

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品メマリー錠5mg、同錠10mg及び同錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 2 医薬品プラザキサカプセル75mg及び同カプセル110mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 3 医薬品ノルレボ錠0.75mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 4 医薬品ロミプレート皮下注250 μ g調製用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 5 医薬品ステラーラ皮下注45mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 6 医薬品ナーブロック筋注2500単位の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 7 医薬品シュアポスト錠0.25mg及び同錠0.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 8 医薬品フェブリク錠10mg、同錠20mg及び同錠40mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 9 医薬品レミニール錠4mg、同錠8mg、同錠12mg、同OD錠4mg、同OD錠8mg、同OD錠12mg及び同内用液4mg/mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 10 医薬品ノルspanテープ5mg、同テープ10mg及び同テープ20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 11 医薬品エディロールカプセル0.5 μ g及び同カプセル0.75 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当：審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)

- 12 医薬品はしか風しん混合生ワクチン「北研」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 13 医薬品ピダーザ注射用100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 14 医薬品ソニアス配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 15 医薬品アルタットカプセル37.5及び同カプセル75の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 16 医薬品アリクストラ皮下注5mg及び同皮下注7.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 17 医薬品エンセバック皮下注用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 18 医薬品オルベスコ100 μ gインヘラー56吸入用の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びに医薬品オルベスコ50 μ gインヘラー112吸入用、同100 μ gインヘラー112吸入用及び同200 μ gインヘラー56吸入用の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 19 ジメチルジクロロビニルホスフェイト(別名DDVP)をプラスチック板に吸着させた殺虫剤であって、一枚中ジメチルジクロロビニルホスフェイト21.39g以下を含有する製剤の劇薬の要否について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 20 希少疾病用医薬品の指定について(ボルテゾミブ、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム及びGSK2402968)
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 21 生物学的製剤基準の一部改正について
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736)
- 22 医薬品アンチスタックスの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 薬局方係長 岡澤(内線2741)
- 23 医薬品エンペシドL、エンペシドレディの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 薬局方係長 岡澤(内線2741)

(新聞発表用)

1	販売名	メモリー錠 5 mg、メモリー錠 10 mg、メモリー錠 20 mg
2	一般名	メマンチン塩酸塩
3	申請者名	第一三共株式会社
4	成分・含量	メモリー錠 5 mg 1 錠中、メマンチン塩酸塩として 5 mg を含有する。 メモリー錠 10 mg 1 錠中、メマンチン塩酸塩として 10 mg を含有する。 メモリー錠 20 mg 1 錠中、メマンチン塩酸塩として 20 mg を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。
6	効能・効果	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
7	備考	本剤は NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体拮抗を作用機序とする中等度及び高度アルツハイマー型認知症治療剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

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。

劇薬、処方せん医薬品※

メモリー[®]錠5mg
メモリー[®]錠10mg
メモリー[®]錠20mg

MEMORY[®] TABLETS

メマンチン塩酸塩錠

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

	錠5mg	錠10mg
承認番号	XX	XX
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年5月	
	錠20mg	
承認番号	XX	
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年5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

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メモリー錠5mg	メマンチン塩酸塩 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ
メモリー錠10mg	メマンチン塩酸塩 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ
メモリー錠20mg	メマンチン塩酸塩 20mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
メモリー錠5mg	フィルムコーティング錠	淡赤色～帯黄淡赤色		2.7	84	MM5
			6.1(直径)			
メモリー錠10mg	フィルムコーティング錠	白色～帯黄白色		3.1	130	MM10
			7.1(直径)			
メモリー錠20mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	白色～帯黄白色		4.4	259	MM20
			12.1(長径) 6.1(短径)			

【効能・効果】

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症状の進行抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはメマンチン塩酸塩として1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1日1回5mgからの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。
- 高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス値:30mL/min未満)のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mgとすること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
- 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - てんかん又は痙攣の既往のある患者[発作を誘発又は悪化させることがある。]
 - 腎機能障害のある患者[本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - 尿pHを上昇させる因子(尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染等)を有する患者[尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
 - 高度の肝機能障害のある患者[使用経験がなく、安全性が確立していない。]
- 重要な基本的注意
 - 投与開始初期においてめまいが認められることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 通常、中等度及び高度アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力が低下することがある。また、本剤により、眠気、めまい等を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
 - 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
 - 本剤投与により効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

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
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。	本剤のNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体拮抗作用が、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。
ヒドロクロロチアジド	ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。	機序は不明である。
腎尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄される薬剤 シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は一部が尿細管分泌(カチオン輸送系)により排泄されるため、同じ輸送系を介する薬剤と競合する可能性がある。

尿アルカリ化を起こす薬剤 ¹⁾ アセタゾラミド等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	尿のアルカリ化により、本剤の尿中排泄率が低下するため。
NMDA受容体拮抗作用を有する薬剤 アマンタジン塩酸塩、デキストロトルファン臭化水素酸塩水和物等	相互に作用を増強させるおそれがある。	両薬剤ともNMDA受容体拮抗作用を有するため。

4. 副作用

国内における承認前の臨床試験において、1,115例中408例(36.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、めまい4.7%(52例)、便秘3.1%(35例)、体重減少2.2%(24例)、頭痛2.1%(23例)等であった。

(1) 重大な副作用

- 痙攣(0.3%)：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するなど適切な処置を行うこと。
- 失神(頻度不明^{注)})、意識消失(頻度不明^{注)})：失神、意識消失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。
- 精神症状(激越：0.2%、攻撃性：0.1%、妄想：0.1%、幻覚、錯乱、譫妄：頻度不明^{注)})：精神症状(激越、幻覚、錯乱等)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するなど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。

	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹
精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安
腎臓		頻尿、尿失禁、尿潜血、BUN上昇
肝臓	肝機能異常	
消化器	便秘、食欲不振	消化管潰瘍、悪心、嘔吐、下痢、便秘禁
循環器	血圧上昇	血圧低下、上室性期外収縮
その他	血糖値上昇、転倒、浮腫、体重減少、CK(CPK)上昇	貧血、倦怠感、発熱、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇

注)海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(ウサギ)で胎児への移行が認められている。また、動物実験(ラット)で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。〕
- 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で、乳汁への移行が認められている。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

(1) 症状(外国人における報告)

本剤400mg服用患者において、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失等があらわれ、また、本剤2,000mg服用患者において、昏睡、複視及び激越があらわれ、それぞれ回復したとの報告がある。

(2) 処置

過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。

8. 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。)

9. その他の注意

ラットの高用量投与実験(メマンチン塩酸塩100mg/kg単回経口投与、25mg/kg/日以上14日間反復経口投与、又は100mg/kg/日14日間混餌投与)において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められた。

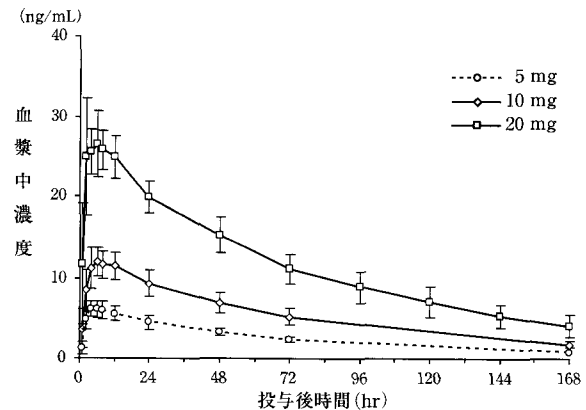
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩の5、10及び20mgを空腹時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度(C_{max})と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。消失半減期(t_{1/2})は55.3～71.3時間であり、投与量による変化はみられなかった。

メマンチン塩酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5 mg	6	6.86 ± 0.66	5.3 ± 2.1	489.4 ± 51.0	55.3 ± 6.4
10mg	6	12.18 ± 1.68	5.3 ± 1.6	1091.7 ± 172.7	63.1 ± 11.8
20mg	6	28.98 ± 3.65	6.0 ± 3.8	2497.6 ± 482.8	71.3 ± 12.6

(mean ± SD)

(2) 反復投与³⁾

アルツハイマー型認知症患者(10mg/日：11例、20mg/日：12例)を対象に、メマンチン塩酸塩1日1回(朝食後)5mgから開始し、1週間ごとに5mgずつ漸増し10mg又は20mgを維持用量として24週間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与4週後ではほぼ定常状態に達しており、その時の血漿中濃度は10mg/日群で648～698ng/mL、20mg/日群で1129～1278ng/mLであった。

2. 分布

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を1日10mg又は20mgで24週間反復経口投与したとき、脳脊髄液中濃度の血漿中濃度に対する比は10mg/日群で0.63、20mg/日群で0.72であった。また、涙液中への移行が認められた。

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は主として消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓に分布した。

ラットにメマンチン塩酸塩を混餌投与したとき、脳内メマンチンのAUCは血漿中メマンチンのAUCの18倍以上高かった。また、妊娠中のウサギに¹⁴C-標識体を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した。授乳期のラットに¹⁴C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した⁴⁾。

3. 代謝

高齢男性にメマンチン塩酸塩20mgを単回経口投与したとき、投与後72時間以内に未変化体が34.1%、代謝物であるフランオス型グルクロン酸が結合した抱合体が2.2%尿中に排泄された。メマンチン塩酸塩は、ヒトチトクロームP450(CYP)分子種を発現した細胞を用いた検討で、ヒトのP450で代謝されにくいことが示された。ヒト肝細胞においてCYP1A2、2C9、2E1、3A4及び3A5を誘導しなかった。臨床用量における血漿中濃度付近(1 μmol/L)で、ヒト肝ミクロソームにおける各P450活性、エポキシド加水分解酵素(EH)活性、フラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)活性、グルクロン酸転移酵素(UGT)活性及び硫酸転移酵素(SULT)活性を阻害しなかった。

4. 排泄(外国人における成績)

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩5mgを1日3回経口投与し、定常状態に到達した13日目の初回投与時に¹⁴C-標識体5mgを経口投与したところ、総放射能の尿中への累積排泄率は投与20日後までに83.2±11.7%であり、糞中への累積排泄率は7日後までに0.54±0.41%であった。

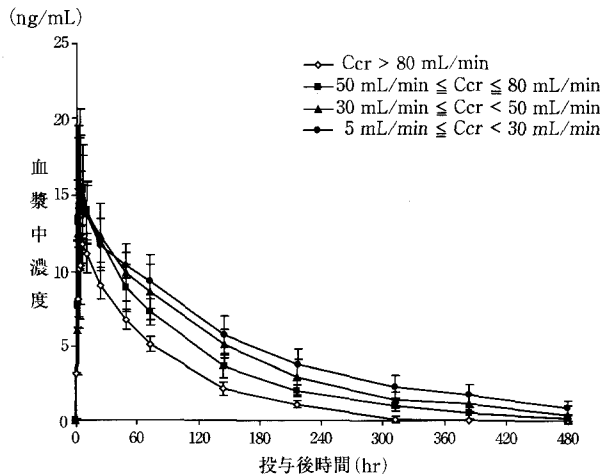
尿pHの影響¹⁾

炭酸水素ナトリウムを併用し、尿pHをアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランス(CL/F)は単独投与時と比べて大きく低下したとの報告がある。

5. 腎機能障害患者での体内動態⁵⁾

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤のt_{1/2}の延長とAUCの増大が認められている。

メマンチン塩酸塩10mg単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者における平均血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩10mg単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

腎機能 (Ccr)	n	平均Ccr(推定値) (mL/min)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/min)	CL _r (mL/min)
正常者 (Ccr > 80)	6	91.1	12.66 ± 2.14	1046 ± 82	61.2 ± 7.5	133.0 ± 9.6	82.2 ± 19.8
軽度障害患者 (50 ≤ Ccr ≤ 80)	6	62.7	17.25 ± 3.94	1640 ± 180	83.0 ± 17.0	85.3 ± 8.8	62.1 ± 10.9
中等度障害患者 (30 ≤ Ccr < 50)	6	40.9	15.76 ± 3.70	2071 ± 531	100.1 ± 16.3	70.4 ± 17.0	42.1 ± 9.0
高度障害患者 (5 ≤ Ccr < 30)	7	19.1	15.83 ± 0.62	2437 ± 451	124.3 ± 21.0	58.6 ± 11.3	28.5 ± 12.2

(mean ± SD)

【臨床成績】

1. 国内成績

(1) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下、FASTステージ: 6a以上7a以下)315例を対象に本剤10mg(5mg/日を1週間投与後、10mg/日を23週間投与:計24週間投与)又は20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を21週間投与:計24週間投与)、もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較(用量設定)試験を実施した⁶⁾。認知機能を評価するSIB-Jにおいて、主たる解析では投与24週間評価のスコア変化量で用量反応性が認められ、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の間に有意差が認められた(解析対象:260例、p=0.0029、Wilcoxon検定)。日常生活動作を評価するADCS ADL-Jにおいては、主たる解析では投与24週間評価のスコア変化量で用量反応性

は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の間に有意差は認められなかった(解析対象:260例、p=0.8975、Wilcoxon検定)。

(2) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下、FASTステージ: 6a以上7a以下)432例を対象に本剤20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を21週間投与:計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した⁷⁾。認知機能を評価するSIB-Jのスコア変化量を表に示す。SIB-Jにおいて、主たる解析である投与24週間評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群のスコア変化量の差は4.53点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象:368例、p=0.0001、Wilcoxon検定)。最終評価時点においても両群間に有意差が認められた(解析対象:424例、p<0.0001、Wilcoxon検定)。また、SIB-Jのスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩20mg/日群は24週間にわたってプラセボ群を上まわった。

投与24週後のSIB-Jのスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 ^{注1)}	変化量の差 ^{注2)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	193	-0.65 ± 0.70	4.53
プラセボ群	175	-5.18 ± 0.88	—

注1) [24週後の値] - [0週の値] (mean ± SE)

注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

全般的臨床症状を評価するModified CIBIC plus-Jの投与24週間評価の平均値を表に示す。メマンチン塩酸塩20mg/日群はプラセボ群を上まわったが、両群間の差は0.11であり、有意差は認められなかった(解析対象:367例、p=0.3189、Mantel検定)。また、最終評価においても有意差は認められなかった(解析対象:425例、p=0.1083、Mantel検定)。

投与24週後のModified CIBIC plus-J

投与群	n	24週後(mean ± SE)	平均値の差 ^{注)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	190	4.47 ± 1.07	-0.11
プラセボ群	177	4.58 ± 1.01	—

注) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の24週後の平均値] - [プラセボ群の24週後の平均値]

2. 外国成績

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を6ヵ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア: 5点以上14点以下)403例を対象に本剤20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日をそれぞれ順に1週間投与後、20mg/日を21週間投与:計24週間投与)もしくはプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した⁸⁾。

1) 認知機能を評価するSIBの最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は3.4点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象394例、p<0.001、2元配置共分散分析)。

最終評価時点のSIBのスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 ^{注1)}	変化量の差 ^{注2)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	198	0.9 ± 0.67	3.4
プラセボ群	196	-2.5 ± 0.69	—

注1) [最終評価時点の値] - [0週の値] (最小二乗平均値 ± SE)

注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の最小二乗平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

2) 全般的臨床症状を評価するCIBIC-plusの最終評価時点の平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は0.25であり、両群間に有意差が認められた(解析対象394例、p=0.03、Cochran-Mantel Haenszel検定)。

最終評価時点のCIBIC-plus

投与群	n	最終評価時点 (mean ± SE)	平均値の差 ^{注)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	198	4.41 ± 0.074	-0.25
プラセボ群	196	4.66 ± 0.075	—

注) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の最終評価時点の平均値] - [プラセボ群の最終評価時点の平均値]

3) 日常生活動作を評価するADCS-ADL₁₉の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は1.4点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象395例、p=0.03、2元配置共分散分析)。

最終評価時点のADCS-ADL₁₉のスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 ^{注1)}	変化量の差 ^{注2)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	198	-2.0±0.50	1.4
プラセボ群	197	-3.4±0.51	—

注1) [最終評価時点の値] - [0週時の値] (最小二乗平均値±SE)
 注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の最小二乗平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

【薬効薬理】

アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプであるNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンはNMDA受容体チャネル阻害作用により、その機能異常を抑制する。

(1) NMDA受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

- 1) ラット大脳皮質神経細胞膜画分のNMDA受容体チャネルに対して、選択的に低親和性の結合を示した⁹⁾。
- 2) ラット初代培養海馬神経細胞において、NMDA受容体チャネルの活性化によって生じる電流に対して膜電位依存性の阻害作用を示し、その作用の発現及び消失は速やかであった¹⁰⁾。
- 3) ラット海馬スライスのシナプス伝達の長期増強(記憶・学習の基本モデル)の形成に対して濃度依存的な抑制作用を示すが、NMDA受容体チャネル阻害作用のIC₅₀値付近ではほとんど影響しなかった¹¹⁾。

(2) 学習障害抑制作用

- メマンチン塩酸塩投与により、次の作用が認められた。
- 1) ラット海馬へのアミロイドβ₁₋₄₀及びイボテン酸(NMDA受容体作動薬)の注入により惹起された神経細胞傷害及び空間認知機能障害を抑制した。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった¹²⁾。
 - 2) ラット腹腔内へのNMDAの投与により惹起された、神経細胞傷害に基づかない受動的回避学習障害を抑制した¹³⁾。
 - 3) 正常ラットに高用量(腹腔内10mg/kg)を投与した場合、受動的回避学習を障害したとの報告¹⁴⁾がある。

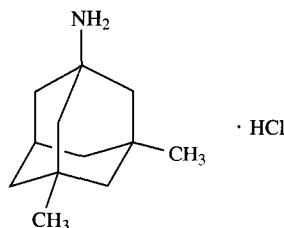
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メマンチン塩酸塩(Memantine Hydrochloride)
 化学名：3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式：C₁₂H₂₁N・HCl

分子量：215.76

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。ギ酸、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又はクロロホルムにやや溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、酢酸エチル又はヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：0.11(pH1、1-オクタノール/緩衝液)

0.32(pH7、1-オクタノール/緩衝液)

1.49(pH12、1-オクタノール/緩衝液)

【包装】

- メマリ錠5mg (瓶) 100錠
(PTP) 56錠
(14錠×4)
- メマリ錠10mg (瓶) 100錠
(PTP) 56錠
(14錠×4)
- メマリ錠20mg (瓶) 100錠
(PTP) 56錠 112錠
(14錠×4) (14錠×8)

【主要文献】

- 1) Freudenthaler S, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998;46(6) :541-546
- 2) 社内資料：健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討
- 3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討
- 4) 社内資料：ラットにおける¹⁴C-標識体を用いた乳汁中への移行
- 5) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討
- 6) 社内資料：中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する後期第Ⅱ相試験
- 7) 社内資料：中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第Ⅲ相試験
- 8) Tariot PN, et al. : JAMA 2004;291(3) :317-324
- 9) 社内資料：NMDA受容体チャネル親和性の検討
- 10) Parsons CG, et al. : Neuropharmacol 1993;32(12) :1337-1350
- 11) Frankiewicz T, et al. : Br. J. Pharmacol. 1996;117:689-697
- 12) Nakamura S, et al. : Eur. J. Pharmacol. 2006;548:115-122
- 13) Zajackowski W, et al. : Neuropharmacol 1997;36(7) :961-971
- 14) Misztal M, et al. : Behav. Pharmacol. 1995;6:550-561

【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



Daiichi-Sankyo

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

提携先

メルツ ファーマシューティカルズ

(新聞発表用)

1	販売名	プラザキサカプセル 75 mg, プラザキサカプセル 110 mg
2	一般名	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
3	申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
4	成分・含量	プラザキサカプセル 75 mg : 1 カプセル中, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg) プラザキサカプセル 110 mg : 1 カプセル中, ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg)
5	用法・用量	通常, 成人にはダビガトランエテキシラートとして 1 回 150 mg (75 mg カプセルを 2 カプセル) を 1 日 2 回経口投与する。なお, 必要に応じて, ダビガトランエテキシラートとして 1 回 110 mg (110 mg カプセルを 1 カプセル) を 1 日 2 回投与へ減量すること。
6	効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
7	備考	本剤は, 直接トロンビン阻害剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

2010年12月
2010年2月作成

日本標準商品分類番号
873339

貯法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

直接トロンビン阻害剤
処方せん医薬品^{注)}

プラザキサカプセル 75 mg

プラザキサカプセル 110 mg

Prazaxa Capsules 75 mg・110 mg

(ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤)

®=登録商標

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
- 透析患者を含む高度の腎障害（クレアチニンクリアランス30 mL/min未満）のある患者
[本剤は腎臓を介して排泄されるため、血中濃度が上昇し出血の危険性が增大するおそれがある。
「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「慎重投与」, 「薬物動態」の項参照]
- 出血症状のある患者、出血性素因のある患者及び止血障害のある患者
[出血を助長するおそれがある。「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項参照]
- 臨床的に問題となる出血リスクのある器質的病変（6ヶ月以内の出血性脳卒中を含む）の患者
- 脊椎・硬膜外カテーテルを留置している患者及び抜去後1時間以内の患者
[外傷性や頻回の穿刺や術後の硬膜外カテーテルの留置によって脊髄血腫や硬膜外血腫の危険性が增大する。]
- イトラコナゾール（経口剤）を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

販売名	プラザキサカプセル 75 mg	プラザキサカプセル 110 mg
成分・含量	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 86.48 mg (ダビガトランエテキシラートとして 75 mg)	1カプセル中 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 126.83 mg (ダビガトランエテキシラートとして 110 mg)
添加物	酒石酸、アラビアゴム末、ヒプロメロース、ジメチルポリシロキサン、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体にカラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、食用黄色5号、食用青色2号、ヒプロメロースを含有する	
剤形	頭部不透明な淡青色、胴部不透明な帯黄白色の硬カプセル剤	
内容物	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒
外形	2号	1号
長さ	約 18 mm	約 19 mm

	カプセル 75mg	カプセル 110mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2008年3月	2008年3月

直径	約 6 mm	約 7 mm
重さ	約 0.28 g	約 0.39 g
識別コード	Ⓢ R75	Ⓢ R110

【効能・効果】

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

【用法・用量】

通常、成人にはダビガトランエテキシラートとして1回150 mg（75 mgカプセルを2カプセル）を1日2回経口投与する。なお、必要に応じて、ダビガトランエテキシラートとして1回110 mg（110 mgカプセルを1カプセル）を1日2回投与へ減量すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30-50 mL/min）のある患者あるいはP-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110 mg 1日2回投与への減量を考慮すること。また、70歳以上の患者、消化管出血の既往を有する患者等の出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110 mg 1日2回投与への減量を考慮すること。

〔「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「相互作用」の項参照〕

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30-50 mL/min）のある患者
[ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）]
 - 高齢者
[出血の危険性が高い（「高齢者への投与」の項参照）]
 - 消化管出血の既往を有する患者及び上部消化管の潰瘍の既往のある患者
[出血の危険性が增大するおそれがある]
 - 出血の危険性が高い患者
[「禁忌」, 「重要な基本的注意」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、出血の危険性を踏まえ、出血や貧血の徴候を十分に観察し、これらの症状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。本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリットあるいは血圧の低下に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。
- (2) 本剤と併用することにより、本剤の抗凝固作用が増強あるいは減弱する薬剤があるので、併用する薬剤に十分注意すること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (3) アスピリン、クロピドグレル硫酸塩等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので、注意すること。これらの薬剤と本剤の併用については、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に判断すること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (4) 出血の危険性が增大する可能性があるため、抗凝固剤や血栓溶解剤との併用は注意すること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (5) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える際には、本剤投与後12時間の間隔を空けること。
- (6) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤へ切り替える際には、他の抗凝固剤（注射剤）の次回投与予定時間の2時間前から、あるいは持続静注（例えば、未分画ヘパリン）中止時に本剤を投与すること。
- (7) ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗薬を投与中止し、INRが2.0未満になれば投与可能である。
- (8) ベラパミル塩酸塩（経口剤）との併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110 mg 1日2回投与へ減量を考慮すること。また、本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩（経口剤）の併用を開始する患者では、併用開始から3日間はベラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。
〔「相互作用」の項参照〕
- (9) aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）は、出血している患者では過度の抗凝固作用を判断する目安となる可能性がある。日本人を含む第III相国際共同試験においては、トラフ時aPTTが80秒を超える場合は大出血が多かった。
- (10) 生体組織検査、大きな外傷、細菌性心内膜炎など出血の危険性が增大する場合、出血や貧血の徴候に十分注意すること。
- (11) 手術や侵襲的手技を実施する患者では、出血の危険性が增大するため危険性に応じて本剤の投与を一時中止すること。可能であれば、手術や侵襲的手技の24時間前までに投与中止すること。完全な止血機能を要する大手術を実施する場合や出血の危険性が高い患者を対象とする場合には、手術の2日以上前までの投与中止を考慮し、従来の抗凝固療法と同様に代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。また、手術後は止血を確認した後に、本剤の投与を再開すること。
- (12) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場

合、同日中にできるだけ早く1回量を服用するとともに次の服用まで6時間以上空けさせること。服用し忘れた場合でも決して2回量を服用しないよう指導すること。

3. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。本剤は肝薬物代謝酵素P-450による代謝を受けない。〔「薬物動態」の項参照〕

〔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
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） イトラコナゾール（経口剤）	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇し、出血の危険性が增大することがあるので、併用しないこと。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

〔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
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等	これらの薬剤との併用により、ヘモグロビン2g/dL以上の減少を示すような大出血の危険性が增大することがあるので注意すること。やむを得ず併用する場合には治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ併用投与すること。また、投与中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。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗凝固剤 ワルファリンカリウム、未分画ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクサナトリウム等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が增大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） ベラパミル塩酸塩	併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与へ減量を考慮すること。また、本剤と同時にベラパミル塩酸塩の併用を開始、もしくは本剤服用中に新たにベラパミル塩酸塩の併用を開始する場合は、併用開始から3日間はベラパミル塩酸塩服用の2時間以上前に本剤を服用させること。〔「薬物動態」の項参照〕	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白阻害剤（経口剤） アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、タクロリムス、シクロスポリン、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与へ減量を考慮すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤 (経口剤) クラリスロマイシン	上記のP-糖蛋白阻害剤のような顕著な影響は受けないが、併用によりダビガトランの血中濃度が上昇することがあるため、併用時には患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が増強することがある。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート) 含有食品等	これらの薬剤との併用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤による抗凝固作用が減弱することがある。

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（日本人326例を含む総症例18,113例）において、12,043例に本剤が投与された。12,043例中、副作用が報告された症例は2,575例（21.4%）であった。主な副作用は、消化不良365例（3.0%）、下痢136例（1.1%）、上腹部痛134例（1.1%）、鼻出血133例（1.1%）、悪心131例（1.1%）であった。日本人324例中216例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は86例（39.8%）であった。主な副作用は、消化不良12例（5.6%）、悪心8例（3.7%）、胸痛7例（3.2%）、上腹部痛6例（2.8%）であった。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（総症例174例）では、104例に本剤が投与された。104例中、副作用が報告された症例は30例（28.8%）であった。主な副作用は、皮下出血7例（6.7%）、血尿3例（2.9%）、消化不良3例（2.9%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

出血：頭蓋内出血（頻度不明^{注)}）、消化管出血（1.6%）等があらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害		貧血、凝血異常、好酸球増加症	血小板減少症
免疫系障害			薬物過敏症、そう痒、気管支痙攣
神経系障害		浮動性めまい、傾眠	
眼障害		結膜出血、結膜ポリープ	
心臓障害		うっ血性心不全、動悸	
血管障害		高血圧、創傷出血	血腫、出血
呼吸器障害	鼻出血（1.3%）	口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、しゃっくり、間質性肺疾患、胸水、咽喉絞扼感	喀血

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
胃腸障害	消化不良（4.7%）、胃炎（3.1%）、悪心（2.8%）、腹部不快感（2.2%）、上腹部痛（1.9%）、心窩部不快感（1.6%）、嘔吐（1.3%）、消化管潰瘍（1.3%）	便秘、歯肉出血、腹部膨満、歯肉炎、痔出血、口腔内出血、嚥下障害、下痢、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、吐血、血便、排泄、痔核、胃酸過多、口の錯覚	腹痛
肝胆道系障害		胆嚢ポリープ、肝障害	
皮膚及び皮下組織障害	皮下出血（3.1%）	発疹、湿疹、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚出血	
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛、関節腫脹、筋痙攣	出血性関節症
腎及び尿路障害	血尿（1.3%）	腎機能障害、腎不全、排尿困難	尿生殖器出血
生殖系及び乳房障害		良性前立腺肥大症、女性化乳房	
全身障害及び投与局所様態	胸痛（2.2%）、浮腫（1.6%）	異常感、熱感、胸部不快感、疲労、歩行障害	注射部位出血、カテーテル留置部位出血
臨床検査		血中ビリルビン増加、便潜血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血小板数減少	
傷害、中毒及び処置合併症		硬膜下血腫、創傷	外傷性血腫、切開部位出血

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下しダビガトランの血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔「慎重投与」、 「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。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている〕

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

(1) 症状

本剤の過量投与により、出血の危険性が増大する。

(2) 処置

出血性の合併症が発現した場合は本剤を投与中止し、出血の原因を確認すること。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないが、本剤は大部分が腎臓から排泄されるため、適切な利尿処置を施すこと。また、外科的止血や新鮮凍結血漿輸液など適切な

処置の開始を検討すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

- (1) 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) 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミビロ包装のまま調剤を行うことが望ましい。

服用時

カプセルを開けて服用しないこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

本剤は経口投与後速やかに吸収され、エステルで加水分解されて活性代謝物であるダビガトランとなる。ダビガトランの一部は、さらにグルクロン酸抱合を受け、ダビガトランと同様の薬理活性を有するグルクロン酸抱合体を生成する。本剤を健康被験者に対して空腹時に経口投与したとき、投与後0.5～2時間で総ダビガトラン（ダビガトランとグルクロン酸抱合体の総和）は最高血漿中濃度に達する。

日本人健康成人男性に本剤110 mg及び150 mgを食後に単回投与もしくは1日2回7日間反復経口投与したときの、総ダビガトランの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を示す¹⁾。

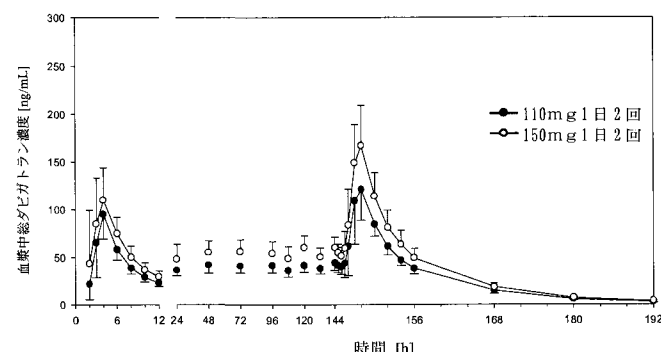
ダビガトランエテキシラート食後経口投与後の総ダビガトランの薬物動態パラメータ

総ダビガトラン	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (%gCV ^{a)})			
	AUC ₀₋₁₂ [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} ^{b)} [h]	
初回投与				
110 mg	485	94.4	4.00	
N=12	(19.6)	(26.3)	(3.00-4.00)	
150 mg	623	116	4.00	
N=12	(23.0)	(27.9)	(2.00-6.00)	
1日2回 反復投与	AUC _{τ,ss} ^{c)} [ng·h/mL]	C _{max,ss} [ng/mL]	t _{max,ss} ^{b)} [h]	t _{1/2,ss} [h]
110 mg	818	124	4.00	10.7
N=11	(18.8)	(25.5)	(3.00-6.00)	(19.8)
150 mg	1100	169	4.00	11.8
N=12	(19.1)	(26.3)	(2.00-4.00)	(13.7)

a) gCVは幾何変動係数を表す

b) 中央値（最小値-最大値）

c) τは12時間、ssは定常状態のパラメータを示す



ダビガトランエテキシラート経口投与後の総ダビガトランの血漿中濃度推移（算術平均値±SD）

2. 食事の影響（外国人のデータ）

高脂質、高カロリーの朝食後に本剤を投与したとき、空腹時投与に比べてAUC_{0-∞}は約27%増加したが、C_{max}は約9%の上昇であった。t_{max}は約2時間延長した²⁾が、バイオアベイラビリティに顕著な影響はないと考えられる。

3. 代謝、排泄（外国人のデータ）

健康被験者に¹⁴C標識ダビガトラン（活性代謝物）を静脈内投与したとき、投与168時間後までに投与量の85%が尿中に、6%が糞便中に排泄された³⁾。

4. 腎障害患者における薬物動態（外国人のデータ）

軽度～高度の腎障害患者（軽度：クレアチニンクリアランス50 mL/min超 80 mL/min以下、中等度：30 mL/min超 50 mL/min以下、高度：30 mL/min以下）に本剤150 mgを単回投与した時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康被験者（クレアチニンクリアランス80 mL/min超）に比べて、それぞれ1.5倍、3.2倍及び6.3倍高くなった⁴⁾。

総ダビガトランの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能の影響

対象	クレアチニンクリアランス[mL/min]	例数	薬物動態パラメータ 幾何平均値		
			AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{1/2} [h]
健康被験者	80超	6	781	78.6	13.4
軽度腎障害	50超80以下	6	1170	87.6	15.3
中等度腎障害	30超50以下	6	2460	133	18.4
高度腎障害	30以下	11	4930	166	27.2

心房細動及び整形外科手術施行患者を対象とした母集団薬物動態解析では、クレアチニンクリアランスが120 mL/min以下の患者ではクレアチニンクリアランスが1 mL/min低下するごとに本薬のCL/F（みかけのクリアランス）が0.64%低下すると推定された。クレアチニンクリアランスが88 mL/minの男性の心房細動患者を基準とすると、クレアチニンクリアランスが50 mL/min及び30 mL/minに低下した場合、AUC_{τ,ss}がそれぞれ1.4倍、1.9倍に増加すると推定される⁵⁾。

5. 肝障害患者における薬物動態（外国人のデータ）

中等度の肝障害患者に本剤150 mgを単回投与した時の総ダビガトランのAUC_{0-∞}は健康被験者と同程度であった⁶⁾。

6. 高齢者（外国人のデータ）

65歳を超える高齢男性被験者における定常状態のAUC_{τ,ss}は、18～40歳の健康男性被験者に比べて約2.2倍であった。若年被験者と高齢被験者との曝露の差は、高齢者ではクレアチニンクリアランスが低下しているためと考えられる⁷⁾。

7. 性差（外国人のデータ）

健康男女被験者を対象とした第I相試験において、女性被験者のAUC_{0-∞}は男性被験者よりも若干高かったが、その差は概して50%未満であった⁷⁾。一般的に女性では男性よりもクレアチニンクリアランスが低いことが、原因のひとつであると考えられた。臨床試験において、男女間で有効性及び安全性に違いがなかったことから、用量調節は必要ないと考えられる。

8. 相互作用（外国人のデータ）

In vitro試験で本剤は薬物代謝酵素P-450によって代謝さ

れず⁸⁾、また、薬物代謝酵素P-450を阻害及び誘導しないことが示されている^{9,10)}。臨床試験ではアトルバスタチン¹¹⁾、ジクロフェナクナトリウム¹²⁾及びジゴキシン¹³⁾との経口投与での相互作用を検討したところ、本剤の薬物動態又は薬力学的作用に影響を及ぼさず、また逆に本剤がこれら薬剤に問題となる影響を与えることもなかった。

アミオダロン¹⁴⁾と本剤を経口投与で併用した場合、総ダビガトランのAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均値はそれぞれ1.58倍及び1.50倍に増加した。ベラパミル¹⁵⁾を本剤投与の1時間前に単回経口投与した場合、総ダビガトランのAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値はそれぞれ2.43倍及び2.79倍に増加したが、ベラパミルの反復経口投与において、本剤をベラパミルの2時間前に投与した場合、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった(AUC_{0-∞}は1.18倍、C_{max}は1.12倍に増加)。ケトコナゾール¹⁶⁾の単回又は反復経口投与と本剤の併用では、総ダビガトランの曝露量が最大約2.5倍に増加した。キニジン¹⁷⁾の経口投与との併用では1.53~1.56倍に増加した。リファンピシン¹⁸⁾の経口投与との併用では、逆に総ダビガトランの曝露量が約1/3に低下した。これらの相互作用はP-糖蛋白の阻害及び誘導によるものと考えられる。クラリスロマイシン¹⁹⁾の経口投与との併用では総ダビガトランの曝露量は顕著な影響を受けなかった。

【臨床成績】

1.日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験成績

非弁膜症性心房細動患者18,113例(うち、日本人326例)を対象として、ワルファリンに対する本剤1回110mg 1日2回投与及び1回150mg 1日2回投与の非劣性の検証を目的とした国際共同試験が実施され、以下の成績が得られた²⁰⁾。

試験全体における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント発現率(投与期間1.84年(中央値))

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率)			ハザード比** (95%信頼区間)	
本剤110 mg 1日2回	本剤150 mg 1日2回	ワルファリン	本剤110 mg 1日2回 vs ワルファリン	本剤150 mg 1日2回 vs ワルファリン
182/6015 (1.53%)	133/6076 (1.10%)	198/6022 (1.68%)	0.91 (0.75, 1.12)	0.66 (0.53, 0.82)

*:年間イベント発現率=(イベント発生患者の例数/患者・年)×100

** :非劣性の許容限界値はハザード比1.46とされた

また、試験全体における血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ288/6015例(2.42%)、273/6076例(2.27%)及び317/6022例(2.69%)であった。

なお、試験全体における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ318/6015例(2.67%)、375/6076例(3.11%)及び396/6022例(3.36%)であった。

日本人集団では以下の成績が得られ、全体の成績と比較して同様の傾向がみられた。

日本人集団における脳卒中/全身性塞栓症の年間イベント発現率(投与期間1.33年(中央値))

イベント発現例数/投与例数 (年間イベント発現率)			ハザード比 (95%信頼区間)	
本剤110 mg 1日2回	本剤150 mg 1日2回	ワルファリン	本剤110 mg 1日2回 vs ワルファリン	本剤150 mg 1日2回 vs ワルファリン

2/107 (1.38%)	1/111 (0.67%)	4/108 (2.65%)	0.52 (0.10, 2.84)	0.25 (0.03, 2.27)
------------------	------------------	------------------	----------------------	----------------------

*:年間イベント発現率=(イベント発生患者の例数/患者・年)×100

また、日本人集団における血管死の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ1/107例(0.69%)、1/111例(0.67%)及び4/108例(2.65%)であった。

なお、日本人集団における本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(年間イベント発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ8/107例(5.53%)、5/111例(3.33%)及び5/108例(3.31%)であった。

2.国内第Ⅱ相試験成績

非弁膜症性心房細動患者166例を対象とした国内第Ⅱ相試験において、血栓塞栓症イベントはワルファリン投与群で1例(1.6%)に虚血性脳卒中が発現したが、本剤1回110mg 1日2回、150mg 1日2回投与群ではみられなかった²¹⁾。

血栓塞栓症イベント発現例数(投与期間84日(中央値))

イベント発現例数/投与例数(発現率)		
本剤110 mg 1日2回	本剤150 mg 1日2回	ワルファリン
0/46 (0%)	0/58 (0%)	1/62 (1.6%)

なお、本剤及びワルファリンとの関連性を問わない大出血の発現例数(発現率)は、本剤1回110mg 1日2回投与群、1回150mg 1日2回投与群及びワルファリン投与群で、それぞれ0/46例(0%)、1/58例(1.7%)及び2/62例(3.2%)であった。

【薬効薬理】

1.凝固時間に対する作用

活性代謝物であるダビガトランはヒトの血漿を用いた活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、エカリン凝固時間(ECT)及びプロトロンビン時間(PT)を濃度依存的に延長させた。それぞれのパラメータを2倍に延長させるのに必要なダビガトランの濃度(ED₂₀₀)はそれぞれ0.23、0.18及び0.83 μMであった²²⁾。ラット、ウサギ及びアカゲザルの血漿を用いても、同様に抗凝固作用を示した²²⁾。また、*ex vivo*においても、ダビガトランはラット²³⁾、アカゲザル²⁴⁾及びウサギ²⁵⁾において、用量依存的な抗凝固作用(aPTTの延長作用)を示した。

2.静脈血栓症モデルに対する作用

ダビガトランの静脈内投与と本薬の経口投与による抗血栓作用をラット及びウサギの静脈血栓症モデルを用いて検討した。静脈内投与によるダビガトランの血栓形成阻害のED₅₀(50%有効用量)は、ラット及びウサギでそれぞれ0.033 mg/kg²³⁾、0.066 mg/kg²⁵⁾であった。また、完全に血栓を阻害するダビガトランの用量はラット及びウサギでそれぞれ0.1 mg/kg、0.5 mg/kgであった。ラットに本薬5~30 mg/kgを経口投与したところ、5 mg/kgでは投与30分後に約80%の血栓形成阻害がみられ、20 mg/kg以上の用量では完全な血栓形成阻害がみられた²⁶⁾。ウサギにおいても同様の血栓形成阻害作用がみられた²⁷⁾。

3.止血に及ぼす影響

ラット尾部に切開を行い出血させ、出血が止まるまでの時間に及ぼす作用を検討した。ダビガトランは静脈内投

与により、用量依存的に出血時間を延長し、有意に出血時間の延長を生じた最小用量は0.5 mg/kgであった²⁸⁾。ラットの静脈血栓症モデルにおいて静脈内投与により、完全に血栓を阻害する用量 (0.1 mg/kg) と比較すると、5倍の安全域があることが示された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (JAN)

Dabigatran Etexilate Methanesulfonate (JAN)

dabigatran etexilate (INN)

化学名：Ethyl 3-({[2-({[4-

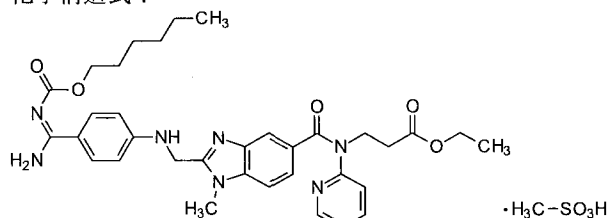
(amino{{[(hexyloxy)carbonyl]imino}methyl}phenyl]

amino}methyl)-1-methyl-1*H*-benzoimidazol-5-

yl]carbonyl}(pyridin-2-yl)amino)propanoate

monomethanesulfonate

化学構造式：



分子式：C₃₄H₄₁N₇O₅ · CH₄O₃S

分子量：723.84

性状：帯黄白色又は黄色の結晶性の粉末

融点：180±3℃

分配係数：log P=3.8

【包装】

プラザキサカプセル 75 mg :

112 カプセル (14 カプセル×8) PTP

560 カプセル (14 カプセル×40) PTP

1120 カプセル (14 カプセル×80) PTP

プラザキサカプセル 110 mg :

112 カプセル (14 カプセル×8) PTP

560 カプセル (14 カプセル×40) PTP

1120 カプセル (14 カプセル×80) PTP

【主要文献】

- 1) Tomimori H. et al : 社内資料 日本人及び白人健康成人の薬物動態解析
- 2) Rathgen K. et al : 社内資料 薬物動態に対する食事の影響
- 3) Dickson J. et al : 社内資料 代謝及び薬物動態の検討
- 4) Rathgen K. et al : 社内資料 外国人腎障害患者の薬物動態解析
- 5) Dansirikul C. et al : 社内資料 心房細動及び整形外科手術施行患者の母集団薬物動態解析
- 6) Rathgen K. et al : 社内資料 外国人肝障害患者の薬物動態解析
- 7) Haertter S. : 社内資料 健康被験者における薬物動態の併合解析
- 8) Ludwig-Schwellinger E. et al : 社内資料 In vitro における代謝酵素の検討

- 9) Ebner T. et al : 社内資料 In vitro における代謝酵素の検討
- 10) Zhang G. : 社内資料 In vitro における代謝酵素の検討
- 11) Stangier J. et al : 社内資料 アトルバスタチンとの相互作用
- 12) Stangier J. et al : 社内資料 ジクロフェナクナトリウムとの相互作用
- 13) Stangier J. et al : 社内資料 ジゴキシンとの相互作用
- 14) Stangier J. et al : 社内資料 アミオダロンとの相互作用
- 15) Rathgen K. et al : 社内資料 ベラパミルとの相互作用
- 16) Troost J. et al : 社内資料 ケトコナゾールとの相互作用
- 17) Lionetti D. et al : 社内資料 キニジンとの相互作用
- 18) Koenen-Bergmann M. et al : 社内資料 リファンピシンとの相互作用
- 19) Brand T. et al : 社内資料 クラリスロマイシンとの相互作用
- 20) Reilly P. et al : 社内資料 日本人を含む心房細動患者第Ⅲ相試験
- 21) Tomimori H. et al : 社内資料 日本人心房細動患者第Ⅱ相試験
- 22) Stassen J.M. : 社内資料 抗凝固作用に関する薬理的検討
- 23) Wiene W. : 社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 24) Stassen J.M. : 社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 25) Wiene W. : 社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 26) Wiene W. : 社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 27) Wiene W. : 社内資料 抗凝固及び抗血栓作用に関する薬理的検討
- 28) Wiene W. : 社内資料 出血に対する作用の薬理的検討

【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。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779

<受付時間>9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第76号(平成22年3月5日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

(報道発表用)

1	販売名	ノルレボ錠 0.75mg
2	一般名	レボノルゲストレル
3	申請者名	株式会社そーせい
4	成分・分量	1錠中 レボノルゲストレル 0.75mg 含有
5	用法・用量	性交後72時間以内にレボノルゲストレル1.5mgを1回経口投与する。
6	効能・効果	緊急避妊
7	備考	取扱い区分：新効能・新用量医薬品 本剤は、性交後に服用する緊急避妊薬である。 別紙：添付文書（案）

緊急避妊剤
 処方せん医薬品^注
ノルレボ[®]錠 0.75mg
 NORLEVO[®] 0.75mg

承認番号	
薬価収載	未収載
販売開始	XXXX年XX月
国際誕生	1999年4月

貯法：遮光、室温保存
 使用期限：外箱等に表示

レボノルゲストレル錠

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者又は女性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女性
 2. 重篤な肝障害のある患者
 [代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
 3. 妊婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ノルレボ錠 0.75mg		
成分・含量	1錠中 レボノルゲストレル 0.75mg		
添加物	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン		
剤形	白色錠		
外形	表	側面	裏
識別コード	直径約 6mm	厚さ約 2.6mm	重量約 70mg
	NL		

【効能・効果】

緊急避妊

<効能・効果に関連する使用上の注意>
 1. 本剤投与により完全に妊娠を阻止することはできない(「臨床成績」の項参照)。
 2. 本剤は、避妊措置に失敗した又は避妊措置を講じなかった性交後に緊急的に用いるものであり、通常の経口避妊薬のように計画的に妊娠を回避するものではない(「重要な基本的注意」の項参照)。

【用法・用量】

性交後 72 時間以内にレボノルゲストレルとして 1.5mg を 1 回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
 本剤を投与する際には、できる限り速やかに服用するよう指導すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与**(次の患者又は女性には慎重に投与すること)
 - 肝障害のある患者(「禁忌」の項参照)
 - 心疾患・腎疾患又はその既往歴のある患者
 [ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがある。]
- 重要な基本的注意**
 - 本剤は性交後に妊娠を回避するためのものであり、計画的に避妊する場合は、可能な限り避妊効果の高い経口避妊薬などを用いて避妊すること。
 - 本剤投与後も妊娠する可能性があるため、適切な避妊手段を指導すること。
 - 本剤の投与に際しては、内診、免疫学的妊娠診断等により妊娠していないことを十分に確認すること。また、問診等により、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無を確認すること。
 - 本剤投与後には、不正性器出血や妊娠初期の出血を月経と区別できない場合もあることから、月経周期を考慮し適切な時期に再来院する等指導を行うこと。
 - 重度の消化管障害又は消化管の吸収不良症候群がある場合、本剤の有効性が期待できないおそれがある。
- 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
抗けいせん薬 フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、カルバマゼピン HIV 感染症治療薬 リトナビル リファンピリン グリセオフルビン	本剤の効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

セイヨウトドリタネ草 (St. John's Wort)、ヤント・ジョーンズ・ワート) 含有食品
 本剤の効果が減弱するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウトドリタネ草含有食品を摂取しないよう注意すること。
 この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

4. 副作用

- 国内臨床試験¹⁾**
 国内第III相臨床試験において、総症例 65 例中 47 例 (72.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、消退出血 30 例 (46.2%)、不正子宮出血 9 例 (13.8%)、頭痛 8 例 (12.3%)、悪心 6 例 (9.2%)、倦怠感 5 例 (7.7%)、傾眠 4 例 (6.2%) 等であった(承認時)。
- 海外臨床試験²⁾**
 他のレボノルゲストレル製剤を用いて実施された海外臨床試験 (1359 例) における主な副作用は、不正子宮出血 426 例 (31%)、悪心 189 例 (14%)、疲労感 184 例 (14%)、下腹部痛 183 例 (14%)、頭痛 142 例 (10%)、浮動性めまい 132 例 (10%)、乳房圧痛 113 例 (8%)、月経遅延 62 例 (5%) であった(承認時)。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、傾眠	浮動性めまい、体位性めまい、不安	
生殖器	消退出血、不正子宮出血	月経過多	月経遅延
消化器	悪心	下腹部痛、下痢、腹痛	嘔吐
血液		貧血	
その他	倦怠感	異常感、口渇、熱感、疲労、本指性浮腫	乳房圧痛

発現頻度は国内臨床試験の結果に基づく。なお、海外においてのみ認められている副作用は頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦には投与しないこと。
 [妊娠初期・中期に投与した場合には、女性胎児の外性器の男性化又は男性胎児の女性化が起こることがある。]
- 本剤の成分は乳汁中に移行するので、本剤の投与後 24 時間は授乳を避けるよう指導すること。

6. 過量投与

悪心、嘔吐又は消退出血が起こる可能性がある。

7. 適用上の注意

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

【薬物動態】

- 血中濃度³⁾**
 日本人健康成人女性 8 例に本剤 2 錠を単回投与した場合の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは下図及び下表に示す。

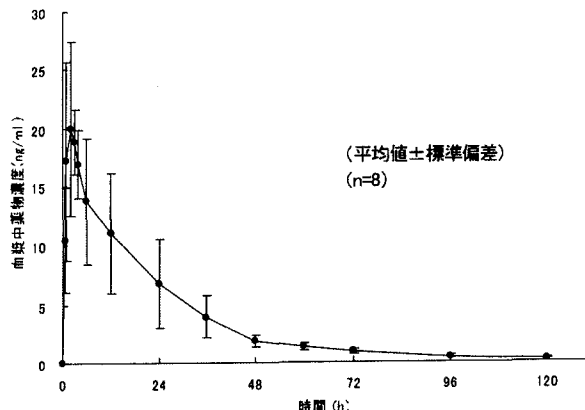


図 レボノルゲストレルの血漿中濃度

薬物動態/パラメータ

(n=8:平均値±標準偏差)

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂₀ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
23.87±8.01	2.88±2.03	435.66±115.44	24.72±3.49

C_{max}: 最高血漿中濃度, t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間,
AUC_{0-120h}: 0~120 時間の血漿中濃度曲線下面積, t_{1/2}: 消失半減期

(2) 代謝・排泄⁹⁾

レボノルゲストレルの代謝物はグルクロン酸及び硫酸抱合体として尿中及び糞中に排泄される。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾

国内の第Ⅲ相臨床試験において、性交後 72 時間以内に本剤 1.5mg を 1 回投与した結果、解析対象例 63 例のうち、妊娠例は 1 例で、妊娠阻止率は 81.0%であった。

*: 妊娠阻止率: 月経周期日ごとの妊娠確率⁵⁾から求めた妊娠予定数を用いて算出した値

2. 海外臨床試験²⁾

海外臨床試験において、性交後 72 時間以内に他のレボノルゲストレル製剤 1.5mg を 1 回投与した際の妊娠率及び妊娠阻止率は以下のように報告されている。

投与日	妊娠率 (妊娠例数/評価症例数)	妊娠阻止率
性交後 1-3 日 (0~72 時間)	1.34% (16/1198)	84%

【薬効薬理】^{6), 7)}

本剤の子宮内膜に及ぼす作用、脱落膜形成に及ぼす作用、受精卵着床に及ぼす作用、子宮頸機能に及ぼす作用及び排卵・受精に及ぼす作用に関する各種非臨床試験を行った結果、本剤は主として排卵抑制作用により避妊効果を示すことが示唆され、その他に受精阻害作用及び受精卵着床阻害作用も関与する可能性が考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

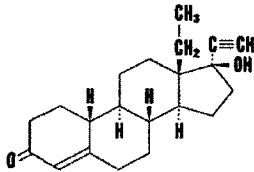
一般名: レボノルゲストレル

levonorgestrel [JAN]

化学名: 18 α -Homo-19-nor-17 β -hydroxy-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one

分子式: C₂₁H₂₈O₂

化学構造式:



分子量: 312.45

融点: 232~239°C (ただし、融点の範囲は 4°C 以内)

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 外箱に入れ直射日光を避けて保管すること。
2. 外箱を開封後、できるだけ速やかに使用すること。

【包装】

ノルレボ錠 0.75mg : 2錠 (2錠×1)

【主要文献】

- 1) 野島茂生他 (株式会社そーせい): レボノルゲストレルの第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料:075-02-ES1)
- 2) Hertzén H, et al. Lancet 2002; 360:1803-1810.
- 3) 辰野正浩他 (株式会社そーせい): レボノルゲストレルの薬物動態 (社内資料:075-01-P1)
- 4) Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 36th edition 2009; 2121-2122
- 5) Wilcox A. J, et al. New Engl. J. Med. 1995; 333: 1517-1521
- 6) Van der Vies J, De Visser J. Endocrinological studies with desogestrel. Arzneimittelforschung 1983; 33(I): 231-236.
- 7) Oettel M, Komor A, Goncharov NP, Kurischko A, Strecke J, Schubert K. STS 557 as an interceptive in rodents and baboons. Contraception 1980; 215: 537-549.

【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。

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号
TEL 0120-848-339 03-5484-8339
FAX 03-5484-8353

製造販売元
株式会社そーせい
東京都千代田区麹町 2-4

発売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

提携
LABORATOIRE HRA PHARMA

(報道発表用)

1	販売名	ロミプレート皮下注 250 μ g 調製用
2	一般名	ロミプロスチム (遺伝子組換え)
3	申請社名	協和発酵キリン株式会社
4	成分・含量	1 バイアル中にロミプロスチム (遺伝子組換え) として 375 μ g 含有する。 ただし、本剤の調製方法に基づき、1 バイアルあたり 0.72 mL の注射用水に溶解した溶液 0.5mL 中に含まれるロミプロスチム (遺伝子組換え) は 250 μ g である。
5	用法・用量	通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 1 μ g/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 μ g/kg 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	取扱区分：医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品 本剤はトロンボポエチン受容体作動薬である。 添付文書 (案) を別紙として添付する。

貯法： 遮光下、2～8℃に保存
 使用期限： 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
873999

血小板造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬

処方せん医薬品*

ロミプレート®皮下注 250µg 調製用

Romiplate® for s.c. injection
 ロミプロスチム(遺伝子組換え)製剤

承認番号	00000XXX00000
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008年7月

*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】

販売名	ロミプレート皮下注 250µg 調製用
成分・分量 (1バイアル中)	ロミプロスチム(遺伝子組換え) 375µg ^(注) ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり0.72 mLの注射用水に溶解した溶液 0.5mL 中に含まれるロミプロスチム(遺伝子組換え)は 250µg である。
添加物 (1バイアル中)	D-マンニトール 30mg 精製白糖 15mg L-ヒスチジン 1.2mg ポリソルベート 20 0.03mg 希塩酸 適量
色・性状	白色の塊(凍結乾燥製剤)
pH	5.0
浸透圧	約 1(500µg/mL)

注) 本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから 250µg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

慢性特発性血小板減少性紫斑病

<効能又は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。

【用法及び用量】

通常、成人には、ロミプロスチム(遺伝子組換え)として初回投与量 1µg/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回 10µg/kg とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/µL 未満	1µg/kg 増量する。
50,000/µL ~ 200,000/µL	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。
200,000/µL ~ 400,000/µL	1µg/kg 減量する。
400,000/µL 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000/µL まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より 1µg/kg 減量し、投与を再開する。

- 本剤投与中は、血小板数が安定するまで(少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が 50,000/µL 以上)、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。
- 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。
- 最高投与量として週1回 10µg/kg を4週間連続投与しても、临床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 1バイアルあたり0.72 mLの注射用水を加え溶解すると、濃度が 500 µg/mL となり、溶液 0.5mL がロミプロスチムの投与量 250µg に相当する。本剤は投与液量が少ないため、0.01mL 目盛り注射器等を用いて投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者[血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある](「重要な基本的注意」の項参照)
 - 腎機能障害又は肝機能障害のある患者[使用経験が少ない]
- 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。
 - 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は頻回に全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施すること(「重大な副作用」の項参照)。
 - 特に抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者が本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
 - 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、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の

形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。血球系の形態異常又は血球減少を認められた場合は、本剤の投与を中止し、線維化状態の確認のため骨髓生検・特殊染色等の実施を考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。

- (5) 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、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症又は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)。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。
- (6) 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髓線維症等の可能性)の究明に努めること。
- (7) 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。

3. 副作用

○国内臨床試験成績

国内の臨床試験において、安全性評価対象 46 例中 29 例(63.0%)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、頭痛 17 例(37.0%)、倦怠感 6 例(13.0%)、背部痛 5 例(10.9%)、関節痛 4 例(8.7%)、回転性めまい 3 例(6.5%)、悪心 3 例(6.5%)、疲労 3 例(6.5%)、筋骨格硬直 2 例(4.3%)、四肢痛 2 例(4.3%)等であった。

○海外臨床試験成績

海外の臨床試験において、安全性評価対象 607 例中 296 例(48.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、頭痛 95 例(15.7%)、疲労 48 例(7.9%)、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)37 例(6.1%)、関節痛 37 例(6.1%)、筋肉痛 27 例(4.4%)、悪心 25 例(4.1%)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)16 例(2.6%)、そう痒症 16 例(2.6%)、発疹 16 例(2.6%)、四肢痛 15 例(2.5%)、浮動性めまい 15 例(2.5%)、錯感覚 14 例(2.3%)、発熱 13 例(2.1%)、筋痙攣 13 例(2.1%)、下痢 12 例(2.0%)、疼痛 12 例(2.0%)、腹痛 11 例(1.8%)、食欲不振 11 例(1.8%)、筋骨格痛 11 例(1.8%)、骨髓レチクリン増生 11 例(1.8%)、感冒様症状 10 例(1.6%)、不眠症 10 例(1.6%)等であった。 [申請時]

(1) 重大な副作用

- 1) **血栓症・血栓塞栓症** 肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがあるため、本剤投与後は、定期的に血小板数を測定すること。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) **骨髓レチクリン増生(1.7%)** 骨髓レチクリン増生が認められることがあり、骨髓線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髓生検・特殊染色等の実施を考慮すること。
- 3) **出血(頻度不明)** 本剤の投与中止後に出血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。

(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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

<国内外の臨床試験で認められた副作用>

	副作用頻度(%)		
	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚(ヒリビリ感等)	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー
血管障害			ほてり、潮紅、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、腹部不快感、上腹部痛、消化不良、便秘
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	脱毛症、斑状出血、点状出血、そう痒性皮膚疹、多汗症
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節痛、筋肉痛、筋痙攣、背部痛、筋骨格痛	骨痛、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直
全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)、発熱、疼痛、倦怠感、感冒様症状、無力症、悪寒	胸痛
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、動悸、インフルエンザ、血小板数増加、体重減少、陰出血

4. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高いことから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[動物実験(ラット)で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験(マウス)で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている]。
- (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[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児(18歳未満)に対する安全性又は有効性は確立していない[国内における使用経験がない]。

7. 過量投与

本剤は、過量投与により、血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。過量

投与の場合は本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、【用法及び用量に関連する使用上の注意】に従い、本剤の治療を再開すること。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は皮下投与でのみ使用すること。

(2) 調製方法

- 1) 本剤は、1 回使い切りのバイアルであり、注射用水 0.72mL により溶解し、0.01mL 目盛り注射器等を用いて投与する。注射用水以外のもので溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1 バイアルあたり投与できる最大液量は 0.5mL である。

本剤の含有量

1 バイアル中の含量	注射用水 0.72 mL で溶解した溶液 0.5 mL 中に含まれる量	最終濃度
375µg	250µg/0.5mL	500µg/mL

- 2) バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は 2 分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。
- 3) 溶解後溶液は、室温 (25°C) 又は冷蔵保存 (2~8°C) し、24 時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。
- 4) 使用後の残液は、保存せずに廃棄すること。1 バイアルから 2 回以上の薬液採取は行わないこと。

(3) 投与時

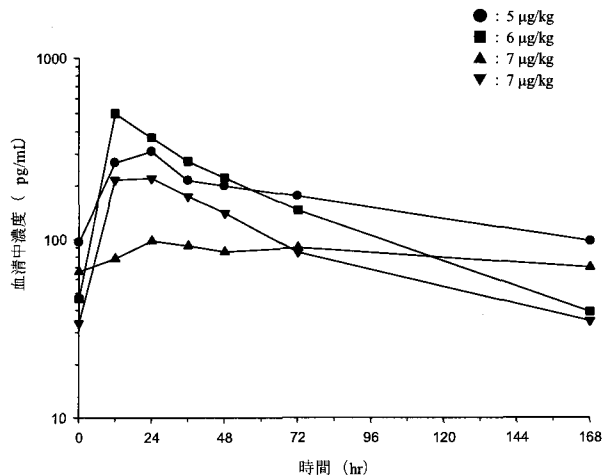
- 1) 本剤の投与に際して必要量 (mL) を計算するために、まず個々の患者の 1 回投与量 (µg) を【用法及び用量】に従い算出する。例えば、体重 55kg の患者が初回投与量 1µg/kg で投与を開始する場合、必要な患者の 1 回投与量は 55µg である。これを溶解後溶液の最終濃度 (500µg/mL) で割ると、患者に投与すべき必要量 (mL) が算出される。この場合は、必要量は $55 (\mu\text{g}) / 500 (\mu\text{g}/\text{mL}) = 0.11\text{mL}$ となる。
- 2) 1 回当たり 0.5mL を超える場合には、複数のバイアルから必要量 (mL) を確保すること。
- 3) 投与液量が少ないため、0.01mL 目盛り注射器等を用いて投与すること。

9. その他の注意¹⁾

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者 (承認外) では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験 (海外未承認) において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある。

【薬物動態】²⁾

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 4 例に本剤 5~7 µg/kg を反復皮下投与した後の血清中濃度推移を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、投与後 12~24 時間に C_{max} が認められ、t_{1/2} は 47.6~116 時間であった。



反復投与した後の被験者ごとの血清中濃度推移

反復投与した後の被験者ごとの薬物動態パラメータ

投与量 (µg/kg)	AUC _{0-168hr} (pg·hr/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
5	28500	310	24	116
6	27400	501	12	47.6
7	13900	98.4	24	—
7	16400	221	24	58.8

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (二重盲検比較試験)³⁾

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が 30,000/µL 未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 (本剤群 22 例、プラセボ群 12 例) を対象として、本剤を 3µg/kg から投与開始した (承認された用法・用量と異なる)。12 週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応 (投与第 2~13 週目の各週の規定日に測定した血小板数が 50,000/µL 以上に増加すること) が認められた週数は、本剤群で 9.5 ± 3.3 週 (平均値 ± 標準偏差)、プラセボ群で 0.2 ± 0.4 週であり、本剤群で有意 ($P < 0.0001$) に高値であった。

2. 海外臨床試験 (二重盲検比較試験)⁴⁾

(1) 脾臓摘出歴を有する患者を対象とした試験

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が 30,000/µL 未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 63 例 (本剤群 42 例、プラセボ群 21 例) を対象として、本剤を 1 µg/kg から投与開始した。24 週間の投与期間において持続血小板反応 (治療期間の最期の 8 週間のうち 6 週間以上で血小板数が 50,000/µL 以上であること) が認められた患者の割合は、本剤群で 38.1% (42 例中 16 例)、プラセボ群で 0% (21 例中 0 例) であり、本剤群で有意 ($P < 0.0013$) に高値であった。

(2) 脾臓摘出歴を有さない患者を対象とした試験

過去に 1 種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が 30,000/µL 未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 62 例 (本剤群 41 例、プラセボ群 21 例) を対象として、本剤を 1 µg/kg から投与開始した。24 週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で 61.0% (41 例中 25 例)、プラセボ群で 4.8% (21 例中 1 例) であり、本剤群で有意 ($P < 0.0001$) に高値であった。

た。

【薬効薬理】⁵⁾

本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。

1. 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用(血小板数の増加)を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈するW/BF1系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した。

2. 作用機序

本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、ヒト末梢血及びカニクイザル骨髓由来造血前駆細胞に対して巨核球前駆細胞由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロミプロスチム(遺伝子組換え)

Romiplostim (Genetical Recombination)

分子量：59,085

本質：ロミプロスチム(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えFc-ペプチド融合タンパク質であり、2～228番目はヒトIgG1のFc領域、また229～269番目はヒトトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成されるタンパク質である。

【承認条件】

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

【包装】

ロミプレート皮下注 250µg 調製用：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

<文献請求 No.>

- 1) 米国添付文書
- 2) 社内資料：日本人成人慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果
- 3) 社内資料：日本人成人慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤とプラセボとの二重盲検比較試験(第Ⅲ相)
- 4) Kuter D. et al.: Lancet 371, 395 (2008) 019-271
- 5) 社内資料：薬理試験(効力を裏付ける試験)

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室
〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1

電話 03(3282)0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日を除く)

製造販売元
協和発酵キリン株式会社
東京都千代田区大手町 1-6-1

(新聞発表用)

1	販売名	ステラーラ皮下注 45mg シリンジ
2	一般名	ウステキヌマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成分・含量	1 シリンジ (0.5mL) 中にウステキヌマブ (遺伝子組換え) と して 45mg を含有する
5	用法・用量	通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以 降 12 週間隔で投与する。 ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与することが できる。
6	効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬
7	備考	本剤はヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤で ある。 別添添付文書案

貯 法：遮光し、凍結を避け2～8℃で保存すること
 使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号

ヒト型抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
 処方せん医薬品*

ステララ®皮下注 45mg シリンジ (案)

Stelara® Subcutaneous Injection
 ウステキヌマブ (遺伝子組換え) 製剤

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008年12月

* 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。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のみ投与すること。また、本剤は専門医が使用し、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。
- 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌による重篤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。
- 本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師が十分な連携をとり使用すること。

【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

【組成・性状】

販売名	ステララ皮下注 45mg シリンジ
成分・分量 (1シリンジ 0.5mL 中)	ウステキヌマブ (遺伝子組換え) 45mg 含有
添加物 (1シリンジ 0.5mL 中)	精製白糖 38mg、L-ヒスタジン 0.5mg、ポリソルベート 80 0.02mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	1.0～1.2 (生理食塩液に対する比)

本剤はマウスミエローマ (Sp2/0) 細胞株を用いて製造される。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
 尋常性乾癬、関節症性乾癬

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 尋常性乾癬に対しては、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮膚が体表面積の 10%以上及び場合に投与すること。
- 関節症性乾癬に対しては、難治性の皮疹及び関節症状を有する場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人にはウステキヌマブ (遺伝子組換え) として 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。
 ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与することがで

きる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から 28 週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。
- 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。（「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者〔悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。
- 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロンγ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ツベルクリン反応検査又はインターフェロンγ 応答測定（クオンティフェロン）が陽性の患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）
- 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意

すること。(「臨床成績」の項参照)

- 4) 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 5) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 6) アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性があるため、注意すること。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。
- 7) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

3. 副作用

承認時まで国内で実施した臨床試験における安全性評価対象症例 172 例中 154 例 (89.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 77 例 (44.8%)、発疹 12 例 (7.0%)、頭痛 9 例 (5.2%)、蕁麻疹 5 例 (2.9%)、下痢 5 例 (2.9%) であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : アナフィラキシー様症状 (発疹、蕁麻疹、血管浮腫等) があらわれることがあるので、治療中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (2) 重篤な感染症 (1~5%未満) : 細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症 (蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等) があらわれることがあるため、治療中は患者の状態を十分に観察し、感染の症状が疑われる場合には、医師に相談すること。重篤な感染症が発現した場合には、患者を十分に観察し、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。
- (3) 結核 (頻度不明) : 結核が発現又は再活性化する可能性があるため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎 (44.8%)	上気道感染		
精神障害				うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛		鼻閉
胃腸障害		下痢		
皮膚および皮下組織障害	発疹	蕁麻疹、そう痒症		
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	筋痛	
全身障害および投与局所様態		注射部位反応	疲労	

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

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、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上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。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。〕
- 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ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、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない (小児等に対しては使用経験はない)。

7. 過量投与

臨床試験において、4.5mg/kg までの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

- 1) 投与経路：皮下のみに投与すること。
- 2) 投与時：皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

9. その他の注意

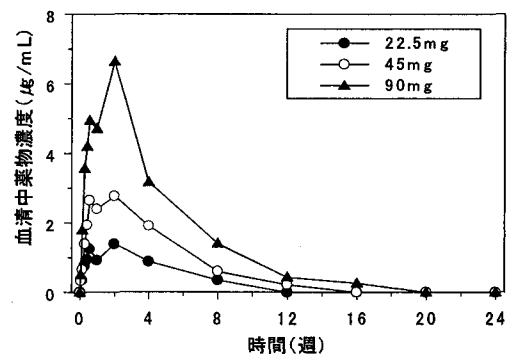
- 1) 本剤の臨床試験は、国内では観察期間 72 週まで、海外では 3 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 2) 国内臨床試験において、本剤投与により 153 例中 10 例 (6.5%) が 72 週目までに抗ウステキマブ抗体陽性となり、海外においても、本剤投与により約 5% の患者が抗ウステキマブ抗体陽性であったとの報告がある。抗ウステキマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。
- 3) 海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では血清中ウステキマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。
- 4) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
- 5) 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) の症例が報告されている。
- 6) げっ歯類の IL-12 及び IL-23 に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40 の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている¹⁾。また、IL-12 及び IL-23 の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている²⁾。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

1) 単回投与³⁾

乾癬患者に本剤 22.5mg、45mg 及び 90mg を単回皮下投与したとき、血清中ウステキマブ濃度は投与 6.99~10.49 日後に最高濃度に達した後、約 3 週の消失半減期で低下した。血清中ウステキマブの C_{max} 及び AUC_∞ は、22.5~90mg の用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキマブ濃度推移 (中央値, 各 6 例)

薬物動態パラメータ

用量	22.5mg	45mg	90mg
C _{max} (µg/mL)	1.44 (1.21~1.70)	2.77 (2.63~3.38)	9.58 (7.23~10.20)
T _{max} (day)	6.99 (4.76~12.24)	10.48 (4.73~14.00)	10.49 (6.98~13.99)
AUC _∞ (µg·day/mL)	61.3 (49.2~75.8)	109.4 (96.9~171.9)	242.7 (195.7~272.3)

中央値 (四分位範囲), 各 6 例

2) 反復投与⁴⁾

乾癬患者に 0、4 週及びその後 12 週毎に 52 週目まで本剤 45mg 又は 90mg を反復皮下投与したとき、血清中ウステキマブ濃度

は投与開始 28 週目までに定常状態に達した。本剤 45mg 又は 90mg を反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ 0.25~0.31 及び 0.55~0.76 $\mu\text{g/mL}$ であり、用量にほぼ比例して上昇した。

3) 体重の影響 (外国人データ)⁵⁾

乾癬患者において、体重 100kg 超の患者に本剤 90mg を投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重 100kg 以下の患者に本剤 45mg を投与したときと同程度であった。

2. 代謝・排泄

ウステキヌマブは、ヒト IgG1 由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン⁶⁾と同様に分解されると推察される。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験 (第 II/III 相試験)⁴⁾

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (局面型皮疹の病変が体表面積 (BSA) の 10% 以上、かつ PASI スコアが 12 以上) 患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ 45mg 及び 90mg を 0、4 週に投与し、以降 12 週毎にウステキヌマブを 52 週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12 週後の PASI^{注 1)} スコアがベースラインから 75% 以上改善した患者の割合 (以下、PASI75) を下表に示す。12 週後の本剤投与群における PASI75 は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後 64 週目までほぼ一定の値で推移した。

注 1) Psoriasis Area and Severity Index

投与量	プラセボ	45mg	90mg
12 週後 PASI75	6.5% (2/31 例)	59.4% (38/64 例)	67.7% (42/62 例)

*: p<0.0001、対プラセボ群、Fisher の正確検定

2. 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験)⁷⁾

海外の乾癬を対象とした臨床試験 (第 II 相及び第 III 相試験) において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が約 0.25/100 人年 (1 例/406 人年)、プラセボ投与群が約 0.57/100 人年 (1 例/177 人年) であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が約 0.74/100 人年 (3 例/406 人年)、プラセボ投与群が約 1.13/100 人年 (2 例/176 人年) であった。また、プラセボ対照及び非対照期間において、本剤が投与された患者の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、約 0.36/100 人年 (8 例/2249 人年) であり、報告された悪性腫瘍には乳癌、結腸癌、頭頸部癌、腎癌、前立腺癌及び甲状腺癌があった。これらの悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった (標準化発生比: 0.68 [95% 信頼区間: 0.29、1.34])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は約 0.80/100 人年 (18 例/2245 人年) であった。

【薬効薬理】

1. 本剤はヒトインターロイキン (IL) -12 及び IL-23 を構成する p40 たん白サブユニットに結合し、In vitro 試験において以下の作用を示した。

- ・ IL-12 及び IL-23 に特異的かつ高い親和性で結合した⁸⁾。
- ・ IL-12 及び IL-23 受容体複合体への IL-12 及び IL-23 の結合を阻害した⁹⁾。
- ・ IL-12 及び IL-23 によって活性化されるヘルパー T 細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びに IFN- γ 、IL-17A、IL-17F 及び IL-22 の分泌を抑制した¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ウステキヌマブ (遺伝子組換え)

Ustekinumab (Genetical Recombination)

本質: ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12 及びインターロイキン-23 の p40 サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエローマ (Sp2/0) 細胞

により産生される。

ウステキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 148,079~149,690) である。

分子式: H 鎖 $\text{C}_{2207}\text{H}_{3410}\text{N}_{582}\text{O}_{671}\text{S}_{17}$

L 鎖 $\text{C}_{1034}\text{H}_{1596}\text{N}_{274}\text{O}_{337}\text{S}_6$

分子量: 148,079~149,690

【取扱い上の注意】

開封後は直ちに使用すること。

激しく振盪しないこと。

【承認条件】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

【包装】

ステララ皮下注 45mg シリンジ: 45mg \times 1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Langowski, J.L., et al.: Nature. 461-5, 442, 2006
- 2) Maeda, A., et al.: Cancer Res. 2962-9, 66, 2006
- 3) 関根宏: 国内第 I 相臨床試験成績 (JNS009-JPN-01) (社内資料)
- 4) 本川英範: 国内第 II/III 相臨床試験成績 (JNS009-JPN-02) (社内資料)
- 5) Elliott, M.: 外国第 III 相臨床試験成績 (PHOENIX 1) (社内資料)
- 6) Tabrizi, M.A., et al.: Drug Discov Today, 11, 81, 2006
- 7) Elliott, M.: 海外臨床試験統合解析による悪性腫瘍発現頻度 (社内資料)
- 8) ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 への結合 (社内資料)
- 9) ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用機序 (社内資料)
- 10) ウステキヌマブのヒト IL-12 及び IL-23 中和作用の機能的効果 (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)

Janssen

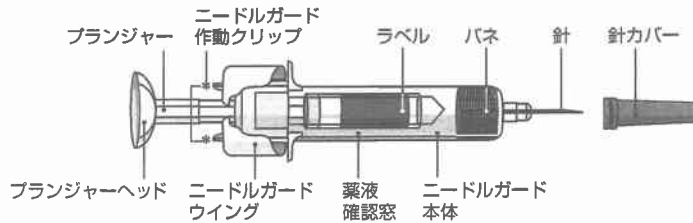
製造販売元

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

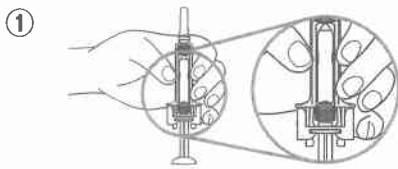
ステララ® 針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジ【取り扱い方法】

【各部名称】



- ステララ®のプレフィルドシリンジは針刺し防止機能が付いております。針刺し防止機能の誤作動を防ぐために、操作中は「ニードルガード作動クリップ」に触れないようご注意ください。
- 針カバーの素材には乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)が含まれておりますので、ラテックスに過敏な方はご使用の際、ご注意ください。

【操作方法】

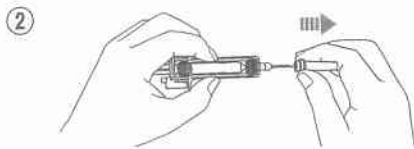


①

① シリンジ及び薬液を確認します

プレフィルドシリンジのニードルガード本体部分を、針カバーを上にした状態でしっかりと持ちます。その際、ニードルガード作動クリップ部分に触れないようにしてください。
シリンジが壊れていたり、期限が過ぎているかを確認します。また、薬液確認窓よりシリンジの色が無色もしくは淡黄色であることを確認します。

- *シリンジ内部の薬液は、透明又はわずかに混濁した液です。
- *薬液が濁っていたり、変色している、あるいは異物が混入している場合には使用を中止してください。
- *薬液中に気泡が見られることがありますが無問題ありません。



②

② 針カバーを取り外します

投与の準備が整う(投与直前)まで、針カバーは取り外さないでください。
投与の準備が整ったら、片手でニードルガード本体部分を持ち、もう片方の手でまっすぐ針カバーを取り外します。

- *針カバーを取り外したら、速やかに薬液を注入してください。
- *針の先端に液体の滴が見られることがありますが無問題ありません。

針カバーを取り外す際、針もしくはプランジャーやプランジャーヘッドに触れないよう注意してください。



③

③ シリンジの持ち方

片方の手で、人差し指と中指で挟むようにしてニードルガード本体を持ち、親指をプランジャーヘッドに添えます。その際、プランジャーヘッドには圧力をかけないようにしてください。
また、どのような場合でもプランジャーを後ろへ引かないようにしてください。



④

④ 薬液を皮下に注入します(皮下のみに投与すること)

プレフィルドシリンジを持っていない方の手で、あらかじめ消毒した投与部位をやさしくつまみます。
針先の断面を上に向け、つまんだ皮膚の中央に10~30度の角度で針を素早く挿入し、プランジャーヘッドが押し切れるまでゆっくり皮下に注入を続けます。プランジャーヘッドがニードルガードウイング部分に完全に挟まる状態までプランジャーを押し込み、薬液をすべて投与し切るようにします。

- *針刺し防止機能を作動させるためには、プランジャーヘッドを最後まで押し切る必要があります。

皮膚に針が挿入されている間は、プランジャーヘッドを押し続けるようにしてください。



⑤

⑤ 針を抜きます

プランジャーヘッドを押し続けたまま、針を皮膚から抜きます。



⑥

⑥ 針がカバーされます

完全に皮膚から針が離れたら、プランジャーヘッドからゆっくり親指の圧力を緩めます。
針全体がすっぽりとかくれるように、ニードルガード部分がスライドします。

※使用後のプレフィルドシリンジは、分解したりせずそのまま耐貫通性廃棄容器に適切に廃棄してください。

様式 7

(報道発表用)

1	販 売 名	ナーブロック筋注 2500 単位
2	一 般 名	B 型ボツリヌス毒素
3	申 請 者 名	エーザイ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ナーブロック筋注 2500 単位： 1 バイアル (0.5mL) 中に B 型ボツリヌス毒素 2500 単位を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には B 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。 ・初回投与の場合には、合計で 2500～5000 単位を投与する。 ・効果不十分または症状再発の場合には、合計で 10000 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 *緊張筋：胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等
6	効 能 ・ 効 果	痙性斜頸
7	備 考	本剤は、神経筋接合部でのアセチルコリン放出抑制作用により筋弛緩作用を示す、痙性斜頸治療薬である。 添付文書（案）を別紙として添付。

B型ボツリヌス毒素製剤

ナーブロック[®]筋注2500単位NerBloc[®]（案）

承認番号	
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	2001年1月

- 〔貯 法〕 凍結を避け、2～8℃で保存すること。
外箱開封後は光を遮り保存すること（含量が低下する）。
- 〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。
- 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警 告】

1. 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるB型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法・用量を厳守し、痙性斜頸以外には安全性が確立されていないので絶対使用しないこと。
〔頸部以外の筋痙直、流涎過多、頭痛及び注射部位が不明なジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。〕
2. 本剤の投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な頸部筋の解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
〔本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。〕
3. 本剤の投与により、呼吸困難があらわれることがある。
〔嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。（「重大な副作用」の項参照）〕

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）
〔本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させるおそれがある。〕
2. 高度の呼吸機能障害のある患者
〔本剤の投与により、病態を悪化させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含有する注射剤である。

		2500単位/ 0.5mL注射液	備考
有効成分	B型ボツリヌス毒素	2500単位 ^注	ボツリヌス菌により産生
添加物	塩化ナトリウム	2.9mg	
	塩 酸	適量	
	コハク酸二ナトリウム六水和物	1.35mg	
	人血清アルブミン	0.25mg	ヒト血清由来
性 状	無色～微黄色の澄明な液		
pH	5.4～5.8		

注）1単位は、体重18～22gのマウスに、本剤を腹腔内投与した場合の50%致死量に相当する。

本剤は製造工程においてウシ由来原料（心臓、乳）及びブタ由来原料（胃）を培地成分として使用している。また、培地成分カシトン、トリプトンの製造工程で、ウシ乳由来カゼイン及びブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

【効能・効果】

痙性斜頸

【用法・用量】

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

- ・初回投与の場合には、合計で2500～5000単位を投与する。
 - ・効果不十分または症状再発の場合には、合計で10000単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- *緊張筋：胸鎖乳突筋、斜角筋、僧帽筋、肩甲挙筋、頭板状筋、頭半棘筋等

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の力価（単位）は、本剤特有のもので、他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
2. 緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
3. 効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で次の投与を行うこと。
4. 本剤投与筋の筋緊張が低下した後、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢をきたすことがあるため、初回投与以降も緊張筋を注意深く同定して投与すること。
5. 初回及び再投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
6. 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射すること。
〔臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。〕

投与筋	初回投与量 ^{注3)} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4)}
胸鎖乳突筋 ^{注1)}	625～1500単位を2ヵ所以上に分割	4000単位
斜角筋	500～1250単位	2500単位
僧帽筋	750～2000単位を2ヵ所以上に分割	4000単位
肩甲挙筋 ^{注2)}	625～1250単位	2500単位
頭板状筋	1000～2500単位を2ヵ所以上に分割	5000単位
頭半棘筋	500～1250単位	2500単位

（裏面につづく）

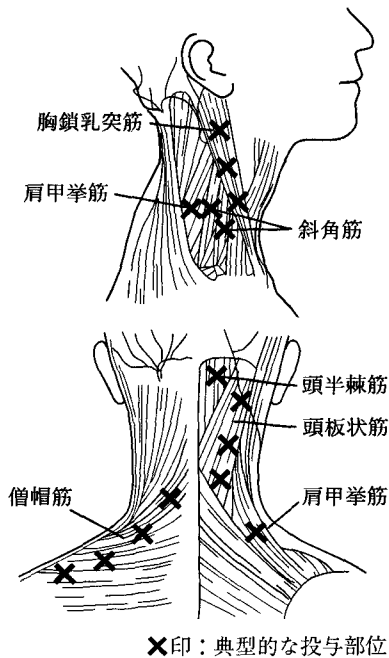
- 注1) 胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。
- 注2) 肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大するおそれがあるので注意すること。
- 注3) 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。
- 注4) 各投与部位への投与量の上限は通常1000単位までとし、最大でも2500単位を上限とすること。

7. 本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の同時投与は原則として避けること。

〔本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〔相互作用〕の項参照〕

8. 他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）による治療後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の痙攣斜頸を対象とした用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合のみ投与すること。

〔A型ボツリヌス毒素製剤の投与後3ヵ月以内に本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〔相互作用〕の項参照〕



×印：典型的な投与部位

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者

〔筋弛緩作用が増強されることがある。また、呼吸困難や嚥下障害等の発現が高まるおそれがある。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔相互作用〕の項参照〕

(2) 慢性の呼吸器障害のある患者

〔本剤の投与により、病態を悪化させるおそれがある。〕

(3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者

〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕

(4) 高齢者

〔「高齢者への投与」の項参照〕

(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦

〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。

1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるB型ボツリヌス毒素である。また本剤は、米国産ウシ由来成分（心臓）を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症伝播の理論的リスクを完全には否定できないため、治療上の有益性と危険性を十分に検討した上で本剤を投与すること。

2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。

3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。

4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。

5) 特に本剤投与後1～2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに医師の診察を受ける。

6) 本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。

7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受ける。

8) 男性及び妊娠する可能性のある婦人においては、投与中は避妊を考慮する。

〔妊娠中の安全性は確立しておらず、類薬で胎児の死亡が認められている。〕

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

(2) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じるおそれがある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査の実施を考慮し、抗体が産生された場合には、投与を中止すること。

(3) ボツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。

〔副作用〕の項参照

(4) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〔副作用〕の項参照

(5) 本剤はできるだけ少量（承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高い用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。

(6) 本剤ではA型ボツリヌス毒素製剤と比べ口渇・口内乾燥及び嚥下障害があらわれる割合が高いため、これらの症状の発現に留意するとともに、患者に対してもこのような症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。

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
他のボツリヌス毒素製剤 A型ボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤（A型ボツリヌス毒素製剤）の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 骨格筋弛緩剤 ボリミキシンB塩酸水和物 ダトロンナトリウム水和物等 スベクナマイシン塩酸水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラン臭化物 トリキソエチル硫酸塩等 ベンジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩 スルピリド等	過剰な筋弛緩があらわれるおそれがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがある。	

4. 副作用

国内の臨床試験（用量反応性試験及び継続反復投与試験）において、総症例220例中、90例（40.9%）の副作用が報告されている。主な副作用は嚥下障害（18.2%）、口渇（13.6%）、口内乾燥（5.5%）であった。（承認時）

外国の臨床試験において、総症例888例中、574例（64.6%）の副作用が報告されている。主な副作用は口内乾燥（33.0%）、嚥下障害（28.5%）、注射部位疼痛（11.8%）であった。

なお、以下の副作用における頻度は国内の臨床試験の集計結果より算出した。頻度不明は、外国での市販後等の報告で認められたものである。

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状（頻度不明） アナフィラキシー様症状を起こすおそれがあるため、本剤投与後に患者の状態を十分観察し、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、蕁麻疹、掻痒感等のアナフィラキシー様症状が認められた場合には、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

2) 呼吸障害（頻度不明）、嚥下障害（18.2%） 嚥下障害から嚥下性肺炎をきたし、重篤な呼吸困難に至ったという報告が、また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に投与後1～2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸障害等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹	掻痒感、発疹、血管浮腫
呼吸器		咽頭不快感、発声障害	喘息、咽喉乾燥	
消化器	口渇、口内乾燥		便秘、下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、唾液欠乏、口の感覚鈍麻	消化不良
筋骨格			頸部痛、肩部痛、筋骨格硬直、背部痛、筋力低下、筋炎、関節痛、筋痛	
投与部位		注射部位疼痛	熱感、異常感	
精神神経系		頭痛	振戦、感覚鈍麻	
肝臓		AI-P上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇		
循環器			高血圧	
血液			白血球数増加、好中球数減少	
眼			眼の異常感、羞明、眼乾燥	眼瞼下垂、霧視、調節障害
その他		異物感、CK(CPK)上昇	倦怠感、皮膚乾燥、排尿困難、尿路感染、圧迫感	斜頸増悪、無力症

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では筋肉量の減少及び生理機能の低下等が認められるので、少量（承認用量の下限）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

〔外国の臨床試験において、高齢者では口内乾燥、嚥下障害が多く認められている。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

〔類薬（A型ボツリヌス毒素製剤）において、妊娠中の患者で胎児の死亡が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

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

(1) 徴候・症状

投与部位及び周辺部位に過剰な筋力低下等の副作用があらわれることがある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症等が報告されており、類薬では動物実験においても遠隔筋に対する影響が認められている。

〔「その他の注意」の項参照〕

(2)処置

投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。また、必要に応じて入院を考慮し、投与筋以外への影響（全身性の脱力や筋肉麻痺等の徴候及び呼吸器への影響）についても十分観察すること。

9. 適用上の注意

(1)投与経路

筋肉内のみ投与すること。

(2)調製時

- 1) わずかに半透明～白色の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2) 本剤を希釈する場合には生理食塩液のみを用い、希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後は冷凍しないこと。
- 3) 変性するので泡立ちや激しい攪拌を避けること。

(3)筋肉内注射時

筋肉内に投与する場合は、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流を見た場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

10. その他の注意

- (1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、母動物の体重増加量及び摂餌量減少に伴う二次的な影響であると考えられる着床数及び生存胎児数の低下が認められた。
- (2) 類薬（A型ボツリヌス毒素）では、動物実験（ラット及びサル）により、投与部位以外の遠隔筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

(参考)

ラットに¹²⁵I-B型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与（24000単位/kg）したときの血液中放射能濃度は、0.5時間後に最高値として、投与量の3.7%にあたる放射能が認められた。投与部位の筋肉には投与後5分に99.76%を認め、消失半減期は15.7時間であった。投与後24時間以内に投与放射能の56%が尿中に排泄された。(1)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1)用量反応性試験

痙性斜頸患者130例を対象とした用量反応性試験において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目であるToronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) 合計スコアの投与直前から投与4週後の変化量は下表のとおりであり、本剤各群においてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。(2)

	プラセボ群 (33例)	2500単位群 (34例)	5000単位群 (32例)	10000単位群 (31例)
投与直前 ^{a)}	44.0±8.8	43.9±7.5	43.2±9.7	42.4±8.8
投与4週後 ^{a)}	41.0±11.0	35.0±8.9	35.6±12.5	31.9±11.2
変化量 ^{b)}	3.0±1.3	8.9±1.8	7.6±1.6	10.5±1.6
プラセボ群との比較 ^{c)}		p=0.004	p=0.010	p<0.001

- a) 平均値±標準偏差、b) 平均値±標準誤差
c) 10000単位群、5000単位群、2500単位群の順で逐次的にWilliamsの多重比較

(2)長期投与試験

用量反応性試験に引き続き実施した長期投与試験において、本剤2500、5000及び10000単位を8週以上の間隔をあけて漸増投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(3)

		2500単位群	5000単位群	10000単位群	全体
前試験終了時					41.3±10.4 (123)
1回目	投与直前	42.2±10.0 (123)			42.2±10.0 (123)
	投与4週後	36.4±11.0 (123)			36.4±11.0 (123)
2回目	投与直前	37.6±11.9 (7)	40.8±9.8 (111)		40.6±9.9 (118)
	投与4週後	21.9±11.6 (7)	34.2±11.2 (110)		33.4±11.5 (117)
3回目	投与直前	— (0)	36.0±10.1 (28)	40.3±10.1 (83)	39.2±10.2 (111)
	投与4週後	— (0)	26.0±12.6 (28)	31.8±11.4 (82)	30.3±11.9 (110)
4回目	投与直前	— (0)	39.8±7.9 (12)	37.9±10.5 (87)	38.1±10.2 (99)
	投与4週後	— (0)	32.3±10.8 (12)	31.2±11.5 (86)	31.4±11.4 (98)
5回目	投与直前	— (0)	42.6±10.1 (8)	38.0±12.1 (84)	38.4±12.0 (92)
	投与4週後	— (0)	34.6±12.5 (8)	31.5±13.1 (83)	31.8±13.0 (91)
最終観察時(終了時又は中止時)		26.0±15.7 (6)	31.1±15.3 (18)	32.0±12.7 (99)	31.5±13.2 (123)

平均値±標準偏差 (例数)

2. 外国臨床試験

(1)用量反応性試験

痙性斜頸患者122例を対象とした用量反応性試験において、プラセボ、本剤2500、5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、用量群間の比較において統計学的な有意差が認められた(p=0.0001、投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析)。(4)

	プラセボ群 (30例)	2500単位群 (31例)	5000単位群 (31例)	10000単位群 (30例)
投与直前	45.5±9.1	45.6±11.8	45.2±8.5	47.5±11.2
投与4週後	42.2±11.7	34.0±11.7	32.7±9.6	31.1±13.4
プラセボ群との対比較 ^{a)}		p=0.0016	p=0.0005	p=0.0001

平均値±標準偏差

- a) 投与群及び施設を因子、投与直前値を共変量とした共分散分析 (副次評価)

(裏面につづく)

【薬効薬理】

(2)A型ボツリヌス毒素治療反応性、治療抵抗性の患者を対象とした試験

A型ボツリヌス毒素治療反応性の痙性斜頸患者109例を対象とした試験において、プラセボ、本剤5000又は10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアは下表のとおりであり、本剤10000単位群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた。(5)

	プラセボ群 (36例)	5000単位群 (36例)	10000単位群 (37例)
投与前	43.6±9.0	46.4±10.4	46.9±9.6
投与4週後	39.3±11.7	37.1±15.1	35.2±12.3
プラセボ群との対比較 ^{a)}		p=0.0115	p=0.0004

平均値±標準偏差

a)投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

A型ボツリヌス毒素治療抵抗性の痙性斜頸患者77例を対象とした試験において、プラセボ、本剤10000単位を複数の緊張筋に単回投与したとき、主要評価項目である投与4週後のTWSTRS合計スコアにおいて、本剤はプラセボに対し統計学的な有意差が認められた。(6)

	プラセボ群 (38例)	本剤群 (39例)
投与前	51.2±9.5	52.8±8.6
投与4週後	49.2±12.3	41.8±9.8
プラセボ群との対比較 ^{a)}		p=0.0001

平均値±標準偏差

a)投与群及び施設を因子、投与前値を共変量とした共分散分析

(3)長期投与試験

痙性斜頸患者427例を対象とした長期投与試験において、本剤(5000~25000単位)を12週間以上の間隔をあけて、最大15回まで反復投与したとき、投与回ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(7)

投与回数	投与前	投与4週後	変化量
1	47.4±10.7(427)	36.2±13.1(427)	11.1±9.3(427)
2	45.5±10.9(395)	36.4±13.3(395)	9.0±9.4(395)
3	44.1±11.7(366)	36.4±13.8(366)	7.7±8.6(366)
4	44.3±11.6(336)	37.5±13.6(336)	6.8±8.5(336)
5	45.2±12.0(313)	37.9±13.4(313)	7.3±9.6(313)
6	44.1±10.8(292)	37.9±13.1(292)	6.2±8.7(292)
7	43.9±12.0(267)	38.0±13.3(267)	6.0±8.1(267)
8	43.8±11.5(241)	37.7±12.7(241)	6.2±7.6(241)
9	43.1±12.1(211)	37.6±12.7(211)	5.5±8.0(211)
10	43.9±11.7(183)	38.4±13.0(183)	5.5±7.8(183)
11	43.7±11.4(154)	38.2±12.3(154)	5.6±7.3(154)
12	43.5±11.8(118)	38.7±11.9(118)	4.8±6.2(118)
13	44.2±10.0(76)	40.3±11.9(76)	3.9±6.2(76)
14	43.3±16.4(15)	40.7±15.8(15)	2.6±4.5(15)
15	29.0(1)	31.0(1)	-2.0(1)

平均値±標準偏差(例数)

痙性斜頸患者145例を対象とした長期投与試験において、本剤10000、12500及び15000単位を漸増投与したとき、各投与量ごとのTWSTRS合計スコアの推移は下表のとおりであった。(8)

評価時期	10000単位投与時			12500単位投与時			15000単位投与時		
	例数	合計スコア	変化量	例数	合計スコア	変化量	例数	合計スコア	変化量
投与前	145	47.2±9.9	-	136	47.0±11.4	-	125	46.9±11.4	-
4週後	145	37.6±12.6	9.6±8.9	136	37.0±13.3	10.0±9.7	125	36.4±13.7	10.6±9.9

平均値±標準偏差

1.筋収縮抑制作用

サルの前脚筋及び腓腹筋に本薬を投与したとき、それぞれ副神経及び脛骨神経刺激による筋活動電位を用量依存的に抑制した。(9)(10)

2.筋弛緩作用

マウスの腓腹筋に本薬を投与したとき、用量依存的な後肢の筋麻痺が認められた。(11)

3.作用機序

本薬は末梢神経筋接合部における神経終末内で、アセチルコリンの放出に関与する蛋白質であるシナプトプレピンを切断することにより神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示すと考えられる。(12)

【有効成分に関する理化学的知見】

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

本質：B型ボツリヌス菌が産生する、ジスルフィド結合で結ばれた重鎖(分子量約100,000)1分子及び軽鎖(分子量約50,000)1分子からなる神経毒素成分1分子(分子量約150,000)、並びに5種類の無毒成分からなる蛋白質(分子量約700,000)

【取扱い上の注意】

- 1.泡立ち及び蛋白の凝集のおそれがあるため、バイアルを激しく振動させないこと。
- 2.処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。
- 3.汚染時には以下のように対処する。
 - (1)本剤が飛散した場合は吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
 - (2)本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。
 - (3)本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

【承認条件】

- 1.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入手するとともに、本剤の安全性等に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 2.本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
- 3.本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

【包装】

ナーブロック筋注2500単位 ……………2500単位×1バイアル

【主要文献】

	文献請求番号
① 社内資料：薬物動態試験（ラット）	NB-0014
② 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（国内131試験）	NB-0001
③ 社内資料：痙性斜頸を対象とした継続反復投与試験（国内132試験）	NB-0002
④ 社内資料：痙性斜頸を対象とした用量反応性試験（外国009試験）	NB-0003
⑤ Brashear, A. et al. : Neurology, 53, 1439 (1999)	NB-0004
⑥ Brin, MF. et al. : Neurology, 53, 1431 (1999)	NB-0005
⑦ 社内資料：痙性斜頸を対象とした反復投与による長期投与オープン試験（外国351試験）	NB-0006
⑧ 社内資料：痙性斜頸を対象とした漸増法による長期投与オープン試験（外国352試験）	NB-0007
⑨ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル僧帽筋）	NB-0011
⑩ 社内資料：筋収縮抑制作用（サル腓腹筋）	NB-0012
⑪ 社内資料：筋弛緩作用（マウス腓腹筋）	NB-0010
⑫ Schiavo, G. et al. : Nature, 359, 832 (1992)	NB-0009

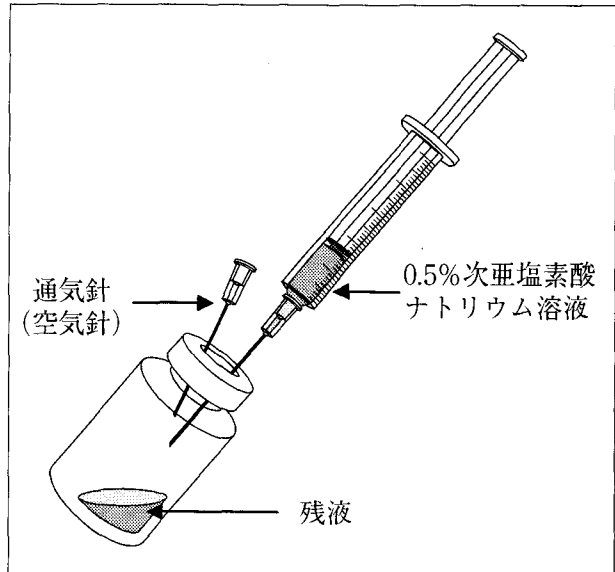
【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

ナーブブロック筋注2500単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させる。

失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

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

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D35877-1

CODE DI-T-NB101

(新聞発表用)

1	販 売 名	シュアポスト錠 0.25mg シュアポスト錠 0.5mg
2	一 般 名	レパグリニド
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	シュアポスト錠 0.25mg (1錠中レパグリニド 0.25mg 含有) シュアポスト錠 0.5mg (1錠中レパグリニド 0.5mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはレパグリニドとして1回 0.25 mg より開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回 0.25～0.5 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1 mg まで増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
7	備 考	本剤は、レパグリニドを有効成分とする速効型インスリン分泌促進剤である。

20XX年X月作成

製薬
処方せん医薬品^注

速効型インスリン分泌促進剤

シュアポスト錠0.25mg
シュアポスト錠0.5mg
SUREPOST®
 レバグリニド錠

日本標準商品分類番号

873969

	錠0.25mg	錠0.5mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1997年12月	



貯法：気密容器・室温保存
使用期限：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)

- (1)重症ケトーシス、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による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (2)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- (3)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〕
- (4)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	シュアポスト錠0.25mg	シュアポスト錠0.5mg
有効成分	1錠中レバグリニド0.25mg	1錠中レバグリニド0.5mg
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	淡赤色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
外形		
大きさ	短径(mm) 5.0 長径(mm) 7.0 厚さ(mm) 2.3 重さ(mg) 95	直径(mm) 6.0 厚さ(mm) 2.5 重さ(mg) 95
識別コード	DS232	DS233

効能・効果**2型糖尿病における食後血糖推移の改善**

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1)食事療法・運動療法のみ
- (2)食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1.糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 2.糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者、食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。

用法・用量

通常、成人にはレバグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25~0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(10分以内)とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食事の30分以上前の投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

■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)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。重度の肝機能障害のある患者には低用量(1回0.125mg)から投与を開始するなど、慎重に投与すること。なお、国内では肝機能障害のある患者への投与経験が限られている。〕
- (2)重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。なお、国内では透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者への投与経験はない。〕
- (3)次に掲げる患者又は状態
 - 1)虚血性心疾患のある患者〔外国において心筋梗塞を発症した症例が報告されている。〕(「副作用」の項参照)
 - 2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 3)下痢、嘔吐等の胃腸障害〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 4)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〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 5)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 6)過度のアルコール摂取〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状(めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、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〕
- (2)本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いので、投与後数時間は低血糖症状を起こすことがある〔「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照〕。また、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて低血糖症状の発現頻度が高かったことに注意すること。
- (3)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (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)本剤は速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニルウレア剤と同じであり、スルホニルウレア剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確立されていないので、スルホニルウレア剤と併用しないこと。〔「薬効薬理」の項参照〕

(6)チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤又はグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)アナログ製剤との併用における有効性及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C8及び一部CYP3A4で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

(1)血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤	併用により血糖降下作用が増強し、低血糖症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じ減量すること。	機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。
ビグアナイド系薬剤 ^{注1)} メトホルミン等	低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)	
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ミグリトール	低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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。	
チアゾリジン系薬剤 ^{注1)} ピオグリタゾン		
DPP-4阻害剤 ^{注1)} シタグリブチン等		
GLP-1アナログ製剤 ^{注1)}		
β-遮断剤 プロプラノロール等		これらの薬剤の肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強作用による。
モノアミン酸化酵素阻害剤		サリチル酸製剤の血糖降下作用による。
サリチル酸製剤 アスピリン等		一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。
タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等		テトラサイクリン系抗生物質のインスリン感受性増強作用による。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等		シクロスポリンはCYP3A4及び肝取り込みトランスポーターOATP1B1を阻害し本剤の血中濃度を増加させる可能性 ^{注2)} がある。
シクロスポリン		

注1)「重要な基本的注意」の項参照

注2)「薬物動態」の項参照

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下剤の効果を減弱させ、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。併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じ投与量を調節すること。	アドレナリンの末梢でのブドウ糖取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制による。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		副腎皮質ホルモンの肝での糖新生促進作用及び末梢組織でのインスリン感受性低下作用による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序は不明であるが、卵胞ホルモンによるコルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸の肝でのブドウ糖同化抑制による。
ピラジナミド		機序は不明ではあるが、ピラジナミド服用患者では血糖のコントロールがより難しいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロプロマジン等		フェノチアジン系薬剤のインスリン遊離抑制作用及び副腎からのアドレナリン遊離作用による。
利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等		利尿剤による血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下が考えられている。
フェニトイン		フェニトインはインスリン分泌を直接抑制する。
リファンピシン		リファンピシンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

(3)その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	イソニアジドは本剤の主要代謝酵素であるCYP2C8の阻害作用を有するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、イソニアジドの糖質代謝阻害により血糖値上昇及び耐糖能異常を引き起こす。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
グアナチジン		グアナチジンの投与初期には交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、β刺激作用を介した糖新生、グルコース分解促進により高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため血糖値が低下する。

4. 副作用

承認時までの臨床試験において、479例中170例(35.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖・低血糖症状91例(19.0%)、めまい・ふらつき17例(3.5%)、振戦16例(3.3%)、空腹感11例(2.3%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖

低血糖及び低血糖症状(19.0%)があらわれることがある。めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等の低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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など適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害

肝機能障害(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 心筋梗塞(頻度不明)

外国において心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際して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) 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。

	0.1~5%未満
代謝	血清カリウム上昇
消化器	下痢、腹痛、便秘、悪心、腹部膨満感
精神神経系	めまい・ふらつき、振戦、しびれ感、頭痛、眠気
過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発疹
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、 γ -GTP上昇
腎臓	クレアチニン上昇、BUN上昇
血液	白血球増加
その他	空腹感、脱力感、冷汗、倦怠感、多汗、浮腫、血圧上昇、期外収縮、体重増加、ほてり

注1) このような症状が認められた場合には投与を中止すること。

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、血糖値に留意し、定期的に検査を行うなど経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が認められている。〕

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. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

本剤と心血管イベントの関連について明確な結論は得られていないが、外国の疫学的研究で本剤投与群の急性冠動脈症候群の発現割合がスルホニルウレア剤投与群に比べ高いことを示唆する報告がある。

■薬物動態

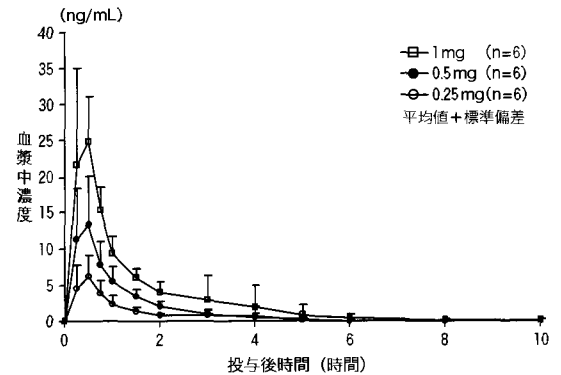
1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性に本剤0.25、0.5又は1mgを食直前に単回経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった¹⁾。

投与量 (mg)	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
0.25 (n=6)	7.5 ± 0.9	6.8 ± 1.8	62.5 ± 87.2 (30)	46.4 ± 12.6
0.5 (n=6)	15.3 ± 4.4	13.6 ± 6.7	27.5 ± 6.1 (30)	45.4 ± 8.3
1 (n=6)	31.5 ± 12.0	27.7 ± 8.8	25.0 ± 7.7 (30)	66.5 ± 17.4

平均値 ± 標準偏差 (中央値)



(2) 食事の影響

食後投与の場合、食直前投与と比べて血漿中レパグリニドのC_{max}の低下及びT_{max}の延長が認められた²⁾。

(健康成人男性12例、1mg単回投与)

投与時期	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
食直前 (n=12)	26.7 ± 8.7	25.7 ± 7.8	33.8 ± 18.2	48.2 ± 6.9
食後 (n=12)	24.8 ± 5.3	11.4 ± 2.7	123.8 ± 80.4	46.9 ± 17.1

平均値 ± 標準偏差

(3) 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性(外国人、12例)に本剤2mgを経口又は静脈内投与したときの、絶対的バイオアベイラビリティは62.5%、静脈内投与時のクリアランス及び分布容積は32.6L/hr及び24.4Lであった³⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

(4) 2型糖尿病患者

2型糖尿病患者に本剤1mgを1日3回毎食直前(10分前)5日間経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータは健康成人とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性はみられなかった⁴⁾。

投与日	AUC _{0-5h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
投与1日目 (n=6)	36.8 ± 10.9	32.9 ± 11.5	33.3 ± 5.2	79.5 ± 32.4
投与5日目 (n=6)	35.0 ± 7.0	31.9 ± 8.5	31.7 ± 4.1	88.6 ± 11.0

平均値 ± 標準偏差

(5) 高齢者

健康成人(非高齢者)、健康高齢者及び2型糖尿病高齢者(外国人、各12例)に本剤2mgを1日3回毎食直前(15分前)9日間(ただし投与1日目と9日目は空腹時1日1回)経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータは、健康高齢者では健康成人と比べて、AUC_{0-5h}が1.1倍(1日目)及び0.9倍(9日目)、C_{max}が1.0倍(1日目)及び0.9倍(9日目)であった。また2型糖尿病高齢患者では健康成人と比べて、AUC_{0-5h}が1.7倍(1日目)及び2.4倍(9日目)、C_{max}が1.2倍(1日目及び9日目)であった⁵⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

(6) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者

慢性肝疾患患者(外国人、カフェインクリアランス<0.8mL/min/kg、Child-Pugh分類B9例及びC3例)に本剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中レパグリニドのC_{max}及びAUCは健康成人(12例)の2.5倍及び4.3倍であった⁶⁾。また、2型糖尿病患者(外国人)に本剤2mgを1日3回毎食前5日間経口投与したとき、軽~中等度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス40~80mL/min、12例)では、腎機能正常患者(12例)と比較して血漿中レパグリニドのC_{max}の上昇及びAUC_{0-∞}の増加は認められなかったが、重度の腎機能障害患者(クレアチンクリアランス20~39mL/min、10例)では、投与5日目のC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者の1.3倍及び1.7倍であった⁷⁾。

(注) 本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

(7)α-グルコシダーゼ阻害剤併用時

ボグリボースを服用中の2型糖尿病患者に本剤0.25~1mgを1日3回毎食直前8週間経口投与したとき、単剤投与と比較してレパグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった⁸⁾。

投与量	AUC _{0-3h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
0.25mg/回 (n=6)	8.79±2.12	6.28±1.68	37.17±13.67	52.32±6.40 ^{注1)}
0.5mg/回 (n=8)	14.76±6.48	10.34±5.40	51.13±52.14	51.03±9.71 ^{注2)}
1mg/回 (n=10)	33.43±16.59	24.54±8.98	34.5±8.77	56.05±16.17

平均値±標準偏差
注1) n=5、注2) n=6

2. タンパク結合率

98.3~98.6% (in vitro、ヒト血漿、0.01~100μg/mL、限外ろ過法)⁹⁾

3. 代謝・排泄

レパグリニドの代謝には主として薬物代謝酵素CYP2C8が、また一部CYP3A4が関与していることがin vitro試験により確認されている。

健康成人男性(日本人及び外国人)に¹⁴C標識レパグリニド2mg溶液を単回経口投与したとき、投与後3時間では、血清中には未変化体(約35%)のほか、代謝物としてピペリジン環水酸化体のグルクロン酸結合体(約20%)及びピペリジン環水酸化体(CYP3A4及びCYP2C8によって生成、約8%)が認められた。投与した放射能の約9%は尿中に、約95%は糞中に排泄されたが、尿中及び糞中から未変化体はほとんど検出されなかった。糞中代謝物の組成はグルクロン酸結合体(63.4%)、ピペリジン環水酸化体(CYP2C8及びCYP3A4によって生成、14.4%)等であった¹⁰⁾。

(注)本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

4. 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討(濃度範囲0.05~5.5μmol/L)で、レパグリニドはCYP分子種(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対して、20%以上の阻害作用を示さなかった¹¹⁾。

CYP3A4のレパグリニドの代謝への寄与は小さいが、CYP2C8が阻害された場合、相対的に寄与が高まる可能性がある。レパグリニドの肝臓への取り込み、トランスポーターOATP1B1の関与を示唆する報告がある^{12)、13)}。

(1)ゲムフィブロジル

健康成人(外国人)に、ゲムフィブロジル(CYP2C8阻害剤、国内未承認、600mg、1日2回)を3日間投与し、3日目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レパグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの2.4及び8.1倍に増加し、t_{1/2}は1.3時間から3.7時間に延長した。また、ゲムフィブロジルに加えてイトラコナゾール(CYP3A4阻害剤、100mg、1日2回3日間、1日目の初回用量は200mg)を併用したところ、レパグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は本剤を単独投与したときの2.8及び19倍に増加し、t_{1/2}は6.1時間に延長した¹⁴⁾。

(2)シクロスポリン

健康成人男性(外国人)に、シクロスポリン(CYP3A4及びOATP1B1阻害剤、100mg)又はプラセボを2回投与後(本剤投与前日の夜及び当日の朝)本剤0.25mgを投与したところ、シクロスポリンを併用したときのレパグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの1.82及び2.54倍に増加した。また、t_{1/2}は併用による影響を受けなかった¹³⁾。

(3)その他

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、レパグリニドの薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 ^{a)}	レパグリニドの薬物動態パラメータ 併用投与時/単独投与時比		
			AUC	C _{max}	t _{1/2}
シメチジン ¹⁵⁾	400mg/回 1日2回4日間	2mg/回 4日間	1.16 ^{c)}	0.96	—
ケトコナゾール ¹⁶⁾	200mg/回 1日1回5日間	2mg 5日目単回	1.15 ^{d)}	1.16	—
リファンピシン ¹⁷⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.68 ^{d)}	0.74	—
リファンピシン ¹⁸⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.5 ^{d)}	—	—
リファンピシン ¹⁸⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 8日目単回	0.2 ^{d)}	—	—
シンバスタチン ¹⁹⁾	20mg/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.01 ^{e)}	1.26	—
経口避妊薬 ^{b)、20)}	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	0.97 ^{e)}	1.20	—
ニフェジピン ²¹⁾	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	0.90 ^{f)}	0.95	—
クレリスロマイシン ²²⁾	250mg/回 1日2回5日間	0.25mg 単回	1.40 ^{d)}	1.67	1.23
トリメトプリム ²³⁾	160mg/回 1日2回3日間	0.25mg 単回	1.61 ^{d)}	1.41	1.20
イトラコナゾール ¹⁴⁾	100mg/回 1日2回3日間	2mg/回 3日間	1.41 ^{d)}	1.47	—

—: データなしまたは比のデータなし

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30μgとレボノルゲステル150μgの配合剤

c) AUC_{0-28h}、d) AUC_{0-∞}、e) AUC_{0-5h}、f) AUC_{0-6h}

また健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 ^{a)}	併用薬の薬物動態パラメータ 併用投与時/単独投与時比	
			AUC	C _{max}
ジゴキシシン ²⁴⁾	0.25mg/回 1日1回9日間	2mg/回 9日間	1.03 ^{e)}	1.03
ワルファリン ²⁵⁾	1日1回 ^{b)}	2mg/回 3日間 ^{c)}	R体S体ともに 有意差なし	
テオフィリン ²⁶⁾	300mg/回 1日2回5日間	2mg/回 5日間	0.95 ^{f)}	0.90
経口避妊薬 ^{d)、20)} (レボノルゲステル)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.08 ^{e)}	1.20
経口避妊薬 ^{d)、20)} (エチニルエストラジオール)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.21 ^{e)}	1.19
ニフェジピン ²¹⁾	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	1.00 ^{g)}	0.89

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) ワルファリン: 1日目10mg、2~9日目はプロトロンビン時間が14~18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトロンビン時間が14~18秒になる固定用量

c) ワルファリン投与15~17日目に3日間本剤を併用投与

d) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30μgとレボノルゲステル150μgの配合剤

e) AUC_{0-24h}、f) AUC_{0-∞}、g) AUC_{0-6h}

(注)本剤の承認された1回用量は1mgまでである。

■臨床成績

1. 食事療法・運動療法のみで効果不十分な2型糖尿病患者

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、最終評価時におけるHbA_{1c}値の変化量は以下のとおりであった²⁷⁾。

投与群	HbA _{1c} 値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における 変化量
プラセボ(n=36)	7.26±0.74	7.10±0.92	-0.16±0.38 (-0.28, -0.03)
0.25mg/回(n=37)	7.33±0.72	6.25±0.79	-1.08±0.63 (-1.29, -0.87)
0.5mg/回(n=36)	7.38±0.80	6.04±0.63	-1.34±0.66 (-1.57, -1.12)
1mg/回(n=37)	7.29±0.66	6.22±0.65	-1.06±0.58 (-1.26, -0.87)

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

また、本剤(1回0.5mg)又はナテグリニド(1回90mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA_{1c}値と副次評価項目である食後血清インスリン値の変化量及び群間差は以下のとおりであった²⁸⁾。

投与群	HbA _{1c} 値(%)			群間比較 [‡] (本剤-ナテグリニド)	
	投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量 [†]	群間差 [†]	P値
本剤 (n=64)	7.32±0.74	6.15±0.63	-1.14±0.06	-0.30±0.08 (-0.46, -0.15)	<0.001
ナテグリニド (n=66)	7.19±0.52	6.38±0.51	-0.83±0.05		

a) 平均値±標準偏差、†最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)

‡投与開始前値を共変量とした共分散分析

投与群	食後経過時間	食後血清インスリン値(μU/mL)			群間比較 [‡] (本剤-ナテグリニド)	
		投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量 [†]	群間差 [†]	P値
本剤 (n=60)	30分	20.50±19.48	29.18±17.59	8.73±1.59	-12.59±2.24 (-17.03, -8.14)	<0.001
		ナテグリニド (n=61)	16.86±9.11	38.22±20.60		
本剤 (n=59)	1時間	28.70±21.53	41.79±29.84	12.99±1.74	-1.06±2.45 (-5.91, 3.78)	0.665
		ナテグリニド (n=61)	27.64±17.61	41.60±23.34		
本剤 (n=60)	2時間	31.11±23.68	39.84±31.07	8.73±2.29	0.97±3.23 (-5.43, 7.37)	0.765
		ナテグリニド (n=61)	30.94±20.73	38.70±24.03		
本剤 (n=60)	3時間	23.16±19.04	29.07±23.02	5.96±1.53	5.36±2.16 (1.08, 9.65)	0.015
		ナテグリニド (n=60)	22.00±18.09	22.65±17.90		

a) 平均値±標準偏差、†最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)

‡投与開始前値を共変量とした共分散分析

長期投与試験(105例、52週間投与、0.25~1mg/回)において、主要評価項目であるHbA1c値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.10±0.59%に対し最終評価時では6.27±0.63%(変化量-0.84±0.55%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された²⁹⁾。更に、HbA1c値6.5%未満の割合は投与開始前9.5%(10/105例)に対し、最終評価時で65.7%(69/105例)に増加した。

2. 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤で効果不十分な2型糖尿病

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、主要評価項目である最終評価時におけるHbA1c値の変化量は以下のとおりであった³⁰⁾。

投与群	HbA1c値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ (n=32)	7.34±0.77	7.51±1.05	0.17±0.59 (-0.04, 0.38)
0.25mg/回 (n=32)	7.25±0.72	6.25±0.73	-1.00±0.49 (-1.18, -0.82)
0.5mg/回 (n=32)	7.35±0.82	6.12±0.66	-1.23±0.61 (-1.45, -1.00)
1mg/回 (n=32)	7.51±0.80	6.21±1.12	-1.30±0.69 (-1.54, -1.05)

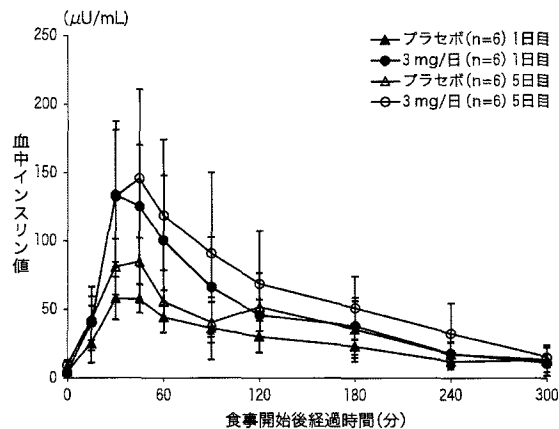
平均値±標準偏差(95%信頼区間)

長期投与試験(109例、52又は64週間投与、0.25~1mg/回)において、主要評価項目であるHbA1c値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.38±0.80%に対し、最終評価時では6.29±0.70%(変化量-1.09±0.76%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³¹⁾。更に、HbA1c値6.5%未満の割合は投与開始前6.4%(7/109例)に対し、最終評価時で63.3%(69/109例)であった。

■薬効薬理

1. 血糖上昇抑制作用

(1)健康成人男性6例に本剤1mgを1日3回食直前に5日間反復経口投与したとき、食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖値上昇が抑制された³²⁾。



(2)正常ラット及び非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットに経口投与すると、インスリン分泌を促進し、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制する^{33),34)}。

2. 作用機序

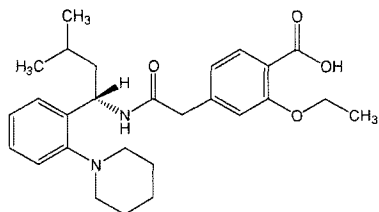
スルホニルウレア受容体を介し、ATP感受性カリウムチャネルを閉鎖することにより、膵β細胞からのインスリン分泌を促進する^{35),36),37)}。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：レパグリニド Repaglinide

化学名：(+)-(S)-2-Ethoxy-4-[2-[3-methyl-1-(2-piperidinophenyl)butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid

構造式：



分子式：C₂₇H₃₆N₂O₄

分子量：452.59

性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノール、ジクロロメタン及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

■取扱い上の注意

本剤は吸湿により硬度が低下するため防湿性のPTPを使用している。使用前にPTPから取り出すよう注意すること。

■包装(案)

シュアポスト錠0.25mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、210錠(21錠×10)、500錠(10錠×50)

シュアポスト錠0.5mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、210錠(21錠×10)、500錠(10錠×50)

■主要文献

- 1) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態(単回投与)
- 2) 大日本住友製薬資料：食事による薬物動態への影響
- 3) 大日本住友製薬資料：バイオアベイラビリティ試験
- 4) 大日本住友製薬資料：2型糖尿病患者における薬物動態
- 5) 大日本住友製薬資料：高齢者における薬物動態
- 6) 大日本住友製薬資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 7) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 8) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態
- 9) 大日本住友製薬資料：血漿タンパク結合率
- 10) 大日本住友製薬資料：健康成人男性におけるレパグリニドの代謝及び排泄
- 11) 大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用の検討
- 12) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 77 : 468, 2005
- 13) Kajosaari, L. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78 : 388, 2005
- 14) Niemi, M. et al. : Diabetologia, 46 : 347, 2003
- 15) 大日本住友製薬資料：シメチジンとの薬物相互作用
- 16) 大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用
- 17) 大日本住友製薬資料：リファンピシンとの薬物相互作用
- 18) Bidstrup, T.B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 60 : 109, 2004
- 19) 大日本住友製薬資料：シンバスタチンとの薬物相互作用
- 20) 大日本住友製薬資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 21) 大日本住友製薬資料：ニフェジピンとの薬物相互作用
- 22) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 70 : 58, 2001
- 23) Niemi, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 57 : 441, 2004
- 24) 大日本住友製薬資料：ジゴキシンとの薬物相互作用
- 25) 大日本住友製薬資料：ワルファリンとの薬物相互作用
- 26) 大日本住友製薬資料：テオフィリンとの薬物相互作用
- 27) 大日本住友製薬資料：単剤後期第2相試験
- 28) 大日本住友製薬資料：単剤実薬対照比較試験(投稿準備中)
- 29) 大日本住友製薬資料：単剤長期投与試験
- 30) 大日本住友製薬資料：α-GI併用後期第2相試験
- 31) 大日本住友製薬資料：α-GI併用長期投与試験
- 32) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態及び薬力学的特性(反復投与)
- 33) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(正常ラット)
- 34) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(Goto-Kakizakiラット)
- 35) Gromada, J. et al. : Diabetologia, 38 : 1025, 1995
- 36) Fuhlendorff, J. et al. : Diabetes, 47 : 345, 1998
- 37) Hansen, A.M. et al. : Diabetes, 51 : 2789, 2002

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

ノボ ノルディスクA/S デンマーク novo nordisk®



(新聞発表用)

1	販売名	フェブリク錠 10 mg、フェブリク錠 20 mg、フェブリク錠 40 mg
2	一般名	フェブキソスタット (Febuxostat)
3	申請者名	帝人ファーマ株式会社
4	成分・含量	フェブリク錠 10 mg (1 錠中フェブキソスタット 10 mg 含有) フェブリク錠 20 mg (1 錠中フェブキソスタット 20 mg 含有) フェブリク錠 40 mg (1 錠中フェブキソスタット 40 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはフェブキソスタットとして 1 日 10 mg より開始し、1 日 1 回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常 1 日 1 回 40 mg で、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 1 回 60 mg とする。
6	効能・効果	痛風、高尿酸血症
7	備考	・「添付文書(案)」は、別紙として添付 ・本剤は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

添付文書（案）

帝人ファーマ株式会社

1.8 添付文書 (案)
 1.8.1 添付文書 (案)
 2011年 月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号 873949

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
 高尿酸血症治療剤

フェブリク®錠 10 mg
 フェブリク®錠 20 mg
 フェブリク®錠 40 mg

承認番号	10mg	
	20mg	
	40mg	
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2008年4月	

フェブキソスタット製剤
 Febric® Tablets 10 mg, 20 mg, 40 mg

【貯 法】 室温保存
 【使用期限】 外箱に表示

【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. メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名		フェブリク 錠 10mg	フェブリク 錠 20mg	フェブリク 錠 40mg
剤形		錠剤		
有効成分	名称	フェブキソスタット		
	含量 (1錠中)	10 mg	20 mg	40 mg
添加物		乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール		
色調・性状		白色～微黄色、円形のフィルムコーティング錠	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	約 7mm	約 7mm	約 9mm
	厚さ	約 3mm	約 3mm	約 4mm
質量		約 132mg	約 132mg	約 261mg
識別コード		TJN FET: 10	TJN FET: 20	TJN FET: 40

【効能・効果】

痛風、高尿酸血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。
- (2) 女性患者における安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

【用法・用量】

通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は10mg 1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20mg 1日1回、投与開始から6週間以降に40mg 1日1回投与とするなど、徐々に増量すること（「臨床成績」の項参照）。なお、増量後は経過を十分に観察すること。

【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) 重度の腎機能障害のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない〕
 - (2) 肝機能障害のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。
 - (2) 本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施すること。

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
メルカプトプリン水和物 (ロイケリン) アザチオプリン (イムラン、アザニン)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの Cmax 及び AUC が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

4. 副作用

承認時までの安全性評価対象 1,027 例中 228 例 (22.2%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。内訳は、自他覚的副作用が 80 例 (7.8%)、臨床検査値異常が 81 例 (7.9%)、痛風関節炎は 105 例 (10.2%) であった。主な自他覚的副作用は関節痛 12 例 (1.2%)、四肢不快感 9 例 (0.9%)、四肢痛 9 例 (0.9%)、下痢 8 例 (0.8%)、倦怠感 5 例 (0.5%) 等であった。副作用とされた臨床検査値の異常は、肝機能検査値異常 36 例 (3.5%)、TSH 増加 9 例 (0.9%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 8 例 (0.8%)、CK (CPK) 増加 5 例 (0.5%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 肝機能障害 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の

状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 過敏症 (頻度不明) : 全身性皮疹、発疹などの過敏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。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明	1~5%未満	1%未満
内分泌系				TSH 増加
神経系		頭痛 ^{注1)}		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠
心臓				心電図異常
胃腸				下痢、腹部不快感、悪心、腹痛
肝・胆道系			肝機能検査値異常 [ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加等]	
皮膚				発疹
筋骨格系			関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK (CPK) 増加
腎及び尿路				β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加
その他				倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加

注 1) 国内の臨床試験では認められず、外国において認められている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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]
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験 (ラット) における出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の 12 mg/kg/日 (60 mg/日) でのヒトの血漿中曝露量の 11.1 倍以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48 mg/kg/日 (60 mg/日) でのヒトの血漿中曝露量の 39.3 倍) で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている。¹⁾]

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

9. その他の注意

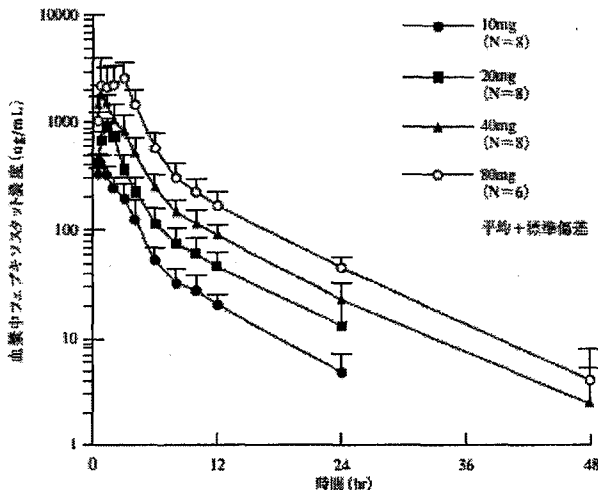
げっ歯類を用いた104週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット 24 mg/kg/日 [60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 25 (雄) 及び 26 (雌) 倍]、マウス 18.75 mg/kg/日 [60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 4 (雄) 及び 12 (雌) 倍]）の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの 18.75 mg/kg/日 (雌) 及びラットの 24 mg/kg/日 (雄) に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった²⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性 30 例に、フェブキソスタットとして 10、20、40 及び 80 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキソスタットの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである^{3) 4)}。



用量	薬物動態パラメータ			
	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)
10 mg (N=8)	1537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1
20 mg (N=8)	3296.2±751.9	1088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5
40 mg (N=8)	7085.2±1341.2	2270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8
80 mg (N=6)	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

(平均値±標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人男性 6 例に、フェブキソスタットとして 40-mg を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキソスタット濃度は投与開始後 3 日で定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった⁵⁾。

用量	観察日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
40 mg/日 (N=6)	1 日目	1019.1±343.2	1.8±0.8	3658.5±625.6	6.3±1.6
	7 日目	1299.8±312.6	1.5±0.3	4442.1±729.5	8.8±2.2

(3) 反復投与（高尿酸血症患者）

高尿酸血症患者 10 例にフェブキソスタット 10 mg/日で 2 週間、20 mg/日を 4 週間 1 日 1 回朝食後に投与したとき、投与開始後 6 週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24hr} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg (N=10)	541.8±227.8	2.2±1.6	2092.3±463.2	8.2±2.4

(4) 食事の影響

健康成人 16 例に、フェブキソスタット 40 mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 28 及び 18% 低下した³⁾。

投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下投与 (N=16)	2049.1±782.3	1.2±0.8	6538.3±1263.0	6.8±1.7
食後投与 (N=16)	1456.0±514.8	1.8±1.0	5321.6±910.4	6.3±1.5

2. 特殊集団における薬物動態

(1) 腎機能低下患者

軽度（5 例）及び中等度（7 例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日における軽度腎機能低下群のフェブキソスタットの C_{max} は腎機能正常群（9 例）と変わらなかったが、AUC_{0,24hr} は腎機能正常群に比較して 53% 増加した。中等度腎機能低下群の C_{max} 及び AUC_{0,24hr} は腎機能正常群に比較して、それぞれ 26 及び 68% 増加した⁷⁾。

軽度（6 例）、中等度（7 例）及び重度（7 例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット 80 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日におけるフェブキソスタットの C_{max} 及び AUC_{0,24hr} は、腎機能正常群（11

例)に比較して軽度、中等度、重度腎機能低下群でそれぞれ41及び48%、2及び48%、4及び76%上昇した(外国人のデータ)⁸⁾。

(2) 肝機能低下患者

軽度(8例)及び中等度(8例)の肝機能低下患者(Child-Pugh A、B)にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後7日におけるフェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0,24hr}は、肝機能正常群(11例)と比較してそれぞれ24及び30%上昇した。また、中等度肝機能低下群のC_{max}及びAUC_{0,24hr}はそれぞれ53及び55%上昇した(外国人のデータ)⁹⁾。

(3) 高齢者及び性別の影響

高齢者(65歳以上、24例)と若年者(18~40歳、24例)にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における高齢者のC_{max}及びAUC_{0,24hr}は若年者に対してそれぞれ1%低下及び12%上昇した。

また、女性被験者群(24例)のC_{max}及びAUC_{0,24hr}は男性被験者群(24例)に比較してそれぞれ24及び12%高かった(外国人のデータ)¹⁰⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

3. 蛋白結合率

フェブキソスタット(0.4~10 µg/mL 添加時)のヒト血漿蛋白結合率は97.8~99.0%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった(in vitro 試験)¹¹⁾。

4. 代謝・排泄

(1) フェブキソスタットの主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。また、その他に複数の酸化代謝物、それらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された¹²⁾。フェブキソスタットのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4/5に対する阻害は認められなかった。一方、フェブキソスタットのCYP2C8及びCYP2D6に対するKi値はそれぞれ20及び40 µmol/Lであった(ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験)^{11) 13)}。

フェブキソスタットはCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を誘導しなかった(ヒト初代肝細胞を用いた in vitro 試験)¹³⁾。

(2) 健康成人男性24例にフェブキソスタットとして10、20、40mgを絶食下单回経口投与したとき、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットの尿中排泄率はそれぞれ2.1~3.8%及び2.2~3.9%であった。また、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ46.7~49.7%及び49.0~51.6%であった³⁾。

(3) 健康成人男性6例に¹⁴C-フェブキソスタットとして80mgを含有する液剤を、絶食下单回経口投与したとき、投与後4時間までの血漿中総放射能に対するフェブキソスタット及びそのグルクロン酸抱合体の割合はそれぞれ83.8~95.8%及び2.3~6.8%であった。投与後48時間までのフェブキソスタットの尿中排泄率(投与量に対する割合、以下同様)は1.1~3.5%、投与後120時間までの糞中排泄率は7.8~15.8%であった。また、代謝物を含めた総放射能の投与後216時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ49.1及び44.9%であった¹²⁾(外国人のデータ)。

(注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

5. 薬物相互作用

(1) 制酸剤の影響

健康成人24例に制酸剤(5 mL中に水酸化マグネシウム200mg及び水酸化アルミニウム225mgを含有する配合剤)を単回経口投与後にフェブキソスタット80mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ32及び15%低下した(外国人のデータ)¹⁴⁾。

(2) コルヒチンの影響及びコルヒチンへの影響

健康成人22例にフェブキソスタット40mgを1日1回7日間反復経口投与し、更に4~7日目にコルヒチンを1.2mg/日で1日2回反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0,24hr}はそれぞれ12及び7%上昇した(外国人のデータ)¹⁵⁾。

健康成人26例にフェブキソスタット120mgを1日1回及びコルヒチンを1.2mg/日で1日2回14日間反復経口投与したとき、コルヒチンの朝食前投与後もしくは夕食後投与後のC_{max}はそれぞれ12%低下及び2%上昇した。また、AUC_{0,24hr}は3%低下した¹⁵⁾。

(3) インドメタシンの影響及びインドメタシンへの影響

健康成人26例にフェブキソスタット80mgを1日1回及びインドメタシン100mg/日で1日2回5日間反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}は7%低下し、AUC_{0,24hr}は2%上昇した。また、インドメタシンのC_{max}及びAUC_{0,24hr}の低下は2%以内であった(外国人のデータ)¹⁶⁾。

(4) ナプロキセンの影響及びナプロキセンへの影響

健康成人25例にフェブキソスタット80mgを1日1回及びナプロキセン1000mg/日を1日2回7日間反復経口投与したとき、ナプロキセンの併用により、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0,24hr}はそれぞれ28及び40%上昇した。一方、フェブキソスタットの併用によるナプロキセンのC_{max}の上昇及びAUC_{0,24hr}の低下は1%以内であった(外国人のデータ)¹⁶⁾。

(5) デシプラミンへの影響

健康成人18例にフェブキソスタット120mgを1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後6日にデシプラミン(国内未承認)25mgを単回経口投与したとき、デシプラミンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ16及び22%上昇した(外国人のデータ)¹⁷⁾。

(6) ワルファリンナトリウムへの影響

健康成人13例にフェブキソスタット120mgとワルファリンナトリウム(国内未承認)(用量はINRを基準に設定)を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-及びS-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0,24hr}の上昇は5%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化(INR_{max}の上昇、INR_{mean,24h}の低下及び第VII因子活性平均値の上昇)は7%以内であった(外国人のデータ)¹⁸⁾。

健康成人27例にフェブキソスタット80mgとワルファリンナトリウム(国内未承認)(用量はINRを基準に設定)を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0,24hr}の低下は2%以内であった。また、S-ワルファリンのC_{max}の低下及びAUC_{0,24hr}の上昇は1%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化(INR_{max}とINR_{mean,24h}の低下及び第VII因子活性平均値の上昇)は4%以内であった(外国人のデータ)¹⁸⁾。

(7) ヒドロクロロチアジドの影響

健康成人33例にフェブキソスタット80mgとヒドロクロロチアジド50mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は4%以内であった(外国人のデータ)¹⁹⁾。

(8) テオフィリンへの影響

健康成人23例にフェブキソスタット80mgを1日1回7日間反復経口投与し、投与開始後5日にテオフィリン

400 mgを単回経口投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は5%以内であった(外国人のデータ)²⁰⁾。

(9) ロシグリタゾンへの影響

健康成人36例にフェブキソスタット120 mgを1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後5日にロシグリタゾン(国内未承認)4 mgを単回経口投与したとき、ロシグリタゾンのC_{max}の低下及びAUC_{inf}の上昇は6%以内であった²¹⁾。

【臨床成績】

(1) 痛風を含む高尿酸血症患者202例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験を行った。本剤10 mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量(20、40、60又は80 mg/日)まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは投与開始後2、6及び10週とし、これ以降16週まで用量を維持した。投与開始後16週時(各群の維持用量まで用量を段階的に増量した期間を含む)に、血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)及び各投与期間での痛風関節炎の発現割合は、下表のとおりであった²²⁾。

投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率	プラセボ群との差	95%信頼区間(%)
プラセボ(38例)	2.6%	-	-
20 mg/日(43例)	46.5%	43.9%	28.1~59.6
40 mg/日(41例)	82.9%	80.3%	67.7~92.9
60 mg/日(36例)	83.3%	80.7%	67.5~93.9
80 mg/日(41例)	87.8%	85.2%	73.9~96.4

痛風関節炎の発現割合

	0~2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 16週以下
プラセボ(38例)	0.0%	5.3%	2.6%	2.7%
20 mg/日群(43例)	0.6% (10 mg/日)	2.5% (20 mg/日)	4.9% (20 mg/日)	2.4% (20 mg/日)
40 mg/日群(41例)			3.4% (40 mg/日)	7.5% (40 mg/日)
60 mg/日群(36例)				8.8% (60 mg/日)
80 mg/日群(41例)				17.9% (80 mg/日)

() 内は当該時期の本剤の用量

(注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。

(2) 痛風を含む高尿酸血症患者244例を対象としたアロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験を行った。本剤10 mg/日又はアロプリノール100 mg/日を12日間投与し、その後、それぞれ40 mg/日又は200 mg/日に増量し44日間投与した。投与開始後8週の血清尿酸値変化率(主要評価項目)において、本剤40 mg/日群のアロプリノール200 mg/日に対する非劣性が示された(P<0.001:非劣性マージンは5%)。また、投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率(副次評価項目)は、本剤40 mg/日群82.0%、アロプリノール200 mg/日群70.0%であった。各投与期間での痛風関節炎の発現割合は下表のとおりであった²³⁾。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率(%)

投与群	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 変化率 ^{a)} (%)	変化率の群間 差 [95%信頼区間] (%)	共分散 分析
	平均(標準偏差)	平均(標準偏差)		
アロプリノール 200 mg/日 (120例)	8.89(1.24)	-35.2(14.7)	-6.24 [-9.65, -2.84]	P<0.001*
本剤 40 mg/日 (122例)	8.83(1.32)	-41.5(12.1)		

a) 血清尿酸初期値(投与開始前の血清尿酸値)に対する投与開始後8週の血清尿酸値の変化率

*非劣性検定におけるP値

痛風関節炎の発現割合

投与群	0~12日以下	12日超 6週以下	6週超 8週以下
アロプリノール 200 mg/日 (121例)	1.7% (100 mg/日)	3.3% (200 mg/日)	0.9% (200 mg/日)
本剤群 40 mg/日 (122例)	1.6% (10 mg/日)	5.7% (40 mg/日)	3.3% (40 mg/日)

() 内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

(3) 血清尿酸値9.0 mg/dL以上の痛風を含む高尿酸血症患者171例を対象とした長期投与試験を実施した。10 mg/日から投与を開始し、投与開始後3週目に20 mg/日、投与開始後7週目に40 mg/日に増量した。投与開始後10週目の血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投与開始後15週目より60 mg/日に増量し、血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の場合は40 mg/日を維持した。投与開始後18週、26週、52週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)は、40 mg投与群では、それぞれ93.5、91.5、86.4%、また、60 mg投与群では、それぞれ74.4、71.4、87.5%であった²⁴⁾。

【薬効薬理】

1. 作用機序

- フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型(Ki値:0.6 nmol/L)、還元型(Ki値:3.1 nmol/L)をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制する(in vitro試験)²⁵⁾。
- フェブキソスタットは、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する(in vitro試験)²⁵⁾。

2. 薬理作用

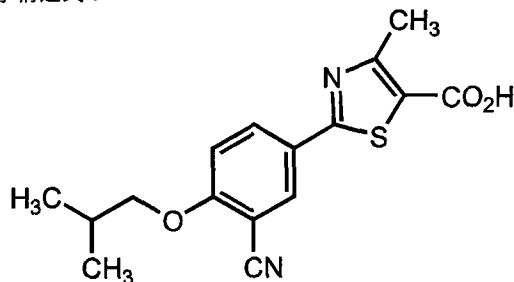
- 血中尿酸低下作用
ラット(正常、高尿酸血症モデル)でフェブキソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた²⁶⁾。
- 尿中尿酸低下作用
ラットでフェブキソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた²⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェブキシostat (Febuxostat)

化学名：2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

化学構造式：



分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S

分子量：316.37

融点：約 209°C (分解)

性状：白色の粉末。N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、メタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

【包装】

フェブリック錠 10mg

PTP：140錠 (14錠×10)

フェブリック錠 20mg

PTP：70錠 (14錠×5)、500錠 (10錠×50)

瓶：500錠 (プラスチック製瓶入り)

フェブリック錠 40mg

PTP：140錠 (14錠×10)

【主要文献】

- 1) 社内報告：生殖発生毒性 (ラット), 2010
- 2) 社内報告：がん原性 (マウス、ラット), 2010
- 3) 社内報告：血漿中濃度及び排泄 (健康成人、単回), 2010
- 4) 社内報告：血漿中濃度 (健康成人、単回), 2010
- 5) 社内報告：血漿中濃度 (健康成人、反復), 2010
- 6) 社内報告：血漿中濃度 (高尿酸血症患者、反復), 2010
- 7) 社内報告：血漿中濃度 (腎機能低下患者、反復), 2010
- 8) Mayer MD.et al.: Am J Ther. 2005 Jan-Feb;12(1):22-34.
- 9) Khosravan R.et al.: J Clin Pharmacol.2006;46(1):88-102
- 10) Khosravan R.et al.: J Clin Pharmacol.2008;48(9):1014-24
- 11) Mukoyoshi,M.et al.:Xenobiotica.,38(5)496,2008.
- 12) Grabowski, B. A. et al.: J Clin Pharmacol., 2010 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 13) 社内報告：代謝 (ヒト), 2010
- 14) Khosravan R.et al.:Br J Clin Pharmacol. 2008;65(3):355-63.
- 15) 社内報告：薬物相互作用 (コルヒチン), 2010
- 16) Khosravan R.et al.:J Clin Pharmacol. 2006;46(8):855-66.
- 17) 社内報告：薬物相互作用 (デシプラミン), 2010
- 18) 社内報告：薬物相互作用 (ワルファリン), 2010
- 19) Grabowski, B. A. et al. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(1):57-64.
- 20) 社内報告：薬物相互作用 (テオフィリン), 2010
- 21) 社内報告：薬物相互作用 (ロシグリタゾン), 2010

22) 社内報告：プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験 (痛風を含む高尿酸血症患者), 2010

23) 社内報告：アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験 (痛風を含む高尿酸血症患者), 2010

24) 社内報告：長期投与試験 (痛風を含む高尿酸血症患者), 2010

25) Takano, Y. et al.: Life Sci., 76(16)1835, 2005.

26) 社内報告：血中及び尿中尿酸低下作用 (ラット), 2010.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社 学術情報部

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

TEL 03-3506-4053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第〇号 (〇年〇月付) に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

(新聞発表用)

1	販売名	レミニール錠4mg, 同8mg, 同12mg, レミニールOD錠4mg, 同8mg, 同12mg, レミニール内用液4mg/mL
2	一般名	ガランタミン臭化水素酸塩
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	レミニール錠 4mg : 1錠中にガランタミンとして 4mg を含有する。 レミニール錠 8mg : 1錠中にガランタミンとして 8mg を含有する。 レミニール錠 12mg : 1錠中にガランタミンとして 12mg を含有する。 レミニール OD 錠 4mg : 1錠中にガランタミンとして 4mg を含有する。 レミニール OD 錠 8mg : 1錠中にガランタミンとして 8mg を含有する。 レミニール OD 錠 12mg : 1錠中にガランタミンとして 12mg を含有する。 レミニール内用液 4mg/mL : 1mL 中にガランタミンとして 4mg を含有する。
5	用法・用量	通常, 成人にはガランタミンとして1日8mg (1回4mgを1日2回) から開始し, 4週間後に1日16mg (1回8mgを1日2回) に増量し, 経口投与する。なお, 症状に応じて1日24mg (1回12mgを1日2回) まで増量できるが, 増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量する。
6	効能・効果	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
7	備考	本剤は, アセチルコリンエステラーゼ阻害作用及び, ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアロステリック増強作用を有する薬剤である。

貯 法：室温保存（「取扱上の注意」の項参照）

使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
87119

アルツハイマー型認知症治療剤







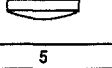
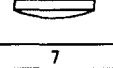
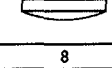
副薬
処方せん医薬品*レミニール®錠 4mg (案)
レミニール®錠 8mg
レミニール®錠 12mg
レミニール®OD錠 4mg
レミニール®OD錠 8mg
レミニール®OD錠 12mg
レミニール®内用液 4mg/mLREMINYL Tablets, OD Tablets, Oral Solution
ガランタミン臭化水素酸塩錠、口腔内崩壊錠、内用液
*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	承認番号	薬価収載	販売開始	国際誕生
錠 4mg				2000年3月
錠 8mg				
錠 12mg				
OD錠 4mg				
OD錠 8mg				
OD錠 12mg				
内用液 4mg/mL				

【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】

<レミニール錠>

販売名	レミニール錠 4mg	レミニール錠 8mg	レミニール錠 12mg	
成分・含量 (1錠中)	ガランタミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンとして4mg)含有	ガランタミン臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンとして8mg)含有	ガランタミン臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンとして12mg)含有	
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄 ^{※1)} 、三二酸化鉄 ^{※2)}			
色・剤形	淡黄色のフィルムコーティング錠	桃色のフィルムコーティング錠	白色～淡黄色のフィルムコーティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径(mm) 5 厚さ(mm) 2.8 重量(mg) 64.4	直径(mm) 7 厚さ(mm) 3.1 重量(mg) 127.0	直径(mm) 8 厚さ(mm) 3.6 重量(mg) 189.3	
識別番号	JANSSEN G4	JANSSEN G8	JANSSEN G12	

注1) レミニール錠 4mgにのみ添加
注2) レミニール錠 8mgにのみ添加

<レミニールOD錠>

販売名	レミニール OD錠 4mg	レミニール OD錠 8mg	レミニール OD錠 12mg
成分・含量 (1錠中)	ガランタミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンとして4mg)含有	ガランタミン臭化水素酸塩 10.3mg (ガランタミンとして8mg)含有	ガランタミン臭化水素酸塩 15.4mg (ガランタミンとして12mg)含有
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、アスパルテーム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄 ^{※1)} 、三二酸化鉄 ^{※2)}		
色・剤形	微黄色の素錠 (口腔内崩壊錠)	微赤色の素錠 (口腔内崩壊錠)	白色の素錠 (口腔内崩壊錠)

外形	表面	裏面	側面
直径(mm)	7	7	8
厚さ(mm)	2.9	2.9	3.4
重量(mg)	140	140	210
識別番号	JP110	JP111	JP112

注1) レミニール OD錠 4mgにのみ添加
注2) レミニール OD錠 8mgにのみ添加

<レミニール内用液>

販売名	レミニール内用液 4mg/mL
成分・含量	1mL中ガランタミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガランタミンとして4mg)含有
添加物	パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、水酸化ナトリウム
剤形	無色澄明の液剤
pH	4.0～6.0
包装形態	分包品 (アルミラミネート製) 1mL, 2mL, 3mL 瓶包装品 (褐色ガラス瓶) 100mL
識別番号	JP115, JP116, JP117

【効能・効果】

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において、本剤の有効性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはガランタミンとして1日8mg（1回4mgを1日2回）から開始し、4週間後に1日16mg（1回8mgを1日2回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて1日24mg（1回12mgを1日2回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間

以上投与した後に増量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1日8mg投与は有効用量ではなく、消化器副作用の発現を抑える目的なので、原則として4週間を超えて使用しないこと。
- 中等度の肝障害患者²⁾では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日8mg(4mgを1日2回)を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。【「薬物動態」の項参照】
注) Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度(B)の肝障害患者
- 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
- 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

<OD錠>

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【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) 本剤は、コリン作動性作用により以下に示す患者に対して症状を誘発又は増悪する可能性があるため、慎重に投与すること。
 - (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者[迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。]
 - (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与中の患者、消化管閉塞のある患者又は消化管手術直後の患者[胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により症状が悪化する可能性がある。]
 - (3) 下部尿路閉塞のある患者、又は膀胱手術直後の患者[症状が悪化する可能性がある。]
 - (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[痙攣発作を誘発する可能性がある。また、アルツハイマー型認知症に伴い、痙攣発作がみられることがある。]
 - (5) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者[気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。]
 - (6) 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者[線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。]
- 2) 肝障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)
- 3) 腎障害のある患者[本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
(「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、特に心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)を有する患者や電解質異常(低カリウム血症等)のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。
- 2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 3) アルツハイマー型認知症患者では運転能力や機械操作能力が徐々に低下し、また、本剤の投与によりめまい、眠気が起こる可能性があるため、本剤投与中の患者(特に投与開始の数週間)には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意するよう指導すること。
- 4) アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤において、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。
- 5) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 6) 重度の肝障害患者(Child-Pugh分類を肝機能の指標とした重度(C)の肝障害患者)では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 7) 重度の腎障害患者(クレアチニンクリアランス9mL/分未満)では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 8) 原則として、他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬と併用しないこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4により代謝される。

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
コリン作動薬 アセチルコリン ベタネコール アクラトニウム等 コリンエステラーゼ 阻害剤 ネオスチグミン等	コリン刺激作用が増強され、著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	本剤とこれらの薬剤のコリン作動作用が相加的に増強される。
スキサメトニウム	麻酔時のスキサメトニウムの筋弛緩作用が増強される可能性がある。	本剤が、スキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用を増強する。
ジゴキシシン β遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール等	著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	伝導抑制作用が相加的に増強される。
抗コリン剤 アトロピン フチルスコポラミン トリヘキシフェニジル ピペリデン等	相互に作用が減弱する可能性がある。	本剤とこれらの薬剤の作用が、相互に拮抗する。
アミトリプチリン フルボキサミン パロキセチン ¹⁾ キニジン等	本剤の血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐等がおこる可能性がある。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール エリスロマイシン ²⁾ 等		これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例744例中433例(58.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、悪心115例(15.5%)、嘔吐93例(12.5%)、食欲不振62例(8.3%)、下痢49例(6.6%)、食欲減退42例(5.6%)、頭痛37例(5.0%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 失神(0.1%)、徐脈(1.1%)、心ブロック(1.3%)、QT延長(0.9%)：失神、徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 肝炎(頻度不明²⁾)：肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
感染症および 寄生虫症		鼻咽炎	膀胱炎、尿路感染	
血液および リンパ系障害		貧血		
代謝および栄養 障害	食欲不振、 食欲減退		脱水	
精神障害		不眠症	激越、怒り、攻撃性、 不安、譫妄、落ち着きの なさ、幻覚	うつ病、幻 視、幻聴
神経系障害	頭痛	浮動性め まい	意識消失、傾眠、痙攣、 体位性めまい、振戦、 アルツハイマー型認 知症の悪化	嗜眠、味覚 異常、過眠 症、錯覚
眼障害				霧視
耳および迷路 障害				耳鳴
心臓障害		心室性期 外収縮、 上室性期 外収縮	心房細動、動悸	
血管障害		高血圧	低血圧	潮紅
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害			咳嗽	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
胃腸障害	悪心(15.5%)、嘔吐(12.5%)、下痢	腹痛、便秘、上腹部痛、胃不快感	胃炎、腹部膨満、消化不良、胃潰瘍、腸炎、萎縮性胃炎、腹部不快感、レッチング	
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害			湿疹、皮下出血、多汗症	
筋骨格系および結合組織障害			背部痛、筋力低下	筋痙攣
腎および尿路障害			頻尿、尿失禁、血尿	
全身障害および投与局所様態		倦怠感、異常感	無力症、発熱、胸痛、疲労	
臨床検査		体重減少、肝機能検査値異常、CK(CPK)増加、尿中白血球陽性、血圧上昇、血中ブドウ糖増加	尿中血陽性、血中トリグリセリド増加、尿中赤血球陽性、白血球数増加、血中コレステロール増加、LDH増加、血中カリウム減少、血圧低下、血中尿酸増加、心電図異常、総蛋白減少	
傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落		

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. 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。[妊婦へ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、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳腺への移行が認められている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候、症状：

他のコリン作動薬の過量投与時と同様に、筋力低下又は筋線維束収縮に加え、重度の悪心、嘔吐、消化管痙攣、流涎、流涙、排尿、排便、発汗、徐脈、低血圧、虚脱及び痙攣等の副作用が発現する可能性がある。呼吸筋の弛緩により、死に至る可能性もある。

処置：

一般的な支持療法を行う。症状に応じて、アトロピン等の抗コリン剤の投与を行う。本剤及びその代謝物が、透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

<錠、OD錠>

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。]

<OD錠>

服用時：

- 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

<内用液>

投与経路：内服用にのみ使用させること。

薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。

【薬物動態】

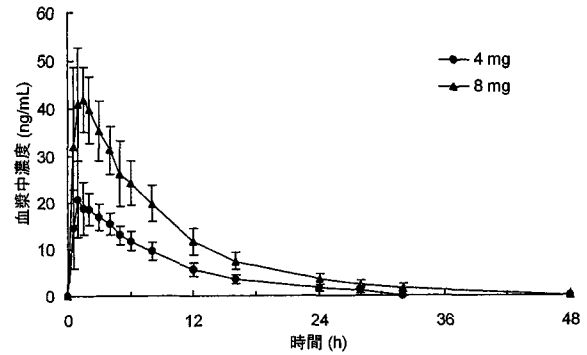
1. 吸収・血中濃度

1) 健康成人における薬物動態^{3)~6)}

<錠>

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与(空腹時)した

とき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0~1.5時間に C_{max} に達し、8.0~9.4時間の $t_{1/2}$ で低下した。



健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移 [平均値±S.D., N=12]

健康成人に4mg及び8mg錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=12]

用量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{注)} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_R (L/h)
4mg	23.0±5.1	1.5 (0.5-3.0)	205±27.6	8.0±3.3	2.99±1.55
8mg	47.3±8.3	1.0 (0.5-2.0)	431±74.4	9.4±7.0	3.23±2.24

注) 中央値(範囲)

健康成人に4mg、8mg及び12mgを1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの用量においても投与開始4日目までに定常状態に達した。定常状態における t_{max} に用量による違いはなく、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は用量に比例して増加した。最終投与時(12mg)の $t_{1/2}$ と単回投与時の $t_{1/2}$ に大きな差異はなかった。

健康成人に4mg、8mg及び12mgを1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したときの各用量の定常状態(投与7日目)における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=8]

薬物動態パラメータ	1週目	2週目	3週目
	1回4mg 1日2回投与	1回8mg 1日2回投与	1回12mg 1日2回投与
t_{max} ^{注)} (h)	1.3 (0.5-4.0)	2.0 (1.5-4.0)	2.0 (1.0-3.0)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	8.20±1.57	16.4±4.3	25.0±4.7
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	33.8±9.0	54.0±11.1	81.9±13.0
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL)	197±38.9	380±63.6	589±88.9
$t_{1/2}$ (h)	—	—	10.7±7.2

注) 中央値(範囲)

—: 算出不能

<OD錠>

健康成人に8mg OD錠(水なしで服用)、8mg OD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与(空腹時)したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間で C_{max} に達し、6.7~6.9時間の $t_{1/2}$ で低下した。OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、錠(水で服用)と生物学的に同等であった。

健康成人に8mg OD錠(水なしで服用)、8mg OD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与(空腹時)したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., N=21]

用量・剤形	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{注)} (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
8mg OD錠 (水なしで服用)	47.8±8.38	1.0 (0.5-2.0)	399±82.3	6.8±1.2
8mg OD錠 (水で服用)	50.6±8.93	1.0 (0.5-2.0)	396±91.7	6.9±1.2
8mg錠 (水で服用)	48.0±9.98	1.0 (0.5-3.0)	393±80.7	6.7±1.2

注) 中央値(範囲)

<内用液>

健康成人(外国人)に4mg及び8mg錠を1日2回7日間反復経口投与(漸増法)したのち、12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したとき(クロスオーバー法)、定常状態における血漿中未変化体の t_{max} に剤形による違いはなく、内用液と錠とは生物学的に同等であった。

健康成人に 12mg 内用液又は 12mg 錠を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの定常状態における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量・剤形	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	t_{max} ^{注1)} (h)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng/h/mL)	$C_{avg,ss}$ (ng/mL)
12mg 内用液	29.8±10.2	1.0 (0.5-2.0)	87.6±20.5	606±156	50.5±13.0
12mg 錠	30.7±10.3	1.0 (0.5-3.0)	89.4±18.3	623±147	51.9±12.2

注) 中央値 (範囲)

2) 高齢者における薬物動態⁷⁾

健康高齢者に 4mg 錠を単回経口投与 (空腹時) したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後 1.0 時間で C_{max} に達し、8.7 時間の $t_{1/2}$ で低下した。なお、 C_{max} (34.4±7.8ng/mL) 及び AUC_{∞} (296±50.5ng/h/mL) は、健康成人と比較して高値であった。

3) 食事による影響⁸⁾

健康成人に 4mg 錠を空腹時又は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 t_{max} にわずかな遅れがみられたが、 C_{max} 及び AUC に差は認められなかった。

4) 肝機能障害による影響 (外国人)⁹⁾

中等度の肝機能障害被験者に 4mg 錠を単回経口投与したとき、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者と比較して CL/F の低下 (約 23%) 及び $t_{1/2}$ の延長 (約 30%) が認められた。

なお、母集団薬物動態解析の結果、肝障害のある患者での用量調節の必要性が示唆された。[「慎重投与」の項参照]

正常肝機能被験者及び種々の程度の肝機能障害被験者に 4mg 錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

肝機能 ^{注1)}	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{注2)} (h)	AUC_{∞} (ng/h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/分)
正常 (N=8)	22.3±6.8	1.0 (0.5-2.0)	208±47	8.1±1.5	334±66
軽度障害 (N=8)	19.0±5.0	1.7 (0.5-3.0)	205±40	8.2±1.0	336±63
中等度障害 (N=8)	22.8±7.6	1.4 (0.5-4.0)	277±74 ^{注3)}	10.5±1.5 ^{注3)}	258±65 ^{注3)}
重度障害 (N=1)	20.9	1.0	358	12.0	186

注1) Child-Pugh 分類を肝機能の指標とした軽度 (A)、中等度 (B) 及び重度 (C) の肝機能障害被験者

注2) 中央値 (範囲)

注3) 正常肝機能被験者と比較したときの p 値: AUC_{∞} : p=0.051, $t_{1/2}$: p=0.003, CL/F: p=0.061

5) 腎機能障害による影響 (外国人)¹⁰⁾

中等度及び重度の腎機能障害被験者に 8mg 錠を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、正常腎機能被験者と比較して AUC_{∞} の増加、 $t_{1/2}$ の延長、 CL_R の低下及び尿中排泄率の減少が認められた。なお、 t_{max} 及び C_{max} に差は認められなかった。

正常腎機能被験者及び種々の程度の腎機能障害被験者に 8mg 錠を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

腎機能 ^{注1)}	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{注2)} (h)	AUC_{∞} (ng/h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_R (mL/分)
正常 (N=8)	38.7±8.1	2.0 (1.0-4.0)	419±94	7.7±1.7	71.8±21.5
中等度障害 (N=8)	42.0±8.5	1.5 (0.5-2.1)	577±212	10.5±4.1	39.7±18.0*
重度障害 (N=9)	43.0±11.6	2.1 (0.5-5.0)	698±247*	11.9±2.6*	19.9±5.5**

* : 正常腎機能被験者と有意差あり (p<0.01)

** : 正常腎機能被験者と有意差あり (p<0.001)

注1) クレアチニンクリアランスを腎機能の指標とした正常腎機能被験者 [70mL/分/1.73m²以上]、並びに中等度 [30~60mL/分/1.73m²] 及び重度 [5~29mL/分/1.73m²] の腎機能障害被験者

注2) 中央値 (範囲)

2. 血漿蛋白結合率¹¹⁾

ヒト血漿蛋白結合率: ガランタミン 17.8% (*in vitro*, 平衡透析法 100ng/mL)

3. 代謝^{12), 13)}

代謝酵素 (チトクローム P450) の分子種: CYP2D6 及び CYP3A4

4. 排泄^{3), 14)}

健康成人に 4mg 及び 8mg 錠を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに尿中に排泄された未変化体は投与量の約 13~15% であった。なお、健康成人 (外国人) に ³H-ガランタミン 4mg を内用液として単回経口投与したとき、投与後 7 日までに投与放射能の 93.4% が尿中に、3.8% が糞便中に排泄された。

5. 相互作用 (外国人): ガランタミンの薬物動態に対する他剤の影響

健康成人を対象とした薬物相互作用の検討結果を示す。

<パロキセチン併用時の血中濃度>¹⁾

パロキセチン併用 (20mg/日反復経口投与) により、本剤 16mg/日及び 24mg/日投与時の血漿中ガランタミンの $C_{max,ss}$ はそれぞれ 31%及び 37%増加、 $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 45%及び 48%増加した。

【臨床成績】

NINCDS-ADRDA^{注1)} の診断基準により probable AD と診断され、MMSE^{注2)} スコアが 10~22 点、ADAS-J cog^{注3)} 合計スコアが 18 点以上の軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象とした国内二重盲検比較試験 (JPN-3 試験 (398 例) 及び JPN-5 試験 (580 例)) において、本剤 16mg/日 (8mg/日を 4 週間→16mg/日を 18 又は 20 週間)、24mg/日 (8mg/日を 4 週間→16mg/日を 4 週間→24mg/日を 14 又は 16 週間) 又はプラセボ (22 又は 24 週間) を食後に投与した¹⁵⁾。主要評価項目は、認知機能を評価する ADAS-J cog 及び全般臨床評価である CIBIC plus-J^{注4)} とした。

注1) National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

注2) Mini-Mental State Examination

注3) Alzheimer's Disease Assessment Scale Japan - cognitive subscale

注4) Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus caregiver input Japan

<JPN-3 試験>

ADAS-J cog において、16mg/日群はプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、24mg/日群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終評価時の ADAS-J cog

投与群	0 週からの変化量 平均値±S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	p 値*
プラセボ	1.46±5.72 (118)	-	-
16mg/日	0.37±5.25 (107)	-1.05 [-2.45~-0.34]	p=0.1388
24mg/日	-0.49±4.80 (88)	-1.89 [-3.36~-0.41]	p=0.0123

マイナス値は改善を示す。*: 共分散分析

CIBIC plus-J において、16mg/日群はプラセボ群と比較して有意に優れていたが、24mg/日群はプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終評価時の CIBIC plus-J

投与群	大層な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大層な悪化	評価不能	合計	p 値*
プラセボ	1 (0.9%)	5 (4.3%)	20 (17.1%)	24 (20.5%)	43 (36.8%)	18 (15.4%)	6 (5.1%)	7	118	-
16 mg/日	0 (0%)	12 (11.0%)	24 (22.0%)	27 (24.8%)	34 (31.2%)	12 (11.0%)	0 (0%)	0	109	p=0.0076
24 mg/日	0 (0%)	4 (4.5%)	20 (22.7%)	18 (20.5%)	39 (44.3%)	7 (8.0%)	0 (0%)	0	88	p=0.1193

*: Wilcoxon の順位検定

<JPN-5 試験>

ADAS-J cog において、16mg/日群及び 24mg/日群ともにプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終評価時の ADAS-J cog

投与群	0 週からの変化量 平均値±S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	p 値*
プラセボ	0.90±5.89 (191)	-	-
16 mg/日	-0.58±5.87 (191)	-1.49 [-2.64~-0.34]	p=0.0113
24 mg/日	-1.66±5.37 (192)	-2.59 [-3.74~-1.44]	p<0.0001

マイナス値は改善を示す。*: 共分散分析

CIBIC plus-J において、16mg/日群及び 24mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終評価時の CIBIC plus-J

投与群	大層な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大層な悪化	評価不能	合計	p 値*
プラセボ	0 (0%)	7 (3.7%)	36 (18.9%)	84 (33.5%)	62 (32.5%)	22 (11.5%)	0 (0%)	0	191	-
16 mg/日	0 (0%)	12 (6.3%)	39 (20.4%)	60 (31.4%)	64 (33.5%)	16 (8.4%)	0 (0%)	0	191	p=0.3287
24 mg/日	1 (0.5%)	4 (2.1%)	32 (16.7%)	73 (38.0%)	61 (31.8%)	20 (10.4%)	1 (0.5%)	0	192	p=0.8757

*: Wilcoxon の順位検定

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- 1) アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用^{16), 17)}
AChE を選択的かつ可逆的に競合阻害し、経口投与によりラット脳内アセチルコリン (ACh) 濃度を上昇させた。
- 2) ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に対するアロステリック増強作用^{18), 19)}
nAChR の ACh 結合部位とは異なる部位 (アロステリック部位) に結合し、ACh の nAChR に対する作用を増強させた (アロステリック増強作用: APL 作用)。
- 3) 神経細胞保護作用²⁰⁾
アミロイド β による神経細胞障害に対して細胞保護作用を示した。
- 4) 記憶障害改善作用^{21), 22)}
スナネズミ脳虚血モデルにおいて、経口投与により記憶障害に対する改善が認められた。

2. 作用機序

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン機能の低下が認められ記憶障害の原因と考えられている。ガラタミンは、AChE を競合的に阻害することで脳内 ACh 濃度を上昇させ、かつ nAChR に対する APL 作用により脳内コリン機能を増強させる。更に、神経細胞保護作用により神経細胞の機能低下を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

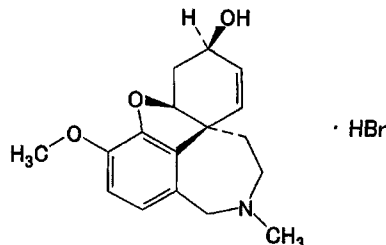
一般名: ガラタミン臭化水素酸塩 (JAN)、
Galantamine Hydrobromide (JAN)

化学名: (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6*H*-benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol monohydrobromide

分子式: $C_{17}H_{21}NO_3 \cdot HBr$

分子量: 368.27

化学構造式:



性状: 白色の粉末

溶解性 (20°C): 水: 33mg/mL

メタノール: 5.3mg/mL

エタノール: 0.52mg/mL

融点: 257°C (分解)

分配係数: $\log P = -0.44$ (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。

OD錠: 高温多湿を避けて保管すること。

内用液: 凍結を避けて保管すること。

【包装】

レミニール錠 4mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10) 100錠 (バラ)
レミニール錠 8mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10) 100錠 (バラ)
レミニール錠 12mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10) 100錠 (バラ)
レミニール OD錠 4mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)
レミニール OD錠 8mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)
レミニール OD錠 12mg	: 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)
レミニール内用液 4mg/mL	: 分包品 1mL×56包 2mL×56包 3mL×56包 瓶包装品 100mL×1瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Hust, R., et al.: ガラタミンとパロキセチンの相互作用の検討 (社内資料)

料)

- 2) Bortel, LV., et al.: ガラタミンとエリスロマイシンの相互作用の検討 (社内資料)
- 3) Hust, R., et al.: ガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 4) 深瀬広幸: ガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 5) 塚本友子: ガラタミン OD 錠と錠剤の生物学的同等性試験 (社内資料)
- 6) Janssen, T.J., et al.: ガラタミン内用液と錠剤の生物学的同等性試験 (社内資料)
- 7) 深瀬広幸: 高齢者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 8) 塚本友子: ガラタミンの薬物動態に対する食事の影響試験 (社内資料)
- 9) Iyer, G., et al.: 肝機能障害被験者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 10) Levron, J.C., et al.: 腎機能障害被験者におけるガラタミンの薬物動態の検討 (社内資料)
- 11) Mannens, G., et al.: ガラタミンの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 12) Vermeir, M., et al.: ガラタミンの代謝の検討 (社内資料)
- 13) Bohets, H., et al.: ガラタミンの代謝酵素の検討 (社内資料)
- 14) Snel, W., et al.: ガラタミンの吸収、代謝及び排泄の検討 (社内資料)
- 15) ガラタミンの国内二重盲検比較試験 (社内資料)
- 16) Peeters, D., et al.: ガラタミンのコリンエステラーゼ阻害作用 (社内資料)
- 17) Scheller, D., et al.: ガラタミンのラット脳内アセチルコリン濃度に対する作用 (社内資料)
- 18) Grantham, C. J., et al.: ガラタミンのニコチン性アセチルコリン受容体に対する増強作用 (社内資料)
- 19) Samochocki, M., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 305, 1024, 2003
- 20) Van Den Kieboom, G., et al.: ガラタミンの神経細胞保護作用 (社内資料)
- 21) ガラタミンのスナネズミ受動的回避学習試験に対する効果 (社内資料)
- 22) ガラタミンのスナネズミ能動的回避学習試験に対する効果 (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)

Janssen

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