

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部会  
議事次第

[ 審議事項 ]

- 議題1 医薬品ミルセラ注シリンジ25 $\mu$ g、同注シリンジ50 $\mu$ g、同注シリンジ75 $\mu$ g、同注シリンジ100 $\mu$ g、同注シリンジ150 $\mu$ g、同注シリンジ200 $\mu$ g及び同注シリンジ250 $\mu$ 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
- 議題2 医薬品ポプスカイン0.5%注50mg/10mL及び同0.5%注シリンジ50mg/10mL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、再審査期間の指定及び毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びに医薬品ポプスカイン0.25%注25mg/10mL及び同0.25%注シリンジ25mg/10mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品イクセロンパッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg及び同パッチ18mg並びにリバスタッチパッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg及び同パッチ18mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品リクシアナ錠15mg及び同錠30mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品グルベス配合錠の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品サイモグロブリン点滴静注用25mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題7 医薬品レクサプロ錠10mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題8 KW-6500を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題9 スチリピントールを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題10 Genz-112638を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題11 ミゲルスタットを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題12 医薬品セイブル錠25mg、同錠50mg及び同錠75mgの再審査期間延長の可否について

### [ 報告事項 ]

議題1 医薬品リピディル錠53.3mg、同錠80mg、トライコア錠53.3mg及び同錠80mgの製造販売承認について

議題2 医薬品エルカルチン錠100mg及び同錠300mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医薬品エクザール注射用10mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題4 医療用医薬品の再審査結果について

平成 23 年 2 月 21 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変 別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ミルセラ注シリンジ25 $\mu$ g 同 注シリンジ50 $\mu$ g 同 注シリンジ75 $\mu$ g 同 注シリンジ100 $\mu$ g 同 注シリンジ150 $\mu$ g 同 注シリンジ200 $\mu$ g 同 注シリンジ250 $\mu$ g  (中外製薬(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認	<u>エボエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え)</u>	腎性貧血を効能・効果とする新 有効成分含有医薬品	8年	原体: 劇薬 (予定) 製剤: 劇薬 (予定)  生物由来製品 (予定)
2 ポプスカイン0.5%注50mg/10mL 同 0.5%注シリンジ50mg/10mL 同 0.25%注25mg/10mL 同 0.25%注シリンジ25mg/10mL  (丸石製薬(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 一 変 一 変	<u>レボプロピバカイン塩酸 塩</u>	伝達麻酔の効能・効果を追加と する新投与経路・新効能・新用 量医薬品	6年	原体: 毒薬 (済) 製剤: 劇薬 (予定) (0.25%製剤は済)
3 イクセロンパッチ4.5mg 同 パッチ9mg 同 パッチ13.5mg 同 パッチ18mg  (ノバルティスファーマ(株))  リバスタッチパッチ4.5mg 同 パッチmg 同 パッチ13.5mg 同 パッチ18mg  (小野薬品工業(株))	製 販 製 販 製 販 製 販  製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認  承 認 承 認 承 認 承 認	<u>リバスタチグミン</u>	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 症状の進行抑制を効能・効果と する新有効成分含有医薬品	8年	原体: 毒薬 (予定) 製剤: 劇薬 (予定)
4 リクシアナ錠15mg 同 錠30mg  (第一三共(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>エドキサバントシル酸 塩水和物</u>	膝関節全置換術、股関節全置換 術、股関節骨折手術の下肢整形 外科手術施行患者における静 脈血栓塞栓症の発症抑制を効 能・効果とする新有効成分含有 医薬品	8年	原体: 非該当 (予定) 製剤: 非該当 (予定)
5 グルベス配合錠  (キッセイ薬品工業(株))	製 販	承 認	ミチグリニドカルシウ ム水和物/ボグリボース	2型糖尿病 (ただし、ミチグ リニドカルシウム水和物及 びボグリボースの併用によ る治療が適切と判断される 場合に限る。) を効能・効果 とする新医療用配合剤	4年	原体: いずれも非 該当 (済) 製剤: 非該当 (済)
6 サイモグロブリン点滴静注用25mg  (ジェンザイム・ジャパン(株))	製 販	一 変	抗ヒト胸腺細胞ウサギ 免疫グロブリン	腎移植後の急性拒絶反応の治 療の効能・効果を追加とする新 効能・新用量医薬品  【迅速審査】	残 余 期 間 (平成 30年7 月15日 まで)	原体: 劇薬 (済) 製剤: 劇薬 (済) 生物由来製品 (済)

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
7 レクサプロ錠10mg  (持田製薬(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>エスシタロプラムシュ ウ酸塩</u>	うつ病・うつ状態を効能・効果 とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
<報告品目>						
8 リピディル錠53.3mg 同 錠80mg  (あすか製薬(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	フェノフィブラート	高脂血症(家族性を含む)を効 能・効果とする新剤型・新用量 医薬品	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (予定)
トライコア錠53.3 mg 同 錠80 mg  (アボット製薬(株))	製 販 製 販	承 認 承 認				
9 エルカルチン錠 100mg 同 錠 300mg  (大塚製薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	レボカルニチン塩化物	カルニチン欠乏症の効能・効果 を追加とする新効能・新用量医 薬品  【事前評価済公知申請】	—	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
10 エクザール注射用 10mg  (日本化薬(株))	製 販	一 変	ビンプラスチン硫酸塩	ランゲルハンス細胞組織球症 の効能・効果を追加とする新効 能・新用量医薬品  【事前評価済公知申請】	—	原体:毒薬 (済) 製剤:劇薬 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	KW-6500	<p>通常の薬物療法で十分な効果が得られないパーキンソン病における症状の日内変動に対するレスキュー療法</p> <p>※パーキンソン病においては、症状が進行すると多剤併用療法によっても運動合併症の管理が十分に行えなくなり、重度の運動合併症出現時には日常生活が著しく制限され、予後にも影響を及ぼす。Hoehn &amp; Yahrの重症度分類では「off状態時にステージⅣ又はⅤかつon状態時にステージⅢ以下」となるような、症状のon/off間変動が激しい患者が主な対象であり、対象患者数は約39,000人である。米国では希少疾病用医薬品の指定を受け、米国、英国、フランス、ドイツを含む19カ国で承認されており、国内では第Ⅱ相試験では本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されている。</p>	協和発酵キリン株式会社
2	ステリペントール	<p>クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムでは発作を十分にコントロールできない乳児重症ミオクロニーてんかん(Dravet症候群)患者の間代発作及び強直間代発作の補助療法。クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムと併用する。</p> <p>※Dravet症候群では、けいれん発作が継続し、長期予後は不良で、死亡率は16～19%とされている。本邦における推定患者数は3000～6000人である。本剤はEUにおいて承認されており、また本邦における使用実績として、既存治療で発作コントロールが不十分だったDravet症候群患児において、本薬併用により61% (14/23例)で改善が認められている。本邦においては2010年4月より、第Ⅲ相試験が実施中である。</p>	明治製菓株式会社

<p>3 Genz-112638</p>	<p>ゴーシェ病1型</p> <p>※ゴーシェ病(GD)は、酸性β-グルコシダーゼの欠損に起因するリソソーム糖脂質蓄積症である。本邦における国内GD患者総数は、100例程度である。イミグルセラゼによる酵素補充療法が行われているが、本薬はグルコシルセラミド合成酵素を部分的に阻害するものであり、作用機序が異なる。本剤及びセレザイム注の投与開始後24カ月の椎体骨密度Z-scoreのベースラインからの変化量はそれぞれ、0.60及び0.264であり、少数例の報告ではあるものの、治療開始後の比較的早期からの骨症状の改善についても、本剤は有用である可能性がある。第Ⅲ相臨床試験として、国際共同治験が実施中であり、その中に日本人も含まれている。</p>	<p>ジェンザイム・ジャパン株式会社</p>
<p>4 ミグルスタット</p>	<p>ニーマン・ピック病C型</p> <p>※ニーマン・ピック病C型は、膜蛋白質又は分泌性蛋白質の遺伝子欠損に起因するリソソーム糖脂質蓄積症である。2010年8月現在、16例の日本人患者の存在が確認されている。本邦において、神経症状の進行を止める有効な治療は存在しない。本剤は、2009年1月にEUで承認されている。日本人ニーマン・ピック病C型患者を対象とした臨床試験が実施中である。</p>	<p>アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社</p>

## 医薬品の再審査期間延長の可否について

### 【医薬品第一部会】

No.	品目名	申請者名	根拠及び延長期間
1	セイブル錠 25mg、50mg、75mg	株式会社三和化学研究所	小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握する目的で、製造販売後臨床試験を現在計画しており、所要期間等を勘案すると、再審査期間を当初（平成 25 年 10 月 10 日まで）より 2 年間延長することが適当と考えられる。

#### <制度概要>

##### ○ 薬事法第 14 条の 4 第 2 項

厚生労働大臣は、新医薬品又は新医療機器の再審査を適正に行うため特に必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、調査期間を、その製造販売の承認のあつた日後十年（新医療機器にあつては、七年）を超えない範囲内において延長することができる。

##### ○ 医薬安全局長通知（平成 12 年 12 月 27 日付医薬発第 1324 号）（抜粋）

特に、小児集団における使用経験の情報の収集を図るため、小児への使用が想定される医薬品について承認申請中又は承認後引き続き、小児の用量設定等のための臨床試験を計画する場合にあつては、再審査期間中に行う特別調査等及び臨床試験を勘案し、再審査期間を 10 年を超えない範囲で一定期間延長することとする。

平成23年2月21日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	フェロン注射用100万	東レ(株)	インターフェロン ベータ	C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く)	4年	平成18年4月20日
	フェロン注射用300万					
	フェロン注射用600万					
2	サンドスタチンLAR筋注用10mg	ノバルティス ファーマ(株)	オクトレオチド酢酸塩	1. 下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍(VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍) 2. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)	6年	平成16年4月23日
	サンドスタチンLAR筋注用20mg					
	サンドスタチンLAR筋注用30mg					
3	マーベロン21	MSD(株)	デソゲステレル・エチニルエストラジオール	避妊	10年	平成11年6月16日
	マーベロン28					
4	ラジカット注30mg	田辺三菱製薬(株)	エダラボン	脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害、機能障害の改善	8年	平成13年4月4日

(新聞発表用)

1	販売名	リピディル錠 53.3mg/リピディル錠 80mg トライコア錠 53.3mg/トライコア錠 80mg
2	一般名	フェノフィブラート
3	申請者名	あすか製薬株式会社 アボット製薬株式会社
4	成分・含量	リピディル錠 53.3mg/トライコア錠 53.3mg (1錠中 フェノフィブラート 53.3 mg 含有) リピディル錠 80mg/トライコア錠 80mg (1錠中 フェノフィブラート 80 mg 含有)
5	用法・用量	通常,成人にはフェノフィブラートとして1日1回 106.6 mg~160 mg を食後経口 投与する. なお,年齢,症状により適宜減量する.1日 160 mg を超える用量は投与しないこ と.
6	効能・効果	高脂血症(家族性を含む)

2011年5月作成(第1版)

## 高脂血症治療剤

リピディル®錠 53.3mg

リピディル®錠 80mg

LIPIDIL® TABLETS 53.3mg, 80mg

フェノフィブラート錠

処方せん医薬品<sup>※</sup>貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱等に表示

日本標準商品分類番号 872183

	53.3mg	80mg
承認番号		
薬価収載	2011年x月	
販売開始	2011年9月	
国際誕生	1974年11月	
再審査結果 (オプテマ製剤)	2009年12月	

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 肝障害のある患者  
[肝障害を悪化させることがある.]
3. 中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上)  
[横紋筋融解症があらわれることがある.]
4. 胆のう疾患のある患者  
[胆石形成が報告されている.]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。  
[横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照).]

## 【組成・性状】

販売名	リピディル錠 53.3mg	リピディル錠 80mg
成分・含量	1錠中 フェノフィブラート 53.3mg	1錠中 フェノフィブラート 80mg
添加物	含水二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸	
剤形	白色～微黄白色素錠	
外形	直径7.5mm、厚さ3.4mm、重さ172.5mg 直径8.5mm、厚さ4.0mm、重さ258.8mg	
識別コード	AK120	AK130

## 【効能・効果】

高脂血症(家族性を含む)

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

1. 総コレステロールのみが高い高脂血症(IIa型)に対し、第一選択薬とはしないこと。
2. カイロミクロンが高い高脂血症(I型)に対する効果は検討されていない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

1. 総コレステロール及びトリグリセライドの両方が高い高脂血症(IIb及びIII型)には、1日投与量を106.6mgより開始すること。なお、これらの高脂血症患者において、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターを有し、より高い治療目標値を設定する必要がある場合には1日投与量を159.9mg～160mg<sup>※</sup>とすること。  
注) 159.9mgは53.3mg製剤を3錠、160mgは80mg製剤を2錠を用いる。
2. トリグリセライドのみが高い高脂血症(IV及びV型)には、1日投与量53.3mgにおいても低下効果が認められているので、1日投与量を53.3mgより開始すること。
3. 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には、1日投与量を53.3mgより開始すること(「慎重投与」の項参照)。
4. 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は53.3mgから投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。
5. 本剤はフェノフィブラートの吸収を高めるため、固体制剤化した製剤であり、本剤106.6mg(53.3mg製剤2錠)は、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mgと、また本剤160mg(80mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mgと生物学的に同等である。(【薬物動態】の項参照)

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者  
[肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある.]
  - (2) 軽度な腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満)  
[横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を減ずるか、投与間隔を延長して使用すること.]
  - (3) 胆石の既往歴のある患者  
[胆石形成が報告されている.]
  - (4) 抗凝血剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
  - (5) HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
  - (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。
    - 1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。
    - 2) あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
    - 3) 投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
  - (2) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので、使用にあたっては次の点に十分留意すること。
    - 1) 肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者には投与しないこと(「禁忌」の項参照)。
    - 2) 肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるため、肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。

3) AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, LDH, ALP の上昇, 黄疸, 並びに肝炎があらわれることがあるので, **肝機能検査は投与開始3カ月後までは毎月**, その後は3カ月ごとに行うこと。  
異常が認められた場合には, 減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに, 少なくとも1カ月以内に肝機能検査を実施すること。  
なお, AST (GOT) 又は ALT (GPT) が継続して正常上限の2.5倍あるいは100単位を超えた場合には投与を中止すること。

### 3. 相互作用

【原則併用禁忌】(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが, 治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>HMG-CoA 還元酵素阻害薬</b> アラバスタチナトリウム シンバスタチン フルバスタチナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には, 本剤を少量から投与開始するとともに, 定期的に腎機能検査等を実施し, 自覚症状(筋肉痛, 脱力感)の発現, CK (CPK) の上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者。  機序は不明であるが, フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で, それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。

【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
<b>抗凝血剤</b> ワルファリン	プロトロンビン時間を測定して抗凝血剤の用量を調節し, 慎重に投与すること。	抗凝血剤の作用を増強する。
<b>HMG-CoA 還元酵素阻害薬</b> アラバスタチナトリウム シンバスタチン フルバスタチナトリウム 等	筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) アイソザイム, 尿中・血中ミオグロビンの上昇がみられた場合は直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。	横紋筋融解症に伴い急激に腎機能が悪化することがある。
<b>スルホニル尿素系血糖降下薬</b> グリベンクラミド グリヒリド 等	低血糖症(冷汗, 強い空腹感, 動悸等)があらわれるとの報告があるので, 併用する場合には, 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
<b>陰イオン交換樹脂剤</b> コレステラミン	陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4~6時間以上間隔を空けて投与すること。	吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
<b>シクロスポリン</b>	外国において重症な腎機能障害が報告されているので, 腎機能検査等に注意し, 慎重に投与すること。	併用により腎機能への影響を増大させる。

### 4. 副作用

フェノフィブラートカプセル剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査 4,687 例中 623 例(13.29%)に副作用が認められた。主な副作用は AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇等の肝機能検査値異常, 胃部不快感, 嘔気等の胃腸障害, 発疹, 痒痒感等の皮膚及び皮下組織障害, CK (CPK) 上昇等であった。

フェノフィブラートカプセル剤の承認時: 臨床試験 1,256 例中 70 例 (5.57%) に副作用が認められた。主な副作用は, 胃部不快感, 嘔気等の消化器症状が 36 例 (2.87%), 発疹等の皮膚症状が 24 例 (1.91%), 黄疸 1 例 (0.08%), 筋症状 1 例 (0.08%) であった。臨床検査値異常は 442 例 (35.19%) に認められた。主なものは, AST (GOT) 上昇 239 件, ALT (GPT) 上昇 251 件,  $\gamma$ -GTP 上昇 218 件等の肝機能検査値異常 318 例 (25.32%), CK (CPK) 上昇 95 例 (8.48%), BUN 上昇 44 件, クレアチニン上昇 38 件等の腎機能検査値異常 63 例 (5.02%), 好酸球の増加 20 例 (2.04%), 赤血球数等の減少 17 例 (1.48%) であった。

フェノフィブラートカプセル剤の再審査終了時: 使用成績調査 3,431 例中 553 例 (16.12%) に副作用が認められた。主な副作用は, AST (GOT) 上昇 119 件 (3.47%),  $\gamma$ -GTP 上昇 118 件 (3.44%),

ALT (GPT) 上昇 115 件 (3.35%) 等の肝機能検査値異常 364 例 (10.61%), 肝機能異常 21 件 (0.61%), 肝障害 16 件 (0.47%) 等の肝胆道系障害 40 例 (1.17%), 血中クレアチニン増加 34 件 (0.99%), BUN 上昇 32 件 (0.93%) 等の腎機能検査値異常 52 例 (1.52%), CK (CPK) 上昇 49 例 (1.43%), 胃部不快感 15 件 (0.44%), 嘔気 11 件 (0.32%) 等の胃腸障害 39 例 (1.14%) 等であった。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **横紋筋融解症** (0.1%未満): 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ, これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, このような場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 2) **肝障害** (0.1~5%未満): 肝炎や黄疸, AST (GOT), ALT (GPT) 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 3) **肺炎** (頻度不明): 重度の腹痛, 嘔気, 嘔吐, アミラーゼ上昇, リパーゼ上昇等を特徴とする肺炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような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

次のような副作用が認められた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
<b>肝臓</b>	肝機能検査値異常 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, LDH 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇等)		肝腫大
<b>皮膚</b> <sup>注1)</sup>		発疹, 痒痒感	蕁麻疹, 多形紅斑, 脱毛, 光線過敏症
<b>消化器</b>	口内炎*	嘔気, 便秘, 下痢, 食欲不振, 心窩部痛, 胃部不快感, 胸やけ	嘔吐, 腹痛, 口渇
<b>腎臓</b>		腎機能検査値異常 (BUN 上昇, クレアチニン上昇等)	
<b>筋肉</b> <sup>注2)</sup>		CK (CPK) 上昇	脱力感, 筋肉痛, 筋痙攣
<b>血液</b>		貧血 (赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット値減少), 白血球増多	白血球減少, 好酸球増多, 血小板減少, 血小板増加
<b>精神神経系</b>		頭痛, めまい, ふらつき	
<b>胆道系</b> <sup>注1)</sup>	胆石症*, 胆のう炎*		
<b>その他</b>	浮腫*, 発熱*, 勃起障害*, 頻尿*	全身倦怠感, 抗核抗体陽性	腫脹, 動悸, 下肢痛, しびれ感, 味覚異常, ほてり

\*: 自発報告等を含むため頻度不明

注1) 投与を中止すること。

注2) 減量又は休薬すること。

発現頻度はフェノフィブラートカプセル剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

### 5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では, 肝・腎機能が低下していることが多く, また, 体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので, 投与に際しては, 53.3mg から開始するなど投与量に十分注意すること。特に腎機能については投与中も血清クレアチニン値を定期的に確認するなど注意すること。
- (2) 高齢者において, スルホニル尿素系血糖降下薬 (グリベンクラミド等) との併用により低血糖症 (冷汗, 強い空腹感, 動悸等) があらわれるとの報告があるので注意すること。

### 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。  
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦には投与しないこと。

〔動物（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

過量投与に関する情報は報告されていないため、本剤の過量投与時の症状等は不明である。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、血液透析によって除去できない（【薬物動態】の項参照）。

9. 適用上の注意

(1) 服用時

本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に投与すること。

(2) 薬剤交付時

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

10. その他の注意

(1) 外国における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験の結果、本剤投与群において膝炎及び静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症）の危険性がプラセボ投与群より高くなるとの報告がある<sup>1)</sup>。

(2) マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群（60mg/kg）以上において肝細胞癌が、ラットの長期投与試験では、雄の中間投与量群（45mg/kg）以上において肝細胞癌と膵腺房細胞腫瘍及び精巣間細胞腫瘍が認められた。雌のラットとマウスでは、高投与量群（ともに200mg/kg）で肝細胞癌が認められた。

【薬物動態】

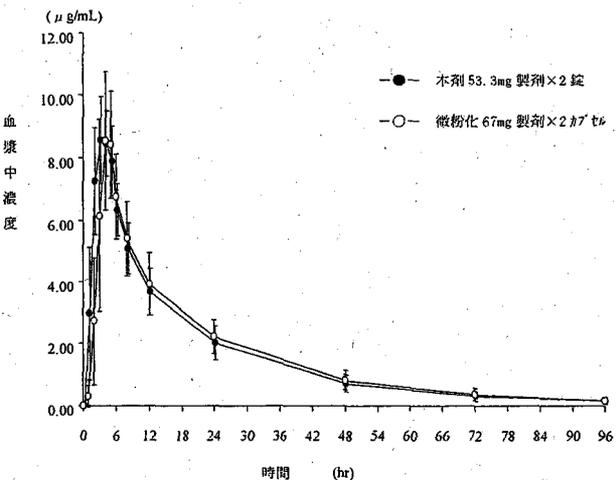
1. 血中濃度<sup>2)</sup>

本剤 53.3mg 及び 80mg は、それぞれ微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 67mg 及び 100mg と生物学的に同等である。健康成人男性に本剤 106.6mg（53.3mg 製剤 2 錠）又は本剤 160mg（80mg 製剤 2 錠）を食後単回経口投与したとき、活性代謝物であるフェノフィリン酸の血漿中濃度は以下のとおりである。

血漿中濃度パラメータ

投与量	本剤 106.6mg (53.3mg×2 錠)	微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 134mg (67mg×2 錠)
Cmax (μg/mL)	8.993 ± 1.017	9.186 ± 1.930
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg·hr/mL)	152.24 ± 33.42	155.21 ± 38.18
Tmax (hr)	3.40 ± 0.94	4.30 ± 0.73
T <sub>1/2</sub> (hr)	20.36 ± 3.72	21.01 ± 4.06

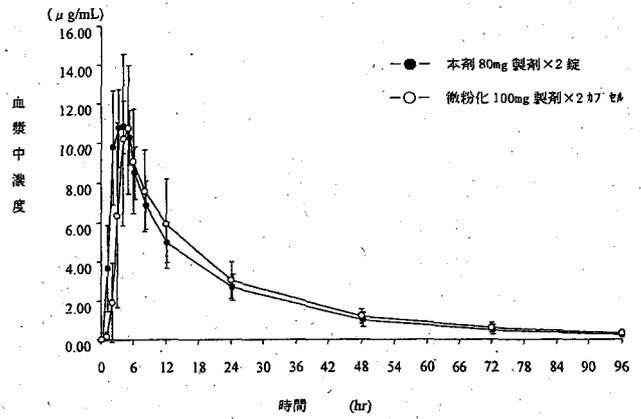
(mean±S. D., n=20)



血漿中濃度パラメータ

投与量	本剤 160mg (80mg×2 錠)	微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 200mg (100mg×2 錠)
Cmax (μg/mL)	11.796 ± 1.550	12.256 ± 3.074
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg·hr/mL)	207.12 ± 42.11	216.68 ± 54.09
Tmax (hr)	3.16 ± 1.01	4.89 ± 1.88
T <sub>1/2</sub> (hr)	22.54 ± 3.24	24.49 ± 4.26

(mean±S. D., n=19)



2. 蛋白結合率<sup>3)</sup>

フェノフィブラートの活性代謝産物であるフェノフィリン酸の血漿蛋白結合率（限外濾過法）は99%であった。

3. 代謝<sup>4)</sup>

ヒト血漿中には主にフェノフィリン酸が存在し、また、ヒト尿中にはフェノフィリン酸とその還元体が主にグルクロン酸抱合体として排泄された。

4. 排泄

健康成人男性に、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 200mg を食後単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに投与量の 64% が尿中に排泄された<sup>5)</sup>。なお、排泄経路は腎臓であることが報告されている<sup>6)</sup>。

5. 薬物相互作用<sup>7)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いてフェノフィリン酸の CYP の阻害について検討した結果、フェノフィリン酸は CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 による代謝は阻害しなかったが、CYP2C9 による代謝を阻害し、その IC<sub>50</sub> は 112 μM であった。

【臨床成績】<sup>(注)</sup>

国内の延べ 315 施設において実施された二重盲検比較試験を含む総数 992 症例の臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 一般臨床試験・二重盲検比較試験成績<sup>8-20)</sup>

高脂血症患者を対象に、本剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間~1 年以上経口投与した臨床試験において 81% (804/992 例) の改善率（中等度改善以上、以下同様）が認められている。投与前に血清脂質が異常値であった血清脂質の変化率は、血清コレステロールの低下が 9~22%、トリグリセライドの低下が 33~54%、LDL コレステロールの低下が 17~29%、HDL コレステロールの上昇が 25~67% である。なお、高脂血症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、有用性が認められている。

2. 家族性複合型高脂血症に対する成績<sup>9)</sup>

家族性複合型高脂血症患者を対象に、本剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月間投与した試験において、改善率は 90.5% (19/21 例) であった。

3. 糖尿病を伴う高脂血症に対する成績<sup>9)</sup>

コントロール良好な糖尿病を伴う高脂血症患者を対象に、本剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月間投与した試験において、改善率は 85.7% (18/21 例) であった。また、インスリン基礎値及び糖負荷後のインスリン値が低下した。

4. 高尿酸血症を伴う高脂血症に対する成績<sup>10,11)</sup>

高尿酸血症を伴う高脂血症患者を対象に、本剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間投与した試験において、改善率は 78.3% (54/69 例) であった。また、投与前に約 8mg/dL であった尿酸値が投与 8 週間後には約 6mg/dL まで低下した。

5. 長期投与試験<sup>12,13)</sup>

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者を対象に、本剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月以上投与した試験において、改善率は 85.4% (240/281 例) であった。

6. 高齢者の高脂血症に対する成績<sup>8-20)</sup>

高齢者（65 歳以上）の高脂血症患者を対象に、本剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間~1 年以上投与した試験において、改善率は 82.9% (194/234 例) であった。

7. 高脂血症患者の胆汁脂質に及ぼす影響試験<sup>14)</sup>

胆汁脂質に及ぼす影響について検討した結果、影響を及ぼさなかった。

(注) フェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績。

【薬効薬理】

1. 血清脂質改善作用

高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセライドを有意に低下させ、HDL-コレステロールを有意に上昇させた<sup>15)</sup>。

(1) 血清総コレステロール低下作用<sup>21,22)</sup>

正脂血ラット、フルクトース負荷及びコレステロール負荷ラット、コレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与において、用量依存的に血

清コレステロール濃度を低下させた。

(2) 血清トリグリセライド低下作用<sup>21,22)</sup>

正脂血ラット、フルクトース負荷ラット及びコレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与において、用量依存的に血清トリグリセライド濃度を低下させた。

2. 作用機序

核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) を活性化して種々の蛋白質の発現を調節することにより脂質代謝を総合的に改善させ、血清コレステロール濃度と血清トリグリセライド濃度を低下させるとともに、血清 HDL-コレステロールを上昇させる<sup>23-25)</sup>。

(1) コレステロール低下作用

- ① LDL 異化速度を亢進させる (ラット)<sup>26)</sup>。
- ② ステロールの胆汁中への排泄を促進させる (ラット)<sup>26)</sup>。
- ③ 肝コレステロール合成を抑制する (ラット)<sup>27)</sup>。

(2) トリグリセライド低下作用

- ① リポ蛋白リパーゼ活性を亢進させ、トリグリセライド消失速度を上昇させる (ラット)<sup>26)</sup>。
- ② 肝臓でのトリグリセライド生合成を抑制する (ラット)<sup>27)</sup>。
- ③ VLDL-トリグリセライドの分泌を抑制する (ラット)<sup>28)</sup>。

(3) HDL-コレステロール上昇作用<sup>29,30)</sup>

HDL の主要構成蛋白であるアポ A-I 及び A-II の産生を増加させる (in vitro)。

【有効成分に関する理化学的知見】

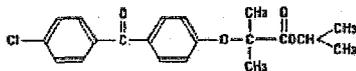
一般名：フェノフィブラート

Fenofibrate [JAN]

化学名：Isopropyl 2- [4- (4-chlorobenzoyl) phenoxy] -2-methylpropionate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub>

化学構造式：



分子量：360.83

融点：80~83°C

性状：白色〜微黄白色の結晶性の粉末である。アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル又はジエチルエーテルに溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

- リピディル錠 53.3mg : 100錠 (10錠×10)  
500錠 (10錠×50, バラ)  
700錠 (14錠×50)
- リピディル錠 80mg : 100錠 (10錠×10)  
500錠 (10錠×50, バラ)  
700錠 (14錠×50)  
1,000錠 (10錠×100)

【主要文献】

- 1) Keech A., et al.: Lancet, 366: 1849, 2005
- 2) 社内資料 (薬物動態比較試験: 健康成人, フェノフィブラート錠剤と微粉化フェノフィブラートカプセル製剤)
- 3) 社内資料 (蛋白結合率: 健康成人, フェノフィブラートカプセル製剤)
- 4) 社内資料 (代謝: 健康成人, フェノフィブラートカプセル製剤)
- 5) 社内資料 (排泄: 健康成人, 微粉化フェノフィブラートカプセル製剤)
- 6) Brodie R. R., et al.: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 26: 896, 1976
- 7) 社内資料 (フェノフィブリン酸の CYP 阻害試験)
- 8) 馬淵 宏 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1047, 1995
- 9) 藤島 正敏 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1069, 1995
- 10) 鹿住 敏 他: 臨床評価, 23: 523, 1995
- 11) 赤岡 家雄 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1088, 1995
- 12) 板倉 弘重 他: Prog. Med., 17: 635, 1997
- 13) 五島雄一郎 他: Geriat. Med., 33: 909, 1995
- 14) 梶山 梧朗 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1037, 1995
- 15) 佐々木 淳 他: 臨床評価, 23: 553, 1995
- 16) 松沢 佑次 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 915, 1995
- 17) 齋藤 康 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 949, 1995
- 18) 中谷 矩章 他: 臨床評価, 23: 215, 1995
- 19) 秦 藤哉 他: Geriat. Med., 33: 765, 1995
- 20) 馬淵 宏 他: 臨床評価, 23: 247, 1995
- 21) 土屋亜紀子 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1041, 1995
- 22) 永山 隆 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1047, 1995
- 23) Schoonjans K., et al.: EMO J., 15: 5336, 1996
- 24) Staels B., et al.: J. Clin. Invest., 95: 705, 1995
- 25) Schoonjans K., et al.: J. Lipid Res., 37: 907, 1996
- 26) 荒川礼二郎 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1055, 1995

27) 永山 隆 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1071, 1995

28) 永山 隆 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1063, 1995

29) Vu-Dac N., et al.: J. Biol. Chem., 269: 31012, 1994

30) Vu-Dac N., et al.: J. Clin. Invest., 96: 741, 1995

【文献請求先・製品情報のお問い合わせ先】

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 03-5484-8358

製造販売元

**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**

大阪市道修町四丁目1番1号

2011年x月作成(第1版)

日本標準商品分類番号 872183

## 高脂血症治療剤

トライコア®錠 53.3mg

トライコア®錠 80mg

Tricor® Tablets 53.3mg, 80mg

フェノフィブラート錠

処方せん医薬品<sup>※</sup>貯法: 室温保存  
使用期限: 外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	53.3mg	80mg
承認番号		
薬価収載	20xx年x月	
販売開始	20xx年x月	
国際誕生	1974年11月	
再審査結果	2009年12月	

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 肝障害のある患者  
[肝障害を悪化させることがある.]
3. 中等度以上の腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上)  
[横紋筋融解症があらわれることがある.]
4. 胆のう疾患のある患者  
[胆石形成が報告されている.]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

## 【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合のみ併用すること。  
[横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照).]

## 【組成・性状】

販売名	トライコア錠 53.3mg	トライコア錠 80mg
成分・含量	1錠中 フェノフィブラート 53.3mg	1錠中 フェノフィブラート 80mg
添加物	含水二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、クロスカルメルロースナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸	含水二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、クロスカルメルロースナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸
剤形	白色～微黄白色素錠	
外形		
重量	172.5mg	258.8mg
識別コード		

## 【効能・効果】

高脂血症(家族性を含む)

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

1. 総コレステロールのみが高い高脂血症(IIa型)に対し、第一選択薬とはしないこと。
2. カイロミクロンが高い高脂血症(I型)に対する効果は検討されていない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回106.6mg～160mgを食後経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。1日160mgを超える用量は投与しないこと。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

1. 総コレステロール及びトリグリセライドの両方が高い高脂血症(IIb及びIII型)には、1日投与量を106.6mgより開始すること。なお、これらの高脂血症患者において、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターを有し、より高い治療目標値を設定する必要がある場合には1日投与量を159.9mg～160mg<sup>※</sup>とすること。  
注) 159.9mgは53.3mg製剤を3錠、160mgは80mg製剤を2錠を用いる。
2. トリグリセライドのみが高い高脂血症(IV及びV型)には、1日投与量53.3mgにおいても低下効果が認められているので、1日投与量を53.3mgより開始すること。
3. 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には、1日投与量を53.3mgより開始すること(「慎重投与」の項参照)。
4. 急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがあるので、投与にあたっては患者の腎機能を検査し、血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満の場合は53.3mgから投与を開始するか、投与間隔を延長して使用すること。
5. 本剤はフェノフィブラートの吸収を高めるため、固体分散体化した製剤であり、本剤106.6mg(53.3mg製剤2錠)は、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤134mgと、また本剤160mg(80mg製剤2錠)は微粉化フェノフィブラートカプセル製剤200mgと生物学的に同等である。(「薬物動態」の項参照)

## 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者  
[肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがある.]
  - (2) 軽度な腎機能障害のある患者(目安として血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上2.5mg/dL未満)  
[横紋筋融解症があらわれることがあるので投与量を減ずるか、投与間隔を延長し使用すること.]
  - (3) 胆石の既往歴のある患者  
[胆石形成が報告されている.]
  - (4) 抗凝血剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
  - (5) HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
  - (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。
    - 1) 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症の診断が確立した患者に対してのみ本剤の適用を考慮すること。
    - 2) あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
    - 3) 投与中は血清脂質値を定期的に検査し、本剤の効果が認められない場合には漫然と投与せず、中止すること。
  - (2) 本剤は肝機能及び肝機能検査値に影響を及ぼすので、使用にあたっては次の点に十分留意すること。
    - 1) 肝障害を悪化させることがあるので、肝障害のある患者には投与しないこと(「禁忌」の項参照)。
    - 2) 肝機能検査値の異常変動があらわれるおそれがあるため、肝機能検査に異常のある患者又は肝障害の既往歴のある患者には慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。

- 3) AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, LDH, ALP の上昇, 黄疸, 並びに肝炎があらわれることがあるので, **肝機能検査は投与開始3カ月後までは毎月**, その後は3カ月ごとに行うこと。  
異常が認められた場合には, 減量又は中止等の適切な処置を講ずるとともに, 少なくとも1カ月以内に肝機能検査を実施すること。  
なお, AST (GOT) 又は ALT (GPT) が継続して正常上限の2.5倍あるいは100単位を超えた場合には投与を中止すること。

### 3. 相互作用

【原則併用禁忌】(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが, 治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>HMG-CoA 還元酵素阻害薬</b> アラバスタチナトリウム シンバスタチン フルバスタチナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には, 本剤を少量から投与開始するとともに, 定期的に腎機能検査等を実施し, 自覚症状(筋肉痛, 脱力感)の発現, CK (CPK) の上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子: 腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者  機序は不明であるが, フィブラート系薬剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用で, それぞれの薬剤単独投与時に比べて併用時に横紋筋融解症発現の危険性が高まるという報告がある。

【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
<b>抗凝血剤</b> ワルファリン	プロトロンビン時間を測定して抗凝血剤の用量を調節し, 慎重に投与すること。	抗凝血剤の作用を増強する。
<b>HMG-CoA 還元酵素阻害薬</b> アラバスタチナトリウム シンバスタチン フルバスタチナトリウム 等	筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) アインザイム, 尿中・血中ミオグロビンの上昇がみられた場合は直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。	横紋筋融解症に伴い急激に腎機能が悪化することがある。
<b>スルホニル尿素系血糖降下薬</b> グリベンクラミド グリメピリド 等	低血糖症(冷汗, 強い空腹感, 動悸等)があらわれるとの報告があるので, 併用する場合には, 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
<b>陰イオン交換樹脂剤</b> コlestチミン	陰イオン交換樹脂剤投与前1時間あるいは投与後4~6時間以上間隔をあけて投与すること。	吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
<b>シクロスポリン</b>	外国において重症な腎機能障害が報告されているので, 腎機能検査等に注意し, 慎重に投与すること。	併用により腎機能への影響を増大させる。

### 4. 副作用

フェノフィブラートカプセル剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査4,687例中623例(13.29%)に副作用が認められた。主な副作用はAST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇等の肝機能検査値異常, 胃部不快感, 嘔気等の胃腸障害, 発疹, 痒痒感等の皮膚及び皮下組織障害, CK (CPK) 上昇等であった。

フェノフィブラートカプセル剤の承認時: 臨床試験1,256例中70例(5.57%)に副作用が認められた。主な副作用は, 胃部不快感, 嘔気等の消化器症状が36例(2.87%), 発疹等の皮膚症状が24例(1.91%), 黄疸1例(0.08%), 筋症状1例(0.08%)であった。臨床検査値異常は442例(35.19%)に認められた。主なものは, AST (GOT) 上昇239件, ALT (GPT) 上昇251件,  $\gamma$ -GTP 上昇218件等の肝機能検査値異常318例(25.32%), CK (CPK) 上昇95例(8.48%), BUN 上昇44件, クレアチニン上昇38件等の腎機能検査値異常63例(5.02%), 好酸球の増加20例(2.04%), 赤血球数等の減少17例(1.48%)であった。

フェノフィブラートカプセル剤の再審査終了時: 使用成績調査3,431例中553例(16.12%)に副作用が認められた。主な副作用は, AST (GOT) 上昇119件(3.47%),  $\gamma$ -GTP 上昇118件(3.44%),

ALT (GPT) 上昇115件(3.35%)等の肝機能検査値異常364例(10.61%), 肝機能異常21件(0.61%), 肝障害16件(0.47%)等の肝胆系障害40例(1.17%), 血中クレアチニン増加34件(0.99%), BUN 上昇32件(0.93%)等の腎機能検査値異常52例(1.52%), CK (CPK) 上昇49例(1.43%), 胃部不快感15件(0.44%), 嘔気11件(0.32%)等の胃腸障害39例(1.14%)等であった。

#### (1) 重大な副作用

- 横紋筋融解症** (0.1%未満): 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ, これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので, このような場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 肝障害** (0.1~5%未満): 肝炎や黄疸, AST (GOT), ALT (GPT) 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 肺炎** (頻度不明): 重度の腹痛, 嘔気, 嘔吐, アミラーゼ上昇, リパーゼ上昇等を特徴とする肺炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような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

次のような副作用が認められた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
<b>肝臓</b>	肝機能検査値異常 [AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, LDH 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇等]		肝腫大
<b>皮膚</b> <sup>注1)</sup>		発疹, 痒痒感	蕁麻疹, 多形紅斑, 脱毛, 光線過敏症
<b>消化器</b>	口内炎*	嘔気, 便秘, 下痢, 食欲不振, 心窩部痛, 胃部不快感, 胸やけ	嘔吐, 腹痛, 口渇
<b>腎臓</b>		腎機能検査値異常 (BUN 上昇, クレアチニン上昇等)	
<b>筋肉</b> <sup>注2)</sup>		CK (CPK) 上昇	脱力感, 筋肉痛, 筋痙攣
<b>血液</b>		貧血 (赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット値減少), 白血球増多	白血球減少, 好酸球増多, 血小板減少, 血小板増加
<b>精神神経系</b>		頭痛, めまい, ふらつき	
<b>胆道系</b> <sup>注1)</sup>	胆石症*, 胆のう炎*		
<b>その他</b>	浮腫*, 発熱*, 勃起障害*, 頻尿*	全身倦怠感, 抗核抗体陽性	腫脹, 動悸, 下肢痛, しびれ感, 味覚異常, ほてり

※: 自発報告等を含むため頻度不明

注1) 投与を中止すること。

注2) 減量又は休薬すること。

発現頻度はフェノフィブラートカプセル剤の承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

### 5. 高齢者への投与

- 一般に高齢者では, 肝・腎機能が低下していることが多く, また, 体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので, 投与に際しては, 53.3mg から開始するなど投与量に十分注意すること。特に腎機能については投与中も血清クレアチニン値を定期的に確認するなど注意すること。
- 高齢者において, スルホニル尿素系血糖降下薬 (グリベンクラミド等) との併用により低血糖症 (冷汗, 強い空腹感, 動悸等) があらわれるとの報告があるので注意すること。

### 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女性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。]
- 授乳婦には投与しないこと。

[動物(ラット)で乳汁中への移行が報告されている.]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与に関する情報は報告されていないため、本剤の過量投与時の症状等は不明である。なお、本剤は蛋白結合率が高いため、血液透析によって除去できない(【薬物動態】の項参照)。

9. 適用上の注意

(1) 服用時

本剤は空腹時に投与すると吸収が悪くなるため食後に投与すること。

(2) 薬剤交付時

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

10. その他の注意

- 外国における「軽度の脂質代謝異常を有する2型糖尿病患者」を対象とした無作為化試験の結果、本剤投与群において肺炎及び静脈血栓塞栓症(肺塞栓症、深部静脈血栓症)の危険性がプラセボ投与群より高くなるとの報告がある<sup>1)</sup>。
- マウスの長期投与試験で雄の中間投与量群(60mg/kg、臨床用量の12倍)以上において肝細胞癌が、ラットの長期投与試験では、雄の中間投与量群(45mg/kg、臨床用量の9倍)以上において肝細胞癌と膵腺房細胞腫瘍及び精巣間細胞腫瘍が認められた。雌のラットとマウスでは、高投与量群(ともに200mg/kg、臨床用量の40倍)で肝細胞癌が認められた。

【薬物動態】

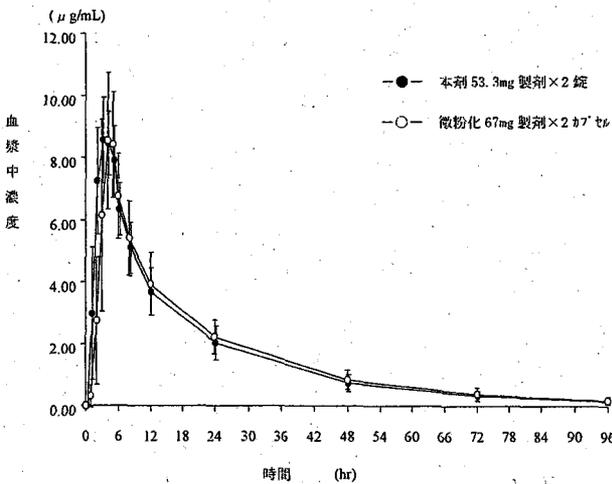
1. 血中濃度<sup>2)</sup>

本剤 53.3mg 及び 80mg は、それぞれ微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 67mg 及び 100mg と生物学的に同等である。健康成人男性に本剤 106.6mg (53.3mg 製剤 2錠) 又は本剤 160mg (80mg 製剤 2錠) を食後単回経口投与したとき、活性代謝物であるフェノフィリン酸の血漿中濃度は以下のとおりである。

血漿中濃度パラメータ

投与量	本剤 106.6mg (53.3mg×2錠)	微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 134mg (67mg×2錠)
Cmax (μg/mL)	8.993 ± 1.017	9.186 ± 1.930
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg·hr/mL)	152.24 ± 33.42	155.21 ± 38.18
Tmax (hr)	3.40 ± 0.94	4.30 ± 0.73
T <sub>1/2</sub> (hr)	20.36 ± 3.72	21.01 ± 4.06

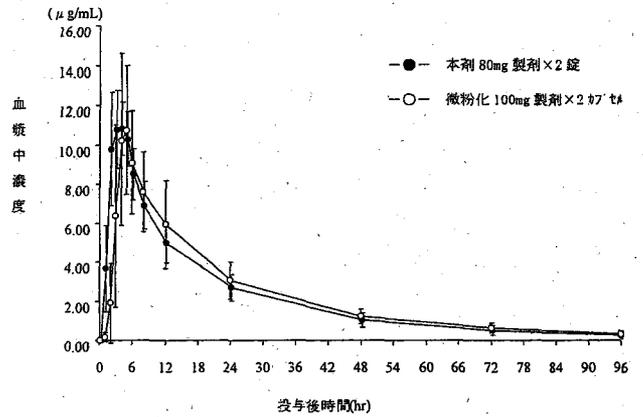
(mean ± S. D., n=20)



血漿中濃度パラメータ

投与量	本剤 160mg (80mg×2錠)	微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 200mg (100mg×2錠)
Cmax (μg/mL)	11.796 ± 1.550	12.256 ± 3.074
AUC <sub>0-96hr</sub> (μg·hr/mL)	207.12 ± 42.11	216.68 ± 54.09
Tmax (hr)	3.16 ± 1.01	4.89 ± 1.88
T <sub>1/2</sub> (hr)	22.54 ± 3.24	24.49 ± 4.26

(mean ± S. D., n=19)



2. 蛋白結合率<sup>3)</sup>

フェノフィブラートの活性代謝物であるフェノフィリン酸の血漿蛋白結合率(限外濾過法)は99%であった。

3. 代謝<sup>4)</sup>

ヒト血漿中には主にフェノフィリン酸が存在し、また、ヒト尿中にはフェノフィリン酸とその還元体が主にグルクロン酸抱合体として排泄された。

4. 排泄

健康成人男子に、微粉化フェノフィブラートカプセル製剤 200mg を食後単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに投与量の 64% が尿中に排泄された<sup>5)</sup>。なお、排泄経路は腎臓であることが報告されている<sup>6)</sup>。

5. 薬物相互作用<sup>7)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いてフェノフィリン酸の CYP の阻害について検討した結果、フェノフィリン酸は CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 による代謝は阻害しなかったが、CYP2C9 による代謝を阻害し、その IC<sub>50</sub> は 112 μM であった。

【臨床成績】(注)

国内の延べ 315 施設において実施された二重盲検比較試験を含む総数 992 症例の臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 一般臨床試験・二重盲検比較試験成績<sup>8-20)</sup>

高脂血症患者を対象に、本剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間~1 年以上経口投与した臨床試験において 81% (804/992 例) の改善率(中等度改善以上、以下同様)が認められている。投与前に血清脂質が異常値であった血清脂質の変化率は、血清コレステロールの低下が 9~22%、トリグリセライドの低下が 33~54%、LDL コレステロールの低下が 17~29%、HDL コレステロールの上昇が 25~67%である。なお、高脂血症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、有用性が認められている。

2. 家族性複合型高脂血症に対する成績<sup>9)</sup>

家族性複合型高脂血症患者を対象に、本剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月間投与した試験において、改善率は 90.5% (19/21 例) であった。

3. 糖尿病を伴う高脂血症に対する成績<sup>9)</sup>

コントロール良好な糖尿病を伴う高脂血症患者を対象に、本剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月間投与した試験において、改善率は 85.7% (18/21 例) であった。また、インスリン基礎値及び糖負荷後のインスリン値が低下した。

4. 高尿酸血症を伴う高脂血症に対する成績<sup>10,11)</sup>

高尿酸血症を伴う高脂血症患者を対象に、本剤 159.9mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間投与した試験において、改善率は 78.3% (54/69 例) であった。また、投与前に約 8mg/dL であった尿酸値が投与 8 週後には約 6mg/dL まで低下した。

5. 長期投与試験<sup>12,13)</sup>

家族性高コレステロール血症患者を含む高脂血症患者を対象に、本剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 6 カ月以上投与した試験において、改善率は 85.4% (240/281 例) であった。

6. 高齢者の高脂血症に対する成績<sup>8-20)</sup>

高齢者(65 歳以上)の高脂血症患者を対象に、本剤 106.6mg~160mg に相当する用量を 1 日 1 回 8 週間~1 年以上投与した試験において、改善率は 82.9% (194/234 例) であった。

7. 高脂血症患者の胆汁脂質に及ぼす影響試験<sup>14)</sup>

胆汁脂質に及ぼす影響について検討した結果、影響を及ぼさなかった。(注) フェノフィブラートカプセル製剤による臨床成績。

【薬効薬理】

1. 血清脂質改善作用

高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセライドを有意に低下させ、HDL-コレステロールを有意に上昇させた<sup>15)</sup>。

(1) 血清総コレステロール低下作用<sup>21,22)</sup>

正脂血ラット、フルクトース負荷及びコレステロール負荷ラット、コレス

テロール負荷ハムスターへの反復経口投与において、用量依存的に血清コレステロール濃度を低下させた。

(2) 血清トリグリセライド低下作用<sup>21,22)</sup>

正脂血ラット、フルクトース負荷ラット及びコレステロール負荷ハムスターへの反復経口投与において、用量依存的に血清トリグリセライド濃度を低下させた。

2. 作用機序

核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) を活性化して種々の蛋白質の発現を調節することにより脂質代謝を総合的に改善させ、血清コレステロール濃度と血清トリグリセライド濃度を低下させるとともに、血清 HDL-コレステロールを上昇させる<sup>23-25)</sup>。

(1) コレステロール低下作用

- ① LDL 異化速度を亢進させる (ラット)<sup>26)</sup>。
- ② ステロールの胆汁中への排泄を促進させる (ラット)<sup>26)</sup>。
- ③ 肝コレステロール合成を抑制する (ラット)<sup>27)</sup>。

(2) トリグリセライド低下作用

- ① リポ蛋白リパーゼ活性を亢進させ、トリグリセライド消失速度を上昇させる (ラット)<sup>26)</sup>。
- ② 肝臓でのトリグリセライド生合成を抑制する (ラット)<sup>27)</sup>。
- ③ VLDL-トリグリセライドの分泌を抑制する (ラット)<sup>28)</sup>。

(3) HDL-コレステロール上昇作用<sup>29,30)</sup>

HDL の主要構成蛋白であるアポ A-I 及び A-II の産生を増加させる (in vitro)。

【有効成分に関する理化学的知見】

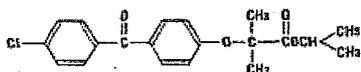
一般名：フェノフィブラート

Fenofibrate [JAN]

化学名：isopropyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phenoxy]-2-methylpropionate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub>

化学構造式：



分子量：360.83

融点：80~83℃

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル又はジエチルエーテルに溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

- トライコア錠 53.3mg : 100錠 (10錠×10)  
500錠 (10錠×50, パラ)  
700錠 (14錠×50)
- トライコア錠 80mg : 100錠 (10錠×10)  
500錠 (10錠×50, パラ)  
700錠 (14錠×50)  
1,000錠 (10錠×100)

【主要文献】

- 1) Keech A., et al.: Lancet, 366: 1849, 2005
- 2) 社内資料 (薬物動態比較試験：錠剤とカプセル製剤)
- 3) 社内資料 (蛋白結合率：健康成人, カプセル製剤)
- 4) 社内資料 (代謝：健康成人, カプセル製剤)
- 5) 社内資料 (食後尿中排泄：健康成人, カプセル製剤)
- 6) Brodie R. R., et al.: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 26: 896, 1976
- 7) 社内資料 (フェノフィブリン酸の CYP 阻害試験)
- 8) 馬淵 宏, 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1047, 1995
- 9) 藤島 正敏, 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1069, 1995
- 10) 鹿住 敏, 他: 臨床評価, 23: 523, 1995
- 11) 赤岡 家雄, 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1088, 1995
- 12) 板倉 弘重, 他: Prog. Med., 17: 635, 1997
- 13) 五島雄一郎, 他: Geriat. Med., 33: 909, 1995
- 14) 梶山 梧朗, 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 1037, 1995
- 15) 佐々木 淳, 他: 臨床評価, 23: 553, 1995
- 16) 松沢 佑次, 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 915, 1995
- 17) 齋藤 康, 他: Prog. Med., 15 (Suppl. 1): 949, 1995
- 18) 中谷 矩章, 他: 臨床評価, 23: 215, 1995
- 19) 秦 葭哉, 他: Geriat. Med., 33: 765, 1995
- 20) 馬淵 宏, 他: 臨床評価, 23: 247, 1995
- 21) 土屋亜紀子, 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1041, 1995
- 22) 永山 隆, 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1047, 1995
- 23) Schoonjans K., et al.: EMBO J., 15: 5336, 1996
- 24) Staele B., et al.: J. Clin. Invest., 95: 705, 1995
- 25) Schoonjans K., et al.: J. Lipid Res., 37: 907, 1996
- 26) 荒川礼二郎, 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1055, 1995

27) 永山 隆, 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1071, 1995

28) 永山 隆, 他: 薬理と治療, 23 (Suppl. 4): S1063, 1995

29) Vu-Dac N., et al.: J. Biol. Chem., 269: 31012, 1994

30) Vu-Dac N., et al.: J. Clin. Invest., 96: 741, 1995

【文献請求先・製品情報のお問い合わせ先】

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。

アボット製薬株式会社

〒114-0014 東京都北区田端6丁目1番1号田端アスカタワー

TEL 03-5814-0818

FAX 03-5814-0859

製造販売元

アボット製薬株式会社

東京都北区田端6丁目1番1号田端アスカタワー

(新聞発表用)

1	販売名	エルカルチン錠 100mg, エルカルチン錠 300mg
2	一般名	レボカルニチン塩化物
3	申請者名	大塚製薬株式会社
4	成分・分量	エルカルチン錠 100mg (1錠中レボカルニチン塩化物 100mg 含有) エルカルチン錠 300mg (1錠中レボカルニチン塩化物 300mg 含有)
5	用法・用量	<u>通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日 1.8~3.6g を 3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</u> <u>通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重 1 kg あたり 30~120 mg を 3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</u> (下線部は今回変更)
6	効能・効果	<u>カルニチン欠乏症</u> (下線部は今回変更)
7	備考	添付文書(案)を別紙として添付

2011年1月作成

下線部：公知申請に伴う改訂  
破線部：自主改訂

添付文書 (案)

日本標準商品分類番号
87 3999

レボカルニチン製剤

処方せん医薬品  
注意－医師等の処方せんにより使用すること

**エルカルチン錠100mg**  
**エルカルチン錠300mg**

レボカルニチン塩化物錠

L-cartin® tablets 100 mg・300 mg

	エルカルチン錠 100mg	エルカルチン錠 300mg
承認番号	21900AMX00030	21900AMX00031
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	1990年6月	1990年6月
再審査結果	2002年3月	2002年3月

貯 法：室温保存  
使用期限：製造後5年(外箱に表示)

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

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチン錠 100 mg	1錠中レボカルニチン塩化物 100 mg	ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン
エルカルチン錠 300 mg	1錠中レボカルニチン塩化物 300 mg	

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
エルカルチン錠 100 mg	白色のフィルムコーティング錠		7.2	3.2	約130	OG53
エルカルチン錠 300 mg			10.3	4.9	約390	OG52

〔効能・効果〕

カルニチン欠乏症

**《効能・効果に関連する使用上の注意》**

- (1)本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。
- (2)本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

**〔用法・用量〕**

通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1kgあたり30～120mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

**《用法・用量に関連する使用上の注意》**

- (1)本剤の投与に際しては、低用量から投与を開始し、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- (2)血液透析患者への本剤の投与に際しては、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照）
- (3)小児への投与に際しては、原則として、成人用量を超えないことが望ましい。

**〔使用上の注意〕**

**1. 慎重投与**

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者〔本剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕

**2. 重要な基本的注意**

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査）、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

**3. 副作用**

調査症例293例中9例（3.07%）に副作用が認められている。（承認時及び再審査終了時）

種類/頻度	1%未満
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感
その他	顔面浮腫、血尿、貧血

#### 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、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

#### 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。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 6. 小児等への投与

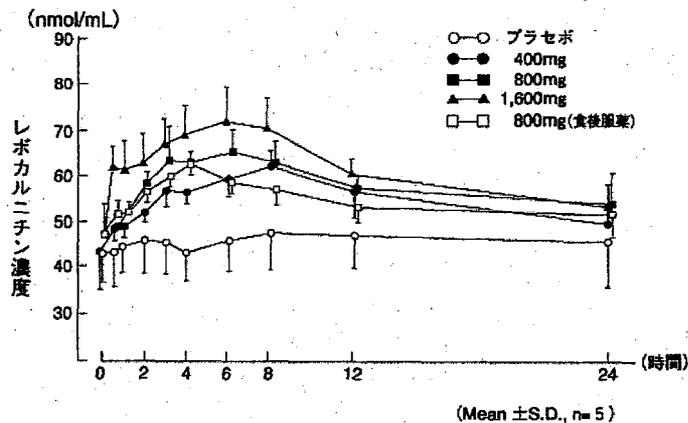
低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

#### 7. 適用上の注意

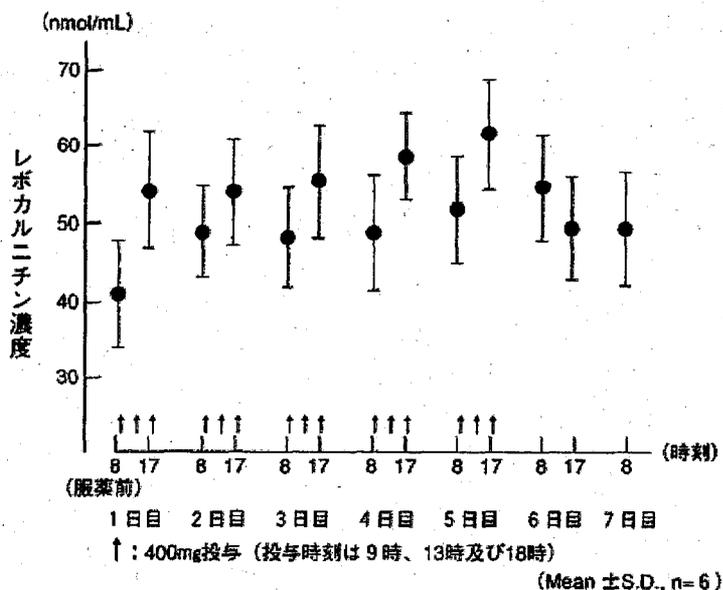
錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。

#### [薬物動態]

単回投与：健康成人男子各5例にそれぞれ400mg、800mg、1,600mgを空腹時に、また、800mgを食後に単回経口投与した。血漿中レボカルニチン濃度は図に示すように服薬量と用量依存的な関係がみられた。また、食事の影響は認められなかった。



連続投与:健康成人男子6例に1回400mg,1日3回合計1,200mgを5日間連続経口投与した。  
 血漿中レボカルニチン濃度は図に示すように推移した。



### 〔臨床成績〕

#### 臨床効果<sup>1,2)</sup>

プロピオン酸血症患児8例,メチルマロン酸血症患児13例を対象に,30mg/kg/日を4週間経口投与した。そして,効果が発現し副作用が認められなければ更に4週間投与を継続し,また,効果及び副作用が認められなければ60mg/kg/日に増量し,更に4週間投与した。

服薬しなかったプロピオン酸血症患児1例を除外し,20例について評価を行った結果,全般改善度は中等度改善以上が85.0% (17/20例),有用度は有用以上が85.0% (17/20例)であった。

レボカルニチン塩化物は,プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症患児に対して,投与量30~60mg/kg/日の範囲で尿中へのプロピオニルカルニチンの排泄促進及び臨床症状の改善に効果がみられた。

### 〔薬効薬理〕

1. 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
2. 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
3. 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し,その代謝を賦活する<sup>3)</sup>。

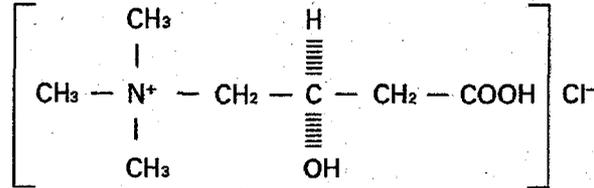
ラット肝ミトコンドリアを用いて,レボカルニチン塩化物(L体)を光学異性体であるD-カルニチン塩化物及びDL-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果,L体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず,プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した<sup>3)</sup>。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レボカルニチン塩化物〔Levocarnitine Chloride(JAN)〕

化学名：(一)-(R)-(3-carboxy-2-hydroxypropyl)trimethylammonium chloride

構造式：



分子式：C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>

分子量：197.66

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。水に極めて溶けやすく、メタノール、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。水溶液（1→20）のpHは2.0～2.5である。

融点：137～141°C

旋光度：〔α〕<sub>D</sub><sup>20</sup>：-22.7～-24.0°（乾燥後，1g，水，50mL，100mm）

〔包装〕

エルカルチン錠 100 mg：100錠・500錠（SP）

エルカルチン錠 300 mg：100錠・500錠（SP）

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌，93，1808-1817，1989
- 2) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌，93，1818-1827，1989
- 3) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌，93，305-313，1989

文献請求先

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南 2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町 2-9

(新聞発表用)

1	販 売 名	エクザール注射用 10mg
2	一 般 名	ビンブラスチン硫酸塩
3	申 請 者 名	日本化薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル中にビンブラスチン硫酸塩 10mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>&lt;ビンブラスチン硫酸塩通常療法&gt;</p> <p>1. <u>悪性リンパ腫、絨毛性疾患</u>に対しては、白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週 1 回 0.1mg/kg を静脈内に注射する。 次いで 0.05mg/kg ずつ増量して、週 1 回 0.3mg/kg を静脈内に注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1日量 0.11mg/kg を 1 日 1 回 2 日間静脈内に注射し、19～26 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。</p> <p>3. <u>ランゲルハンス細胞組織球症</u>に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として 1 回 6mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を、導入療法においては週 1 回、維持療法においては 2～3 週に 1 回、静脈内に注射する。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>注射液の調製法 ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。</p> <p>&lt;M-VAC 療法&gt;</p> <p>メトトレキサート、ドキソルビシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人 1 回 3mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を静脈内に注射する。 前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。 標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート 30mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与した後、2 日目にビンブラスチン硫酸塩 3mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン塩酸塩 30mg (力価) /m<sup>2</sup> 及びシスプラチン 70mg/m<sup>2</sup> を静脈内に注射する。15 日目及び 22 日目に、メトトレキサート 30mg/m<sup>2</sup> 及びビンブラスチン硫酸塩 3mg/m<sup>2</sup> を静脈内に注射する。これを 1 コースとして 4 週ごとに繰り返す。</p> <p>注射液の調製法 ビンブラスチン硫酸塩 1mg 当たり 1mL の割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加) (記載整備のため、波線部変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>&lt;ビンブラスチン硫酸塩通常療法&gt;</p> <p>下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫、絨毛性疾患 (絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、再発又は難治性の胚細胞腫瘍 (精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、ラ</p>

		<p>ランゲルハンス細胞組織球症          &lt;M-VAC療法&gt;          尿路上皮癌</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備考	<p>本剤は、植物抽出物由来の抗悪性腫瘍剤であり、今回ランゲルハンス細胞組織球症に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請した。</p>

※※

※2009年8月改訂5

日本標準商品分類番号
8 7 4 2 4

抗悪性腫瘍剤  
**エクザール<sup>®</sup>注射用 10mg**  
日本薬局方 注射用ビンブラスチン硫酸塩  
Exal<sup>®</sup> for Inj. 10mg

※〈規制区分〉 劇薬、処方せん医薬品* 〈貯法〉 遮光、2~8℃で保存 〈使用期限〉 3年（バイアル及び外箱に表示）
---

承認番号	21300AMY00372
薬価収載	1968年3月
販売開始	2004年4月
再評価結果	1982年8月
効能追加	

\*注意・医師等の処方せんにより使用すること

※※

【警告】

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌】（次の患者又は部位には投与しないこと）

- 次の患者には投与しないこと  
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 次の部位には投与しないこと  
髄腔内  
〔適用上の注意〕（2）投与経路の項参照

【組成・性状】

1. 組成

エクザール注射用10mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	ビンブラスチン硫酸塩	10mg
----------	------------	------

2. 製剤の性状

エクザール注射用10mgは、白色～微黄色の凍結乾燥製剤である。

pH	3.5~5.0
浸透圧比	約1 (本剤1バイアルを生理食塩液10mLに溶解時)

(浸透圧比：日局生理食塩液に対する比)

【効能・効果及び用法・用量】

＜ビンブラスチン硫酸塩通常療法＞

※※【効能・効果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

悪性リンパ腫、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎奇胎、胎奇胎）、  
再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、  
ランゲルハンス細胞組織球症

※※【用法・用量】

- 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対しては、白血球数を指標とし、ビンブラスチン硫酸塩として、初め成人週1回0.1mg/kgを静脈内に注射する。

次いで0.05mg/kgずつ増量して、週1回0.3mg/kgを静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

- 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対しては、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い、ビンブラスチン硫酸塩として、1日量0.11mg/kgを1日1回2日間静脈内に注射し、19~26日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。
- ランゲルハンス細胞組織球症に対しては、通常、ビンブラスチン硫酸塩として1回6mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を、導入療法においては週1回、維持療法においては2~3週に1回、静脈内に注射する。  
なお、患者の状態により適宜減量する。

〈注射液の調製法〉

ビンブラスチン硫酸塩1mg当たり1mLの割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 悪性リンパ腫、絨毛性疾患に対して、本剤の投与量の決定にあたっては、白血球数を指標として1週間間隔で以下のように段階的に増量し、至適投与量に到達させる。

（増量の目安）

増量段階	投与量
第1回目	0.1mg/kg
第2回目	0.15mg/kg
第3回目	0.2mg/kg
第4回目	0.25mg/kg
第5回目	0.3mg/kg

白血球数が3000/μLまで低下した場合は4000/μL以上に回復するまでは投与を延期すること。多くの患者における1週間当たりの投与量は0.15~0.2mg/kgになるが、白血球数の減少の程度は一定ではなく、0.1mg/kgの投与で3000/μLまで低下する例もある。維持量としては、約3000/μLの白血球減少を示した投与量より1段階少ない量を1から2週間の間隔で投与する。ただし、白血球数が4000/μL以上に回復するまでは、前回の投与より7日間経過していても次回投与は行ってはならない。1週間1回投与すべき量を分割して少量連日投与しても効果の増強は認められない。一方、1週間1回の投与量の数倍量を分割して連日長期に投与した場合には痙攣、重篤かつ不可逆的中枢神経障害を起し、死に至った例が報告されているため、上記投与方法を厳格に守ること。

- 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。

＜M-VAC療法＞

【効能・効果】

尿路上皮癌

# エクザール注射用 10 mg

## ※【用法・用量】

メトトレキサート、ドキシソルピシン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、ビンブラスチン硫酸塩として、成人1回3mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を静脈内に注射する。

前回の投与によって副作用があらわれた場合は、減量するか又は副作用が消失するまで休薬する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>を1日目に投与した後、2日目にビンブラスチン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>、ドキシソルピシン塩酸塩30mg（力価）/m<sup>2</sup>及びシスプラチン70mg/m<sup>2</sup>を静脈内に注射する。15日目及び22日目に、メトトレキサート30mg/m<sup>2</sup>及びビンブラスチン硫酸塩3mg/m<sup>2</sup>を静脈内に注射する。これを1コースとして4週ごとに繰り返す。

### （注射液の調製法）

ビンブラスチン硫酸塩1mg当たり1mLの割合に注射用水又は生理食塩液を加えて溶解する。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者  
[本剤の代謝及び排泄が遅延し副作用が増強する可能性がある。]
- (2) 腎障害のある患者
- (3) 骨髄抑制のある患者  
[本剤には骨髄抑制作用がある。]
- (4) 感染症を合併している患者  
[本剤には骨髄抑制作用があり、感染症を増悪させることがある。]
- (5) 神経・筋疾患の既往歴のある患者  
[神経障害が強くあらわれることがある。]
- (6) 虚血性心疾患のある患者  
[心筋虚血症状が強くあらわれることがある。]
- (7) 水痘患者  
[致命的な全身障害があらわれることがある。]
- (8) 高齢者  
[「高齢者への投与」の項参照]

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制作用に起因する重篤な副作用（致命的な感染症及び出血）、末梢神経障害等が起こることがあるので、頻りに臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
- (2) 高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (4) 本剤を含む多剤併用化学療法を受けた患者で、性腺障害（精子形成不全（無精子症等）、無月経等）が認められたとの報告があるので、小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

### 3. 相互作用

本剤の代謝は肝チトクローム P-450 3A が関与するとされていることから、肝チトクローム P-450 3A を阻害する薬剤との併用において、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

## 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
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、ミコナゾール等	本剤の筋神経系の副作用が増強することがあるので、副作用が発現した場合には、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。	本剤は肝チトクローム P-450 3A により代謝される。アゾール系抗真菌剤は肝チトクローム P-450 3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン	併用により作用が増強したとの報告がある。	本剤は肝チトクローム P-450 3A で代謝される。エリスロマイシンは肝チトクローム P-450 3A を阻害するため、併用により本剤の代謝を抑制することがある。
フェニトイン	フェニトインと本剤を含む抗悪性腫瘍剤を同時に投与することで、フェニトインの血中濃度が低下し、痙攣が増悪することがあるとの報告があるので、フェニトインの投与量を調節することが望ましい。	本剤は併用によりフェニトインの吸収を減少させる、あるいは代謝を亢進させるとの報告がある。
白金含有の抗悪性腫瘍剤	神経系副作用が増強することがある。白金含有の抗悪性腫瘍剤の場合、聴覚障害（難聴）が増強する可能性がある。	ともに神経毒性を有する。
マイトマイシン C	マイトマイシン C との併用時に呼吸困難及び気管支痙攣が発現しやすいことが報告されている。	機序不明
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。
	ピンカアルカロイド製剤単独で、又は他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞、レイノー現象等が発現したとの報告がある。	機序不明
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら減量するなど用量に注意する。	ともに骨髄抑制作用を有する。

※※4. 副作用 (並)

(概要)

再評価申請時に検討した臨床論文 39 報中、副作用の種類と頻度が明らかな症例は 2135 例であり、そのうち重要な副作用は白血球減少 712 例 (33.3%)、血小板減少 (4.6%)、知覚異常 (2.2%)、末梢神経炎 (1.1%)、痙攣 (0.6%)、イレウス (0.5%)、消化管出血 (0.2%) であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 骨髄抑制 (頻度不明)：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、致命的な感染症 (敗血症、肺炎等) や臓器出血等に至った報告がある。
- 2) 知覚異常、末梢神経炎、痙攣、錯乱、昏睡、昏蒙 (頻度不明)：知覚異常、末梢神経炎、痙攣、錯乱、昏睡、昏蒙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量を減量するか投与を中止するなどの処置を行うこと。
- 3) イレウス、消化管出血 (0.1~5%未満)：イレウス、消化管出血があらわれることがある。
- 4) 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 (蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 心筋虚血 (頻度不明)：心筋梗塞、狭心症、心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。
- 6) 脳梗塞 (頻度不明)：ピンカアルカロイド製剤により、脳梗塞が発現したとの報告がある。
- 7) 難聴 (頻度不明)：一過性又は永続的な難聴があらわれることがある。
- 8) 呼吸困難及び気管支痙攣 (頻度不明)：呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと、また、これらの症状はマイトマイシン C との併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。
- 9) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

※※ (2) 重大な副作用 (類案)

間質性肺炎：類案のビンデシン硫酸塩で、このような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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上又は 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
血液		貧血	
消化器	悪心・嘔吐、口唇炎、消化不良	食欲不振、口渇、口内炎、腹痛、便秘	
過敏症			発疹
皮膚		脱毛、水疱形成	
精神神経系	歩行困難、味覚異常、不安、不眠	深部腱反射の消失、関節痛、筋肉痛、倦怠感、脱力感、頭痛、眩暈、抑うつ、唾液腺痛、排尿障害	
生殖器	無精子症、無月経、性腺 (睾丸、卵巢) 障害等		

	5%以上又は 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器	高血圧、レイノー現象	頻脈	
投与部位		注射局所痛・壊死	
その他	眼振等の平衡感覚障害	発熱、静脈炎、腫瘤・リンパ節の疼痛	

注) 発現頻度は再評価結果に基づく。

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。  
[動物実験で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。  
[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

- (1) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- (2) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、重篤又は致死的な結果をもたらすとの報告がある。支持療法として次の処置を考慮すること。

- (1) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の予防 (水分摂取の制限及びヘンレ係蹄や遠位尿管に作用する利尿剤の投与)
- (2) 抗痙攣剤の投与
- (3) イレウスを予防するための浣腸及び下剤の使用 (症例によっては腸管減圧を行う。)
- (4) 循環器系機能のモニタリング
- (5) 血球検査を毎日行い、必要であれば輸血を行う。  
必要に応じ気道確保や人工呼吸器による呼吸管理を行うこと。血圧、呼吸、体温等のバイタルサイン、血液ガス、血中電解質等を頻回にモニターすること。過量投与に対して透析やコレステラミン投与が有効であるというデータはない。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

- 1) 本剤の注射液調製にあたり、注射用水又は生理食塩液以外の溶解液の使用は望ましくない。
- 2) 注射液調製後はすみやかに使用すること。  
[保存剤を含有していないため。]
- 3) 眼には接触させないこと。眼に入った場合は直ちに水で洗うこと。  
[眼に入った場合重篤な刺激や角膜潰瘍が起こることがある。]

(2) 投与経路

- 1) 静脈内注射にのみ使用すること。
- 2) 髄腔内には投与しないこと。  
[外国でピンカアルカロイド製剤を誤って髄腔内に投与し、死亡したとの報告がある。]  
本剤を誤って髄腔内投与した場合は、通常死に至る可能性があるため、死に至る麻痺の進行を阻止するよう直ちに救命措置を実施すること。

(3) 投与時

- 1) 1 回投与量を計算の上、次のいずれか適当な方法により、1 分程度をかけて緩徐に投与する。
  - ① 静脈内に補液中の管の途中から注入する。(点滴容器内で他の薬剤と混合してはならない。)
  - ② 直接静脈内に注入する。

# エクザール注射用 10 mg

- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると注射部位に硬結・壊死・炎症を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。  
血管外漏出が疑われるときは直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
また、残量は他の静脈から投与すること。

## 10. その他の注意

本剤と他の抗悪性腫瘍剤及び放射線療法を併用した患者に、二次性悪性腫瘍(白血病、骨髄異形成症候群(MDS)等)が発生したとの報告がある。

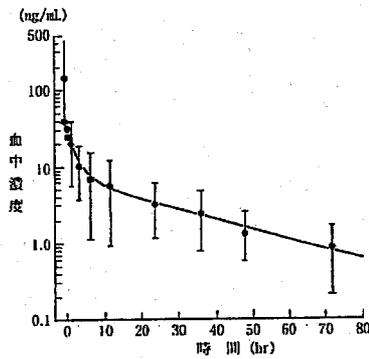
## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度(外国人のデータ)<sup>1)</sup>

悪性リンパ腫、悪性黒色腫、ザルコイド(類肉腫)の各1例に本剤7.0~14.0mg(平均10.3mg)を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合、血中濃度が投与直後より急速に低下するα期、比較的ゆるやかに低下するβ期、更に非常に緩徐な低下を示すγ期の3相性のパターンで推移した。  
(悪性黒色腫、ザルコイドは承認外用法である。)

投与量	n	T <sub>1/2α</sub> (hr)	T <sub>1/2β</sub> (hr)	T <sub>1/2γ</sub> (hr)	消失速度定数 (hr <sup>-1</sup> )
10.3mg i.v.	3	0.062±0.040	1.64±0.34	24.8±7.5	0.190±0.058

(平均±標準偏差)



### 2. 分布(外国人のデータ)<sup>1)</sup>

悪性リンパ腫、悪性黒色腫、ザルコイド(類肉腫)の各1例に本剤7.0~14.0mg(平均10.3mg)を静脈内注射した後、ラジオイムノアッセイ法で測定した場合の薬物速度論的パラメータは以下の通りである。(悪性黒色腫、ザルコイドは承認外用法である。)

投与量	n	分布容積 (L/kg)	血清クリアランス (L/kg/hr)
10.3mg i.v.	3	27.3±14.9	0.740±0.317

(平均±標準偏差)

#### (参考)

ラットに<sup>3</sup>H-ビンブラスチン硫酸塩を静脈内注射した場合、各組織における単位重量当たりの放射活性は投与2時間後では、肺、肝、脾、腎、骨髄等に、又、24時間後では、脾、肝、胸腺、腸、骨髄等に高く分布した<sup>2)</sup>。

### 3. 代謝

主要代謝部位：肝臓

肝チトクロームP-450 3Aが関与するとされている<sup>3)</sup>。

活性代謝物：デスアセチルビンブラスチン(ビンデンシン)

### 4. 排泄(外国人のデータ)<sup>4)</sup>

転移性副腎腫瘍患者に<sup>3</sup>H-ビンブラスチン硫酸塩10mgを静脈内投与した後、放射活性を調べた結果、72時間以内に尿中には投与量の約13.6%、糞中には約9.9%が排泄され、代謝を受けることが示唆された。(副腎腫は承認外用法である。)

## ※※【臨床成績】

### 1. 悪性リンパ腫及び絨毛性疾患

再評価申請時に、本剤の国内臨床報告16篇及び外国臨床報告36篇に収載された臨床成績を集計すると次の表のとおりであった。

	単独投与例		他剤併用例		合計		
	症例数	有効率 (%)	症例数	有効率 (%)	症例数	有効率 (%)	
悪性リンパ腫 (有効例数/評価例数)	1062		393		1455		
評価例数	1041		374		1415		
悪性リンパ腫 (有効例数/評価例数)	665/981	67.8	244/351	69.5	909/1332	68.2	
(有効例数/評価例数) 絨毛性疾患	絨毛癌	12/25	48.0	10/18	55.6	22/43	51.2
	破壊胞状奇胎	6/17	35.3			6/17	35.3
	胞状奇胎	7/14	50.0	3/5	60.0	10/19	52.6
	分類不詳	2/4	50.0			2/4	50.0
	合計	27/60	45.0	13/23	56.5	40/83	48.2

### 2. ランゲルハンス細胞組織球症

18歳未満のランゲルハンス細胞組織球症患者を対象に海外で実施された4つの臨床試験の報告によると、本剤は6mg/m<sup>2</sup>を導入療法においては1週に1回、維持療法においては3週に1回、プレドニゾン及び他の抗悪性腫瘍剤と併用で6~12ヶ月間投与され、その臨床成績は次の表のとおりであった。

試験名	奏効率	再発率	生存率
DAL-HX 83 <sup>5)</sup>	86% (91/106) <sup>注1)</sup>	23% (21/91) <sup>注1)</sup>	90% (96/106) <sup>注2)</sup>
DAL-HX 83-90 <sup>6)</sup>	79% (50/63) <sup>注3)</sup>	30% (15/50) <sup>注1)</sup>	81% (51/63) <sup>注4)</sup>
LCH-I <sup>7)</sup>	57% (42/74) <sup>注3)</sup>	61% <sup>注5)</sup>	76% <sup>注5)</sup>
LCH-II <sup>8)</sup>	67% (118/175) <sup>注3)</sup>	46% <sup>注5)</sup>	74~79% <sup>注6)</sup>

注1) 評価時期特定不能

注2) 観察期間(中央値)6年9ヶ月

注3) 導入療法開始6週後の評価

注4) 観察期間(中央値)7年6ヶ月

注5) 寛解後3年時での評価

注6) 5年生存率

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

(1) 動物移植性腫瘍に対する抗腫瘍効果<sup>9) 10)</sup>

ビンブラスチン硫酸塩はマウスのP-1534白血病、Ehrlich腹水型腫瘍、Freund腹水型腫瘍、S-180腹水型腫瘍及びB-82A白血病に対して著明な生存日数の延長をもたらし、また、マウスの乳腺腫瘍(DBA腺癌)、ラットのWalker癌及び横紋筋肉腫に対しても、明らかな腫瘍増殖抑制効果を示した。

(2) 細胞学的効果<sup>11)</sup>

ビンブラスチン硫酸塩1.0mg/kgをマウスの腹腔内へ投与し経時的に腹水腫瘍細胞の分裂像を観察したところ、マウス腫瘍細胞(Ehrlich腹水型腫瘍及びL1210腹水型腫瘍)において、分裂細胞の増加とともに分裂中期細胞の蓄積がみられた。

### 2. 作用機序<sup>12)</sup>

ビンブラスチン硫酸塩の作用機序の詳細はまだ明らかにされていないが、紡錘体を形成している微小管のチューブリンに結合することにより、細胞周期を分裂中期で停止させると考えられている。

### 【有効成分に関する理化学的見聞】

一般名：ビンブラスチン硫酸塩

Vinblastine Sulfate

(初期には Vincalukoblastine の名称で記載された。)

略号：VLB、VBL

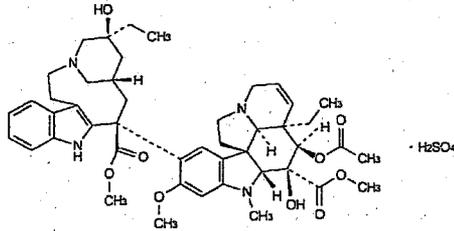
化学名：Methyl(3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-acetoxy-3a-ethyl-

9-[(5S,7S,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-methoxycarbonyl-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-3,7-methano-3-azacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate monosulfate

分子式：C<sub>46</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：909.05

構造式：



性状：ピンプラスチン硫酸塩は、白色～微黄色の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。

【包装】

1 バイアル

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Nelson R.L. : Med.Pediatr.Oncol., 10, 115 (1982)
- 2) Beer C.T.et al. : Lloydia, 27 (4), 352 (1964)
- 3) Zhou-Pan X.R.et al. : Cancer Res., 53, 5121 (1993)
- 4) Owellen R.J. : Cancer Res., 37, 2597 (1977)
- 5) Gadner H.et al. : Med.Pediatr.Oncol., 23, 72 (1994)
- 6) Minkov M. et al. : Klin Padiatr , 212, 139 (2000)
- 7) Gadner H.et al. : J.Pediatr., 138, 728 (2001)
- 8) Gadner H.et al. : Blood , 111, 2556 (2008)
- 9) Johnson I.S.et al. : Can.Cancer Conf., 4, 339 (1961)
- 10) Johnson I.S.et al. : Cancer Res., 23, 1390 (1963)
- 11) Cutts J.H. : Cancer Res., 21, 168 (1961)
- 12) Cancer 5th edition, 468-469 (1997), Lippincott-Raven

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部  
 営業本部 学術情報部 医薬品情報センター  
 (住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目11番2号  
 (TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)  
 03-3237-5051

®登録商標