増加、体温上昇、体温低下、心電図QT延長、心電図異常、ヘモグロビン減少、血中鉄減少、ヘマトクリット減少、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、リンパ球数増加、総蛋白減少、血中ビリルビン増加、血中尿素減少、血中クレアチニン増加、血中電解質異常、グリコヘモグロビン増加、血中インスリン増加、インスリンCペプチド増加、尿中ウロビリリン陽性	
傷害、中毒及び処置合併症			転倒	

注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下している可能性がある。腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、1日量として3mgから開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【用法・用量に関連する使用上の注意】、「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。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期の抗精神病薬投与により、新生児に錐体外路症状がみられることがある。]
- 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。
[ヒトで乳汁移行が認められている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：

過量投与により起こる可能性がある徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。また、過量投与でトルサード・ド・ポアン、心室細動の報告もある。

処置：

気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。特別な解毒剤はないので、必要に応じて適切な処置を行うこと。過量投与患者の治療に際しては、パリペリドンが長期間かけて放出されることを考慮すべきである。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- 1) PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたり、溶解したりしないよう指導すること。また、開封後は時間を置かず必ず飲み物と一緒に服用するよう指導すること。

製剤残査

本剤の外皮は内部の不溶性の成分と一緒に糞便中に排泄されるが、正常なことであり心配する必要はないことを説明すること。

薬剤服用時

本剤が消化管内に滞留した可能性がある場合には、腹部デジ

タリX線において可視化できるので、必要に応じて滞留の有無を確認すること。

10. その他の注意

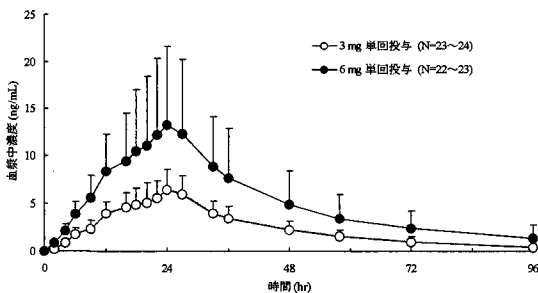
- 他の抗精神病薬による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効果・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- 動物試験(イヌ)で制吐作用を有することが報告されていることから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を顕性化する可能性がある。
- パリエリドンはリスベリドンの主活性代謝物であり、リスベリドンでげっ歯類(マウス、ラット)に臨床常用量の4.7~75倍(0.63~10mg/kg/日)を18~25ヵ月間経口投与したが、原形性試験において、0.63mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス、ラット)、2.5mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び隣臓内分泌部腫瘍(ラット)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^{4), 5)}。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

1) 健康成人における薬物動態^{6), 7), 8)}

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリエリドン濃度は、投与後、内部充填された薬物が浸透圧変化で徐々に放出されることにより緩やかに上昇し、約24時間後に C_{max} を示し、20~23時間の $t_{1/2}$ で消失した。



健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したときの血漿中パリエリドン濃度推移 [平均値±S.D.]

健康成人に本剤3mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与開始5日目までには定常状態に達した。反復経口投与7日目の AUC_{0-24} と単回経口投与時の AUC_{0-24} とに差がなかったことから、反復投与による薬物動態への影響がないことが示唆された。

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、並びに3mgを1日1回7日間反復経口投与したときの血漿中パリエリドンの薬物動態パラメータ [平均値±S.D., (N=23)]

投与方法	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{b)} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
3mg 単回投与	6.60 ± 2.19	24.0 (9.0-27.2)	241 ± 84.2	19.6 ± 3.5 ^{c)}
6mg 単回投与	13.8 ± 8.22	24.0 (6.0-24.1)	565 ± 368 ^{d)}	22.9 ± 6.5
3mg 反復投与 ^{e)}	11.8 ± 3.95	12.0 (2.0-24.0)	230 ± 78.2 ^{d)}	25.4 ± 3.5

a): 反復経口投与7日目、b): 中央値(範囲)、c): N=22、d): AUC_{0-24} 、e): N=24

健康成人(外国人)において、本剤を単回経口投与したとき、3、6、9及び12mgの範囲で用量比例性が示された。本剤の絶対的生物学的利用率は約28%であり、吸収率も同程度であると考えられた。

2) 食事による影響⁹⁾

健康成人を対象に、本剤3mgを空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与では C_{max} 及び AUC_{0-24} が、それぞれ36%及び37%増加した。なお、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に食事の影響は認められなかった。

3) 腎機能障害による影響(外国人)¹⁰⁾

種々の程度の腎機能障害患者に本剤3mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加、 $t_{1/2}$ の延長、 CL_R の低下、並びに尿中排泄率の減少が認められた。なお、 t_{max} に差は認められなかった。

健康成人及び種々の程度の腎機能障害患者に本剤3mgを単回経口投与したときのパリエリドンの薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

腎機能 ^{a)}	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{b)} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/分)	CL_R (mL/分)
正常 (N=12)	2.63 ± 1.61	20.5 (12.0-26.0)	114 ± 74.0	23.2 ± 7.8	561 ± 225	70.5 ± 26.8
軽度障害 (N=11)	4.29 ± 2.39	24.0 (12.0-26.0)	169 ± 83.1	23.6 ± 4.9	433 ± 400	49.2 ± 16.8
中等度障害 (N=12)	6.65 ± 5.46	24.0 (12.0-28.0)	416 ± 444	40.2 ± 18.3	271 ± 253	21.9 ± 11.9 ^{b)}
重度障害 (N=10)	5.55 ± 2.81	24.0 (16.0-26.0)	429 ± 247	51.0 ± 15.4	217 ± 261	12.9 ± 9.64

a): 中央値(範囲)、b): N=11

注) クレアチニン・クリアランスを腎機能の指標とした軽度 [50mL/分以上 80mL/分未満]、中等度 [30mL/分以上 50mL/分未満] 及び重度 [10mL/分以上 30mL/分未満] の腎機能障害患者

4) 肝機能障害による影響(外国人)¹¹⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pughスコア7~9)に本薬1mg(液剤)を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ35%及び27%低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

5) 高齢者における薬物動態(外国人)¹²⁾

健康成人及び健康高齢者を対象に、本剤3mgを単回経口投与及び1日1回7日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者では C_{max} 及び AUC がそれぞれ9~20%及び24~34%増加し、 $t_{1/2}$ は27~58%延長した。

2. 分布¹³⁾

ヒト血漿蛋白結合率: パリエリドン 73.2% (*in vitro*、平衡透析法、50~250ng/mL)

3. 代謝^{14), 15)}

ヒト肝試料を用いた *in vitro* 試験成績より、肝での代謝率は低いと推定された。

代謝酵素(チトクローム P450) の分子種: CYP3A4 及び CYP2D6 でわずかに代謝される。

4. 排泄^{16), 16)}

健康成人に本剤3及び6mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約9%であった。なお、健康成人(外国人)に¹⁴C-パリエリドン1mg経口液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約59%であった。

5. 相互作用(外国人での成績)

<カルバマゼピン>¹⁾

統合失調症又は双極I型障害患者64例にCYP3A4及びp-糖たん白誘導作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)と本剤(6mg/日反復投与)を21日間併用したとき、パリエリドンの $C_{max, ss}$ 及び AUC_{0-24} はそれぞれ37.5%及び36.8%減少した。

<パロキセチン>¹⁷⁾

健康成人男性60例にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg/日反復投与)と本剤(3mg 単回投与)を併用したとき、パリエリドンの AUC_{0-24} は16.48%増加した。

<バルプロ酸>^{2), 18)}

健康成人男性24例にバルプロ酸(徐放性製剤として1000mg/日反復投与)と本剤(12mg 単回投与)を併用したとき、パリエリドンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ51.5%及び51.8%増加した。また、統合失調症、双極I型障害又は統合失調感情障害患者17例にバルプロ酸(徐放性製剤として500~2000mg/日反復投与)と本剤(12mg 反復投与)を併用したとき、バルプロ酸の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

<トリメトプリム>¹⁹⁾

健康成人男性30例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム(400mg/日反復投与)と本剤(6mg 単回投与)を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

【臨床成績】

<国内における成績>^{20), 21)}

1. プラセボ対照二重盲検比較試験(N=272)

統合失調症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6mg、1日1回の固定用量で6週間投与したとき、最終評価時(LOCF)におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、本剤6mg群-9.1±18.4、

添付文書(案)

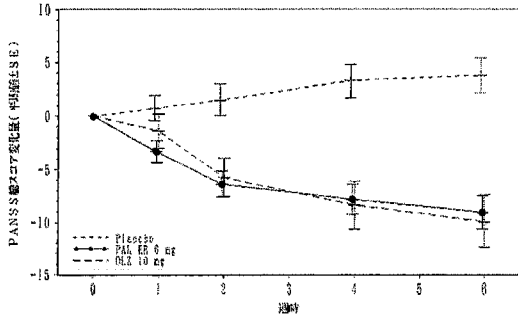
プラセボ群 3.8±18.9 で、群間差は-12.7 であり、統計学的な有意差が認められた (p<0.0001, 共分散分析)。

最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS, LOCF)

投与群	例数	PANSS 総スコア		変化量		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較 ^{a)} 群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	138	91.0 ± 11.2	94.8 ± 22.4	3.8 ± 18.9	-	-
本剤群	134	92.0 ± 12.9	83.0 ± 20.4	-9.1 ± 18.4	-12.7 [-17.2, -8.3]	< 0.0001
オランザピン群	46	94.1 ± 12.6	84.2 ± 20.1	-9.9 ± 16.8	-	-

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析



PANSS 総スコアの平均変化量の経時推移 [FAS-LOCF]

2. 長期投与試験 (N=228)

先行試験から継続又は新たに組み入れられた統合失調症患者を対象とした長期投与試験において、本剤 3、6、9 及び 12mg/日を可変用量で 1 日 1 回経口投与したときの最終評価時 (OC) における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、投与 12 週後-9.5±15.4、24 週後-11.0±16.1、48 週後-13.7±16.4 であり、改善効果が持続した。

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS, OC)

評価時期	例数	PANSS 総スコア	変化量
ベースライン	228	83.6±19.9	-
12 週時	165	72.2±19.7	-9.5±15.4
24 週時	152	71.3±19.8	-11.0±16.1
48 週時	121	68.6±19.5	-13.7±16.4

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

1. 薬理作用

1) 抗ドパミン作用^{22), 23)}

ドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有し、ラットでアポモルヒネ又はアンフェタミンにより誘発される興奮や常同行動等の行動変化を用量依存的に抑制した。

2) 抗セロトニン作用^{22), 24), 25)}

セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有し、ラットでトリプタミン又はメスカリンにより誘発される振戦や首振り運動等の行動変化を抑制した。

3) カタレプシー惹起作用^{23), 26)}

ラットでのカタレプシー惹起作用は、リスペリドンと同等であった。また、ラットの中脳辺縁系 (側坐核) でのドパミン D₂ 受容体に対する占有率は、錐体外路症状との関連が深いとされている線条体での占有率より高い。しかしハロペリドールでは側坐核と線条体で同程度であった。なお、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用が線条体におけるドパミン伝達の遮断を緩和している可能性がある。

2. 作用機序

主としてドパミン D₂ 受容体拮抗作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

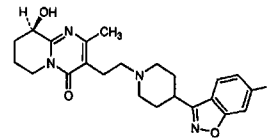
一般名: パリペリドン (JAN), Paliperidone (JAN)

化学名: (9*R,S*)-3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl]-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (JAN)

分子式: C₂₃H₂₇FN₃O₃

分子量: 426.48

化学構造式:



及び鏡像異性体

性状: 白色～黄色の粉末

溶解性: メタノール 2.1mg/mL
(20°C) エタノール 0.76mg/mL
ジエチルエーテル 0.07mg/mL
水 0.03mg/mL

分配係数: log P = 1.02 (1-オクタノール/pH 7.0 リン酸緩衝液)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

インヴェガ錠 3mg: 100 錠 (10 錠×10)、1000 錠 (10 錠×100)
インヴェガ錠 6mg: 100 錠 (10 錠×10)、1000 錠 (10 錠×100)
インヴェガ錠 9mg: 100 錠 (10 錠×10)、1000 錠 (10 錠×100)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- Allan, G., et al.: パリペリドン徐放錠とカルバマゼピンの相互作用の検討 (社内資料)
- Berwaerts, J., et al.: パリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討 (社内資料)
- Hill, R. C., et al.: J. Clin. Psychopharmacol., 20, 285, 2000
- Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験 (社内資料)
- Verstraeten, A., et al.: リスペリドンのがん原性試験 (社内資料)
- Eerdeken, M., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- Boom, S., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- Crauwels, H., et al.: パリペリドン徐放錠の絶対的生物学的利用率の検討 (社内資料)
- Eerdeken, M., et al.: パリペリドン徐放錠の薬物動態に及ぼす食事の影響 (社内資料)
- Boom, S., et al.: 腎機能障害被験者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- Boom, S., et al.: 肝機能障害被験者におけるパリペリドンの薬物動態の検討 (社内資料)
- Boom, S., et al.: 高齢者におけるパリペリドン徐放錠の薬物動態の検討 (社内資料)
- Mannens, G., et al.: パリペリドンの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- Mannens, G., et al.: パリペリドンの代謝の検討 (社内資料)
- Bohets, H., et al.: パリペリドンの代謝酵素の検討 (社内資料)
- Kramer, M., et al.: パリペリドンの代謝及び排泄の検討 (社内資料)
- van de Vliet, I., et al.: パリペリドン徐放錠とパロキセチンの相互作用の検討 (社内資料)
- Berwaerts, J., et al.: 統合失調症患者等患者におけるパリペリドン徐放錠とバルプロ酸の相互作用の検討 (社内資料)
- Boom, S., et al.: パリペリドン徐放錠とトリメトプリムの相互作用の検討 (社内資料)
- パリペリドン徐放錠の第 III 相試験成績 (社内資料)
- パリペリドン徐放錠の第 III 相長期投与試験成績 (社内資料)
- Schotte, A., et al.: パリペリドンの抗ドパミン作用及び抗セロトニン作用 (社内資料)
- Megens, A. A. H. P., et al.: パリペリドンの抗ドパミン作用及びカタレプシー惹起作用 (社内資料)
- Megens, A. A. H. P., et al.: パリペリドンの抗セロトニン作用 (社内資料)
- Megens, A. A. H. P., et al.: パリペリドンの抗セロトニン作用 (社内資料)
- Leyssen, J. E., et al.: パリペリドンの受容体占有率 (社内資料)

〈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。

ヤンセン ファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00～18:00 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

ヤンセン ファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

(報道発表用)

1	販 売 名	バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300 バイエッタ皮下注 10 µg ペン 300 バイエッタ皮下注 10 µg ペン 600
2	一 般 名	エキセナチド
3	申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300 (1キット中エキセナチドとして 300 µg) バイエッタ皮下注 10 µg ペン 300 (1キット中エキセナチドとして 300 µg) バイエッタ皮下注 10 µg ペン 600 (1キット中エキセナチドとして 600 µg)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5 µg を 1日 2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1回 10 µg、1日 2回投与に増量できる。
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。
7	備 考	本剤は、GLP-1 受容体アゴニストである。 添付文書（案）を別紙として添付

2型糖尿病治療剤

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)

バイエッタ®皮下注 5 µg ペン 300
バイエッタ®皮下注 10 µg ペン 300
バイエッタ®皮下注 10 µg ペン 600
Byetta®

エキセナチド注射剤

貯法 : 遮光、2～8℃で保存
使用期限 : 外箱等に表示

承認番号	—
薬価収載	—
販売開始	—
国際誕生	2005年4月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。〕
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合〔インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。〕
4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の消化器副作用により忍容性が認められていない。「薬物動態」の項参照〕

【組成・性状】

販売名		バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300	バイエッタ皮下注 10 µg ペン 600
成分・含量 (1キット中)	エキセナチド	300 µg	600 µg
	D-マンニトール	51.6 mg	103.2 mg
	m-クレゾール	2.64 mg	5.28 mg
	氷酢酸	1.32 mg	2.64 mg
	酢酸ナトリウム水和物	1.91 mg	3.82 mg
性状・剤形		無色澄明の液(注射剤)	
pH		4.2～4.8	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約1	

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。〔本剤の単独療法に関する有効性及び安全性は確立していない。「臨床成績」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人には、エキセナチドとして、1回5 µgを1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10 µg、1日2回投与に増量できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与は原則として朝夕食前60分以内に行い、食後の投与は行わないこと。
2. 本剤の投与は1回5 µg、1日2回より開始すること。1回5 µgから10 µgに増量した後に、低血糖や胃腸障害が増加する傾向が認められているため、少なくとも投与開始から1ヵ月以上経過観察を行い、また、有効性と安全性を考慮して、1回10 µg、1日2回への増量の可否を慎重に判断すること。

【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) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者〔十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。「薬物動態」の項参照〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔十分な使用経験がない。〕
- (4) 肺炎の既往歴のある患者〔「副作用」の項参照〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- (6) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者

2. 重要な基本的注意

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患〔腎性糖尿、甲状腺機能異常等〕があることに留意すること。
- (2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、スルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り考慮すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (3) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (5) スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照〕

- (6) 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状〔嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等〕があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (7) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (8) インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤との併用については、検討が行われていない。
- (9) 本剤は、スルホニルウレア剤との併用により、低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。また、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

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
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 スルホニルアミド系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が増強される薬剤 β -遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じて投与量を調節する。	血糖降下作用が減弱される。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等	併用する経口剤の作用の発現を遅らせるおそれがある。本剤と併用する場合、本剤を投与する少なくとも1時間前にこれらの薬剤を服用すること。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤の胃内容物排出遅延作用による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの t_{max} が約2時間遅延したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕 ときに出血をともなうINR増加が報告されている。	
HMG-CoA還元酵素阻害剤	ロバスタチン (国内未承認) のAUCが40%、 C_{max} が28%低下し、 t_{max} が4時間遅延したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕	

4. 副作用

国内臨床試験 (スルホニルウレア剤との併用) において、安全性評価対象 288 例中 224 例 (77.8%) に副作用が認め

られ、主なものは、低血糖症 146 例 (50.7%)、悪心 75 例 (26.0%)、食欲減退 41 例 (14.2%)、腹部不快感 32 例 (11.1%)、便秘 31 例 (10.8%)、嘔吐 26 例 (9.0%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖：スルホニルウレア剤との併用により、低血糖症状 (脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等) を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。
また、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常シヨ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 2) 腎不全：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢などの症状のある患者において、急性腎不全、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。このような場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 急性膵炎 (0.7%)：急性膵炎があらわれることがあるので、急性膵炎に特徴的な症状 (嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等) に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。
- 4) アナフィラキシー反応、血管浮腫：アナフィラキシー反応、血管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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	傾眠
消化器	悪心、便秘、食欲減退、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、下痢	消化不良、上腹部痛、下腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎	鼓腸、おくび	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			血中クレアチニン増加	
代謝異常	血糖値低下	体重減少		脱水
皮膚			発疹、蕁麻疹	多汗症、全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹、脱毛症
注射部位		注射部位紅斑、注射部位そう痒感	注射部位不快感、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位湿疹	その他の注射部位反応
その他		倦怠感、冷感、胸部不快感、CK (CPK) 上昇	脱力感	神経過敏・緊張

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギに22 µg/kg/日（ヒトに1回10 µgを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の229倍）以上又は妊娠マウスに68 µg/kg/日（ヒトに1回10 µgを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の25倍）以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延（ウサギ）、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延（マウス）が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（授乳マウス）では、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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：外国臨床試験において1回100 µg（最大推奨用量の10倍）が投与された2型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている。

処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 投与时

- 1) 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、粒子や変色を認める場合には使用しないこと。
- 2) 本剤のカートリッジに他剤を補充したり、他剤と混合してはならない。
- 3) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。
- 4) 本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBD マイクロファイナプラス及びパノパスニードルで行っている。]
- 5) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
- 6) 1本を複数の患者に使用しないこと。

(2) 投与部位

腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

(3) 投与経路

必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。

(4) 保存時

- 1) 使用前は凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。凍結した場合は使用しないこと。
- 2) 使用中は25℃以下で保存すること。
- 3) 使用開始後30日以内に使用すること。

10. その他の注意

2年間のがん原性試験で、250 µg/kg/日（ヒトに1回10 µgを1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の143倍）の投与により甲状腺C細胞腺腫の発生率の増加が雌ラットで認められたが、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺C細胞腺腫の増加はなかった。また、甲状腺C細胞癌の発生は認めなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

2型糖尿病患者24例に本剤5 µgを腹部に単回皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度は、投与後1.5時間（ t_{max} ）に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は1.27時間であった¹⁾。

<2型糖尿病患者に本剤5 µgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ>

投与量 (µg)	n	C_{max} (pg/mL)	t_{max} ^{注1)} (h)	$t_{1/2}$ ^{注2)} (h)	$AUC_{0-∞}$ (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
5	24	113 (33.5)	1.5 (0.5-2.5)	1.27 (0.836-1.71)	405 (34.2)	12.3 (34.2)	22.7 (36.4)

CL/F : 見かけのクリアランス、 V_z/F : 見かけの分布容積

幾何平均値（変動係数%）

注1) 中央値（範囲）

注2) 幾何平均値（範囲）

(2) 反復投与

2型糖尿病患者に本剤5又は10 µgを腹部に1日2回反復皮下投与したとき（各8例）、投与10日目の血漿中エキセナチド濃度は、それぞれ投与後1.3及び1.5時間（ t_{max} ）に C_{max} に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ1.35及び1.30時間であった¹⁾。

<2型糖尿病患者に本剤5及び10 µg^{注1)}を反復皮下投与したときの10日目の薬物動態パラメータ>

投与量 (µg)	n	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	$t_{max,ss}$ ^{注2)} (h)	$t_{1/2}$ ^{注3)} (h)	$AUC_{0-∞}$ (pg·h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	$V_{z,ss}/F$ (L)
5	8	121 (34.9)	1.3 (0.5-3.0)	1.35 ^{注4)} (0.766-1.99)	408 (24.1)	10.5 ^{注4)} (23.1)	20.4 ^{注4)} (39.6)
10	8	286 (33.1)	1.5 (0.5-2.0)	1.30 (0.927-1.61)	944 (35.2)	10.1 (31.8)	19.1 (30.2)

CL_{ss}/F : 見かけのクリアランス、 $V_{z,ss}/F$: 見かけの分布容積

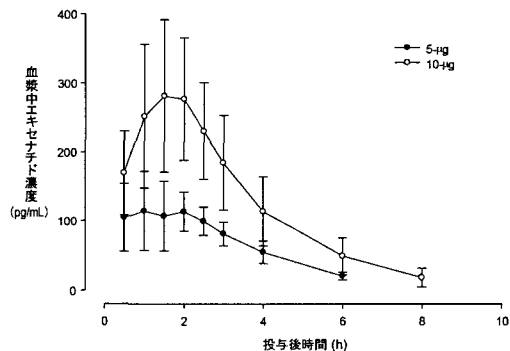
幾何平均値（変動係数%）

注1) 投与1日目はプラセボを投与した。投与2日目から5日目まで5 µgを投与した。

注2) 中央値（範囲）

注3) 幾何平均値（範囲）

注4) n=6



<2型糖尿病患者に本剤5又は10 µgを投与したとき投与10日目の血漿中エキセナチド濃度推移>
(算術平均値±標準偏差、n=8)

2. 吸収（外国人での成績）

2型糖尿病患者25例に3つの異なる投与部位（腹部、上腕部、大腿部）に本剤10 µg単回皮下投与したとき、バイオアベイラビリティ（AUC比 [95%信頼区間]）は、腹部で1.21 [0.96, 1.53]、上腕部で1.13 [0.89, 1.43]及び大腿部で1.18 [0.93, 1.49]であった。なお、静脈内投与時のAUCの個体間変動が大きく、一部の被験者でAUCが低値を示したことからバイオアベイラビリティが1を超える値となった。

3. 分布（外国人での成績）

2型糖尿病患者24例に本剤1 µgを単回静脈内投与したときの分布容積 [中央値（最小値~最大値）] は21.84 (8.2~61.4) Lであった。

4. 代謝（参考 in vitro試験）

GLP-1分解に関与する内因性ペプチド分解酵素であるジペプチルペプチダーゼ-4を用いた in vitro試験において、本剤はこの酵素による分解に対して抵抗性であることが示された。本剤は腎臓で分解されると考えられ、ヒト腎臓膜分画を用いた試験においてアミノ酸配列21-22位間、22-23位間で切断された4つのフラグメント[エキセナチド (1-21)、エキセナチド (22-39)、エキセナチド (1-22) 及びエキセナチド (23-39)]が検出された。

5. 排泄（参考 ラット）

非臨床試験から、本剤は主として腎臓で分解されることにより消失することが示された。ラットに静脈内持続投与した試験において、尿中に未変化体はほとんど存在しなかったことから、本剤は腎臓で糸球体濾過を受けた後に分解されるものと考えられる。

6. 腎機能障害患者（外国人での成績）

健康成人（ $CL_{CR}>80$ mL/min）8例、軽度腎機能障害患者（ $CL_{CR}=50\sim80$ mL/min）8例、中等度腎機能障害患者（ $CL_{CR}=30\sim50$ mL/min）6例及び血液透析を受けている末期腎不全患者（ $CL_{CR}\leq30$ mL/min）8例に本剤5又は10 µgを単回皮下投与した試験において、本剤の $t_{1/2}$ はそれぞれ1.45、2.12、3.16及び5.95時間であり、腎機能低下に伴い $t_{1/2}$ は延長した²⁾。また、本試験と2型糖尿病患者（ $CL_{CR}>50$ mL/min）を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約13%、36%及び84%低下した²⁾。

7. 高齢者（外国人での成績）

高齢2型糖尿病患者（15例、75~85歳、 $CL_{CR}=30\sim80$ mL/min）に本剤5又は10 µgを単回皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-∞}$ は、成人2型糖尿病患者（15例、45~65歳、 $CL_{CR}\geq50$ mL/min）に比べそれぞれ12%及び41%増加した³⁾。

8. 薬物相互作用 (外国人での成績)

健康成人 34~39 例に本剤 10 µg と同時又は 1、2 及び 4 時間後にアセトアミノフェン 1000 mg を併用投与したとき、プラセボ投与と比べ、 t_{max} は 0.3~3.6 時間遅延し、 C_{max} 及び AUC は 37~56% 及び 14~24% 低下した。その影響は本剤投与 1 又は 2 時間後が最も顕著であった。本剤投与 1 時間前にアセトアミノフェンを併用投与したとき、アセトアミノフェンの血漿中濃度に変化はみられなかった⁴⁾。

また、本剤 10 µg とワルファリン、リシノプリル、ジゴキシン、ロバスタチン又は経口避妊薬を併用した相互作用試験の結果を下表に示す^{5), 6), 7), 8), 9)}。本剤投与後にロバスタチンを投与したとき、ロバスタチンの t_{max} は 4 時間遅延し、 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 28% 及び 40% 低下した。なお、外国第 III 相試験 3 試験 (30 週のプラセボ対照試験) の併合解析では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤服用中の被験者の脂質プロファイルは本剤併用により影響を受けなかった。検討したその他の経口薬については、本剤投与後に経口薬を投与したとき、経口薬の C_{max} は低下し t_{max} は遅延したが、AUC は変化しなかった。一方、本剤投与 1 時間前に経口避妊薬を投与した場合、 C_{max} 及び t_{max} にほとんど影響はなかった。

経口薬	投与時間 (min)	n	C_{max} 比 [90%CI]	AUC 比 [90%CI]	t_{max} 差 (範囲)
ワルファリン 25 mg					
(R)-ワルファリン	35	15/15	1.05 [1.00, 1.09]	1.11 [1.06, 1.17]	1.00
(S)-ワルファリン	35	15/15	0.97 [0.93, 1.01]	1.06 [1.01, 1.11]	2.00
リシノプリル 5~20 mg	35	19/18	0.93 [0.86, 1.02]	0.97 [0.90, 1.04]	2.00 (-2.0-7.0)
ジゴキシン 0.25 mg	30	22/21	0.82 [0.75, 0.89]	0.95 [0.90, 1.00]	2.50 (0.0-3.5)
ロバスタチン 40 mg	30-35	21/17	0.72 [0.57, 0.91]	0.60 [0.50, 0.71]	4.00 (0.0-6.0)
経口避妊薬 (反復投与)					
エチンエストラジオール	-60	24/21	0.85 [0.78, 0.93]	0.94 [0.88, 1.01]	0.00
エチンエストラジオール	30	24/23	0.55 [0.50, 0.60]	0.96 [0.90, 1.04]	3.00
レボノルゲストレル	-60	24/21	1.01 [0.92, 1.10]	1.00 [0.92, 1.09]	-0.08
レボノルゲストレル	30	24/23	0.73 [0.67, 0.79]	1.05 [0.96, 1.14]	3.50

投与時間: 本剤投与後の経口薬の投与時間、n: プラセボ/本剤又は単剤/本剤
AUC 比、 C_{max} 比: 本剤/プラセボ又は本剤/単剤、 t_{max} 差: 本剤-プラセボ又は単剤
経口避妊薬 (エチンエストラジオール 0.03 mg、レボノルゲストレル 0.15 mg)

【臨床成績】

1. 第 II 相比較試験

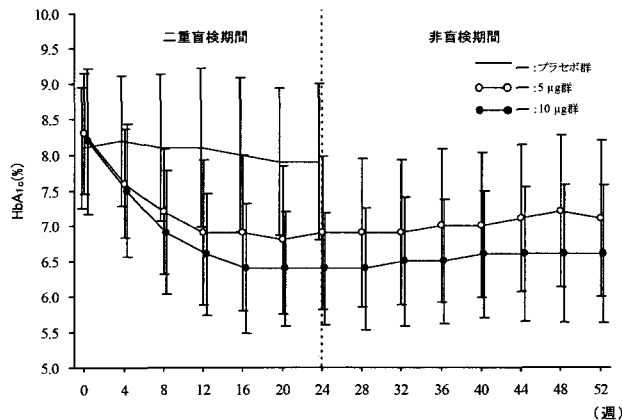
スルホニルウレア剤 (他の経口血糖降下薬との併用を含む) で十分な効果が得られない日本人 2 型糖尿病患者 151 例を対象に、本剤 2.5¹⁰⁾、5、10 µg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間皮下投与した。主要評価項目は、投与開始時 (ベースライン) から投与 12 週時までの HbA_{1c} 変化量とした。その結果、HbA_{1c} 変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で 0.02 ± 0.64%、本剤 5 µg 群で -1.24 ± 0.65%、本剤 10 µg 群で -1.41 ± 0.86% であった。空腹時血糖値の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で 6.0 ± 4.84 mg/dL、本剤 5 µg 群で -25.0 ± 6.99 mg/dL、本剤 10 µg 群で -28.9 ± 5.86 mg/dL であった。また、食事負荷試験の結果、食後 2 時間の血糖値の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で 7.8 ± 45.7 mg/dL、本剤 5 µg 群で -130.7 ± 57.6 mg/dL、本剤 10 µg 群で -159.7 ± 65.2 mg/dL であった。体重変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で -0.69 ± 0.23 kg、本剤 5 µg 群で -0.24 ± 0.29 kg、本剤 10 µg 群で -1.27 ± 0.33 kg であった。

注) 本剤の用法・用量は 1 回 5 µg を 1 日 2 回投与し、患者の状態に応じて 1 回 10 µg に増量できる。[「用法・用量」の項参照]

2. 第 III 相比較試験

スルホニルウレア剤 (他の経口血糖降下薬との併用を含む) で十分な効果が得られない日本人 2 型糖尿病患者 179 例を対象に、本剤 5、10 µg 又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間皮下投与した。主要評価項目は、投与開始時 (ベースライン) から投与 24 週時までの HbA_{1c} 変化量とした。その結果、HbA_{1c} 変化量 (最小二乗平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で -0.28 ± 0.15%、本剤 5 µg 群で -1.34 ± 0.11%、本剤 10 µg 群で -1.62 ± 0.11% であり、プラセボ群に対して本剤 5 µg 群及び本剤 10 µg 群でいずれも統計学的に有意な減少を示した (それぞれ p < 0.001)。

本剤の長期投与時の安全性と有効性を併せて検討するため、二重盲検期間 (24 週間) の後に非盲検期間 (28 週間) を設け、本剤 5 µg 又は 10 µg を投与した。52 週時まで投与を継続した結果、長期間安定した血糖コントロールが得られた。



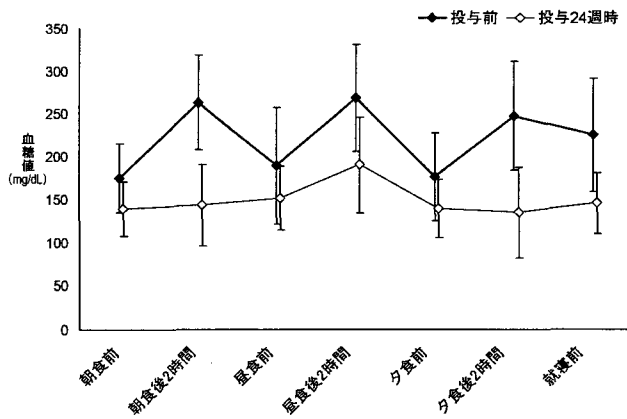
<第 III 相比較試験における HbA_{1c} 値 (%) の推移>
(平均値 ± 標準偏差)

	投与開始時		投与 24 週時		投与 52 週時	
	n	HbA _{1c} 平均値 (%)	n*	投与開始時からの HbA _{1c} 変化量 (%)	n*	投与開始時からの HbA _{1c} 変化量 (%)
プラセボ群	35	8.11(0.85)	34	-0.24(0.84)	—	—
本剤 5 µg 群	72	8.28(0.84)	64	-1.43(0.90)	60	-1.09 (0.89)
本剤 10 µg 群	72	8.22(1.02)	53	-1.90(1.03)	48	-1.59(0.98)

平均値 (標準偏差)

* 完了例

空腹時血糖値において、ベースラインから投与 24 週時までの平均変化量 (最小二乗平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で -7.6 ± 5.46 mg/dL、本剤 5 µg 群で -25.1 ± 3.83 mg/dL、本剤 10 µg 群で -29.0 ± 3.81 mg/dL であった。さらに、1 日 7 ポイントの自己血糖測定の結果から、本剤投与後 24 週において、朝食後 2 時間の血糖値の変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で -0.3 ± 67.5 mg/dL、本剤 5 µg 群で -87.5 ± 61.2 mg/dL、本剤 10 µg 群で -120.6 ± 61.9 mg/dL であり、夕食後 2 時間の血糖値の変化量は、プラセボ群で 7.3 ± 57.6 mg/dL、本剤 5 µg 群で -85.8 ± 71.5 mg/dL、本剤 10 µg 群で -108.7 ± 71.8 mg/dL であった。体重において、ベースラインから投与 24 週時までの平均変化量 (最小二乗平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群で -0.47 ± 0.39 kg、本剤 5 µg 群で -0.39 ± 0.28 kg、本剤 10 µg 群で -1.54 ± 0.27 kg であり、本剤 10 µg 群はプラセボ群に対して有意な減少を示した (p=0.026)。



<第 III 相比較試験における 7 ポイント自己血糖測定値変化 (本剤 10 µg 群)>
(平均値 ± 標準偏差、n=72)

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は化学合成されたアミノペプチドであり、トカゲ (Heloderma Suspectum) 由来のエキセンディン-4 (Exendin-4) と同じ 39 個のアミノ酸配列を有する。本剤の N 末端配列はヒト GLP-1 と異なることから、内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4 による分解に抵抗性を示し、作用が持続する。[「薬物動態」の項参照]

(1) GLP-1 受容体アゴニスト作用

本剤は、*in vitro* 試験において内因性 GLP-1 と同様に GLP-1 受容体に結合し、細胞内 cAMP を増加させる GLP-1 アゴニスト活性を示した¹⁰⁾。

2. 血糖上昇抑制作用

(1) 血糖降下作用

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 10 日間の試験において、5 及び 10 µg の本剤を 1 日 2 回反復皮下投与した。なお、両群とも 1 日目はプラセボ投与し、10 µg 群は 5 µg で投与を開始し、6 日目から 10 µg に増量した。反復投与後の最終投与日における血漿中グルコース濃度 (AUC₀₋₂₄) は、プラセボ投与時 (1 日目) に対して 5 µg 群 (8 例) 及び 10 µg 群 (7 例) においてそれぞれ 33.4% 及び 42.1% 低下した¹⁾。

(2) グルコース依存性血糖降下作用

糖尿病疾患モデルマウス (db/db 及び ob/ob) を用いた *in vivo* 試験において、本剤は血糖降下作用を示し、血中グルコース濃度の投与前値と投与前後の変化量に相関が認められた¹¹⁾。

(3) グルコース応答性インスリン分泌作用

ラット膵島細胞を用いた *in vitro* インスリン分泌能試験において、本剤は低グルコースレベルでは作用を示さず、高グルコースレベルで認められるインスリン分泌を増強した¹²⁾。また、糖尿病モデルラットを用いた *in vivo* 反復投与試験において、本剤は摂餌量を同等にした対照群に比し膵β細胞重量に有意な変化を示さなかったが、インスリン感受性を有意に改善し、膵β細胞重量とインスリン感受性との積 (インスリン感受性で補正した膵β細胞量) を有意に増加した¹³⁾。更に糖尿病モデルラットを用いた *in vivo* 反復投与試験において、本剤は溶媒対照群に比し、血漿中 C ペプチドを有意に増加した¹⁴⁾。

(4) グルカゴン分泌抑制作用

ラットを用いた *in vivo* 高血糖クランプ試験において、本剤は溶媒対照群に比し、グルカゴン分泌を有意に抑制した¹⁵⁾。

(5) 胃内容物排出遅延作用

ラットを用いた *in vivo* 胃内容物排出試験において、本剤は用量に依存した胃内容物排出遅延作用を示した¹⁶⁾。

3. 体重減少作用

ラットを用いた *in vivo* 反復投与試験において、本剤は摂餌量を抑制し、溶媒投与群に比し有意な体重減少を示した¹³⁾。

4. インスリン抵抗性改善作用

ラットに本剤を反復投与した後に実施した *in vivo* 正常血糖高インスリンクランプ試験において、本剤はグルコース注入速度/血漿中インスリン濃度比を溶媒対照群に比し有意に上昇させ、インスリン抵抗性改善作用を示した¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エキセナチド (JAN)

Exenatide

分子式：C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S

分子量：4,186.57

構造式：H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-
 1 5 10 15
 Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-
 20 25 30 35
 Pro-Ser-NH₂
 39

性状：本品は白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。吸湿性である。

【包装】

バイエッタ皮下注 5 μg ペン 300 : 注射剤 56 回用 : 1 キット

バイエッタ皮下注 10 μg ペン 300 : 注射剤 28 回用 : 1 キット

バイエッタ皮下注 10 μg ペン 600 : 注射剤 56 回用 : 1 キット

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Kothare, P.A. et al. J. Clin. Pharmacol, 48 (12), 1389 (2008)
- 2) Linnebjerg, H. et al. Br. J. Clin. Pharmacol, 64 (3), 317 (2007)
- 3) 社内資料：高齢者における薬物動態試験
- 4) Blase, E. et al. J. Clin. Pharmacol, 45 (5), 570 (2005)
- 5) Kothare, P.A. et al. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther, 45 (2), 114 (2007)
- 6) Soon, D. et al. J. Clin. Pharmacol, 46 (10), 1179 (2006)
- 7) 社内資料：薬物動態学的相互作用
- 8) Kothare, P.A. et al. J. Clin. Pharmacol, 45 (9), 1032 (2005)
- 9) 社内資料：薬物動態学的相互作用
- 10) Göke, R. et al. : J. Biol. Chem., 268 (26), 19650 (1993)
- 11) Young, A.A. et al. : Diabetes, 48, 1026 (1999)
- 12) Parkes, D.G. et al. : Metabolism, 50 (5), 583 (2001)
- 13) Gedulin, B.R. et al. : Endocrinology, 146 (4), 2069 (2005)
- 14) 社内資料：膵β細胞に対する作用
- 15) 社内資料：グルカゴン分泌抑制作用
- 16) 社内資料：胃内容物排出遅延作用

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。

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

バイエッタ®及び Byetta®は Amylin Pharmaceuticals, Inc. の登録商標です。

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

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

長期投与に関する注意

本剤は新医薬品であるため、療養担当規則 (保険医療機関及び保険医療養担当規則) に基づき、平成 23 年 X 月末日までは、最低限 14 日に 1 回、来院するよう患者及び家族に指導し、徹底させること。

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ラディオガルダーゼカプセル 500mg
2	一 般 名	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物
3	申 請 者 名	日本メジフィジックス株式会社
4	成 分 ・ 分量	1 カプセル中にヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物を 500mg ^{注)} (鉄として 154.7mg 相当) 含有するカプセル剤 注) 原薬の鉄含量が 30.94% のとき, 付着水を含むヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として 500mg を含有する.
5	用 法 ・ 用量	通常, 1 回 6 カプセル (ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として 3g) を 1 日 3 回経口投与する. なお, 患者の状態, 年齢, 体重に応じて適宜増減する.
6	効 能 ・ 効 果	放射性セシウムによる体内汚染の軽減
7	備 考	本剤は, 有効成分であるヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物が放射性セシウムとイオン交換及び結晶構造内への吸着により結合し, 腸管から再吸収を妨げることによって放射性セシウムの体外排泄を促進するものである.

日本標準商品分類番号	
873929	
承認番号	●●●●
薬価収載	薬価未収載
販売開始	●●●●

貯法：室温、遮光保存
使用期限：外箱等に表示

添付文書（案）

放射性セシウム体内除去剤

処方せん医薬品^{注1}

ラディオガルダーゼカプセル500mg



RADIOGARDASE®

【使用上の注意】

【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】

成分・含量 (1カプセル中)	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物 500mg ^{注2} (鉄として154.7mg相当)
添加物	カプセル本体中： ゼラチン 青色2号 ラウリル硫酸ナトリウム
色・剤形	青色の0号硬カプセル剤
外形	
識別コード	

注) 原薬の鉄含量が30.94%のとき、付着水を含むヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として500mgを含有する。

【効能又は効果】

放射性セシウムによる体内汚染の軽減

【用法及び用量】

通常、1回6カプセル（ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として3g）を1日3回経口投与する。
なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 治療開始後は糞便中及び尿中、又は全身の放射能をシンチレーションカウンタ等で適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- ゴイアニア事故における本剤の投与量を参考に、用量及び投与回数を適宜増減すること。【臨床成績】の項参照

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 不整脈又は電解質異常がある患者〔低カリウム血症により症状が増悪するおそれがある。〕
 - 消化管の蠕動運動の障害のある患者〔本剤と結合した放射性セシウムが消化管局所に滞留することで放射線障害を発現するおそれがある。〕
 - 鉄代謝異常の患者〔長期投与により本剤に含まれる鉄が蓄積するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 投与中は定期的に血清カリウム濃度の検査を行い、必要に応じてカリウムを補充するなど適切な処置を行うこと。
 - 本剤の服用により体内で遊離した鉄が吸収され、蓄積される可能性があるため投与期間中は血清フェリチン等の推移を適宜確認することが望ましい。
- 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン製剤、グリチルリチン製剤、利尿剤	低カリウム血症を増悪させるおそれがある。	これらの薬剤はカリウムの排泄作用を有する。
テトラサイクリン系抗生物質	テトラサイクリン系抗生物質の吸収が減弱するおそれがある。	本剤中の鉄イオンと難溶性のキレートを形成し、テトラサイクリン系抗生物質の吸収を阻害する可能性がある。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

その他の副作用

	頻度不明
消化器	便秘, 胃部不快感
その他	低カリウム血症

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ので、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。〔【臨床成績】の項参照〕

8. 過量投与

ゴイアニアの事故において、本剤が1日に20g投与された場合に、胃部不快感が認められたとの報告がある¹⁾。

9. 適用上の注意

服用時：

本剤の服用により、便が青みを帯びる場合がある。また、便の変色により放射線被曝に起因する消化器傷害による血便等の発現を見逃すおそれがあるので、注意すること。

10. その他の注意

排泄物等の取扱いについて、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に処理すること。〔放射性セシウムと結合した本剤は主に糞便中に排泄されるため、本剤投与中の患者の糞便中には放射性セシウムが高濃度に含まれる可能性がある。〕

【薬物動態】

本剤をブタに単回胃内投与又はラットに5日間反復経口投与したとき、本剤はほとんど吸収されず、糞便中に排泄された^{2), 3)}。

【臨床成績】

〈健康成人における放射性セシウムの排泄促進作用⁴⁾〉

放射性セシウム (¹³⁷Cs : 37kBq) を経口摂取した健康成人7例に、本剤1.0gを1日3回投与したとき、放射性セシウムの生物学的半減期の平均値が94日から31日に短縮した。

〈ゴイアニアにおける放射性セシウムの被曝事故¹⁾〉

ブラジルのゴイアニアの事故において、放射性セシウム (¹³⁷Cs) の体内汚染を受けた46例に本剤が投与された。成人及び若年成人には本剤1日3~10g、小児には本剤1日1~3gが、2、3又は6回に分けて経口投与された（投与間隔は投与量に応じて調整され、最短2時間間隔で投与された）。46例中25例について、本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期に関するデータが得られ（表1）、本剤投与による放射性セシウムの生物学的半減期の短縮が認められた。また、本剤の投与により糞便中/尿中の放射能排泄比が増加した。

表1：本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期

年齢	投与量	患者数 ^{a)}	¹³⁷ Csの生物学的半減期 ^{b)}		平均短縮率
			投与中	投与中止後	
19歳以上	10g/日	5例	26±6日	80±15日	69%
	6g/日	10例	25±15日		
	3g/日	6例	25±9日		
12~14歳	10g/日	5例	30±12日	62±14日	46%
4~9歳	3g/日	7例	24±3日	42±4日	43%

a) 19歳以上は13例であるが、複数の投与量で治療されていた8例は、投与量別にそれぞれ1例として集計

b) 平均値±標準偏差

【薬効薬理】

放射性セシウムの排泄促進作用

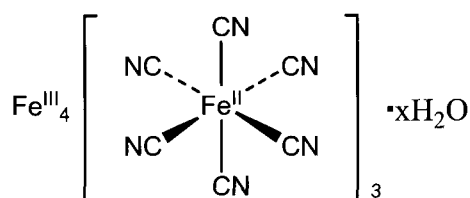
放射性セシウム (¹³⁷Cs) を投与したラットに、放射性セシウム投与直後から本剤を11日間経口投与したとき、血液、肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨及び全身の放射能が減少した⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物

化学名：Iron (Ⅲ) hexacyanoferrate (Ⅱ)

構造式：



注) $x=14\sim 16$

分子式： $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($x=14\sim 16$)

分子量：859.23 (脱水和物として)

性状：青紫色の粒状の結晶性粉末である。

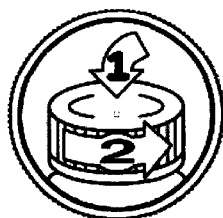
【取扱い上の注意】

容器の開け方：

本剤容器の蓋はチャイルドロックを施しているため、次の手順で開封すること。

ステップ1：蓋を強く押す。

ステップ2：押しながら蓋をねじる。



【承認条件】

本剤の臨床使用経験は限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、可能な限り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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

36カプセル/容器

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) IAEA TECDOC Series No. 1009. Dosimetric and Medical Aspects of the Radiological Accident in Goiania in 1987. 1998; pp.37-45.

- 2) Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, Heinrich HC, Pfau AA. Intestinal absorption of iron from ^{59}Fe -labelled hexacyanoferrates (II) in piglets. Arzneimittelforschung 1988; 38: 1469-71.
- 3) Nielsen P, Dresow B, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron and cyanide from ^{59}Fe - and ^{14}C -labelled hexacyanoferrates (II) in rats. Z Naturforsch 1990; 45c: 681-690.
- 4) Strömme A. Increased Excretion of ^{137}Cs in Humans by Prussian Blue. Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides; proceedings. 1968; 329-32.
- 5) Le Gall B, Taran F, Renault D, Wilk JC, Ansoberlo E. Comparison of prussian blue and apple-pectin efficacy on ^{137}Cs decorporation in rats. Biochimie 2006; 88: 1837-41.

【文献請求先】

日本メジフィジックス株式会社 販売促進部
〒661-0976 兵庫県尼崎市潮江1丁目2番6号
0120-076941 (フリーダイヤル)

製造元

ハウプト・ファーマ・ベルリン・GmbH社

販売元

日本メジフィジックス株式会社
東京都江東区新砂3丁目4番10号

提携

ドイツ・ハイル社

(報道発表用)

1	販 売 名	① クラビット点滴静注バッグ 500 mg/100 mL ② クラビット点滴静注 500 mg/20 mL
2	一 般 名	レボフロキサシン水和物
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	① 1 バッグ (100 mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5 mg (レボフロキサシンとして 500 mg) 含有する注射剤 ② 1 バイアル (20 mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5 mg (レボフロキサシンとして 500 mg) 含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはレボフロキサシンとして1回 500 mg を1日1回、約60分間かけて点滴静注する。
6	効 能 ・ 効 果	<適応菌種> レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、ペスト菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、Q熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ)、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ) <適応症> 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q熱
7	備 考	本剤は、キノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン水和物を有効成分とする注射用抗菌製剤である。

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。

ニューキノロン系注射用抗菌製剤

処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号
876241

	点滴静注バッグ 500mg/100mL	点滴静注 500mg/20mL
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1993年10月	

クラビット®点滴静注バッグ500mg/100mL

クラビット®点滴静注500mg/20mL

CRAVIT® INTRAVENOUS DRIP INFUSION

レボフロキサシン水和物注

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. 小児等(「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照)ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

【組成・性状】

1. 組成

1 バッグ又は1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
クラビット点滴静注 バッグ500mg/100mL	レボフロキサシン水和物(日局) 512.5mg/100mL (レボフロキサシンとして 500mg/100mL)	塩化ナトリウム 900mg、 pH調節剤
クラビット点滴静注 500mg/20mL	レボフロキサシン水和物(日局) 512.5mg/20mL (レボフロキサシンとして 500mg/20mL)	pH調節剤

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
クラビット点滴静注 バッグ500mg/100mL	3.8~5.8	1.0~1.2	黄色~帯緑黄色の 澄明な液
クラビット点滴静注 500mg/20mL	3.8~5.8	約0.9 ^{注)}	黄色~帯緑黄色の 澄明な液

注)本品20mLを生理食塩液80mLで希釈時。なお、希釈しない場合、本品の浸透圧比は約0.3である。

【効能・効果】

〈適応菌種〉

レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、ペスト菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

〈適応症〉

肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q熱

【用法・用量】

通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回、約60分間かけて点滴静注する。

〈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. 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして(経口剤に切り替えた場合には経口剤の投与期間も含め)14日間投与すること。
3. 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。症状が緩解した場合には、経口投与に切り替えること(「薬物動態」の項参照)。
4. 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。
5. 本剤は点滴静注にのみ使用すること。
6. 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい(「薬物動態」の項参照)。

腎機能 Ccr(mL/min)	用法・用量
20 ≤ Ccr < 50	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。
Ccr < 20	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高度の腎機能障害のある患者[高い血中濃度の持続が認められている(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)。]
- (2) うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者[バッグ製剤には塩化ナトリウムが含まれている。]
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣を起こすことがある。]
- (4) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (5) 重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者[QT延長を起こすことがある。]
- (6) 重症筋無力症の患者[症状を悪化させることがある。]
- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
- (1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - (2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - (3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。

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
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。

4. 副作用

承認時まで国内で実施された臨床試験で、安全性評価対象症例342例中164例(48.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、注射部位反応(20.2%)、ALT(GPT)上昇(10.2%)、AST(GOT)上昇(8.5%)であった。

(1) 重大な副作用

- ショック(頻度不明^注)、アナフィラキシー様症状(頻度不明^注)：ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等)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。
- 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^注)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^注)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 痙攣(頻度不明^注)：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- QT延長(頻度不明^注)：QT延長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。
- 急性腎不全(頻度不明^注)、間質性腎炎(頻度不明^注)：急性腎不全、間質性腎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し、適切な処置を行うこと。
- 劇症肝炎(頻度不明^注)、肝機能障害(頻度不明^注)、黄疸(頻度不明^注)：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等)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。
- 汎血球減少症(頻度不明^注)、無顆粒球症(頻度不明^注)、溶血性貧血(頻度不明^注)、血小板減少(頻度不明^注)：汎血球減少症、無顆粒球症(初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、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。
- 間質性肺炎(1%未満)、好酸球性肺炎(頻度不明^注)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明^注)：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢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。
- 横紋筋融解症(頻度不明^注)：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の特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 低血糖(頻度不明^注)：低血糖があらわれることがあり、低血糖性昏睡に至る例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者(特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者)、腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。
- アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明^注)：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、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。60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。
- 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状(頻度不明^注)：錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 過敏性血管炎(頻度不明^注)：過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破砕性血管炎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。
- 重症筋無力症の悪化(頻度不明^注)：重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^注
過敏症		そう痒症、発疹	蕁麻疹、光線過敏症
精神神経系	不眠	めまい、頭痛、しびれ感、幻覚	傾眠、振戦、ぼんやり、意識障害、末梢神経障害、錐体外路障害
腎臓		血尿、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇、BUN上昇
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	LDH上昇、血中ビリルビン増加	肝機能異常
血液	好酸球数増加	好中球数減少、白血球数減少	血小板数減少、リンパ球数減少、貧血
消化器	下痢、便秘	悪心、嘔吐、食欲不振、腹部不快感、腹痛、口渇、腹部膨満、舌炎	消化不良、胃腸障害、口内炎
感覚器		耳鳴	視覚異常、味覚消失、味覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤
循環器			動悸、低血圧、頻脈
注射部位反応	注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位疼痛	注射部位硬結、注射部位熱感、静脈炎、血管炎、注射部位不快感、血管障害、穿刺部位疼痛	
その他	尿中ブドウ糖陽性	関節痛、倦怠感、CK(CPK)上昇、発熱	胸部不快感、四肢痛、咽喉乾燥、熱感、浮腫、筋肉痛、脱力感

注) 同一成分含有の製剤又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される〔薬物動態〕の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔オフロキサシンでヒト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ので、投与しないこと〔その他の注意〕の項参照)。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は点滴静注にのみ使用すること。
- (2) 調製方法：本剤のバイアル製剤は、生理食塩液等で希釈することが望ましい〔臨床成績〕の項参照)。なお、調製後は速やかに使用すること(希釈液については「取扱上の注意」の項参照)。
- (3) 投与时：
 - 1) 本剤を他剤と配合した時に、沈殿、混濁が認められた場合には、投与しないこと。
 - 2) 本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているので、静脈内カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止(ヘパリンロック)前後は、ルート内を生理食塩液で洗浄(フラッシング)すること。
 - 3) 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を連続して投与する場合は、本剤と配合変化(沈殿、混濁等)が認められる薬剤があるため、配合変化試験データを参照すること¹⁾。

9. その他の注意

動物実験[幼若犬、若い成犬(13ヵ月齢)、幼若ラット]で閾値異常が認められている。

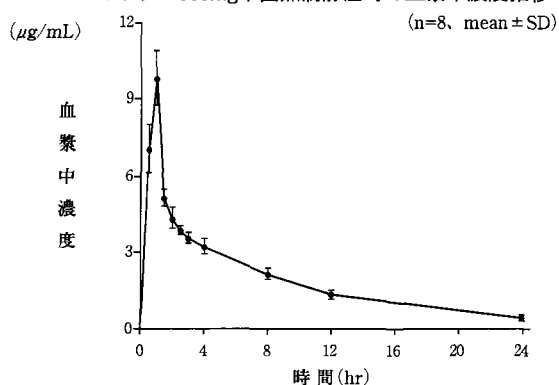
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 血漿中濃度の推移

国内において健康成人にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注した場合、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは、次のとおりであった。

レボフロキサシン500mg単回点滴静注時の血漿中濃度推移



レボフロキサシン500mg単回点滴静注時の薬物動態パラメータ
(ノンコンパートメント解析, n=8, mean ± SD)

	n	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (µg·hr/mL)
500mg点滴静注	8	1.00 ± 0.00	9.79 ± 1.05	8.05 ± 1.54	51.96 ± 4.96

t_{1/2}: 終末相の消失半減期

(2) 高齢者における体内動態

国内において健康高齢者(65~79歳)及び健康非高齢者(20~45歳)にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注した場合の薬物動態パラメータは、次のとおりであった。

(ノンコンパートメント解析, n=48, mean ± SD)

群	n	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)
高齢者	24	1.00 ± 0.00	11.19 ± 2.26	75.98 ± 11.51
非高齢者	24	1.00 ± 0.00	9.25 ± 1.94	56.63 ± 10.89

(3) 血漿蛋白結合率

国内において健康成人にレボフロキサシン500mgを単回点滴静注した場合、ex vivoでの血漿蛋白結合率は、点滴開始1~12時間後において限外ろ過法で約29~33%であった。

2. 分布

国内において慢性呼吸器病変の二次感染患者にレボフロキサシン1回500mgを60分間で点滴静注した場合、最高喀痰中濃度は、点滴開始0.5~4時間後に9.76~26.02µg/mL(n=6)を示した。最高喀痰中濃度と最高血漿中濃度の比は0.45~1.54(n=5)であり、中央値は1.09であった。

海外において健康成人又は患者にレボフロキサシン500mgを単回経口投与した場合の各組織対血漿中濃度比は、肺組織では投与2.28~25.43時間後に1.06~9.98、気管支粘膜では投与0.5~8時間後に0.9~1.8、気管支肺胞洗浄液では投与0.5~8時間後に1.1~3.0、肺マクロファージでは投与0.5~24時間後に4.1~18.9であった。

3. 代謝

国内において健康成人にレボフロキサシン500mgを1日1回7日間反復投与(60分間点滴静注)した場合、投与量に対する投与後24時間後までの代謝物(脱メチル体及びN-オキサイド体)の尿中排泄率は、いずれも投与量の1%未満であった。

4. 排泄

国内において健康成人にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注した場合、投与量に対する投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率は、93.9%であった。

5. 経口投与との比較

国内において健康成人にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注した場合又は単回経口投与した場合、薬物動態パラメータは、次のとおりであった。

(ノンコンパートメント解析, n=48, mean ± SD)

	n	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (µg·hr/mL)
500mg点滴静注	8	1.00 ± 0.00	9.79 ± 1.05	8.05 ± 1.54	51.96 ± 4.96
500mg経口投与	40	0.99 ± 0.54	8.04 ± 1.98	7.89 ± 1.04	50.86 ± 6.46

6. 腎機能障害患者での体内動態

母集団薬物動態パラメータを用い、レボフロキサシンを腎機能低下患者に推奨される用法・用量で、7日間反復点滴静注した場合の薬物動態パラメータを推定した。腎機能低下患者に血漿中濃度の上昇は認められず、投与7日目のAUC_{0-24h}は腎機能正常者に500mg1日1回反復点滴静注した場合と大きな差は認められなかった。なお、血液透析又はCAPDは、体内からのレボフロキサシン除去への影響は少ないと報告があり^{2,3,4)}、透析後の追加投与は不要と考えられる。

腎機能 (C _{cr} mL/min)	用法・用量の目安	母集団薬物動態解析から推定したパラメータ ^{注1)}	
		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL) ^{注2)}
50 ≤ C _{cr}	500mgを1日1回投与	C _{max} ≤ 12.26	AUC _{0-24h} ≤ 111.75
20 ≤ C _{cr} < 50	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与	6.13 < C _{max} ≤ 8.15	55.87 < AUC _{0-24h} ≤ 106.36
10 ≤ C _{cr} < 20	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与	6.24 < C _{max} ≤ 7.15	53.18 < AUC _{0-24h} ≤ 76.11

注1) 体重60kgとした場合

注2) 隔日投与ではAUC_{0-48h} × 1/2

7. シメチジン、プロベネシドによる影響

国内において健康成人にシメチジン400mgを1日2回3日間又はプロベネシド500mgを1日4回5日間投与し、シメチジン投与1日目又はプロベネシド投与3日目にレボフロキサシン500mgを60分間で点滴静注したところ、シメチジンの併用によって、AUC_{0-72hr}は1.3倍に上昇し、t_{1/2}は7.6時間から11.7時間に延長した。またプロベネシドの併用によって、AUC_{0-72hr}は1.5倍に上昇し、t_{1/2}は7.6時間から12.4時間に延長した。一方、C_{max}及び累積尿中排泄率(投与後0~72時間)にシメチジン又はプロベネシド併用による大きな差は認められなかった。

【臨床成績】

国内において呼吸器感染症患者を対象にレボフロキサシン1日1回500mg(5mg/mL溶液)を点滴静注した第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の疾患別有効率は、次のとおりである。また参考として、レボフロキサシン1日1回500mg経口投与による国内及び中国での第Ⅲ相臨床試験の菌種別菌消失率(呼吸器感染症)を示す。

1. 疾患別有効率

疾患名	有効率(%) (有効症例/総症例)
	注射剤500mg×1
	日本
市中肺炎(非定型肺炎を含む)	92.8 [232/250]
マイコプラズマ肺炎	100.0 [17/ 17]
クラミジア肺炎	100.0 [4/ 4]
レジオネラ肺炎	100.0 [1/ 1]
慢性呼吸器病変の二次感染	94.3 [33/ 35]

2. 菌種別菌消失率(呼吸器感染症)

菌種・菌属	菌消失率(%)		
	注射剤500mg×1	(参考)経口剤500mg×1	
	日本	日本	中国
ブドウ球菌属	93.3 [14/15]	100.0 [1/ 1]	100.0 [20/20]
肺炎球菌	98.3 [59/60]	100.0 [18/18]	95.7 [22/23]
ペニシリン耐性肺炎球菌 ^{注)}	100.0 [5/ 5]	100.0 [2/ 2]	—
レンサ球菌属	100.0 [2/ 2]	—	100.0 [2/ 2]
モラクセラ(フランハマ)・カタラーリス	100.0 [11/11]	100.0 [7/ 7]	100.0 [7/ 7]
大腸菌	—	—	83.3 [5/ 6]
クレブシエラ属	100.0 [9/ 9]	100.0 [1/ 1]	98.4 [62/63]
エンテロバクター属	100.0 [2/ 2]	—	50.0 [2/ 4]
セラチア属	—	—	100.0 [3/ 3]
インフルエンザ菌	100.0 [57/57]	100.0 [17/17]	96.9 [31/32]
緑膿菌	66.7 [4/ 6]	—	57.1 [8/14]
アシネトバクター属	—	—	94.7 [18/19]
レジオネラ属	100.0 [1/ 1]	—	—

注)ペニシリン耐性肺炎球菌：ベンジルペニシリン(PCG)のMIC \geq 2.0 μ g/mL

【薬効薬理】

レボフロキサシンは、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性(-)-(S)体である。

1. 抗菌作用

レボフロキサシンは、嫌気性菌を含むグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、ならびに大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属を含む腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌群、インフルエンザ菌、レジオネラ属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)などに強力な抗菌活性を示した。また、チフス菌、パラチフス菌、炭疽菌、ペスト菌、ブルセラ属、野兔病菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)に対しても抗菌力を示した⁵⁻¹⁸⁾。

実験のマウス感染防御試験及び感染治療試験において、レボフロキサシンは、優れた防御及び治療効果を示した⁷⁾。

2. 作用機序

レボフロキサシンは、細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用し、DNA複製を阻害する。DNAジャイレース及びトポイソメラーゼIV阻害活性は、オフロキサシンの約2倍の強さであった^{8,19-23)}。抗菌作用は殺菌的であり^{6,8)}、MIC付近の濃度で溶菌が認められた²⁴⁾。

【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)

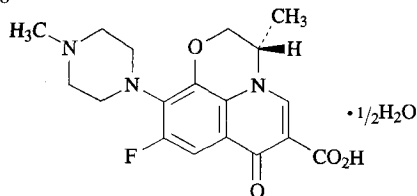
略名：LVFX

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

分子式：C₁₈H₂₀FN₃O₄ · 1/2H₂O

分子量：370.38

構造式：



性状：淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくい、エタノール(99.5)に溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。光によって徐々に暗黄白色になる。

融点：約226℃(分解)

分配係数：n-オクタノール-Sørensen緩衝液(pH7.0)；0.553(37℃)

【取扱い上の注意】

1. バッグ製剤

- (1) 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- (2) 外袋が破損しているときや内容液が漏出しているときは使用しないこと。
- (3) 残液は使用しないこと。
- (4) 通気針は不要である。
- (5) 容器の目盛りはおよその目安として使用すること。

2. バイアル製剤

- (1) 使用は1回限りとし、使用後の残液は使用しないこと。
- (2) 製品の品質を保持するため、バイアルの紙箱は使用時まで開封しないこと。
- (3) 希釈液として24時間以内に配合変化のないことが確認されている輸液を示す。

輸液名称	容量(mL)	希釈倍率(倍)	容量(mL)	希釈倍率(倍)
大塚生食注	80	5	250	13.5
大塚糖液5%	80	5	250	13.5
ソリター-T1号輸液	80	5	200	11
ソリター-T3号輸液	80	5	200	11
ラクテック注	80	5	250	13.5
ラクテックG輸液	80	5	250	13.5
キドミン輸液	80	5	—	—

【包装】

クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL (100mL) 10袋
クラビット点滴静注500mg/20mL (20mL) 1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：配合変化試験
- 2) 社内資料：Effects of Renal Dysfunction
- 3) 梅田 優ほか：日本透析医学会雑誌 1997;30(2)：109-115
- 4) Kanamori M, et al.：臨床薬理 2001;32(3)：91-99
- 5) 社内資料：Legionella属に対するin vitro抗菌活性
- 6) Une T, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1988;32(9)：1336-1340
- 7) Tanaka M, et al.：J. Antimicrob. Chemother. 1990;26(5)：659-666
- 8) Fujimoto T, et al.：Chemotherapy 1990;36：268-276
- 9) 五島瑛智子ほか：Chemotherapy 1992;40(S-3)：14-26
- 10) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy 1992;40(S-3)：57-63
- 11) 西野武志ほか：Chemotherapy 1992;40(S-3)：36-50
- 12) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics 2009;62(4)：346-370
- 13) Frean JA, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1996;40(11)：2646-2647
- 14) Urich SK, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2008;52(6)：2276-2278
- 15) Tanyel E, et al.：Saudi. Med. J. 2007;28(8)：1239-1242
- 16) Cavallo JD, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 2002;46(7)：2307-2309
- 17) Andoh M, et al.：Microbiol. Immunol. 2004;48(9)：661-664
- 18) 広瀬健二ほか：病原微生物検出情報 2005;26：89-90
- 19) Imamura M, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1987;31(2)：325-327
- 20) Hoshino K, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35(2)：309-312
- 21) Hoshino K, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1994;38(11)：2623-2627
- 22) Tanaka M, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35(7)：1489-1491
- 23) Tanaka M, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1997;41(11)：2362-2366
- 24) Tanaka M, et al.：Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1989;39(II)(7)：750-754

【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



製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

(新聞発表用)

1	販売名	ラピアクタ点滴用バッグ300mg, ラピアクタ点滴用バイアル150mg
2	一般名	ペラミビル水和物 (JAN)
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	ラピアクタ点滴用バッグ300mg : 1袋 (60mL) 中ペラミビル水和物349.4mg (ペラミビルとして300mgに相当) ラピアクタ点滴用バイアル150mg : 1瓶 (15mL) 中ペラミビル水和物174.7mg (ペラミビルとして150mgに相当)
5	用法・用量	<u>成人：通常，ペラミビルとして 300mg を 15 分以上かけて単回点滴静注する。合併症等により重症化するおそれのある患者には，1 日 1 回 600mg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが，症状に応じて連日反復投与できる。</u> なお，年齢，症状に応じて適宜減量する。 <u>小児：通常，ペラミビルとして 1 日 1 回 10mg/kg を 15 分以上かけて単回点滴静注するが，症状に応じて連日反復投与できる。投与量の上限は，1 回量として 600mg までとする。</u> (下線部追加)
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
7	備考	取扱い区分：1-(6) 新用量医薬品 「添付文書(案)」は、別紙として添付 本剤は、抗インフルエンザウイルス薬である。

**2010年X月改訂 (第3版, 医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく用法・用量の項等の改訂)
*2010年5月改訂

日本標準商品分類番号
87625

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること

抗インフルエンザウイルス剤

処方せん医薬品^{注1)}

ラピアクタ[®]点滴用バッグ300mg^①
ラピアクタ[®]点滴用バイアル150mg^②

ペラミビル水和物注射液

シオノギ製薬

RAPACTA[®] for Intravenous Drip Infusion

	①	②
承認番号	22200AMX00010	22200AMX00011
薬価収載	2010年1月	2010年1月
販売開始	2010年1月	2010年1月
国際誕生	2010年1月	2010年1月

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、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

販売名	ラピアクタ点滴用バッグ 300mg	ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
成分・含量	1袋 (60ml) 中 ペラミビル水和物 349.4mg (ペラミビルとして300mgに 相当)	1瓶 (15ml) 中 ペラミビル水和物 174.7mg (ペラミビルとして150mgに 相当)
添加物	塩化ナトリウム 540.0mg 注射用水	塩化ナトリウム 135.0mg 注射用水

2. 性状

販売名	ラピアクタ点滴用バッグ 300mg	ラピアクタ点滴用バイアル 150mg
性状・剤形	無色澄明の液である。(注射剤)	無色澄明の液である。(注射剤)
pH	5.0~8.5	5.0~8.5
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	1.0~1.2	1.0~1.2

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与にあたっては、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は点滴用製剤であることを踏まえ、経口剤や吸入剤等の他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を十分考慮した上で、本剤の投与の必要性を検討すること。
3. 流行ウイルスの薬剤耐性情報に留意し、本剤投与の適切性を検討すること。
4. 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。
5. 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: 通常、ペラミビルとして300mgを15分以上かけて単回点滴静注する。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与とできる。

なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

小児: 通常、ペラミビルとして1日1回10 mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与とできる。投与量の上限は、1回量として600 mgまでとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、***

1. 本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。〔症状発現から48時間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. 反復投与は、体温等の臨床症状から継続が必要と判断した場合に行うこととし、漫然と投与を継続しないこと。なお、3日間以上反復投与した経験は限られている。〔臨床成績〕の項参照
3. 腎機能障害のある患者では、高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、腎機能の低下に応じて、下表を日安に投与量を調節すること。本剤を反復投与する場合も、下表を日安とすること。小児等の腎機能障害者での使用経験はない。〔重要な基本的注意〕及び「薬物動態」の項参照

Ccr (ml/min)	1回投与量	
	通常の場合	重症化するおそれのある患者の場合
50 ≤ Ccr	300mg	600mg
30 ≤ Ccr < 50	100mg	200mg
10*1 ≤ Ccr < 30	50mg	100mg

Ccr: クレアチニンクリアランス

*1: クレアチニンクリアランス10ml/min未満及び透析患者の場合、慎重に投与量を調節の上投与すること。ペラミビルは血液透析により速やかに血漿中から除去される。

4. 本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

【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) ペラミビルに関する注意
腎機能障害のある患者 [用法・用量に関連する使用上の注意] 及び「重要な基本的注意」の項参照
 - (2) 添加物 (塩化ナトリウム, 注射用水) に関する注意
 - 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者 [ナトリウムの負荷及び循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]
 - 2) 腎機能障害のある患者 [水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。]
2. 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与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万が一の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) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には高い血漿中濃度が持続するおそれがあるので、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた用量に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること。[「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]
- (3) 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。細菌感染症の場合及び細菌感染症が疑われる場合には、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]

3. 副作用

<成人>

承認時における安全性評価対象例 968 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 239 例 (24.7%) に認められた。主なものは、下痢 56 例 (5.8%)、好中球減少 27 例 (2.8%)、蛋白尿 24 例 (2.5%) であった。

<小児>

承認時における安全性評価対象例 117 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 34 例 (29.1%) に認められた。主なものは、下痢 12 例 (10.3%)、好中球減少 11 例 (9.4%)、嘔吐 6 例 (5.1%) であった。

(1) 重大な副作用

白血球減少、好中球減少 (1~5%未満) : 白血球減少、好中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。

(2) 重大な副作用 (類薬)

他の抗インフルエンザウイルス薬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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状
 - 2) 肺炎
 - 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
 - 4) 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)
 - 5) 急性腎不全
 - 6) 血小板減少
 - 7) 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)
 - 8) 出血性大腸炎
- (3) その他の副作用

種類\頻度	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
皮膚		発疹	湿疹、蕁麻疹
消化器	下痢 (6.3%)、悪心、嘔吐	腹痛	食欲不振、腹部不快感、口内炎
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	AI-P 上昇
腎臓	蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇	BUN 上昇	
血液	リンパ球増加	好酸球増加	血小板減少
精神神経系			めまい、不眠
その他	血中ブドウ糖増加	尿中血陽性、CK (CPK) 上昇、尿糖	霧視

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。[「薬物動態」の項参照]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、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。ラットで胎盤通過性、ウサギで流産及び早産が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤は血液透析により速やかに血漿中から除去されることが報告されている¹⁾。

8. 適用上の注意

投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

【薬物動態】**

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各 6 例に 100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 1 に、単回/反復点滴静注したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す。Cmax 及び AUC は用量比例的に増加し、平均滞留時間 (MRT) は約 3 時間でペラミビルは速やかに消失した。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらず、蓄積性は認められなかった²⁾。

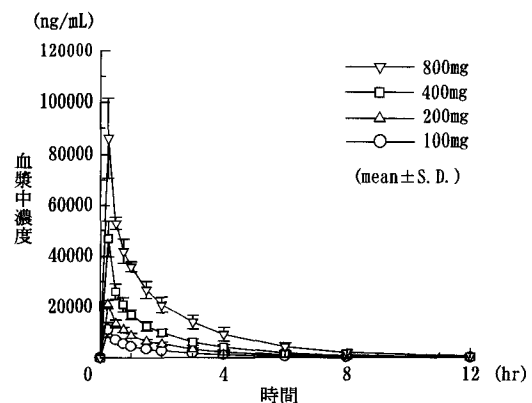


図 1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	単回投与				
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)	MRT (hr)	Vss ^{*2} (L)
100	6	11200±2900	17513±2001	5.77±0.61	2.64±0.33	15.16±2.14
200	6	21100±1600	33695±3622	5.99±0.65	2.65±0.27	15.77±1.35
400	6	46800±7000	63403±8620	6.41±0.90	2.44±0.28	15.53±1.71
800	6	86200±15400	133795±19972	6.10±0.96	2.83±0.49	16.96±1.53

投与量 (mg)	n	反復投与 (6 H 日)		
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{*3} (ng·hr/mL)	CL ^{*1} (L/hr)
100	6	10900±2000	16436±1540	6.13±0.56
200	6	19800±2300	30358±2980	6.64±0.69
400	6	45300±8000	65409±9498	6.23±0.93
800	6	85500±13100	131385±12871	6.14±0.58

*1: 全身クリアランス

*2: 定常状態分布容積

*3: 定常状態の投与間隔 (24時間) での AUC

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S.D.)

(2) 小児患者

小児患者 115 例 (4 ヶ月~15 歳) に 10mg/kg (体重 60kg 以上は 600mg) を単回点滴静注したときの点滴終了後 4 時間までの血漿

中濃度 (185 ポイント) を図 2 に示す。また、血漿中濃度が測定できた全 297 ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い、得られた薬物動態パラメータを表 2 に示す³⁾。

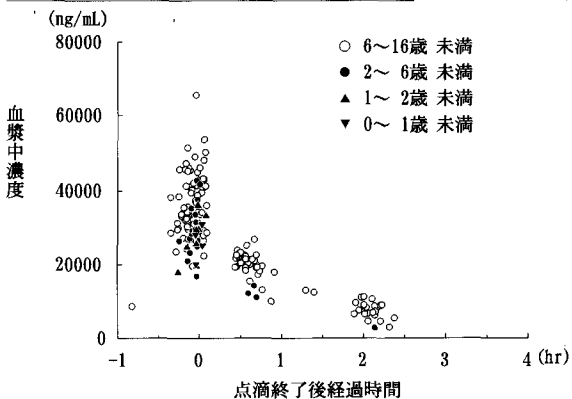


図 2 単回投与時の血漿中濃度 (小児患者)

表 2 薬物動態パラメータ^{*1}

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
全体	115	38768 (23880-58835)	56569 (37531-82620)
0~1歳未満	4	25848 (23880-28319)	47941 (43040-53535)
1~2歳未満	8	27587 (24793-37604)	44472 (41398-52018)
2~6歳未満	19	33804 (26787-42224)	46784 (37531-61870)
6~16歳未満	84	41127 (27216-58835)	60478 (41801-82620)

※1: 中央値 (最小値-最大値), 母集団薬物動態解析ソフトNONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたベジアン推定値

(3) 腎機能障害者

1) 日本人健康成人及びインフルエンザ患者、並びに外国人健康成人、腎機能障害者及び健康高齢者を対象とした臨床試験より得られた 332 症例、3199 ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。ペラミビルの薬物動態 (CL) に対する影響因子として、腎機能障害の程度 (Ccr) が薬物動態に与える影響が大きく、Ccr に応じた投与量の調節が必要であると考えられた¹⁾。腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーションを図 3 に示す。また、各腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC を表 3 に示す。

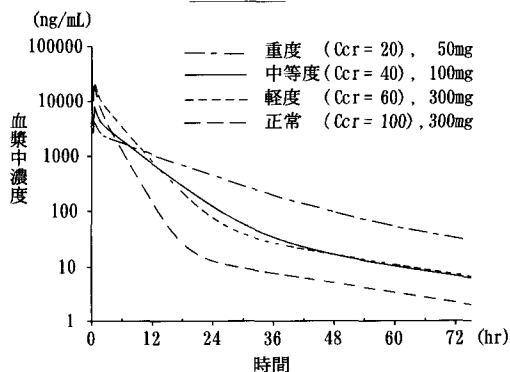


図 3 腎機能障害者群における用量調節時 (300mg 投与相当) の血漿中濃度シミュレーション

表 3 腎機能障害者群における用量調節時の Cmax 及び AUC^{*1}

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当			600mg 投与相当		
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
10 ≤ Ccr < 30	50	4742 (3192-7467)	37162 (21433-87284)	100	9415 (6414-14591)	75745 (42922-173312)
30 ≤ Ccr < 50	100	9245 (6291-14323)	33669 (22976-50453)	200	18471 (12564-28283)	67786 (45769-102417)
50 ≤ Ccr < 80	300	27044 (18652-40920)	60233 (41298-87803)	600	54047 (37078-81364)	119015 (83155-175174)

Ccr (mL/min)	300mg 投与相当			600mg 投与相当		
	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
80 ≤ Ccr < 140	300	26005 (18133-38645)	36423 (26114-52916)	600	51814 (36020-76820)	72307 (51520-104974)

※1: 中央値 (90% 予測範囲), 母集団薬物動態解析ソフトNONMEM[®]に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

2) 腎機能障害者を含む 22 例に 2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 4 に、薬物動態パラメータを表 4 に示す。腎機能の低下に伴い、ペラミビルの血漿中からの消失が遅延し、AUC が増大することが示された¹⁾。(外国人によるデータ)

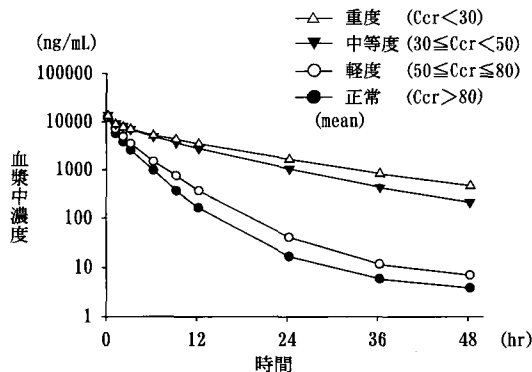


図 4 単回投与時の血漿中濃度 (腎機能障害者)

表 4 薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/min)
Ccr < 30	5	13200 ± 2910	137000 ± 41100	21.1 ± 4.68
30 ≤ Ccr < 50	6	13700 ± 3780	108000 ± 31200	26.8 ± 5.35
50 ≤ Ccr ≤ 80	5	12500 ± 3590	33900 ± 7880	77.9 ± 21.4
Ccr > 80	6	12800 ± 2860	26000 ± 3180	108 ± 9.90

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S. D.)

(4) 血液透析患者

血液透析患者 6 例に 2mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの血漿中濃度を図 5 に示す。点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて血液透析することによって血漿中濃度は約 1/4 まで低下した¹⁾。(外国人によるデータ)

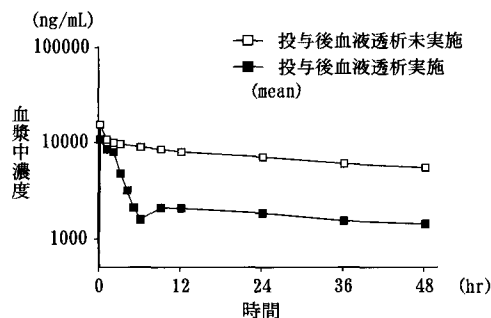


図 5 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

(5) 高齢者

健康高齢者 (65 歳以上) 20 例、健康非高齢者 6 例に 4mg/kg (承認外用量) を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表 5 に示す。高齢者の AUC は非高齢者の約 1.3 倍であったが、Cmax は類似していた⁵⁾。(外国人によるデータ)

表 5 薬物動態パラメータ

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)
高齢者	20	22648 ± 4824	61334 ± 8793
非高齢者	6	20490 ± 3908	46200 ± 4460

(測定法: LC/MS/MS) (mean ± S. D.)

2. 分布

(1) 健康成人男性各 6 例に 100mg, 200mg, 400mg, 800mg (承認外用量) を単回点滴静注したとき、上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻

腔分泌液中の薬物濃度は投与量の増加に伴い増大した。上気道分泌液中には血漿中に比し、AUCとして3~9%が移行することが確認された。また、400 mg投与時の咽頭分泌液及び鼻腔分泌液中の濃度は最高濃度としてそれぞれ平均930及び1210ng/mLであった²⁾。

(2) 限外ろ過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、1~100 μg/mLの濃度範囲において0.3~1.8%であった¹⁰⁾。

(3) (参考)

ラットに^[14C]-ペラミビル 24mg/kgを単回静脈内投与したとき、すべての組織中放射能濃度は投与5分後に最高濃度を示した。また、作用部位である肺及び気管においても良好な分布が認められ、主排泄臓器である腎臓ではより高い分布が認められた。すべての組織中放射能濃度は、投与48時間後までに定量限界未満となり、組織への蓄積性及び残留性は低いことが示唆された。一方、脳内への移行性は極めて低いことが示された⁷⁾。

3. 代謝・排泄

(1) 健康成人男性6例に400mgを単回点滴静注したときの血漿及び尿中に代謝物は検出されず、未変化体のみが検出された²⁾。

(2) 健康成人男性各6例に100mg, 200mg, 400mg, 800mg(承認外用量)を単回点滴静注したときの投与開始後48時間までの尿中排泄率(平均値)は86.3~95.4%、6日間反復投与したときの総投与量に対する尿中排泄率(平均値)は77.2~92.6%であった²⁾。

(3) *In vitro*試験において、ペラミビルは主要なヒト肝チトクロームP450(CYP)酵素であるCYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1及び3A4に対して阻害作用を示さず、CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6及び3A4に対して誘導作用を示さなかった。また、ペラミビルはP-糖蛋白の基質ではなく、P-糖蛋白による薬物輸送も阻害しないことが示された⁸⁾。

【臨床成績】**

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) 国内第II相試験

ペラミビル 300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について、プラセボを対照に二重盲検下で比較した。296例におけるインフルエンザ罹病期間(主要7症状が改善するまでの時間)の中央値を表6に示す。ペラミビルの各用量群はプラセボ群よりインフルエンザ罹病期間を有意に短縮させた⁹⁾。(いずれも $p < 0.05$)

表6 国内第II相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
ペラミビル	300mg 静脈内	99	59.1	50.9, 72.4
	600mg 静脈内	97	59.9	54.4, 68.1
プラセボ	静脈内	100	81.8	68.0, 101.5

(2) 国際共同第III相試験

ペラミビル 300mg, 600mgを単回点滴静注したときの有効性について、オセルタミビル(75mg 1日2回, 5日間)を対照に検討した。1091例(日本742例, 台湾244例, 韓国105例)におけるインフルエンザ罹病期間の中央値を表7に示す¹⁰⁾。

表7 国際共同第III相試験でのインフルエンザ罹病期間

投与群	投与経路	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
ペラミビル	300mg 静脈内	364	78.0	68.4, 88.6
	600mg 静脈内	362	81.0	72.7, 91.5
オセルタミビル 75mg	経口	365	81.8	73.2, 91.1

(3) 国内第III相試験 (反復投与)

ハイリスク因子(糖尿病, 慢性呼吸器疾患を合併, あるいは免疫抑制剤服用中)を有する患者を対象とし、ペラ

ミビル 300mg又は600mgを1日1回1~5日間投与した。600mg群(19例)でのインフルエンザ罹病期間の中央値は42.3時間(90%信頼区間: 30.0, 82.7)であり、ハイリスク因子を有する患者に対する効果が示された。なお、300mg群(18例)では114.4時間(90%信頼区間: 40.2, 235.3)であった。また、ハイリスク因子を有する患者にペラミビルを反復投与することで、インフルエンザ罹病期間の短縮傾向が認められた。

投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間の中央値を表8に示す¹¹⁾。

表8 投与群別投与期間別のインフルエンザ罹病期間
(ハイリスク因子を有する患者)

投与期間	併合 n=37				300mg群 n=18			600mg群 n=19		
	n	中央値 (hr)	90%信頼区間	n	中央値 (hr)	90%信頼区間	n	中央値 (hr)	90%信頼区間	
1日	10	92.0	14.6, 253.3	7	132.0	23.2, inf ^{※1)}	3	14.6	13.2, 68.6	
2~5日間	27 ^{※2)}	64.1	41.5, 111.2	11	111.2	40.2, 123.1	16	42.7	30.0, 103.3	

※1: 無限大

※2: 2日間23例, 3日間2例, 4日間1例, 5日間1例

2. 小児等を対象とした国内第III相試験

小児等を対象とし、ペラミビル 10mg/kg(体重60kg以上は600mg)を1日1回1~2日間投与した。115例(4ヵ月~15歳)におけるインフルエンザ罹病期間の中央値は27.9時間(95%信頼区間: 21.7, 31.7)であった。インフルエンザ罹病期間について、年齢別の中央値を表9に、投与期間別の中央値を表10に示す³⁾。

表9 年齢別のインフルエンザ罹病期間(小児等)

年齢	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
0~2歳未満	12	31.0	20.8, 50.9
2~6歳未満	20	26.4	17.8, 68.9
6~12歳未満	46	25.6	20.8, 31.7
12~16歳未満	37	29.1	20.9, 36.3

表10 投与期間別のインフルエンザ罹病期間(小児等)

投与期間	n	中央値 (hr)	95%信頼区間
1日	105	25.3	21.2, 30.6
2日間	10	47.8	39.4, 91.3

【薬効薬理】**

1. インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する阻害作用

ヒト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に対して阻害活性を示し、その50%阻害濃度はA型で0.54~11nmol/L, B型で6.8~17nmol/Lであった¹²⁾。

2. インフルエンザウイルス感染マウスに対する治療効果

ヒトA型及びB型インフルエンザウイルス感染マウス致死モデルにおいて、ペラミビルの単回静脈内投与により用量依存的に生存数の増加が認められ、その50%有効量はA型で0.4~1.5mg/kg, B型で0.1~1.0mg/kgであった¹²⁾。

3. 作用機序

ヒト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する。インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼはシアル酸切断活性を有し、糖鎖末端のシアル酸を切断することで、子孫ウイルスが感染細胞の表面から遊離できるように働く。ペラミビルはノイラミニダーゼを阻害することによって感染細胞の表面から子孫ウイルスが遊離するステップを抑制し、ウイルスが別の細胞へ拡散することを防ぎ、結果的にウイルス増殖抑制作用を示す¹²⁾。

4. 耐性

国内第Ⅱ相試験及び小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤投与前後で、本剤に対する感受性が3倍以上低下した株がA型のみ少数例に認められた^{3),9)}。なお、国際共同第Ⅲ相試験では、これらの感受性低下株と同じ亜型で同程度の感受性を示す株に感染した患者で治療効果が確認されている¹⁰⁾。また、*in vitro*耐性ウイルス分離試験において、類薬との交叉耐性を示す耐性株の出現が報告されているが、本剤に特有の耐性株は報告されていない^{13),14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ペラミビル水和物 (JAN)

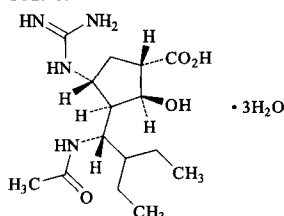
Peramivir Hydrate

化学名：(1S, 2S, 3R, 4R)-3-[(1S)-1-(Acetylamino)-2-ethylbutyl]-4-guanidino-2-hydroxycyclopentanecarboxylic acid trihydrate

分子式：C₁₇H₂₈N₄O₄・3H₂O

分子量：382.45

化学構造式：



性状：白色～微黄褐色の粉末である。

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けにくい。

融点：242.0～243.5℃ (分解)

分配係数：log P=-1.16 (P=0.069) [1-オクタノール/水]

【承認条件】**

1. 本薬の安全性及び有効性を確認するために、使用実態を踏まえた適切な製造販売後調査を行うこと。
2. インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報については、随時、規制当局に報告すること。

【包装】

ラビアクタ点滴用バッグ 300mg：60mL×1袋、

60mL×10袋

ラビアクタ点滴用バイアル 150mg：15mL×10瓶

【主要文献】**

[文献請求番号]

- 1) 社内資料 (腎機能障害者における薬物動態) [200902650]
- 2) 社内資料 (健康成人における薬物動態) [200902651]
- 3) 社内資料 (小児等を対象とした国内第Ⅲ相試験) [201001514]
- 4) 社内資料 (母集団薬物動態解析) [200902652]
- 5) 社内資料 (高齢者における薬物動態) [200902653]
- 6) 社内資料 (蛋白結合に関する試験) [200902654]
- 7) 社内資料 (ラットにおける分布) [200902655]
- 8) 社内資料 (薬物動態学的薬物相互作用) [200902656]
- 9) 社内資料 (国内第Ⅱ相試験) [200902657]
- 10) 社内資料 (国際共同第Ⅲ相試験) [200902658]
- 11) 社内資料 (国内第Ⅲ相試験) [200902659]

12) 社内資料 (効力を裏付ける試験) [200902660]

13) Baz, M. et al. : Antiviral Res., 2007, 74, 159 [200902920]

14) Baum, E. Z. et al. : Antiviral Res., 2003, 59, 13 [200902921]

【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。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	トレアキシ点滴静注用 100 mg
2	一 般 名	ベンダムスチン塩酸塩
3	申 請 者 名	シンバイオ製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	トレアキシ点滴静注用 100 mg (1 パリアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫
7	備 考	本剤は、主にアルキル化作用を有する新有効成分を含有する抗悪性腫瘍剤である。 希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (21 薬) 第 227 号) されており、優先審査品目である。 添付文書 (案) は別紙のとおり。

2010年●月作成(新様式第1版)

貯法: 遮光, 室温保存

使用期限: 外箱又はラベル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1}

抗悪性腫瘍剤

トレアキシン点滴静注用 100 mg

TREAKISYM Injection ベンダムスチン塩酸塩

注1: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	
薬価収載	201x年xx月
販売開始	201x年xx月
国際誕生	2010年7月

【警告】

- 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。
- 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	トレアキシン点滴静注用 100 mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100 mg 含有
添加物	D-マンニトール 120 mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊
pH	2.5~3.5(本剤1バイアルを注射用水40 mLに溶解したとき)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.9 : 〔本剤1バイアルに注射用水40 mLを加えて内容を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250 mLとした液(0.4 mg/mL)〕

【効能又は効果】

再発又は難治性の下記疾患

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
マントル細胞リンパ腫

【用法及び用量】

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²(体表面積)を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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。「臨床成績」の項参照。
- 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上
減量又は中止	治療中に右記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。 ・前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合: 90 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合: 60 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合: 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm ³ 未満 又は 血小板数 25,000/mm ³ 未満

- 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 ^{注2} 以下の非血液毒性 総ビリルビン: 2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン: 2.0 mg/dL 未満
減量又は中止	治療中に、右記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。 ・前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合: 90 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合: 60 mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合: 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3 ^{注2} 以上の非血液毒性

注2: NCI-CTCAE Version 3.0

(4) 1日用量の調製方法

本剤1バイアルあたり40mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を250mLに調製すること。

【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) 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制が増強されるおそれがある]
- (2) 感染症を合併している患者
[骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある(「重大な副作用」の項参照)]
- (3) 心疾患(心筋梗塞,重度の不整脈等)を合併する又は既往歴のある患者
[心疾患を悪化させるおそれがある]
- (4) 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある]
- (5) 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄機能が抑制され,感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど,患者の状態を十分に観察すること,異常が認められた場合には,減量,休薬等の適切な処置を行うこと(「警告」,「重大な副作用」の項参照)。
- (2) 本剤の投与により,リンパ球減少が高頻度にあられ,重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので,頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど,免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと,異常が認められた場合には,減量・休薬等の適切な処置を行うとともにカンジダ等の真菌,サイトメガロウイルス等のウイルス,ニューモシスチス等による重症日和見感染に注意すること。
- (3) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には,性腺に対する影響を考慮すること。
- (4) アルキル化剤等の抗悪性腫瘍剤による前治療を有する患者において,本剤による治療後,二次発癌が発生したとの報告があるので,本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象例78例中78例(100%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。

主な自他覚症状は,悪心85.9%(67例),食欲不振65.4%(51例),便秘47.4%(37例),嘔吐41.0%(32例),疲労39.7%(31例),発疹37.2%(29例),発熱34.6%(27例),静脈炎30.8%(24例)等であった。主な臨床検査値異常は,白血球数減少97.4%(76例),リンパ球数減少92.3%(72例),好中球数減少87.2%(68例),血小板数減少76.9%(60例),CD4リンパ球減少69.2%(54例),赤血球数減少69.2%(54例),ヘモグロビン減少69.2%(54例),LDH上昇50.0%(39例),C-反応性蛋白増加47.4%(37例),IgM低下43.6%(34例),AST(GOT)上昇38.5%(30例),ALT(GPT)上昇35.9%(28例),体重減少33.3%(26例),IgA低下30.8%(24例)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制
白血球減少(97.4%),リンパ球減少(92.3%),好中球減少(87.2%),血小板減少(76.9%),ヘモグロビン減少(69.2%),赤血球減少(69.2%),CD4リンパ球減少(69.2%)等の骨髄抑制があらわれることがあるので,頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い,異常が認められた場合には減量,休薬等の適切な処置を行うこと(「警告」,「重要な基本的注意」,「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。
- 2) 感染症
敗血症(頻度不明^{注3}),肺炎(1.3%)等の重度の感染症があらわれることがあるので,観察を十分に行い,異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3) 間質性肺疾患(1.3%)

間質性肺炎があらわれることがあるので,観察を十分に行い発熱,咳嗽,呼吸困難及び胸部X線検査異常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。

4) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明^{注3})

腫瘍崩壊症候群があらわれ,急性腎不全に至るおそれがあるので,体内水分量を適切に維持し,血液生化学検査(特に尿酸及びカリウム)を行うなど患者の状態を十分に観察すること,異常が認められた場合には直ちに投与を中止し,適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状(頻度不明^{注3})

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)及び中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)があらわれることがあるので,観察を十分に行い,発熱,口腔粘膜の発疹,口内炎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。

6) ショック,アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注3})

ショック及び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は投与を中止し,適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には,症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注3}
血液	イムノグロブリン(IgA, IgM, IgG)低下, CD4/CD8比低下	貧血,発熱性好中球減少症,溶血性貧血,好酸球増加,ヘモグロビン増加,好中球増加,白血球増加, CD4/CD8比上昇	
心・血管障害	静脈炎,血管障害(血管痛)	不整脈(房室ブロック,洞性頻脈,上室性期外収縮,心室性期外収縮等),心不全,動悸,左室機能不全,潮紅,高血圧,低血圧,静脈血栓症,ほてり,心電図QT延長,心電図T波振幅減少,脈拍異常	心嚢液貯留,頻脈,心筋梗塞,心肺不全,循環虚脱,出血
眼		結膜炎,眼瞼紅斑,角膜炎,流涙増加,眼充血,強膜出血,眼そう痒症	
消化器	便秘,下痢,悪心,胃不快感,口内炎,嘔吐	腹部膨満,腹痛,口唇炎,口内乾燥,消化不良,おくび,舌炎,痔核,口腔内潰瘍形成,舌障害,肛門出血,消化管運動過剰,びらん性十二指腸炎,口腔障害	潰瘍性食道炎,胃腸出血
肝臓	ALT(GPT)上昇,AST(GOT)上昇,血中ビリルビン上昇,γ-GTP上昇等の肝機能異常		
感染症	鼻咽頭炎	膀胱炎,ヘルペスウイルス感染,帯状疱疹,インフルエンザ,口腔カンジダ症,咽頭炎,副鼻腔炎,水痘,ウイルス性咽頭炎,外陰部炎,外陰部腔カンジダ症,口腔感染,好中球減少性感染	
代謝・栄養系	食欲不振,LDH上昇,総蛋白低下,ALP上昇	高血糖,クロール上昇,低カルシウム血症,カリウム低下,カリウム上昇,ナトリウム低下,尿中ブドウ糖陽性,ALP低下	
筋骨格系		関節痛,背部痛,筋肉痛,頸部痛,四肢痛,筋骨格硬直	

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注3}
精神神経系	味覚異常,頭痛	浮動性めまい,体位性めまい,知覚過敏,感覚鈍麻,嗅覚錯乱,無感情,不眠症,気分変化	眠気,失声症,錯感覚,末梢性ニューロパチー,抗コリン作動性症候群,運動失調,脳炎
泌尿器	クレアチニン上昇	頻尿,蛋白尿,BUN低下,BUN上昇,尿酸上昇,尿中ウロビリリン陽性	
呼吸器		アレルギー性胞隔炎,咳嗽,呼吸困難,鼻出血,しゃっくり,胸水,湿性咳嗽,アレルギー性鼻炎,鼻漏,上気道の炎症,口腔咽頭不快感,口腔咽頭痛	肺機能異常,肺線維症,原発性異型肺炎
皮膚 ^{注4}	そう痒症,発疹(37.2%)	ざ瘡様皮膚炎,湿疹,多汗症,皮膚疼痛,点状出血,全身性皮膚疹,そう痒性皮膚疹,皮膚びらん,皮膚剥脱,蕁麻疹,色素沈着障害,皮膚乳頭腫	脱毛症,紅斑,皮膚炎,斑状丘疹状皮膚疹
注射部位	注射部位反応(発赤,血管外漏出)	注射部位疼痛,圧痛,硬結	
その他	疲労,倦怠感,発熱,血清アルブミン低下,C-反応性蛋白増加,体重減少	無力症,悪寒,熱感,低体温,浮腫,過敏症,節足動物刺傷アレルギー,不規則月経,腫瘍疼痛,耳管閉塞症,尿中血陽性,体重増加	粘膜の炎症,疼痛,多臓器不全,無月経,不妊症

注3: 国外において報告された頻度を算出できない副作用を頻度不明として記載した。

注4: 必要に応じて,皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため,患者の状態十分に観察しながら投与すること。

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。[妊娠マウスに投与したところ,胎児毒性及び催奇性が認められたとの報告がある]
- 授乳中の婦人に投与することを選び,やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[使用経験がない]
- 妊娠する可能性のある女性患者には,本剤の投与期間中及び治療終了後3か月間は妊娠を避けるように指導し,避妊させること。本剤を投与されている男性患者は,投与期間中は避妊させること。また,投与後6か月までは避妊することが望ましい。[妊娠マウスに投与したところ,胎児毒性及び催奇性が認められたとの報告がある]

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

国内外の臨床試験において,報告されている最高単回投与量は280 mg/m²である。

(1) 徴候・症状

280 mg/m²を投与した患者4例中3例で,投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。この変化は,QT延長(1例),洞性頻脈(1例),ST及びT波の偏位(2例),左脚前枝ブロック(1例)等であった。

(2) 処置

過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 本剤が体部に付着した場合には,直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い,眼は水で洗浄すること。

2) 本剤の溶解に際しては,必ず注射用水を使用し,溶解液の希釈に際しては,必ず生理食塩液を使用すること。

(2) 投与时

- 点滴静注に際し,投与液が血管外に漏れると,投与部位に紅斑,腫脹,疼痛,壊死を起こすことがあるので,投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は,速やかに投与を中止し,適切な処置を行うこと。
- 調製後は,3時間以内に投与を終了すること。

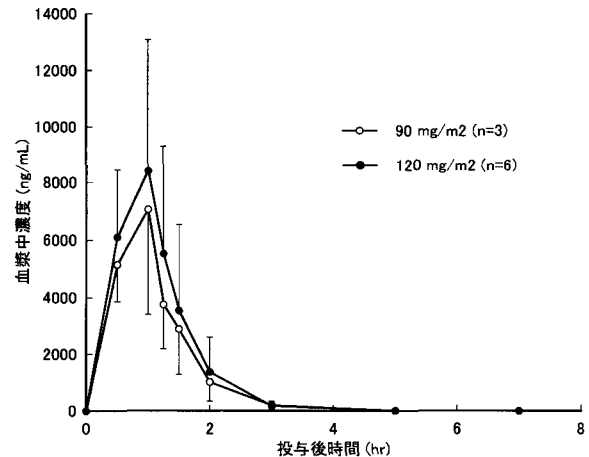
【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

日本人の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の患者に,本剤90又は120 mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[本剤の承認された1回用量は120 mg/m²(体表面積)である。]

Dose (mg/m ²)	例数	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	V _z (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ± 0.09	0.8 ± 0.3	7250 ± 3303	8327 ± 3626	15075 ± 4491	20246 ± 8185
120	6	0.47 ± 0.05	0.9 ± 0.2	8616 ± 4488	10212 ± 5759	17532 ± 10578	25963 ± 15531

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩90又は120 mg/m²/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移

(平均値±標準偏差)

2. 分布²⁾

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約94~96%であり,α1酸性糖蛋白(<6%)よりもアルブミン(80~92%)への結合率が高かった。

3. 代謝

ヒト肝ミクロソームによる*in vitro*試験において,本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine[M3]及びN-des-methylbendamustine[M4]に代謝され,また,非酵素的加水分解を受けることが確認された³⁾。

日本人患者に本剤120 mg/m²/日を点滴静注したとき,M3及びM4の平均AUCは,M3で未変化体の6.3%,M4で1.2%であった¹⁾。本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後,システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている^{4,5)}。

4. 排泄¹⁾

日本人患者に本剤120 mg/m²/日を点滴静注したとき,未変化体,M3及びM4の24時間尿中排泄率は,それぞれ投与量の1.6%,0.2%及び0.1%であった。

(参考)

ラットに¹⁴C]ベンダムスチンを静脈内投与後 168 時間までの尿・糞中放射能排泄率は尿中 36.5%、糞中 49.0%であり、イヌにおいては尿中 22.2%、糞中 66.4%であった。

5. 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態⁶⁾

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害(肝への浸潤・転移が 30%~70%)又は腎機能障害(クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 以下)がある場合を比較するために、本剤 120 mg/m²/日を 30 分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった(海外データ)。

	例数	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-t} (hr·ng /mL)
肝・腎機能正常	12	29.6 ±7.2	10780 ±7024	28.2 ±15.9	11654 ±10590
肝機能障害 ^{注5)}	12	29.6 ±4.0	9893 ±3335	26.9 ±7.6	8868 ±4260
腎機能障害 ^{注6)}	12	31.3 ±10.0	9749 ±2542	26.4 ±6.4	8013 ±3404

(平均値±標準偏差)

注 5: 総ビリルビン 0.5~2.0 mg/dL の患者

注 6: 透析患者 5 例を含む、クレアチニンクリアランスが 9.05~35.73 mL/min の患者

【臨床成績】

国内で実施された臨床試験成績⁷⁾

癌化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又はマントル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で最大 6 サイクルまで投与された臨床成績は以下のとおりであった。

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解/例数)	1 年無増悪生存率
低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫	58 例	89.7% (52/58 例)	65.5% (38/58 例)	70.4%
マントル細胞リンパ腫	11 例	100% (11/11 例)	72.7% (8/11 例)	90.0%

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用⁸⁾

ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro* 試験において、ヒト低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株(DOHH-2)及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株(Z-13, REC-1)に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、SCID マウスの皮下に DOHH-2 細胞株を異種移植した *in vivo* 試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用により DNA を損傷し⁹⁾、p53 依存性^{10), 11)} 及び非依存性^{12), 13)} のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導¹⁰⁾ といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

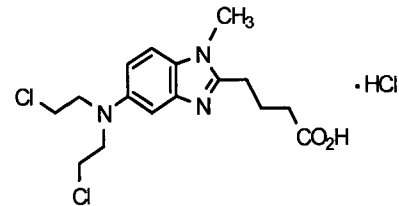
一般名: ベンダムスチン塩酸塩

(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)

化学名: 4-[5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1H-

-benzoimidazol-2-yl]butanoic acid monohydrochloride

構造式:



分子式: C₁₆H₂₁Cl₂N₃O₂·HCl

分子量: 394.72

性状: ベンダムスチン塩酸塩は、白色~帯黄白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。
3. 長期保存試験(25°C, 相対湿度 60%)の結果、3 年間安定であることが確認された¹⁴⁾。

【承認条件】

国内での治験症例に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】

100 mg/ 1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料: 薬物動態[国内第 1 相臨床試験(2006001 試験)]
- 2) 社内資料: 薬物動態[海外非臨床試験(KLG/06 試験)]
- 3) 社内資料: 薬物動態[海外非臨床試験(DM-2008-006 試験)]
- 4) Teichert J. et al.: Drug Metabolism and Dispos., 33(7), 984-92 (2005)
- 5) Teichert J. et al.: Drug Metabolism and Dispos., 37(2), 292-01 (2009)
- 6) 社内資料: 薬物動態[海外臨床試験(98B03 試験)]
- 7) Ohmachi K. et al.: Cancer Sci., 101(9), 2059-64 (2010)
- 8) 社内資料: 薬効薬理[ベンダムスチンのヒト低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマントル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用]
- 9) Strumberg D. et al.: Anticancer Drugs, 7(4), 415-21 (1996)
- 10) Leoni LM. et al.: Clin. Cancer Res., 14(1), 309-17 (2008)
- 11) Gaul L. et al.: J Cancer Res Clin Oncol., 134(2), 245-53 (2008)
- 12) Roue G. et al.: Clin Cancer Res., 14(21), 6907-15 (2008)
- 13) Alonso R. et al.: Blood, 114(8), 1563-75 (2009)
- 14) 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ください。

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

【販売元】

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4-6-10

【製造販売元】

シンバイオ製薬株式会社

東京都港区新橋 5-23-7

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	Canakinumab (新有効成分)	<p>2歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群(CAPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患 <p>※ CAPSは、多彩な臨床症状を特徴とする慢性自己炎症疾患であり、インターロイキン-1β (IL-1β)の産生が恒常的に亢進していることが判明している。その多くが生後すぐ、あるいは幼児期に発症し、その後生涯を通じて炎症性病態の再燃・寛解を繰り返す。100万人に1人の頻度で発症すると考えられており、本邦でCAPSと確定診断されている患者は30人未満と報告されている。</p> <p>Canakinumabは、ヒトIL-1βに高い親和性を有する完全ヒトモノクローナル抗体であり、米国、欧州でCAPSを対象疾患として承認されている。本邦では健康成人男性を対象とした第I相試験が終了し、日本人での安全性及び忍容性が確認されており、現在、国内CAPS患者19名を対象とした第III相オープン試験が実施中である。</p>	ノバルティス ファーマ株式会社
2	KW-0761 (新有効成分)	<p>CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫</p> <p>※ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-I)が原因ウイルスの疾患で、数十年の潜伏期間を経てキャリアの一部で成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)が発症。国内患者数は約2000人。</p> <p>ATLの標準療法は確立しておらず、予後は極めて不良の疾病である(現時点で最も良好な治療成績で、生存期間中央値は12.7ヵ月)。</p> <p>本剤はATL患者の約90%で過剰発現しているchemokine receptor 4(CCR4)に対する抗体製剤で、国内第I相試験では化学療法の治療歴を有するCCR4陽性のATL患者に対して30.8%(4/13例)の奏効率を示している。</p> <p>本剤は海外でも開発中であり、現在まで承認された国はない。</p>	協和発酵キリン株式会社
3	5-アミノレブリン酸塩酸塩 (新有効成分)	<p>悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化</p> <p>※ 神経膠腫とは、脳内の神経膠細胞から発生する原発性脳腫瘍の総称であり、本邦における悪性神経膠腫の患者数は約2,200人と推定され、悪性神経膠腫の1年及び5年生存率は63.9及び22.0%(脳腫瘍全国統計委員会による1997年～2000年調査)と報告されている。</p> <p>悪性神経膠腫の予後が悪い理由として、腫瘍が浸潤性であり、正常脳組織と腫瘍細胞が混在しているため手術による全摘出が困難であること、及び抗悪性腫瘍剤の全身投与では血液-脳関門により有効成分が腫瘍部位に有効濃度まで十分に到達しない可能性がある。</p> <p>5-アミノレブリン酸塩酸塩(以下、5-ALA)は、脳腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化を目的とした光線力学的診断に使用する体内診断薬で、本剤の経口投与後、5-ALAが青色光線で励起されると赤色の蛍光を発する性質を有するProtoporphyrin IXに代謝され、腫瘍細胞に選択的に蓄積されるため、腫瘍組織を視覚化し、正常組織との識別を容易にする。</p> <p>本剤は、欧州において2002年に希少疾病用医薬品に指定され2007年に承認を受けている。本邦においては、追加非臨床試験の他、初発及び再発の悪性神経膠腫患者を対象として、蛍光切除術の診断能、安全性及び薬物動態の検討を行う国内第III相試験を計画している。</p>	ノーベルファーマ株式会社

医薬品第一部会及び医薬品第二部会の所掌の見直しについて

1. 改正の趣旨

新医薬品の承認申請等に係る調査審議品目数について、医薬品第一部会及び医薬品第二部会の間に偏りが見られているため、薬事分科会規程を改正し、医薬品第一部会及び医薬品第二部会の所掌の見直しを行う。

2. 改正（案）の内容

医薬品第一部会及び医薬品第二部会所掌の見直しに当たっては、

① 専門性を踏まえ、医薬品第一部会から移行する分野については現行の医薬品第二部会の所掌に近い分野であること

② 調査審議品目数

等を考慮し、次のとおりとする。

	現行	移行後
医薬品第一部会	下記以外	下記以外
医薬品第二部会	抗菌性物質製剤 化学療法剤 抗悪性腫瘍剤 血液製剤 生物学的製剤	抗菌性物質製剤 化学療法剤 抗悪性腫瘍剤 血液製剤 生物学的製剤 呼吸器官用薬 アレルギー用薬(外用剤を除く) 感覚器官用薬(炎症性疾患)

※ 体内診断薬及び放射性医薬品については、適応症に応じて、第一部会又は第二部会で審議するものとする。

3. 施行時期について（予定）

10月1日：薬事分科会審議、薬事分科会規程改正

（参考）シミュレーション結果

昨年度に医薬品部会において調査審議された品目について、移行予定の分野及び該当する体内診断薬及び放射性医薬品を第二部会に移行した場合の品目数は次のとおり。

		審議品目数	報告品目数	合計品目数
移行前	第一部会	50	21	71
	第二部会	15	14	29
移行後	第一部会	41	15	56
	第二部会	24	20	44

(新聞発表用)

1	販 売 名	<ul style="list-style-type: none">・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>
2	一 般 名	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	100g 中 ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 50mg
5	用 法 ・ 用 量	成人（18歳以上）通常1日2回朝夕、左右の鼻腔内にそれぞれ1回1度ずつ噴霧する。1日最大4回（8噴霧）まで使用してもよいが、使用間隔は3時間以上おくこと。 <ul style="list-style-type: none">・症状が改善すれば使用回数を減らすこと。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもよい。・1年間に1ヵ月間を超えて使用しないこと。
6	効 能 ・ 効 果	花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ
7	備 考	本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルを有効成分とする一般用医薬品では初めてのステロイド単剤の点鼻薬である。 取扱い区分：一般用医薬品区分（2） <ul style="list-style-type: none">・添付文書(案)を別紙として添付

添付文書（案）

第1類医薬品

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

季節性アレルギー専用点鼻薬

ストナ点鼻薬<季節性アレルギー専用>

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）配合



使用上の注意

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 次の診断を受けた人。
 - 全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症
- (2) 鼻腔内が化膿（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）している人。
- (3) 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (4) 18歳未満の人。
- (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (6) ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。

2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください

3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- (3) 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人（感染性副鼻腔炎）。
- (4) 授乳中の人。
- (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- (8) 高齢者。
- (9) 肥厚性鼻炎*1や鼻たけ（鼻ポリープ）*2の人。
 - *1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘性性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。
 - *2：鼻の奥に異物感や痛みがある。
- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

(1) 使用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症 状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
のど	刺激感、異物感、化膿症状（感染によって、のどの奥に白っぽい膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック （アナフィラキシー）	使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。

(2) 頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合。（他の疾患が併発していることがある。）

(3) 1週間位（1日最大4回（8噴霧まで））使用しても症状の改善がみられない場合。

〔効 能〕

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

〔用法・用量〕

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人（18歳以上）	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回（朝・夕）
18歳未満	使用しないこと	


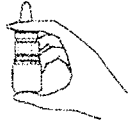
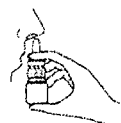
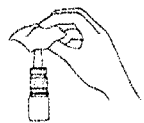
1日最大4回（8噴霧）まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

- ・症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 点鼻用にもみ使用してください。
- (3) 使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

〈使用方法〉

1. 	2. 	3. 	4. 
使う前にやさしく鼻をかんでください。（あまりきつくかまないでください。）	容器を軽く振ってから、キャップをはずし、図のように容器を持ってください。（使い初めは、薬液が霧状に出るまで、数回空押ししてください。）	ノズルの先を軽く鼻腔内に入れ、1回に1度ずつ薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じ操作を繰り返してください。	ご使用後は容器を清潔に保つため、鼻に接する部分をふいてから、キャップをしてください。

〈使用にあたっての注意〉

- (1) ご使用前には鼻をかみ、鼻腔のとおりをよくしておいてください。
- (2) 使用前に容器を軽く振ってからキャップをはずしてください。
- (3) 容器を横にして使用しますと、薬液が霧状になりませんので、必ず垂直にしてお使いください。
- (4) 容器の先が鼻汁などに触れると、薬液が汚染されることがありますので注意してください。
- (5) ノズルが鼻中隔※に向かないよう、鼻腔内にまっすぐに入れて噴霧してください。特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方は左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。
※鼻中隔：鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁
- (6) ご使用後はノズル付近をティッシュペーパーなどでふいて、清潔に保ってください。
- (7) ノズルの先端を針などで突くのは、折れたとき大変危険ですので、絶対におやめください。

〔成分・分量〕 100g 中

成 分	分 量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05 g

添加物として、セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料（1-メントールを含む）を含有します。

・保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり、品質が変わるおそれがあります。）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は、使用しないでください。また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早く使用してください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先
 (独) 医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
 電話 0120-149-931（フリーダイヤル）

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。
 佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
 電話 03 (5412) 7393
 受付時間： 9:00～17:00（土、日、祝日を除く）

製造販売元

佐藤製薬株式会社
 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

添付文書（案）

第1類医薬品

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

季節性アレルギー専用点鼻薬

ナザールAR<季節性アレルギー専用>

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）配合



使用上の注意

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

1. 次の人は使用しないでください

- 次の診断を受けた人。
全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症
 - 鼻腔内が化膿（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）している人。
 - 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - 18歳未満の人。
 - 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。
2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください
3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- 医師の治療を受けている人。
- 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人（感染性副鼻腔炎）。
- 授乳中の人。
- 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- 高齢者。
- 肥厚性鼻炎^{*1}や鼻たけ（鼻ポリープ）^{*2}の人。
*1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘性性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。
*2：鼻の奥に異物感や痛みがある。
- 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

(1) 使用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
のど	刺激感、異物感、化膿症状（感染によって、のどの奥に白っぽい膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
皮ふ	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック （アナフィラキシー）	使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。

(2) 頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合。（他の疾患が併発していることがある。）

(3) 1週間位（1日最大4回（8噴霧まで））使用しても症状の改善がみられない場合。

〔効 能〕

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

〔用法・用量〕

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人（18歳以上）	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回（朝・夕）
18歳未満	使用しないこと	


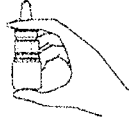
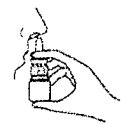
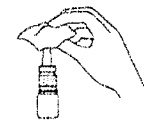
1日最大4回（8噴霧）まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

- ・症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用方法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 点鼻用にのみ使用してください。
- (3) 使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

〈使用方法〉

1. 	2. 	3. 	4. 
使う前にやさしく鼻をかんでください。（あまりきつくかまないでください。）	容器を軽く振ってから、キャップをはずし、図のように容器を持ってください。（使い初めは、薬液が霧状になるまで、数回空押ししてください。）	ノズルの先を軽く鼻腔内に入れ、1回に1度ずつ薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じ操作を繰り返してください。	ご使用後は容器を清潔に保つため、鼻に接する部分をふいてから、キャップをしてください。

〈使用にあたっての注意〉

- (1) ご使用前には鼻をかみ、鼻腔のとおりをよくしておいてください。
- (2) 使用前に容器を軽く振ってからキャップをはずしてください。
- (3) 容器を横にして使用しますと、薬液が霧状になりませんので、必ず垂直にしてお使いください。
- (4) 容器の先が鼻汁などに触れると、薬液が汚染されることがありますので注意してください。
- (5) ノズルが鼻中隔※に向かないよう、鼻腔内にまっすぐに入れて噴霧してください。特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方は左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。
※鼻中隔：鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁
- (6) ご使用後はノズル付近をティッシュペーパーなどでふいて、清潔に保ってください。
- (7) ノズルの先端を針などで突くのは、折れたとき大変危険ですので、絶対におやめください。

〔成分・分量〕 100g 中

成 分	分 量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05 g

添加物として、セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料（1-メントールを含む）を含有します。

・保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり、品質が変わるおそれがあります。）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は、使用しないでください。また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早く使用してください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先
 (独) 医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
 電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。
 佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
 電話 03 (5412) 7393
 受付時間： 9:00~17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元
 佐藤製薬株式会社
 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

この説明文書は、お薬とともに保管し、ご使用の際には、よくお読みください。

販売名:

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®ベクロコート

<季節性アレルギー専用>

第1類医薬品

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (ステロイド) 配合

⚠ 使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる)

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 次の診断を受けた人。
 - 全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症
 - (2) 鼻腔内が化膿（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）している人。
 - (3) 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (4) 18歳未満の人。
 - (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - (6) ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。
2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください
3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- (3) 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人（感染性副鼻腔炎）。
- (4) 授乳中の人。
- (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- (8) 高齢者。
- (9) 肥厚性鼻炎*¹や鼻たけ（鼻ポリープ）*²の人。

*1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘液性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。

*2：鼻の奥に異物感や痛みがある。

- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
のど	刺激感、異物感、化膿症状（感染によって、のどの奥に白っぽい膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック (アナフィラキシー)	使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。

- (2) 頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合。（他の疾患が併発していることがある。）
- (3) 1週間位（1日最大4回（8噴霧まで））使用しても症状の改善がみられない場合。

【効能】

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

【用法・用量】

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人（18歳以上）	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回（朝・夕）
18歳未満	使用しないこと	

1日最大4回（8噴霧）まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

- ・ 症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・ 1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用方法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 点鼻用にのみ使用してください。
- (3) 使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

<使用方法>

〔模式図により使用方法を図示する予定〕				
①使用前に、ていねいに鼻をかんで鼻のとおりをよくしてください。（あまりきつくかまないでください。）	②容器を軽く振ってからキャップをはずし、図のようにまっすぐ上向きに容器を持ってください。 ●使い初めは、薬液が霧状に出るまで、数回空押ししてください。	③ノズル（容器の先端部分）の先を軽く鼻腔内に入れてください。 ●ノズルが鼻中隔※1に向かないよう、鼻腔内にまっすぐ入れてください。 ●ノズルの先端が鼻の粘膜に触れないようにしてください。薬液が汚染される原因となります。	④容器の底をしっかりと止まるところまで強く押し、薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じようにしてください。 ●鼻腔内にまっすぐ入れた状態※2で噴霧してください。 ●容器を下向きや横向きにして噴霧しないでください。 ●弱く押しすと、液だれの原因となります。	⑤使用後は、ノズル付近を清潔なティッシュペーパー等でふき、キャップをしてください。

●ノズルの先端を針等で突くのは、正常に薬液が出なくなったり、また折れたとき大変危険ですでおやめください。

※1：鼻中隔・・・鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁

※2：特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方では左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。

【成分】（100g中）

成分	分量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05g

添加物：セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料（0-メントールを含む）

【保管及び取扱い上の注意】

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早めに使用してください。

【お問い合わせ先】

- (1) 購入した薬局・薬店
- (2) グラクソ・スミスクライン株式会社
コンシューマーヘルスケア事業本部 お客様相談室
【住 所】 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号
【電 話】 03-5786-6315
【受付時間】 9:00～17:00（土、日、祝日を除く）
- (3) 上記以外の時間で、誤飲、誤用、過量使用等の緊急のお問い合わせは下記機関もご利用いただけます。
連絡先：（財）日本中毒情報センター 中毒110番
電 話：072-727-2499（24時間、365日対応）

発売元	： 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丁目6番15号
製造販売元	： 佐藤製薬株式会社 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

この説明文書は、お薬とともに保管し、ご使用の際には、よくお読みください。

販売名：

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[®]ベクロガード

＜季節性アレルギー専用＞

第1類医薬品

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）配合

⚠ 使用上の注意

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

1. 次の人は使用しないでください

（1）次の診断を受けた人。

全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症

（2）鼻腔内が化膿（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）している人。

（3）本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。

（4）18歳未満の人。

（5）妊婦又は妊娠していると思われる人。

（6）ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。

2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください

3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

（1）医師の治療を受けている人。

（2）減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。

（3）頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人（感染性副鼻腔炎）。

（4）授乳中の人。

（5）本人又は家族がアレルギー体質の人。

（6）薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

（7）季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

（8）高齢者。

（9）肥厚性鼻炎*¹や鼻たけ（鼻ポリープ）*²の人。

*1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘液性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。

*2：鼻の奥に異物感や痛みがある。

（10）長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

（1）使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
のど	刺激感、異物感、化膿症状（感染によって、のどの奥に白っぽい膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック （アナフィラキシー）	使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。

（2）頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合。（他の疾患が併発していることがある。）

（3）1週間位（1日最大4回（8噴霧まで））使用しても症状の改善がみられない場合。

【効能】

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

【用法・用量】

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人（18歳以上）	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回（朝・夕）
18歳未満	使用しないこと	

1日最大4回（8噴霧）まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

- ・ 症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・ 1年間に1カ月間を超えて使用しないでください。

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用方法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 点鼻用にのみ使用してください。
- (3) 使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

<使用方法>

〔模式図により使用方法を図示する予定〕				
①使用前に、ていねいに鼻をかんで鼻のおりをよくしてください。（あまりきつくかまないでください。）	②容器を軽く振ってからキャップをはずし、図のようにまっすぐ上向きに容器を持ってください。 ●使い初めは、薬液が霧状に出るまで、数回空押ししてください。	③ノズル（容器の先端部分）の先を軽く鼻腔内に入れてください。 ●ノズルが鼻中隔 ^{※1} に向かないよう、鼻腔内にまっすぐ入れてください。 ●ノズルの先端が鼻の粘膜に触れないようにしてください。薬液が汚染される原因となります。	④容器の底をしっかりと止まるところまで強く押し、薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じようにしてください。 ●鼻腔内にまっすぐ入れた状態 ^{※2} で噴霧してください。 ●容器を下向きや横向きにして噴霧しないでください。 ●弱く押しすと、液だれの原因となります。	⑤使用後は、ノズル付近を清潔なティッシュペーパー等でふき、キャップをしてください。

●ノズルの先端を針等で突くのは、正常に薬液が出なくなったり、また折れたとき大変危険ですでおやめください。

※1：鼻中隔・・・鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁

※2：特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方では左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。

【成分】（100g中）

成分	分量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05g

添加物：セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料（*l*-メントールを含む）

【保管及び取扱い上の注意】

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早めに使用してください。

【お問い合わせ先】

- (1) 購入した薬局・薬店
- (2) グラクソ・スミスクライン株式会社
コンシューマーヘルスケア事業本部 お客様相談室
【住所】 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号
【電話】 03-5786-6315
【受付時間】 9:00～17:00（土、日、祝日を除く）
- (3) 上記以外の時間で、誤飲、誤用、過量使用等の緊急のお問い合わせは下記機関もご利用いただけます。

連絡先：（財）日本中毒情報センター 中毒110番
電話：072-727-2499（24時間、365日対応）

発売元	： 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丁目6番15号
製造販売元	： 佐藤製薬株式会社 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

この説明文書は、お薬とともに保管し、ご使用の際には、よくお読みください。

販売名：
コンタック鼻炎スプレー＜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＞

第1類医薬品

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）配合

△ 使用上の注意**してはいけないこと**

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 次の診断を受けた人。
全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症
 - (2) 鼻腔内が化膿（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）している人。
 - (3) 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (4) 18歳未満の人。
 - (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - (6) ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。
- 2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください**
- 3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください**

相談すること**1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください**

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- (3) 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人（感染性副鼻腔炎）。
- (4) 授乳中の人。
- (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- (8) 高齢者。
- (9) 肥厚性鼻炎*¹や鼻たけ（鼻ポリープ）*²の人。

*1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘液性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。

*2：鼻の奥に異物感や痛みがある。

- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
のど	刺激感、異物感、化膿症状（感染によって、のどの奥に白っぽい膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック （アナフィラキシー）	使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。

- (2) 頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合。（他の疾患が併発していることがある。）
- (3) 1週間位（1日最大4回（8噴霧まで））使用しても症状の改善がみられない場合。

【効能】

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

【用法・用量】

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人（18歳以上）	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回（朝・夕）
18歳未満	使用しないこと	

1日最大4回（8噴霧）まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

- ・ 症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・ 1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用方法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 点鼻用にのみ使用してください。
- (3) 使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

<使用方法>

〔模式図により使用方法を図示する予定〕

①使用前に、ていねいに鼻をかんで鼻のおりをよくしてください。（あまりきつくかまないでください。）	②容器を軽く振ってからキャップをはずし、図のようにまっすぐ上向きに容器を持ってください。 ●使い初めは、薬液が霧状に出るまで、数回空押ししてください。	③ノズル（容器の先端部分）の先を軽く鼻腔内に入れてください。 ●ノズルが鼻中隔 ^{※1} に向かないよう、鼻腔内にまっすぐ入れてください。 ●ノズルの先端が鼻の粘膜に触れないようにしてください。薬液が汚染される原因となります。	④容器の底をしっかりと止まるところまで強く押して、薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じようにしてください。 ●鼻腔内にまっすぐ入れた状態 ^{※2} で噴霧してください。 ●容器を下向きや横向きにして噴霧しないでください。 ●弱く押すと、液だれの原因となります。	⑤使用後は、ノズル付近を清潔なティッシュペーパー等でふき、キャップをしてください。
--	--	--	---	---

●ノズルの先端を針等で突くのは、正常に薬液が出なくなったり、また折れたとき大変危険ですでおやめください。

※1：鼻中隔・・・鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁

※2：特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方では左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。

【成分】（100g中）

成分	分量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05g
添加物：セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料（ <i>l</i> -メントールを含む）	

【保管及び取扱い上の注意】

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早めに使用してください。

【お問い合わせ先】

- (1) 購入した薬局・薬店
- (2) グラクソ・スミスクライン株式会社
コンシューマーヘルスケア事業本部 お客様相談室
【住所】 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号
【電話】 03-5786-6315
【受付時間】 9:00～17:00（土、日、祝日を除く）
- (3) 上記以外の時間で、誤飲、誤用、過量使用等の緊急のお問い合わせは下記機関もご利用いただけます。
連絡先：(財)日本中毒情報センター 中毒110番
電話：072-727-2499（24時間、365日対応）

発売元：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丁目6番15号
製造販売元：佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

この説明文書は、お薬とともに保管し、ご使用の際には、よくお読みください。

販売名：

ベクロコート＜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＞

第1類医薬品

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）配合

⚠️ 使用上の注意

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 次の診断を受けた人。
全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症
 - (2) 鼻腔内が化膿（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）している人。
 - (3) 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (4) 18歳未満の人。
 - (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - (6) ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。
2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください
3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- (3) 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人（感染性副鼻腔炎）。
- (4) 授乳中の人。
- (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- (8) 高齢者。
- (9) 肥厚性鼻炎^{*1}や鼻たけ（鼻ポリープ）^{*2}の人。

*1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘液性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。

*2：鼻の奥に異物感や痛みがある。

- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状（毛根の感染によって、膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
のど	刺激感、異物感、化膿症状（感染によって、のどの奥に白っぽい膿（うみ）がたまり、痛みやはれを伴う）
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック （アナフィラキシー）	使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。

- (2) 頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合。（他の疾患が併発していることがある。）

- (3) 1週間位（1日最大4回（8噴霧まで））使用しても症状の改善がみられない場合。

【効能】

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

【用法・用量】

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人（18歳以上）	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回（朝・夕）
18歳未満	使用しないこと	

1日最大4回（8噴霧）まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

- ・ 症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・ 1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（ステロイド）を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 点鼻用にのみ使用してください。
- (3) 使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

<使用方法>

〔模式図により使用方法を図示する予定〕				
①使用前に、ていねいに鼻をかんで鼻のとおりをよくしてください。（あまりきつくかまないでください。）	②容器を軽く振ってからキャップをはずし、図のようにまっすぐ上向きに容器を持ってください。 ●使い初めは、薬液が霧状に出るまで、数回空押ししてください。	③ノズル（容器の先端部分）の先を軽く鼻腔内に入れてください。 ●ノズルが鼻中隔 ^{※1} に向かないよう、鼻腔内に入ってください。 ●ノズルの先端が鼻の粘膜に触れないようにしてください。薬液が汚染される原因となります。	④容器の底をしっかりと止まるところまで強く押し、薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じようにしてください。 ●鼻腔内にまっすぐ入れた状態 ^{※2} で噴霧してください。 ●容器を下向きや横向きにして噴霧しないでください。 ●弱く押し、液だれの原因となります。	⑤使用後は、ノズル付近を清潔なティッシュペーパー等でふき、キャップをしてください。

●ノズルの先端を針等で突くのは、正常に薬液が出なくなったり、また折れたとき大変危険ですとおやめください。

※1：鼻中隔・・・鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁

※2：特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方では左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。

【成分】（100g中）

成分	分量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05g
添加物：セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料（0-メントールを含む）	

【保管及び取扱い上の注意】

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わることがあります）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。
また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早めに使用してください。

【お問い合わせ先】

- (1) 購入した薬局・薬店
- (2) グラクソ・スミスクライン株式会社
 コンシューマーヘルスケア事業本部 お客様相談室
【住所】 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号
【電話】 03-5786-6315
【受付時間】 9:00～17:00（土、日、祝日を除く）
- (3) 上記以外の時間で、誤飲、誤用、過量使用等の緊急のお問い合わせは下記機関もご利用いただけます。
 連絡先：（財）日本中毒情報センター 中毒110番
 電話：072-727-2499（24時間、365日対応）

発売元：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丁目6番15号 製造販売元：佐藤製薬株式会社 東京都港区元赤坂1丁目5番27号
--

ナシビンMスプレーの劇薬指定からの除外について

1. 現行の規定について

オキシメタゾリン塩酸塩については、昭和40年7月15日付厚生省令第38号をもって一部改正された薬事法施行規則において、その化合物及びその製剤は毒薬に指定され、ただし書きにおいて、0.05%以下を含有する外用剤は毒薬から除外され、劇薬に指定されている。

2. 劇薬への該当性について

今般、一般用医薬品として製造販売承認申請されたナシビンMスプレーは1瓶100mL中オキシメタゾリン塩酸塩を50mg含む外用剤であり、現在の規定では劇薬に該当する。

ここで、製剤換算でのLD₅₀はラット1500mg/kg以上*、マウス8600mg/kg以上*（いずれも経口投与）等といずれも劇薬指定基準（経口投与の場合、LD₅₀<300mg/kg）以上の値を示しており、また、副作用は反応性充血等が主なものであり、特に重篤なものは認められなかったことから、当該製剤を劇薬の指定から除外することが適当であると考えられる。

※比重1.0として換算

3. 薬事法施行規則の改正案

以下の新旧対照表のとおり、薬事法施行規則を改正する。

	薬事法施行規則 別表第三 劇薬の部 有機薬品及びその製剤の項 第26号の23
(旧)	二十六の二十三 ニー(四'—三級ブチル—二'・六'—ジメチル—三'—ヒドロキシベンジル)—ニーイミダゾリン(別名オキシメタゾリン)又はその塩類の製剤であつて、ニー(四'—三級ブチル—二'・六'—ジメチル—三'—ヒドロキシベンジル)—ニーイミダゾリンとして0.05%以下を含有する外用剤
(新)	(削除)

(新聞発表用)

1	販 売 名	ナシビンMスプレー
2	一 般 名	オキシメタゾリン塩酸塩
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	100 mL 中 オキシメタゾリン塩酸塩 0.05 g
5	用 法 ・ 用 量	成人（15歳以上）、各鼻腔に1回2～3度ずつ、1日1～2回噴霧する。なお、適用間隔は、10～12時間以上おくこと。連続して1週間を超えて使用しないこと。使用を中止した場合は2週間以上あけること。症状が改善したら使用を中止すること。
6	効 能 ・ 効 果	急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり
7	備 考	本剤はオキシメタゾリン塩酸塩を一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品である。 取扱い区分：一般用医薬品区分（2） ・添付文書(案)を別紙として添付

添付文書（案）

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

鼻炎用持続性点鼻薬
ナシビンMスプレー
(製品の特徴)



使用上の注意

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください
(1) 本剤に対しアレルギー症状を起こしたことがある人。
(2) モノアミン酸化酵素阻害剤（セレギリン塩酸塩等）を服用している人。
(3) 15歳未満の小児。
2. 連続して1週間を超えて使用しないでください（本剤の連用により鼻粘膜障害が発現するおそれがあります）
3. 粘膜、創傷面又は炎症部位に長期連用又は大量使用しないでください

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください
(1) 医師の治療を受けている人。
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
(3) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
(4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(5) 次の診断を受けた人。
高血圧、心臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、緑内障
2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください
(1) 使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
鼻	はれ、刺激感、乾燥感、鼻水、くしゃみ
精神神経系	神経過敏、頭痛、めまい、不眠症
循環器	動悸
消化器	悪心・嘔吐

- (2) 3日間位使用しても症状がよくなる場合

【効 能】

急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり

〔用法・用量〕


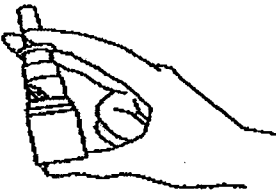

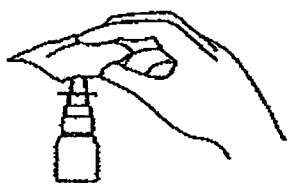
下記の1回量を鼻腔に噴霧してください。なお、適用間隔は、10～12時間以上おいてください。連続して1週間を超えて使用しないでください。使用を中止した場合は2週間以上あけてください。症状が改善したら使用を中止してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人 (15歳以上)	各鼻腔に 2～3度ずつ	1～2回噴霧してください。
15歳未満	使用しないでください。	

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 本剤は作用時間が長く、1日1～2回の使用で効果を示します。
過度に使用しますと、かえって鼻づまりを起こすことがあります。
- (3) 点鼻用にのみ使用してください。

〈使用方法〉

			
使う前にやさしく鼻をかんでください。(あまりきつくかまないでください。)	カバーをはずして図のように容器を持ってください。(使い始めは、液が噴霧するまで数回、空押ししてください。)	ノズルの先を軽く鼻腔に入れ、薬液を噴霧します。もう一方の鼻腔でも同じ操作を繰り返してください。	容器を清潔に保つため、使用後は鼻に接する部分を拭いてからカバーをしてください。

〈使用にあたっての注意〉

- (1) 容器を横にして使用しますと、薬液が霧状になりませんので、必ず垂直にしてお使いください。
- (2) ご使用前には鼻をかみ、鼻腔の通りをよくしておいてください。
- (3) ご使用後はノズルをティッシュペーパーなどで拭いて、清潔に保ってください。
- (4) 容器の先が鼻汁等に触れると、薬液が汚染又は混濁することがありますので注意してください。

〔成分・分量と働き〕 100 mL 中

成分	分量	働き
オキシメタゾリン 塩酸塩	0.05 g	持続性に優れた血管収縮剤で、鼻粘膜のうっ血を改善し、鼻づまりを緩和します。

添加物として、ホウ酸、ホウ砂、ベンザルコニウム塩化物を含有します。

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所にカバーをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。)
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限をすぎた製品は使用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先
(独) 医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
電話 03 (5412) 7393
受付時間: 9:00～17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

(新聞発表用)

1	販 売 名	アイフリーコーワAL、アルギアイコーワ
2	一 般 名	アシタザノラスト水和物
3	申 請 者 名	興和株式会社
4	成 分 ・ 含 量	100mL 中アシタザノラスト水和物 108mg (アシタザノラストとして 100mg)
5	用 法 ・ 用 量	1回1～2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
6	効 能 ・ 効 果	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ(目やにの多いときなど)、なみだ目、異物感(コロコロする感じ)
7	備 考	取扱い区分：新一般用成分医薬品 本剤は、新一般用成分としてアシタザノラスト水和物を配合した抗アレルギー点眼薬である。 添付文書(案)を別紙として添付

アイフリーコーワ AL/アルギアイコーワ

添付文書(案)

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる)

1. 次の人は使用しないこと

7歳未満の幼児

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談すること

- (1)医師の治療を受けている人。
- (2)妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3)授乳中の人。
- (4)薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (5)減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- (6)次の症状のある人。

はげしい目の痛み

- (7)アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

とくに次のような場合はアレルギーによるものとは断定できないため、使用前に医師に相談すること

- ・片方の目だけに症状がある場合
- ・目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合
- ・視力にも影響がある場合
- ・目やにの多い場合

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談すること

- (1)使用后、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
目	充血、かゆみ*、はれ*、刺激感*、痛み*、なみだ目

*目のまわりを含む

- (2)目のかすみが改善されない場合
- (3)1週間位使用しても症状がよくなる場合

3. 次の場合は、医師又は薬剤師に相談すること

症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合

<効能・効果>

花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような目のアレルギー症状の緩和:目の充血、目のかゆみ、目のかすみ(目やにの多いときなど)、なみだ目、異物感(コロコロする感じ)

<用法・用量>

1回1~2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。

<用法・用量に関連する注意>

- (1)用法・用量を厳守すること。
- (2)小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させること。
- (3)目の周囲に流れ出た液はすぐにふきとること。
- (4)容器の先が、まぶたやまつ毛に触れると目やにや雑菌等のため、薬液が汚染又は混濁することがあるので注意すること。
また、混濁したものは使用しないこと。
- (5)コンタクトレンズの装着液として、また、コンタクトレンズを装着したまま使用しないこと。
- (6)点眼用にのみ使用すること。
- (7)花粉など季節性のアレルギーによる症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。

<成分・分量(1mL中)>

成分・分量
アシタザノラスト水和物1.08mg (アシタザノラストとして1.0mg)

{添加物}エタノールアミン、アミノカプロン酸、パラベン、クロロブタノール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、
pH調節剤

<保管及び取扱い上の注意>

- (1)高温をさげ、直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管すること。
- (2)小児の手の届かない所に保管すること。
- (3)他の容器に入れ替えないこと。(誤用の原因になったり品質が変わる。)
- (4)他の人と共用しないこと。
- (5)使用期限(外箱及び容器に記載)を過ぎた製品は使用しないこと。
なお、使用期限内であっても、開封後は品質保持の点からなるべく早く使用すること。

※なお、本添付文書(案)においては、本剤の承認審査に直接関与しないと思われる記載項目(添付文書の必読及び保管に関する事項、販売名及び薬効名、製品の特徴、成分・分量中の成分の働き、消費者相談窓口、製造販売業者等の氏名又は名称及び住所)を省略した。

第16改正日本薬局方（案）について

1. 日本薬局方の作成

- ・薬事法第41条の規定に基づいて、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定めるものである。5年ごとに全面改正を行い、その間2回の追補を作成している。
- ・「日本薬局方の改正について（日本薬局方改正基本方針について）」平成18年薬事・食品衛生審議会答申

＜第十六改正日本薬局方の5本の柱＞

- ① 保健医療上重要な医薬品の全般的収載
- ② 最新の学問・技術の積極的導入による質的向上
- ③ 国際化の推進
- ④ 必要に応じた速やかな部分改正及び行政によるその円滑な運用
- ⑤ 日本薬局方改正過程における透明性の確保及び日本薬局方の普及

2. 日本薬局方の審議体制

平成16年4月の（独）医薬品医療機器総合機構の設立により、機構において日本薬局方原案作成審議に必要な委員会を設置し、日本薬局方原案の審議・作成を行っている。

3. 改正の要旨

① 通則の改正

- ・製剤総則の改正に伴い、散を細粒に読みかえることができる旨を削除する（通則3）。
- ・医薬品各条の収載実態に合わせ、例示する剤形名を改正する（通則4）。
- ・日本薬局方に用いる原子量表を2010年のものに改める（通則8）。
- ・使用頻度の高い2つの単位（ $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 、CFU）を追加する（通則9）。
- ・通則20の医薬品の試験に用いる水の定義改正に伴い、器具の校正に用いる水の記載を改正する（通則16）。
- ・医薬品各条「精製水」の改正に伴い、医薬品の試験に用いる水の定義を改正する（通則20）。
- ・その他記載の整備等を行う。

② 生薬総則の改正（生薬総則及び生薬試験法を適用する品目の追加）

- ・1 の条において、生薬の医薬品各条の新規収載に伴い、生薬総則及び生薬試験法を適用する品目を追加する。

③ 製剤総則の改正（剤形の追加、剤形分類の整理等、全般的な改正）

- ・製剤総則に規定されていない剤形の追加、投与経路・適用部位に基づく剤形分類、及び各剤形の定義及び製剤特性試験の規定を整理する等、全般的に改正する。

④ 一般試験法

- ・改正する一般試験法 15 試験法
- ・名称変更を行う試験法 1 試験法
- ・新たに追加する標準品 13 標準品
- ・その他記載の整備等を行う。

⑤ 医薬品各条

- ・新たに収載する品目 106 品目
- ・改正する品目 330 品目
- ・削除する品目 15 品目
- ・日本名を変更する品目 7 品目
- ・含量に関する規定を改める品目 109 品目
- ・製法の項を改める品目 30 品目
- ・粒度の項を削除する品目 8 品目
- ・製法の項を改める品目 69 品目
- ・成分含量測定法の項を定量法に改める品目 29 品目

4. 今後の予定

平成22年10月下旬～	意見募集
	WTO 通報
平成23年3月	告示
平成23年4月	施行