

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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・二月
- 2 医薬品スープレン吸入麻酔液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) 第一・二月
- 3 医薬品リパクレオン顆粒300mg分包及び同カプセル150mg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) 第一・二月
- 4 医薬品ミルセラ注シリンジ25 μ g、同注シリンジ50 μ g、同注シリンジ75 μ g、同注シリンジ100 μ g、同注シリンジ150 μ g、同注シリンジ200 μ g及び同注シリンジ250 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) 第一・二月
- 5 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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・二月
- 6 医薬品レキサプロ錠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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・二月
- 7 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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・二月
- 8 医薬品ハラヴェン静注1mg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) 第二・三月
- 9 希少疾病用医薬品の指定について(crizotinib、KW-6500、スチリピントール、Genz-112638及びミゲルスタット)
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・第二・第三・四月
- 10 医薬品ミラベックスLA錠0.375mg及び同LA錠1.5mg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) 第一・二月
- 11 医薬品トラムセット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
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・二月

- 12 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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一2月
- 13 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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一2月
- 14 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
担当: 審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一2月
- 15 医薬品フィニバック点滴用0.25g及び同キット点滴用0.25g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) 第二2月
- 16 医薬品エルベインコーワ、リフィットコーワの製造販売承認の可否について
担当: 審査管理課 薬局方係長 岡澤(内線2741) 一般2月
- 17 医薬品ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード、ニポラジンAG鼻炎錠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) 一般2月

(新聞発表用)

1	販 売 名	リクシアナ錠 15 mg、リクシアナ錠 30 mg
2	一 般 名	エドキサバントシル酸塩水和物
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成分・含量	リクシアナ錠 15 mg 1 錠中、エドキサバントシル酸塩水和物として 20.2 mg を含有する。 (エドキサバンとして 15 mg) リクシアナ錠 30 mg 1 錠中、エドキサバントシル酸塩水和物として 40.4 mg を含有する。 (エドキサバンとして 30 mg)
5	用法・用量	通常、成人には、エドキサバンとして 30 mg を 1 日 1 回経口投与する。
6	効能・効果	下記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 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術
7	備 考	本剤は経口投与可能な活性化血液凝固第 X 因子阻害剤(経口 FXa 阻害剤)である。 添付文書(案)を別紙として添付する。

日本標準商品分類番号

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。

経口FXa阻害剤

処方せん医薬品*

	錠15mg	錠30mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

リクシアナ[®]錠15mg リクシアナ[®]錠30mg

LIXIANA[®] TABLETS

エドキサバントシル酸塩水和物錠

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

【効能・効果】

下記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

膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

【用法・用量】

通常、成人には、エドキサバンとして30mgを1日1回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 原則として、術後の入院中に限って使用すること。
- 本剤の投与期間については、患者個々の静脈血栓塞栓症及び出血のリスクを考慮して決定すべきであり、静脈血栓塞栓症のリスク低下後に漫然と継続投与しないこと。なお、国内臨床試験において、下肢整形外科手術施行患者を対象として15日間以上投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。
- 本剤の初回投与は、手術後12時間を経過し、手術創等からの出血がないことを確認してから行うこと。
- 本剤の初回投与は、硬膜外カテーテル抜去あるいは腰椎穿刺から少なくとも2時間を経過してから行うこと。また、初回投与以降にこれらの処置を行う場合には、前回投与から12時間以上の十分な時間をあけ、かつ、予定している次回投与の少なくとも2時間以上前に実施すること。
- 腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがあるので、中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min以上50mL/min未満)のある患者では、個々の患者の静脈血栓塞栓症発現リスク及び出血リスクを評価した上で、15mg 1日1回に減量することを考慮すること(「慎重投与」、 「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)。
- プロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)等の通常の凝固能検査は、本剤の薬効をモニタリングする指標とはならないので、臨床症状を十分に観察し、出血等がみ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。

【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
- 出血している患者(頭蓋内出血、後腹膜出血又は他の重要器官における出血等)[出血を助長するおそれがある。]
- 高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス 30mL/min未満)のある患者[使用経験が少ない。また、静脈血栓塞栓症発症抑制効果を上回る出血のリスクを生じるおそれがある。]
- 急性細菌性心内膜炎の患者[血栓剥離に伴う血栓塞栓様症状を呈するおそれがある。]

【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
リクシアナ錠15mg	エドキサバントシル酸塩水和物 20.2mg (エドキサバンとして15mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、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、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
リクシアナ錠30mg	エドキサバントシル酸塩水和物 40.4mg (エドキサバンとして30mg)	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスポビドン、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、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、三二酸化鉄、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
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
リクシアナ錠15mg	フィルムコーティング錠	黄色		約3.6	約105	DSC 471
			6.8			
リクシアナ錠30mg	フィルムコーティング錠(割線入)	淡赤色		約3.8	約210	DSC 472
			8.6			

【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)
 - 出血する可能性が高い患者(出血傾向のある患者、消化管潰瘍の患者、頭蓋内出血後又は脳脊髄や眼の手術後日の浅い患者等)[出血を生じるおそれがある。]
 - 高度の肝機能障害のある患者[凝固因子の産生が低下していることがあるので、出血の危険性が増大するおそれがある。]
 - 腎機能障害のある患者[本剤は腎臓を介して排泄されるので、血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 体重40kg未満の患者[国内臨床試験において使用経験がない。低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血又は出血の増悪がみられた場合には投与を中止すること〔副作用〕の項参照)。
- (2) 出血等の副作用を生じることがあるので、必要に応じて血算(ヘモグロビン値及び血小板数)及び便潜血検査等の臨床検査を実施することが望ましい〔副作用〕の項参照)。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリヌクスナトリウム等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	相互に抗血栓作用を増強することが考えられる。
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、非ステロイド性消炎鎮痛剤等		
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等		
P糖蛋白阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、エリスロマイシン、イトラコナゾール等	本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮することが望ましい。	消化管のP糖蛋白を阻害することにより、本剤のバイオアベイラビリティを上昇させると考えられる。

4. 副作用

国内、並びに国内及び台湾で実施した第Ⅲ相試験において、総症例716例(国内685例、台湾31例)中、278例(38.8%)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、出血(尿中血陽性35例、皮下出血35例、創傷出血20例等)120例(16.8%)、 γ -GTP上昇71例(9.9%)、ALT(GPT)上昇46例(6.4%)等であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

出血：2g/dLを超えるヘモグロビン量の低下を伴う創傷出血等の出血(1.1%)を生じることがあり、また、頭蓋内出血、後腹膜出血を生じるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～10%未満	1%未満
血液	貧血、血小板数増加	好酸球増多
出血傾向	血尿(尿中血陽性等)、皮下出血、創傷出血、鼻出血	関節内血腫
肝臓	γ -GTP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇	LDH上昇
精神神経系		頭痛
消化器		下痢
過敏症	発疹	そう痒
その他		トリグリセリド上昇、浮腫、尿酸上昇、発熱

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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)で胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：本剤を過量投与した場合、出血性の合併症を引き起こすおそれがある。

処置：本剤の抗凝固作用を選択的に中和する薬剤は知られていない。出血が認められた場合には、適切な処置を行うこと。症状に応じて、外科的止血、新鮮凍結血漿輸注、血漿交換等の適切な治療の開始を検討すること。

9. 適用上の注意

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

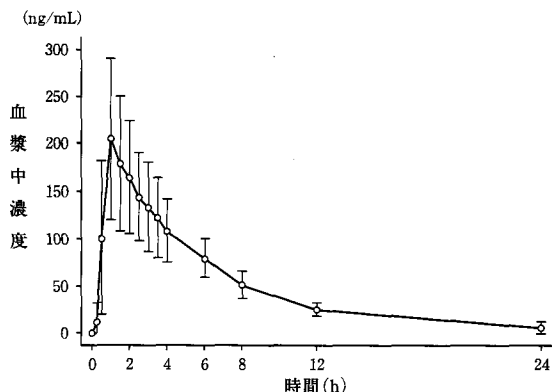
【薬物動態】

1. 血漿中濃度^{1,2)}

(1) 単回投与

健康成人男性にエドキサバン30mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、食後に投与したときC_{max}は13%上昇したが、AUCに影響は認められなかった。

エドキサバン単回経口投与時の血漿中濃度推移(空腹時)
(mean ± SD, n = 34)



単回経口投与時のエドキサバンの薬物動態パラメータ(空腹時)

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
30mg	34	218.9 (34.1)	1.0 (0.5~3.0)	4.9 (19.2)	1187.0 (21.7)

幾何平均値(幾何CV%), a: 中央値(最小値~最大値)

健康成人45例にエドキサバン30~150mgを単回経口投与したとき、C_{max}及びAUCは概ね投与量に比例して上昇した。

(2) 反復投与

健康成人男性9例にエドキサバン120mgを8日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった。

2. 血漿蛋白結合率(外国人データ)

健康成人男性18例にエドキサバン90mg及び120mgを単回経口投与したとき、投与2、6、及び12時間後のex vivo血漿蛋白結合率は40.0~58.9%であった。

【臨床成績】

3. 代謝・排泄

健康成人男性45例にエドキサパン30~150mgを単回経口投与したとき、投与後48時間までのエドキサパンの尿中排泄率は、投与量に対し32.9~35.0%であった。

健康成人男性6例にエドキサパン60mgを単回経口投与したマスバランス試験において、投与後168時間までに投与された放射能の35.4%及び62.2%が、それぞれ尿中及び糞中へ排泄され、その大部分(それぞれ23.8%、53.4%)はエドキサパンであった。(外国人データ)

4. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)³⁾

腎機能障害患者24例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランス(CL_{CR})の低下に伴いt_{1/2}の遅延とAUC_{0-inf}の上昇が認められた。

腎機能障害患者に15mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害程度 (CL _{CR} : mL/min)			
	CL _{CR} >80	80≥CL _{CR} ≥50 (軽度)	50>CL _{CR} ≥30 (中等度)	30>CL _{CR} (高度)
C _{max} (ng/mL)	81.2 (31.7)	104 (46.7)	108 (38.5)	87.4 (34.1)
C _{24h} (ng/mL)	2.34 (28.1)	3.44 (62.5)	5.90 (38.4)	6.88 (36.2)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	443 (22.3)	620 (24.5)	794 (25.6)	835 (25.1)
t _{1/2} ^{a)} (h)	8.60 (3.83)	8.15 (2.82)	9.44 (2.12)	16.9 (10.4)
CL/F (mL/min)	564 (22.3)	403 (24.5)	315 (25.6)	299 (25.1)
CL _r (mL/min)	197 (16.5)	121 (37.8)	67.4 ^{b)} (37.8)	32.5 (49.3)

幾何平均値(幾何CV%)、n=8

a: 算術平均値(SD) b: n=7

5. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)⁴⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者16例にエドキサパン15mgを単回経口投与したとき、健康成人と比較し薬物動態に大きな差異は認められなかった。

6. 高齢者における薬物動態(外国人データ)

健康高齢男性(平均年齢70歳)9例にエドキサパン90mgを1日1回8日間反復経口投与したとき、健康成人男性と比較しAUC_{0-8h}は28%高値を示した。

7. 薬物相互作用

エドキサパンは臨床用量で想定される血漿中濃度で主要なヒトCYP分子種を阻害あるいは誘導しなかった。エドキサパンはP糖蛋白(P-gp)の基質であることが示唆された。(in vitro 試験データ)

- エドキサパン60mgとP-gp基質のジゴキシシン0.25mgを併用したとき、ジゴキシシン及びエドキサパンの薬物動態への影響はわずかであった。
- P-gp阻害作用を有する薬剤であるケトコナゾール、キニジン、ベラパミル又はエリスロマイシンを併用したとき、エドキサパンのC_{max}及びAUCは約1.5~2倍に上昇した。(外国人データ)
- アスピリン(100mg/日あるいは325mg/日)を併用したとき、単独投与時に比べて出血時間が1.3~1.6倍に延長した。(外国人データ)

注)本剤の承認用量は30mgである。

1. 人工膝関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績^{5,6,7)}

国内で実施した第Ⅱ相二重盲検試験において、人工膝関節全置換術施行患者(有効性評価445例、安全性評価520例)に、エドキサパン5、15、30、又は60mg、もしくはプラセボを1日1回、11~14日間経口投与した。静脈血栓塞栓症の発現抑制は用量依存的であり、すべてのエドキサパン群においてプラセボ群よりも有意に静脈血栓塞栓症の発現を抑制した。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。大出血はエドキサパン60mg群とプラセボ群の各1例に認められ、60mg群の1例はヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった。

人工膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国内第Ⅱ相試験)

	プラセボ群	エドキサパン群			
		5mg	15mg	30mg	60mg
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	48.3% (43/89) [37.9~58.7]	29.5% (26/88) [20.0~39.1]	26.1% (24/92) [17.1~35.1]	12.5% (11/88) [5.6~19.4]	9.1% (8/88) [3.1~15.1]
大出血又は臨床的に重要な出血発現率(例数) [95%信頼区間]	3.9% (4/102) [1.5~9.7]	2.9% (3/103) [1.0~8.2]	3.8% (4/106) [1.5~9.3]	3.9% (4/103) [1.5~9.6]	4.7% (5/106) [2.0~10.6]

日本及び台湾で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工膝関節全置換術施行患者(有効性評価594例、安全性評価703例)に、エドキサパン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリンナトリウム(以下、エノキサパリン)2000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサパン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサパン群で大出血は4例に発現し、その内訳は、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例が3例、4単位を超える輸血を必要とし、かつ、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例が1例であった。

人工膝関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(日台第Ⅲ相試験)

	エドキサパン群	エノキサパリン群
全体集団		
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	7.4% (22/299) [4.9~10.9]	13.9% (41/295) [10.4~18.3]
静脈血栓塞栓症発現率の群間差 [95%信頼区間]	-6.5% [-11.6~-1.6]	
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	6.2% (22/354) [4.1~9.2]	3.7% (13/349) [2.2~6.3]
日本人集団		
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	7.3% (20/273) [4.8~11.0]	12.2% (33/270) [8.8~16.7]
静脈血栓塞栓症発現率の群間差 [95%信頼区間]	-4.9% [-10.0~0.1]	
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	6.2% (20/323) [4.0~9.4]	4.0% (13/323) [2.4~6.8]

非劣性の許容限界値は5%と設定した。

2. 人工股関節全置換術施行患者を対象とした臨床試験成績^{8,9)}

日本及び台湾で実施した第Ⅱ相試験において、人工股関節全置換術施行患者(有効性評価224例、安全性評価261例)に、エドキサパン15又は30mgを二重盲検下で1日1回、11~14日間経口投与、もしくはエノキサパリン2000IUをオープンラベルで1日2回、11~14日間皮下注射した。15mg群と30mg群の静脈血栓塞栓症の発現率に有意な差は認められなかった。また、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率についても、投与群間に有意な差は認められなかった。大出血はエドキサパン30mg群の1例に認められ、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった。

人工股関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(日台第Ⅱ相試験)

	エドキサバン群		エノキサパリン群 ^{a)}
	15mg	30mg	
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	3.8% (3/78) [1.3~10.7]	2.8% (2/72) [0.8~9.6]	4.1% (3/74) [1.4~11.3]
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	2.2% (2/89) [0.6~7.8]	1.2% (1/85) [0.2~6.4]	2.3% (2/87) [0.6~8.0]

a: 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

国内で実施した第Ⅲ相二重盲検試験において、人工股関節全置換術施行患者(有効性評価503例、安全性評価604例)に、エドキサバン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、又は対照薬としたエノキサパリン2000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率について、対照薬群に対するエドキサバン群の非劣性が検証された。大出血又は臨床的に重要な出血の発現率には、投与群間の有意な差は認められなかった。エドキサバン群で大出血は2例に発現し、いずれもヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった。

人工股関節全置換術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国内第Ⅲ相試験)

	エドキサバン群	エノキサパリン群
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	2.4% (6/255) [1.1~5.0]	6.9% (17/248) [4.3~10.7]
静脈血栓塞栓症発現率の群間差 [95%信頼区間]	-4.5% [-8.6~-0.9]	
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	2.6% (8/303) [1.3~5.1]	3.7% (11/301) [2.1~6.4]

非劣性の許容限界値は8%と設定した。

3. 股関節骨折手術施行患者を対象とした臨床試験成績¹⁰⁾

国内で実施した第Ⅲ相試験において、股関節骨折手術施行患者(有効性評価73例、安全性評価88例)に、オープンラベルでエドキサバン30mgを1日1回、11~14日間経口投与、もしくはエノキサパリン2000IUを1日2回、11~14日間皮下注射した。静脈血栓塞栓症の発現率と、大出血又は臨床的に重要な出血の発現率は、下表のとおりであった。エドキサバン群で大出血は1例に発現し、ヘモグロビン量が2g/dLを超えて低下した症例であった。

股関節骨折手術施行患者における静脈血栓塞栓症及び大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(国内第Ⅲ相試験)

	エドキサバン群	エノキサパリン群 ^{a)}
静脈血栓塞栓症発現率(例数) [95%信頼区間]	6.5% (3/46) [2.2~17.5]	3.7% (1/27) [0.7~18.3]
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率(例数) [95%信頼区間]	3.4% (2/59) [0.9~11.5]	6.9% (2/29) [1.9~22.0]

a: 参考として設定した群であり、統計学的な比較対照群ではない。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹¹⁾

エドキサバンは*in vitro*でヒトの活性化血液凝固第X因子(Xa)を競合的かつ選択的に阻害した。トロンビンなど、他の凝固関連因子のセリンプロテアーゼに対する阻害活性は弱かった。

2. 抗凝固作用¹¹⁾

エドキサバンは*in vitro*でヒト血漿におけるプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)及びトロンビン時間(TT)を延長した。その凝固時間延長作用の強さはPT > APTT > TTの順であった。

3. 血栓モデルにおける抗血栓作用¹²⁾

ラットの静脈血栓モデル、静脈うっ血血栓モデル、動静脈シャントモデル、及び組織因子誘発DICモデルにおいて、エドキサバンは単回経口投与により用量依存的に血栓形成を抑制した。ラット静脈血栓モデルにおいて、エドキサバンは抗血栓作用を示す用量でAPTTに影響せずにPTを延長した。

4. 止血に及ぼす影響¹³⁾

ラット尾出血モデルにおいて、抗血栓用量よりも高い用量のエドキサバン及びエノキサパリンは出血時間を有意に延長した。出血時間2倍延長用量(BT2)とラットの静脈血栓モデルにおける血栓形成50%抑制用量(ED₅₀)との比(BT2/ED₅₀)は、エドキサバンが³10.5より大きく、エノキサパリンは3.4であった。

5. 血液凝固因子製剤による抗凝固作用のリバース¹⁴⁾

ヒト血漿でのエドキサバンによる*in vitro* PT延長作用は、遺伝子組換え活性化血液凝固第Ⅴ因子、血液凝固因子抗体迂回活性複合体、及び血液凝固第Ⅸ因子複合体により抑制された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エドキサバンチル酸塩水和物(Edoxaban Tosilate Hydrate)

化学名: *N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-

(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydro[1, 3]

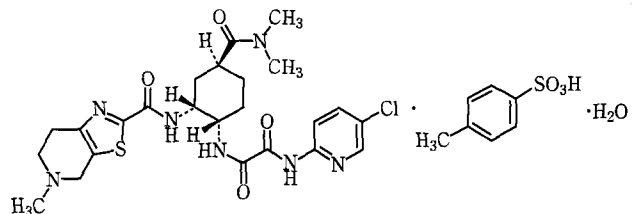
thiazolo[5, 4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]

oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

分子式: C₂₄H₃₀ClN₇O₄S · C₇H₈O₃S · H₂O

分子量: 738.27

構造式:



性状: 白色~微黄白色の粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

融点: 約249℃(分解)

分配係数: 1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH4.0); -0.91

1-オクタノール/Britton-Robinson緩衝液(pH8.0); 1.72

【包装】

リクシアナ錠15mg	(バラ) 100錠 (PTP) 100錠	140錠 (14錠×10)
リクシアナ錠30mg	(バラ) 100錠 (PTP) 100錠	140錠 (14錠×10)

【主 要 文 献】

- 1) 社内資料：健康成人男性を対象とした単回投与試験
- 2) 社内資料：健康成人男性を対象とした反復投与試験
- 3) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態(外国データ)
- 4) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態(外国データ)
- 5) Fuji T, et al. : J Thromb Haemost 2010;8:2458-2468
- 6) 社内資料：人工膝関節全置換術施行患者における後期第Ⅱ相試験成績
- 7) 社内資料：人工膝関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 8) 社内資料：人工股関節全置換術施行患者における後期第Ⅱ相試験成績
- 9) 社内資料：人工股関節全置換術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 10) 社内資料：股関節骨折手術施行患者における第Ⅲ相試験成績
- 11) 社内資料：エドキサパンのXa酵素阻害作用
- 12) 社内資料：ラット各種血栓モデルにおける抗血栓作用
- 13) 社内資料：出血時間に及ぼす影響
- 14) 社内資料：血液凝固因子製剤による抗凝固活性のリバース

【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

(新聞発表用)

1	販 売 名	スープレックス吸入麻酔液
2	一 般 名	デスフルラン
3	申 請 者 名	バクスター株式会社
4	成 分 ・ 含 量	本品 1mL 中デスフルランを 1mL 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、デスフルランとして 3.0%の濃度で開始し、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、濃度を調節する。通常、成人では、亜酸化窒素の併用の有無にかかわらず、デスフルランとして 7.6%以下の濃度で外科的手術に適切な麻酔深度が得られる。
6	効 能 ・ 効 果	全身麻酔の維持
7	備 考	添付文書（案）は、別紙として添付 本剤はハロゲン化吸入麻酔液である。

貯法 : 室温保存
使用期限 : 3年(最終使用年月を瓶ラベル及び外箱に表示)
注意 : [取扱い上の注意]の項参照

日本標準商品分類番号

871119

承認番号 :

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

薬価収載 : 201X年X月

Baxter

全身吸入麻酔剤

劇薬
処方せん医薬品^{注)}

スープレ[®]吸入麻酔液

Desflurane

[デスフルラン]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤又は他のハロゲン化麻酔剤に対する過敏症の既往歴のある患者
- 2) 悪性高熱の既往歴又は血族に悪性高熱の既往歴のある患者〔悪性高熱があらわれやすいとの報告がある〕

【組成・性状】

- (1) 組成
本品 1mL 中デスフルランを 1mL 含有
(本剤は化学的に安定なため、添加剤は使用していない。)
- (2) 性状
無色澄明の液である。

【効能・効果】

全身麻酔の維持

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は気道刺激性が強いため、全身麻酔の維持にのみ使用し、導入には使用しないこと(「臨床成績」の項参照)。

- (2) 冠状動脈疾患のある患者〔心拍数増加や血圧上昇をきたすことがあるため、十分な観察を行い、本剤の急激な増量を避けること。〕
- (3) 心疾患及び心電図異常のある患者〔心停止、高度徐脈、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。〕
- (4) 肝・胆道疾患のある患者〔肝・胆道疾患が増悪するおそれがある。〕
- (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照。〕
- (6) 筋ジストロフィーのある患者〔悪性高熱、重篤な不整脈に至る高カリウム血症があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。〕
- (7) スキサメトニウム塩化物水和物の静脈内投与により筋硬直がみられた患者〔悪性高熱、重篤な不整脈に至る高カリウム血症があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。〕
- (8) アドレナリン含有製剤を投与中の患者〔併用により心筋のアドレナリンに対する感受性が亢進することが知られており、頻脈、不整脈等を起こすおそれがある(「相互作用」の項参照)。〕

【用法・用量】

通常、成人には、デスフルランとして3.0%の濃度で開始し、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、濃度を調節する。通常、成人では、亜酸化窒素の併用の有無にかかわらず、デスフルランとして7.6%以下の濃度で外科的手術に適切な麻酔深度が得られる。

【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) 脳に器質的障害のある患者〔脳脊髄液圧を用量依存的に増加させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。
- (2) 本剤投与中は気道を確保し、血圧及び心拍数の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- (3) 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。
- (4) 麻酔の影響が完全に消失するまでは、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。

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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
アドレナリン製剤 (アドレナリン、ノルアドレナリン等)	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。 本剤麻酔中、7.0 μ g/kg未満のアドレナリンを投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、7.0~13.0 μ g/kgのアドレナリンを投与した場合、50% (6/12例)の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された ¹⁾ 。アドレナリン7.0 μ g/kgは60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84mLに相当する。	本剤が心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進することが知られている。
中枢神経系抑制剤 (ベンゾジアゼピン系薬剤、オピオイド鎮痛剤等)	本剤の麻酔作用が増強され、血圧低下や心拍数減少等をきたすおそれがあるため、これらの薬剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	相加的に作用を増強させると考えられる。
筋弛緩剤 (パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物等)	筋弛緩剤の作用が増強するので、併用する場合には、筋弛緩剤を減量すること。	本剤は筋弛緩剤の作用を増強する。

4. 副作用

承認時までに、国内臨床試験で本剤を投与された安全性評価対象例169例において、臨床検査値異常を含む副作用は106例(62.7%)に200件認められた。主な副作用は、悪心27.2%、嘔吐14.2%、ビリルビン増加12.4%、血圧低下9.5%、 γ -GTP増加5.9%、AST(GOT)増加4.7%、心拍数減少4.7%等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **悪性高熱**(頻度不明)：高炭酸ガス血症の初期症状、筋硬直、頻脈、頻呼吸、チアノーゼ、不整脈及び血圧変動等を伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。本剤を使用中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、ダントロンナトリウムの静脈内投与、全身冷却、純酸素での過換気、酸塩基平衡の是正など適切な処置を行うこと。なお、本症については麻酔後にもみられることがあるので、患者の状態に注意すること。また、本

症は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図ること。

- 2) **高カリウム血症**(頻度不明)：重篤な不整脈に至る高カリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、筋ジストロフィー(特にデュシェンヌ型筋ジストロフィー)が潜在する患者やスキサメトニウムが併用されている場合に発生しやすいので注意すること。
- 3) **重篤な不整脈**(頻度不明)：心停止、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の減量または中止等適切な処置を行うこと。
- 4) **横紋筋融解症**(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)増加、血中、尿中ミオグロビン増加等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による重篤な高カリウム血症、急性腎不全の発症に注意すること。
- 5) **ショック、アナフィラキシー様症状**(頻度不明)：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下等異常があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸**(頻度不明)：肝壊死、肝細胞融解性肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい増加を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上*	1~10%未満*	1%未満*	頻度不明**
精神神経系		頭痛		息こらえ、激越、浮動性めまい、痙攣
消化器	悪心、嘔吐			流涎過多、急性肺炎、腹痛
循環器		結節性不整脈、心拍数減少、心拍数増加、血圧低下	上室性不整脈、完全房室ブロック、脚ブロック、洞性不整脈、洞性頻脈、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮	悪性高血圧、低血圧、高血圧、血管拡張、心筋梗塞、心筋虚血、不整脈、徐脈、心室不全、心室壁運動低下、心電図異常、心電図ST-T変化、心電図T波逆転
血液				凝血異常、出血、凝固検査異常
泌尿器		尿糖、尿蛋白陽性		
皮膚				蕁麻疹、紅斑

	10%以上*	1~10%未満*	1%未満*	頻度不明**
眼				結膜炎, 黄疸眼
肝臓	ビリルビン増加	γ -GTP 増加, AST(GOT) 増加, ALT(GPT) 増加, LDH 増加, ALP 増加		胆汁うっ滞, 肝機能異常
呼吸器				咽頭炎, 無呼吸, 咳嗽, 低酸素症, 呼吸停止, 呼吸不全, 呼吸窮迫, 気管支痙攣, 咯血
代謝・栄養				低カリウム血症, 代謝性アシドーシス
その他		悪寒		無力症, 筋肉痛, 倦怠感, アンモニア増加, CK(CPK)増加

* 副作用の頻度については、国内臨床試験成績に基づき分類した。

** 海外臨床試験及び海外自発報告で認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので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・授乳婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、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。
- (2) 子宮筋を弛緩させる可能性があるため、産科麻酔に用いる場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。

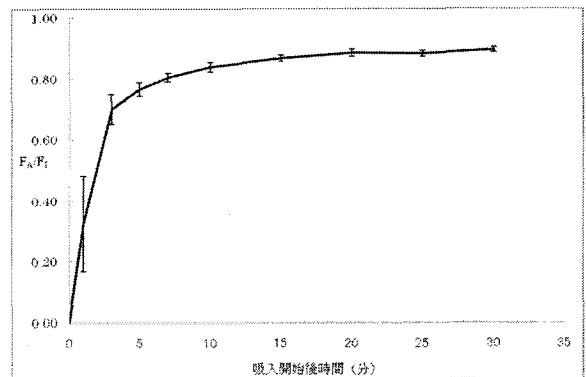
7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (2) 幼児（6歳以下）のフェイスマスク又はラリゲルマスクを用いた麻酔の維持に本剤を用いた場合、咳嗽、咽頭痙攣、分泌亢進等の呼吸器系の副作用が多く認められ、特に深麻酔下でラリゲルマスクを抜去した場合にこれらの副作用があらわれやすいと報告されている。

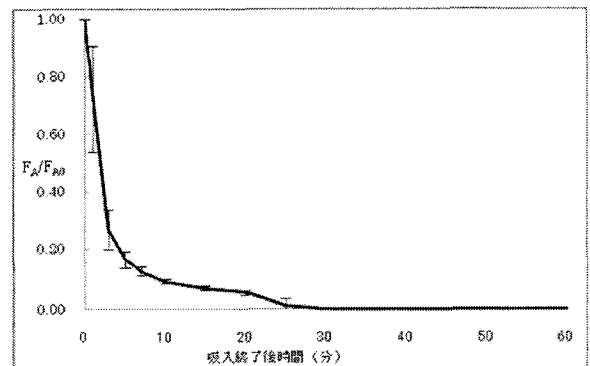
【薬物動態】

1. 日本人における薬物動態²⁾

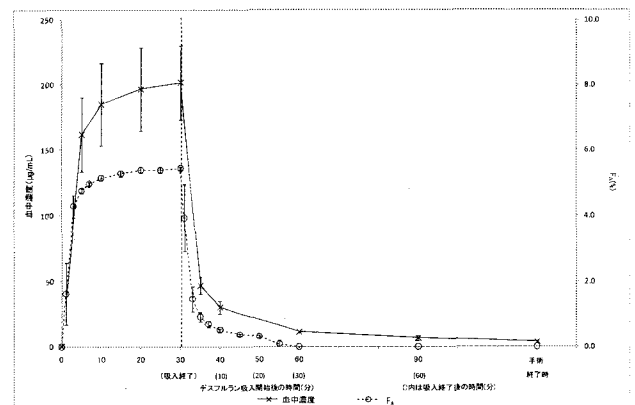
日本人手術患者6例にデスフルラン6.0%を30分間吸入したとき、 F_A/F_I （吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、吸入開始3分後では0.702、吸入開始30分後では0.890に達した。また、 F_A/F_{A0} （吸入中の最終終末呼気濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、吸入終了5分後では0.169、吸入終了30分後では0であった。また、血中デスフルラン濃度は終末呼気濃度（ F_A ）とほぼ同様の推移を示し、吸入開始3分後に C_{max} の8割程度に上昇し、その後は一定で推移した。



日本人におけるデスフルランの吸入開始後の F_A/F_I の推移



日本人におけるデスフルランの吸入終了後の F_A/F_{A0} の推移



日本人におけるデスフルランの吸入開始から手術終了時までの F_A 及び血中濃度の推移

2. 外国人における薬物動態³⁾

外国健康成人8例に70%亜酸化窒素を30分間吸入後、65%亜酸化窒素併用下でデスフルラン2.0%、イソフルラン0.4%及びハロタン0.2%を30分間吸入したとき、吸入開始30分後の F_A/F_I （吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、デスフルラン0.91、イソフルラン0.74、ハロタン0.58であり、デスフルランではイソフルラン及びハロタンと比べて高かった。また、吸入終了5分後の F_A/F_{A0} （吸入中の最終終末呼気濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、デスフルラン0.12、イソフルラン0.22、ハロタン0.25であり、デスフルランではイソフルラン及びハロタンと比較して低かった。

3. 代謝・排泄⁴⁾

デスフルランはほとんど代謝を受けずに呼気中に排泄される。

【臨床成績】⁵⁾

一般外科手術（胸部、腹部、関節・四肢、背部又は頸部手術）を予定している日本人患者216例を対象に、プロポフォル、フェンタニル及びベクロニウムにより麻酔導入を行い、気管挿管後に50～70%亜酸化窒素又は酸素併用下でデスフルラン3.0%より開始し、終末呼気濃度8.5%以下で維持したとき、体動・覚醒・記憶の有無、血圧・心拍数の推移及び救済処置の有無を指標とした吸入麻酔薬としての有効率は、本剤98.8%（164/166例）、セボフルラン100%（50/50例）であった。また、抜管までの時間は下表のとおりであり、デスフルラン（亜酸化窒素併用）群とセボフルラン群の差の95%信頼区間の下限値は、予め設定された非劣性限界値（ $\Delta=1.0$ 分）を下回り、非劣性が検証された（投与群、手術部位を要因、手術時間を共変量とした共分散分布）。

麻酔維持中の平均終末呼気濃度、麻酔薬としての有効性（機能）及び抜管までに要した時間

	デスフルラン群			セボフルラン群 (亜酸化窒素併用)
	合計	亜酸化窒素併用	酸素併用	
麻酔維持中の平均終末呼気濃度(%)	4.12±1.10 (166例)	3.88±1.04 (111例)	4.62±1.07 (55例)	1.35±0.31 (50例)
麻酔薬としての有効率	98.8% (164/166例)	99.1% (110/111例)	98.2% (54/55例)	100% (50/50例)
抜管までに要した時間(分)	9.8±5.0 (166例)	10.1±4.6 (111例)	9.3±5.7 (55例)	14.8±8.4 (50例)
薬剤間差とその95%信頼区間 ⁶⁾	-4.6 [-6.6, -2.7]			

平均値±標準偏差

注) デスフルラン（亜酸化窒素併用）群－セボフルラン群（亜酸化窒素併用）

【薬効薬理】

1. 麻酔作用

デスフルランのヒトでのMAC（Minimum Alveolar Concentration：最小肺胞濃度；標準的な外科的切開が行われたときに50%の患者に体動が認められないときの濃度）は以下のとおりである。

年齢	例数 ^{注)}	100%酸素併用下(%)	例数	60%亜酸化窒素/40%酸素併用下(%)
9ヵ月 ⁶⁾	4	10.0±0.7	5	7.5±0.8
4歳 ⁶⁾	4	8.6±0.6		
25歳 ⁷⁾	4	7.3±0.0	4	4.0±0.3
45歳 ⁷⁾	4	6.0±0.3	6	2.8±0.6
70歳 ⁸⁾	6	5.2±0.6	6	1.7

平均値±標準偏差

注) 体動なし/体動ありのクロスオーバーの例数（up and down法にて測定）

2. 神経系への影響⁹⁾

健康成人に本剤6～12%を吸入させたときの脳波変化は、6%で徐波化の亢進、9%で群発抑制が認められたが、12%で更なる群発活性の徐波化は認められなかった。また、皮質の電気活動が濃度依存的に低下したが、てんかん様脳波は認められなかった。

3. 呼吸器系、循環器系への影響¹⁰⁾

健康成人に本剤6～12%を吸入させたとき、心拍数の増大が認められ、血圧の低下、呼吸数の増加及び1回換気量の低下が濃度依存的に認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デスフルラン（Desflurane）

化学名：(2R)-2-(Difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroethane

分子式：C₃H₂F₆O

分子量：168.04

沸点：23℃

比重（20℃）：1.465

蒸気圧：

20℃：684 mmHg

22℃：727 mmHg

23℃：761 mmHg

24℃：791 mmHg

26℃：853 mmHg

分配係数^{11),12)}（37℃）：

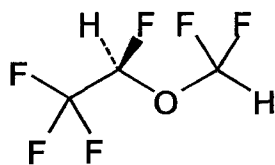
血液/ガス 0.424

オリーブオイル/ガス 18.7

脳/ガス 0.54

性状：本剤は無色透明の液である。90%エタノール、アセトン又はヘキサンに溶けやすく、水に溶けにくい。

構造式：



及び鏡像異性体

【取扱い上の注意】

1. 本剤を適切な濃度に気化させるためには、電気的な加温が必要であるので、必ず正確な濃度の気体を提供できるデスフルラン専用気化器を使用すること。
2. 乾燥した二酸化炭素吸収剤を用いた場合に一酸化炭素を発生することがあり、海外においては一酸化炭素ヘモグロビン濃度が上昇したとの報告もあることから、二酸化炭素吸収剤の乾燥が疑われた場合、投与前に二酸化炭素吸収剤を新しいものと交換すること。

【包装】

240 mL×6本

【主要文献】

- 1) Moore MA, Weiskopf RB, Eger II EI, Wilson C, Lu G. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1993; 79: 943-947.
- 2) バクスター株式会社：手術患者を対象としたBLM-240の安全性及び薬物動態の検討（第I/II相臨床試験）（国内試験001，社内資料）
- 3) バクスター株式会社：Eger II EI. Desflurane kinetics compared to isoflurane, halothane and N₂O.（海外試験04，社内資料）
- 4) Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil II, Waskell L, Eger II EI. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg*. 1991;73:180-185.
- 5) バクスター株式会社：全身麻酔を要する成人手術患者を対象としたBLM-240の第II/III相臨床試験（国内試験003，社内資料）
- 6) バクスター株式会社：Lerman J. The Minimum Alveolar Concentration (MAC), Maintenance and Recovery Characteristics of Desflurane (I-653) in Pediatric Patients（海外試験12A，社内資料）
- 7) バクスター株式会社：Rampil II. I-653 MAC study in patients.（海外試験02，社内資料）
- 8) Gold M, Abello D, Herrington C. Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 years. *Anesthesiology*.1993; 79: 710-714.

- 9) Rampil II, Lockhart SH, Eger II EI, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology*. 1991;74:434-439.
- 10) Cahalan MK, Weiskopf RB, Eger II EI, Yasuda N, Ionescu P, Rampil II, Lockhart SH, Freire B, Peterson NA. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1991; 73: 157-164.
- 11) Edmond I. Eger II EI. Partition Coefficients of I-653 in Human Blood, Saline, and Olive Oil. *Anesth Analg* 1987;66:971-973.
- 12) Yasuda N, Targ AG, Eger II EI. Solubility of I-653, Sevoflurane, Isoflurane and Halothan in Human Tissues. *Anesth Analg*.1989;69:370-373.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バクスター株式会社

メディケーションデリバリー事業部

〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目8番10号

TEL03(6204)XXXX

【製造販売元】

バクスター株式会社

〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目8番10号

TEL 03(6204)XXXX

Baxter及びSupraneはバクスター・インターナショナル・インクの登録商標 第XXXXXX号，第XXXXXX号，第XXXXXXXX号です。

(新聞発表用)

1	販売名	① リパクレオン顆粒 300mg 分包 ② リパクレオンカプセル 150mg
2	一般名	パンクレリパーゼ
3	申請者名	アボット製薬株式会社
4	成分・含量	① 1 包中にパンクレリパーゼを300mg 含有する顆粒剤 ② 1 カプセル中にパンクレリパーゼを150mg 含有するカプセル剤
5	用法・用量	通常、パンクレリパーゼとして1回 600mg を1日3回、食直後に経口投与する。 なお、患者の状態に応じて、適宜増減する。
6	効能・効果	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 「添付文書（案）」を別紙として添付

添付文書（案）

〇〇〇〇年〇月作成（新様式第1版）

日本標準商品分類番号

膵消化酵素補充剤

87233

処方せん医薬品^注

リパクレオン[®]顆粒300mg分包

処方せん医薬品^注

リパクレオン[®]カプセル150mg

パンクレリパーゼ製剤

	顆粒	カプセル
承認番号		
薬価収載	〇〇〇〇年〇月	
販売開始	〇〇〇〇年〇月	
国際誕生	1980年4月	

貯 法：室温保存 Lipacreon[®] Granules 300mg Sachet/Lipacreon[®] Capsules 150mg

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

【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) ブタ蛋白質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	成分・分量	添加物	活性値 (FIP単位)
リパ クレオン 顆粒 300mg 分包	1包中： パンクレリパーゼを300mg含有	マクロゴール， ヒプロメロース フタル酸エステル，ジメチルポリシロキサン（内服用），セタノール，クエン酸トリエチル（カプセル本体：酸化チタン，三二酸化鉄，黄色三二酸化鉄，ラウリル硫酸ナトリウム，ゼラチン）	1包中 リパーゼ [*] ： 20,000～32,000 アミラーゼ [*] ： 17,000～30,000 プロテアーゼ [*] ： 1,120～1,980
リパ クレオン カプセル 150mg	1カプセル中： パンクレリパーゼを150mg含有		1カプセル中 リパーゼ [*] ： 10,000～16,000 アミラーゼ [*] ： 8,500～15,000 プロテアーゼ [*] ： 560～990

2. 製剤の性状

販売名	性状・剤形	外形 (大きさ)	識別 コード	重量
リパ クレオン 顆粒300mg 分包	腸溶性剤皮を施した褐色の粒である	—	☐141	約 0.5g
リパ クレオン カプセル 150mg	キャップ部が不透明な淡橙色，ボディが淡黄色な硬カプセル剤（内容物は腸溶性剤皮を施した褐色の粒である）	(2号カプセル)	☐142	約 0.31g

【お知らせ：本剤の有効成分はブタの膵臓抽出物を用いています。このため、原料により、顆粒の製品間に若干の色調変動が認められることがあります。品質には変化ありません。】

【効能・効果】

膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充

【効能・効果に関連する使用上の注意】

非代償期の慢性膵炎、膵切除、膵嚢胞線維症等を原疾患とする膵外分泌機能不全により、脂肪便等の症状を呈する患者に投与すること。

【用法・用量】

通常、パンクレリパーゼとして1回600mgを1日3回、食直後に経口投与する。
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】

用法・用量の調整に際しては、患者の年齢、体重、食事量、食事内容、食事回数等を考慮すること。（「重要な基本的注意」及び「臨床成績 2.膵嚢胞線維症」の項参照）

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

海外において、高用量のパンクレアチン製剤を服用している膵嚢胞線維症の患者で、回盲部及び大腸の狭窄（線維化性結腸疾患）が報告されているので、観察を十分に行い、異常な腹部症状又は腹部症状の変化があった場合には、適切な処置を行うこと。特に膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全患者に対し、1日体重1kg当たりパンクレリパーゼとして150mg（1/2包又は1カプセル）を超えた用量を投与する場合は注意すること。

2. 副作用

非代償期の慢性膵炎又は膵切除を原疾患とする膵外分泌機能不全患者：

国内の臨床試験における安全性評価対象例149例中64

添付文書（案）

例（43.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。主な副作用は、便秘7例（4.7%）、下痢7例（4.7%）、発熱6例（4.0%）、腹部膨満5例（3.4%）、高血糖5例（3.4%）であった。

膵嚢胞線維症を原疾患とする膵外分泌機能不全患者：国内の臨床試験における安全性評価対象例5例中3例（60.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告され、その内訳は、肛門潰瘍1例（20.0%）、下痢1例（20.0%）、胃腸炎1例（20.0%）、麦粒腫1例（20.0%）、CK(CPK)上昇1例（20.0%）、 γ -GTP上昇1例（20.0%）、腎機能障害1例（20.0%）であった。また、外国の臨床試験における安全性評価対象例129例中55例（42.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。主な副作用は頭痛12例（9.3%）、鼓腸8例（6.2%）、腹痛7例（5.4%）であった。

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。

	1～5%未満	頻度不明
過敏症	そう痒感	発疹、蕁麻疹
血液	白血球数増加	
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, LDH 上昇, ALP 上昇, 肝機能異常	
消化器	悪心, 嘔吐, 腹部膨満, 鼓腸, 下痢, 便秘, 食欲不振, 腹痛	
臨床検査	BUN 上昇, 血中カリウム増加, 血中コレステロール減少, 血中トリグリセリド増加, 血中ブドウ糖増加, 尿中ブドウ糖陽性, 血中アミラーゼ増加	
その他	倦怠感, 高血糖, 低血糖, 糖尿病, 体重減少, 背部痛, 発熱, 鼻咽頭炎, 高血圧	

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

5. 過量投与^{1, 2)}

海外において、極めて高用量のパンクレアチン製剤で、高尿酸血症及び高尿酸血症を生じることが報告されている。（本剤を含む膵消化酵素製剤はプリン体を含有している。）

6. 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。]
- 服用時：本剤は砕いたり、嚙んだりしないこと。〔腸溶コーティングの保護が破壊され、口腔粘膜を刺激したり、酵素活性が失われたりする。〕また、本剤が口内に残らないよう注意すること。

【臨床成績】

1. 慢性膵炎、膵切除

第Ⅲ相二重盲検比較試験（7日間投与）において、パンクレリパーゼ投与前後の脂肪吸収率の差は、パンクレリパーゼ 1800mg/日群で $27.4 \pm 19.6\%$ 、プラセボ群で $8.5 \pm 27.5\%$ と脂肪吸収率の改善が認められた。また、長期投与試験（900～3600mg/日）において、パンクレリパーゼを最大 52 週間にわたり投与した時に BMI、血清総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、総コレステロール、トランスフェリン、レチノール結合蛋白の各栄養評価項目は改善・維持される傾向が認められた。

脂肪吸収率の推移（%）

投与群	例数	投与前	投与後	差
プラセボ群	30 例	50.2 ± 20.7	58.7 ± 22.7	8.5 ± 27.5
1800mg/日群	32 例	50.8 ± 16.0	78.2 ± 14.7	27.4 ± 19.6

平均値 \pm 標準偏差

2. 膵嚢胞線維症

膵嚢胞線維症による膵外分泌機能不全の患者 5 例（6～16 歳）に対して、患者の体重（体重の中央値 24.1kg：15.0～45.5kg）から計算したパンクレリパーゼ約 640～1730 mg/日（リパーゼ活性：2500FIP 単位/kg/日）を開始用量として 1 週間投与し、3 週間まで 1 週間毎に投与量を増量し、各患者の至適用量（60～139mg/kg）である 900～3600mg/日を 48 週間投与した結果、いずれの症例も脂肪吸収率の改善が認められた。

【薬効薬理】

消化吸収改善作用³⁾

膵管を結紮した膵外分泌機能不全ミニブタ及び膵管を結紮しなかったミニブタに、高脂肪食 300g（1 回給餌あたり脂肪 75.4g、タンパク質 36.2g 及びデンプン 92.7g；飼料分析に基づく値）を 1 日 2 回与え、脂肪、タンパク質及びデンプンの消化吸収に及ぼす本剤の混餌投与による効果について検討した。糞便検体から算出された各栄養素の消化吸収率は、下表のとおりであり、本剤により、脂肪及びタンパク質の消化吸収率の用量依存的な増加が認められたが、デンプンの消化吸収率に対する影響は認められなかった。

添付文書（案）

ミニブタの糞便検体から算出された各栄養素の
消化吸収率（%）

	膵管結紮 ^{a)}				膵管非結紮 ^{b)}
	本剤 ^{c)} 0 g	本剤 ^{d)} 0.53g	本剤 ^{e)} 2.12g	本剤 ^{f)} 6.35g	本剤 0 g
脂肪	22.15 ±5.28	55.67 ±5.17	66.64 ±6.83	74.10 ±5.98	91.38 ±2.88
タンパク質	43.72 ±8.38	57.00 ±3.73	67.15 ±4.82	78.90 ±3.65	87.28 ±2.42
デンプン	98.64 ±0.90	99.69 ±0.13	99.69 ±0.09	99.80 ±0.12	99.72 ±0.06

平均値 ± 標準偏差

^{a)} n=6, ^{b)} n=3, ^{c)} n=5 (摂餌を拒絶した1例を除外)

^{d)} 1回の摂餌あたりリパーゼ 25,043 FIP 単位, プロテアーゼ 1,581 FIP 単位及びアミラーゼ 24,450 FIP 単位

^{e)} 1回の摂餌あたりリパーゼ 100,172 FIP 単位, プロテアーゼ 6,324 FIP 単位及びアミラーゼ 97,800 FIP 単位

^{f)} 1回の摂餌あたりリパーゼ 300,044 FIP 単位, プロテアーゼ 18,942 FIP 単位及びアミラーゼ 292,938 FIP 単位

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パンクレリパーゼ

性状：本品は淡褐色の粉末で、わずかに特異なおいがある。

溶解性：パンクレリパーゼ原薬は水に対し、その組成の一部はほとんど溶けない。

【包装】

リパクレオン顆粒 300mg 分包：120 包, 600 包

リパクレオンカプセル 150mg：120 カプセル, 600 カプセル

【主要文献】

- 1) Stapleton FB, et al.: The New England Journal of Medicine., 295: 246, 1976
- 2) Niessen KH, et al.: Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition., 1(3): 349, 1982
- 3) 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問合せ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン 0120(419)497

製造販売元
アボット製薬株式会社
東京都北区田端六丁目1番1号 田端アスカタワー

販売元
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

(報道発表用)

1	販 売 名	ミルセラ注シリンジ25 µg, 同注シリンジ50µg, 同注シリンジ75µg, 同注シリンジ100µg, 同注シリンジ150µg, 同注シリンジ200µg, 同注シリンジ250µg
2	一 般 名	エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ミルセラ注シリンジ 25 µg [1シリンジ (0.3 mL) 中, エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として25 µg 含有] ミルセラ注シリンジ 50 µg [1シリンジ (0.3 mL) 中, エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として50 µg 含有] ミルセラ注シリンジ 75 µg [1シリンジ (0.3 mL) 中, エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として75 µg 含有] ミルセラ注シリンジ 100 µg [1シリンジ (0.3 mL) 中, エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として100 µg 含有] ミルセラ注シリンジ 150 µg [1シリンジ (0.3 mL) 中, エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として150 µg 含有] ミルセラ注シリンジ 200 µg [1シリンジ (0.3 mL) 中, エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として200 µg 含有] ミルセラ注シリンジ 250 µg [1シリンジ (0.3 mL) 中 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として250 µg 含有]
5	用 法 ・ 用 量	<血液透析患者> 1. 初回用量 通常, 成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として, 1回50µg を2週に1回静脈内投与する。 2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え), エポエチンベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量 通常, 成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として, 1回100µg 又は150µg を4週に1回静脈内投与する。 3. 維持用量 貧血改善効果が得られたら, 通常, 成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として, 1回25~250µg を4週に1回静脈内投与する。 なお, いずれの場合も貧血症状の程度, 年齢等により適宜増減するが, 最高投与量は, 1回250µg とする。 <腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者> 1. 初回用量 通常, 成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として, 1回25µg を2週に1回皮下又は静脈内投与する。 2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え), エポエチンベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量 通常, 成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として, 1回100µg 又は150µg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。

5	用法・用量 (続き)	<p>3. 維持用量 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回25～250μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回250μgとする。</p>
6	効能・効果	腎性貧血
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）に1分子の直鎖メトキシポリエチレングリコール（mPEG）分子を化学的に結合させた赤血球造血刺激因子製剤であり、今回「腎性貧血」に関する効能・効果について申請したものである。 ・添付文書（案）を別紙として添付。

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注1)}

貯 法：遮光、2～8℃保存

使用期限：2年（外箱、ラベル
に表示の使用期限内
に使用すること）

持続型赤血球造血刺激因子製剤

ミルセラ[®]注シリンジ 25 µgミルセラ[®]注シリンジ 50 µgミルセラ[®]注シリンジ 75 µgミルセラ[®]注シリンジ 100 µgミルセラ[®]注シリンジ 150 µgミルセラ[®]注シリンジ 200 µgミルセラ[®]注シリンジ 250 µgMIRCERA[®]

エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）注

	25 µg	50 µg	75 µg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2007年7月	2007年7月	2007年7月

	100 µg	150 µg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2007年7月	2007年7月

	200 µg	250 µg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2007年7月	2007年7月



ロシュグループ

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

【組成・性状】

1シリンジ（0.3 mL）中

販売名	成分・含有量		剤形	性状	pH	浸透圧比 ^{注4)}
	有効成分	添加物				
ミルセラ注シリンジ 25 µg	25 µg	L-メチオニン 0.447 mg	注射剤 （ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤）	無色～微黄色の澄明な液	6.0～6.4	約1
ミルセラ注シリンジ 50 µg	50 µg	無水硫酸ナトリウム 1.704 mg				
ミルセラ注シリンジ 75 µg	75 µg	ポリオキシエチレン（160）				
ミルセラ注シリンジ 100 µg	100 µg	ポリオキシプロピレン（30）				
ミルセラ注シリンジ 150 µg	150 µg	グリコール 0.030 mg				
ミルセラ注シリンジ 200 µg	200 µg	等張化剤（D-マンニトール）				
ミルセラ注シリンジ 250 µg	250 µg	緩衝剤（リン酸二水素ナトリウム一水和物）				
		pH調整剤（25%塩酸 ^{注3)} 、水酸化ナトリウム ^{注3)} ）				

注2）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注3）必要に応じて添加

注4）浸透圧比は生理食塩液に対する比

【効能・効果】

腎性貧血

【用法・用量】

<血液透析患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 50 µg を2週に1回静脈内投与する。

2. エリスロポエチン（エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 100 µg 又は 150 µg を4週に1回静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 25～250 µg を4週に1回静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 250 µg とする。

注1）注意-医師等の処方せんにより使用すること

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 25 µg を2週に1回皮下又は静脈内投与する。

2. エリスロポエチン（エポエチンアルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 100 µg 又は 150 µg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 25～250 µg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 250 µg とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 切替え初回用量

エリスロポエチン製剤から本剤に切替える場合には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、週あたりのエリスロポエチン製剤の投与量が4500IU未満の患者には本剤100µg、4500IU以上の患者には本剤150µgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。なお、国内臨床試験において、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤からの切替え初回用量については検討されていない。

2. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を目標範囲内に維持することが困難な場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。本剤は持続型の製剤であり、造血効果が長時間持続するため、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

段階	1	2	3	4	5	6	7
本剤 投与量	25µg	50µg	75µg	100µg	150µg	200µg	250µg

3. 投与間隔変更時

- 目標とする貧血改善効果が得られたら、本剤の投与間隔を延長することができる。その場合には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、1回の投与量を2倍にし、2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。
- 4週に1回の投与間隔でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に維持できない場合には、1回の投与量を1/2にし、2週に1回の投与間隔に変更することができる。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

【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）

- 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者 [エリスロポエチン製剤により血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと。]
- 高血圧症の患者 [本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがある。]
- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認めら

れる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL（ヘマトクリット値で33%）未満とする。

- 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。
- ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。

1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある¹⁾。

2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者と比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある²⁾。

3) 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁾。

- 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標に到達し、安定するまではヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置をとること。
- 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の

低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。

- (7) 血液透析患者に対し本剤を用いる場合には、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再施設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- (8) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調整が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 2) 慢性腎不全の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の経過を適宜観察し、増量又は投与中止等の適切な処置をとること。
- (9) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- (10) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
- (11) 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。

3. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象例567例中109例(19.2%)で144件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇(高血圧等)43件(7.6%)、シャント閉塞・狭窄8件(1.4%)、好酸球数増加(好酸球増加症)7件(1.2%)等であった。(申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) **脳出血**(0.2%)：脳出血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) **心筋梗塞**(0.2%)：心筋梗塞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。
- 3) **高血圧性脳症**(0.2%)：高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 4) **ショック、アナフィラキシー様症状**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、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。
- 5) **赤芽球癆**(頻度不明)：抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

- 1) **肺梗塞、脳梗塞**：類薬で肺梗塞、脳梗塞が報告され

ているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 2) **肝機能障害、黄疸**：類薬でAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇 (7.6%)		心房細動、心室性期外収縮
皮膚		湿疹	
肝臓		肝機能異常、 γ -GTP上昇	
消化器		悪心・嘔吐、下痢、胃炎	結腸ポリープ
血液	好酸球数増加		血小板数減少
腎臓			腎機能障害の増悪
筋・骨格		関節痛	背部痛
精神神経系			めまい
その他	シャント閉塞・狭窄	透析回路内残血	胸部不快感、血中カリウム増加

4. 高齢者への投与

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の推移に十分注意し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。[一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。]

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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の患者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さけること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

投与時

- (1) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{註5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{4, 6)}。
- (2) 放射線療法による貧血患者^{註6)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{5, 6)}。
- (3) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{註5)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁷⁾。
- (4) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{註5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁸⁾。

注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

<日本人における成績>

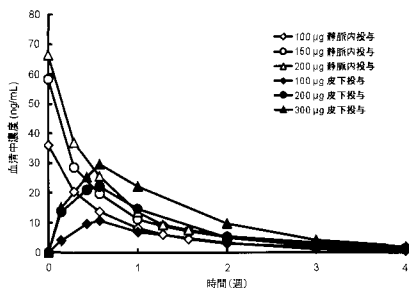
血中濃度

1. 透析患者

(1) 単回投与⁹⁾

血液透析患者を対象に本剤 100~200 µg を静脈内投与した結果、血中半減期 ($t_{1/2}$) は 168~217 時間 (平均値) であり、AUC は用量に比例して増加した。また、腹膜透析患者を対象に本剤 100~300* µg を皮下投与した時の $t_{1/2}$ は 140~154 時間であり、AUC 及び C_{max} は用量に比例して増加した。

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	用量 (µg)	N	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	V_{ss} (V_z/F) (mL)
静脈内	100	9	168±50.0	4520±1260	-	-	23.8±6.99	4570±1450
	150	9	197±29.8	6940±1750	-	-	22.8±5.40	4970±1640
	200	8	217±96.1	8450±2730	-	-	25.7±7.67	5200±1320
皮下	100	9	146±35.9	2850±1020	11.2±4.93	81.5±11.8	40.5±19.2	8300±3860
	200	9	154±23.4	5800±1660	22.9±7.19	86.2±22.3	36.4±8.00	8030±2080
	300*	9	140±23.3	8480±1860	30.8±7.82	101±35.6	37.2±9.59	7400±1880

(2) 反復投与^{9, 10)}

血液透析患者 56 例を対象に本剤 12.5*~75 µg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は 4 週後に定常状態に達した。また、本

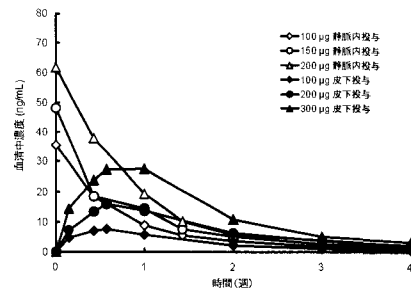
剤 25~300* µg を 4 週間隔で静脈内投与した長期投与試験では、試験期間 (48 週間) を通じて本剤の血中濃度は定常状態に維持されていた。

2. 保存期慢性腎臓病患者

(1) 単回投与¹¹⁾

保存期慢性腎臓病患者に本剤 100~200 µg を静脈内投与した結果、 $t_{1/2}$ は 175~200 時間であり、AUC は用量に比例して増加した。また、本剤 100~300* µg を皮下投与した時の $t_{1/2}$ は 171~208 時間であり、AUC 及び C_{max} は用量に比例して増加した。

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	用量 (µg)	N	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	V_{ss} (V_z/F) (mL)
静脈内	100	8	199±50.6	5040±1440	-	-	21.3±5.83	4250±1030
	150	8	175±50.4	6380±2150	-	-	26.1±9.12	5490±1830
	200	8	200±26.8	9630±1850	-	-	21.3±3.56	4260±794
皮下	100	8	171±65.1	2180±702	8.28±3.34	94.4±34.0	49.9±15.6	11300±2480
	200	9	208±40.2	5560±730	16.5±4.45	126±44.7	36.5±4.76	11100±2880
	300*	8	175±49.4	9480±2530	30.0±6.55	124±30.8	33.6±8.44	8070±1590

(2) 反復投与¹¹⁻¹⁴⁾

保存期慢性腎臓病患者 25 例を対象に本剤 12.5*~50 µg を 2 週間隔で 3 回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は 4 週後に定常状態に達した。また、本剤 12~300* µg を 4 週間隔で静脈内又は皮下投与した長期投与試験では、試験期間 (48~50 週間) を通じて本剤の血中濃度は定常状態に維持されていた。

※本剤の承認用量は 1 回 25~250 µg である (「用法・用量」の項参照)。

<外国人における成績 (参考) >

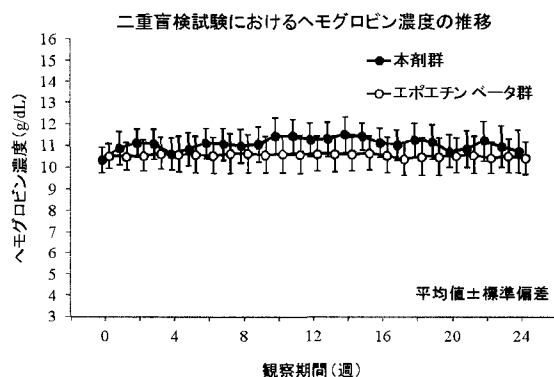
肝障害患者における薬物動態¹⁵⁾

健康成人及び肝障害患者それぞれ 12 例を対象に本剤 200 µg を単回静脈内投与した時の AUC は、それぞれ 7087±2224 ng·h/mL 及び 6874±2947 ng·h/mL (平均値±標準偏差) であり、肝障害による薬物動態への影響は認められなかった。

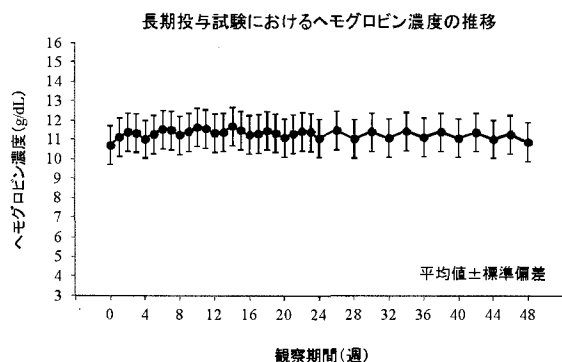
【臨床成績】

1. 血液透析（静脈内投与）

- (1) 血液透析患者126例（本剤63例、エポエチン ベータ63例）を対象とした二重盲検比較試験を実施した結果、ベースラインヘモグロビン濃度[#]からの評価期間（投与16～24週後）のヘモグロビン濃度の変化量は本剤群 0.46 ± 0.74 g/dL、エポエチン ベータ群 0.00 ± 0.63 g/dLであった。各投与群のヘモグロビン濃度変化量の平均値の差の95%信頼区間は $0.166 \sim 0.747$ g/dLであり、本剤はエポエチン ベータと同等の貧血改善維持効果を有することが示された¹⁶⁾。
#：登録前8週間と登録後～投与開始日の週最初の透析前ヘモグロビン濃度の平均値

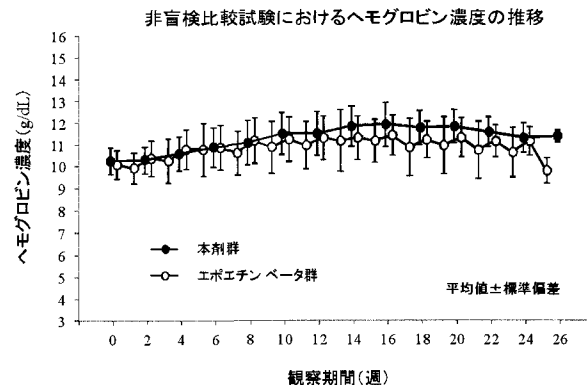


- (2) 血液透析患者156例を対象に長期投与試験（48週間投与）を実施した結果、ヘモグロビン濃度は11g/dL前後を推移した¹⁷⁾。

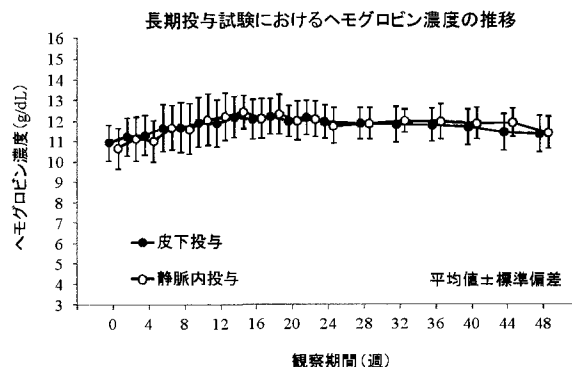


2. 保存期慢性腎臓病（静脈内又は皮下投与）

- (1) 保存期慢性腎臓病患者88例（本剤45例、エポエチン ベータ43例）を対象とした非盲検比較試験（皮下投与）を実施した結果、目標ヘモグロビン濃度12.0g/dLと本剤の評価期間（8週間）における平均ヘモグロビン濃度の差は -0.44 g/dL（95%信頼区間： $-0.65 \sim -0.23$ g/dL）であり目標としたヘモグロビン濃度に維持されることが示された。また、評価期間（8週間）における平均ヘモグロビン濃度は本剤群 11.64 ± 0.59 g/dL、エポエチン ベータ群 11.17 ± 0.76 g/dLと、両群の差は 0.47 g/dL（95%信頼区間： $0.17 \sim 0.78$ g/dL）でありエポエチン ベータに対して劣っていないことが示された¹⁸⁾。

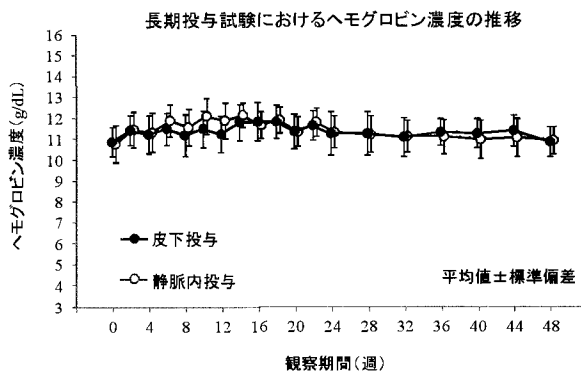


- (2) 保存期慢性腎臓病患者101例を対象に長期投与試験（48週間投与）を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は12g/dL前後を推移した¹⁹⁾。



3. 腹膜透析（静脈内又は皮下投与）

- 腹膜透析患者63例を対象に長期投与試験（48週間投与）を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は11～12g/dL前後を推移した²⁰⁾。



【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

- (1) 正常マウスに本剤を単回投与したところ、網状赤血球比率、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の用量依存的な増加が認められた²¹⁾。
- (2) 正常マウス及び正常ラットに本剤をそれぞれ3週間及び1週間に1回の頻度で反復投与したところ、いずれも持続的な赤血球数の増加が認められた²²⁻²⁴⁾。
- (3) 腎性貧血モデル動物である5/6腎摘ラットに本剤を1週

間に1回の頻度で反復投与したところ、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{2,5)}。

2. 作用機序

- (1) 本剤はエリスロポエチン受容体への結合を介して骨髄中の赤芽球系造血前駆細胞に作用し、赤血球への分化と増殖を促進するものと考えられている。
- (2) ヒト骨髄及び臍帯血由来 CD34 陽性細胞を本剤存在下で液体培養 (in vitro) したところ、赤血球系細胞が用量依存的に増加した^{2,6)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

(Epoetin Beta Pegol (Genetical Recombination)) (JAN)

本質：エポエチン ベータ ペゴルはチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたエポエチン ベータ (遺伝子組換え)[#]の PEG 化糖タンパク質 (分子量：約60,000) であり、直鎖メトキシポリエチレングリコール (分子量：約30,000) 1分子がエポエチン ベータの1アミノ酸残基 (主な結合位置：Ala1、Lys45又はLys52) にアミド結合している。

#：165個のアミノ酸残基 (分子式及び分子量： $C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$ ；18,235.70) からなる糖タンパク質 (分子量：約30,000)

【包装】

ミルセラ注シリンジ25 µg：1、10シリンジ
ミルセラ注シリンジ50 µg：1、10シリンジ
ミルセラ注シリンジ75 µg：1、10シリンジ
ミルセラ注シリンジ100 µg：1、10シリンジ
ミルセラ注シリンジ150 µg：1、10シリンジ
ミルセラ注シリンジ200 µg：1シリンジ
ミルセラ注シリンジ250 µg：1シリンジ

【主要文献】

- 1) Besarab, A. et al.: N. Engl. J. Med., **339** : 584(1998)
- 2) Singh, A. K. et al.: N. Engl. J. Med., **355** : 2085(2006)
- 3) Pfeffer, M. A. et al.: N. Engl. J. Med., **361** : 2019(2009)
- 4) Leyland-Jones, B.: J. Clin. Oncol., **23** : 5960(2005)
- 5) Henke, M. et al.: Lancet, **362** : 1255(2003)
- 6) Overgaard, J. et al.: J. Clin. Oncol., **27**(15s) : 302s(2009)
- 7) Luksenburg, H. et al.: FDA Briefing Document. ODAC May 4(2004)
- 8) Smith, R.E. Jr. et al.: J. Clin. Oncol., **26** : 1040(2008)
- 9) 林 晃正, 他: 薬理と治療, **38**(12) : 1175(2010)
- 10) 社内資料：血液透析患者における後期第Ⅱ相切替維持試験 (JH19308：静脈内投与)
- 11) 成瀬友彦, 他: 薬理と治療, **38**(12) : 1159(2010)
- 12) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者における後期第Ⅱ相試験 (JH18512：皮下投与)
- 13) 社内資料：JH18512からの継続長期投与試験 (JH18537：皮下投与)
- 14) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者における後期第Ⅱ相試験 (JH19400：静脈内投与)
- 15) Viera, K, et al.: Curr. Med. Res. Opin., **24** : 1943(2008)
- 16) 社内資料：血液透析患者における第Ⅲ相二重盲検比較

試験 (JH20876：静脈内投与)

- 17) 社内資料：血液透析患者における第Ⅲ相切替維持試験 (JH20563：静脈内投与)
- 18) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者における第Ⅲ相非盲検比較試験 (JH22757：皮下投与)
- 19) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者における第Ⅲ相切替維持試験 (JH20566：静脈内/皮下投与)
- 20) 社内資料：腹膜透析患者における第Ⅲ相切替維持試験 (JH20564：静脈内/皮下投与)
- 21) 社内資料：マウスにおける赤血球造血活性 (単回投与)
- 22) 社内資料：マウスにおける赤血球造血活性 (反復皮下投与)
- 23) 社内資料：ラットにおける赤血球造血活性 (反復静脈内投与)
- 24) 社内資料：ラットにおける赤血球造血活性 (反復皮下投与)
- 25) 社内資料：5/6腎摘ラットにおける赤血球造血活性 (反復皮下投与)
- 26) 社内資料：ヒト骨髄及び臍帯血由来CD34陽性細胞に対する赤血球系細胞への分化・増殖誘導活性

【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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

®登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	イクセロンパッチ 4.5 mg, 同 9 mg, 同 13.5 mg, 同 18 mg リバスタッチパッチ 4.5 mg, 同 9 mg, 同 13.5 mg, 同 18 mg
2	一 般 名	リバスチグミン
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社 小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	イクセロンパッチ 4.5 mg : 1 枚中リバスチグミン 4.5 mg 含有 リバスタッチパッチ 4.5 mg : 1 枚中リバスチグミン 4.5 mg 含有 イクセロンパッチ 9 mg : 1 枚中リバスチグミン 9 mg 含有 リバスタッチパッチ 9 mg : 1 枚中リバスチグミン 9 mg 含有 イクセロンパッチ 13.5 mg : 1 枚中リバスチグミン 13.5 mg 含有 リバスタッチパッチ 13.5 mg : 1 枚中リバスチグミン 13.5 mg 含有 イクセロンパッチ 18 mg : 1 枚中リバスチグミン 18 mg 含有 リバスタッチパッチ 18 mg : 1 枚中リバスチグミン 18 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはリバスチグミンとして 1 日 1 回 4.5 mg から開始し, 原則として 4 週毎に 4.5 mg ずつ増量し, 維持量として 1 日 1 回 18 mg を貼付する。 本剤は背部, 上腕部, 胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し, 24 時間毎に貼り替える。
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及びブチリルコリンエステラ ーゼ阻害作用を有する薬剤である。

添付文書(案)

貯法：
室温保存

アルツハイマー型認知症治療剤
 劇薬、処方せん医薬品
 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

使用期限：
 包装に表示の使用期限内に
 使用すること
 使用期限内であっても、
 開封後はなるべく速やかに
 使用すること

イクセロン®パッチ 4.5 mg
イクセロン®パッチ 9 mg
イクセロン®パッチ 13.5 mg
イクセロン®パッチ 18 mg

EXELON® PATCH

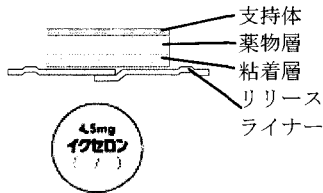
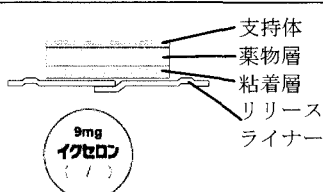
リバステグミン経皮吸収型製剤

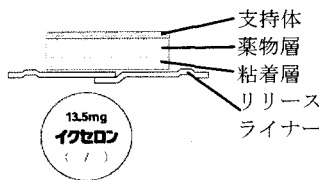
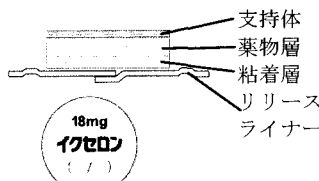
承認番号	4.5 mg : 9 mg : 13.5 mg : 18 mg :
薬価収載	年 月
販売開始	
国際誕生	2007年7月

 **NOVARTIS**

【禁忌 (次の患者には使用しないこと)】
 本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

イクセロンパッチ 4.5 mg	成分・含量	1 枚中にリバステグミン 4.5 mg を含有する。
	添加物	トコフェロール、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレンテレフタレートフィルム その他3成分
	性状	支持体がベージュ色の円形の平板である。
	外形	
	大きさ (約)	面積：2.5 cm ² 質量：22.5 mg
イクセロンパッチ 9 mg	成分・含量	1 枚中にリバステグミン 9 mg を含有する。
	添加物	トコフェロール、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレンテレフタレートフィルム その他3成分
	性状	支持体がベージュ色の円形の平板である。
	外形	
	大きさ (約)	面積：5 cm ² 質量：45.0 mg

イクセロンパッチ 13.5 mg	成分・含量	1 枚中にリバステグミン 13.5 mg を含有する。
	添加物	トコフェロール、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレンテレフタレートフィルム その他3成分
	性状	支持体がベージュ色の円形の平板である。
	外形	
	大きさ (約)	面積：7.5 cm ² 質量：67.5 mg
イクセロンパッチ 18 mg	成分・含量	1 枚中にリバステグミン 18 mg を含有する。
	添加物	トコフェロール、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレンテレフタレートフィルム その他3成分
	性状	支持体がベージュ色の円形の平板である。
	外形	
	大きさ (約)	面積：10 cm ² 質量：90.0 mg

【効能又は効果】

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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

- (4) 本剤の使用が適切であるか、以下に示す本剤の特性を十分に理解した上で慎重に判断すること。
- 1) 国内臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。(「4. 副作用」の項参照)
 - 2) 本剤は維持量に到達するまで12週間以上を要する。

【用法及び用量】

通常、成人にはリバステグミンとして1日1回4.5 mgから開始し、原則として4週毎に4.5 mgずつ増量し、維持量として1日1回18 mgを貼付する。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 1日18 mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18 mgまで増量すること。
- (2) 本剤は、維持量に到達するまでは、1日量として18 mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害（悪心、嘔吐等）がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前より1段階低い用量で投与を再開する。それ以外の場合は本剤4.5 mgを用いて投与を再開する。投与再開後は、再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で、減量前の用量までは2週間以上の間隔で増量する。
- (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。(「2. 重要な基本的注意」及び「8. 適用上の注意」の項参照)
- (4) 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。
- (5) 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1) 本剤のコリン作動性作用により以下に示す患者では、症状を誘発又は悪化させるおそれがあるため慎重に投与すること。
 - 1) 洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者〔迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある。〕
 - 2) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者〔胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。〕
 - 3) 尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者〔排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある。〕
 - 4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させ痙攣発作を誘発させるおそれがある。〕
 - 5) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれら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を悪化させるおそれがある。〕

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、症状を悪化させるおそれがある。〕

- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」及び【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。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)
- (2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (3) 本剤投与で効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。
- (4) アルツハイマー型認知症は、自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また、本剤は主に投与開始時又は増量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため、自動車の運転等の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。
- (5) 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を同一箇所連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。
- (7) 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、重篤な副作用が発現した例が報告されている。貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。(「7. 過量投与」の項参照)
- (8) 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるため、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行うこと。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)
- (9) 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の投与により、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。
- (10) 重度の肝機能障害のある患者では、投与経験がなく、安全性が確立されていないため、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。

3. 相互作用

本剤は、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。本剤のチトクロームP450 (CYP) による代謝はわずかである。(【薬物動態】の項参照)

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 アセチルコリン カルプロニウム	コリン刺激作用が増強され、コリン系副作用（悪心、嘔吐、徐脈等）を引き起こ	本剤と同様にコリン作動性作用を有している。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベタネコール アクラトニウム コリンエステラーゼ阻害剤 アンペノニウム ジスチグミン ピリドスチグミン ネオスチグミン等	す可能性がある。	
抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジル ピロヘプチン マザチコール メチキセン ピベリデン等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン アトロピン等	本剤と抗コリン作用を有する薬剤のそれぞれの効果が減弱する可能性がある。	本剤と抗コリン作用を有する薬剤の作用が相互に拮抗する。
サクシニルコリン系筋弛緩剤 スキサメトニウム等	サクシニルコリン系筋弛緩剤の作用が過剰にあらわれるおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼを阻害し、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制する。

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった858例中720例(83.9%)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、適用部位紅斑370例(43.1%)、適用部位そう痒感345例(40.2%)、接触性皮膚炎249例(29.0%)、適用部位浮腫119例(13.9%)、嘔吐77例(9.0%)、悪心75例(8.7%)、適用部位皮膚剥脱52例(6.1%)及び食欲不振48例(5.6%)であった。(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

- 1) 狭心症(0.2%)、心筋梗塞(0.3%)、徐脈(0.8%)、心ブロック(0.1%)、洞不全症候群(頻度不明^{注)}): 狭心症、心筋梗塞、徐脈、心ブロック、洞不全症候群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) 脳血管発作(頻度不明^{注)})、痙攣発作(0.2%): 脳血管発作、痙攣発作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。
- 3) 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍(いずれも頻度不明^{注)})、十二指腸潰瘍、胃腸出血(いずれも0.1%): 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血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。
- 4) 肝炎(頻度不明^{注)}): 肝炎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。
- 5) 失神(0.1%): 失神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。
- 6) 幻覚(0.2%)、激越、せん妄、錯乱(いずれも頻度不明^{注)}): 幻覚、激越、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 脱水(0.2%): 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがあるので、このような場合には、補液の実施及び本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注)}	5%以上	1%~5%未満	1%未満
感染症	—	—	—	尿路感染
血液及びリンパ系障害	—	—	貧血	好酸球増加症
代謝及び栄養障害	—	食欲不振	—	糖尿病
精神障害	不安、攻撃性	—	不眠症	うつ病、落ち着きのなさ
神経系障害	—	—	めまい、頭痛	傾眠、振戦
心臓障害	—	—	—	上室性期外収縮、頻脈、心房細動
血管障害	—	—	高血圧	—
胃腸障害	肺炎	嘔吐、悪心	下痢、腹痛、胃炎	消化不良
皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹、水疱	接触性皮膚炎	発疹	紅斑、そう痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎
腎及び尿路障害	—	—	—	頻尿、蛋白尿
全身障害	—	—	—	疲労、無力症、けん怠感
適用部位障害	適用部位過敏反応	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位浮腫、適用部位皮膚剥脱	適用部位疼痛、適用部位亀裂	適用部位皮膚炎、適用部位反応、適用部位腫脹
臨床検査	—	—	体重減少、血中アミラーゼ増加	肝機能検査異常
その他	—	—	—	転倒・転落

注) 承認時までに外国でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において、乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への使用

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

徴候、症状: 外国において本剤の過量投与(1回108 mg、2日間)の2週間後に死亡したとの報告がある。また、外国における経口投与及び経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧及びけん怠感等が認められている。

処置: 過量投与時には、速やかに本剤をすべて除去し、その後24時間はそれ以上の貼付を行わない。重度の悪心、嘔吐には制吐剤の使用を考慮すること。その他の有害事象に対しては、必要に応じて対症療法を行う。また、大量の過量投与時には、アトロピン硫酸塩水和物を解毒剤として使用できる。最初にアトロピン硫酸塩水和物として1~2 mgを静脈内投与し、臨床反応に応

じて投与を追加する。解毒剤としてスコポラミンの使用は避けること。

8. 適用上の注意

(1) 貼付時

- 1) 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付すること。
- 2) 貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。
- 3) 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる箇所には貼付しないこと。
- 4) 貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。
- 5) 皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。
- 6) 原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。

(2) 保管・廃棄

- 1) 使用するまでは小袋内で保管すること。
- 2) 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。
- 3) 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。
- 4) 本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗うこと。

【薬物動態】

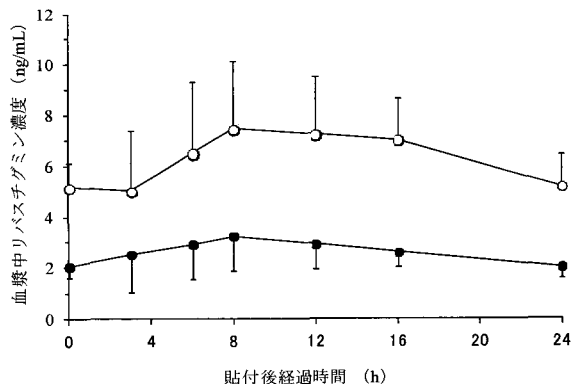
1. 血中濃度

健康成人に本剤9 mgもしくは18 mgを1日1回反復投与（5日間貼付）したときの投与5日目の血漿中リバスチグミン濃度推移を下図に示す。血漿中リバスチグミンは貼付8時間後に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に到達し、貼付24時間後（貼付終了時）まで緩やかに減少した。 C_{max} は本剤9 mgで 3.39 ± 1.44 ng/mL、18 mgで 8.27 ± 2.31 ng/mL（平均値±標準偏差）であった。¹⁾

<健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物動態パラメータ>

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max}^{*} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
9 mg	3.39 ± 1.44	8	62.9 ± 18.7
18 mg	8.27 ± 2.31	8	153.3 ± 41.5

n=18、平均値±標準偏差、※：中央値



●：9 mg、○：18 mg、平均値 ± 標準偏差

<健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物濃度推移>

本剤18 mgを除去後の血漿中リバスチグミン濃度の消失半減期は3.3時間であった。いずれの用量でもリバスチグミンの本剤からの放出率は含量の約50%であった。¹⁾

血漿中リバスチグミン濃度は投与開始3日で定常状態に到達した。本剤9 mgの初回投与日及び投与5日目のAUC_{0-24h}比から求めた累積率は1.34であった。¹⁾

2. 吸収

背部、上腕部、胸部に貼付したとき、リバスチグミンの暴露量には貼付部位間で差が認められなかった。^{2,3)} (外国人のデータ)

3. 分布

リバスチグミンの血漿中蛋白結合率は、本剤投与後の血漿中濃度付近で約40%であった (*in vitro*)。⁴⁾

4. 代謝

リバスチグミンは、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。CYPによる代謝はわずかである。

5. 排泄

リバスチグミンの排泄は代謝物の腎排泄が主である。健康成人に¹⁴C標識リバスチグミンを経口投与したとき、24時間以内に90%以上が尿中へ排泄され、糞中への排泄は1%未満であった。⁵⁾ (外国人のデータ)

6. 肝機能障害患者

本剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。なお、リバスチグミンの経口剤（国内未承認）を、Child-Pugh スコアが5~12の肝硬変患者に単回投与したとき、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%、 C_{max} が約60%上昇した。⁶⁾ (外国人のデータ)

7. 薬物間相互作用

本剤の薬物間相互作用を検討した試験はない。リバスチグミンの経口剤（国内未承認）について、ジゴキシン、ワルファリン、ジアゼパム、フルオキセチンとの薬物動態学的相互作用を検討した結果、リバスチグミンの薬物動態に対する併用薬の影響は認められなかった。⁷⁻¹⁰⁾ リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYPによる代謝はわずかであることから、CYPを阻害する薬物と併用してもリバスチグミンの薬物動態は影響を受けないと考えられる。また、本剤18 mgを貼付したときのリバスチグミンの C_{max} はCYPに対するIC₅₀値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。¹¹⁾

【臨床成績】

軽度及び中等度（ミニメンタルステート検査（MMSE）：10~20点）のアルツハイマー型認知症患者を対象とした本剤のプラセボ対照二重盲検比較試験（24週間投与）の概要は次のとおりである。

1. 認知機能検査（ADAS-J cog）

投与24週時のベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群で1.3点、本剤18 mg群で0.1点であり、プラ

セボ群と本剤18 mg群間には統計学的に有意な差がみられた (p=0.005、共分散分析)。¹²⁾

＜日本人患者に対する投与24週時のADAS-J cogの群間比較＞

		プラセボ N=268	本剤 18 mg N=273
	評価例数 ^{a)}	265	268
ベースライン	Mean (SD)	24.8 (9.46)	25.0 (9.93)
24 週時	Mean (SD)	26.1 (11.49)	25.1 (11.25)
変化量 ^{b)}	Mean (SD)	1.3 (5.07)	0.1 (5.04)
(24 週時-ベースライン)	LSmean (SE) ^{c)}	1.3 (0.31)	0.1 (0.30)
投与群間差	LSmean (SE) ^{c)}	—	-1.2 (0.43)
(本剤-プラセボ)	95%信頼区間 ^{d)}	—	(-2.1~-0.4)

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差 SE：標準誤差 LSmean：最小二乗平均

a) 評価例数：ベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者

b) スコアの減少は改善を示す

c) LSmeanとLSmean の95%信頼区間は、投与群を因子、ADAS-J cogのベースラインを共変量とする共分散分析モデルから算出

2. 全般臨床評価 (CIBIC plus-J)

投与24週時の全般臨床評価では、プラセボ群と本剤18 mg群間には統計学的に有意な差はみられなかった (p=0.067、Wilcoxon順位和検定)。¹²⁾

＜日本人患者に対する投与24週時のCIBIC plus-Jの群間比較＞

	プラセボ N=268	本剤 18mg N=273
評価例数 ^{a)}	267	270
Mean (SD)	4.4 (0.94)	4.2 (0.96)
Score-n(%) ^{b)}		
(1) 大幅な改善	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 中程度の改善	5 (1.9)	6 (2.2)
(3) 若干の改善	36 (13.5)	53 (19.6)
(4) 症状の変化なし	111 (41.6)	109 (40.4)
(5) 若干の悪化	84 (31.5)	78 (28.9)
(6) 中程度の悪化	29 (10.9)	22 (8.1)
(7) 大幅な悪化	2 (0.7)	2 (0.7)

N：有効性評価対象例

SD：標準偏差

a) 評価例数：ベースライン後の評価を有する被験者

b) %は評価例数を分母として算出

【薬効薬理】

1. 作用機序

リバスチグミンは、アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活する。

2. 脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン増加作用

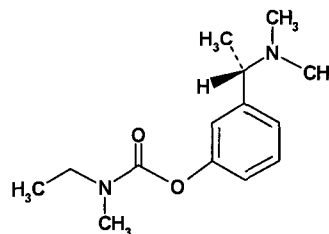
ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンレベルを増加させる。¹³⁾

3. 学習記憶改善作用

コリン作動性神経遮断モデル (スコポラミン処置ラット) やアルツハイマー病モデル (アミロイドβ脳内注入マウス及びAPP23マウス) の学習記憶障害を改善する。^{14~16)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：リバスチグミン (Rivastigmine)

化学名：3-[(1S)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate

分子式：C₁₄H₂₂N₂O₂

分子量：250.34

性状：無色～黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)に極めて溶けやすい。

分配係数：>100 (1-オクタノール/水)

【包装】

- イクセロンパッチ 4.5 mg (分包品)
14枚、28枚、140枚
- イクセロンパッチ 9 mg (分包品)
14枚、28枚、140枚
- イクセロンパッチ 13.5 mg (分包品)
14枚、28枚、140枚
- イクセロンパッチ 18 mg (分包品)
14枚、28枚、140枚

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人男性を対象とした第I相試験
- 2) Lefevre G. et al. : J Clin Pharmacol. 47(4), 471, 2007
- 3) 社内資料：パッチ剤の検討
- 4) 社内資料：血漿たん白結合
- 5) 社内資料：健康成人男性を対象とした経口投与時の薬物動態
- 6) 社内資料：肝機能障害を有する被験者を対象とした経口投与時の薬物動態
- 7) 社内資料：ジゴキシンの併用による経口投与時の薬物相互作用
- 8) 社内資料：ワルファリンとの併用による経口投与時の薬物相互作用
- 9) 社内資料：ジアゼパムとの併用による経口投与時の薬物相互作用
- 10) 社内資料：フルオキシセチンとの併用による経口投与時の薬物相互作用
- 11) 社内資料：薬物代謝酵素の阻害
- 12) 社内資料：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第II/III相試験
- 13) Cerbai F. et al. : Eur. J. Pharmacol. 572(2-3), 142, 2007
- 14) Bejar C. et al. : Eur. J. Pharmacol. 383(3), 231, 1999
- 15) Van Dam D. et al. : Psychopharmacology. 180(1), 177, 2005
- 16) Meunier J. et al. : Br. J. Pharmacol. 149(8), 998, 2006

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求
下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニ
ケーション部

〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT

☎0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~18:00

www.novartis.co.jp

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

アルツハイマー型認知症治療剤

リバスタッチ[®]パッチ 4.5mg
リバスタッチ[®]パッチ 9mg
リバスタッチ[®]パッチ 13.5mg
リバスタッチ[®]パッチ 18mg

《RIVASTACH[®]》

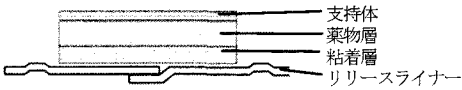


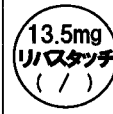
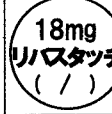
貯 法：室温保存
 使用期限：外箱に表示（2年）
 使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

日本標準商品分類番号87119	
承認番号	4.5mg:
	9mg:
	13.5mg:
	18mg:
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年7月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はカルバメート系誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	リバスタッチパッチ4.5mg	リバスタッチパッチ9mg	リバスタッチパッチ13.5mg	リバスタッチパッチ18mg
成分・含量 (1枚中の含有量)	リバスタグミン4.5mg	リバスタグミン9mg	リバスタグミン13.5mg	リバスタグミン18mg
添加物	トコフェロール、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレンテレフタレートフィルム、その他3成分			
剤形	経皮吸収型製剤			
外形				
				
大きさ(約)	面積:2.5cm ² 質量:22.5mg	面積:5cm ² 質量:45.0mg	面積:7.5cm ² 質量:67.5mg	面積:10cm ² 質量:90.0mg
性状	支持体がベージュ色の円形の平板			

【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。
- 本剤の使用が適切であるか、以下に示す本剤の特性を十分に理解した上で慎重に判断すること。
 - 国内臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。〔副作用〕の項参照)
 - 本剤は維持量に到達するまで12週間以上を要する。

【用法・用量】

通常、成人にはリバスタグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。
 本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 1日18mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18mgまで増量すること。
- 本剤は、維持量に到達するまでは、1日量として18mgを超えない範囲で症状により適宜増減が可能である。消化器系障害（悪心、嘔吐等）がみられた場合は、減量するかこれらの症状が消失するまで休薬する。休薬期間が4日程度の場合は、休薬前と同じ用量又は休薬前より1段階低い用量で投与を再開する。それ以外の場合は本剤4.5mgを用いて投与を再開する。投与再開後は、再開時の用量を2週間以上投与し、忍容性が良好であることを確認した上で、減量前の用量までは2週間以上の間隔で増量する。
- 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。（「重要な基本的注意」、「適用上の注意」の項参照）
- 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。
- 医療従事者又は介護者等の管理のもとで投与すること。

【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）

- 本剤のコリン作動性作用により以下に示す患者では、症状を誘発又は悪化させるおそれがあるため慎重に投与すること。
 - 洞不全症候群又は伝導障害（洞房ブロック、房室ブロック）等の心疾患のある患者〔迷走神経刺激作用により徐脈又は不整脈が起こるおそれがある。〕
 - 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のある患者、あるいはこれらの既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者〔胃酸分泌量が増加し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を誘発又は悪化させるおそれがある。〕
 - 尿路閉塞のある患者又はこれを起こしやすい患者〔排尿筋を収縮させ症状を誘発又は悪化させるおそれがある。〕
 - てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させ痙攣発作を誘発させるおそれがある。〕

- 5) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患、あるいはこれら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を悪化させるおそれがある。〕
- 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、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔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。（「重大な副作用」の項参照）
- (2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (3) 本剤投与で効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。
- (4) アルツハイマー型認知症は、自動車の運転等の機械操作能力を低下させる可能性がある。また、本剤は主に投与開始時又は増量時にめまい及び傾眠を誘発することがある。このため、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (5) 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の減量又は一時休薬、あるいは使用を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を同一箇所連日貼付・除去を繰り返した場合、皮膚角質層の剥離等が生じ、血中濃度が増加するおそれがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。
- (7) 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付したために過量投与となり、重篤な副作用が発現した例が報告されている。貼り替えの際は先に貼付している製剤を除去したことを十分確認するよう患者及び介護者等に指導すること。（「過量投与」の項参照）
- (8) 嘔吐あるいは下痢の持続により脱水があらわれることがある。脱水により、重篤な転帰をたどるおそれがあるため、嘔吐あるいは下痢がみられた場合には、観察を十分に行い適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (9) 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の投与により、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。
- (10) 重度の肝機能障害のある患者では、投与経験がなく、安全性が確立されていないため、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ投与すること。

3. 相互作用

本剤は、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。本剤のチトクロームP450 (CYP) による代謝はわずかである。（「薬物動態」の項参照）

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 アセチルコリン カルプロニウム バタネコール アクラトニウム	コリン刺激作用が増強され、コリン系副作用（悪心、嘔吐、徐脈等）を引き起こす可能性がある。	本剤と同様にコリン作動性作用を有している。
コリンエステラーゼ阻害剤 アンペノニウム ジスチグミン ピリドスチグミン ネオスチグミン等		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 トリヘキシフェニジル ピロヘプチン マザチコール メチキセン ビペリデン等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン アトロピン等	本剤と抗コリン作用を有する薬剤のそれぞれの効果が減弱する可能性がある。	本剤と抗コリン作用を有する薬剤の作用が相互に拮抗する。
サクシニルコリン系筋弛緩剤 スキサメトニウム等	サクシニルコリン系筋弛緩剤の作用が過剰にあらわれるおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼを阻害し、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制する。

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった858例中720例（83.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑370例（43.1%）、適用部位痒痒感345例（40.2%）、接触性皮膚炎249例（29.0%）、適用部位浮腫119例（13.9%）、嘔吐77例（9.0%）、悪心75例（8.7%）、適用部位皮膚剥脱52例（6.1%）及び食欲不振48例（5.6%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 狭心症、心筋梗塞、徐脈、心ブロック、洞不全症候群**
狭心症（0.2%）、心筋梗塞（0.3%）、徐脈（0.8%）、心ブロック（0.1%）、洞不全症候群（頻度不明*）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。
- 脳血管発作、痙攣発作**
脳血管発作（頻度不明*）、痙攣発作（0.2%）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。
- 食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血**
食道破裂を伴う重度の嘔吐、胃潰瘍（いずれも頻度不明*）、十二指腸潰瘍（0.1%）、胃腸出血（0.1%）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。
- 肝炎**
肝炎（頻度不明*）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。
- 失神**
失神（0.1%）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。
- 幻覚、激越、せん妄、錯乱**
幻覚（0.2%）、激越、せん妄、錯乱（いずれも頻度不明*）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 脱水**
嘔吐あるいは下痢の持続により脱水（0.2%）があらわれることがあるので、このような場合には、補液の実施及び本剤の減量又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*
感染症			尿路感染	
血液及びリンパ系障害		貧血	好酸球増加症	
代謝及び栄養障害	食欲不振		糖尿病	
精神障害		不眠症	うつ病、落ち着きのなさ	不安、攻撃性
神経系障害		めまい、頭痛	傾眠、振戦	
心臓障害			上室性期外収縮、頻脈、心房細動	
血管障害		高血圧		
胃腸障害	嘔吐、悪心	下痢、腹痛、胃炎	消化不良	膵炎
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎	発疹	紅斑、痒痒症、多汗症、アレルギー性皮膚炎	蕁麻疹、水疱
腎及び尿路障害			頻尿、蛋白尿	
全身障害			疲労、無力症、倦怠感	
適用部位障害	適用部位紅斑、適用部位痒痒感、適用部位浮腫、適用部位皮膚剥脱	適用部位疼痛、適用部位亀裂	適用部位皮膚炎、適用部位反応、適用部位腫脹	適用部位過敏反応
臨床検査		体重減少、血中アミラーゼ増加	肝機能検査異常	
その他			転倒・転落	

※：頻度不明は承認時までの海外での報告による。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。〕
- 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。〕

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

徴候、症状：外国において本剤の過量投与（1回108mg、2日間）の2週間後に死亡したとの報告がある。また、外国における経口投与及び経皮投与による過量投与例では、嘔吐、悪心、下痢、腹痛、めまい、振戦、頭痛、失神、傾眠、錯乱状態、幻覚、多汗症、徐脈、高血圧及び倦怠感等が認められている。

処置：過量投与時には、速やかに本剤をすべて除去し、その後24時間はそれ以上の貼付を行わない。重度の悪心、嘔吐には制吐剤の使用を考慮すること。その他の有害事象に対しては、必要に応じて対症療法を行う。また、大量の過量投与時には、アトロピン硫酸塩水和物を解毒剤として使用できる。最初にアトロピン硫酸塩水和物として1~2 mgを静脈内投与し、臨床反応に応じて投与を追加する。解毒剤としてスコポラミンの使用は避けること。

8. 適用上の注意

(1) 貼付時

- 本剤は、背部、上腕部又は胸部の正常で健康な皮膚で、清潔で乾燥した体毛が少ない、密着した衣服を着用してもこすれない箇所に貼付すること。
 - 貼付箇所の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。
 - 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる箇所には貼付しないこと。
 - 貼付する箇所にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。
 - 皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。
 - 原則、1回につき1枚のみ貼付し、貼付24時間後に新しい製剤に貼り替えること。
- (2) 保管・廃棄
- 使用するまでは小袋内で保管すること。
 - 小児の手及び目の届かない、高温にならない所に保管すること。
 - 貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。
 - 本剤を扱った後は、手を眼に触れず、手を洗うこと。

〔薬物動態〕

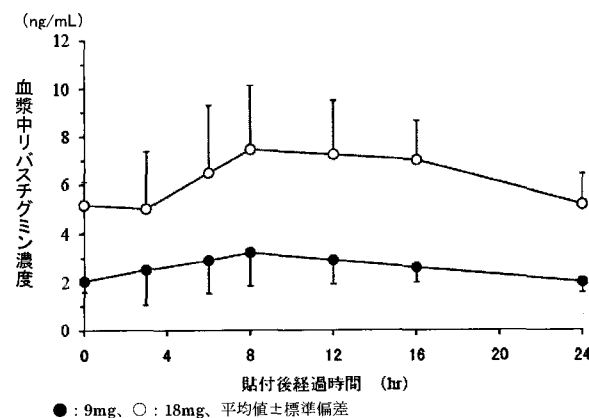
1. 血中濃度

健康成人に本剤9mgもしくは18mgを1日1回反復投与（5日間貼付）したときの投与5日目の血漿中リバスチグミン濃度推移を下図に示す。血漿中リバスチグミンは貼付8時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に到達し、貼付24時間後（貼付終了時）まで緩やかに減少した。Cmaxは本剤9mgで3.39±1.44ng/mL、18mgで8.27±2.31ng/mL（平均値±標準偏差）であった。1)

〈健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物動態パラメータ〉

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax* (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
9mg	3.39±1.44	8	62.9±18.7
18mg	8.27±2.31	8	153.3±41.5

n=18、平均値±標準偏差、※：中央値



●：9mg、○：18mg、平均値±標準偏差
 〈健康成人に本剤9mgもしくは18mgを5日間反復投与したときの投与5日目の血漿中薬物濃度推移〉

本剤18mgを除去後の血漿中リバスチグミン濃度の消失半減期は3.3時間であった。いずれの用量でもリバスチグミンの本剤からの放出率は含量の約50%であった。1) 血漿中リバスチグミン濃度は投与開始3日で定常状態に到達した。本剤9mgの初回投与日及び投与5日目のAUC₀₋₂₄比から求めた累積率は1.34であった。1)

2. 吸収 (参考: 外国人でのデータ)
背部、上腕部、胸部に貼付したとき、リバスチグミンの曝露量には貼付部位間で差が認められなかった。^{2,3)}
3. 分布
リバスチグミンの血漿中蛋白結合率は、本剤投与後の血漿中濃度付近で約40%であった (*in vitro*)。 ⁴⁾
4. 代謝
リバスチグミンは、主にエステラーゼにより加水分解され、その後硫酸抱合を受ける。CYPによる代謝はわずかである。
5. 排泄 (参考: 外国人でのデータ)
リバスチグミンの排泄は代謝物の腎排泄が主である。健康成人に¹⁴C標識リバスチグミンを経口投与したとき、24時間以内に90%以上が尿中へ排泄され、糞中への排泄は1%未満であった。⁵⁾
6. 肝機能障害患者 (参考: 外国人でのデータ)
本剤で肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。なお、リバスチグミンの経口剤 (国内未承認) を、Child-Pughスコアが5~12の肝硬変患者に単回投与したとき、健康成人と比較してリバスチグミンのAUCが約130%、Cmaxが約60%上昇した。⁶⁾

7. 薬物相互作用

本剤の薬物間相互作用を検討した試験はない。リバスチグミンの経口剤 (国内未承認) について、ジゴキシン⁷⁾、ワルファリン⁸⁾、ジアゼパム⁹⁾、フルオキセチン¹⁰⁾との薬物動態学的相互作用を検討した結果、リバスチグミンの薬物動態に対する併用薬の影響は認められなかった。リバスチグミンは主にエステラーゼにより代謝され、CYPによる代謝はわずかであることから、CYPを阻害する薬物と併用してもリバスチグミンの薬物動態は影響を受けないと考えられる。また、本剤18mgを貼付したときのリバスチグミンのCmaxはCYPに対するIC₅₀値より十分低いことから、CYPにより代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。¹¹⁾

【臨床成績】

軽度及び中等度 (ミニメンタルステート検査 (MMSE) : 10~20点) のアルツハイマー型認知症患者を対象とした本剤のプラセボ対照二重盲検比較試験 (24週間投与) の概要は次のとおりである。

1. 認知機能検査 (ADAS-Jcog)

投与24週時のベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群で1.3点、本剤18mg群で0.1点であり、プラセボ群と本剤18mg群間には統計学的に有意な差がみられた ($p=0.005$ 、共分散分析)。¹²⁾

<日本人患者に対する投与 24 週時の ADAS-Jcog の群間比較>

		プラセボ N=268	本剤 18mg N=273
	評価例数 ^{a)}	265	268
ベースライン	Mean (SD)	24.8 (9.46)	25.0 (9.93)
24 週時	Mean (SD)	26.1 (11.49)	25.1 (11.25)
変化量 ^{b)} (24 週時- ベースライン)	Mean (SD)	1.3 (5.07)	0.1 (5.04)
	LSmean (SE) ^{c)}	1.3 (0.31)	0.1 (0.30)
投与群間差 (本剤-プラセボ)	LSmean (SE) ^{c)}	—	-1.2 (0.43)
	95%信頼区間 ^{d)}	—	(-2.1~ -0.4)

N: 有効性評価対象例

SD: 標準偏差 SE: 標準誤差 LSmean: 最小二乗平均

a) 評価例数: ベースライン及びベースライン後の評価の両方を有する被験者

b) スコアの減少は改善を示す

c) LSmean と LSmean の 95%信頼区間は、投与群を因子、ADAS-Jcog のベースラインを共変量とする共分散分析モデルから算出

2. 全般臨床評価 (CIBIC plus-J)

投与24週時の全般臨床評価では、プラセボ群と本剤18mg群間には統計学的に有意な差はみられなかった ($p=0.067$ 、Wilcoxon順位和検定)。¹²⁾

<日本人患者に対する投与 24 週時の CIBIC plus-J の群間比較>

	プラセボ N=268	本剤 18mg N=273
評価例数 ^{a)}	267	270
Mean (SD)	4.4 (0.94)	4.2 (0.96)
Score-n(% ^{b)})		
(1) 大幅な改善	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 中程度の改善	5 (1.9)	6 (2.2)
(3) 若干の改善	36 (13.5)	53 (19.6)
(4) 症状の変化なし	111 (41.6)	109 (40.4)
(5) 若干の悪化	84 (31.5)	78 (28.9)
(6) 中程度の悪化	29 (10.9)	22 (8.1)
(7) 大幅な悪化	2 (0.7)	2 (0.7)

N: 有効性評価対象例

SD: 標準偏差

a) 評価例数: ベースライン後の評価を有する被験者

b) %は評価例数を分母として算出

【薬効薬理】

1. 作用機序

リバスチグミンは、アセチルコリンを分解する酵素であるコリンエステラーゼを阻害することにより脳内アセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活する。

2. 薬理作用

(1) 脳内コリンエステラーゼ阻害作用及びアセチルコリン増加作用

ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンレベルを増加させる。¹³⁾

(2) 学習記憶改善作用

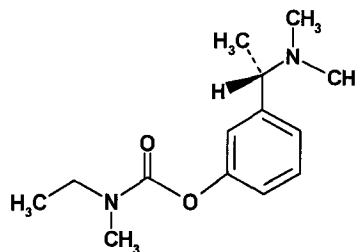
コリン作動性神経遮断モデル (スコポラミン処置ラット) やアルツハイマー病モデル (アミロイドβ脳内注入マウス及びAPP23マウス) の学習記憶障害を改善する。^{14~16)}

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リバスチグミン (Rivastigmine)

化学名: 3-[(1S)-1-(Dimethylamino)ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate

構造式:



分子式: C₁₄H₂₂N₂O₂

分子量: 250.34

性状: 無色~黄色又は微褐色澄明の粘性の液である。水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5) に極めて溶けやすい。

分配係数: >100 (1-オクタノール/水)

【包装】

リバスタッチパッチ4.5mg (分包): 14枚、28枚、140枚

リバスタッチパッチ9mg (分包): 14枚、28枚、140枚

リバスタッチパッチ13.5mg (分包): 14枚、28枚、140枚

リバスタッチパッチ18mg (分包): 14枚、28枚、140枚

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相試験(社内資料)
- 2) Lefèvre G. et al. : J.Clin.Pharmacol., **47** : 471, 2007
- 3) 小野薬品工業：貼付部位別PK試験(社内資料)
- 4) 小野薬品工業：血漿中蛋白結合率(社内資料)
- 5) 小野薬品工業：経口投与時の健康成人PK試験(社内資料)
- 6) 小野薬品工業：経口投与時の肝機能障害患者PK試験(社内資料)
- 7) 小野薬品工業：経口投与時のジゴキシン併用薬物相互作用試験(社内資料)
- 8) 小野薬品工業：経口投与時のワルファリン併用薬物相互作用試験(社内資料)
- 9) 小野薬品工業：経口投与時のジアゼパム併用薬物相互作用試験(社内資料)
- 10) 小野薬品工業：経口投与時のフルオキセチン併用薬物相互作用試験(社内資料)
- 11) 小野薬品工業：CYP分子種への影響(社内資料)
- 12) 小野薬品工業：国内後期第Ⅱ相/第Ⅲ相二重盲検比較試験(社内資料)
- 13) Cerbai F. et al. : Eur.J.Pharmacol., **572** : 142, 2007
- 14) Bejar C. et al. : Eur.J.Pharmacol., **383** : 231, 1999
- 15) Van Dam D. et al. : Psychopharmacology, **180** : 177, 2005
- 16) Meunier J. et al. : Br.J.Pharmacol., **149** : 998, 2006

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

(新聞発表用)

1	販 売 名	レクサプロ錠 10 mg
2	一 般 名	エスシタロプラムシュウ酸塩
3	申 請 者 名	持田製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中 エスシタロプラムシュウ酸塩 12.77 mg(エスシタロプラムとして10mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエスシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする。
6	効 能 ・ 効 果	うつ病・うつ状態
7	備 考	取扱区分：1- (1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)は別紙として添付 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)である。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)
 劇薬、処方せん医薬品^(注)

レキサプロ錠 10mg

LEXAPRO® Tab. 10mg

(エスシタロプラムシュウ酸塩・フィルムコーティング錠)

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示

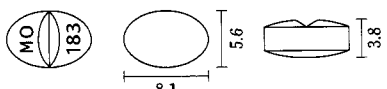
注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	55555AMX5555555
薬価収載	2011年**月
販売開始	2011年**月
国際誕生	2001年12月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者 (「相互作用」の項参照)
3. ピモジドを投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	レキサプロ錠10mg
成分・含量	1錠中 エスシタロプラムシュウ酸塩 12.77mg (エスシタロプラムとして 10mg)
添加物	タルク、クロスカルメロースナトリウム、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、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン
色調・剤形	白色でだ円形の割線のある フィルムコーティング錠
外形 (mm)	
重量 (mg)	約128
識別コード	MO183

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

(効能・効果に関連する使用上の注意)

抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。(「その他の注意」の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはエスシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

1. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。
2. 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者

の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。(「慎重投与」「高齢者への投与」及び「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) 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者、うっ血性心不全、低カリウム血症の患者 [本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。]
- (2) 肝機能障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
- (3) 高度の腎機能障害のある患者 [本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
- (4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (5) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (6) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状が増悪することがある。]
- (7) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状が増悪することがある。]
- (8) 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 [痙攣発作を起こすことがある。]
- (9) 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者 [出血傾向が増強するおそれがある。]
- (10) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- (11) 小児 (「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不隠、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

- (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (5) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。
- (6) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素CYP2C19で代謝され、CYP2D6及びCYP3A4も代謝に関与している。（「薬物動態」の項参照）

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩 エファビー	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をあけること。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
ビモジド オーラップ	本剤のラセミ体であるシタロプラムとビモジドとの併用により、QT延長が発現したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）	機序不明

(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
セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタン 等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン前駆物質（L-トリプトファン）含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 等 フェノチアジン系抗精神病剤 リスベリドン ブチロフェノン系抗精神病剤 ハロペリドール 抗不整脈剤 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによって考えられる。
β遮断剤 メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、メトプロロールを減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによって考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによって考えられる。
オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することによって考えられる。
ワルファリン	本剤のラセミ体であるシタロプラムとワルファリンとの併用により、ワルファリンのプロトロンビン時間が軽度延長（約5%）したとの報告がある。本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。	機序不明
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリン 等	出血傾向が増強することがある。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。	他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4. 副作用

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験（4試験）において、総症例550例中、409例（74.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは悪心131例（23.8%）、傾眠129例（23.5%）、頭痛56例（10.2%）、口渇53例（9.6%）、浮動性めまい48例（8.7%）、倦怠感39例（7.1%）、下痢34例（6.2%）、腹部不快感32例（5.8%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 痙攣（頻度不明）*

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 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、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

3) セロトニン症候群（頻度不明）*

不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクローヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。異常が認められた場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

*自発報告又は海外での報告のため頻度不明

(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。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
全身症状	倦怠感	無力症、異常感	熱感、発熱、疲労、体重増加、体重減少	浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注2)
過敏症 ^(注1)		発疹	湿疹、蕁麻疹、 痒痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫
精神神経系	頭痛、傾眠、浮動性めまい	あくび、不眠症、体位性めまい、感覚鈍麻、易刺激性（いらいら感、焦燥）	睡眠障害、異常夢（悪夢を含む）、激越、不安、錯乱状態、躁病、落ち着きのなさ、錯覚（ピリピリ感等）、振戦、リビドー減退、歯ぎしり	パニック発作、アカシジア、精神運動不穩、失神、幻覚、神経過敏、離人症、ジスキネジー、運動障害、無オルガズム症
消化器	悪心、腹部不快感、下痢、口渇	食欲減退、腹部膨満、腹痛、嘔吐、便秘、胃炎	食欲亢進	
循環器		動悸	起立性低血圧、QT延長	頻脈、徐脈
血液		赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少	白血球増加、血小板増加、血小板減少、鼻出血	出血傾向（斑状出血、消化管出血等）
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常		肝炎
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、肩こり、こわばり	
泌尿器・生殖器		排尿困難、頻尿、尿蛋白陽性、射精障害	勃起不全	尿閉、持続勃起症、不正出血、月経過多
その他		耳鳴、多汗症	回転性めまい、味覚異常、脱毛、コレステロール上昇、血中ナトリウム低下、乳汁漏出	視覚異常、散瞳、副鼻腔炎

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 自発報告又は海外での報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められているので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕「薬物動態」の項参照

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

1) 生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量を超える高い曝露により胎児毒性（体重減少、骨化遅延）及び出生児の死亡率の増加が認められた。なお、動物実験（ラット）において、催奇形作用は認められていない。

2) 本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。

3) 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIを投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

4) 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある⁽¹²⁾。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった⁽²⁾。〕

(2) 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には授乳を避けさせること。

〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

(2) 他の抗うつ薬（パロキセチン塩酸塩水和物）において、海外で実施された7~18歳における大うつ病性障害（DSM-IV*における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

*DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル）

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

海外において、本剤1000mgを超える過量投与が報告されている。また、本剤を過量投与した患者において、死亡例が海外で報告されている。主な症状として、中枢神経障害（めまい、振戦、不安、焦燥、興奮、セロトニン症候群、痙攣、昏睡）、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、心血管障害（低血圧、頻脈、QT延長、不整脈）、電解質及び水分バランス異常（低カリウム血症、低ナトリウム血症）等が報告されている。

(2) 処置

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて気道確保、酸素吸入等を行い、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。一般的な対症療法とともに心・呼吸機能のモニターを行うことが望ましい。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。

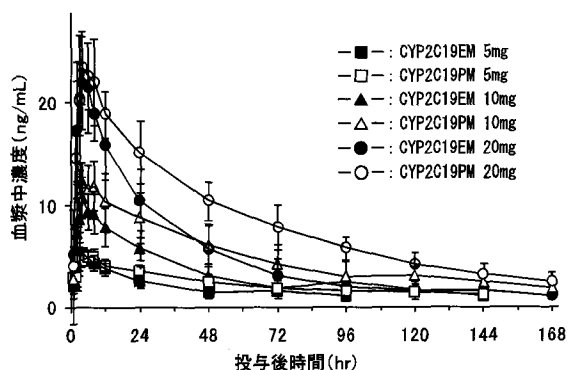
- (2) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。
- (3) 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。
- (4) ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、心毒性（心筋炎に基づくうっ血性心不全）による死亡が認められている。心毒性は本剤のCmaxに依存して発現するものと考えられ、発現の閾値におけるラット及びヒト曝露量の乖離は約8倍と推察されている。
- (5) ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、肺、精巣上体及び副腎にリン脂質症に関連する所見（光顕的に認められる泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び細胞の空胞化）が認められ、これらの所見はヒトにおける曝露量よりも低い曝露量より認められた。休業により、リン脂質症に関連する所見は回復した。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人（CYP2C19のPM（Poor Metabolizer）及びEM（Extensive Metabolizer）各6例）に、絶食下で本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与した。CYP2C19EM群では投与後3.8～4.3時間で最高血漿中濃度（Cmax）に達し、消失半減期（T_{1/2}）は24.6～27.7時間であり、Cmax及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量にほぼ比例して増加した。CYP2C19PM群における最高血漿中濃度到達時間及びCmaxはCYP2C19EM群と同程度であったが、AUC及びT_{1/2}はCYP2C19EM群の約2倍であった³⁾。



単回投与時の薬物動態パラメータ

CYP2C19 遺伝子型 ^{注)}	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
EM	5	5.7±0.8	3.8±1.3	183±70	24.6±9.9
	10	10.8±2.1	3.8±0.4	418±153	27.7±7.5
	20	23.0±4.3	4.3±1.4	807±282	27.4±7.2
PM	5	5.5±0.6	4.2±1.5	384±109	55.8±16.4
	10	12.9±2.3	4.8±1.8	885±384	51.2±16.9
	20	24.7±4.7	5.2±1.8	1595±356	55.3±8.7

(平均値±標準偏差、n=6)

注) EM: CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3
PM: CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*3/*3

(2) 反復投与

健康成人（CYP2C19のPM及びEM各5例）に本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与した。CYP2C19EM群、CYP2C19PM群のいずれにおいても血漿中濃度は投与回数に従って徐々に上昇し、CYP2C19EM群では投与15日目までに、CYP2C19PM群では投与19日目までにほぼ定常状態に達した。CYP2C19PM群の21日間反復投与後におけるCmax、AUC及びT_{1/2}のいずれも、CYP2C19EM群と比較して約2倍高値であった³⁾。

反復投与時の薬物動態パラメータ（投与21日目）

CYP2C19 遺伝子型 ^{注)}	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
EM	26.8±6.1	3.0±1.0	506±132	37.7±7.5
PM	53.9±12.9	6.4±3.3	1094±266	57.8±14.7

(平均値±標準偏差、n=5)

注) EM: CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3
PM: CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*3/*3

(3) 食事の影響（外国人データ）

健康成人（17例）に絶食下又は高脂肪食摂取後に本剤20mgを単回経口投与したとき、Cmax及びAUCは両群で統計学的有意差は認められず、食事の影響は認められなかった⁴⁾。

(4) 生物学的利用率（外国人データ）

本剤のラセミ体であるシタロプラム40mgを健康成人12例に単回経口投与したときの生物学的利用率は79.5%であった⁵⁾。

2. 分布

(1) 健康成人（CYP2C19のPM及びEM各6例）に本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与したときの分布容積（V_{Z/F}）は872～1053Lであった³⁾。

(2) 血漿蛋白結合率（in vitro、外国人データ）

ヒト血漿にエスシタロプラム（20～100ng/mL）を添加したとき、検討した濃度範囲における血漿蛋白結合率はほぼ一定であり、その平均値は55.4%であった⁶⁾。

3. 代謝・排泄

(1) エスシタロプラムは主にCYP2C19によりデメチル化体へ代謝され、また、デメチル化体への代謝には、CYP2D6及びCYP3A4が関与する。デメチル化体はCYP2D6によりジデメチル化体へ代謝される⁷⁾。また、エスシタロプラムの一部はCYP2D6あるいはモノアミンオキシダーゼ並びにアルデヒド酸化酵素により酸化されN-オキサイド体あるいはプロピオン酸体へ代謝されることが報告されている^{8,9)}。エスシタロプラムは、肝臓でこれら代謝物に変換された後、そのまま、あるいはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されることが考えられる¹⁰⁾。

(2) 健康成人に本剤を単回あるいは反復経口投与したときのCmax及びAUCは、エスシタロプラム、デメチル化体、ジデメチル化体の順に高かった。また、ジデメチル化体の尿中排泄率は、エスシタロプラムあるいはデメチル化体に比較して低かった³⁾。

(3) 健康成人（CYP2C19のPM及びEM各6例）に本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与したとき、投与後168時間後までのエスシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM群では投与量の12.9～13.2%、CYP2C19PM群では21.2～21.9%であった。また、健康成人（CYP2C19のPM及びEM各5例）に本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与したとき、最終投与後24時間までのエスシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM群では投与量の17.4%、CYP2C19PM群では30.7%であった³⁾。

4. 相互作用（外国人データ）¹¹⁾

(1) 本剤を用いた試験の成績

1) オメプラゾール

健康成人（16例）にオメプラゾール30mgを1日1回6日間反復経口投与し、5日目に本剤20mgを併用経口投与したとき、本剤のCmaxには影響は認められなかったが、AUCが1.51倍に上昇した。

2) シメチジン

健康成人（16例）にシメチジン400mgを1日2回5日間反復経口投与し、4日目に本剤20mgを併用経口投与したとき、本剤のCmaxには影響は認められなかったが、AUCが1.72倍に上昇した。

3) メトプロロール

健康成人（15例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）、最終投与日（28日）にメトプロロール100mgを併用経口投与したとき、メトプロロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.75倍、2.27倍に上昇した。

4) デシプラミン（国内販売中止）

健康成人（20例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にデシプラミン50mgを併用経口投与したとき、デシプラミン

のCmax及びAUCがそれぞれ1.41倍、2.07倍に上昇した。

- 5) リトナビル

健康成人（18例）に本剤20mgとリトナビル600mgを併用経口投与したとき、本剤及びリトナビルの薬物動態に影響は認められなかった。
- (2) 本剤のラセミ体であるシタロプラム（国内未発売）を用いた試験の成績
 - 1) レボメプロマジン

健康成人（8例）にシタロプラム40mgを1日1回10日間反復経口投与し、7日目にレボメプロマジン50mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びレボメプロマジンの薬物動態に影響は認められなかった。
 - 2) トリアゾラム

健康成人（17例）にシタロプラムを反復経口投与（20mg/日を7日間、引き続き40mg/日を23日間）し、最終投与日（30日）にトリアゾラム0.25mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びトリアゾラムの薬物動態に影響は認められなかった。
 - 3) カルバマゼピン

健康成人（12例）にカルバマゼピンを反復経口投与（100mgを2回/日を3日間、引き続き200mgを2回/日を3日間、400mg/日を29日間）し、22日目よりシタロプラム40mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、カルバマゼピンの薬物動態に影響は認められなかった。
 - 4) ビモジド

健康成人（26例）にシタロプラム40mgを1日1回11日間反復経口投与し、最終投与日（11日）にビモジド2mgを併用経口投与したとき、ビモジドの薬物動態に影響は認められなかった。一方、併用時のQTcはビモジド単独投与時と比べ有意に延長した（QTcのベースラインからの変化量：併用時9.6～14.1msec、単独投与時2.1～2.3msec）。
 - 5) ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人（17例）にシタロプラム40mg及びケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、シタロプラムの薬物動態に影響は認められなかった。また、ケトコナゾール単独投与時と比べ、ケトコナゾールのTmaxは遅延（併用時2.4時間、単独投与時1.9時間）し、Cmaxが0.79倍に低下したが、AUC及びT_{1/2}は同程度であった。
 - 6) ワルファリン

健康成人（12例）にシタロプラム40mgを1日1回21日間反復経口投与し、15日目にワルファリン25mgを併用経口投与したとき、S-ワルファリン及びR-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、併用時のプロトロンビン時間の最大値（Rmax）及びプロトロンビン時間-時間曲線下面積（AUC_{Pr}）はワルファリン単独投与時に比べ有意に増加したがその増加の程度は軽度であった（Rmax及びAUC_{Pr}：併用時26.7sec及び3260sec・hr、単独投与時25.1sec及び3098sec・hr）。
 - 7) ジゴキシン

健康成人（11例）にシタロプラム40mgを1日1回29日間反復経口投与し、22日目にジゴキシン1mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びジゴキシンの薬物動態に影響は認められなかった。
 - 8) リチウム

健康成人（8例）にシタロプラム40mgを1日1回10日間反復経口投与し、3日目から7日までリチウム30mmolを1日1回5日間反復併用経口投与したとき、シタロプラム及びリチウムの薬物動態に影響は認められなかった。

5. 高齢者（外国人データ）

本剤10mg、20mg及び30mgを絶食下单回経口投与したときの高齢者（14例、65～73歳）におけるCmaxは非高齢者（15例、19～35歳）と同程度であったが、AUC及びT_{1/2}は非高齢者と比較してそれぞれ1.29～1.35倍、1.48～1.53倍上昇あるいは延長した¹²⁾。また、本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与したときの高齢者（18例、64～80歳）におけるエスシタロプラムのCmax及びAUCは、非高齢者（18例、23～35歳）のそれぞれ1.34倍、1.50倍に上昇した¹³⁾。
6. 肝機能障害患者（外国人データ）

本剤20mgを軽度～中等度（Child-Pugh分類のAあるいはB）の肝機能低下患者8例に単回経口投与したとき、肝機能障害の程度に応じてAUCが上昇し、軽度、中等度の肝機能低下患者におけるAUCは、健康成人のそれぞれ1.37倍、1.61倍であった¹⁴⁾。

7. 腎機能障害患者（外国人データ）

本剤のラセミ体であるシタロプラム20mgを腎機能が低下（糸球体濾過量：10～53mL/min）した患者7例に単回経口投与したとき、健康成人と比較してT_{1/2}は1.35倍延長し、AUC（投与量で補正）は1.24倍に上昇したが、Cmax（投与量で補正）、Tmax及びV_z/Fはほぼ同程度であった¹⁵⁾。

8. 遺伝子多型

(1) CYP2C19

本剤を健康成人に投与したとき、CYP2C19PMにおけるAUC及びT_{1/2}は、CYP2C19EMと比較して約2倍高かった³⁾。

(2) CYP2D6（外国人データ）

本剤を健康成人に経口投与あるいは静脈内投与したとき、CYP2D6PMにおけるCmax及びAUCは、8例中1例でCYP2D6EMにおける値のそれぞれ1.2倍及び1.3倍であったが、他の7例ではCYP2D6EMと同程度であった¹⁶⁾。

9. QT間隔に対する影響（外国人データ）

健康成人117例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（Thorough QT試験）において、QTcFのベースラインからの変化量（プラセボ補正）は、本剤1日10mg投与において4.3msec、1日30mg投与において10.7msecであった¹⁷⁾。

QTcFのベースラインからの変化量（プラセボ補正）

薬剤	QTcF (90%信頼区間) (msec)
エスシタロプラム 10mg/日	4.3 (2.2,6.4)
エスシタロプラム 30mg/日	10.7 (8.6,12.8)
モキシフロキサシン 400mg/日	9.2 (7.7,10.7)

(注) 本剤の承認用量は、1日20mgまでである。「用法・用量」の項参照

【臨床成績】

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

1. 二重盲検並行群間比較試験

大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして1日20～40mg）を8週間投与した結果、主要評価項目であるMADRS合計点の変化量は下表のとおりであり、本剤（10mg及び20mg併合群）のプラセボに対する優越性が示された¹⁸⁾。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

投与群	例数	MADRS合計点 ^{a)}		変化量			
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボ群との対比較 ^{c)}		
					群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	p値	
プラセボ群	124	29.0±5.6	18.3±10.1	-10.7±9.5	-	-	
本剤	10mg群	120	29.4±5.8	15.6±11.0	-13.7±10.0	-3.0 [-5.4,-0.5]	0.018*
	20mg群	119	29.8±6.0	16.2±10.1	-13.6±8.8	-2.7 [-5.0,-0.4]	0.021*
	併合群	239	29.6±5.9	15.9±10.5	-13.7±9.4	-2.8 [-4.9,-0.8]	0.006*
PAR群	121	29.8±5.9	15.6±10.0	-14.2±9.9	-3.2 [-5.6,-0.8]	0.009*	

a)：平均値±標準偏差

b)：最小二乗平均値

c)：投与群を因子、ベースラインのMADRS合計点を共変量とした共分散分析

*：有意差あり（p<0.05）

2. 長期投与試験

大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された¹⁹⁾。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS合計点 ^{a)}	変化量 ^{a)}
ベースライン	92	31.3±5.5	-
8週時	87	15.0±9.3	-16.5±8.5
24週時	79	10.8±9.1	-20.3±8.6
52週時	66	8.0±7.4	-23.0±7.6

a)：平均値±標準偏差

3. 高齢者長期投与試験

高齢の大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された²⁰⁾。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS合計点 ^{a)}	変化量 ^{a)}
ベースライン	22	31.4±8.6	-
8週時	19	17.1±9.9	-13.7±9.0
24週時	14	11.5±8.5	-18.6±7.6
52週時	13	7.4±6.4	-23.3±6.6

a)：平均値±標準偏差

【薬効薬理】

本剤は選択的なセロトニン（5-HT）再取り込み阻害作用を示し、脳内での細胞外5-HT濃度を持続的に上昇させることにより5-HT神経系を賦活化し抗うつ作用を示すと考えられる。

1. 抗うつ作用

- マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した^{21,22)}。
- ラット慢性緩和ストレスモデルにおいて、ストレス負荷により減少したショ糖溶液摂取量をストレス非負荷動物と同程度に回復させた^{23,24)}。
- ラット社会的ストレスモデルにおいて、居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を単回投与では減少させ、逆に反復投与では増加させた²⁵⁾。

2. セロトニン再取り込み阻害作用

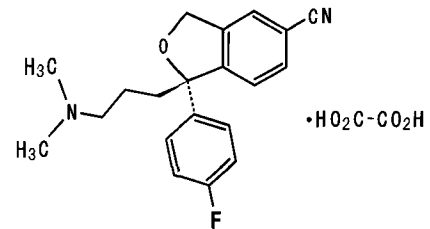
- ラット脳シナプトソームを用いた*in vitro*実験において5-HT取り込みを阻害し（50%抑制濃度は2.1nmol/L）、*in vivo*においてもラット前脳皮質中の細胞外5-HT濃度を上昇させた^{26,27)}。
- ヒトモノアミントランスポーター発現細胞において、本剤の5-HTトランスポーターに対する選択性（結合親和性定数の比率）はノルアドレナリントランスポーター及びドパミントランスポーターと比較してそれぞれ7100倍及び24000倍であった（*in vitro*）²⁸⁾。
- 脳内5-HT神経系の賦活化により惹起されるマウスの行動変化を増強したが、ノルアドレナリン神経系及びドパミン神経系の賦活化により惹起される行動変化には影響を及ぼさなかった^{26,29,30)}。
- ヒト及び各種動物由来の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター（計144種類）を用いた実験において、本剤は高濃度で σ_1 受容体に対する結合性が認められたが、その他の各種神経伝達物質の受容体に対してほとんど結合性を示さなかった（*in vitro*）^{22,31)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エスシタロプラムシユウ酸塩（escitalopram oxalate）

化学名：(1S)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile monooxalate

構造式：



分子式：C₂₀H₂₁FN₂O · C₂H₂O₄

分子量：414.43

性状：エスシタロプラムシユウ酸塩は白色～淡黄色の粉末である。本品は、メタノールに溶けやすく、水及びエタノール(95)にやや溶けにくい。

【包装】

PTP：28錠、100錠、140錠、500錠

バラ：500錠

【主要文献】

- Chambers, C. D. et al. : N. Engl. J. Med. 354 (6), 579~587 (2006)
- Kallen, B. et al. : Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 17 (8), 801~806 (2008)
- 持田製薬社内資料（国内第I相試験－エスシタロプラムの単回及び反復投与試験－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼす食事の影響－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－シタロプラムの生物学的利用率－）
- 持田製薬社内資料（薬物動態試験－エスシタロプラムの蛋白結合の検討－）
- 持田製薬社内資料（薬物動態試験－エスシタロプラムの*in vitro*代謝の検討－）
- Olesen, O. V. et al. : Pharmacology. 59 (6), 298~309 (1999)
- Rochat, B. et al. : Biochem Pharmacol. 56 (1), 15~23 (1998)
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－シタロプラムのマスバランス－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラム及びシタロプラムの薬物相互作用試験－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（単回投与）－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（反復投与）－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－肝機能障害患者におけるエスシタロプラムの薬物動態－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－腎機能障害患者におけるシタロプラムの薬物動態－）
- 持田製薬社内資料（海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼすCYP2D6遺伝子多型の影響－）
- 持田製薬社内資料（海外Thorough QT試験－エスシタロプラムの心臓再分極に及ぼす影響－）
- 持田製薬社内資料（用量反応非劣性試験－大うつ病性障害患者におけるプラセボおよび塩酸パロキセチンを対照とした有効性及び安全性の検討－）
- 持田製薬社内資料（長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性および有効性の検討－）
- 持田製薬社内資料（高齢者長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性、有効性及び薬物動態の検討－）
- 持田製薬社内資料（薬理試験－うつ病モデルおよび不安障害モデルにおける有効性－）
- Sánchez, C. et al. : Psychopharmacology. 167 (4), 353~362 (2003)
- Montgomery, S. A. et al. : Pharmacol Toxicol. 88 (5), 282~286 (2001)
- Sánchez, C. et al. : Behav Pharmacol. 14 (5-6), 465~470 (2003)
- 持田製薬社内資料（薬理試験－ラット社会的ストレスモデルの行動様式に及ぼす影響－）
- 持田製薬社内資料（薬理試験－ラット脳シナプトソームの5-HT取り込み（*in vitro*）およびテトラペナジン誘発によるマウスの行動（*in vivo*）に及ぼす影響－）
- Mørk, A. et al. : Neuropharmacology. 45 (2), 167~173 (2003)
- Owens, M. J. et al. : Biol Psychiatry. 50 (5), 345~350 (2001)
- Hytel, J. et al. : J Neural Transm Gen Sect. 88 (2), 157~160 (1992)
- 持田製薬社内資料（薬理試験－エスシタロプラムおよび代謝物のモノアミン取り込みに及ぼす影響（*in vitro*および*in vivo*）－）

- 31) 持田製薬社内資料（薬理試験-各種受容体およびトランスポータに対するリガンドの結合に及ぼす影響-）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

持田製薬株式会社 学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

N I D

製造販売元



持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

プロモーション提携



吉富薬品株式会社

大阪市中央区北浜 2-6-18

提 携



医薬品の再審査期間延長の可否について

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勧案し、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。

(新聞発表用)

1	販売名	ハラヴェン静注 1mg
2	一般名	エリブリンメシル酸塩
3	申請者名	エーザイ株式会社
4	成分・含量	ハラヴェン静注 1mg : 1 バイアル中にエリブリンメシル酸塩 1.0 mg を含有
5	用法・用量	通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回 1.4 mg/m ² (体表面積) を2~5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	手術不能又は再発乳癌
7	備考	添付文書(案)は別紙のとおり。 本剤は、微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げ、その結果、G2/M 期で細胞分裂を停止させて細胞死を誘導することにより腫瘍増殖抑制作用を示す抗悪性腫瘍薬である。

別紙

抗悪性腫瘍剤

ハラヴェン[®] 静注 1mg (案) Halaven[™]

<エリブリンメシル酸塩製剤>

【貯 法】室温

【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

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2010年11月

【警 告】

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分な対応が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。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 高度な骨髄抑制のある患者
〔骨髄抑制を悪化させる可能性がある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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〕

【組成・性状】

本剤は、下記の成分を含有する無色澄明な注射剤である。

有効成分	1バイアル (2.0 mL) 中の分量	
エリブリンメシル酸塩	1.0 mg	
添加物	無水エタノール	0.10 mL
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
性 状	本品は無色澄明の液である	
pH	6.0~9.0	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約 3 (0.5 mg/mL、希釈しない場合)	
	約 1 (0.0203 mg/mL ^{注)})	

注) 平均的な体表面積から換算した投与量 (2.03 mg) を生理食塩液で 100 mL に希釈した時の濃度
(エリブリンメシル酸塩 2.03 mg相当量/100 mL生理食塩液)

【効能・効果】

手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

【用法・用量】

通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回 1.4 mg/m² (体表面積) を2~5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

<各サイクル1週目>

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000/mm ³ 以上 ・血小板数：75,000/mm ³ 以上 ・非血液毒性：Grade 2 ^{注1)} 以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する ^{注2)} 。 ・7日間を超えて継続する好中球数減少 (500/mm ³ 未満) ・発熱又は感染を伴う好中球数減少 (1,000/mm ³ 未満) ・血小板数減少 (25,000/mm ³ 未満) ・輸血を要する血小板数減少 (50,000/mm ³ 未満) ・Grade 3 ^{注1)} 以上の非血液毒性 ・副作用等により、2週目に休薬した場合

<各サイクル2週目>

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 ・好中球数：1,000/mm ³ 以上 ・血小板数：75,000/mm ³ 以上 ・非血液毒性：Grade 2 ^{注1)} 以下
投与再開基準	投与延期後 1週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する ^{注2)} 。
休薬基準	投与延期後 1週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0に基づく

注2) 減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量	減量後の投与量
1.4 mg/m ²	→ 1.1 mg/m ²
1.1 mg/m ²	→ 0.7 mg/m ²
0.7 mg/m ²	→ 投与中止を考慮

3. 肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
4. 本剤投与時、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者
 「重要な基本的注意」の項参照
- (2) 肝機能障害のある患者
 肝機能障害患者では、本剤の AUC が増加し、好中球減少の発現頻度が高くなる傾向がある。
 「薬物動態」の項参照
- (3) 高齢者
 「高齢者への投与」の項参照

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。異常が認められた場合には、減量や休薬等を行い、必要に応じて、G-CSF 製剤や抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。Grade 3 以上の白血球及び好中球減少の最低値は、ともに投与開始 14 日後（中央値）にあらわれ、最低値発現日からともに 7 日後（中央値）に回復した。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 動物実験（ラット、イヌ）において精巣毒性が認められているので、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

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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	併用により、骨髄抑制が増強するおそれがある。併用する場合には、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬期間の延長を行うこと。	ともに骨髄抑制作用を有し、骨髄抑制が増強するおそれがある。

4. 副作用

<国内臨床試験成績>

国内第 II 相試験において、安全性解析対象症例 81 例中全例で副作用が報告されている。主な副作用は、好中球減少（98.8%）、白血球減少（98.8%）、脱毛症（58.0%）、リンパ球減少（54.3%）、疲労（44.4%）、食欲減退（43.2%）、悪心（42.0%）、口内炎（38.3%）、味覚異常（33.3%）、ヘモグロビン減少（32.1%）、AST (GOT) 上昇（29.6%）、ALT (GPT) 上昇（27.2%）、CK (CPK) 上昇（25.9%）、発熱（24.7%）、末梢神経障害（24.7%）、γ-GTP 上昇（19.8%）、嘔吐（14.8%）、頭痛（14.8%）、発熱性好中球減少（13.6%）、下痢（13.6%）、LDH 上昇（12.3%）、Al-P 上昇（12.3%）、血小板減少（11.1%）、倦怠感（11.1%）、発疹（11.1%）である。

<外国臨床試験成績>

外国第 II 相及び第 III 相試験において、安全性解析対象症例 827 例中、790 例（95.5%）の副作用が報告されている。主な副作用は、好中球減少（56.0%）、脱毛症（49.7%）、悪心（35.1%）、末梢神経障害（32.0%）、疲労（29.3%）、無力症（25.9%）、白血球減少（22.9%）、貧血（20.3%）、食欲減退（18.6%）、発熱（16.6%）、便秘（16.3%）、下痢（15.0%）、嘔吐（14.5%）、頭痛（11.4%）である。

(1) 重大な副作用^{※1)}

- 1) **骨髄抑制** 好中球減少（98.8%）、白血球減少（98.8%）、リンパ球減少（54.3%）、ヘモグロビン減少（32.1%）、発熱性好中球減少（13.6%）、血小板減少（11.1%）、貧血（7.4%）、赤血球減少（6.2%）、汎血球減少（頻度不明^{※2)}）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) **感染症** 敗血症（頻度不明^{※2)}）、肺炎（頻度不明^{※2)}）等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。
- 3) **末梢神経障害（末梢性ニューロパシー）** 末梢神経障害（24.7%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、しびれ等の症状が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。
- 4) **肝機能障害** 肝機能障害（6.2%）があらわれることがあるので、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、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎** 間質性肺炎（1.2%）があらわれることがあるので、胸部X線検査等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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注 2) 外国臨床試験でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{※1)}

	30%以上 又は頻度不明	5~30%未満	5%未満
血液			血小板増加
消化器	悪心(42.0%)、口内炎(38.3%)、粘膜の炎症 ^{※2)}	嘔吐、便秘、下痢、腹痛	口唇炎、口内乾燥、口の感覚鈍麻、流涎過多、歯痛、歯肉痛、歯周炎、舌炎、舌苔、嚥下障害、腹部不快感、消化不良、胃腸粘膜障害、胃炎、裂肛、肛門周囲痛
全身症状	疲労(44.4%)	発熱、倦怠感、浮腫	無力症、疼痛
精神神経系	味覚異常(33.3%)	頭痛、めまい、感覚鈍麻	同名性半盲、傾眠、不安
代謝	食欲減退(43.2%)	血中アルブミンの低下、耐糖能障害	血中ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、総蛋白、血糖の低下、血中リン、総コレステロールの上昇
筋骨格系	骨痛 ^{※2)}	筋肉痛、関節痛	頸部痛、背部痛、肩胛部痛、四肢痛、筋固縮、筋痙縮、筋力低下、関節炎
呼吸器		咳嗽	呼吸困難、鼻出血、鼻漏、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、上気道炎、

	30%以上 又は頻度不明	5~30%未満	5%未満
			胸膜炎、放射線性肺臓炎
皮膚	脱毛症(58.0%)	発疹	湿疹、蕁麻疹、掻痒症、光線過敏性反応
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの上昇	総ビリルビンの上昇、脂肪肝
循環器			動悸、血圧上昇
泌尿器	尿路感染 ^{注2)}	蛋白尿、尿潜血	尿意切迫、BUN、血中クレアチニンの上昇
感覚器			結膜炎、眼の異常感、複視、眼脂、眼痛、眼乾燥、流涙増加、耳漏、耳鳴
その他		CK(CPK)、CRPの上昇、体重減少	注射部位反応(掻痒感等)、胸痛、口渴、過敏症、膈分泌物、血管炎、出血、ほてり、体重増加

注1) 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注2) 外国臨床試験でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、骨髄抑制や消化器症状等の副作用があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、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。〔動物実験(ラット)で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。〕

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔安全性が確立していない。〕

7.小児等への投与

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

8.過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対症療法等の適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

(1)調製時

- 1)本剤を他の医薬品と混注しないこと。
- 2)本剤を5%ブドウ糖注射液で希釈した場合、反応生成物が検出されるため、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。また0.02 mg/mL未満の濃度に希釈しないこと。
- 3)調製時には手袋、ゴーグル及び保護衣の着用が望ましい。本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

(2)投与時

本剤をシリンジに入れ、室温で保存した場合は6時間以内、冷蔵で保存した場合は24時間以内に投与すること。

10.その他の注意

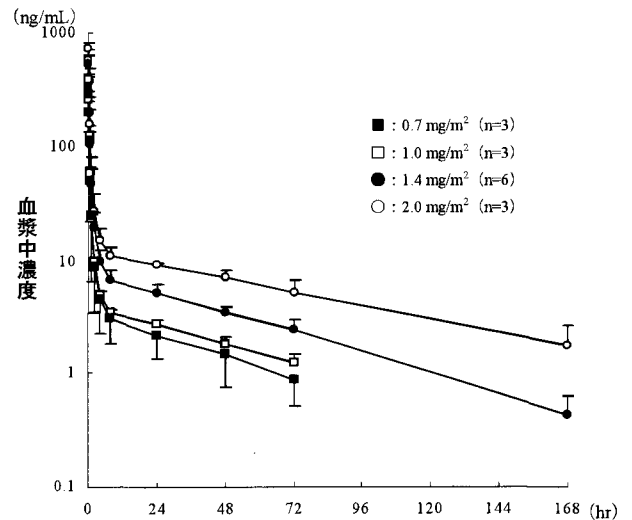
前治療歴を有する患者において、本剤の投与後に骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1.血漿中濃度

日本人固形がん患者15例に本剤0.7、1.0、1.4又は2.0 mg/m²を2~10分間かけて静脈内投与したとき、本剤は3相性の消失推移を示した。①

(注) 本剤の承認された用量は1.4 mg/m²である。



本剤静脈内投与時の血漿中エリブリン濃度(第1日目)

薬物動態パラメータ(1.4 mg/m²投与時)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/m ²)	V _{ss} (L/m ²)
第1日目	519.4±107.2	672.7±113.7	39.4±8.3	1.89±0.33	76.3±19.2
第8日目	544.4±52.5	698.5±128.8	38.6±5.2	1.82±0.34	67.8±12.4

(第1日目 n=6、第8日目 n=5、平均値±標準偏差)

2.分布

In vitro 試験におけるエリブリン(100~1,000 ng/mL)のヒト血漿蛋白結合率は48.92~65.07%であった。

②

(参考)

ラットに¹⁴C標識エリブリン酢酸塩0.75 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後7日目までに多くの組織に放射能が分布していた。特に、肺、膀胱、腎皮質、腎髄質、肝臓、脾臓、甲状腺、胃、唾液腺で高い放射能が認められ、中枢神経系では低かった。イヌに¹⁴C標識エリブリン酢酸塩0.08 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血液中放射能/血漿中放射能の比は0.94~1.25であった。③

3.代謝(外国人における成績)

固形がん患者6例に¹⁴C標識体を単回静脈内投与したとき、血漿中の放射能の大部分が未変化体であった。また、投与後168時間までに尿糞中に排泄された放射能の78.6%が未変化体であった。④

In vitro 試験の結果から、CYP3A4が主にエリブリンの代謝に寄与すると考えられた。⑤

4.排泄（外国人における成績）

固形がん患者 6 例に¹⁴C標識体を単回投与したとき、投与後 168 時間までに、投与した放射能の 8.9% が尿中に、77.6% が糞中に排泄された。尿糞中の放射能のうち、78.6% が未変化体として排泄された。（④）

5.高齢者

母集団薬物動態解析より、エリプリンのクリアランスは、65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者において有意な差は認められなかった。（⑥）

6.肝機能障害患者（外国人における成績）

固形がん患者 17 例の肝機能を Child-Pugh 分類によって、正常、軽度肝機能障害（Child-Pugh A）及び中等度肝機能障害（Child-Pugh B）に分類し、それぞれ本剤を 1.4 mg/m²、1.1 mg/m²及び 0.7 mg/m²投与した際の薬物動態パラメータにおいて、肝機能の低下にともなうクリアランスの低下、半減期の延長、AUC（投与量補正時）の増加及び C_{max}（投与量補正時）の増加が認められた。（⑦）

	正常 (N=6)	Child-Pugh A (N=7)	Child-Pugh B (N=4)
用量 (mg/m ²)	1.4	1.1	0.7
C _{max} (ng/mL/mg) 注)	72.0±20.2	83.9±28.5	111.3±44.0
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL/mg) 注)	228.7±58.3	419.8±175.4	720.8±435.8
t _{1/2} (hr)	36.1±8.6	41.1±12.7	65.4±21.3
CL (L/hr/m ²)	2.33±0.73	1.55±0.63	0.96±0.47
V _{ss} (L/m ²)	84.6±35.6	63.4±16.2	69.7±43.0

注) エリプリン 1 mg あたりに補正した数値を示す。

7.腎障害患者

腎障害を有する患者における薬物動態は明らかになっていない。

8.薬物相互作用

In vitro 試験においてエリプリンは CYP3A4 に対して可逆的な競合阻害作用 (K_i: 3~17 μmol/L) を示したが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝細胞において CYP1A、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A の酵素活性及びたん白発現量に影響を及ぼさなかった。（⑤）

外国人固形がん患者 10 例に本剤とケトコナゾールを併用投与した際に、エリプリンの薬物動態パラメータはケトコナゾールの影響を受けなかった。（⑧）

【臨床成績】

1.国内臨床成績

進行又は再発乳癌を対象とした臨床第 II 相試験

アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療を有する進行又は再発乳癌患者に対し、奏効率は 21.3% (17/80 例) であり、無増悪生存期間の中央値は 112 日であった。（⑨）

2.外国臨床成績

進行又は再発乳癌を対象とした臨床第 III 相試験

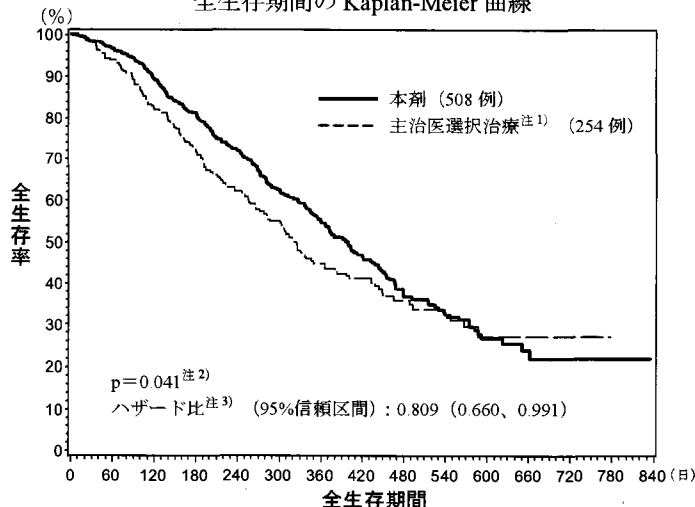
アントラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤を含む前治療 2~5 レジメンの進行又は再発乳癌患者 (762 例) において、主治医選択治療を比較対象とし、全生存期間を主要評価項目、無増悪生

存期間、奏効率等を副次評価項目とし、本剤の主治医選択治療に対する優越性の検証を目的とした第 III 相比較試験が実施された。

その結果、全生存期間において、本剤の主治医選択治療に対する優越性が確認された。

本剤投与群における全生存期間の中央値は 399 日、無増悪生存期間の中央値は 113 日、奏効率は 12.2% であった。（⑩）

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



注 1) 主治医選択治療のうち、10 例以上で使用された薬剤は以下の通り。

薬剤名: 例数 (%)	
ビノレルビン: 61 (24.0)	パクリタキセル: 26 (10.2)
ゲムシタビン: 46 (18.1)	ドキシソルピシン: 23 (9.1)
カペシタビン: 44 (17.3)	ドセタキセル: 10 (3.9)

注 2) HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした層別 log-rank 検定

注 3) 本剤/主治医選択治療

HER2/neu、カペシタビン前治療歴及び地域を層とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

【薬効薬理】

1.作用機序

エリプリンメシル酸塩は、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで正常な紡錘体形成を妨げる。その結果、G₂/M期で細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示す。（⑪⑫⑬⑭）

2.抗腫瘍効果

in vitro 試験

(1) エリプリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株 (MDA-MB-231、MDA-MB-435、MDA-MB-468 及び HCC1806) に対して、細胞増殖抑制作用を示した。（⑪⑮）

(2) β-チューブリン変異を有するパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌由来細胞株 (1A9PTX10 及び 1A9PTX22) に対して、エリプリンメシル酸塩の細胞増殖抑制作用は減弱しなかった。（⑮）

in vivo 試験

エリプリンメシル酸塩は、ヒト乳癌由来細胞株 (MDA-MB-435、MX-1 及び UISO-BCA-1) 皮下移植マウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示し、実験終了時点まで腫瘍の完全退縮が維持されていたマウスも観察された。（⑪⑯⑰）

【有効成分に関する理化学的知見】

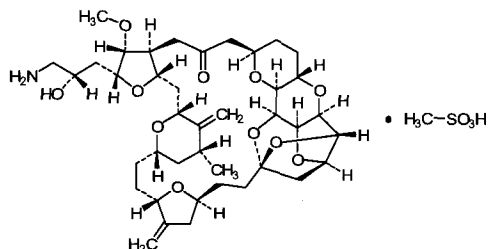
一般名：エリブリンメシル酸塩 (Eribulin Mesilate)

化学名：(2*R*, 3*R*, 3*aS*, 7*R*, 8*aS*, 9*S*, 10*aR*, 11*S*, 12*R*, 13*aR*, 13*bS*, 15*S*, 18*S*, 21*S*, 24*S*, 26*R*, 28*R*, 29*aS*)-2-[(2*S*)-3-Amino-2-hydroxypropyl]-3-methoxy-26-methyl-20, 27-dimethylidenehexacosahydro-11, 15:18, 21:24, 28-triepoxy-7, 9-ethano-12,15-methano-9*H*, 15*H*-furo[3, 2-*i*]furo[2', 3':5, 6]pyrano[4, 3-*b*][1, 4]dioxacyclopentacosin-5(4*H*)-one monomethanesulfonate

分子式：C₄₀H₅₉NO₁₁・CH₄O₃S

分子量：826.00

構造式：



物理化学的性状：

エリブリンメシル酸塩は水、メタノール、エタノール (99.5)、ベンジルアルコール及びジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくい。

融点：約 160°C (分解)

分配係数：2.25 (1-オクタノール/緩衝液、イオン強度 0.3)

【包装】

ハラヴェン静注 1 mg (2.0 mL) …………… 1 バイアル

【主要文献】

	文献請求番号
①社内資料：日本人固形がん患者を対象とした臨床第 I 相試験 (国内試験)	HAL-0050
②社内資料：エリブリンメシル酸塩の血漿たん白結合	HAL-0051
③社内資料： ¹⁴ C-エリブリン酢酸塩由来放射能の分布 (ラット、イヌ)	HAL-0052
④社内資料：固形がん患者を対象としたマスバランス試験 (外国試験)	HAL-0053
⑤社内資料：エリブリンメシル酸塩の in vitro 代謝	HAL-0054
⑥社内資料：エリブリンメシル酸塩の母集団薬物動態解析	HAL-0055
⑦社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (外国試験)	HAL-0056
⑧社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (外国試験)	HAL-0057
⑨社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第 II 相試験 (国内試験)	HAL-0058
⑩社内資料：進行又は再発乳癌を対象とした臨床第 III 相試験 (外国試験)	HAL-0059
⑪Towle, M. J. et al.: Cancer Res., 61, 1013 (2001)	HAL-0002
⑫Kuznetsov, G et al.: Cancer Res., 64, 5760 (2004)	HAL-0003
⑬Jordan, M. A. et al.: Mol. Cancer Ther., 4, 1086 (2005)	HAL-0004
⑭社内資料：エリブリンメシル酸塩の作用機序に関する検討	HAL-0060

⑮社内資料：エリブリンメシル酸塩のがん細胞増殖抑制作用 (in vitro) HAL-0061

⑯社内資料：エリブリンメシル酸塩の抗腫瘍効果 (in vivo) HAL-0062

⑰社内資料：エリブリンメシル酸塩と他の抗がん剤の併用効果 (in vivo) HAL-0063

【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

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

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	クリゾチニブ	<p>ALK融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌</p> <p>※、2009年の非小細胞肺癌の新規罹患患者数は88,821人と報告されており、そのうちの薬物治療対象患者数は51,466人、さらにALK融合遺伝子の発現頻度が2～13%と報告されていることを踏まえると、日本でのALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者数は1,029～6,691と想定され、希少疾病用医薬品の指定要件である5万人未満である。</p> <p>現在の標準治療では、1次治療のプラチナダブレットで30～40%、2次治療のドセタキセルあるいはペメトレキセドで10%程度の奏効率であるが、本剤は国際共同第Ⅰ相試験において前治療のレジメン数にかかわらず50%を超える高い奏効率を示している。本剤については、国際共同第Ⅲ相試験が進行中である。</p>	ファイザー株式会社
2	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 & 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

3	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
4	Genz-112638	<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>	ジェンザイム・ジャパン株式会社
5	ミグルスタット	<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>	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

(報道発表用)

1	販 売 名	ミラペックス LA 錠 0.375mg、ミラペックス LA 錠 1.5mg
2	一 般 名	プラミペキソール塩酸塩水和物
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	ミラペックス LA 錠 0.375mg : 1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物として 0.375mg を含有 ミラペックス LA 錠 1.5mg : 1 錠中プラミペキソール塩酸塩水和物として 1.5mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として 1 日量 0.375mg 1 日 1 回食後経口投与からはじめ、2 週目に 1 日量を 0.75mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.75mg ずつ増量し、維持量 (標準 1 日量 1.5~4.5mg 1 日 1 回食後経口投与) を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1 日量は 4.5mg を超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	パーキンソン病
7	備 考	本剤は、非麦角系構造を有するドパミン受容体作動薬であり、1 日 1 回投与の徐放性製剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

貯法	室温保存
使用期限	外箱に使用期限を表示

	LA錠 0.375 mg	LA錠 1.5 mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1997年7月	1997年7月

ドパミン作動性パーキンソン病治療徐放性製剤
 劇薬、処方せん医薬品^注

ミラペックス[®] LA錠 0.375mg

ミラペックス[®] LA錠 1.5mg

Mirapex[®]-LA Tablets 0.375mg・1.5mg
 (プラミペキソール塩酸塩水和物徐放錠)

®=登録商標

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。[「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 [動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、妊娠率の低下、生存胎児数の減少及び出生児体重の低下が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）]
- 透析患者を含む高度な腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者
 [副作用が発現しやすくなるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照）]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ミラペックス LA錠 0.375mg	ミラペックス LA錠 1.5mg
成分・含量	1錠中 プラミペキソール塩酸塩水和物 0.375mg	1錠中 プラミペキソール塩酸塩水和物 1.5mg
添加物	ヒプロメロース、トウモロコシデンプン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
剤形	白色の素錠	白色の素錠
外形		
長径	約9mm	約14mm
短径	約9mm	約6.8mm
厚さ	約4.1mm	約4.8mm
重さ	約0.25g	約0.35g
識別コード	P1	P3

【効能・効果】

パーキンソン病

【用法・用量】

通常、成人にはプラミペキソール塩酸塩水和物として1日量0.375mg 1日1回食後経口投与からはじめ、2週目に1日量を0.75mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.75mgずつ増量し、維持量（標準1日量1.5～4.5mg 1日1回食後経口投与）を定める。なお、年齢、症状により適宜増減ができるが、1日量は4.5mgを超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤の投与は、少量から開始し、幻覚等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分にを行い、慎重に維持量（標準1日量1.5～4.5mg）まで増量すること。
 [「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
- 腎機能障害患者に対する投与方法
 腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30-50mL/min）には、治療開始1週間は本剤0.375mgを隔日投与し、増量が必要な場合には患者の状態（精神症状、消化器症状、血圧等）や腎機能に注意しながら慎重に1週間毎に0.375mgずつ漸増すること。なお、最大1日量は2.25mgとする。また、透析患者を含む高度な腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）に対しては状態を観察しながら速放錠である「ピ・シフロール錠 0.125mg、同 0.5mg」を慎重に投与すること。[「禁忌」、「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与方法	初回投与量	最大1日量
クレアチニンクリアランス ≥ 50	1日1回投与	0.375mg ×1回/日	4.5mg (4.5mg×1回)
クレアチニンクリアランス ≥ 30	治療開始1週間は隔日投与、その後は1日1回投与	0.375mg×1回 を隔日投与	2.25mg (2.25mg×1回)

- 本剤の1日1回食後投与は、できるだけ同じ時間帯に服用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者
 [症状が増悪又は発現しやすくなることがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）]
- 腎機能障害のある患者
 [副作用が発現しやすくなるおそれがあり、また、本剤は主に尿中に未変化体として排泄される（「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「薬物動態」の項参照）]
- 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者
 [副作用が発現しやすくなるおそれがある（「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）]
- 低血圧症の患者
 [症状が悪化することがある（「重要な基本的注意」、「副作用」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

- (1) 突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。

〔「警告」、「副作用」の項参照〕

- (2) 特に投与初期には、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧に基づく症状が見られることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、血圧等の観察を十分に行うこと。また、これらの症状が発現した場合には、症状の程度に応じて、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

〔「副作用」の項参照〕

- (3) 本剤を他の抗パーキンソン剤（レボドパ、抗コリン剤、アマタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド）と併用した場合、ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。これらの副作用があらわれた場合には、他の抗パーキンソン剤又は本剤を減量又は投与を中止するとともに、精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮すること。

〔「相互作用」、「副作用」の項参照〕

- (4) 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるので、減量・中止が必要な場合は漸減すること。

〔「副作用」の項参照〕

- (5) レボドパ又はドパミン受容体作用薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (6) 本剤の有効成分は、速放錠である「ピ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、「ピ・シフロール錠0.125mg、同0.5mg」から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。

〔「臨床成績」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、肝薬物代謝酵素チトクロームP450による代謝をほとんど受けず、主に尿中に未変化体のまま排泄される。

〔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
カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン、アマタジン塩酸塩	ジスキネジア、幻覚等の副作用が増強することがある。このような場合には、本剤を減量すること。	カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤との併用により、双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある ¹⁾ 。
鎮静剤 アルコール	作用が増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、本剤との併用により作用増強の可能性が考えられる。
ドパミン拮抗剤 フェンチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド、ドンペリドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作用薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。

抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アマタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカポン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。
--	------------------------------	------------------

4. 副作用

レボドパ非併用パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験（日本人83例を含む総症例539例）において、223例に本剤が投与された。223例中、副作用が報告された症例は141例（63.2%）であった。主な副作用は、傾眠76例（34.1%）、悪心42例（18.8%）、浮動性めまい18例（8.1%）、便秘15例（6.7%）、口内乾燥12例（5.4%）であった。また、日本人集団では、35例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は21例（60.0%）であった。主な副作用は、傾眠15例（42.9%）、悪心7例（20.0%）、便秘4例（11.4%）であった。レボドパ併用パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験（総症例112例）では、56例に本剤が投与された。56例中、副作用が報告された症例は34例（60.7%）であった。主な副作用は、傾眠13例（23.2%）、ジスキネジア6例（10.7%）、幻視6例（10.7%）、悪心6例（10.7%）、食欲不振3例（5.4%）、浮動性めまい3例（5.4%）、起立性低血圧3例（5.4%）であった。（承認申請時）

(1) 重大な副作用

1) 突発的睡眠（0.1～5%未満）：

前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) 幻覚（7.2%）、妄想、せん妄、錯乱（0.1～5%未満）、激越（頻度不明²⁾）：

幻覚（主に幻視）、妄想、せん妄、錯乱、激越があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。

3) 悪性症候群（頻度不明²⁾）：

本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK（CPK）の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の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。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ²⁾
過敏症			過敏症状
皮膚		脱毛症、アレルギー性皮膚炎、そう痒症、発疹、多汗	蕁麻疹、網状皮斑
筋・骨格系		筋肉疲労、筋痙攣、筋力低下、筋骨格硬直	CK(CPK)上昇、背部痛、腰痛
中枢・末梢神経系	傾眠（31.9%）、浮動性めまい（7.5%）	味覚消失、平衡障害、注意力障害、頭痛、過眠症、嗜眠、記憶障害、錯覚、鎮静、振戦、ジスキネジア、オンオフ現象、回転性めまい、体位性めまい、パーキンソニズムの増悪	めまい、ジストニア、緊張亢進、舌麻痺、運動過多、ミオクローヌス、声が出にくい、異常感覚、知覚減退、失神
自律神経系		口内乾燥、唾液増加、起立性低血圧	高血圧
感覚器		羞明、霧視、視覚障害、眼精疲労	苦味、眼のちらつき、複視、視力低下

精神神経系		不眠、異夢、悪夢、病的性欲亢進、性欲減退、不穏、攻撃性、不安、強迫性購買、抑うつ気分、錯覚、気分変動、パニック発作、病的賭博、自殺念慮、失見当識、食欲亢進、食欲不振	神経過敏、気分高揚感、早朝覚醒、ねぼけ様症状、徘徊、過食（体重増加）、健忘
消化管	悪心 (17.2%)、便秘 (6.1%)	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、消化不良、おくび、胃炎、口内炎、嘔吐、体重減少、上腹部痛、胃不快感	嘔気、胃潰瘍、鼓腸放屁、イレウス
肝臓		γ-GTP上昇	肝機能異常 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇等)
内分泌			プロラクチン低下、成長ホルモン上昇
代謝		脱水	血糖値上昇
循環器		動悸、房室性期外収縮、心室性期外収縮、心拍不整	心悸亢進、低血圧
泌尿器系		尿閉、排尿頻回、勃起不全	尿蛋白陽性
一般的全身障害		末梢性浮腫、倦怠感、疲労感、脱力感、不快感、易刺激性、転倒、ほてり、口渇	胸痛、手がビリビリする
呼吸器			呼吸困難、肺炎、しゃっくり

注) 海外添付文書及びピピ・シフロール錠0.125mg、0.5mg添付文書に記載されたものであるため傾度不明。

5. 高齢者への投与

- 65歳以上の高齢者で非高齢者に比し、幻覚等の精神症状の発現率が高くなることがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。幻覚等の精神症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。
- 本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
〔妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、動物（ラット）を用いた生殖発生毒性試験で、次のことが認められている。〕
 - 受胎能及び一般生殖能試験 (Seg.I) (2.5 mg/kg) で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく妊娠率の低下が認められている。
 - 器官形成期投与試験 (Seg.II) (1.5 mg/kg) で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく生存胎児数の減少が認められている。
 - 周産期及び授乳期投与試験 (Seg.III) (0.5 mg/kg以上) で、血清プロラクチン濃度の低下に基づく出生児体重の低下が認められている。
- 授乳中の婦人には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。
〔ヒトにおいてプロラクチン分泌を抑制することが報告されており、乳汁分泌を抑制する可能性がある。なお、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

- 症状
本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、過度の鎮静、運動過多、幻覚、激越、低血圧等の症状の発現が予想される。
- 処置
精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、胃洗浄、活性炭の使用、輸液の点滴静注、心電図モニター等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析による除去は期待できない。

9. 適用上の注意

- 薬剤交付時
- 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたりしないで、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。
〔本剤の徐放性が失われ、過量投与となるおそれがある〕
 - 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。〕
 - 本剤は湿度の影響を受けやすいため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

10. その他の注意

ラットのがん原性試験（24ヶ月間混餌投与）において、2mg/kg/日以上の投与量で網膜変性の増加が報告されている。ただし、ヒトにおいて本剤を含む抗パーキンソン剤と網膜変性との関連性は認められなかったとの臨床試験成績が報告されている。

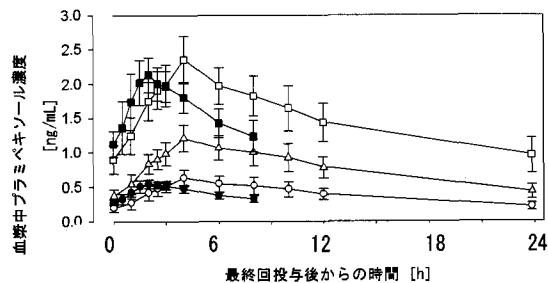
【薬物動態】

1. 血中濃度

<血漿中未変化体濃度推移>

健康成人に本剤（LA錠）0.375 mg、0.75 mg、1.5 mgを1日1回又は速放錠（IR錠）0.125 mg、0.5 mgを1日3回（8-8-8時間間隔）5日間食後反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移を次図で示す。LA錠は投与24時間後まで、IR錠は投与8時間後までの推移を検討した。LA錠投与時の血漿中濃度推移曲線は用量間で形状が類似しており、また、用量依存的な曝露の増加が認められた。同一の1日用量のIR錠投与後の結果と比較すると、LA錠投与後の $t_{max,ss}$ は遅く、 $C_{max,ss}$ はやや高く、 $C_{min,ss}$ はやや低かった。定常状態の AUC_{0-24} 及び Ac_{0-24} の統計的評価において両製剤の曝露量は生物学的に同等であると判断された³⁾。

健康成人にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中濃度推移



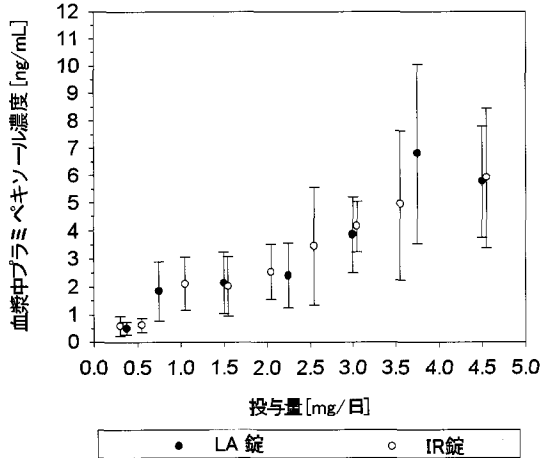
○ 0.375 mg LA 錠 1 日 1 回
△ 0.75 mg LA 錠 1 日 1 回
□ 1.5 mg LA 錠 1 日 1 回
● 0.125 mg IR 錠 1 日 3 回
■ 0.5 mg IR 錠 1 日 3 回

(平均値±S.D., n=24)

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠0.375 mg～4.5 mg/日又はIR錠0.25 mg～4.5 mg/日を食後反復経口投与したときの定常状態におけるトラフ時の血漿中未変化体濃度を次図で示す。LA錠投与後の血漿中濃度は用量依存的に上昇した。同一の1

日用量のLA錠又はIR錠を投与したとき（1.5 mg、3.0 mg、4.5 mg/日）の定常状態におけるトラフ時の血漿中濃度は、ほぼ同程度であった⁴⁾。

レボドパ併用パーキンソン病患者にLA錠又はIR錠反復経口投与時の血漿中トラフ濃度



(平均値±S.D., LA錠 n=57/5/62/13/43/8/24, IR錠 n=2/54/3/65/9/47/5/4/30)

<母集団薬物動態解析>

日本人を含む早期パーキンソン病患者を対象とした国際共同試験から得られたデータ（146例）を用いて母集団薬物動態解析を行った。この結果から、クレアチニンクリアランス及び体重が薬物動態に影響を与える因子であることが示された。クレアチニンクリアランスが80 mL/minから30 mL/minに低下すると経口クリアランスは約53%低下するという結果が得られた⁵⁾。

<食事の影響>

日本人健康成人を対象として実施したLA錠0.375 mgとLA錠1.5 mgの生物学的同等性試験において、定常状態におけるLA錠1.5 mgに対する食事の影響を検討した。その結果、AUCおよびC_{max}に関して、食事の影響は認められなかった。t_{max}は食後投与で6時間、空腹時投与で4時間であった⁶⁾。

2. 分布、代謝、排泄

- (1) 分布（血清蛋白結合率）：ヒト血清蛋白結合率は17～26%であった（*in vitro*）⁷⁾。
- (2) 代謝、排泄：健康成人に¹⁴C-プラミベキソール塩酸塩水和物0.3mgを経口投与したとき、血漿中及び尿中には大部分が未変化体として存在する。また、投与後96時間までに87.6%が尿中に、1.6%が糞中に排泄された。本剤は尿中排泄が主排泄経路と考えられた（外国人のデータ）⁸⁾。

【臨床成績】

パーキンソン病患者を対象に、UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part II (日常生活動作) 及びPart III (運動能力検査) を評価項目として実施した二重盲検比較試験の結果、本剤 (LA錠) の有効性が認められた。

1. 日本人を含む国際共同試験成績

早期パーキンソン病患者523例（うち日本人81例、最大解析対象集団）を対象とした国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS Part II+Part III合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善は速放錠 (IR錠) に比較し劣らないことが示された。また、日本人集団でも全体の成績と比較して一貫性がみられた⁹⁾。

国際共同二重盲検比較試験成績 (UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	33週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}	vs PLAC 優越性	vs PPX-IR 非劣性 ^{c)} [95%CI]
早期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	213	30.0 (13.1)	20.4 (13.0)	-8.6	P=0.0001	[-1.7~2.2]
	PPX-IR	207	28.9 (11.9)	19.4 (11.6)	-8.8	P<0.0001	—
	PLAC	103	29.0 (15.0)	24.6 (15.3)	-3.8	—	—

日本人集団における試験成績 (UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	33週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}
早期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	35	28.5 (13.3)	15.8 (13.1)	-12.5
	PPX-IR	32	29.1 (9.9)	18.8 (10.9)	-9.8
	PLAC	14	21.3 (7.9)	16.1 (8.5)	-6.9

- 投与群 PPX-LA：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC：プラセボ
- 調整平均、95%信頼区間、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。
- 非劣性マージンは 3.0 とし、95%信頼区間の上限が 3.0 を含まないとき非劣性とした。

2. 海外国際共同試験成績

進行期パーキンソン病患者507例（最大解析対象集団）を対象として実施された国際共同二重盲検比較試験において、LA錠はプラセボと比較しUPDRS Part II+Part III合計スコアを有意に改善した。また、LA錠のスコアの改善はIR錠と同様であった¹⁰⁾。

国際共同二重盲検比較試験成績 (UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	18週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}	vs PLAC 優越性
進行期パーキンソン病患者/レボドパ併用	PPX-LA	161	41.7 (17.7)	29.5 (17.3)	-11.0	P=0.0001
	PPX-IR	172	40.8 (17.4)	27.2 (16.4)	-12.8	P<0.0001
	PLAC	174	40.0 (18.1)	33.2 (17.4)	-6.1	—

- 投与群 PPX-LA：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠、PLAC：プラセボ
- 調整平均、群間検定は投与群と実施国を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。

3. 国内二重盲検比較試験成績

レボドパ併用パーキンソン病患者112例（最大解析対象集団）を対象として実施した二重盲検比較試験において、LA錠はIR錠と同様にUPDRS Part II+Part III合計スコアを改善した⁴⁾。

国内二重盲検比較試験成績 (UPDRS Part II+Part III合計スコアのベースラインからの変化量)

投与対象	投与群 ^{a)}	症例数	ベースライン (SD)	12週後平均値 (SD)	変化量の調整平均 ^{b)}
レボドパ併用パーキンソン病患者	PPX-LA	56	33.6(12.5)	19.7(13.0)	-13.6
	PPX-IR	56	31.5(13.0)	18.5(13.2)	-13.3

- 投与群 PPX-LA：プラミベキソール塩酸塩水和物徐放錠、PPX-IR：プラミベキソール塩酸塩水和物速放錠
- 調整平均は投与群を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA により算出した。

また、本試験の用量調整期（12週から16週）において、次に示す1日用量レベルでLA錠又はIR錠からLA錠への切り替え成功例（UPDRS Part II+Part III合計スコアがベースラインから15%超悪化せず、副作用による中止なし）は、IR錠からLA錠では83.0%（44/53例）、LA錠からLA錠では78.4%（40/51例）であった⁴⁾。

1日用量レベル	二重盲検期 (切り替え前)		非盲検期 (切り替え後)
	PPX-IR	PPX-LA	PPX-LA
1	0.25mg	0.375mg	0.375mg
2	0.5mg	0.375mg	0.375mg
3	1.0mg	0.75mg	0.75mg
4	1.5mg	1.5mg	1.5mg
5	2.0mg	2.25mg	2.25mg
6	2.5mg	3.0mg	3.0mg
7	3.0mg	3.75mg	3.0mg
8	3.5mg	4.5mg	3.75mg
9	4.5mg	4.5mg	4.5mg

【薬効薬理】

1. パーキンソン病様症状改善作用

- (1) MPTP誘発症状改善作用
MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 誘発パーキンソン病様症状をメシル酸プロモクリプチンより低用量で改善した (アカゲザル¹¹⁾)。
- (2) 無動・固縮に対する改善作用
レセルピン誘発無動・固縮症状の改善作用を示した。これらの改善作用はレボドパとの併用により増強することが認められた (マウス¹²⁾)。

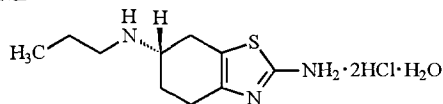
2. 作用機序

- (1) ドパミンD2受容体に対する親和性 (*in vitro*)
本剤はドパミンD2受容体ファミリー (D₂、D₃、D₄) に対し強い親和性を示した¹²⁾。
D₁及びD₃受容体に対する親和性は示さなかった¹³⁾。
- (2) ドパミンD₂受容体刺激作用
MPTP誘発ヘミパーキンソン病モデル動物において、線条体シナプス後膜ドパミンD₂受容体刺激作用により障害側とは反対側への回転行動を誘発した (アカゲザル¹⁴⁾)。また、ハロペリドール誘発カタレプシー症状の改善作用を示した (ラット¹⁵⁾)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プラミペキソール塩酸塩水和物 (JAN)
Pramipexole Hydrochloride Hydrate (JAN)
Pramipexole (INN)
化学名：(S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylaminobenzothiazole dihydrochloride monohydrate

化学構造式：



分子式：C₁₀H₁₇N₃S·2HCl·H₂O

分子量：302.26

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくい。

融点：約290℃ (分解)

分配係数：log D=-0.2 (1-オクタノール/0.067mol/L リン酸塩緩衝液、pH7.4、20℃)

【包装】

ミラパックス LA錠 0.375mg : 100錠 (10錠×10) PTP
ミラパックス LA錠 1.5mg : 100錠 (10錠×10) PTP

【主要文献】

- 1) Wright C.E. et al : 社内資料 相互作用に関する試験
- 2) Yamamura N. et al : 社内資料 相互作用に関する試験
- 3) Sha K. et al : 社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 4) Sha K. et al : 社内資料 国内二重盲検比較試験
- 5) Dansirikul C. et al : 社内資料 母集団薬物動態試験
- 6) Sha K. et al : 社内資料 生物学的同等性試験
- 7) Yokoyama K. et al : 薬物動態 14(4):300,1999
- 8) Haeselbarth V. et al : 社内資料 代謝、排泄に関する試験
- 9) Salin L. et al : 社内資料 日本人を含む国際共同試験
- 10) Salin L. et al : 社内資料 海外国際共同試験

- 11) Takeuchi S. et al : 医学と薬学 49(6):973,2003
- 12) Mierau J. et al : Eur. J. Pharmacol.,290:29,1995
- 13) Mierau J. : Clin. Neuropharmacol.,18:S195,1995
- 14) Domino E.F. et al : Eur. J. Pharmacol.,325:137,1997
- 15) Bauer R. et al : 社内資料 薬効薬理試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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