

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会  
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品ネキシウムカプセル10mg及び同カプセル20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一4月
- 2 医薬品ベタニス錠25mg及び同錠50mg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) 第一5月
- 3 医薬品ホストイン静注750mg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) 第一5月
- 4 医薬品トラゼンタ錠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) 第一5月
- 5 医薬品ジトリペントール静注1000mg及びアエントリペントール静注1055mg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) 第一5月
- 6 医薬品シンポニー皮下注50mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二4月
- 7 医薬品ロタリックス内用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) 第二5月
- 8 医薬品ソリンザカプセル100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二5月
- 9 医薬品ガーダシル水性懸濁筋注及び同水性懸濁筋注シリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二5月
- 10 医薬品オンプレス吸入用カプセル150 $\mu$ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第二5月
- 11 医薬品キュビシン静注用350mg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) 第二5月

- 12 医薬品リオベル配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一4月
- 13 医薬品コアベータ静注用12.5mg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) 第一5月
- 14 医薬品ラミクタール錠25mg及び同錠100mg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) 第一5月
- 15 医薬品リカルボン錠50mg及びボノテオ錠50mg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) 第一5月
- 16 医薬品ガバペンシロップ5%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びに医薬品ガバペン錠200mg、同錠300mg及び同錠400mg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) 第一5月
- 17 医薬品ペガシス皮下注90 $\mu$ g及びコペガス錠200mg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) 第一5月
- 18 医薬品タルセバ錠25mg及び同錠100mg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) 第二5月
- 19 医薬品アレロック顆粒0.5%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) 第二5月
- 20 医薬品ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びに医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL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) 第二5月
- 21 医薬品ジスロマック点滴静注用500mg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) 第二5月
- 22 希少疾病用医薬品の指定について(Velaglucerase alfa、ドルナーゼアルファ(遺伝子組換え)、トラベクテジン、スニチニプリンゴ酸塩及びルフィナド)  
担当:審査管理課 審査調整官 目黒(内線2736) 第一・第二4・5月

(報道発表用)

1	販 売 名	ネキシウムカプセル 10 mg ネキシウムカプセル 20 mg
2	一 般 名	エソメプラゾールマグネシウム水和物
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	<p>&lt;ネキシウムカプセル10 mg&gt; 1カプセル中、エソメプラゾール10 mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として11.1 mg) を含有する。</p> <p>&lt;ネキシウムカプセル20 mg&gt; 1カプセル中、エソメプラゾール20 mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として22.3 mg) を含有する。</p>
5	用 法 ・ 用 量	<p>&lt;ネキシウムカプセル10 mg&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</li> <li>○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを1日1回経口投与する。</li> <li>○非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。</li> <li>○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。</li> <li>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回200 mg (力価) の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg (力価) 1日2回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</li> </ul> <p>&lt;ネキシウムカプセル20 mg&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。</li> <li>○逆流性食道炎 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。 さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを1日1回経口投与する。</li> <li>○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。</li> </ul>

		<p>○ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</p> <p>通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200 mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400 mg（力価）1日2回を上限とする。</p> <p>プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250 mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p>
6	効能・効果	<p>&lt;ネキシウムカプセル10 mg&gt;</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制</p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</p> <p>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</p> <p>&lt;ネキシウムカプセル20 mg&gt;</p> <p>○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制</p> <p>○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</p> <p>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1-（1）新有効成分含有医薬品</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書（案）を別紙として添付</li> </ul> <p>本剤は、有効成分としてラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体（S体）「エソメプラゾールマグネシウム水和物」を含有するプロトンポンプ阻害剤である。</p>

2011年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

872329

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

プロトンポンプ・インヒビター

ネキシウム<sup>®</sup>カプセル10mgネキシウム<sup>®</sup>カプセル20mg

エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル

Nexium<sup>®</sup>capsules

	10mg	20mg
承認番号	12345XX00001	12345XX00002
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2000年3月	

貯法：室温保存  
 使用期限：ケース等に表示（2年）

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）



1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

## 【組成・性状】

## 1. 組成

販売名	ネキシウムカプセル10mg	ネキシウムカプセル20mg
有効成分 (1カプセル中)	エソメプラゾール10mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として11.1mg)	エソメプラゾール20mg (エソメプラゾールマグネシウム水和物として22.3mg)
添加物	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル	モノステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル、青色1号、赤色102号

## 2. 性状

販売名	ネキシウムカプセル10mg	ネキシウムカプセル20mg
剤形	白色〜ごくうすい黄色の腸溶性顆粒を充てんしたカプセル剤	
色調	灰紫色（キャップ） うすい黄色（ボディ）	濃い青色（キャップ） ごくうすい黄赤（ボディ）
外形	 5号カプセル (カプセル周囲に「AZネキシウム10」の記載あり)	 5号カプセル (カプセル周囲に「AZネキシウム20」の記載あり)
長径(mm)	11.40	
短径(mm)	4.90	
識別コード	AZネキシウム10	AZネキシウム20

## 【効能・効果】

## &lt;ネキシウムカプセル10mg&gt;

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

## &lt;ネキシウムカプセル20mg&gt;

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

1. 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合  
関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。
2. ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合  
(1) 進行期胃MALTリンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。

- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

## 【用法・用量】

## &lt;ネキシウムカプセル10mg&gt;

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20mgを1日1回経口投与する。
- 非びらん性胃食道逆流症  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（カ価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（カ価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（カ価）1日2回を上限とする。  
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（カ価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

## &lt;ネキシウムカプセル20mg&gt;

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。
- 逆流性食道炎  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20mgを1日1回経口投与する。
- 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。
- ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（カ価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（カ価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（カ価）1日2回を上限とする。  
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはエソメプラゾールとして1回

20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) 肝障害のある患者〔本剤は肝代謝型であり、血中濃度が高くなるおそれがある。〕(「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) 治療にあたっては、経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること。また、血液像、肝機能、腎機能等に注意すること。
- (2) 逆流性食道炎の維持療法については、再発・再燃を繰り返す患者に対し投与することとし、本来維持療法の必要のない患者に投与することのないよう留意すること。また、維持療法中は定期的な内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましい。なお、次の事項に十分注意すること。
  - 1) 再発の既往歴、症状の程度等を考慮して維持療法の用量を選択すること。
  - 2) 寛解状態が良好に保たれていると判断された場合は休薬又は減量を考慮すること。
  - 3) 1日10mgの維持療法で再発が認められた場合は1日20mgで再治療を行うこと。ただし、1日20mgの維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。
  - 4) 定期的に血液像、肝機能、腎機能等の検査を行うことが望ましい。
- (3) 非びらん性胃食道逆流症患者の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。
  - 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること(1週間あたり2日以上)を確認の上投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
  - 2) 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始2週間を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。
- (4) 本剤をヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に用いる際には、除菌治療に用いられる他の薬剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C19及び一部CYP3A4で代謝される。また、本剤の胃酸分泌抑制作用により、併用薬剤の吸収を上昇又は低下させることがある。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタツ)	アタザナビル硫酸塩の作用を減弱するおそれがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりアタザナビル硫酸塩の溶解性が低下し、アタザナビルの血中濃度が低下することがある。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シアゼパム フェニトイン シロスタゾール	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤は主に肝臓のチトクロームP450系薬物代謝酵素CYP2C19で代謝されるため、本剤と同じ代謝酵素で代謝される薬物の代謝、排泄を遅延させるおそれがある。(「薬物動態」の項参照)
ワルファリン	抗凝血作用を増強し、出血に至るおそれがある。プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。	相互作用の機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりジゴキシンの加水分解が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。
イトラコナゾール	イトラコナゾールの作用を減弱することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりイトラコナゾールの溶解性が低下し、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがある。
チロシンキナーゼ阻害剤 ゲフィチニブ ニロチニブ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の胃酸分泌抑制作用によりこれらの薬剤の溶解性が低下し、吸収が低下することがある。
ポリコナゾール	本剤のCmax及びAUCが増加するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を阻害することが考えられる。
ネルフィナビルメシル酸塩	ネルフィナビルの血中濃度が低下するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
サキナビルメシル酸塩	サキナビルの血中濃度が上昇するおそれがある。	相互作用の機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがある。	セイヨウオトギリソウ含有食品が本剤の代謝酵素(CYP2C19及びCYP3A4)を誘導することが考えられる。

4. 副作用

○逆流性食道炎、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

総症例数756例中87例(11.5%)の副作用が報告されている。主な副作用は、下痢7例(0.93%)、CK(CPK)上昇7例(0.93%)、肝機能異常5例(0.66%)、ALT(GPT)上昇4例(0.53%)等であった。(承認時)

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群ならびに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
国内において臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(血管浮腫、気管支痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明)、血小板減少(1%未満): 汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(いずれも頻度不明): 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(いずれも頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性腎炎(頻度不明): 間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 低ナトリウム血症(頻度不明): 低ナト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。
- 7) 錯乱状態(頻度不明): 錯乱、激越、攻撃性、幻覚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)

類薬(オメプラゾール)で以下の副作用が報告されている。

- 1) 溶血性貧血: 溶血性貧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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 視力障害: 視力障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全: 急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査値(BUN、クレアチニン等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎: 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 横紋筋融解症: 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、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	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮膚炎、そう痒症、蕁麻疹	光線過敏、多形紅斑
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、便秘、口内炎、カンジダ症、口渇	鼓腸、悪心
肝臓	肝酵素上昇		
血液		白血球数減少	
精神神経系		頭痛、錯覚、傾眠、浮動性めまい	不眠症、うつ病
その他		CK(CPK)上昇、回転性めまい、女性化乳房、味覚障害	脱毛症、関節痛、筋痛、霧視、倦怠感、多汗症、筋力低下、低マグネシウム血症、末梢性浮腫

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

副作用の頻度については、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍における、本剤のラセミ体のオメプラゾール、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与の成績に基づく。

	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹	
消化器	下痢・軟便(19.9%)、味覚異常(7.8%)	口内炎、腹痛、食道炎、腹部膨満感	便秘、舌炎、悪心、口渇、十二指腸炎
肝臓 <sup>注2)</sup>			肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇
血液 <sup>注2)</sup>			好酸球数增多、血小板数減少、貧血、白血球数增多、白血球分画異常
精神神経系			頭痛、しびれ感、めまい、睡眠障害
その他			尿蛋白陽性、尿酸上昇、総コレステロール上昇、QT延長、発熱、倦怠感、カンジダ症、尿糖陽性、動悸、霧視

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

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多いので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等: 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。]

(2) 授乳婦: 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[本剤のラセミ体であるオメプラゾールでの動物実験(ラット経口5mg/kg)で、母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状: エソメプラゾールの過量投与(280mg)により、脱力、軟便、悪心等が報告されている。

処置: 症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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) ラットに本剤のラセミ体であるオメプラゾール1.7mg/kg以上を2年間経口投与した毒性試験で、胃にカルチノイドの発生がみられたとの報告がある。このカルチノイドの発生にはラットに種特異性が認められている。
- (2) 本剤の長期投与中に良性的胃ポリープを認めたとの報告がある。
- (3) 本剤の投与が、胃癌による症状を隠蔽することがあるので、悪性でないことを確認して投与すること。
- (4) 非びらん性胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある。
- (5) 海外における複数の観察研究で、プロトンポンプインヒビターによる治療において骨粗鬆症に伴う股関節骨折、手関節骨折、脊椎骨折のリスク増加が報告されている。特に、高用量及び長期間(1年以上)の治療を受けた患者で、骨折のリスクが増加した。
- (6) ヘリコバクター・ピロリの除菌判定上の注意: エソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターやアモキシシリン水和物、クラリスロマイシン等の抗生物質及びメロニダゾールの服用中や投与終了直後では、<sup>13</sup>C-尿素呼吸気試験の判定が偽陰性になる可能性があるため、<sup>13</sup>C-尿素呼吸気試験による除菌判定を行う場合には、これらの薬剤の投与終了後4週以降の時点で実施することが望ましい。
- (7) ラットに類薬であるランソプラゾール(50mg/kg/日)、アモキシシリン水和物(500mg/kg/日)及びクラリスロマイシン(160mg/kg/日)を併用投与した試験で、母動物での毒性の増強とともに胎児の発育抑制の増強が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性被験者(n=24、CYP2C19のhomo EM, hetero EM及びPMが同数)にエソメプラゾール10mg及び20mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>1)</sup>。

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC(ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
10mg	245.2 (186.5-328.1)	2.50 (1.00-5.00)	552.6 <sup>a)</sup> (369.6-822.1)	1.05 <sup>a)</sup> (0.85-1.31)
20mg	490.5 (369.6-645.9)	2.75 (0.75-6.00)	1115.6 (801.3-1557.8)	1.08 (0.91-1.26)

T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、それ以外は幾何平均(95%信頼区間)、

a) n=23

(2) 反復投与

健康成人男性被験者(n=24、CYP2C19のhomo EM, hetero EM及びPMが同数)にエソメプラゾール10mg及び20mgを1日1回5日間反復経口投与したときの第5日目(空腹時投与)の未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>1)</sup>。

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC(ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
10mg	376.5 (283.2-497.4)	1.75 (1.00-5.00)	822.1 <sup>a)</sup> (556.1-1219.3)	1.16 <sup>a)</sup> (0.94-1.43)
20mg	884.2 (670.1-1167.5)	2.25 (1.00-4.00)	2068.9 (1485.2-2880.6)	1.25 (1.06-1.46)

T<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、それ以外は幾何平均(95%信頼区間)、

a) n=23

投与3日目及び5日目のC<sub>max</sub>は同程度であったことから、反復投与開始後3日には血漿中エソメプラゾール濃度は定常状態に到達したと考えられた。投与5日目の投与後12時間における血漿中エソメプラゾール濃度はほぼ検出限界以下に低下し、1日1回反復投与しても累積は認められなかった<sup>1)</sup>。

2. 代謝

*in vitro*肝代謝試験の結果から、ヒドロキシ体、5-O-脱メチル体の生成にはCYP2C19、スルホン体の生成にはCYP3A4が関与し、これら3種の代謝物への代謝クリアランスは同程度であると報告されている<sup>2)</sup>。エソメプラゾールの*in vitro*肝代謝において、ヒドロキシ体及び5-O-脱メチル体の生成に関与するCYP2C19の寄与率(代謝固有クリアランス: CL<sub>int</sub>)は73%であった<sup>2)</sup>。外国人のデータでは、健康成人に<sup>14</sup>C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物はスルホン体及びヒドロキシ体であった<sup>3)</sup>。

3. 排泄

外国人のデータでは、<sup>14</sup>C標識エソメプラゾールを単回経口投与したとき、投与放射能の約95%が48時間までに尿中及び糞中に排泄され、尿中排泄量と糞中排泄量の比は約4対1であった<sup>3)</sup>。

4. 高齢者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを健康高齢被験者に1日1回5日間反復経口投与したとき、投与5日目のAUC及びC<sub>max</sub>は非高齢の症候性胃食道逆流症患者よりも高い傾向を示し、幾何平均の比(健康高齢/非高齢患者)は各々1.25(95%信頼区間:0.94-1.67)、1.18(同:0.91-1.52)であった<sup>4)</sup>。

5. 肝機能障害患者

外国人のデータでは、エソメプラゾールを肝機能障害患者に1日1回5日間反復経口投与したとき、AUC<sub>0-24</sub>は、肝機能低下のない症候性胃食道逆流症患者に比べ、重度の肝機能障害患者では約2.3倍高く、軽度～中程度の肝機能障害患者でもその比は1.4～1.8であった<sup>5)</sup>。

6. 相互作用

発現系CYP2C19及びヒト肝ミクロソームを用いる*in vitro*試験において本薬はCYP2C19の活性を阻害した(K<sub>i</sub>値:7.9及び8.6μM)が、CYP2A6、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9及びCYP3A4の活性については阻害しないかわずかな阻害作用を示した<sup>6),7)</sup>。

外国人のデータでは、ジアゼパム、フェニトイン又はフルフェリン(R-フルフェリン)(以上、CYP2C19の基質)と本剤の併用により、ジアゼパム、フェニトインのAUCはそれぞれ81%、13%増大し、R-フルフェリンの血漿中トラフ濃度は13%上昇した<sup>8)</sup>。エソメプラゾールとクラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の併用により、クラリスロマイシン及びアモキシシリン水和物の血漿中濃度に影響しなかったが、クラリスロマイシンの14位水酸化代謝物のAUC<sub>0-24</sub>は増大した。また、エソメプラゾールのAUC<sub>0-24</sub>は非併用時の約2倍に増大した<sup>8)</sup>。キニジン<sup>9)</sup>、ナプロキセン<sup>9)</sup>、ロキソプロフェンナトリウム<sup>10)</sup>と本剤の併用では相互作用は認められなかった。

7. 血漿蛋白結合

エソメプラゾール(添加濃度:2又は20μmol/L)のヒト血漿蛋白結合率(*in vitro*)は97%であった<sup>3)</sup>。

【臨床成績】

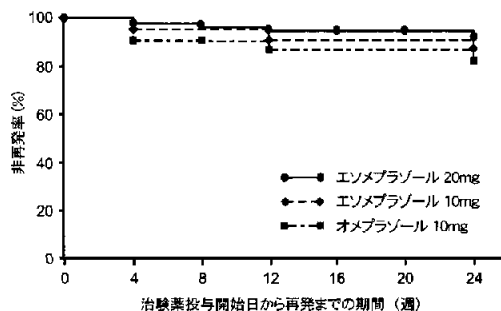
1. 逆流性食道炎

逆流性食道炎を対象とした二重盲検比較試験では、オメプラゾール20mg、エソメプラゾール20mg又は40mgが1日1回最大8週間投与され、投与8週時のそれぞれの治癒率[95%信頼区間]は87.4%(166/190例)[81.9%、91.4%]、87.3%(165/189例)[81.8%、91.3%]及び90.0%(171/190例)[84.9%、93.5%]であり、オメプラゾール20mgに対する本剤20mg及び40mgの非劣性が認められている<sup>11)</sup>。また、逆流性食道炎の治療患者を対象とした二重盲検比較試験において、オメプラゾール10mgと比較したエソメプラゾール10mg及び20mgの1日1回24週間投与時における逆流性食道炎の再発抑制効果が認められている<sup>12)</sup>。

	エソメプラゾール 20mg (188例)	エソメプラゾール 10mg (188例)	オメプラゾール 10mg (187例)
再発例数	14例	22例	31例
投与24週後の非再発率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	92.0% [88.0~96.0%]	87.5% [82.7~92.4%]	82.7% [77.2~88.3%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62 [0.32~1.21] (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) 0.43 [0.23~0.80] (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		
p値 <sup>b)</sup>	p=0.158 (エソメプラゾール20mg群vsエソメプラゾール10mg群) p=0.007 (エソメプラゾール20mg群vsオメプラゾール10mg群)		

a) Kaplan-Meier法による推定

b) Log-rank検定、有意水準 両側5%、Hochbergの方法による検定の多重性の調整



At risk 数	0	4	8	12	16	20	24
エソメプラゾール 20mg	188	185	174	170	162	161	160
エソメプラゾール 10mg	188	184	168	168	154	154	154
オメプラゾール 10mg	187	185	163	161	147	147	147

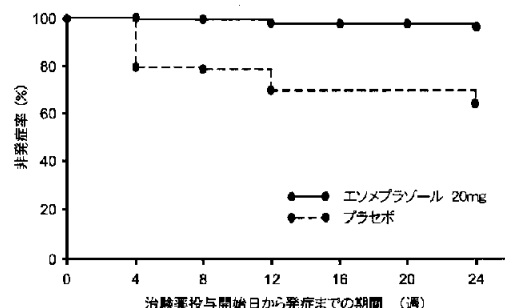
Kaplan-Meier法による逆流性食道炎の非再発率

2. 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象とした二重盲検比較試験においてエソメプラゾール20mgの1日1回24週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が認められている<sup>13)</sup>。

	エソメプラゾール 20 mg (173例)	プラセボ (168例)
発症例数	6例	56例
投与24週間後の非発症率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	96.0% [92.8~99.1%]	64.4% [56.8~71.9%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.09 [0.04~0.20]	
p値 <sup>b)</sup>	p<0.001	

a) Kaplan-Meier法による推定 b) Log-rank検定、有意水準 両側5%



At risk 数	0	4	8	12	16	20	24
エソメプラゾール 20mg	173	166	152	147	138	137	135
プラセボ	168	165	118	117	96	96	96

Kaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率

また、消化性潰瘍の既往を有するNSAID継続服用患者を対象としたエソメプラゾール20mgの1日1回52週間投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は以下のとおりである<sup>14)</sup>。

投与群	52週後非発症率(Kaplan-Meier法)
エソメプラゾール20mg群(130例)	95.9%

なお、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

胃内pHに及ぼす影響

健康成人において、エソメプラゾール10mg、20mg及び40mg投与により24時間中に胃内pHが4以上を示す時間の割合は、それぞれ48±23%、62±14%及び68±8%であった<sup>15),16)</sup>。

2. 非臨床試験

(1) プロトンポンプ阻害作用

ウサギ胃粘膜由来のプロトンポンプ(H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase)に対して阻害作用を示した<sup>17)</sup>。



## (2) 胃酸分泌抑制作用

単離ウサギ胃底腺における胃酸産生に対して抑制作用を示した<sup>18)</sup>。

胃瘻ラット及びHeidenhain Pouchイヌにおいて、刺激薬に惹起された胃酸分泌に対して抑制作用を示した<sup>19),20)</sup>。

本剤の有効成分であるエソメプラゾールは、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体(S体)である。

## 3. 作用機序

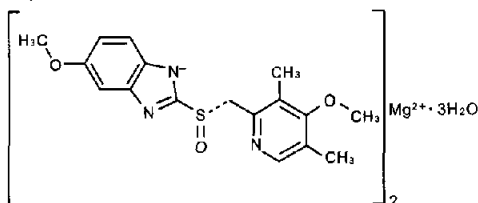
胃壁細胞の細胞膜上に存在する受容体へ各種酸分泌刺激物質が結合することにより、胃壁細胞内において一連の胃酸分泌反応がおきる。この反応の最終過程では、胃壁細胞内からH<sup>+</sup>を放出し、代わりにK<sup>+</sup>を取り込むプロトンポンプと呼ばれる酵素が働いている。エソメプラゾールは、このプロトンポンプの働きを阻害することによって、胃酸分泌を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:エソメプラゾールマグネシウム水和物(Esomeprazole Magnesium Hydrate)(JAN)

化学名:Bis{5-methoxy-2-[(S)-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl} monomagnesium trihydrate

構造式:



分子式:C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Mg·3H<sub>2</sub>O

分子量:767.17

融点 :約170°C

性状 :エソメプラゾールマグネシウム水和物は白色〜ごくうすい灰色又はごくうすい黄色の粉末である。

### 【包装】

ネキシウムカプセル10mg:[PTP]100カプセル(10カプセル×10)  
140カプセル(14カプセル×10)  
500カプセル(10カプセル×50)  
700カプセル(14カプセル×50)

[バラ]500カプセル

ネキシウムカプセル20mg:[PTP]100カプセル(10カプセル×10)  
140カプセル(14カプセル×10)  
500カプセル(10カプセル×50)  
700カプセル(14カプセル×50)

[バラ]500カプセル

### 【主要文献】

- 1) 社内資料(日本人健康成人被験者における反復投与試験, 2004)
- 2) Åbelö A., et al.:Drug Metab. Dispos., 28(8), 966, 2000
- 3) Andersson T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(6), 411, 2001
- 4) Hasselgren G., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(2), 145, 2001
- 5) Sjövall H., et al.:Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14(5), 491, 2002
- 6) Li XQ., et al.:Drug Metab. Dispos., 32(8), 821, 2004
- 7) 社内資料(*in vitro*代謝酵素阻害, 1998)
- 8) Andersson T., et al.:Clin. Pharmacokinet., 40(7), 523, 2001
- 9) Hassan-Alin M., et al.:Clin. Drug Investig., 25(11), 731, 2005
- 10) 社内資料(ロキソプロフェンナトリウムとの薬物相互作用試験, 2008)
- 11) 社内資料(日本人逆流性食道炎患者における第Ⅲ相比較試験, 2009)
- 12) 社内資料(日本人逆流性食道炎治療患者における第Ⅲ相比較試験, 2009)
- 13) 社内資料(日本人NSAID継続投与患者における第Ⅲ相比較試験, 2009)
- 14) 社内資料(日本人NSAID継続投与患者における長期投与試験, 2009)
- 15) 社内資料(日本人健康成人被験者における薬理試験, 2008)
- 16) 社内資料(日本人健康成人被験者における薬理試験, 2010)
- 17) 社内資料(ウサギH<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaseに対する作用, 1988)

18) 社内資料(単離ウサギ胃底腺における作用, 1997)

19) 社内資料(胃瘻ラットにおける作用, 2002)

20) 社内資料(Heidenhain Pouchイヌにおける作用, 2002)

### 【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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8246 東京都中央区日本橋本町3-5-1

☎ 0120-189-132

®: アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2011

AstraZeneca 

製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**

大阪市北区大淀中1丁目1番88号

販売元

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1



(新聞発表用)

1	販 売 名	ベタニス錠 25mg, 同錠 50mg
2	一 般 名	ミラベグロン
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ベタニス錠 25mg (ミラベグロン 25mg 含有) ベタニス錠 50mg (ミラベグロン 50mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿及び切迫性尿失禁
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は, 選択的 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬である。

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

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

 選択的β<sub>3</sub>アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤

**ベタニス錠25mg**  
**ベタニス錠50mg**

ミラベグロン錠

**Betanis**® Tablets 25mg・50mg

	錠25mg	錠50mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2011年6月	

**貯 法：**室温保存

[開封後は湿気を避けて保存すること。]

**使用期限：**ケース等に表示（製造後3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。]

**注 意：**【取扱以上の注意】の項参照

**【警告】**

生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること。[動物実験(ラット)で、精囊、前立腺及び子宮の重量低値あるいは萎縮等の生殖器系への影響が認められ、高用量では発情休止期の延長、黄体数の減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められている。]

**【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)重篤な心疾患を有する患者〔心拍数増加等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3)妊婦及び妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (4)授乳婦〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）〕
- (5)重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア10以上）〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (6)フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者（「相互作用」の項参照）

**【組成・性状】**
**1. 組成**

	有効成分(1錠中)	添加物
ベタニス錠 25mg	ミラベグロン 25mg	ポリエチレンオキシド、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、黄色三酸化鉄、三酸化鉄
ベタニス錠 50mg	ミラベグロン 50mg	ポリエチレンオキシド、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、黄色三酸化鉄

**2. 製剤の性状**

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ベタニス錠 25mg	フィルム コーティ ング錠	褐色				★ 325
			直径	厚さ	重量	
			長径：約12.1mm 短径：約6.1mm	約5.2mm	約0.258g	
ベタニス錠 50mg	フィルム コーティ ング錠	黄色				★ 355
			直径	厚さ	重量	
			長径：約12.1mm 短径：約6.1mm	約5.2mm	約0.258g	

**【効能・効果】**

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉**

本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。

**【用法・用量】**

通常、成人にはミラベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

- (1)中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア7～9）への投与は1日1回25mgから開始する。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）]
- (2)重度の腎機能障害患者（eGFR15～29mL/min/1.73m<sup>2</sup>）への投与は1日1回25mgから開始する。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。（「慎重投与」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) クラス IA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者〔心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。〕
- (3) 低カリウム血症のある患者〔心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。〕
- (4) 肝機能障害患者（重度を除く）及び腎機能障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 緑内障の患者〔眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与によりQT延長を生じるおそれのあることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心電図検査を実施する等し、心血管系の状態に注意を払うこと。
- (2) QT延長又は不整脈の既往歴を有する患者、及びクラス IA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬等QT延長を来すことが知られている薬剤を本剤と併用投与する患者等、QT延長を来すリスクが高いと考えられる患者に対しては、定期的に心電図検査を行うこと。
- (3) 現時点では、過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤と併用した際の安全性及び臨床効果が確認されていないため併用は避けることが望ましい。
- (4) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療（ $\alpha_1$ 遮断薬等）を優先させること。
- (5) 緑内障患者に本剤を投与する場合には、定期的な眼科的診察を行うこと。
- (6) 現時点では、ステロイド合成・代謝系への作用を有する5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬と併用した際の安全性及び臨床効果が確認されていないため併用は避けることが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、一部が薬物代謝酵素CYP3A4により代謝され、CYP2D6を阻害する。また、P-糖蛋白阻害作用を有する。（「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
フレカイニド酢酸塩（タンボコール） プロパフェノン塩酸塩（プロノン、ソビラール）	QT延長、心室性不整脈（Torsades de Pointesを含む）等を起こすおそれがある。	ともに催不整脈作用があり、また本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	カテコールアミンの併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起こる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール リトナビル アタザナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル クラリスロマイシン テリスロマイシン	心拍数増加等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤はCYP3A4を強く阻害し、また一部の薬剤はP-糖蛋白の阻害作用も有することから、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤はCYP3A4及びP-糖蛋白を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2D6の基質 デキストロメト ルファン フェノチアジン 系抗精神病剤 ペルフェナジン ドネベジル 等	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等	類薬であるデシプラミンとの併用によりデシプラミンのAUCが3.41倍に上昇したとの報告があり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
メトプロロール	本剤とメトプロロールとの併用によりメトプロロールのAUCが3.29倍上昇したとの報告があり、メトプロロールの作用を増強するおそれがある。	
ピモジド	QT延長、心室性不整脈（Torsades de Pointesを含む）等を起こすおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、ピモジドの血中濃度が上昇する可能性がある。かつ本剤及びピモジドがともに催不整脈作用を有する。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	本剤のP-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。

4. 副作用

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数1,207例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は313例（25.9%）で、主なものは $\gamma$ -GTP上昇

45例(3.7%)、便秘35例(2.9%)、CK(CPK)上昇31例(2.6%)、Al-P上昇30例(2.5%)、口内乾燥21例(1.7%)、ALT(GPT)上昇21例(1.7%)、AST(GOT)上昇19例(1.6%)、尿中蛋白陽性17例(1.4%)、白血球数減少15例(1.2%)であった。

(承認時:2011年6月)

	1~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少
心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加
耳及び迷路障害		回転性めまい
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇
肝胆道系障害	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇
感染症		膀胱炎、尿沈渣異常
代謝及び栄養障害	CK(CPK)上昇	CK(CPK)減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇
神経系障害		浮動性めまい、頭痛
腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN上昇、BUN減少、残尿
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹
血管障害		高血圧

### 5. 高齢者への投与

副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。(「慎重投与」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：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、ウサギ)で、胎児において着床後死亡率の増加、体重低値、肩甲骨等の屈曲及び波状肋骨の増加、骨化遅延(胸骨分節、中手骨、中節骨等の骨化数低値)、大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損が認められている。]

(2)授乳婦：授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。]

### 7. 小児等への投与

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

### 8. 適用上の注意

(1)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、

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

(2)服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。]

## 【薬物動態】

### 1. 健康成人

#### (1)血中濃度

##### 1)単回投与

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与したときのCmax及びAUCinfは、用量比を超えて上昇した。Tmax及びt<sub>1/2</sub>は各用量間ではほぼ一定であった<sup>1)</sup>。

#### 単回投与時のパラメータ

投与量(mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf* (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> * (h)	CL/F* (L/h)
50	31.01 ±18.06	3.5 ±1.4	292.24 ±76.93	36.4 ±11.8	183.49 ±58.11
100	130.67 ±43.79	3.3 ±0.8	882.40 ±234.53	30.8 ±3.4	119.34 ±28.11
200	164.51 ±82.99	2.8 ±1.3	1382.68 ±441.45	26.4 ±3.6	157.61 ±50.64
300	548.52 ±92.50	3.7 ±1.0	3285.08 ±333.94	25.1 ±4.3	92.24 ±10.89
400	720.14 ±264.40	4.0 ±1.3	4142.50 ±735.89	23.9 ±4.9	99.79 ±22.03

(平均値±標準偏差、n=6)

\*:投与後72時間までの測定可能な時点までの実測値に基づいた値

##### 2)反復投与

健康成人男性に本剤100mg及び200mgを1日1回食後7日間反復投与したときの血漿中濃度は、投与開始後第4日目以降トランプ値はほぼ一定となり、7日以内に定常状態に達した。また、AUC<sub>24h</sub>は反復投与により、1.75~2.12倍上昇することが示唆された<sup>1)</sup>。

#### 反復投与時のパラメータ

投与量(mg)	評価日(日)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
100	1	91.23±42.00	4.8±0.5	377.16±90.67	28.8±6.8	167.16 ±31.36
	10	136.14±52.52	5.0±0.0	792.75±156.88	30.0±4.4	131.76 ±33.39
200	1	313.08±77.57	5.0±0.0	1102.22±284.28	27.4±7.7	127.95 ±27.23
	10	290.94±90.64	5.0±0.5	1909.36±366.20	28.0±1.8	106.03 ±19.75

(平均値±標準偏差、n=8)

### (2)吸収

本剤25mg、50mg及び100mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ28.9%、35.4%及び45.0%であった<sup>2)</sup>。(外国人データ)高脂肪食後に投与したときに比べ空腹時投与で本剤血漿中濃度が高くなり、本剤50mg及び100mgを空腹時に投与したときのCmaxは2.11倍及び1.95倍に増加した。AUC<sub>last</sub>は1.47倍及び1.40倍に増加した<sup>3)</sup>。また、本剤はP-糖蛋白の基質である(*in vitro*試験)。

### (3)分布

ミラベグロン15mgを静脈内単回投与したときの分布容積は1643Lであった<sup>2)</sup>。(外国人データ)血漿蛋白結合率は76.3~76.9%であり、主結合蛋白はアルブミンであった(*in vitro*試験)。

### (4)代謝

本剤は主としてエステラーゼによって加水分解を受け、一部はCYP及びグルクロン酸抱合酵素によっても代謝される。本剤を経口投与後、未変化体の他に8種の代謝物が血漿中に認められたが、代謝物の濃度はいずれも未変化体に比べ顕著に低

かった<sup>9)</sup>。また、いずれの代謝物も薬理活性は弱かったことから、薬効への寄与は低いと考えられた。本剤はCYP2D6に対して中等度の阻害作用を示すことが示されたが、その他のCYP分子種に対しては阻害作用は弱かった。また、本剤は、CYP1A2及び3A4/5に対して誘導作用を示さなかった(*in vitro*試験)。

#### (5)排泄

<sup>14</sup>Cで標識したミラベグロン溶液160mgを投与したマスバランス試験の結果、投与放射能の55%が尿中に、34%が糞中に排泄され、呼吸中には排泄されなかった。尿中放射能の45%が未変化体であり、糞中では放射能のほとんどが未変化体であった<sup>5)</sup>。

健康成人男性に本剤を絶食下単回経口投与したときの尿中排泄率は用量増加に伴い上昇する傾向が認められた<sup>1)</sup>。

ミラベグロン単回投与時の72時間までの尿中未変化体排泄率

投与量 (mg)	Ae <sub>72h</sub> %
50	7.20±2.32
100	7.61±3.62
200	9.01±2.66
300	14.57±2.48
400	11.81±2.55

(平均値±標準偏差、n=6)

#### 2.性差(外国人データ)

非高齢及び高齢外国健康成人男女に本剤25mg、50mg及び100mgを反復投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>tau</sub>は、男女間で差が認められ、男性被験者に比べ女性被験者で1.44倍及び1.38倍の高い値を示した<sup>4)</sup>。

#### 3.高齢者

55~77歳の外国健康成人に本剤25mg、50mg及び100mgを反復投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>tau</sub>は、18~45歳の外国健康成人と比べて差は認められなかった<sup>4)</sup>。(外国人データ)

日本人過活動膀胱患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度は、65歳未満より65歳以上の患者集団で1.32倍に増加した<sup>6)</sup>。

#### 4.腎機能障害患者(外国人データ)

軽度の腎機能障害(eGFR60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を持つ患者では、健康成人と比べて本剤100mg投与時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>がそれぞれ1.06倍及び1.31倍高かった。中等度の腎機能障害(eGFR30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を持つ患者では、健康成人と比べてC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>が1.23倍及び1.66倍高かった。重度の腎機能障害(eGFR15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を持つ患者では、健康成人と比べてC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>が1.92倍及び2.18倍高かった<sup>7)</sup>。

#### 5.肝機能障害患者(外国人データ)

軽度の肝機能障害(Child-Pughスコア5~6)を持つ患者では、本剤100mg投与時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は健康成人に比べてそれぞれ1.09倍及び1.19倍高かった。中等度の肝機能障害(Child-Pughスコア7~9)を持つ患者では、本剤100mg投与時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は健康成人に比べてそれぞれ2.75倍及び1.65倍高かった<sup>8)</sup>。

#### 6.相互作用(外国人データ)

##### (1)ケトコナゾール

本剤100mgとケトコナゾール400mgと併用したとき、本剤のAUC<sub>inf</sub>は1.81倍に上昇した<sup>9)</sup>。

##### (2)リファンピシン

本剤100mgとリファンピシン600mgと併用したとき、本剤のAUC<sub>inf</sub>は0.56倍に減少した<sup>10)</sup>。

##### (3)メトプロロール

ミラベグロン160mg(IRカプセル)とメトプロロール100mgと併用したとき、メトプロロールのAUC<sub>inf</sub>は3.29倍に上昇した<sup>11)</sup>。

##### (4)デシプラミン

本剤100mgとデシプラミン50mgと併用したとき、デシプラミンのAUC<sub>inf</sub>は併用により3.41倍に上昇した<sup>12)</sup>。

##### (5)ジゴキシン

本剤100mgとジゴキシン0.25mgと併用したとき、ジゴキシンのAUC<sub>last</sub>は併用により1.27倍に上昇した<sup>13)</sup>。

#### 7.QT/QTc評価試験<sup>14)15)</sup>(外国人データ)

外国健康成人男女(48例)を対象に、QT/QTc評価試験を実施した結果、女性被験者のQTcは本剤100mg及び200mg投与時に延長する傾向が認められた。外国健康成人男女(352例)を対象に、QT/QTc評価試験(追加試験)を実施した結果、200mg投与において女性被験者で延長する傾向が認められた。

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)

薬剤	性別	投与後経過時間* (h)	QTc** (ms)	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン 100mg	男性	2	4.21	1.57	6.86
	女性	3	7.48	4.50	10.46
ミラベグロン 200mg	男性	2	6.62	3.97	9.27
	女性	3	15.05	12.08	18.01
モキシフロキサシン 400mg	男性	2	10.36	7.71	13.01
	女性	3	13.10	10.16	16.04

\*: 評価時点の中で90%信頼区間上限が最も大きな値を示した時点

\*\* : 被験者毎の補正係数を用い心拍数により補正したQTcの推定値

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)(追加試験)

薬剤	性別	投与後経過時間* (h)	QTc** (ms)	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン 50mg	男性	4	2.96	0.92	5.00
	女性	3.5	4.49	2.17	6.81
ミラベグロン 100mg	男性	4	4.63	2.81	6.45
	女性	4	7.70	5.68	9.72
ミラベグロン 200mg	男性	4	7.33	5.23	9.42
	女性	5	10.42	7.40	13.44
モキシフロキサシン 400mg	男性	4.5	9.60	7.84	11.35
	女性	3	9.54	7.22	11.85

\*: 評価時点の中で90%信頼区間上限が最も大きな値を示した時点

\*\* : 被験者毎の補正係数を用い心拍数により補正したQTcの推定値

### 【臨床成績】

#### 1.二重盲検比較試験(国内第Ⅱ相試験)<sup>16)</sup>

過活動膀胱患者を対象に本剤25mg、50mg、100mg又はプラセボを、1日1回食後に12週間経口投与したときの主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量及び副次的評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫回数、24時間あたりの平均尿失禁回数、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。二重盲検比較試験の結果、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量は本剤のいずれの投与量でもプラセボに比べ有意な改善が認められた。

(注)本剤の承認された用法・用量は、通常1日1回50mgである。

##### 最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	211	11.17±2.526	-1.18±2.155	—
ミラベグロン 25mg	209	11.47±2.835	-1.94±2.158	P<0.001
ミラベグロン 50mg	208	11.77±2.606	-2.12±2.383	P<0.001
ミラベグロン 100mg	207	11.20±2.761	-1.97±1.970	P<0.001

\*: Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025 (平均値±標準偏差)

##### 最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	211	4.57±3.160	-1.83±2.965	—
ミラベグロン 25mg	208	4.68±3.209	-2.15±2.731	**
ミラベグロン 50mg	208	4.84±3.255	-2.24±3.120	P=0.084
ミラベグロン 100mg	207	4.53±3.093	-2.48±2.605	P=0.011

\*: Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025 (平均値±標準偏差)

\*\* : Williamsの多重比較法のため、検定対象外

##### 最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	140	1.68±1.471	-0.64±1.360	—
ミラベグロン 25mg	134	2.20±2.499	-1.29±1.938	P<0.001
ミラベグロン 50mg	144	2.00±2.228	-1.20±1.455	P<0.001
ミラベグロン 100mg	150	1.86±1.666	-1.28±1.355	P<0.001

\*: Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025 (平均値±標準偏差)

## 最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	132	1.55±1.376	-0.68±1.358	—
ミラベグロン 25mg	128	1.97±2.378	-1.14±1.809	P=0.006
ミラベグロン 50mg	137	1.82±2.098	-1.09±1.345	P=0.008
ミラベグロン 100mg	142	1.77±1.640	-1.24±1.278	P<0.001

\*: Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025 (平均値±標準偏差)

2. 二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）<sup>6)</sup>

過活動膀胱患者を対象に本剤50mg又はプラセボを、1日1回食後に12週間経口投与したときの主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量及び副次的評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。二重盲検比較試験の結果、いずれの評価項目でもプラセボに比べ有意な改善が認められた。

## 最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	368	11.29±2.748	-0.86±2.354	—
ミラベグロン 50mg	369	11.15±2.650	-1.67±2.212	P<0.001

\*: t検定、有意水準両側0.05 (平均値±標準偏差)

## 最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	368	4.42±2.989	-1.37±3.191	—
ミラベグロン 50mg	369	4.27±2.848	-1.85±2.555	P=0.025

\*: t検定、有意水準両側0.05 (平均値±標準偏差)

## 最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	264	1.91±1.750	-0.66±1.861	—
ミラベグロン 50mg	266	1.99±2.054	-1.12±1.475	P=0.003

\*: Wilcoxonの順位和検定、有意水準両側0.05 (平均値±標準偏差)

## 最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較*
プラセボ	258	1.67±1.366	-0.60±1.745	—
ミラベグロン 50mg	254	1.78±1.752	-1.01±1.338	P=0.008

\*: Wilcoxonの順位和検定、有意水準両側0.05 (平均値±標準偏差)

3. 長期投与試験<sup>7)</sup>

過活動膀胱患者を対象に本剤50mgを1日1回食後に52週間経口投与した。また、本剤50mgを8週間投与した後、治験担当医師が効果不十分で安全性に問題なしと判断し、被験者も増量を希望した場合、100mgへ増量することを可能とした。最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数の変化量、24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。いずれの評価項目でも本剤50mg維持例及び100mg増量例ともに改善が認められ、最終評価時まで減弱することなく維持された。

(注)本剤の承認された用法・用量は、通常1日1回50mgである。

## 最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg維持例	146	11.11±2.600	-2.16±2.673
ミラベグロン 100mg増量例	50	11.27±2.702	-1.57±2.341

(平均値±標準偏差)

## 最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg維持例	146	4.79±2.993	-3.31±2.948
ミラベグロン 100mg増量例	50	5.43±3.512	-2.72±2.884

(平均値±標準偏差)

## 最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg維持例	104	1.95±1.632	-1.30±1.400
ミラベグロン 100mg増量例	45	2.40±2.259	-1.56±2.143

(平均値±標準偏差)

## 最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg維持例	103	1.79±1.581	-1.32±1.401
ミラベグロン 100mg増量例	44	2.11±2.076	-1.33±1.909

(平均値±標準偏差)

## 【薬効薬理】

- β<sub>3</sub>アドレナリン受容体に対する刺激作用<sup>18)</sup>**  
ヒトβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体を発現させた細胞において、濃度依存的な細胞内cAMP濃度上昇作用を示した。ヒトβ<sub>1</sub>及びβ<sub>2</sub>アドレナリン受容体を発現させた細胞においては、細胞内cAMP濃度上昇作用をほとんど示さなかった。
- 膀胱弛緩作用**  
ラット摘出膀胱において、組織内cAMP濃度上昇作用を示した<sup>19)</sup>。カルバコールにより持続性収縮を惹起させたラット及びヒト摘出膀胱において弛緩作用を示した<sup>20)21)</sup>。
- 膀胱内圧に対する作用**  
麻酔ラットにおいて、静止時膀胱内圧低下作用を示した<sup>22)</sup>。
- 膀胱機能に対する作用**  
無麻酔カニクイザルにおいて、平均一回排尿量増加作用及び排尿回数減少作用を示した<sup>23)</sup>。また、無麻酔脳梗塞ラットにおいて、平均一回排尿量増加作用を示した<sup>24)</sup>。
- 作用機序**  
膀胱平滑筋のβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

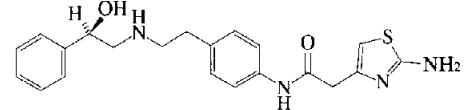
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミラベグロン (Mirabegron)

化学名：2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-

[4-(2-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino)ethyl]phenyl]acetamide

構造式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：396.51

融点：約144℃

性状：ミラベグロンは白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。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、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 【取扱い上の注意】

注意：本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

## 【包装】

錠25mg：100錠（10錠×10）

錠50mg：100錠（10錠×10）

## 【主要文献及び文献請求先】

## 1. 主要文献

- 社内報告書（健康成人・第Ⅰ相単回及び反復投与試験）(DIR110060)
- 社内報告書（健康成人・IVIVC試験）(DIR110061)
- 社内報告書（健康成人・食事の影響試験）(DIR110062)
- 社内報告書（外国人健康非高齢、高齢男女・性差及び高齢者試験）(DIR110063)
- 社内報告書（健康成人・マスバランス試験）(DIR110064)
- 社内報告書（過活動膀胱患者・第Ⅲ相二重盲検比較試験）(DIR110065)



## 添付文書（案）

- 7) 社内報告書（腎機能障害患者・薬物動態試験）（DIR110066）
- 8) 社内報告書（肝機能障害患者・薬物動態試験）（DIR110067）
- 9) 社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）  
（DIR110068）
- 10) 社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）  
（DIR110069）
- 11) 社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）  
（DIR110070）
- 12) 社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）  
（DIR110071）
- 13) 社内報告書（海外健康成人・薬物相互作用試験）  
（DIR110072）
- 14) 社内報告書（海外健康成人・QT/QTc試験）（DIR110073）
- 15) 社内報告書（海外健康成人・QT/QTc試験2）（DIR110074）
- 16) 社内報告書（過活動膀胱患者・第Ⅱ相二重盲比較試験）  
（DIR110075）
- 17) 社内報告書（過活動膀胱患者・長期投与試験）（DIR110076）
- 18) 社内報告書（ヒトβアドレナリン受容体刺激・薬理試験）  
（DIR110077）
- 19) 社内報告書（ラット摘出膀胱組織内cAMP濃度・薬理試験）  
（DIR110078）
- 20) 社内報告書（ラット摘出膀胱弛緩・薬理試験）（DIR110079）
- 21) Takasu, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 321 : 642, 2007  
[BE-00010]
- 22) 社内報告書（ラット膀胱内圧・薬理試験）（DIR110080）
- 23) 社内報告書（カニクイザル膀胱機能・薬理試験）  
（DIR110081）
- 24) 社内報告書（ラット過活動膀胱モデル・薬理試験）  
（DIR110082）

## 2. 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報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
☎ 0120-189-371

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6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年を経過するまでは、1回14日分を超える投薬は認められていない。

製造販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

38849SgA  
BE031101Z01

(新聞発表用)

1	販売名	ホストイン静注 750mg
2	一般名	ホスフェニトインナトリウム水和物
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社
4	成分・含量	1 バイアル (10 mL) 中にホスフェニトインナトリウム水和物 982.8 mg (ホスフェニトインナトリウムとして 750 mg) 含有。
5	用法・用量	<p>通常、成人又は 2 歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。</p> <p>1. てんかん重積状態</p> <p>初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして 22.5 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 3 mg/kg/分又は 150 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして 5~7.5 mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制</p> <p>初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして 15~18 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして 5~7.5 mg/kg/日を 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法</p> <p>ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの 1 日投与量の 1.5 倍量を、1 日 1 回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p>
6	効能・効果	<p>1. てんかん重積状態</p> <p>2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制</p> <p>3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法</p>
7	備考	本剤は、フェニトインのプロドラッグであるホスフェニトインナトリウムを有効成分とする静注用製剤である。

## 抗けいれん剤

劇薬

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>ホストイン<sup>®</sup> 静注 750mg

(ホスフェニトインナトリウム注射液)

Fostoin<sup>®</sup> 750mg for Injection

貯法: 2~8℃保存

使用期限: 外箱及びびん・バイアルに表示の使用期限内に使用すること

注1) 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	1996年8月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
3. タダラフィル(アドシルカ)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

## 【組成・性状】

販売名	ホストイン静注 750mg
成分・含量	1バイアル10mL中に ホスフェニトインナトリウム750 mg (ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8 mg)
添加物	トロメタモール 121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5 ~ 9.1
浸透圧比	約 1.9 (生理食塩水を1として)

## 【効能・効果】

1. てんかん重積状態
2. 脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

## 【用法・用量】

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. てんかん重積状態
  - 初回投与  
ホスフェニトインナトリウムとして 22.5 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 3 mg/kg/分又は 150 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
  - 維持投与  
ホスフェニトインナトリウムとして 5~7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
2. 脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制
  - 初回投与  
ホスフェニトインナトリウムとして 15~18 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
  - 維持投与  
ホスフェニトインナトリウムとして 5~7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法  
ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は 1 mg/kg/分又は 75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕
2. 維持投与は、初回投与から 12~24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
3. 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
4. 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕
5. 本薬(ホスフェニトインナトリウムとして)の分子量はフェニトインナトリウムの約 1.5倍である。
6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
7. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。

## 【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) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
  - (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
  - (3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
  - (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
  - (5) 薬物過敏症の患者
  - (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
  - (7) 糖尿病の患者〔インスリン非依存型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕
2. 重要な基本的注意
  - (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
  - (2) 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
  - (3) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
  - (4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
3. 相互作用  
本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9<sup>1)</sup> 及び一部 CYP2C19<sup>2)</sup> で代謝される。また、CYP3A4 及び CYP2B6 の誘導作用を有する<sup>3)</sup>。

## (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
タダラフィル (アドシルカ)	タダラフィルの代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。

## (2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス		(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
チオリダジン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	(1)、(2) 機序は不明である。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアゾキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
主に CYP3A4 で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン ブラジカンテル ペラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤(続き) 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(シアリス) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム バンクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	ケル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノリンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1: フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。

注2: これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3: フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。

#### 4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は29例(61.7%)で、主な副作用は、血圧低下8例(17.0%)、眼振4例(8.5%)、ふらつき4例(8.5%)、そう痒症3例(6.4%)、発熱3例(6.4%)、肝機能障害3例(6.4%)、尿蛋白陽性3例(6.4%)であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

- 1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)  
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 2) 過敏症候群  
初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) SLE様症状  
SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球形白血球、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆  
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸  
劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎  
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎(肺臓炎)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 心停止、心室細動、呼吸停止  
投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」の項参照)
- 8) 強直発作  
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹  
観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 小脳萎縮  
長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に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、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 横紋筋融解症  
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 12) 急性腎不全、間質性腎炎  
急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 悪性症候群  
悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロミン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

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

頻度	5%以上 (注1)	0.1~5% (注1)	頻度不明 (注2)
分類			
過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮膚疹
感染症			敗血症
血液及びリンパ系		白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系			尿崩症
代謝及び栄養		血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯乱、錐体外路障害、伸展性足底反応	脳症、せん妄
眼		複視、弱視	
耳		耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下	心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
呼吸器		呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
胃腸		悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害
肝胆道系	肝機能異常	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱、発疹、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮膚疹、紅斑、血管浮腫
筋骨格系		筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK (CPK) 上昇
腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱	疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渇、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血

注1：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。  
注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- 1) 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
  - 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。
  - 3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
  - 4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
  - 5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
- (2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
- 1) 妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
  - 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

- (1) 症状：  
本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。
- (2) 処置：  
特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路  
本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) 調製方法  
1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。  
2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。  
3) 希釈後の残液は廃棄すること。
- (3) 投与  
投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。
- (4) 配合変化  
本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍(2.5 mg/mL)で希釈したとき、室温で8時間、冷所(5~8℃)で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重碳酸リンゲル液又は維持液に5倍(15 mg/mL)で希釈したとき、室温で24時間安定であった。

10. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。〔ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。〕

11. その他の注意

- (1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン(IgA, IgG等)の異常があらわれることがある。
- (2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。
- (3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。
- (4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>4)</sup>

健康成人に本剤750mgを25mg/分又は75mg/分の速度で静脈内投与したときの血漿中の未変化体濃度(図1)、総フェニトイン濃度(図2)及び非結合型フェニトイン濃度(図3)の推移(平均±標準偏差)、及びそれぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

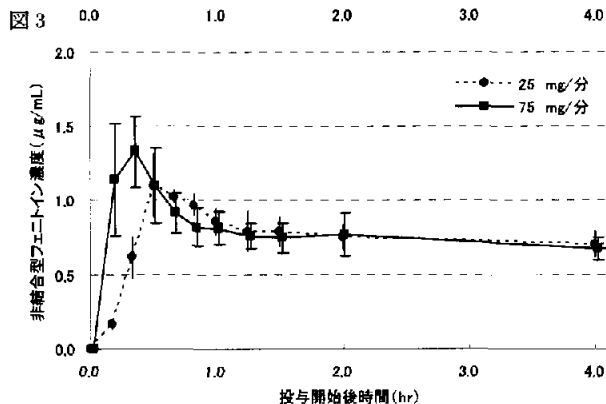
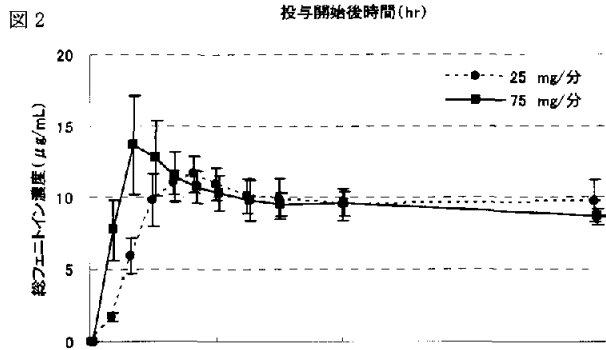
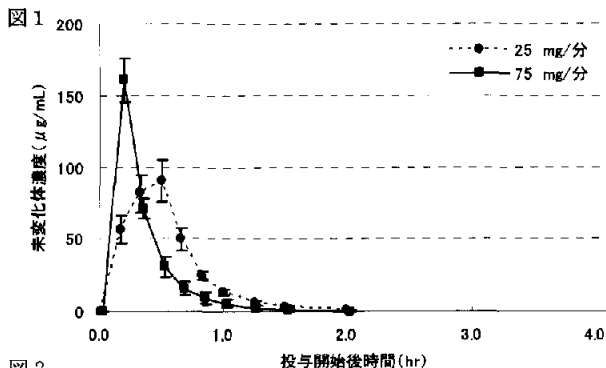


表1 本剤750mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与速度	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	75mg/分	161±15	50.4±4.9	0.17±0.00	0.30±0.07
	25mg/分	90±15	56.1±6.3	0.53±0.07	0.28±0.04
総フェニトイン	75mg/分	13.7±3.5	283±33	0.33±0.00	16.5±1.8
	25mg/分	11.8±1.2	290±59	0.75±0.09	15.7±3.9
非結合型フェニトイン	75mg/分	1.33±0.24	19.8±1.3	0.30±0.08	16.4±2.2
	25mg/分	1.14±0.16	19.9±3.8	0.53±0.07	17.3±3.5

(平均±標準偏差)

健康成人に本剤375mg(10名、平均体重64.5kg)及びフェニトインナトリウム注射液250mg(10名、平均体重63.9kg)を、それぞれ30分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 本剤375mg及びフェニトインナトリウム注射液250mgを30分間で静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与薬剤	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
総フェニトイン	本剤	5.97±0.70	104±27	0.82±0.17	12.6±2.9
	PHT	7.60±1.99	118±32	0.45±0.11	16.0±3.8
非結合型フェニトイン	本剤	0.46±0.08	5.36±1.72	0.77±0.16	15.9±3.8
	PHT	0.55±0.16	6.93±2.45	0.43±0.09	17.7±5.5

PHT: フェニトインナトリウム注射液

(平均±標準偏差)

### 2. 血漿蛋白結合率<sup>5)</sup>

日本人患者における血漿中フェニトインの蛋白結合率は85.7~88.1%であり、年齢により大きな差異は認められなかった。

### 3. ジアゼパムとの併用(外国人)<sup>6-8)</sup>

健康成人9名(平均体重77.2kg)を対象に本剤(1,125mg)とジアゼパム(10mg)を静脈内に併用投与した時、血漿中フェニトインのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>t</sub>は、ジアゼパム非併用時と比較してそれぞれ7.8%及び1.8%減少した。一方、血漿中ジアゼパムのC<sub>max</sub>は、本剤非併用時と比較して10%減少し、AUC<sub>t</sub>は16%増加した。

### 4. 肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態(外国人)<sup>9)</sup>

健康成人、肝硬変患者及び腎不全患者各4例に、本剤375mg(投与速度12.5mg/分)を投与したときの血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

パラメータ	健康成人	肝硬変	腎不全
C <sub>max</sub> (μg/mL)	4.20±0.62	4.41±1.33	4.59±1.20 <sup>a</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	21.3±4.8	26.5±11.2	17.6±5.0
AUC <sub>t</sub> (μg·h/mL)	62.2±9.4	60.4±11.1	59.9±17.4

a: n=3, (平均±標準偏差)

### 5. 代謝酵素

本剤投与後に、アルカリホスファターゼによりフェニトインの他、ホルムアルデヒド及びリン酸塩が生成し、ホルムアルデヒドはすみやかにギ酸塩に変化する。フェニトインは、主としてCYP2C9により代謝を受け<sup>1)</sup>、また一部CYP2C19によっても代謝を受け<sup>2)</sup>。

### 6. 代謝及び排泄(外国人)<sup>10,11)</sup>

本剤投与後、体内でホスフェニトインは2時間以内にフェニトインにほぼ完全に変換され、フェニトインは、肝で主として5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-PPH)及びそのグルクロン酸抱合体に代謝され、尿中に排泄される。尿中には未変化体のホスフェニトインは検出されず、フェニトインは投与量の2%未満であった。

## 【臨床成績】

### 国内における第Ⅲ相試験(非盲検試験)<sup>5)</sup>

#### 1. てんかん重積状態

てんかん重積状態の患者26例を対象に、非盲検下で、本剤18又は22.5mg/kgを3mg/kg/分(150mg/分を超えない)の速度で静脈内投与(初回投与)し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与日における本剤投与前後、初回投与前後2日間での発作消失又は50%以上の発作回数減少を認めた症例の割合は、それぞれ64.0%(16/25例)及び65.4%(17/26例)であった。

#### 2. 脳外科手術又は意識障害(頭部外傷等)時のてんかん発作の発現抑制

脳外科手術又は頭部外傷の患者21例を対象に、非盲検下で、本剤15又は18mg/kgを1mg/kg/分の速度で静脈内投与(初回投与)し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与前後7日間において、14/21例においては投与前後ともにてんかん発作は認められず、6/21例ではてんかん発作の消失又は減少が認められた。また、投与前にてんかん発作が認められなかった1例において、本剤投与後にてんかん発作の発現が認められた。

## 【薬効薬理】

ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性化代謝物（フェニトイン）に加水分解されるプロドラッグである。フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やベンゼトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する<sup>12-15</sup>。また、フェニトインは神経膜を安定化し<sup>16</sup>、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation (PTP) を抑制する<sup>17</sup>。これらのことから、フェニトインの抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている<sup>15, 16</sup>。フェニトインをマウスに静脈内投与すると、最大けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以降徐々に減少する<sup>19</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

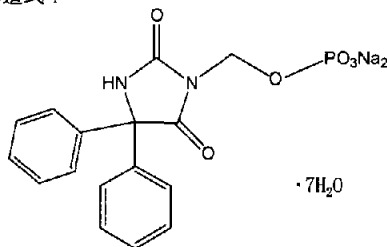
一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物  
(Fosphenytoin Sodium Hydrate)

化学名：Disodium (2,5-dioxo-4,4-diphenylimidazolidin-1-yl)methyl phosphate heptahydrate

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P·7H<sub>2</sub>O

分子量：532.34（無水物として406.24）

構造式：



性状：ホスフェニトインナトリウム水和物は白色～微黄色の固体である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

## 【包装】

ホストイン静注 750mg 2バイアル、4バイアル

## 【主要文献】

- 1) Veronese ME, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1991; 175: 1112-8
- 2) Bajpai M. Drug Metab Dispos. 1996; 24: 1401-3
- 3) Faucette SR, et al. Drug Metab Dispos. 2004; 32: 348-58
- 4) 社内資料：第I相試験（臨床薬物動態試験）
- 5) 社内資料：第III相試験（安全性、有効性及び薬物動態の検討）
- 6) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1988; 5: 214 (PP1463)
- 7) Hussey EK, et al. Pharmacotherapy. 1989 ACCP ABSTRACTS: 195 (151E, 152E)
- 8) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1990; 7: 1172-6
- 9) Aweeka F, et al. Am Soc Clin Pharm Ther. 1989; 152 (PIIK-2)
- 10) 社内資料：漸増投与臨床薬物動態試験 (RR744-00086)
- 11) 社内資料：フェニトイン対照臨床薬物動態試験 (RR744-00152)
- 12) Swinyard EA. J Am Pharm Assoc Sci. 1949; 38: 201-4
- 13) Swinyard EA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1952; 106: 319-30
- 14) Goodman LS, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1953; 108: 168-76
- 15) Rall TW, et al. GOODMAN & GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990: 436-62
- 16) Korey SR. Proc Soc Exp Biol Med. 1951; 76: 297-9
- 17) Esplin DW. J Pharmacol Exp Ther. 1957; 120: 301-23
- 18) Toman JEP. Neurology. 1951; 1: 444-60
- 19) Ensor CR, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1959; 100: 133-5

## 【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。

ノーベルファーマ株式会社 学術情報部

〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

TEL:03-5651-1224 FAX:03-5651-3280

## 【製造販売業者等の氏名又は名称及び住所】

製造販売元

ノーベルファーマ株式会社

東京都中央区日本橋小舟町12番地10

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標



(新聞発表用)

1	販 売 名	トラゼンタ錠 5mg
2	一 般 名	リナグリプチン
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 ・ 分 量	トラゼンタ錠 5mg (1錠中リナグリプチン 5mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病 (ただし, 食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)
7	備 考	取扱区分: 1-(1) 新有効成分含有医薬品 ・ 本剤は, 胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害薬である。 ・ 添付文書 (案) を別紙として添付する。

貯法	室温保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	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)

日本標準商品分類番号

873969

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

胆汁排泄型選択的DPP-4阻害剤  
-2型糖尿病治療剤-

トラゼンタ<sup>®</sup>錠 5mgTRAZENTA<sup>®</sup> Tablets 5mg


(リナグリプチン錠)

®=登録商標

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

## 【組成・性状】

販売名	トラゼンタ錠 5mg
成分・含量	1錠中 リナグリプチン 5mg
添加物	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリピドン、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 NF、三酸化鉄
剤形	淡赤色のフィルムコート錠
外形	
直径	約 8mm
厚さ	約 3.5mm
重さ	約 185mg
識別コード	D5

## 【効能・効果】

2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)

## 【用法・用量】

通常、成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1日 1回 経口投与する。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある〕
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」及び「相互作用」の項参照〕
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

## 3. 相互作用

本剤は主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である(5%)。〔「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
糖尿病用薬:	糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現	糖尿病用薬との併用時に

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルホニルアミド系薬剤 スルホニルウレア剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 ヒト GLP-1 アナログ製剤等	に注意すること。[「慎重投与」の項参照] 特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること（外国人の高度の腎機能障害のある患者において、インスリン製剤と併用した場合、低血糖のリスクの増加が認められている）。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	は、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤： サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 リトナビル等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「薬物動態」の項参照]	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン リファンピシン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「薬物動態」の項参照]	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

#### 4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、694 例中 76 例（11.0%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘 14 例（2.0%）、鼓腸 11 例（1.6%）、腹部膨満 7 例（1.0%）等であった。

##### (1) 重大な副作用

**低血糖症（0.4%）**：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。  
[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照]

#### (2) その他の副作用

	0.3%以上	頻度不明 <sup>(注)</sup>
過敏症		蕁麻疹、血管浮腫、気管支収縮
代謝及び栄養障害		高トリグリセリド血症、高脂血症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽
胃腸障害	腹部膨満、便秘、鼓腸	膵炎
臨床検査	体重増加	

注)海外で認められている副作用のため、頻度不明。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者への使用経験が少ないため、副作用発現に留意し、経過を十分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

- 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た場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。]
- 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。[動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

#### 8. 過量投与

- 症状  
海外の臨床試験において、健康成人に 600mg（通常の 1 日投与量の 120 倍）まで単回投与したところ、忍容性は良好であった。ヒトにおいて、1 回 600mg を超える用量が投与された経験はない。
- 処置  
過量投与が生じた場合は、一般的な対症療法（未吸収薬剤を消化管から除去するなど）を行い、臨床症状をモニタリングしながら、必要に応じて適切な処置を行うこと。

#### 9. 適用上の注意

##### 薬剤交付時

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

##### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性に、本剤 1、2.5、5、10mg を空腹時単回経口投与したときの血中濃度推移を図 1 に、血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表 1 に示す。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  は用量比以下の上昇を示した。（本剤の国内承認用量は 5mg である。）

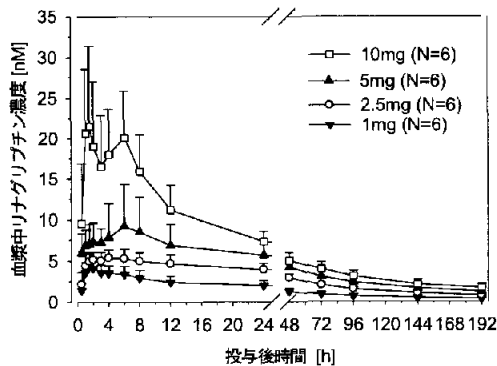


図1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移 (算術平均値 + 標準偏差)

表1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	1mg n=6	2.5mg n=6	5mg n=6	10mg n=6
AUC <sub>0-tz</sub> [nM*h]	196 (28.8)	404 (15.7)	582 (32.8)	847 (21.5)
C <sub>max</sub> [nM]	4.27 (32.1)	5.92 (18.3)	9.00 (40.6)	23.1 (32.1)
t <sub>max</sub> [h]	1.77 (1.50-4.00)	2.00 (1.00-8.00)	6.00 (2.00-8.00)	1.50 (1.00-6.00)
t <sub>1/2</sub> [h]	104 (14.0)	96.9 (13.3)	105 (8.26)	113 (18.4)

幾何平均値 (幾何変動係数%), t<sub>max</sub> は中央値 (最小値 - 最大値)

## (2) 反復投与<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性に、本剤 5mg を空腹時 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2 に示す。投与 3 日後には見かけ上一定濃度となり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>t</sub> から算出した累積係数は 1.4 以下であった。

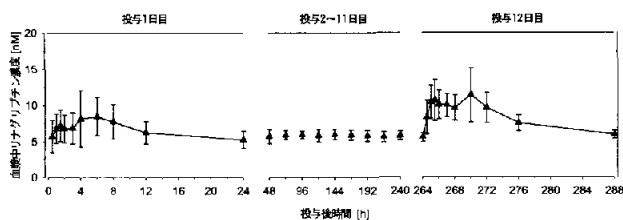


図2 健康成人男性に 5mg 空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移 (算術平均値 + 標準偏差, n=6)

日本人 2 型糖尿病患者 (159 例) に本剤 5mg を 1 日 1 回 26 週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値 (幾何変動係数%) は 6.42 nM (33.0%) ~ 7.15 nM (30.5%) であった。<sup>2)</sup>

## (3) 食事の影響 (外国人データ)<sup>3)</sup>

健康成人に、本剤 5mg を食後に単回投与したとき、C<sub>max</sub> は約 15% 低下した。空腹時投与に比べて t<sub>max</sub> は延長し、AUC<sub>0-72h</sub> には食事の影響はみられなかった。

表 2 本剤 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	空腹時 n=31	食後 n=32
AUC <sub>0-72h</sub> [nM*h]	229 (25.9)	236 (20.0)
C <sub>max</sub> [nM]	7.04 (34.0)	5.97 (19.5)
t <sub>max</sub> [h]	1.02 (0.517-8.00)	2.99 (0.500-8.00)

幾何平均値 (幾何変動係数%), t<sub>max</sub> は中央値 (最小値 - 最大値)

## 2. 吸収 (外国人データ)<sup>4)</sup>

外国人健康成人男性に、本剤 10mg を錠剤として経口投与したとき及び 5mg を静脈内投与したとき (各 10 例) のデータを用いて絶対バイオアベイラビリティを算出した結果、約 30% であった (母集団薬物動態解析による推定値)。(本剤の国内承認用量は 5mg である。)

## 3. 分布

リナグリプチンの *in vitro* 血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、2nM での 98.8% から 20nM での 84% へと減少した。30nM 以上では蛋白結合率はほぼ一定であった。<sup>5)</sup>

## 4. 代謝

(1) (*in vitro* データ) ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞による <sup>14</sup>C-リナグリプチンの代謝は極めて弱い。主たる代謝物の生成には CYP3A4 が関与しており、他の CYP 酵素の関与はなかった。<sup>6)</sup> リナグリプチンはヒト肝ミクロソームの CYP3A4 活性を競合的に阻害するがその程度は弱く (K<sub>i</sub>=115μM)、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、4A11 を阻害しなかった。また、ヒト肝ミクロソームの CYP3A4 を弱~中程度に不可逆的に阻害した。<sup>7)</sup> 酵素誘導試験において CYP1A2、2B6、3A4 の誘導はみられなかった。<sup>8)</sup>

(2) (外国人データ) 健康成人に <sup>14</sup>C-リナグリプチン 10mg を経口投与したとき (6 例)、血漿中には主に未変化体が認められ (血漿中放射能に対する割合は約 62%)、主な代謝物は CYP3A4 によって生成するピペリジニル基の水酸化体であった (血漿中放射能に対する割合は約 5%)。<sup>9)</sup> (本剤の国内承認用量は 5mg である。)

## 5. 排泄

(1) 日本人健康成人 (6 例) に本剤 5mg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率は約 0.6% であった。腎クリアランスは、単回経口投与時は 7.09mL/min であった。<sup>1)</sup>

(2) (外国人データ) 外国人健康成人 (6 例) に <sup>14</sup>C-リナグリプチン 10mg を単回経口投与したとき、<sup>9)</sup> 投与後 96 時間までに投与放射能の約 5% が尿中に、約 80% が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ 71% 及び 91% であった。<sup>10)</sup> (本剤の国内承認用量は 5mg である。)

(3) (*in vitro* データ) リナグリプチンは P-糖蛋白の基質であり、弱い阻害剤であった (IC<sub>50</sub>: 約 55μM)。<sup>11)</sup>

## 6. 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>12)</sup>

健康被験者及び軽度、中等度腎機能障害患者に本剤 5 mg 単回及び反復投与、ならびに高度及び末期腎機能障害患者に本剤 5 mg 単回投与を行った（表 3）。単回投与後の AUC<sub>0-24h</sub> は健康被験者に比べて、軽度、中等度、高度、末期腎機能障害患者でそれぞれ約 1.3 倍、1.6 倍、1.4 倍、1.5 倍であり、C<sub>max</sub> はそれぞれ約 1.3 倍、1.6 倍、1.5 倍、1.5 倍であった。反復投与後の AUC<sub>τ,ss</sub> は健康被験者に比べて、軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.1 倍及び 1.7 倍であり、C<sub>max,ss</sub> はそれぞれ約 1.0 倍及び 1.5 倍であった。

腎機能正常及び高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に本剤 5 mg 反復投与を行った（表 4）。高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における反復投与後の AUC<sub>τ,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> は腎機能正常 2 型糖尿病患者に比べて、ともに約 1.4 倍であった。腎機能障害患者の累積係数は健康被験者と同程度であり、尿中排泄率は腎機能障害の程度によらず全群で低かった。

表 3 健康被験者及び腎機能障害患者に本剤 5mg 単回投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ [単位]	健康被験者 注) n=6	軽度腎機能障害 注) n=6	中等度腎機能障害 注) n=6	高度腎機能障害 注) n=6	末期腎機能障害 注) n=6
AUC <sub>0-24h</sub> [nM*h]	101 (32.6)	130 (11.0)	158 (44.3)	142 (26.3)	155 (16.8)
C <sub>max</sub> [nM]	7.32 (62.7)	9.20 (18.1)	11.5 (89.1)	10.8 (55.0)	11.0 (28.6)
f <sub>0-24h</sub> [%]	0.232 (183)	0.332 (117)	0.368 (391)	0.308 (104)	—
CL <sub>R,0-24h</sub> [mL/min]	4.06 (119)	4.50 (132)	4.12 (208)	3.83 (77.0)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

注) 健康被験者：クレアチニンクリアランス (Ccr) > 80 mL/min,

軽度腎機能障害：Ccr > 50 ~ ≤ 80 mL/min,

中等度腎機能障害：Ccr > 30 ~ ≤ 50 mL/min,

高度腎機能障害：Ccr ≤ 30 mL/min,

末期腎機能障害：Ccr ≤ 30 mL/min で血液透析が必要

表 4 腎機能正常及び高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に本剤 5mg 反復投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ [単位]	腎機能正常 <sup>注)</sup> n=11	高度腎機能障害 <sup>注)</sup> n=10
AUC <sub>τ,ss</sub> [nM*h]	185 (22.8)	262 (43.8)
C <sub>max,ss</sub> [nM]	16.7 (32.1)	22.6 (60.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）

注) 腎機能正常：Ccr > 80 mL/min, 高度腎機能障害：Ccr ≤ 30 mL/min

## 7. 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>13)</sup>

健康被験者 (n=8) 及び軽度 (Child-Pugh スコア 6、n=8)、中等度 (Child-Pugh スコア 7~9、n=9)、高度 (Child-Pugh スコア 10~15、n=8) 肝機能障害患者に本剤 5mg 単回投与、ならびに健康被験者及び軽度、中等度肝機能障害患者に本剤 5mg 1 日 1 回 7 日間反復投与を行った。反復投与後の AUC<sub>τ,ss</sub> は健康被験者に比べて軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ約 0.8 倍及び 0.9 倍であり、C<sub>max,ss</sub> は約 0.6 倍及び 0.9 倍であった。また、高度肝機能障害患者の AUC<sub>0-24h</sub> は健康被験者に比べて 1.0 倍、C<sub>max</sub> は 0.8 倍であった。

肝機能障害患者におけるリナグリプチンの曝露は健康

被験者よりやや低く（最大 36%：軽度肝機能障害患者の C<sub>max,ss</sub>）、肝機能の低下に伴う曝露の増加はみられなかった。

## 8. 高齢者<sup>2)</sup>

日本人 2 型糖尿病患者 (159 例) に本剤 5mg を 1 日 1 回 26 週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値（幾何変動係数%）は 65 歳未満で 6.57 nM (31.1%)、65 歳以上で 7.66 nM (26.9%) であった。

## 9. 薬物相互作用

薬物相互作用の *in vitro* における評価については 4. 代謝の項を参照。

### *in vivo* における結果

#### (1) リトナビルとの併用（外国人データ）<sup>14)</sup>

健康成人 (12 例) に本剤 5mg とリトナビル（強力な P-糖蛋白及び CYP3A4 の阻害剤）200mg 1 日 2 回を併用投与した場合、リナグリプチンの AUC<sub>0-24h</sub> 及び C<sub>max</sub> は本剤単独投与に比べて 2 倍及び 3 倍上昇した。

#### (2) リファンピシンの併用（外国人データ）<sup>15)</sup>

健康成人 (16 例) に本剤 5mg 1 日 1 回及びリファンピシン（強力な P-糖蛋白及び CYP3A4 の誘導剤）600mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合、リナグリプチンの AUC<sub>τ,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> は、それぞれ 40% 及び 44% 低下した。

#### (3) シンバスタチンとの併用（外国人データ）<sup>16)</sup>

健康成人 (20 例) に本剤 10mg 1 日 1 回とシンバスタチン (CYP3A4 の基質) 40mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の AUC<sub>τ,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> は本剤併用投与により 10%~34% 上昇した。（本剤の国内承認用量は 5mg である。）

#### (4) メトホルミンとの併用（外国人データ）<sup>17)</sup>

健康成人 (16 例) に本剤 10mg 1 日 1 回とメトホルミン（有機カチオントランスポーターで輸送される）850mg 1 日 3 回（2550mg/日）3 日間併用投与した場合、メトホルミンの AUC<sub>τ,ss</sub> に本剤併用投与の影響はみられなかったが、C<sub>max,ss</sub> は 11% 低下した。リナグリプチンの C<sub>max,ss</sub> にメトホルミン併用投与の影響はみられなかったが、AUC<sub>τ,ss</sub> は 20% 上昇した。（本剤の国内承認用量は 5mg である。）

#### (5) ピオグリタゾンとの併用（外国人データ）<sup>18)</sup>

健康成人 (20 例) に本剤 10mg 1 日 1 回とピオグリタゾン (CYP2C8 及び 3A4 で代謝される) 45mg 1 日 1 回 7 日間併用投与した場合、リナグリプチンの薬物動態に対するピオグリタゾン併用投与の影響はみられなかった。ピオグリタゾンの AUC<sub>τ,ss</sub> に本剤併用投与の影響はみられなかったが、C<sub>max,ss</sub> は 14% 低下した。ピオグリタゾンの活性代謝物である M-III 及び M-IV の AUC<sub>τ,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> に本剤併用投与の影響はみられなかった。（本剤の国内承認用量は 5mg である。）

#### (6) グリベンクラミドとの併用（外国人データ）<sup>19)</sup>

健康成人 (20 例) に本剤 5mg 1 日 1 回とグリベンクラミド (CYP2C9 で代謝される) 1.75mg 単回併用投与した場合、リナグリプチンの薬物動態に対するグリベンクラミド併用投与の影響はみられなかった。グリベンクラミドの AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は本剤併用投与により 14% 低下した。

**(7) その他の薬剤との併用 (外国人データ)**

ワルファリン (CYP2C9 の基質)<sup>20)</sup>、ジゴキシン (P-糖蛋白で輸送される)<sup>21)</sup>、経口避妊薬 (エチノルエストラジオール及びレボノルゲストレル)<sup>22)</sup> との薬物相互作用試験の結果、本剤との併用投与による、これらの薬剤の薬物動態に対する影響はみられなかった。

**【臨床成績】**

**単独療法試験<sup>2)</sup>**

日本人の 2 型糖尿病患者で、グリタゾン系薬剤以外の経口血糖降下薬 (1 剤または 2 剤) を中止し、ウオッシュアウトした患者、もしくは経口血糖降下薬による治療を受けていない患者を対象とした。本剤 5mg または 10mg を 1 日 1 回 12 週間及び 26 週間投与したときの有効性、安全性、忍容性のプラセボ及びボグリボースとの比較検討及び 52 週継続投与時の長期安全性の検討を行った。

投与 12 週後の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、下表のとおりであり、本剤 5mg 群はプラセボ群に対して、統計学的に有意な差が認められた。

表 5 投与 12 週における HbA1c (%) のベースラインからの平均変化量

		リナグリプチン 5 mg 群 n=159	プラセボ 群 n=80
ベースラインからの平均変化量 (SE)		-0.49 (0.06)	0.39 (0.10)
リナグリプチン群とプラセボ群の比較	調整平均値 (SE) <sup>a)</sup>	-0.87 (0.09)	
	95% 信頼区間	(-1.04, -0.70)	
	p-value	<0.0001	

a) 共分散分析：薬剤、ベースライン HbA1c、糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む

投与 26 週後の HbA1c のベースラインからの平均変化量は、本剤 5mg 群 (n=159) 及びボグリボース群 (n=162) で、それぞれ -0.44±0.07% (平均値±標準誤差) 及び -0.10±0.08% (平均値±標準誤差) であった。本剤 5mg 群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は、-0.32±0.09% (調整平均値±標準誤差, [95% 信頼区間: -0.49~-0.15%]) であった。

本剤 5 mg を 52 週間投与した時の HbA1c は、投与開始 4 週後から有意な低下が認められ、18 週後まで更に低下し (-0.55±0.09% [平均値±標準誤差])、52 週後でも効果が持続していた。

**【薬効薬理】**

**1. 作用機序<sup>23)</sup>**

リナグリプチンはジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。DPP-4 は膜結合型プロテアーゼのひとつで、腎臓、肝臓、腸、リンパ球及び血管内皮細胞など多くの組織において広く発現している。DPP-4 の生理的基質のうち重要なものはインクレチンと呼ばれるグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) である。DPP-4 のペプチダーゼ活性を阻害することにより、これらの内因性インクレチンホルモンレベルの上昇によりインスリン分泌が上昇し、グルカゴン放出が抑制される。<sup>23)</sup> GLP-1 と GIP はいず

れも、強力なグルコース依存性インスリン分泌刺激作用を発揮し、この作用により食後の血糖コントロールを改善する。

**2. 薬理作用**

**(1) DPP-4 阻害作用<sup>1,24)</sup>**

- 1) ヒト DPP-4 (血漿、Caco-2 細胞由来) の活性を選択的に阻害する (IC<sub>50</sub> 値: 1~3.6 nM) (*in vitro*)。<sup>24)</sup>
- 2) リナグリプチンの持つ薬物動態特性により、血漿中の DPP-4 活性に対する阻害作用 (80% 以上) は 24 時間持続する。<sup>1)</sup>

**(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用<sup>24, 25, 26)</sup>**

- 1) 正常動物において、GLP-1 とインスリンの分泌を増大し、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した。<sup>24)</sup>
- 2) 2 型糖尿病を示す数種の糖尿病モデル動物 (db/db マウス、肥満 Zucker Fatty ラット、ZDF ラット) においても、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した。<sup>24)</sup>
- 3) 重度のインスリン抵抗性を持つ db/db マウスにおいて、HbA1c を有意に低下した。<sup>25)</sup>
- 4) 日本人の 2 型糖尿病患者において、血中 GLP-1 濃度を増加させ、血糖値を低下させた。<sup>26)</sup>

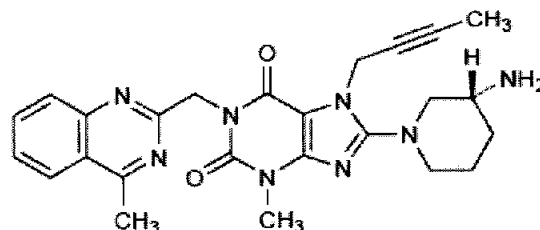
**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：リナグリプチン (JAN)

Linagliptin (JAN, INN)

化学名：8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

化学構造式：



分子式：C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

分子量：472.54

性状：白色～帯黄白色の粉末である。

融点：約 202~209°C

分配係数：log D=0.4 (pH 7.4)

**【包装】**

トラゼンタ錠 5mg： 100 錠 (10 錠×10) PTP  
500 錠 (10 錠×50) PTP  
700 錠 (14 錠×50) PTP  
500 錠 瓶

**【主要文献】**

- 1) 林直之ほか：社内資料 健康成人を対象とした単回および反復投与試験
- 2) 林直之ほか：社内資料 検証試験
- 3) Giessmann T et al：社内資料 健康成人を対象とした食事の影響による薬物動態への影響検討試験

- 4) Hüttner S et al : 社内資料 健康成人を対象とした単回投与試験 (経口および静脈内投与)
- 5) Fuchs H: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (血漿蛋白結合)
- 6) Ludwig-Schwelling E et al : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 7) Ludwig-Schwelling E et al : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 8) Zhang G : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 9) Hüttner S et al : 社内資料 健康成人を対象とした<sup>14</sup>C 標識体単回投与試験
- 10) Blech S et al : 社内資料 ヒトでの代謝物検討試験
- 11) Flototto T : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (トランスポーター)
- 12) Port A et al : 社内資料 腎機能障害患者における薬物動態試験
- 13) Rose P et al : 社内資料 肝機能障害患者における薬物動態試験
- 14) Brand T et al : 社内資料 リトナビルとの薬物相互作用試験
- 15) Gießmann T et al : 社内資料 リファンピシンとの薬物相互作用試験
- 16) Hüttner S et al : 社内資料 シンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 17) Drda K et al : 社内資料 メトホルミンとの薬物相互作用試験
- 18) Jungnik A et al : 社内資料 ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 19) Rose P et al : 社内資料 グリベンクラミドとの薬物相互作用試験
- 20) Brand T et al : 社内資料 ワルファリンとの薬物相互作用試験
- 21) Hanrieder K et al : 社内資料 ジゴキシンの薬物相互作用試験
- 22) Port A et al : 社内資料 経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 23) Rauch T et al : 社内資料 2型糖尿病患者を対象としたバイオマーカー検討試験
- 24) Tadayyon M et al : 社内資料 非臨床薬効薬理試験
- 25) Blüher M et al : 社内資料 非臨床薬効薬理試験
- 26) 林直之ほか : 社内資料 第II相試験

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

**【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XX号(平成XX年X月XX日付)に基づき、薬価基準への取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。

(新聞発表用)

1	販 売 名	ジトリペンタートカル静注 1000mg
2	一 般 名	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム
3	申 請 者 名	日本メジフィジックス株式会社
4	成 分 ・ 分量	1 アンプル (5mL) 中にペンテト酸カルシウム三ナトリウム 1000mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用量	通常、ペンテト酸カルシウム三ナトリウムとして 1000mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。 なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	超ウラン元素 (プルトニウム、アメリシウム、キュリウム) による体内汚染の軽減
7	備 考	本剤は、有効成分であるペンテト酸カルシウム三ナトリウムが超ウラン元素 (プルトニウム、アメリシウム、キュリウム) と DTPA 錯体を形成して速やかに尿中排泄させることによって、超ウラン元素の体外排泄を促進するものである。



貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示

添付文書（案）

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

超ウラン元素体内除去剤

処方せん医薬品<sup>2)</sup>

## ジトリペントートカル静注1000mg

### 【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

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

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】

1 アンプル（5 mL）中

成分・含量	ペント酸カルシウム三ナトリウム1000mg
添加物	pH調整剤 2成分
pH	7.0～7.8
性状	無色～微黄色澄明の液
浸透圧比	約 4

### 【効能又は効果】

超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

プルトニウム、アメリシウム、キュリウム以外の放射性核種による体内汚染に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

### 【用法及び用量】

通常、ペント酸カルシウム三ナトリウムとして1000mgを1日1回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は、100～250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して約15～60分かけて点滴静注する、又は3～4分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
- (2) 治療開始後は尿中の放射能を適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を考慮すること。
- (3) 超ウラン元素による体内汚染の軽減には、本剤又はペント酸亜鉛三ナトリウムのいずれかを投与することができるが、薬剤の選択に際しては、国内ガイドライン<sup>1)</sup>等を参考に、患者の状態等を考慮して判断すること。
- (4) 本剤は体内の亜鉛を排泄させる作用があるため、長期投与時には亜鉛欠乏に注意する必要がある。長期間の治療が必要な場合には、ペント酸亜鉛三ナトリウムへの切替えを考慮すること。
- (5) 小児への投与に際しては、体重に応じて投与量を調節すること。参考として、成人の体重を60kgとした場合、体重当たりの1回投与量は約17mg/kgに相当し、体重10kgでは約167mg、体重20kgでは約333mg、体重30kgでは500mgとなる。〔「小児等への投与」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）  
腎障害のある患者〔本剤は腎排泄型であるため、腎障害が悪化するおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
  - (1) 腎機能に注意してモニタリングを行うこと。
  - (2) 本剤投与中は、亜鉛等の金属欠乏をおこすことがあるため、血中濃度の推移を注意深くモニタリングし、必要に応じて亜鉛等の補充を考慮すること。
  - (3) プルトニウム、アメリシウム、キュリウム以外の超ウラン元素による体内汚染に対する有効性に関して、ネプツニウムについては、ラットにネプツニウムとペント酸のキレート体を投与した試験においてネプツニウムとペント酸の

キレート体は生体内で不安定である旨<sup>2)</sup>、ウランについてはペンテト酸を含む複数のキレート剤による排泄促進効果は明確にされていない旨<sup>3,4)</sup>が報告されている。

- (4) 体内汚染が吸入によって起こった場合、代替投与経路としてネブライザーを用いて本剤を吸入投与できることが報告されている<sup>1)</sup>。本剤を吸入投与する場合、本剤を同容量の注射用水又は生理食塩液で希釈すること。なお、喘息の既往歴のある患者では吸入投与により喘息の悪化を伴う可能性があるため<sup>1)</sup>、慎重に投与すること。

### 3. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

その他の副作用<sup>5,6)</sup>

以下のような症状があらわれた場合には、観察を十分に行い、休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神・神経系	頭痛、頭部ふらふら感、金属味、疲労感、手指のしびれ感*
血液	高カリウム血症、低血糖症、高尿酸血症、白血球数増加*
循環器系	片頭痛、胸痛、頻脈
呼吸器	喘鳴、発作性咳嗽*
消化器	下痢、悪心、嘔吐
過敏症	全身性アレルギー反応、皮膚炎、そう痒感*、アレルギー性皮膚反応
泌尿器	血尿、膿尿、糖尿、蛋白尿
その他	毛髪成長減退、亜鉛欠乏

\*吸入投与でのみ認められた副作用

### 4. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているの  
で、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### (1) 妊婦への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。〔動物実験(マウス、ラット)で催奇形性作用及び胚致死作用、動物実験(イヌ)で出生児の体重低値及び毛色異常が報告されている。〕重度の体内汚染の場合等を除き、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはペンテト酸亜鉛三ナトリウムの使用を考慮すること。

#### (2) 授乳婦への投与

本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔本剤の母乳への移行を確認する試験は実施されていない。〕

### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない<sup>7)</sup>)。

### 7. 過量投与

筋肉内注射により1日投与量の4倍量を2日以上投与された重度の血色素沈着症の患者で死亡例が報告されている。

### 8. 適用上の注意

アンプルカット時：

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、異物の混入を避けるため、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすること。

投与時：

本剤は静注用として用いるため、筋肉内には投与しないこと。また、本剤は独立したラインにて投与すること。他の注射剤、輸液(ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外)と混合しないこと。〔キレート剤であるため配合変化が起きる可能性がある。〕

### 9. その他の注意

排泄物等の取扱いについて、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に処理すること。〔超ウラン元素と結合した本剤は主に尿中に排泄されるため、本剤投与中の患者の尿中には超ウラン元素が高濃度に含まれる可能性がある。〕

### 【薬物動態】

<sup>14</sup>C標識ペンテト酸を健康成人男性2例に単回静脈内投与したとき、いずれの症例においても放射能は速やかに尿中に排泄され、投与された放射能に対する投与24時間までの累積尿中排泄率は99%以上であった。また、<sup>14</sup>C標識ペンテト酸を健康成人男性に単回吸入投与したとき、総投与放射能の約35%が吸収され、血漿中からの放射能の消失半減期は140分であり、吸収された放射能のうち、約0.06%が投与5~10分後に呼気中へ、約26%が投与4日後までに糞便中へ、約74%が投与6日後までに尿中へ排泄された<sup>8)</sup>。

### 【臨床成績】

プルトニウム、アメリシウム及びキュリウムの体

内汚染を受けた685例に本剤又はペンテト酸亜鉛三ナトリウムが投与され、そのうち、18例において本剤又はペンテト酸亜鉛三ナトリウム投与前後の尿中放射能が測定された<sup>9)</sup>。本剤1000mgの初回投与を受けた17例（静脈内投与8例及び吸入投与9例）における本剤投与前後の尿中放射能の比は表1のとおりであった。

表1 本剤1000mg投与時の、投与前に対する投与後の尿中放射能の比

投与経路	例数	投与後尿中放射能/投与前尿中放射能	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値，最大値）
静脈内投与	8	25.93±33.76	12.5（1.1，396.1）
吸入投与	9	25.42±28.21	19.3（0.5，80.0）

### 【薬効薬理】

プルトニウム-239を投与したラットに本剤を単回静脈内投与したとき、投与部位、肝臓、大腿骨及び全身のいずれにおいても放射能の滞留率が低下した<sup>10)</sup>。また、アメリカシウム-241を投与したラットに本剤を単回静脈内投与したとき、大腿骨、肝臓、腎臓、脾臓、肺等のいずれの器官においても放射能の滞留率が低下した<sup>11)</sup>。さらに、キュリウム-242を静脈内投与したラットに放射能投与後6日、8日及び11日目に本剤を腹腔内投与したとき、肝臓、脾臓、腎臓、肺等のいずれの器官においても放射能の滞留率が低下した<sup>12)</sup>。

プルトニウム-238又はアメリカシウム-241を吸入させたハムスター又はラットに本剤を吸入投与し、続いてペンテト酸亜鉛三ナトリウムを吸入投与したとき、肺の放射能量はいずれの動物種においても低下した<sup>13)</sup>。

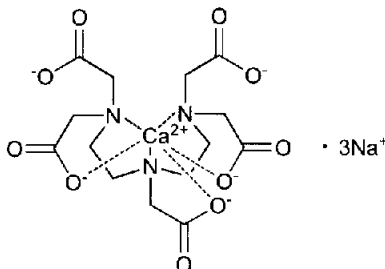
### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペンテト酸カルシウム三ナトリウム

(Pentetate Calcium Trisodium)

化学名：Trisodium (N,N-bis{2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl}glycinato(5-))calcate(3-)

構造式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>CaN<sub>3</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>10</sub>

分子量：497.35

性状：白色の結晶性の粉末である。

### 【取り扱い上の注意】

容器の開け方：

開封時には、先端が上を向くように回転させ、下向きに力を入れて首の部分折る。



### 【承認条件】

本剤の臨床使用経験は限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、可能な限り情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【包装】

5アンプル/1包装

### 【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) DTPA投与方法に係るガイドライン，財団法人原子力安全研究協会（DTPA投与方法検討委員会），2008年。
- 2) Morin M, Nenot JC, Lafuma J. The behavior of <sup>237</sup>Np in the rat. Health Phys. 1973; 24:311-5.
- 3) Fukuda S., Chelating agents used for plutonium and uranium removal in radiation emergency medicine. Curr Med Chem. 2005; 12, 2765-70.
- 4) V. Volf, Optimisation and Status of Chelation Therapy, Radiat Prot Dosimetry, 1989; 26 (1-4): 331-5.
- 5) FDA Medical review, Appendix A : Detail of clinical adverse events/Appendix B : Detail of Laboratory adverse events: 94-97.
- 6) Norwood WD. DTPA-effectiveness in removing internally deposited plutonium from humans. J Occup Med. 1960; Aug; 2: 371-6.

- 7) Cohen N, Wrenn MDE, Guilmette RA, Lo Sasso T. Enhancement of <sup>241</sup>Am excretion by intravenous administration of Na<sub>3</sub>(Ca-DTPA) in man and baboon: A comparison. Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar; Dec 8-12, 1975; Vienna. IAEA-SR-6/20. International Atomic Energy Agency; 1976; 461-75.
- 8) Stather J., et.al., The Retention of <sup>14</sup>C-DTPA in Human Volunteers After Inhalation Or Intravenous Injection. Health Physics. 1983; 44 (1) :45-52.
- 9) FDA Medical review, Review of the REACT/TS DATABASE:70-6, Efficacy review:77-9.
- 10) Harrison JD, David AJ. Experimental studies of the use of DTPA and other agents to limit the systemic burden of plutonium after wound contamination. Radiation Research. 1979; 77: 534-46.
- 11) Seidel A. Comparison of the effectiveness of CaDTPA and ZnDTPA in removing <sup>241</sup>Am from the rat. Radiation Research. 1973; 54: 304-15.
- 12) Seidel A, Volf V. Removal of internally deposited transuranium elements by Zn-DTPA. Health Physics. 1972;22:779-83.
- 13) Stather JW, Stradling GN, Gray SA, Moody J, Hodgson A. Use of DTPA for increasing the rate of elimination of plutonium-238 and americium-241 from rodents after their inhalation as the nitrates. Human Toxicology. 1985;4:573-82.

<文献請求先>

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

製造販売元  
日本メジフィジックス株式会社  
東京都江東区新砂3丁目4番10号

製造元  
**JENAHEXAL Pharma GmbH** ドイツ

提携  
**HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG**  
ドイツ

(新聞発表用)

1	販 売 名	アエントリベンタート静注 1055mg
2	一 般 名	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム
3	申 請 者 名	日本メジフィジックス株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 アンプル (5mL) 中にペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1055mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、ペンテト酸亜鉛三ナトリウムとして 1055mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。 なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	超ウラン元素 (プルトニウム、アメリシウム、キュリウム) による体内汚染の軽減
7	備 考	本剤は、有効成分であるペンテト酸亜鉛三ナトリウムが超ウラン元素 (プルトニウム、アメリシウム、キュリウム) と DTPA 錯体を形成して速やかに尿中排泄させることによって、超ウラン元素の体外排泄を促進するものである。

添付文書（案）

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示

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

超ウラン元素体内除去剤

処方せん医薬品<sup>※</sup>

## アエントリペントート静注1055mg

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

1 アンプル（5mL）中

成分・含量	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1055mg
添加物	pH調整剤 2成分
pH	7.1～7.5
性状	無色～微黄色澄明の液
浸透圧比	約5

## 【効能又は効果】

超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減

## &lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt;

プルトニウム、アメリシウム、キュリウム以外の放射性核種による体内汚染に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

## 【用法及び用量】

通常、ペンテト酸亜鉛三ナトリウムとして1055mgを1日1回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。

## &lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;

- 本剤は、100～250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して約15～60分かけて点滴静注する、又は3～4分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
- 治療開始後は尿中の放射能を適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を考慮すること。

- 超ウラン元素による体内汚染の軽減には、本剤又はペンテト酸カルシウム三ナトリウムのいずれかを投与することができるが、薬剤の選択に際しては、国内ガイドライン<sup>1)</sup>等を参考に、患者の状態等を考慮して判断すること。
- 小児への投与に際しては、体重に応じて投与量を調節すること。参考として、成人の体重を60kgとした場合、体重当たりの1回投与量は約18mg/kgに相当し、体重10kgでは約176mg、体重20kgでは約352mg、体重30kgでは約528mgとなる。[「小児等への投与」の項参照]

## 【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 腎障害のある患者〔本剤は腎排泄型であるため、腎障害が悪化するおそれがある。〕
  - 低カルシウム血症の患者〔低カルシウム血症が悪化するおそれがある。〕
  - 心疾患の既往歴のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
  - 腎機能に注意してモニタリングを行うこと。
  - 本剤投与中は、一過性に血清カルシウムが低下する可能性があるため、低血圧や不整脈等に注意すること<sup>2)</sup>。
  - 心疾患の既往歴のある患者への投与は、血圧や心電図、血中のカルシウム濃度をモニタリングし、心疾患の悪化に注意すること。
  - 本剤長期投与中は、微量元素（マグネシウム、マンガン等）の血中濃度の推移を注意深くモニタリングし、必要に応じて微量元素の補充を考慮すること。
  - プルトニウム、アメリシウム、キュリウム以外の超ウラン元素による体内汚染に対する有効性に関して、ネプツニウムについては、ラットにネプツニウムとペンテト酸のキレート体を投与した試験においてネプツニウムとペンテト酸のキレート体は生体内で不安定である旨<sup>3)</sup>、ウランについてはペンテト酸を含む複数のキレート剤に

よる排泄促進効果は明確にされていない旨<sup>4, 5)</sup>が報告されている。

- (6) 体内汚染が吸入によって起こった場合、代替投与経路としてネブライザーを用いて本剤を吸入投与できることが報告されている<sup>1)</sup>。本剤を吸入投与する場合、本剤を同容量の注射用水又は生理食塩液で希釈すること。なお、喘息の既往歴のある患者では吸入投与により喘息の悪化を伴う可能性があるため<sup>1)</sup>、慎重に投与すること。

### 3. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

#### その他の副作用<sup>6)</sup>

以下のような症状があらわれた場合には、観察を十分に行い、休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神・神経系	頭痛, 頭部ふらふら感
循環器系	頻脈
泌尿器	膀胱痛, 血尿*

\*吸入投与でのみ認められた副作用

### 4. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているの  
で、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### (1) 妊婦への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（マウス、ラット）で胚致死作用、出生児の体重低値及び水腎症が報告されている。〕

#### (2) 授乳婦への投与

本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔本剤の母乳への移行を確認する試験は実施されていない。〕

### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない<sup>7)</sup>）。

### 7. 適用上の注意

アンプルカット時：

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、異物の混入を避けるため、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすること。

投与時：

本剤は静注用として用いるため、筋肉内には投与しないこと。また、本剤は独立したラインにて投与すること。他の注射剤、輸液（ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外）と混合しないこと。〔キレート剤であるため配合変化が起きる可能性がある。〕

### 8. その他の注意

排泄物等の取扱いについて、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に処理すること。〔超ウラン元素と結合した本剤は主に尿中に排泄されるため、本剤投与中の患者の尿中には超ウラン元素が高濃度に含まれる可能性がある。〕

#### 【薬物動態】

<sup>14</sup>C標識ペンテト酸を健康成人男性2例に単回静脈内投与したとき、いずれの症例も放射能は速やかに尿中に排泄され、投与された放射能に対する投与24時間までの累積尿中排泄率は99%以上であった。また、<sup>14</sup>C標識ペンテト酸を健康成人男性に単回吸入投与したとき、総投与放射能の約35%が吸収され、血漿中からの放射能の消失半減期は140分であり、吸収された放射能のうち、約0.06%が投与5～10分後に呼気中へ、約26%が投与4日後までに糞便中へ、約74%が投与6日後までに尿中へ排泄された<sup>8)</sup>。

#### 【臨床成績】

プルトニウム、アメリシウム及びキュリウムの体内汚染を受けた685例に本剤又はペンテト酸カルシウム三ナトリウムが投与され、そのうち、18例において本剤又はペンテト酸カルシウム三ナトリウム投与前後の尿中放射能が測定された<sup>9)</sup>。本剤の投与を受けた1例（治療初期：吸入投与（3回）、治療後期：静脈内投与（6回））における、本剤初回投与前の尿中放射能に対する初回投与後の尿中放射能の比は0.83であったが、複数回投与時における比は、吸入投与時1.6～45.1、静脈内投与時1.8～10.0であった。また、ペンテト酸カルシウム三ナトリウムを初回投与後、本剤へ切り替えて投与された症例においても、本剤による放射能の尿中排泄促進効果が認められた。

### 【薬効薬理】

アメリカシウム-241を投与したラットに本剤を単回静脈内投与したとき、大腿骨、肝臓、腎臓、脾臓、肺等のいずれの器官においても放射能の滞留率が低下した<sup>10)</sup>。また、プルトニウム-239又はキュリウム-242を投与したラットに本剤を腹腔内投与したとき、肝臓、脾臓、腎臓、肺等のいずれの器官においても放射能の滞留率が低下した<sup>11)</sup>。

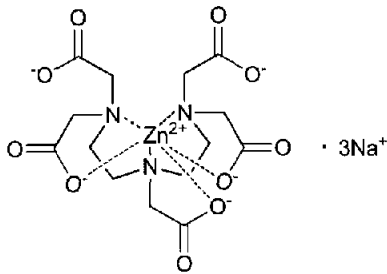
プルトニウム-238又はアメリカシウム-241を吸入させたハムスター又はラットにペンテト酸カルシウム三ナトリウムを吸入投与し、続いて本剤を吸入投与したとき、肺の放射能量はいずれの動物種においても低下した<sup>12)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペンテト酸亜鉛三ナトリウム  
(Pentetate Zinc Trisodium)

化学名：Trisodium (N,N-bis{2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl}glycinato(5-))zincate(3-)

構造式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>3</sub>O<sub>10</sub>Zn

分子量：522.66

性状：白色の結晶性の粉末である。

### 【取り扱い上の注意】

容器の開け方：

開封時には、先端が上を向くように回転させ、下向きに力を入れて首の部分折る。



### 【承認条件】

本剤の臨床使用経験は限られていることから、製造

販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、可能な限り情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【包装】

5アンプル/1包装

### 【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) DTPA投与方法に係るガイドライン, 財団法人原子力安全研究協会 (DTPA投与方法検討委員会), 2008年.
- 2) Fukuda S, Yamagiwa J, Iida H. Effect of intravenously injected DTPA on cardiovascular system in rats. *Hoken Butsuri*. 1986; 21: 245-50.
- 3) Morin M, Nenot JC, Lafuma J. The behavior of <sup>237</sup>Np in the rat. *Health Phys*. 1973; 24:311-5.
- 4) Fukuda S., Chelating agents used for plutonium and uranium removal in radiation emergency medicine. *Curr Med Chem*. 2005; 12, 2765-70.
- 5) V. Volf, Optimisation and Status of Chelation Therapy, *Radiat Prot Dosimetry*, 1989; 26 (1-4): 331-5.
- 6) FDA Medical review, Appendix A : Detail of clinical adverse events/Appendix B : Detail of Laboratory adverse events:94-97.
- 7) Cohen N, Wrenn MDE, Guilmette RA, Lo Sasso T. Enhancement of <sup>241</sup>Am excretion by intravenous administration of Na<sub>3</sub>(Ca-DTPA) in man and baboon: A comparison. *Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar*; Dec 8-12, 1975; Vienna. IAEA-SR-6/20. International Atomic Energy Agency; 1976; 461-75.
- 8) Stather JW, Smith H, Bailey MR, Birchall A, Bulman RA, Crawley FEH. The retention of <sup>14</sup>C-DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous injection. *Health Phys*. 1983; 44(1): 45-52.
- 9) FDA Medical review, Review of the REACT/TS DATABASE Chelation Doses:70-6, Efficacy Review:77-9.
- 10) Seidel A. Comparison of the effectiveness of



CaDTPA and ZnDTPA in removing <sup>241</sup>Am from the rat. Radiation Research. 1973; 54: 304-15.

- 11) Seidel A, Volf V. Removal of internally deposited transuranium elements by Zn-DTPA. Health Physics. 1972; 22: 779-83.
- 12) Stather JW, Stradling GN, Gray SA, Moody J, Hodgson A. Use of DTPA for increasing the rate of elimination of plutonium-238 and americium-241 from rodents after their inhalation as the nitrates. Human Toxicology. 1985; 4: 573-82.

<文献請求先>

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

製造販売元

日本メジフィジックス株式会社  
東京都江東区新砂3丁目4番10号

製造元

JENAIHEXAL Pharma GmbH ドイツ

提携

HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG  
ドイツ

## (新聞発表用)

1	販売名	シンポニー皮下注 50 mg シリンジ
2	一般名	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	ヤンセン ファーマ株式会社
4	成分・含量	1シリンジ中にゴリムマブ (遺伝子組換え) 50 mg を含有
5	用法・用量	メトトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として50 mg を4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100 mg を使用することができる。 メトトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ (遺伝子組換え) として100 mg を4週に1回、皮下注射する。
6	効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
7	備考	本剤は、可溶型及び膜結合型のヒトTNF $\alpha$ に親和性を有し、TNF $\alpha$ と受容体との結合を阻害することにより、関節リウマチ (RA) など複数の免疫介在性の炎症性疾患に有効である。  添付文書 (案) を別紙として添付

ヒト型抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品\*

シンポニー<sup>®</sup>皮下注 50mg シリンジ

Simponi<sup>®</sup> Subcutaneous Injection  
ゴリムマブ(遺伝子組換え)製剤

\*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	薬価標準未収載
販売開始	
国際誕生	2009年 4月

【警 告】

1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性肺腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2. 感染症

1) 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

2) 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン $\gamma$ 応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

3. 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2) 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 4) 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。]
- 5) うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	シンポニー皮下注50mgシリンジ
成分・分量 (1シリンジ0.5mL中)	ゴリムマブ(遺伝子組換え)50mg含有
添加物 (1シリンジ0.5mL中)	D-ソルビトール20.5mg、L-ヒスチジン0.44mg、ポリソルベート80 0.075mg
色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

《効能・効果に関連する使用上の注意》

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。(「その他の注意」の項参照)
2. 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。
3. メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。(「臨床成績」の項参照)
4. 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。(「臨床成績」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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である(「重要な基本的注意」の項参照)。]

- 2) 結核の既往歴を有する患者[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 4) 重篤な血液疾患(汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等)の患者又はその既往を有する患者[症状が悪化するおそれがある。]
- 5) 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。]
- 6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF $\alpha$ (腫瘍壊死因子 $\alpha$ )の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。  
また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。

患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。

- 2) 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病等の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。  
また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること(「臨床成績」の項参照)。
- 3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン $\gamma$ 応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
  - (1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するが推定される陰影を有する患者
  - (2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
  - (3) ツベルクリン反応検査又はインターフェロン $\gamma$ 応答測定(クオンティフェロン)等の検査により、既感染が強く疑われる患者
  - (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者  
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。(「禁忌」、「慎重投与」の項参照)
- 4) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、HBs抗原陽性の患者においては、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。

- 5) 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- 6) 抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- 7) 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体(抗核抗体)の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること。
- 8) 充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含むため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。
- 9) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

## 3. 副作用

既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例531例中449例(77.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、鼻咽頭炎131例(22.5%)、上気道感染66例(11.4%)、注射部位紅斑54例(9.3%)、注射部位反応32例(5.5%)、咽頭炎32例(5.5%)であった。(承認時)

### 1) 重大な副作用

- (1) **敗血症性ショック、敗血症(頻度不明)、肺炎(0.7%)等の重篤な感染症**：重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。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の適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- (2) **結核(頻度不明)**：結核(播種性結核、肺外結核を含む)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の適切な処置を行うこと。
- (3) **脱髄疾患(頻度不明)**：中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (4) **重篤な血液障害(頻度不明)**：汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (5) **うっ血性心不全(頻度不明)**：うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (6) **重篤なアレルギー反応(頻度不明)**：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあり、本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) **ループス様症候群(頻度不明)**：ループス様症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
感染症および寄生虫	鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎	細菌感染、気管支炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、膀胱炎、副鼻腔炎、扁桃炎、爪囲炎	インフルエンザ、ウイルス感染、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、侵襲性真菌感染、鼻炎、腎盂腎炎、ステイス症	下気道感染、非定型マイコプラズマ感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症
血液およびリンパ系障害		貧血		
免疫系障害		アレルギー反応		自己抗体陽性
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚
血管障害		高血圧	全身性血管炎	
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害		ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇	
皮膚および皮下組織障害			乾癬(手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬)、皮膚血管炎、脱毛症	
全身障害および投与局所様態	注射部位反応(紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等)	発熱		

注)外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。]

2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。]<sup>1)</sup>

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

臨床試験において、10mg/kgまでの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

投与経路：皮下のみに投与すること。

9. その他の注意

- 1) 本剤は、国内では52週間、海外では3年間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。
- 2) 本剤のがん原性試験は実施されていない。
- 3) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤における

うつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

4) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間2313人年で0.04(1例)であったのに対して、100mg群が追跡期間3400人年で0.18(6例)と高かった。

5) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間2313人年で3.03(57例)であったのに対して、100mg群が追跡期間3401人年で5.09(117例)と高かった。

また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間2313人年で0.17(4例)であったのに対して、100mg群が追跡期間3401人年で0.35(12例)と高かった。

さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間2313人年で0.13(3例)であったのに対して、100mg群が追跡期間3401人年で0.24(8例)と高かった。

6) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間2426人年で0.00(0例)であったのに対して、100mg群が追跡期間3644人年で0.14(5例)と高かった。

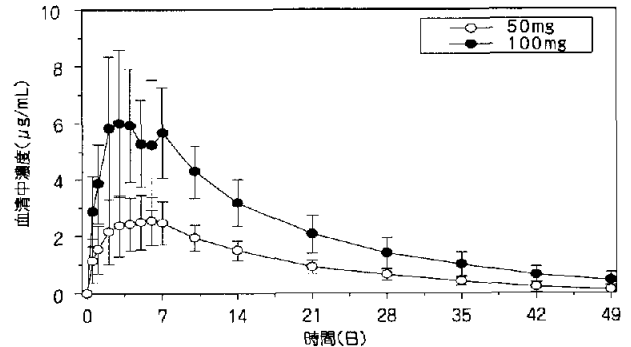
【薬物動態】

1. 血清中濃度

1) 単回投与

(日本人における成績)<sup>2)</sup>

健康成人男性に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後3.50~5.50日に最高濃度に達し、約12~13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ(平均値±SD)

用量	50mg (N=12)	100mg (N=12)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.82±0.97	6.72±2.35
T <sub>max</sub> (day)	5.50 (3.00, 10.07)	3.50 (2.00, 7.01)
AUC <sub>∞</sub> (µg·day/mL)	53.25±13.06	121.63±33.89
CL/F(mL/day/kg)	15.21±3.88	13.41±3.74
V <sub>d</sub> /F(mL/kg)	256.73±60.94	237.00±57.98
t <sub>1/2</sub> (day)	11.92±2.32	12.56±2.41

T<sub>max</sub>：中央値(最小値、最大値)

(外国人における成績)<sup>3)</sup>

健康成人男性に本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった。

2) 反復投与

関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

2. 代謝・排泄

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様に代謝されると推察される。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験(メトトレキサート併用試験)<sup>5), 6)</sup>  
メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下で、プラセボ(メトトレキサート単独)、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。  
成績は以下の通りであった。

1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3%(24/88例)に対し、本剤50mg群で72.1%(62/86例)、本剤100mg群で74.7%(65/87例)であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた(各p<0.0001)。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1%(62/72例)、本剤100mg群で82.4%(61/74例)であった。

投与14週でのACR20%改善(MTX併用試験<sup>5)1)</sup>)

	MTX単独	本剤50mg+MTX	本剤100mg+MTX
例数	88	86	87
ACR20%改善	27.3%	72.1%	74.7%
p値 <sup>注2)</sup>		<0.0001	<0.0001

注1) MTX(メトトレキサート)併用下(6~8mg/週)

注2) カイ二乗検定

2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(van der Heijde Modified Sharp Score)で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された(それぞれp=0.0203, p=0.0006)。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量(MTX併用試験<sup>5)1)</sup>)

	MTX単独	本剤50mg+MTX	本剤100mg+MTX
例数	88	86	87
最小二乗平均値	2.51	1.04	0.33
中央値	0.25	0.00	0.00
p値 <sup>注2)</sup>		0.0203	0.0006

注1) MTX(メトトレキサート)併用下(6~8mg/週)

注2) 共分散分析

3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験(単剤投与試験)<sup>7), 8)</sup>

1剤以上のDMARDによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した。  
成績は以下の通りであった。

1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0%(20/105例)に対し、本剤50mg群で50.5%(51/101例)、本剤100mg群で58.8%(60/102例)であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた(各p<0.0001)。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4%(60/84例)、本剤100mg群で81.9%(77/94例)であった。

投与14週でのACR20%改善(単剤投与試験)

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p値 <sup>注)</sup>		<0.0001	<0.0001

注) カイ二乗検定

2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(van der Heijde Modified Sharp Score)で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量(単剤投与試験)

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg <sup>注1)</sup>
例数	105	101	101
最小二乗平均値	2.59	1.85	1.15
中央値	1.00	0.50	0.00
p値 <sup>注2)</sup>		0.1852	0.0102

注1) 外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値(ベースラインからの変化量102.5)を示した1症例を除外した

注2) 共分散分析

3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0%(4/101例)、本剤100mg群で3.9%(4/102例)であった。

2. 海外臨床試験(第Ⅱ相二重盲検比較試験: GO-FORWARD試験)<sup>9)</sup>  
メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ(メトトレキサート単独群)、本剤50mg+メトトレキサート群及び本剤100mg+メトトレキサート群並びに本剤100mg(本剤100mg単独群)で4週に1回反復皮下投与した。

14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1%(44/133例)に対し、本剤50mg+メトトレキサート群で55.1%(49/89例)、本剤100mg+メトトレキサート群で56.2%(50/89例)であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた(それぞれp=0.001, p<0.001)。本剤100mg単独群は44.4%(59/133例)で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが(p=0.059)、より高い有効性を示した。

投与14週でのACR20%改善(GO-FORWARD試験)

	MTX <sup>注1)</sup> 単独	本剤100mg単独	本剤50mg+MTX	本剤100mg+MTX
例数	133	133	89	89
ACR20%改善	33.1	44.4	55.1	56.2
p値 <sup>注2)</sup>		0.059	0.001	<0.001

注1) MTX(メトトレキサート)

注2) カイ二乗検定

3. 悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)<sup>10)</sup>

海外における関節リウマチ、乾癆性関節炎、強直性脊椎炎を対象とした試験において、リンパ腫の発現は、0.11/100人年であった(曝露期間の中央値: 2.5年、被験者数: 2363例、延べ投与: 5312人年)。この発現率は、一般集団での推定値の4.36倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。

【薬効薬理】

1. 本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNFαに対して選択的に結合し、以下の作用を示した<sup>11), 12)</sup>。

(1) TNFαのTNF受容体への結合を阻害した。

(2) TNFα刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン(IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF)の産生及び内皮細胞での接着分子(E-セレクトリン, ICAM-1, VCAM-1)の発現を抑制した。

2. 本剤は、ヒトTNFαトランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した<sup>13)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ゴリムマブ(遺伝子組換え)(JAN)

Golimumab(Genetical Recombination)(JAN)

本質: ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子αに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ゴリムマブは、マウスミエロマ(Sp2/0)細胞により産生される。

ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量: 149,802~151,064)である。

分子式: H鎖 C<sub>2222</sub>H<sub>3427</sub>N<sub>595</sub>O<sub>680</sub>S<sub>17</sub>

L鎖 C<sub>1043</sub>H<sub>1608</sub>N<sub>280</sub>O<sub>333</sub>S<sub>5</sub>

分子量: 149,802~151,064

【取扱い上の注意】

開封後は直ちに使用すること。

激しく振盪しないこと。

【承認条件】

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

【包装】

シボニー皮下注50mgシリンジ: 50mg×1シリンジ

## 【主要文献及び文献請求先】

### 〈主要文献〉

- 1) カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(社内資料)
- 2) Ling, J., et al. : J Clin Pharmacol, 50, 792, 2010
- 3) Xu, Z., et al. : J Clin Pharmacol, 50, 276, 2010
- 4) Tabrizi, MA., et al. : Drug Discov Today, 11, 81, 2006
- 5) 本川英範, 他: 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績24週(JNS012-JPN-03) (社内資料)
- 6) 本川英範, 他: 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週(JNS012-JPN-03) (社内資料)
- 7) 本川英範, 他: 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績16週(JNS012-JPN-04) (社内資料)
- 8) 本川英範, 他: 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週(JNS012-JPN-04) (社内資料)
- 9) Keystone, EC., et al. : Ann Rheum Dis, 68, 789, 2009
- 10) 海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度(社内資料)
- 11) コリムマブのTNF $\alpha$ への結合(社内資料)
- 12) コリムマブのTNF $\alpha$ 結合を介した作用(社内資料)
- 13) TNF $\alpha$ トランスジェニックマウスの実験的関節炎に対するコリムマブの効果(社内資料)

### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

#### ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2  
フリーダイヤル 0120-23-6299  
FAX 03-4411-5031  
受付時間 9:00~17:40(ニ・日・祝日を除く)

#### 田辺三菱製薬株式会社 <すり相談センター>

〒541-8506 大阪市中央区北浜2-6-18  
フリーダイヤル 0120-753-280

Janssen 

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2



発売元

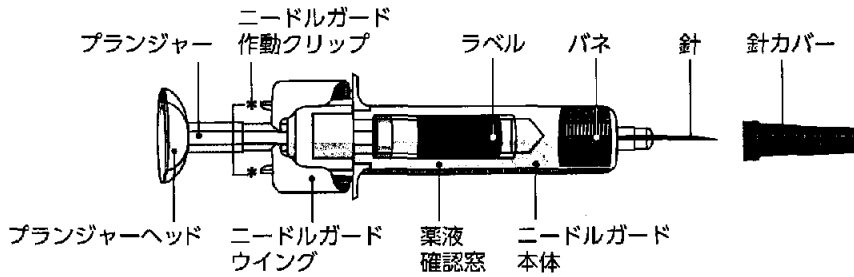
田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

AN

# シンポニー® 針刺し防止機能付きプレフィルドシリンジ【取り扱い方法】

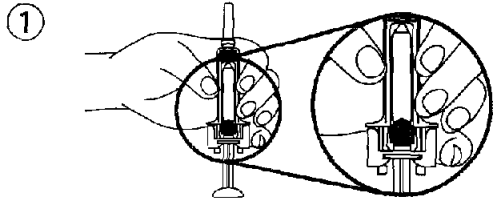
## 【各部名称】



●シンポニー®のプレフィルドシリンジは針刺し防止機能が付いております。針刺し防止機能の誤作動を防ぐために、操作中は「ニードルガード作動クリップ」に触れないようご注意ください。

●針カバーの素材には乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)が含まれておりますので、ラテックスに過敏な方はご使用の際、ご注意ください。

## 【操作方法】



### ① シリンジ及び薬液を確認します

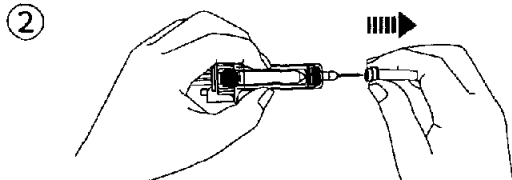
プレフィルドシリンジのニードルガード本体部分を、針カバーを上にした状態でしっかりと持ちます。その際、ニードルガード作動クリップ部分に触れないようにしてください。

シリンジが壊れていたり、期限が過ぎていないかを確認します。また、薬液確認窓よりシリンジ内の色が無色もしくは淡黄色であることを確認します。

\*シリンジ内部の薬液は、澄明又はわずかに混濁した液です。

\*薬液が濁っていたり、変色している、あるいは異物が混入している場合には使用を中止してください。

\*薬液中に気泡が見られることがありますが無問題です。



### ② 針カバーを取り外します

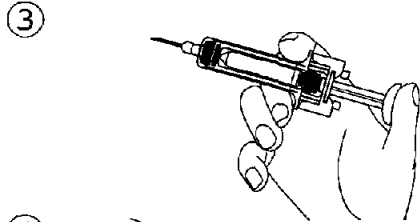
投与の準備が整う(投与直前)まで、針カバーは取り外さないでください。

投与の準備が整ったら、片手でニードルガード本体部分を持ち、もう片方の手でまっすぐ針カバーを取り外します。

\*針カバーを取り外したら、速やかに薬液を注入してください。

\*針の先端に液体の滴が見られることがありますが無問題です。

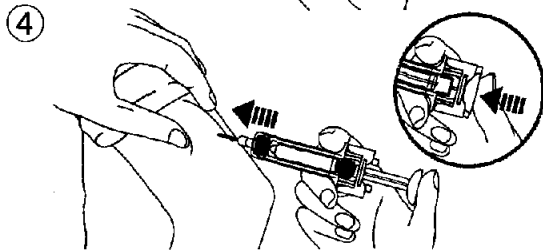
針カバーを取り外す際、針もしくはプランジャーやプランジャーヘッドに触れないよう注意してください。



### ③ シリンジの持ち方

片方の手で、人差し指と中指で挟むようにしてニードルガード本体を持ち、親指をプランジャーヘッドに添えます。その際、プランジャーヘッドには圧力をかけないようにしてください。

また、どのような場合でもプランジャーを後ろへ引かないようにしてください。



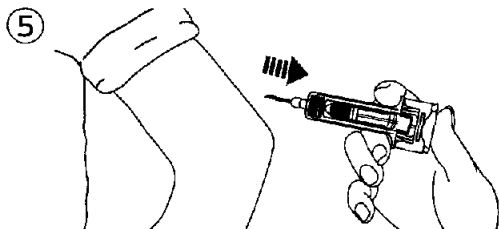
### ④ 薬液を皮下に注入します(皮下のみに投与すること)

プレフィルドシリンジを持っていない方の手で、あらかじめ消毒した投与部位をやさしくつまみます。

針先の断面を上に向け、つまんだ皮膚の中央に10~30度の角度で針を素早く挿入し、プランジャーヘッドが押し切れるまでゆっくり皮下に注入を続けます。プランジャーヘッドがニードルガードウイング部分に完全に挟まる状態までプランジャーを押し込み、薬液をすべて投与し切るようにします。

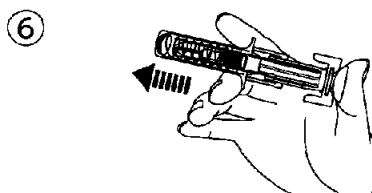
\*針刺し防止機能を作動させるためには、プランジャーヘッドを最後まで押し切る必要があります。

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



### ⑤ 針を抜きます

プランジャーヘッドを押しつけたまま、針を皮膚から抜きます。



### ⑥ 針がカバーされます

完全に皮膚から針が離れたら、プランジャーヘッドからゆっくり親指の圧力を緩めます。

針全体がすっぽりとかくれるように、ニードルガード部分がスライドします。

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



(報道発表用)

1	販 売 名	ロタリックス®内用液
2	一 般 名	経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	本剤は1容器 (1.5mL) 中に有効成分として G1P[8]型の弱毒生ヒトロタウイルス (RIX4414 株) を $10^{6.0}$ CCID <sub>50</sub> 以上含有する。
5	用 法 ・ 用 量	乳児に通常、4週間以上の間隔をおいて2回経口接種し、接種量は毎回 1.5mL とする。
6	効 能 ・ 効 果	ロタウイルスによる胃腸炎の予防
7	備 考	本剤は、G1P[8]型の弱毒生ヒトロタウイルス (RIX4414 株) を有効成分とする生ワクチンである。 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  
(注意—医師等の処方せん  
により使用すること)

ウイルスワクチン類

# ロタリックス®内用液

## Rotarix®

生物学的製剤基準

経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

貯法: 避光し、凍結を避けて、2~8℃で保存

有効期間: 3年

最終有効年月日: 外箱に表示

注意: 「取扱上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2004年7月

### 【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の接種後に本剤又は本剤の成分によって過敏症を呈したことがある者
- (4) 腸重積症の発症を高める可能性のある未治療の先天性消化管障害 (メッケル憩室等) を有する者
- (5) 腸重積の既往のある者
- (6) 重症複合型免疫不全 (SCID) を有する者
- (7) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

### 【製法の概要及び組成・性状】

#### 1. 製法の概要

本剤は、GIP[8]に属するヒトロタウイルス (89-12株) のクローンである弱毒生ヒトロタウイルス (RIX4414株) をアフリカミドリザル腎臓由来の Vero 細胞で培養増殖させ、得たウイルス液を精製し、添加剤を加えた内用液剤である。本剤は、製造工程でブタの脾臓由来成分 (トリプシン) 及びウシの乳由来成分 (無水乳糖) を使用している。また、製造工程の極めて初期の段階 (Vero 細胞のセルバンク作製時) において、仔ウシの血液由来成分 (血清)、ウシとブタの骨抽出成分 (アミノ酸類) 及びウシの乳由来成分 (ラクトアルブミン加水分解物) を使用している。

#### 2. 組成

本剤は、1.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	弱毒生ヒトロタウイルス (RIX4414株)	6.0 log <sub>10</sub> CCID <sub>50</sub> 以上
安定剤	精製白糖	1.073g
緩衝剤	アジピン酸	100.75mg
緩衝剤	水酸化ナトリウム	54.76mg
希釈剤	ダルベッコ変法イーグル培地	2.033mg

#### 3. 性状

本剤は無色澄明の液で、肉眼観察では粒子を認めない無菌製剤である。

### 【効能・効果】

ロタウイルスによる胃腸炎の予防

### 効能・効果に関連する接種上の注意

- (1) 本剤はロタウイルス G1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8] に対する予防効果が示唆されている。
- (2) 他のウイルスに起因する胃腸炎を予防することはできない。

### 【用法・用量】

乳児に通常、4週間以上の間隔をおいて2回経口接種し、接種量は毎回1.5mLとする。

### 用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 接種対象者・接種時期  
生後6週から初回接種を開始し、少なくとも4週間の間隔をおいて2回目の接種を完了する。遅くとも生後24週までには接種を完了させること。また、早期産児においても同様に接種することができる。
- (2) 接種方法  
1) 本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。  
2) 接種直後にワクチンの大半を吐き出した場合は、改めて本剤1.5mLを接種させることができる。
- (3) 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔をおいて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる (なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

### 【接種上の注意】

1. 接種要注意者 (接種の判断を行うに際し、注意を要する者)  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。  
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者  
(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者  
(3) 過去にけいれんの既往がある者  
(4) 免疫機能に異常がある疾患を有する者及びそのおそれがある者、免疫抑制をきたす治療を受けている者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 [「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照]  
(5) 胃腸障害 (重度又は慢性的な胃腸疾患、感染原因を問わない感染性胃腸炎等) を有する乳児における本剤の有効性及び安全性は確立していないので、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察 (視診、聴診等) によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者及びその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、また接種後の健康監視に留意し、体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

- (4)本剤の接種が開始される生後6週時点においては免疫不全症の診断は困難であり、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症以外の免疫不全者に対して、本剤の有効性及び安全性の臨床データはない。免疫機能に異常がある疾患を有する者及びそのおそれがある者、免疫抑制をきたす治療を受けている者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる者に本剤を接種する場合は、免疫不全症を疑わせる症状の有無に十分注意し、慎重に接種すること。〔「接種要注意事項」及び「臨床成績」の項参照〕
- (5)被接種者の保護者に、腸重積を示唆する症状（腹痛、持続的な嘔吐、血便排泄、腹部膨満感、高熱）を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。〔海外では、ほとんどの腸重積症例が本剤の初回接種から7日間以内に報告されている（「その他の注意」の項参照）。〕

### 3.副作用

国内臨床試験において、接種症例508例中、接種後30日間に報告された主な副作用は、易刺激性37例（7.3%）、下痢18例（3.5%）、咳嗽/鼻漏17例（3.3%）であった（承認時）。

#### その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
全身症状	易刺激性 <sup>注2)</sup>	発熱	
消化器		下痢 <sup>注2)</sup> 、食欲不振、嘔吐、血便排泄	鼓腸 <sup>注3)</sup> 、腹痛 <sup>注3)</sup> 、腸重積症 <sup>注4)</sup> 、重症複合型免疫不全（SCID）を有する患者におけるワクチンのウイルス排泄を伴う胃腸炎
呼吸器		咳嗽/鼻漏	
皮膚			皮膚炎 <sup>注3)</sup>

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) 海外臨床試験での頻度：1~10%未満

注3) 海外臨床試験での頻度：0.1~1%未満

注4) メキシコでの大規模市販後疫学安全性調査の予備データでは、本剤の初回接種から31日間は腸重積のリスクが増加する可能性が示唆された。これらの所見は初回接種後においてのみ見られており、2回目接種後には見られていない。また、海外における市販後の自発報告においては、ほとんどの腸重積症例が本剤の初回接種から7日間以内に報告されている。しかしながら、本剤の腸重積症の発症頻度に対する影響は確立していない。

### 4.接種時の注意

#### (1)接種経路

本剤は経口接種だけに限り、絶対に注射してはならない。

#### (2)接種時

- 1) 重度な急性発熱性疾患にかかっている者は接種を延期すること。ただし、軽微な感染症（感冒等）の場合は接種を延期する必要はない。
- 2) 下痢又は嘔吐の症状を呈している者は接種を延期すること。
- 3) 他の薬剤とは混合しないこと。
- 4) 本剤の接種前後において、母乳を含めた食物や飲料の摂取に制限はない。

### 5.その他の注意

- (1) ワクチン接種を受けた者と接触した際には手洗い等を実施し注意すること（例：おむつ交換後の手洗い等）。〔ワクチン由来ウイルスの糞便中への排泄が、本剤接種後約7日をピークに平均で10日間認められている。また、本剤の水平伝播を検討した海外臨床試験で、本剤未接種者の糞便中にワクチン由来株が検出されている（「臨床成績」の項参照）。〕

- (2) ラテンアメリカ及びフィンランドにおける大規模臨床試験<sup>1,2)</sup>では、腸重積症の発現状況を評価することを主要目的として、63225例（本剤31673例、プラセボ31552例）の乳児に投与したところ、各回のワクチン接種後31日間の腸重積症についての相対リスクは0.85（95%信頼区間：0.30, 2.42）で、本ワクチン接種による腸重積症の発現リスクの増大は認められなかった。

- (3) 本剤にブタサーコウイルス1型（PCV-1）のDNA断片及びウイルス粒子の混入が認められているが、PCV-1が動物の病気の原因となること及びヒトへの感染や病気の原因となることは知られていない。なお、本剤の接種によりPCV-1の存在が安全性上問題となるとの報告はない。

### 【臨床成績】

#### 1.国内臨床試験

生後6~14週の健康乳児765例に対する二重盲検比較試験において、本剤もしくはプラセボを1ヵ月間隔で合計2回経口接種を行った。

#### (1)有効性（予防効果）<sup>3)</sup>

##### 1)主要評価項目

主要な解析時点であるロタウイルス胃腸炎が28件以上集積された時点、及び全被験者が生後2歳児になるまでの時点における医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎に対する予防効果は下記のとおりであった。

表-1 ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果

	投与群	ロタウイルス胃腸炎発現頻度 (%) [95%信頼区間]	予防効果(%) <sup>注1)</sup> [95%信頼区間] (p値) <sup>注2)</sup>
28件以上集積時点	本剤 (N=498)	1.8 [0.8, 3.4]	81.9 [60.0, 92.6] (p < 0.001)
	プラセボ (N=250)	10.0 [6.6, 14.4]	
生後2歳時まで	本剤 (N=498)	2.8 [1.5, 4.7]	79.3 [60.5, 89.8] (p < 0.001)
	プラセボ (N=250)	13.6 [9.6, 18.5]	

注1) 予防効果 =  $[1 - (\text{本剤群の胃腸炎発現率} / \text{プラセボ群の胃腸炎発現率})] \times 100$

注2) 条件付正確検定によるp値（両側検定、症例数の条件下）

##### 2)副次評価項目

医療機関への受診が必要な重症ロタウイルス胃腸炎（Vesikari score<sup>4)</sup>が11点以上）に対するロタウイルス胃腸炎が28件以上集積された時点、及び全被験者が生後2歳児になるまでの時点における予防効果は下記のとおりであった。

表-2 重症ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果

	投与群	重症ロタウイルス胃腸炎発現頻度 (%) [95%信頼区間]	予防効果(%) <sup>注1)</sup> [95%信頼区間] (p値) <sup>注2)</sup>
28件以上集積時点	本剤 (N=498)	0.2 [0.0, 1.1]	95.4 [68.6, 99.9] (p < 0.001)
	プラセボ (N=250)	4.4 [2.2, 7.7]	
生後2歳時まで	本剤 (N=498)	0.4 [0.0, 1.4]	91.6 [62.4, 99.1] (p < 0.001)
	プラセボ (N=250)	4.8 [2.5, 8.2]	

注1) 予防効果 =  $[1 - (\text{本剤群の胃腸炎発現率} / \text{プラセボ群の胃腸炎発現率})] \times 100$

注2) 条件付正確検定によるp値（両側検定、症例数の条件下）

G1型及び非G1型に対する医療機関への受診が必要なロタウイルス胃腸炎の予防効果〔95%信頼区間：p値、条件付正確検定によるp値（両側検定、症例数の条件下）〕については、ロタウイルス胃腸炎が28件以上集積された時点において、それぞれ91.6% [31.0, 99.8；p=0.014] 及び78.9% [49.4,

92.0 : p<0.001] であった。同様に、生後2歳時までは、それぞれ 84.6% [50.0, 96.3 : p<0.001] 及び 76.1% [47.0, 89.9 : p<0.001] であった。

G1 型及び非 G1 型に対する医療機関への受診が必要な重症ロタウイルス胃腸炎の予防効果 [95%信頼区間 : p 値, 条件付正確検定による p 値 (両側検定、症例数の条件下)] については、ロタウイルス胃腸炎が 28 件以上集積された時点において、それぞれ 100% [24.0, 100.0 : p=0.025] 及び 92.8% [44.2, 99.8 : p=0.005] であった。同様に、生後2歳時までは、それぞれ 91.6% [31.0, 99.8 : p=0.014] 及び 91.6% [31.0, 99.8 : p=0.014] であった。

## 2. 海外臨床試験

### (1) 有効性 (予防効果) を検討した大規模臨床試験<sup>3)</sup>

健康乳児 3874 例 (本剤群 2572 例、プラセボ群 1302 例) を対象とした二重盲検比較試験におけるロタウイルス胃腸炎及び重症ロタウイルス胃腸炎 (Vesikari score が 11 点以上) に対する型別の予防効果は下記のとおりであった。

表-3 ロタウイルス型別の予防効果

本剤 (N=2572) プラセボ (N=1302)	ロタウイルス胃腸炎 予防効果(%) <sup>注1)</sup> [95%信頼区間 : p値] <sup>注2)</sup>	重症ロタウイルス 胃腸炎予防効果(%) <sup>注1)</sup> [95%信頼区間 : p値] <sup>注2)</sup>
主要評価項目 : 生後1年目までの有効性		
全ての型	87.1 [79.6, 92.1 : p<0.001]	95.8 [89.6, 98.7 : p<0.001]
探索的評価項目 : 生後2年目までの有効性		
全ての型	78.9 [72.7, 83.8 : p<0.001]	90.4 [85.1, 94.1 : p<0.001]
G1P[8]	89.5 [82.5, 94.1 : p<0.001]	96.4 [90.4, 99.1 : p<0.001]
G2P[4]	58.3 [10.1, 81.0 : p=0.02]	85.5 [24.0, 98.5 : p=0.009]
G3P[8]	84.8 [41.0, 97.3 : p=0.002]	93.7 [52.8, 99.9 : p=0.001]
G4P[8]	83.1 [55.6, 94.5 : p<0.001]	95.4 [68.3, 99.9 : p<0.001]
G9P[8]	72.5 [58.6, 82.0 : p<0.001]	84.7 [71.0, 92.4 : p<0.001]

注1) 予防効果 = [1 - (本剤群の胃腸炎発現率/プラセボ群の胃腸炎発現率)] × 100

注2) 二項分布に基づく正確な信頼区間及び両側 p 値 (フィッシャーの正確検定 有意水準  $\alpha = 0.05$ )

### (2) 早期産児を対象に安全性を検討した臨床試験

在胎 27~36 週で出生した早期産児 (1009 例) を対象とした二重盲検試験において、主要評価項目である重篤な有害事象の発現率に本剤群とプラセボ群で違いは認められず、また安全性プロファイルも同様であった。

### (3) 3 年までの有効性を検討した臨床試験

健康乳児 10519 例 (本剤群 5263 例、プラセボ群 5256 例) を対象とした二重盲検比較試験において、副次評価項目である3歳になるまでの流行株による重症ロタウイルス胃腸炎に対する予防効果 [95%信頼区間 : p 値] は 96.9% [88.3, 99.6 : p<0.001] であった。

### (4) HIV 感染乳児を対象に安全性を検討した臨床試験<sup>5)</sup>

無症候性又は軽症の HIV 感染乳児 (100 例) を対象とした二重盲検試験において、主要評価項目である各接種後の副反応 (グレード 2 又は 3 の発熱、嘔吐又は下痢) の発現は、本剤群とプラセボ群で同様であった。

### (5) 腸重積症発症リスクを検討した大規模臨床試験<sup>1,2)</sup>

健康乳児 63225 例 (本剤群 31673 例、プラセボ群 31552 例) を対象に、各接種後 31 日以内での腸重積症発症を安全性主

要評価項目とした二重盲検試験において、本剤群ではプラセボ群と比較して腸重積症発症リスクの増加は認められず (表-4 参照)、また、1歳時までの相対リスクは 0.28 [95%信頼区間 : 0.10, 0.81] であった。有効性の主要評価項目である1歳になるまでの重症ロタウイルス胃腸炎 (Vesikari score が 11 点以上) に対する予防効果は 84.7% [95%信頼区間 : 71.7, 92.4 : p<0.001] であった (有効性評価部分集団 17867 例 : 本剤群 9009 例、プラセボ群 8858 例)。

表-4 接種後 31 日以内における腸重積症発症リスク増加に関する安全性の要約

	腸重積症発症例数及び比率		リスク差 /10000 [95%CI] <sup>注3)</sup>	相対リスク 値 [95%CI] <sup>注3)</sup>	p 値 <sup>注4)</sup>
	本剤 例 /10000	プラセボ 例 /10000			
いずれかの接種回	6	7	-0.32 [-2.91, 2.18]	0.85 [0.30, 2.42]	0.776
1 回目接種後	1	2	-0.32 [-2.03, 1.20]	0.50 [0.07, 3.80]	0.561
2 回目接種後	5	5	-0.01 [-2.48, 2.45]	0.99 [0.31, 3.21]	0.994

注3) 漸近標準化 95%信頼区間

注4) 腸重積症が報告された被験者数 (%) の群間比較結果 (漸近スコアテストによる 帰無仮説 : 両群の発現率が等しい 有意水準  $\alpha = 0.05$ )

### (6) 双生児を対象にワクチン株の水平伝播を検討した臨床試験

健康双生児 (100 組、計 200 例) を対象とした二重盲検試験 (双生児の一方に本剤、他方にプラセボを接種) において、プラセボ接種者 18.8% [95%信頼区間 : 10.9, 29.0] の糞便検体にワクチン由来株が認められた (主要評価項目)。また、安全性プロファイルは本剤接種群とプラセボ群において同様であり、ワクチン株の水平伝播と胃腸症状などに関連性は認められなかった。

## 【取扱上の注意】

### 接種前

- 本剤は無色澄明の液である。接種前に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用せず、廃棄すること。

## 【包装】

1 チューブ 1 回分 1.5mL : 1 本

## 【主要文献】

- Ruiz-Palacios, G.M., et al. : N Eng J Med, 354, 11-22 (2006)
- Linhares, A.C., et al. : Lancet, 371, 1181-1189 (2008)
- ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果を検討した国内臨床試験成績 (投稿中)
- Vesikari, T., et al. : Scand J Infect Dis, 22, 259-267 (1990)
- Vesikari, T., et al. : Lancet, 370, 1757-1763 (2007)
- Steele, A.D., et al. : Pediatr Infect Dis J, 30, 125-130 (2011)

## 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
カスタマー・ケア・センター  
TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)  
FAX : 0120-561-047(24 時間受付)

製造販売元 (輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

http://www.glaxosmithkline.co.jp

®登録商標

# ロタリックス<sup>®</sup>内用液の 使用方法

- 本剤は経口接種の弱毒生ワクチンです
- 本剤を注射しないでください
- 眼に入れないでください



経口接種限定



注射しない

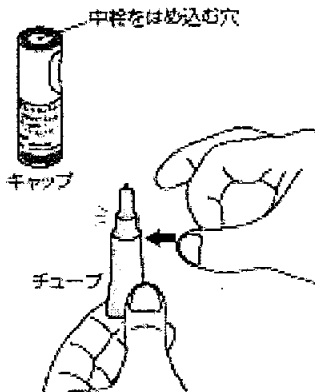


眼に入れない

**△ チューブを真っ直ぐに立てて操作してください**  
斜めに持つと、液がこぼれたり中栓が折れてチューブに入ることがあります。

## 1 準備します

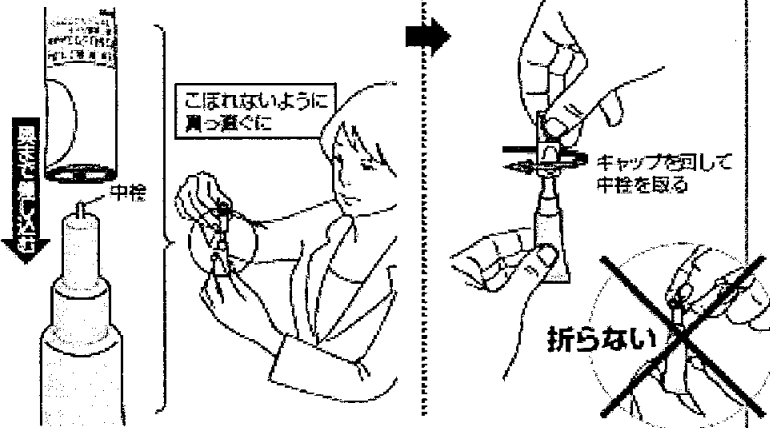
チューブからキャップを外し（キャップは箱の中に置く）、チューブを指ではじいて先端部の接種液を除きます。



## 2 キャップを使ってチューブの先端に穴を開けます

チューブを真っ直ぐに立てて持ち、キャップ上部にある穴に、チューブ先端の中栓をしっかりと差し込みます。

右手でキャップを持ち、矢印の方向（時計回り）に回します。



## 3 接種前にチューブの状態を確認します

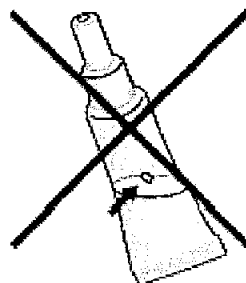
チューブの先端に穴が開いていること、接種液の中に異物がないことを確認します。

✓ 穴が開いている



接種液がこぼれることがありますので、チューブを強く押さないようにしてください。

△ このような場合は  
使用しないでください



折れた中栓がチューブ内に入ってしまった状態

## 4 接種します

子どもの上体を起こして、チューブ内の接種液を全量口の中に入れます。

このワクチンは経口接種限定です



接種後チューブの中に液が残ることがありますが、特に問題ありません。

※ 本剤接種後は手洗いをしてください。

使用済みのチューブおよびキャップは、医療廃棄物として廃棄してください

(報道発表用)

1	販 売 名	ゾリンザカプセル 100mg
2	一 般 名	ポリノスタット
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中にポリノスタット 100mg を含有するカプセル剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはポリノスタットとして1日1回 400mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	皮膚T細胞性リンパ腫
7	備 考	本剤は、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

20XX年XX月作成（第1版）

**抗悪性腫瘍剤**  
**ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤**

日本標準商品分類番号
874291

劇薬

処方せん医薬品：注意一医師等の  
処方せんにより  
使用すること

**ゾリンザ®カプセル100mg**

承認番号	未定
薬価収載	未定
販売開始	未定
国際誕生	2006年10月

貯法：室温保存  
使用期間：18箇月  
使用期限：外箱に表示

**ZOLINZA® Capsules 100mg**  
ポリノスタットカプセル

**【警告】**

本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

**【禁忌（次の患者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
- 重度の肝障害患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕

**【組成・性状】**

販売名	ゾリンザ®カプセル100mg
有効成分の名称	ポリノスタット
含量： ポリノスタット として	100mg
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン
外観・性状	白色の硬カプセル剤
外形等	カプセル3号 長径：約15.9mm 短径：約5.82mm
識別コード	568 100 mg

**【効能・効果】**

皮膚T細胞性リンパ腫

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本剤の皮膚以外の病変（内臓等）に対する有効性は確立していない。〔「臨床成績」の項参照〕

**【用法・用量】**

通常、成人にはポリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与する。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>**

- 全身投与による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。
- 本剤の投与については、以下の基準を目安に、休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。

**海外第Ⅱ相試験(001試験)の休薬、減量又は投与中止基準****<休薬>**

NCI CTCAE ver. 3.0 Grade 3又は4の毒性が認められた場合、Grade 1以下に回復するまで、最大2週間休薬する。休薬に至った毒性がGrade 1以下に回復した後減量して再開する。ただし、Grade 3の貧血及び血小板減少症は、休薬は必須ではない。

**<用量変更>**

投与量の減量は、下記に示した方法に従って実施する。  
1回目の用量変更：1日1回300mg  
2回目の用量変更：1日1回300mg5日間投与後2日間休薬

**<投与中止>**

休薬に至った毒性が2週間以上Grade 1以下まで回復しない場合、又は2回目の用量変更を実施したにもかかわらず、再度、休薬を必要とする毒性が認められた場合、投与を中止する。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- 静脈血栓塞栓症を有する又は既往歴のある患者〔肺塞栓症、深部静脈血栓症が発現、悪化するおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕〕
- 軽度及び中等度の肝障害患者〔使用経験が少ない。肝障害患者では、本剤の血清中濃度が上昇するおそれがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- 糖尿病又はその疑いのある患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〔「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3) 血小板減少、貧血、腎機能障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に、血液検査（血球数算定、電解質/血清クレアチニンを含む血液生化学検査）を行うこと。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤： ワルファリン	プロトロンビン時間（PT）延長及びINR 上昇があらわれることがある。PT 及び INR を注意深くモニターすること。	機序不明
バルプロ酸	消化管出血、血小板減少、貧血等の副作用が増強することがある。	機序不明

4. 副作用

国内臨床試験（治験）

皮膚 T 細胞性リンパ腫（CTCL）を対象とした第 I 相臨床試験では、CTCL 患者6例中6例に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、悪心及び血小板減少症が各4例、高ビリルビン血症及び嘔吐が各3例、下痢、頭痛、高血圧、倦怠感、高クレアチニン血症及び発熱が各2例であった。〔承認時〕

海外臨床試験（治験）

海外で実施された2つの臨床試験において、CTCL 患者86例中80例（93.0%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢40例（46.5%）、疲労39例（45.3%）、悪心33例（38.4%）、食欲不振30例（34.9%）、血小板減少症22例（25.6%）、味覚異常20例（23.3%）であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 肺塞栓症（4.7%）、深部静脈血栓症（1.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 血小板減少症（25.6%）：血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 貧血（12.8%）：貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 脱水症状（1.2%）：脱水症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 高血糖（4.7%）：高血糖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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 腎不全（頻度不明\*）：腎不全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

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	頻度不明*	10%以上	10%未満
感染症	憩室炎		レンサ球菌性菌血症
血液	溶血		好中球減少症、白血球減少症、リンパ球数減少
精神・神経系	虚血性脳卒中		浮動性めまい、頭痛、錯覚、嗜眠、失神
循環器	低血圧、血管炎		高血圧、動悸
呼吸器	喀血		呼吸困難、咳嗽
消化器	嚥下障害	下痢、悪心、口内乾燥、嘔吐、便秘	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、胃腸出血
肝胆道系	肝虚血		ALT 増加、AST 増加
皮膚		脱毛症	皮膚剥脱、多汗症
泌尿器	尿閉	血中クレアチニン増加	蛋白尿、血尿
電解質	低ナトリウム血症		高マグネシウム血症、低



			カリウム血症
その他	腫瘍出血、霧視、難聴、無力症	筋痙縮、味覚異常、疲労、悪寒、食欲不振、体重減少	味覚減退、発熱、胸痛、末梢性浮腫、冷感、血管神経性浮腫

CTCL患者を対象にした海外臨床試験(001試験及び005試験)において1日1回400mg投与で認められた副作用の頻度を基に記載した。

\* : CTCL以外の患者を対象にした海外臨床試験及びCTCL患者を対象にした海外臨床試験(001試験及び005試験)において1日1回400mg投与以外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には本剤投与中は妊娠しないよう指導すること。〔動物実験では、ラット受胎能試験において本剤投与に関連した黄体数の増加が報告され、ラットの受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験において胚致死作用が報告されている。また、ウサギ及びラットの胚・胎児発生に関する試験及びトキシコキネティクス試験において、本剤の胎盤通過、生存胎児の平均体重の減少、骨化遅延及び骨格変異が報告されている。〕<sup>1)</sup>

(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

進行性固形がん患者に対し、最大用量として海外では1日1回800mg、国内では1日1回500mgが投与されている。この際に観察された副作用は、承認用量で認められたものと同様であった。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

9. 適用上の注意

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

(2) カプセルを開けたり、つぶしたりしないこと。カプセル内の粉末を皮膚又は粘膜に直接接触させないこと。直接接触した場合には、完全に洗い流すこと。

10. その他の注意

本剤のがん原性試験は実施していない。本剤は、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames試験）において *in vitro* で変異原性を示し、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に対して *in vitro* で染色体異常を誘発した。また、マ

ウスへの本剤の投与により小核を有する赤血球の発現数を増加させた（マウス小核試験）。<sup>2)</sup>

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

固形がん患者におけるポリノスタット100～500mg食後単回経口投与<sup>3)</sup>後の血清中濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高血清中濃度（Cmax）はおおむね用量に比例して増加した（図1及び表1）。<sup>3)</sup>

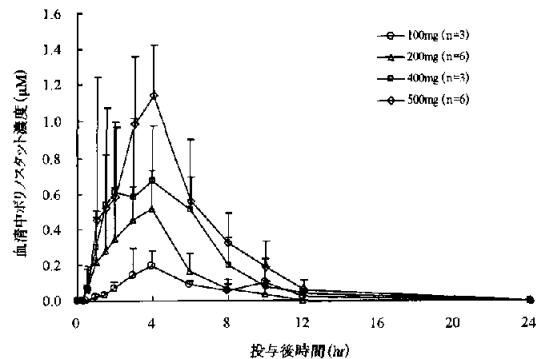


図1 固形がん患者におけるポリノスタット食後単回経口投与後の平均血清中濃度推移

表1 固形がん患者におけるポリノスタット食後単回経口投与後の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	AUC <sub>0-∞</sub> (µM·hr)	Cmax (µM)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
100	3	0.98 <sup>4)</sup>	0.21 ± 0.14	4.00 (2.98, 10.00)	1.62*
200	6	2.22 ± 0.89	0.59 ± 0.22	3.00 (2.00, 4.00)	1.36 ± 0.28
400	3	4.30 ± 0.37	0.93 ± 0.12	3.00 (1.50, 6.08)	2.01 ± 1.47
500	6	5.93 ± 1.78	1.35 ± 0.39	3.49 (1.00, 4.03)	1.60 ± 0.66

平均±標準偏差、Tmax：中央値（最小値、最大値）、\*：n=2

注1) 本剤の承認用法・用量は、通常、成人にはポリノスタットとして1日1回400mgを食後経口投与である。

(2) 反復投与

CTCL患者におけるポリノスタット400mg 28日間1日1回食後反復経口投与後のAUC<sub>0-∞</sub>、Cmax、Tmax及びt<sub>1/2</sub>（平均±標準偏差、Tmaxは中央値[範囲]）はそれぞれ5.56±1.46µM·hr、1.17±0.37µM、3.7 [2.9-4.3] hr及び2.30±1.10hrであり、初回投与時と比べ、これらパラメータに顕著な変化はみられなかった。AUCに基づく累積係数は1.18であった。<sup>4)</sup>

(3) 食事の影響（海外臨床試験成績）

固形がん患者におけるポリノスタット400mg食後（高脂肪食）単回経口投与後のAUC<sub>0-∞</sub>及びCmaxは空腹時単回経口投与後のそれぞれ1.38倍及び0.91倍であった。摂食によりTmaxは1.5時間から4時間に遅延したが、t<sub>1/2</sub>は

変化しなかった。<sup>5)</sup>

2. 分布（*In vitro* 試験成績）

1.9～190μMの濃度範囲において、ポリノスタットのヒト血漿蛋白結合率は68～76%であった。<sup>6)</sup>

3. 代謝・排泄

(1) 固形がん患者におけるポリノスタット400mg 反復経口投与後（定常状態）の主要代謝物はO-グルクロン酸抱合体及びヒドロキサム酸基の加水分解後のβ-酸化で生成する4-アニリノ-4-オキソブタン酸であり<sup>2)</sup>、血清中曝露量はポリノスタットと比べ、それぞれ約2及び8倍高かった。<sup>3), 7)</sup>また、投与後24時間の未変化体及びこれら代謝物の尿中排泄率はそれぞれ投与量の1%未満、23%及び57%であった。

注2) 両代謝物は薬理活性を有さない。

(2) ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、チトクロームP450（CYP）の関与を示唆するポリノスタットの代謝物は認められなかった。また、ポリノスタットはヒトcDNA発現系のUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、1A3、1A7、1A8、1A9、2B7及び2B17によりグルクロン酸抱合を受けた。ヒト肝細胞では、ポリノスタットは臨床血清中濃度より高い10μMにおいてCYP2C9とCYP3A4の代謝活性を抑制した。（*In vitro* 試験成績）<sup>8)</sup>

4. 肝機能障害患者（海外臨床試験成績）

肝機能<sup>23)</sup>の異なる固形がん患者に本剤400 mg を経口単回投与後の血清中薬物動態パラメータは、表2のとおりであった。なお、これらの患者間で統計的に有意な差はなかった。<sup>9)</sup>

表2 肝機能の異なる固形がん患者におけるポリノスタット400mg 単回経口投与後の薬物動態パラメータ

肝機能	n	AUC <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	C <sub>max</sub> (μM)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>app</sub> (L/min)
正常	15	5.1±1.9	1.4±0.5	1.4±0.8	2.5±1.2	6.4±5.1
軽度	15	7.7±3.4	2.2±1.1	2.3±2.0	2.0±1.4	4.0±1.8
中等度	15	7.5±2.4	1.7±0.6	2.7±1.9	3.5±2.8	3.8±1.6
重度	9	8.3±5.1	1.8±0.7	2.6±2.2	2.9±1.5	4.2±2.3

平均±標準偏差、CL<sub>app</sub>：みかけの血清クリアランス

注3) 肝機能はNCI-ODWG基準により分類

【臨床成績】

CTCL患者を対象とした臨床試験（海外001試験及び国内089試験）において、本剤1日1回400 mg が投与されたCTCL患者の有効性は下表のとおりであった。

	海外後期第II相試験 (001試験) <sup>10)</sup> (74例)	国内第I相試験 (089試験) <sup>4)</sup> (6例)
治験実施計画書 前治療規定数 <sup>24)</sup>	2種類以上	1種類以上
対象病期 (Stage)	Stage IIB 以上 <sup>26)</sup>	Stage IIB 以上
奏効率 <sup>25)</sup>		
全体	29.5% (18/61)	0% (0/6)

菌状息肉症	25.8% (8/31)	0% (0/6)
セザリ-症候群	33.3% (10/30)	NA (0/0)

注4) 前治療は全身療法を対象とし、ステロイド外用や紫外線療法などの局所療法は除外

注5) Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT) による評価で完全奏効（疾患のエビデンスが4週間以上持続して認められない）又は部分奏効（ベースラインと比較して50%以上のmSWAT皮膚評価スコア減少が4週間以上持続する）であった患者の占める割合

注6) 001試験に実際に組み入れられた患者はStage IB以上であったが、Stage IIB以上を主要解析対象とした。

海外前期第II相試験（005試験）<sup>11)</sup>において、1日1回400mg が投与された患者の奏効率（評価方法：Physician's Global Assessment；PGA）は30.8%（4/13例）であった。なお、005試験の対象病期はStage IA以上であったが、実際に組み入れられた患者はStage IB以上であった。また各患者の全身投与による前治療は1種類以上であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ポリノスタットは、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）であるHDAC1、HDAC2及びHDAC3（クラスI）、並びにHDAC6（クラスIIb）の酵素活性を阻害する。HDACの阻害によりヒストン等のアセチル化が増加すると、クロマチン構造の弛緩等を介して、がん抑制遺伝子を含む遺伝子発現が増加し、分化やアポトーシスが誘導され、腫瘍増殖が抑制されると推測されている。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。<sup>12), 13)</sup>

2. 抗腫瘍効果

*In vitro*

ポリノスタットは、ヒト皮膚T細胞性リンパ腫由来HH細胞株に対して、細胞増殖抑制作用を示した。<sup>14)</sup>

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ポリノスタット（Vorinostat）

化学名：N-Hydroxy-N'-phenyloctanediamide

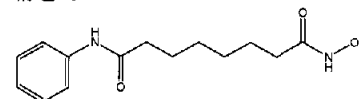
分子式：C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量：264.32

性状：白色～淡橙色の粉末である。

1-メチル-2-ピロリドンにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

構造式：



### 【承認条件】

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

### 【包装】

ゾリンザ®カプセル100mg：PTP 28カプセル（14カプセル×2）

### 【主要文献】

- 1) 生殖発生毒性試験（社内資料）
- 2) 遺伝毒性試験（社内資料）
- 3) Fujiwara Y, et al. : Cancer Sci., 100 (9) : 1728, 2009
- 4) 国内第 I 相試験（089試験）（社内資料）
- 5) Rubin ER, et al. : Clin Cancer Res., 12 (23) : 7039, 2006
- 6) *In vitro* における血漿蛋白結合（社内資料）
- 7) 国内第 I 相試験（029試験）：薬物動態成績（社内資料）
- 8) ヒト試料による *in vitro* 代謝（社内資料）
- 9) Ramalingam SS, et al. : J Clin Oncol., 28 (29) : 4507, 2010
- 10) Olsen EA, et al. : J Clin Oncol., 25 : 3109, 2007
- 11) Duvic M, et al. : Blood, 109(1) : 31, 2007
- 12) ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用（社内資料）
- 13) ポリノスタットの作用機序（社内資料）
- 14) *In vitro* 増殖阻害作用（社内資料）

### 【文献請求先・製品お問い合わせ先】

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。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9：00～18：00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

(報道発表用)

1	販 売 名	ガーダシル®水性懸濁筋注、同水性懸濁筋注シリンジ
2	一 般 名	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル又はシリンジ中(0.5 mL)に有効成分としてヒトパピローマウイルス6型L1たん白質ウイルス様粒子 20 µg、ヒトパピローマウイルス11型L1たん白質ウイルス様粒子 40 µg、ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子 40 µg及びヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子 20 µgを含む。
5	用 法 ・ 用 量	9歳以上の女性に、1回0.5 mLを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。
6	効 能 ・ 効 果	ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、2及び3並びに上皮内腺癌(AIS))</li><li>・ 外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2及び3並びに膣上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3</li><li>・ 尖圭コンジローマ</li></ul>
7	備 考	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 本剤は、HPV6、11、16及び18型の感染に起因する疾患を予防するワクチンである。</li><li>・ 添付文書(案)を別紙として添付。</li><li>・ 原体及び製剤は劇薬に指定された。</li><li>・ 本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。</li></ul>

20XX年XX月作成

日本標準商品分類番号
876313

劇薬  
処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類  
ガーダシル®水性懸濁筋注

GARDASIL® Aqueous Suspension for  
Intramuscular Injection

生物学的製剤基準

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子  
ワクチン（酵母由来）

承認番号	未定
薬価収載	適用外
販売開始	未定
国際誕生	2006年6月

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること  
（「取扱上の注意」の項参照）

有効期間：充てん日から3年

最終有効年月日：外箱に表示

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、高度に精製した4価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）6、11、16及び18型 L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造され、自己集合により VLP を構築する。各型の VLP は精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（D-ガラクトース及びカザミノ酸）を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）	225µg
	塩化ナトリウム（安定剤）	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）	1.05mg
	ポリソルベート80（安定剤）	50µg
	ホウ砂（緩衝剤）	35µg

3. 性状

振り混ぜるとき、均等に白濁する。

pH：5.7～6.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する

以下の疾患の予防

- 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））
- 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに陰上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

<効能・効果に関連する接種上の注意>

- (1) HPV6、11、16及び18型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立している HPV の排除及び既に生じている HPV 関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

9歳以上の女性に、1回0.5mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

1. 接種間隔

1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。  
(1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に

血があらわれるおそれがある。]

- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他のHPVワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

**3. 相互作用**

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。

**4. 副反応**

国内臨床試験

本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。

**外国臨床試験**

外国の6臨床試験（5プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）及びそう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

**(1) 重大な副反応**

次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

- 1) 過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 4) 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

**(2) その他の副反応**

種類／頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明†
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい
筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛

消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

↑自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

(1) 妊娠している婦人には接種を避けること。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

(2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 接種時の注意

(1) 接種時：

- 1) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。
- 2) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5 mLを投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
  - ・ 神経走行部位を避けること。
  - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）<sup>1)</sup>

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、

Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）<sup>1)</sup>

主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、陰又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表1）。

表1 各 HPV 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果<sup>注1)</sup>（国内試験成績）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	観察年	被験者数	発症例数	観察年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (59.2, 97.6)
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2 (57.7, 97.5)
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0 (-10.4, 100.0)
HPV 16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (65.2, 99.9)
持続感染	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6 (65.5, 99.9)
HPV 6及び11型関連							
持続感染又は生殖器疾患	400	2	743.0	376	7	698.5	73.1 (-41.1, 97.3)
持続感染	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9 (-74.1, 96.9)

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群のイベント発生数/本剤群の追跡期間) / (プラセボ群のイベント発生数/プラセボ群の追跡期間)) × 100 (%)

臨床試験（外国試験成績）<sup>2) ~4)</sup>

第Ⅲ相試験として、無作為化プラセボ対照二重盲検試験である FUTURE（Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）Ⅰ、Ⅱ及びⅢ試験を行い、5,442例（FUTUREⅠ）及び12,157例（FUTUREⅡ）の16～26歳、並びに3,817例（FUTUREⅢ）の24～45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値は FUTUREⅠ、FUTUREⅡ及び FUTUREⅢにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（外国試験成績）<sup>2) ~4)</sup>

16～24歳の女性を対象とした FUTUREⅠ試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及び AIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表2）

16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験の主要評価項目である HPV 16及び18型に関連した CIN 2/3及び AIS の発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3 及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。(表3)

24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3 及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表4)

表2 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>(注2)</sup> (FUTURE I 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又は AIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1脚注参照

表3 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>(注3)</sup> (FUTURE II 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 16及び18型関連							
CIN 2/3又は AIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又は AIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)

ローマ							
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1脚注参照

表4 各 HPV 型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>(注4)</sup> (FUTURE III 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3又は AIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN 2/3又は AIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)
尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

注4) 表1脚注参照

〈免疫原性〉

抗体価と長期間にわたる本剤含有 HPV 型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

免疫応答

18～26歳の女性における免疫原性 (国内試験成績)<sup>1)</sup>

18～26歳の女性973例 (本剤接種群488例、プラセボ接種群485例) のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した (027試験)。

3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。HPV 抗体価の幾何平均 (GMT) は、それぞれ390.8 [mMU/mL]、579.8 [mMU/mL]、2396.4 [mMU/mL]、369.0 [mMU/mL] であった。

9～17歳の女性における免疫原性 (国内試験成績)<sup>5)</sup>

9～17歳の女性107例 (本剤接種群82例、プラセボ接種群25例) のうち接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であ



った被験者を対象として、免疫原性を評価した（028試験）。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMT は、それぞれ674.5 [mMU/mL]、944.5 [mMU/mL]、4275.4 [mMU/mL]、829.2 [mMU/mL] であった。

また、9～17歳の女性における GMT は、18～26歳の女性における GMT と少なくとも同程度であった。

#### 免疫反応の持続性（国内試験成績）<sup>1)、5)</sup>

本剤は18～26歳及び9～17歳の女性において7ヵ月時に HPV 6、11、16及び18型に対する GMT がピークに達し、以後18ヵ月時まで減少し、30ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。

027試験終了時において HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%と HPV 18型では低下したが、HPV 18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

#### 免疫応答

##### 9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）

9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。

9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、96.4～99.9%であった。GMT は接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴う GMT の低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

##### 成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）

10～15歳及び16～23歳の女性における HPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性の GMT は16～23歳の女性の GMT を明らかに上回った。<sup>6)</sup>

統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた。<sup>7)</sup>

以上より、9～15歳の女性における本剤の有効性は、16～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

##### 免疫反応の持続性（外国試験成績）

16～26歳の女性を対象にした臨床試験（007試験）では、HPV 6、11、16及び18型の GMT は7ヵ月時で最も高かった。その後、24ヵ月時まで GMT は低下し、以降は少なくとも60ヵ月時まで安定していた。<sup>8)</sup>

9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、陽転率は9～15歳の女性

で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。

また、HPV 18型の抗体陽転率の減少は HPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

#### 妊娠に対する影響

(1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後の HPV6、11、16及び18型に対する免疫応答は、通常の0、2及び6ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。

(2) 妊娠中の婦人を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも1回の妊娠を報告した婦人は3,819人（本剤接種群1,894人、プラセボ接種群1,925人）であった。妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然産産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では22.6%（446/1,973件）、プラセボ接種群では23.1%（460/1,994件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

#### 【薬効薬理】

本剤はヒトパピローマウイルスの L1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。この VLP は野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来の DNA を含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質は HPV に関連した疾病の原因にはならない。HPV はヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLP ワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

## 【取扱い上の注意】

### 1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。
- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- (4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25度以下）、72時間以上放置してはならない。

### 2. 接種時

一度針を刺したものは、速やかに使用すること。

## 【包 装】

バイアル0.5mL：1本

## 【主要文献】

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験[027試験]（社内資料）
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験[013試験]（社内資料）
- 3) 海外第Ⅲ相臨床試験[015試験]（社内資料）
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験[019試験]（社内資料）
- 5) 国内第Ⅱ相臨床試験[028試験]（社内資料）
- 6) Block SL et al.: Pediatrics, 118(5): 2135, 2006
- 7) Giuliano AR et al.: J Infect Dis, 196(8): 1153, 2007
- 8) Olsson SE et al.: Vaccine, 25: 4931, 2007

## 【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。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

20XX年XX月作成

日本標準商品分類番号
876313

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

ウイルスワクチン類  
ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ

GARDASIL® Aqueous Suspension for  
Intramuscular Injection Syringe

生物学的製剤基準

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子  
ワクチン（酵母由来）

承認番号	未定
薬価収載	適用外
販売開始	未定
国際誕生	2006年6月

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること  
（「取扱い上の注意」の項参照）

有効期間：充てん日から3年

最終有効年月日：外箱に表示

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

- 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））
- 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに腔上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、高度に精製した4価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）6、11、16及び18型 L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造され、自己集合によりVLPを構築する。各型のVLPは精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（D-ガラクトース及びカザミノ酸）を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス11型 L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）	225µg
	塩化ナトリウム（安定剤）	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）	1.05mg
	ポリソルベート80（安定剤）	50µg
	ホウ砂（緩衝剤）	35µg

3. 性状

振り混ぜるとき、均等に白濁する。

pH：5.7～6.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防

<効能・効果に関連する接種上の注意>

- (1) HPV6、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

9歳以上の女性に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

<用法・用量に関連する接種上の注意>

1. 接種間隔

1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後 2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への接種〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。

4. 副反応

国内臨床試験

本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。

外国臨床試験

外国の6臨床試験（5プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）及びそう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

(1) 重大な副反応

次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

- 1) 過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 4) 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

(2) その他の副反応

種類／頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>1)</sup>
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい

筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛
消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

†自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副作用

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- (1) 妊娠している婦人には接種を避けること。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 接種時の注意

(1) 接種時：

- 1) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。
- 2) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5 mLを投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
  - ・ 神経走行部位を避けること。
  - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）<sup>1)</sup>

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画

書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）<sup>1)</sup>

主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腫瘍及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表1）。

表1 各 HPV 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果<sup>注1)</sup>（国内試験成績）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (59.2, 97.6)
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2 (57.7, 97.5)
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0 (-10.4, 100.0)
HPV 16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (65.2, 99.9)
持続感染	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6 (65.5, 99.9)
HPV 6及び11型関連							
持続感染又は生殖器疾患	400	2	743.0	376	7	698.5	73.1 (-41.1, 97.3)
持続感染	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9 (-74.1, 96.9)

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群のイベント発生数/本剤群の追跡期間) / (プラセボ群のイベント発生数/プラセボ群の追跡期間)) × 100 (%)

臨床試験（外国試験成績）<sup>2)～4)</sup>

第Ⅲ相試験として、無作為化プラセボ対照二重盲検試験である FUTURE（Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）Ⅰ、Ⅱ及びⅢ試験を行い、5,442例（FUTUREⅠ）及び12,157例（FUTUREⅡ）の16～26歳、並びに3,817例（FUTUREⅢ）の24～45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値は FUTUREⅠ、FUTUREⅡ及び FUTUREⅢにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（外国試験成績）<sup>2)～4)</sup>

16～24歳の女性を対象とした FUTUREⅠ試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、

非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表2）

16～26歳の女性を対象としたFUTURE II試験の主要評価項目であるHPV 16及び18型に関連したCIN 2/3及びAISの発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1/2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。（表3）

24～45歳の女性を対象としたFUTURE III試験の主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表4）

表2 各HPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注2)</sup>（FUTURE I試験）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又はAIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1脚注参照

表3 各HPV型に関連したCIN 1/2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注3)</sup>（FUTURE II試験）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 16及び18型関連							
CIN 2/3又はAIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							

CIN 1/2/3又はAIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1脚注参照

表4 各HPV型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果<sup>注4)</sup>（FUTURE III試験）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN 2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)
尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

注4) 表1脚注参照

〈免疫原性〉

抗体価と長期間にわたる本剤含有 HPV 型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

免疫応答

18～26歳の女性における免疫原性（国内試験成績）<sup>1)</sup>

18～26歳の女性973例（本剤接種群488例、プラセボ接種群485例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した（027試験）。

3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。HPV 抗体価の幾何平均（GMT）は、それぞれ390.8 [mMU/mL]、579.8 [mMU/mL]、2396.4 [mMU/mL]、369.0 [mMU/mL] であった。

**9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）<sup>5)</sup>**

9～17歳の女性107例（本剤接種群82例、プラセボ接種群25例）のうち接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象として、免疫原性を評価した（028試験）。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMT は、それぞれ674.5 [mMU/mL]、944.5 [mMU/mL]、4275.4 [mMU/mL]、829.2 [mMU/mL] であった。

また、9～17歳の女性における GMT は、18～26歳の女性における GMT と少なくとも同程度であった。

**免疫反応の持続性（国内試験成績）<sup>1), 5)</sup>**

本剤は18～26歳及び9～17歳の女性において7ヵ月時に HPV 6、11、16及び18型に対する GMT がピークに達し、以後18ヵ月時まで減少し、30ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。

027試験終了時において HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%と HPV 18型では低下したが、HPV 18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

**免疫応答**

**9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）**

9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、96.4～99.9%であった。GMT は接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴う GMT の低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

**成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）**

10～15歳及び16～23歳の女性における HPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性の GMT は16～23歳の女性の GMT を明らかに上回った。<sup>6)</sup>

統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた。<sup>7)</sup>

以上より、9～15歳の女性における本剤の有効性は、16～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

**免疫反応の持続性（外国試験成績）**

16～26歳の女性を対象にした臨床試験（007試験）では、HPV 6、11、16及び18型の GMT は7ヵ月時で最も高かった。その後、24ヵ月時まで GMT は低下し、以降は少なくとも60ヵ月時まで安定していた。<sup>8)</sup>

9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、陽転率は9～15歳の女性で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。また、HPV 18型の抗体陽転率の減少は HPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

**妊娠に対する影響**

- (1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後の HPV6、11、16及び18型に対する免疫応答は、通常の0、2及び6ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。
- (2) 妊娠中の婦人を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも1回の妊娠を報告した婦人は3,819人（本剤接種群1,894人、プラセボ接種群1,925人）であった。妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然産産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では22.6%（446/1,973件）、プラセボ接種群では23.1%（460/1,994件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を越えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を越えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

**【薬効薬理】**

本剤はヒトパピローマウイルスの L1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。この VLP は野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来の DNA を含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質は HPV に関連した疾病の原因にはならない。HPV はヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLP ワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

**【取扱い上の注意】**

**1. 接種前**

- (1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた

後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。

- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- (4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25度以下）、72時間以上放置してはならない。

## 2. 接種時

使用前に十分に振り混ぜること。針を時計回りにシリンジに完全に差し込み、用法・用量に従い全量を投与する。

## 【包装】

シリンジ0.5mL：1本

## 【主要文献】

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験[027試験]（社内資料）
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験[013試験]（社内資料）
- 3) 海外第Ⅲ相臨床試験[015試験]（社内資料）
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験[019試験]（社内資料）
- 5) 国内第Ⅱ相臨床試験[028試験]（社内資料）
- 6) Block SL et al.: Pediatrics, 118(5): 2135, 2006
- 7) Giuliano AR et al.: J Infect Dis, 196(8): 1153, 2007
- 8) Olsson SE et al.: Vaccine, 25: 4931, 2007

## 【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。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12



# ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジの 使用方法

**本剤は筋注用です**

**ガーダシル** 水性懸濁筋注シリンジ  
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様  
粒子ワクチン(酵母由来)



## 1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

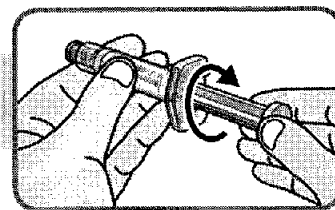
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

## 2 予防接種(筋注用)の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- ガーダシル®の接種は、23~25Gの注射針が推奨されます。これより細い針は懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 被接種者の年齢や体型を考慮し、注射針は筋肉内に十分達する長さのものを選んでください。

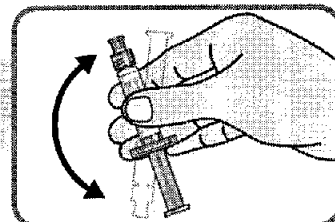
## 3 包装箱からシリンジを取り出し、 プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

- 緩んでいる場合には、プランジャーを時計回りに回転し、しっかり固定させてください。
- 緩んでいる場合でも、本品の品質に問題はありませぬ。



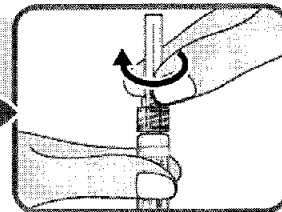
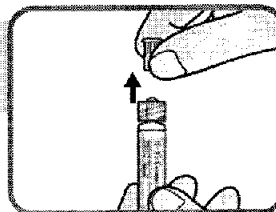
## 4 異常がないかを確認してから、 振り混ぜて均一にします。

- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。



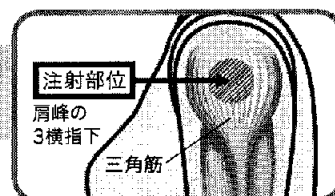
## 5 用意した注射針を時計回りに差し込み、 しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるゴムキャップを外し、注射針を差し込んでください。



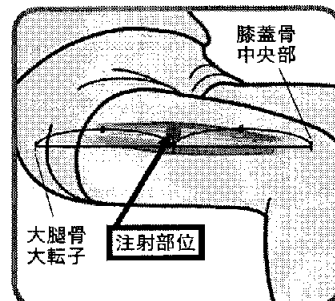
## 6 注射針キャップを外し、全量を筋肉内注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 皮膚面に垂直に針を刺し、上腕三角筋または大腿四頭筋に筋肉内注射してください。
- 三角筋または四頭筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内または皮下には接種しないでください。



## 7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジおよび注射針は、医療廃棄物扱いです。



(新聞発表用)

1	販 売 名	オンブレス吸入用カプセル 150 $\mu\text{g}$
2	一 般 名	インダカテロールマレイン酸塩
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1カプセル中インダカテロールマレイン酸塩 194 $\mu\text{g}$ (インダカテロールとして 150 $\mu\text{g}$ )
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には1回1カプセル (インダカテロールとして 150 $\mu\text{g}$ ) を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。
6	効 能 ・ 効 果	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎, 肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
7	備 考	本剤は長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬である。

日本標準商品分類番号	872259
------------	--------

貯法:

室温保存

(【取扱上の注意】の項参照)

使用期限:

包装に表示の使用期限内に  
使用すること

長時間作用性吸入気管支拡張剤

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)



**オンブレス**<sup>®</sup> 吸入用カプセル150 $\mu$ g  
**onbrez**<sup>®</sup> inhalation capsules 150 $\mu$ g  
インダカテロールマレイン酸塩吸入用カプセル

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2009年11月

 **NOVARTIS**

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

**【組成・性状】**

品名	オンブレス吸入用カプセル150 $\mu$ g	
成分・含量	1カプセル中インダカテロールマレイン酸塩194 $\mu$ g (インダカテロールとして150 $\mu$ g)	
添加物	乳糖水和物	
性状	外観	無色透明の3号硬カプセル
	内容物	白色の粉末
外形		
識別コード	 IDL 150	
大きさ (約)	長径: 15.9 mm 短径: 5.8 mm 質量: 0.073 g	

**【効能又は効果】**

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

**<効能又は効果に関連する使用上の注意>**

本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

**【用法及び用量】**

通常、成人には1回1カプセル (インダカテロールとして150  $\mu$ g) を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

- (1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具 (ブリーズヘラー<sup>®</sup>) を用いて吸入し、内服しないこと。(「9. 適用上の注意」の項参照)
- (2) 本剤は1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、翌日、通常吸入している時間帯に1回分を吸入すること。
- (3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日1回を超えて投与しないよう注意を与えること (本剤の気管支拡張作用は通常24時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 心血管障害 (冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等) のある患者 [交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 糖尿病の患者 [高用量の  $\beta_2$  刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]
- (4) てんかん等の痙攣性疾患のある患者 [痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤を他の長時間作用性  $\beta_2$  刺激剤又は長時間作用性  $\beta_2$  刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。
- (4) 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるため、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (6) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、使用が過度にならないよう注意すること。

**3. 相互作用**

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることから、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。

## 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンの併用投与により本剤のCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4～1.6倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与により本剤のCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4～2.0倍に上昇したとの報告がある。	P糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。  ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。
β遮断剤（点眼剤を含む）	本剤の作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性β遮断剤が望ましいが、注意すること。	β遮断剤との併用により、本剤の作用が拮抗される可能性がある。

## 4. 副作用

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤150 µg又は300 µg<sup>注1)</sup>を投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、総症例230例（日本人102例含む）中27例（11.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽10例（4.3%）、蕁麻疹3例（1.3%）

等であった。日本人患者では102例中20例（19.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽9例（8.8%）、蕁麻疹2例（2.0%）等であった。

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤300 µg<sup>注1)</sup>を投与した国内長期投与試験において、125例中27例（21.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽11例（8.8%）、筋痙縮3例（2.4%）等であった。（承認時までの集計）

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 µgの吸入投与である。

## (1) 重大な副作用

**重篤な血清カリウム値の低下：**β<sub>2</sub>刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β<sub>2</sub>刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）の併用により増強することがあるので注意すること。更に、低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

## (2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注2)</sup>	5%以上	5%未満
感染症	上気道感染、副鼻腔炎	—	鼻咽頭炎
代謝及び栄養障害	糖尿病・高血糖	—	—
神経系障害	回転性めまい、錯感覚	—	頭痛
心血管障害	虚血性心疾患	—	心房細動
呼吸器障害	鼻漏	咳嗽	口腔咽頭痛
筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛	—	筋痙縮
その他	胸痛、胸部不快感、口渇	—	末梢性浮腫、蕁麻疹

注2) 承認時までに外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

## 5. 高齢者への投与

本剤は高齢者に対して用量調節の必要はないが、臨床試験において、年齢とともに最高血中濃度及び全身暴露量が増加することが示唆されているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

（【薬物動態】の項参照）

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また、動物実験（ラット）で、胎盤通過性が報告されている。〕

(2) 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。〔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**

**徴候、症状：**β<sub>2</sub>刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）が過度にあらわれるおそれがある。外国において、慢性閉塞性肺疾患患者に対する3,000 μgの単回投与で、中等度の脈拍増加、収縮期血圧上昇及びQT間隔延長が認められた。また、本剤1日1回600 μgを1年間投与した場合に認められた副作用は、推奨用量を投与した場合と全般的に類似していたが、更に振戦と貧血が認められた。

**処置：**支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。治療剤として心選択性β遮断剤があるが、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

**9. 適用上の注意**

本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー<sup>®</sup>）を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。（【取扱い上の注意】の項参照）

**10. その他の注意**

臨床試験において、本剤吸入直後の散発的な咳嗽（多くは15秒以内に発現し、持続時間は10秒程度）が平均11.3%～23.1%観察され、227例中1例（300μg<sup>注3)</sup>投与例）が咳嗽のため投与中止した。これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪、本剤の有効性低下との関連性は認められなかったと報告されている。

注3) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 μgの吸入投与である。

**【薬物動態】**

**1. 血清中濃度推移<sup>1,2)</sup>**

(1) 日本人慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロール150～600 μg<sup>注4)</sup>を単回吸入投与したとき、血清中濃度は20分で最高値に達した。Cmaxは用量比例をわずかに上回ったが、AUCは用量に比例して増加した。

慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (μg)	n	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUC (pg·h/mL)
150	48	0.33 (0.17～1.13)	157±61.6	1,140±503
300	47	0.33 (0.20～1.10)	361±136	2,540±1,070
600	48	0.33 (0.15～1.17)	740±285	5,150±2,100

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

また、日本人慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロール150～600 μg<sup>注4)</sup>を単回吸入投与したときの血清中濃度推移を65歳以上及び65歳未満に層別した薬物動態パラメータは次のとおりであった。

慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ（65歳で層別）

用量 (μg)	n	65歳未満		65歳以上	
		Cmax (pg/mL)	AUC (pg·h/mL)	Cmax (pg/mL)	AUC (pg·h/mL)
150	13	124±36.2	823±294	35	170±64.7
300	13	282±81.3	1,960±748	34	392±142
600	13	582±133	3,770±1,040	35	799±305

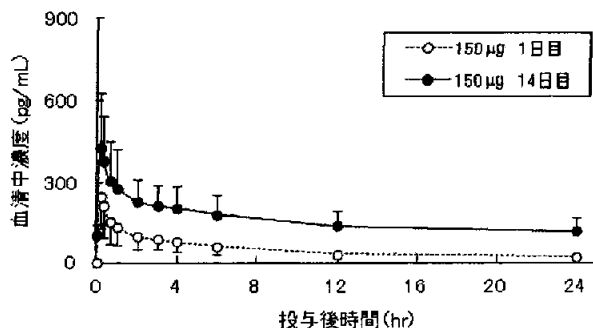
平均値±標準偏差を示す

(2) 健康成人にインダカテロール150～600 μg<sup>注4)</sup>を1日1回14日間反復吸入投与したとき、投与初日及び14日目の血清中濃度はともに約15分で最高値に達した。Cmax及びAUCは用量に比例して増加した。また、投与開始14日目までに定常状態に到達し、定常状態時の血清中暴露量は単回投与時に比べ2.9～3.5倍であった。（外国人のデータ）

健康成人にインダカテロールを1日1回14日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

Day	用量 (μg)	n	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUC (pg·h/mL)	半減期 (h)
1日目	150	72	0.25 (0.25～0.48)	253±121	1,200±554	—
	300	73	0.25 (0.22～1.08)	537±224	2,640±862	—
	600	37	0.25 (0.25～0.75)	1,040±286	5,280±1,160	—
14日目	150	70	0.25 (0.22～3.08)	439±196	3,880±1,550	49.1±17.3
	300	68	0.25 (0.17～1.08)	859±264	8,140±2,390	44.7±12.4
	600	37	0.25 (0.25～0.42)	1,660±541	15,100±3,430	39.8±12.1

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す



平均値±標準偏差

### 健康成人にインダカテロールを1日1回14日間反復吸入投与したときの血清中濃度推移

注4) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 µgの吸入投与である。

### 2. 吸収<sup>3,4)</sup>

健康成人にインダカテロールを吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは43%であった。また、健康成人にインダカテロールを経口投与したときの吸入投与時に対する相対的バイオアベイラビリティは46%であり、消化管からも吸収されることが考えられた。

(外国人のデータ)

### 3. 分布<sup>3,5)</sup>

インダカテロールの血清中蛋白結合率は94%~95%であった。健康成人にインダカテロールを静脈内投与したときの分布容積は2,560 Lであった。

(外国人のデータ)

### 4. 代謝<sup>6-8)</sup>

健康成人男子に<sup>14</sup>Cインダカテロール800 µg<sup>註5)</sup>を単回経口投与したとき、血清中には主として未変化体が存在し、総放射能の約1/3を占めた。主な代謝経路は、ベンジル炭素の一水酸化、グルクロン酸抱合、酸化的開裂及びN-脱アルキル化反応と推察された。インダカテロールは主としてCYP3A4とUGT1A1で代謝され、Pgpの低親和性の基質であることが示唆された。

(外国人のデータ)

注5) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 µgの吸入投与である。

### 5. 排泄<sup>3,6,9)</sup>

日本人健康成人男子にインダカテロールを単回吸入投与したとき、未変化体の尿中排泄量は投与量の1.6%~1.9%であった。また、このときの腎クリアランスは1.2~1.7 L/hであった。インダカテロールの全身クリアランス(23 L/h)との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。健康成人男子に<sup>14</sup>C標識したインダカテロール800 µg<sup>註6)</sup>を単回経口投与したとき、投与量の85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は9.7%であった。糞中への排泄は未変化体(投与量の54%)及び水酸化代謝物(投与量の24%)が主であった。

(日本人及び外国人のデータ)

注6) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 µgの吸入投与である。

### 6. 薬物間相互作用<sup>10-12)</sup>

#### (1) エリスロマイシン

健康成人男子にエリスロマイシン400 mg(経口投与)とインダカテロール300 µg<sup>註7)</sup>(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4~1.6倍に上昇した。

(外国人のデータ)

#### (2) ベラパミル

健康成人男子にベラパミル80 mg(経口投与)とインダカテロール300 µg<sup>註7)</sup>(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4~2.0倍に上昇した。

(外国人のデータ)

#### (3) ケトコナゾール(経口剤は国内未発売)

健康成人男子にケトコナゾール200 mg(経口投与)とインダカテロール300 µg<sup>註7)</sup>(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ1.3倍及び1.9倍に上昇した。

(外国人のデータ)

注7) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 µgの吸入投与である。

### 7. 肝機能障害患者における薬物動態<sup>13)</sup>

軽度及び中等度の肝機能障害患者にインダカテロールを単回吸入投与したとき、インダカテロールのC<sub>max</sub>は健康成人の0.98倍及び0.77倍、AUCは健康成人の0.87~1.0倍及び0.95~1.1倍であった。肝機能障害による血清中蛋白結合率の変化はみられなかった。重度の肝機能障害患者に対する検討は行っていない。

(外国人のデータ)

### 8. UGT1A1変異型を有する被験者における薬物動態<sup>14)</sup>

活性の低いUGT1A1変異型を有する被験者にインダカテロールを反復吸入投与したとき、定常状態時のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ野生型を有する被験者の1.2倍であった。

(外国人のデータ)

### 【臨床成績】

#### 1. 日本を含めたアジア6カ国で実施した第III相臨床試験<sup>15)</sup>

投与12週後のプラセボに対する優越性の検証を目的として、慢性閉塞性肺疾患患者347例(日本人152例)を対象に国際共同治験を実施し、そのうち230例(日本人102例)に本剤150 µg又は300 µg<sup>註8)</sup>が投与された。本剤は初回投与5分後から肺機能(FEV<sub>1</sub>)を改善し、投与12週後のトラフFEV<sub>1</sub>は全体集団及び日本人部分集団ともに、次表のとおりプラセボ群と比べて有意に改善した。また、生活の質(QOL) [St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)]、呼吸困難 [Baseline dyspnea index/Transition dyspnea index (BDI/TDI)]がプラセボ群と比べて有意に改善した。

投与12週後のトラフ FEV<sub>1</sub>

解析対象集団	治療群	症例数	トラフ FEV <sub>1</sub> (L) LS mean ± SE	プラセボ群との差 (L) LS mean ± SE (p 値)
全体集団	インダカテロール 300 µg <sup>注8)</sup>	110	1.37 ± 0.023	0.20 ± 0.020 (p < 0.001)
	インダカテロール 150 µg	109	1.34 ± 0.024	0.17 ± 0.020 (p < 0.001)
	プラセボ	104	1.17 ± 0.025	
日本人部分集団	インダカテロール 300 µg <sup>注8)</sup>	48	1.40 ± 0.020	0.23 ± 0.028 (p < 0.001)
	インダカテロール 150 µg	49	1.38 ± 0.020	0.20 ± 0.027 (p < 0.001)
	プラセボ	43	1.17 ± 0.021	

混合効果モデル

注8) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 µgの吸入投与である。

2. 長期投与試験<sup>16)</sup>

慢性閉塞性肺疾患患者 186 例を対象とした長期投与試験で、本剤 300 µg<sup>注9)</sup> を 125 例に 52 週間投与したところ、本剤 300 µg 群のトラフ FEV<sub>1</sub> は上昇し、52 週間の投与期間中、トラフ FEV<sub>1</sub> に効果減弱はみられなかった。

注9) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 µgの吸入投与である。

## 【薬効薬理】

1. 気管支拡張作用<sup>17~20)</sup>

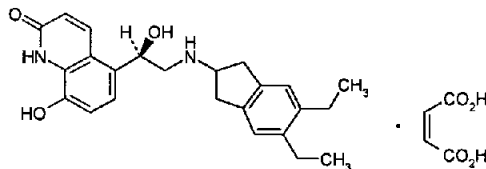
インダカテロールは、覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対して抑制作用を示した。

2. 作用持続時間<sup>17~20)</sup>

インダカテロールの覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対する抑制作用を等効果用量で比較したところ、サルブタモール、ホルモテロール及びサルメテロールより明らかに長く、持続的であった。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：インダカテロールマレイン酸塩 (Indacaterol Maleate)  
 化学名：5-((1*R*)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one monomaleate  
 分子式：C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
 分子量：508.56  
 性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

®登録商標

## 【取扱い上の注意】

- (1) 患者には専用の吸入用器具 (ブリーズヘラー®) 及び使用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 吸入の直前にプリスター (アルミシート) からカプセルを取り出すように指導すること。
- (3) 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。

## 【包装】

## オンプレス吸入用カプセル 150 µg：

14 カプセル (7 カプセル×2 シート、ブリーズヘラー®1 個)

14 カプセル (7 カプセル×2 シート)

## 【主要文献】

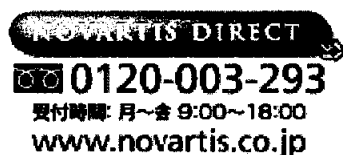
- 1) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験 [ONBU00002]
- 2) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 [ONBU00001]
- 3) 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価 [ONBU00003]
- 4) 社内資料：吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較 [ONBU00004]
- 5) 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 [ONBU00005]
- 6) 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討 [ONBU00006]
- 7) 社内資料：代謝酵素の同定 [ONBU00007]
- 8) 社内資料：Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過性試験 [ONBU00008]
- 9) 社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 [ONBU00009]
- 10) 社内資料：エリスロマイシンの薬物間相互作用 [ONBU00012]
- 11) 社内資料：ベラパミルの薬物間相互作用 [ONBU00011]
- 12) 社内資料：ケトコナゾールの薬物間相互作用 [ONBU00010]
- 13) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 [ONBU00013]
- 14) 社内資料：UGT1A1 変異型の薬物動態 [ONBU00014]
- 15) 社内資料：COPD 患者 (日本を含むアジア地域) を対象とした二重盲検比較試験 [ONBU00015]
- 16) 社内資料：COPD 患者 (日本) を対象とした長期投与試験 [ONBU00016]
- 17) 社内資料：覚醒下モルモットにおけるインダカテロールの作用持続の検討 [ONBU00017]

- 18) 社内資料： アカゲザルにおけるインダカテロール  
及びホルモテロールの気道収縮抑制作用  
〔ONBU00018〕
- 19) 社内資料： アカゲザルにおけるサルブタモールの  
気道収縮抑制作用 〔ONBU00019〕
- 20) 社内資料： アカゲザルにおけるサルメテロールの  
気道収縮抑制作用 〔ONBU00020〕

**【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



(01)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間が1回14日分を限度とされています。

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



(報道発表用)

1	販 売 名	キュビシン静注用 350mg
2	一 般 名	ダプトマイシン
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中にダプトマイシン 350mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	[敗血症、感染性心内膜炎の場合] 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。 [深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合] 通常、成人にはダプトマイシンとして1日1回4mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。
6	効 能 ・ 効 果	<適応菌種> ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付。

環状リポペプチド系  
抗生物質製剤

日本標準商品分類番号

876119

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

## キュビシン®静注用350mg

貯法：2～8℃

使用期間：3年

使用期限：外箱に表示

CUBICIN® IV 350mg

注射用ダブトマイシン

承認番号	未定
薬価収載	未定
販売開始	未定
国際誕生	2003年9月

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	キュビシン®静注用350mg
有効成分の名称	ダブトマイシン
含量	350mg (調製時の損失を考慮に入れ、1バイアル 中367.5mgを含む。)
添加物	水酸化ナトリウム (pH調節剤)
容器	10mLバイアル (単回用)
pH	4.0～5.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)
性状	凍結乾燥した微黄色～淡褐色の塊又は粉 末 (無菌製剤)

## 【効能・効果】

## &lt;適応菌種&gt;

ダブトマイシンに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

## &lt;適応症&gt;

敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

- (1) 左心系感染性心内膜炎に対する本剤の有効性は認められていないため、右心系感染性心内膜炎にのみ使用すること。〔左心系感染性心内膜炎に対して、国内での使用経験はなく、海外でも有効性は認められていない。〕
- (2) 本剤は肺炎に使用しないこと。〔本剤は肺サーファクタントに結合し、不活性化される。〕

## 【用法・用量】

〔敗血症、感染性心内膜炎の場合〕

通常、成人にはダブトマイシンとして1日1回6mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

〔深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染の場合〕

通常、成人にはダブトマイシンとして1日1回4mg/kgを24時間ごとに30分かけて点滴静注する。

## &lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;

- (1) 本剤は1バイアルにつき7mLの生理食塩液を加えて溶解し、この溶解液の濃度を50mg/mLとして用いること。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (2) ダブトマイシンは主に腎臓で排泄されるため、血液透析又は連続換行式腹膜透析 (CAPD) を受けている患者を含む腎機能障害の患者では、下表を目安に本剤の用量調節をすること。〔「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

クレアチニン クリアランス (CL <sub>CR</sub> ) (mL/min)	効能・効果	
	敗血症、感染性心内 膜炎	深在性皮膚感染症、 外傷・熱傷及び手術創 等の二次感染、びら ん・潰瘍の二次感染
≥30	1回6mg/kgを 24時間ごと	1回4mg/kgを 24時間ごと
<30 (血液透析 <sup>†</sup> 又は CAPDを受けてい る患者を含む)	1回6mg/kgを 48時間ごと	1回4mg/kgを 48時間ごと

<sup>†</sup> 可能な場合、血液透析日には血液透析後に本剤を投与すること。週3回でも可。

- (3) 本剤は、1日2回以上投与しないこと。〔海外第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験において1日2回以上投与した場合、血中クレアチンキナーゼ (血中クレアチンホスホキナーゼ) [CK (CPK)] 値が上昇した。〕
- (4) ダブトマイシンはグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は本剤と適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
- (5) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の出現等を防ぐため、次のことに注意すること。
  - 1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
  - 2) 原則として他の抗菌薬及びダブトマイシンに対する感受性を確認すること。〔「薬効薬理」の項参照〕
  - 3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。〔「臨床成績」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)  
腎機能障害がある患者
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤投与中に、CK (CPK) 上昇が報告されているので、以下の点について十分注意すること。
    - 1) CK (CPK) 値を投与期間中は定期的に (週1回以上) モニタリングすること。腎機能障害がある患者、原因不明のCK (CPK) 上昇を発現した患者及びHMG-CoA還元酵素阻害剤を前治療又は併用した患者では、CK (CPK) 値を更に頻回モニタリングすること。
    - 2) CK (CPK) 値が1,000U/L (基準値上限の約5倍) を超え原因不明のミオパシーの徴候又は症状を示す患者、あるいは症状はないがCK (CPK) 値が2,000U/L (基準値上限の約10倍) を超える顕著な増加を示した場合は、本剤の投与を

中止すること。

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

### 3. 相互作用

〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤	本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を患者に併用した経験は限られている。本剤投与中はこれらの薬剤の休薬を考慮すること。	機序不明
ワルファリン カリウム	本剤とワルファリンを患者に併用した経験は限られている。本剤投与開始後数日間は抗凝血活性をモニタリングすること。	機序不明

### 4. 副作用

国内で実施した実薬対照試験において、安全性解析対象例99例中11例(11.1%)に副作用が認められ、16例(16.2%)に臨床検査値の副作用が認められた。主なものはAST(GOT)上昇7例(7.1%)、ALT(GPT)上昇7例(7.1%)、湿疹2例(2.0%)、発熱2例(2.0%)、下痢2例(2.0%)、血小板数減少2例(2.0%)、Al-P上昇2例(2.0%)、CK(CPK)上昇2例(2.0%)、好酸球数増加2例(2.0%)であった。

外国で実施した菌血症及び感染性心内膜炎を対象にした実薬対照比較試験において、安全性解析対象例120例中42例(35.0%)に副作用が認められ、主なものは、CK(CPK)上昇6例(5.0%)、軟便4例(3.3%)、消化不良3例(2.5%)、発疹3例(2.5%)、血中リン増加3例(2.5%)であった。

外国で実施した複雑性皮膚・軟部組織感染症を対象にした2つの実薬対照比較試験及び1つの薬物動態試験において、安全性解析対象例550例中99例(18.0%)に副作用が認められ、主なものは、悪心13例(2.4%)、CK(CPK)上昇12例(2.2%)、嘔吐10例(1.8%)、下痢9例(1.6%)、便秘7例(1.3%)、皮膚炎7例(1.3%)であった。

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック・アナフィラキシー様症状(1.0%)：ショック・アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症(頻度不明)<sup>注1)</sup>：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)値上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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) 好酸球性肺炎(頻度不明)<sup>注1)</sup>：本剤投与2~4週後、発熱、低酸素血症性呼吸困難、びまん性肺浸潤を伴う好酸球性肺炎が報告されている。これらの症状や徴候があらわれた場合には、投与を中止し、全身ステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

- 4) 末梢性ニューロパシー(頻度不明)<sup>注1)</sup>：末梢性ニューロパシーがあらわれることがあるので、本剤投与中は末梢性ニューロパシーの徴候及び症状に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全(頻度不明)<sup>注1)</sup>：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 偽膜性大腸炎(頻度不明)<sup>注1)</sup>：偽膜性大腸炎は、ダブトマイシンを含むほぼすべての抗生物質の使用により報告されている。偽膜性大腸炎が疑われたり、確定診断がなされた場合には、本剤の投与中止又は適切な処置を考慮すること。

注1) 外国において認められている。

#### (2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	2~10%	頻度不明 <sup>注1)</sup>
感染症及び寄生虫症		尿路感染、真菌感染、カンジダ感染、真菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血 <sup>注2)</sup> 、血小板増加症、好酸球増加症
代謝及び栄養障害		高血糖、電解質失調、食欲減退
精神障害		不安、不眠症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、錯覚、振戦、味覚異常
耳及び迷路障害		回転性めまい
心臓障害		上室性不整脈
血管障害		高血圧、低血圧、潮紅
胃腸障害	下痢	消化器痛/腹痛、嘔吐、鼓腸/腹部膨満感/腹部膨満、便秘、悪心、消化不良
肝胆道系障害		黄疸
皮膚及び皮下組織障害	湿疹	掻痒症、発疹、蕁麻疹 <sup>注2)</sup> 、小水疱水疱性皮疹(粘膜性又は非粘膜性)
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋力低下、筋肉痛、関節痛
腎及び尿路障害		腎障害
生殖系及び乳房障害		膣炎
全身障害及び投与局所様態	発熱	無力症、注射部位反応、悪寒、疲労
臨床検査	肝機能検査異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇)、血小板数減少、CK(CPK)上昇、好酸球数増加	血中クレアチニン上昇、INR増加、LDH上昇 <sup>注2)</sup> 、プロトロンビン時間延長、血中ミオグロビン上昇、尿中ミオグロビン上昇

注1) 外国において認められている。

注2) 国内においても認められている(1.0%)。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので注意すること。CL<sub>CR</sub>≥30mL/minの高齢者では用量調節は必要ない。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益

性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラットにおいて、ダプトマイシンは胎盤を通過することが認められている。]

- (2) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[症例報告にて、ヒト母乳中へダプトマイシンが低濃度 (0.045 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、乳汁中濃度/血漿中濃度比: 0.12%) で移行することが報告された。<sup>1)</sup>]

#### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。(国内での使用経験がない) [「薬物動態」の項参照]

#### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬を用いた測定において、ダプトマイシンの血漿中の濃度が臨床的に十分高い場合、見かけ上、濃度依存性かつ有意なプロトロンビン時間 (PT) 延長及び国際標準比 (INR) 増加がみられることがある。遺伝子組換え型トロンボプラスチン試薬とダプトマイシンの相互作用による見かけ上の PT 延長及び INR 増加は、ダプトマイシンの血漿中濃度がトラフ付近で PT 又は INR 検査用の試料を採取することにより可能性を最小限にできる。しかし、トラフ値でも相互作用を引き起こす可能性が十分にある。

本剤投与中に PT 又は INR が異常に高い場合には、以下を行うことが望ましい。

- (1) 2回目以降の本剤投与直前 (トラフ時) に採血し、PT 又は INR の評価を繰り返す。トラフ時の PT 又は INR が予想よりも顕著に高い場合には、他の方法による PT 又は INR の評価を検討すること。
- (2) PT 又は INR の異常高値を引き起こす他の原因について評価すること。

#### 9. 過量投与

本剤の過量投与が疑われた場合は患者の状態を注意深く観察し、必要に応じ支持療法を行うことが望ましい。本剤は、血液透析 (4時間で投与量の約15%除去) 又は腹膜透析 (48時間で約11%除去) により体内から緩やかに除去される。

#### 10. 適用上の注意

##### (1) 調製方法

- 1) 本剤1バイアルにつき7mLの生理食塩液をゆっくりと加えて溶解し、50mg/mLの溶液とする。なお、泡立ちを抑えるため、溶解時又は溶解後のバイアルは激しく振とうせず、以下の手順に従って調製する。
- ・ ゴム栓の中央部に針を刺す。
  - ・ 生理食塩液7mLをバイアルの内壁をつたわせながらゆっくりと注入する。
  - ・ バイアルをゆっくりと回しながら塊又は粉末を十分に湿らせる。
  - ・ 溶解するまで約10分間静置する。
  - ・ 数分間ゆっくりとバイアルを回す。
  - ・ 完全に溶解したことを確認する。

2) 1)の溶液をさらに生理食塩液で希釈し使用する。

3) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、調製開始後、室温では12時間以内、冷所 (2~8 $^{\circ}\text{C}$ ) では48時間以内に使用すること。

##### (2) 投与前

不溶物がないことを目視で確認すること。

##### (3) 配合適性

- 1) 本剤は生理食塩液及び乳酸リンゲル液とは配合可能である。
- 2) ブドウ糖を含む希釈液とは配合不適である。
- 3) 配合適性については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。他の薬剤を同一の輸液ラインから連続注入する場合には、配

合変化を起こさない輸液 (生理食塩液又は乳酸リンゲル液) を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

#### 11. その他の注意

ラット及びブイヌにおいて、ダプトマイシン投与により骨格筋に影響がみられたが、心筋及び平滑筋に変化は認められなかった。この変化は、病理組織学的に骨格筋の変性又は再生像を呈し、CK (CPK) の上昇を伴っていた。線維化及び横紋筋融解症は認められなかった。病理組織学的変化を含む骨格筋への影響はすべて、ラットにおいて休薬後4週以内及びブイヌにおいて休薬後11週以内に完全に回復した。

ラット及びブイヌにおいて、末梢神経に変化 (軸索の変性像を呈し、機能的な変化を伴うこともあった) がみられ、この変化はミオパシーよりも高用量で認められた。病理組織学的及び機能的な影響はブイヌで評価したところ、実質的に休薬後6ヵ月以内に回復した。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血漿中濃度

###### (1) 単回投与

健康成人にダプトマイシン 2、4、6、9及び12mg/kgを30分間単回点滴静脈内投与した際、ダプトマイシンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) 及び最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は、ほぼ用量に比例して増加した。終末相消失半減期 (t<sub>1/2</sub>)、血漿クリアランス (CL) 及び分布容積 (V<sub>d</sub>) は、用量によらずほぼ一定であった (図1及び表1)。

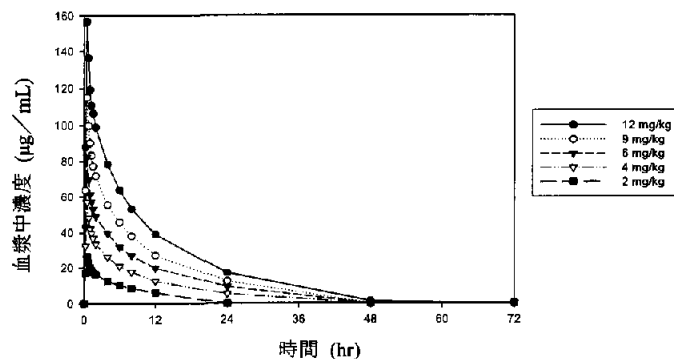


図1 健康成人におけるダプトマイシン30分間点滴静注時の平均血漿中濃度の推移 (平均、n=6)

表1 健康成人におけるダブトマイシン30分間点滴静注時の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> <sup>†</sup> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (hr)	V <sub>d</sub> <sup>‡</sup> (L/kg)	CL <sup>§</sup> (mL/hr/kg)
2	202.8 (188.0, 218.9)	26.4 (23.8, 29.3)	7.4 (0.7)	0.1087 (0.0103)	10.07 (0.58)
4	457.4 (423.4, 494.1)	58.0 (52.2, 64.5)	9.1 (0.9)	0.1175 (0.0156)	8.90 (1.26)
6	728.1 (674.7, 785.6)	83.8 (75.5, 93.1)	10.2 (1.1)	0.1212 (0.0098)	8.20 (0.74)
9	998.8 (924.6, 1079.0)	113.5 (102.0, 126.2)	9.7 (1.0)	0.1262 (0.0146)	8.92 (0.73)
12	1434.8 (1329.7, 1548.3)	155.4 (140.0, 172.5)	9.4 (0.9)	0.1147 (0.0067)	8.47 (0.73)

n = 6

<sup>†</sup> パネル及びパネル内投与量を固定効果、パネル内被験者を変量効果とした混合効果モデルによる最小二乗幾何平均 (95%信頼区間)

<sup>‡</sup> 調和平均 (ジャックナイフ標準偏差)

<sup>§</sup> 算術平均 (標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人にダブトマイシン 4、6及び10mg/kg を1日1回7日間反復静脈内投与した際、ダブトマイシンの薬物動態はおおむね線形(用量比例)で、時間(投与日数)非依存的であった。ダブトマイシンの血漿中濃度は、おおむね3~5日目で定常状態に達した。反復投与による蓄積性はほとんど認められず、4、6及び10mg/kg 投与による AUC<sub>0-24hr</sub> 及び C<sub>max</sub> の累積係数(7日目/1日目)はそれぞれ1.15~1.17及び1.03~1.08であった。

2. 分布

- (1) 健康成人におけるダブトマイシンの分布容積は約0.1L/kg で、2~12mg/kg の用量範囲でほぼ一定であった。また、ダブトマイシンは濃度非依存的にヒト血漿蛋白に可逆的に結合する(平均値90~93%)。
- (2) 著しい腎機能障害患者(外国人、クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満又は透析)においてダブトマイシンの血清蛋白結合率(83.5~87.6%)が低下する傾向を示した。軽度から中等度肝機能障害患者(外国人、Child-Pugh 分類B)における蛋白結合率は健康成人と同様であった。
- (3) ラットにおける組織分布試験の結果、ダブトマイシンは単回投与及び反復投与後、血液-脳関門及び胎盤をごくわずかしこ通過しなかった。

3. 代謝(外国人データ)

- (1) 健康成人(外国人)に<sup>14</sup>C-ダブトマイシン静脈内投与後の血漿中放射能濃度は、微生物学的分析で測定した濃度と類似していた。総放射能濃度と微生物学的活性濃度の差より、不活性代謝物が尿中に認められた。別試験において、血漿中に代謝物は認められず、微量の3種類の酸化代謝物及び1種類の構造未知な代謝物が尿中に検出された。代謝部位は特定されていない。
- (2) ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、ダブトマイシンは CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の活性を阻害せず、さらにそれらの活性を誘導しないことが示された。また、in vitro 試験において、ダブトマイシンはヒト肝ミクロソームにより代謝されなかった。ダブトマイシンは、P450を介して代謝される薬物の代謝を阻害又は誘導する可能性は低い。

4. 排泄

- (1) ダブトマイシンは主に腎臓から排泄される。健康成人にダブトマイシン 12mg/kg 単回静脈内投与した際、未変化体ダブトマイシンの投与後48時間までの尿中排泄率は73.4%で、腎ク

リアランスは約6mL/hr/kg であった。

- (2) 健康成人(外国人)に放射能標識したダブトマイシンを静脈内投与した際、総放射能に基づく、投与量の約78%が尿中に排泄され、このうち未変化体の尿中排泄率は投与量の約52%であった。また総放射能に基づく、投与量の約6%が糞中に排泄された。

5. 腎機能障害患者(外国人データ)

腎機能障害の程度がさまざまな患者(複雑性皮膚軟部組織感染症(cSSSI)及び黄色ブドウ球菌菌血症)にダブトマイシン4mg/kg 又は6mg/kg を静脈内投与した場合、ダブトマイシンのクリアランスは減少し、AUCは増加した。CL<sub>cr</sub>(30mL/min 未満)の患者及び透析患者(連続携行式腹膜透析(CAPD)又は血液透析後に投与)におけるAUCは、腎機能正常の患者に比べてそれぞれ約2倍及び3倍高かった。腎機能障害患者にダブトマイシン4mg/kg もしくは6mg/kg 静脈内投与時の薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 腎機能障害患者にダブトマイシン4mg/kg 又は6mg/kg 静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害	血液透析、CAPD
4mg/kg					
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>†</sup> (μg·hr/mL)	417 ± 155 N=165	466 ± 177 N=64	560 ± 258 N=24	925 ± 467 N=8	1244 ± 374 N=21
t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (hr)	9.39 ± 4.74 N=165	10.75 ± 8.36 N=64	14.70 ± 10.50 N=24	27.83 ± 14.85 N=8	29.81 ± 6.13 N=21
CL <sub>cr</sub> <sup>†</sup> (mL/hr/kg)	10.9 ± 4.0 N=165	9.9 ± 4.0 N=64	8.5 ± 3.4 N=24	5.9 ± 3.9 N=8	3.7 ± 1.9 N=21
6mg/kg					
AUC <sub>0-∞</sub> <sup>‡</sup> (μg·hr/mL)	545 ± 296 N=62	637 ± 215 N=29	868 ± 349 N=15	1050, 892 N=2	NA

平均 ± 標準偏差

腎機能の程度 [CL<sub>cr</sub> (mL/min)]: 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~<50)、重度 (<30)

<sup>†</sup> cSSSI患者及び健康被験者より得られた単回投与後の薬物動態パラメータ

<sup>‡</sup> 黄色ブドウ球菌菌血症患者より得られた定常状態での薬物動態パラメータ

また、末期腎不全患者[血液透析実施患者及び連続携行式腹膜透析(CAPD)実施患者含む]にダブトマイシン4mg/kg もしくは6mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での推定曝露量(シミュレーションにより算出)を表3に示す。

表3 末期腎不全患者にダブトマイシン 4 mg/kg 又は 6 mg/kg 反復静脈内投与時の定常状態での曝露量の推定値

	用法	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (μg·hr/mL)	AUC <sub>24-48hr</sub> (μg·hr/mL)	AUC <sub>48-72hr</sub> (μg·hr/mL)	AUC <sub>0-168hr</sub> (μg·hr/mL)
4mg/kg						
血液透析未実施	48時間間隔	54.8	798	482	798	4638
血液透析未実施	48時間-48時間-72時間間隔 <sup>†</sup>	48.6~53.9 <sup>‡</sup>	781	471	289	3838
血液透析(投与後) <sup>†</sup>	48時間-48時間-72時間間隔 <sup>†</sup>	43.9~47.1 <sup>‡</sup>	496	285	175	2425
血液透析(投与前) <sup>†</sup>	48時間-48時間-72時間間隔 <sup>†</sup>	45.1~48.6 <sup>‡</sup>	680	409	246	3368

CAPD <sup>3</sup>	48時間 間隔	51.9	723	409	723	4119
6mg/kg						
血液透 析未実 施	48時間 間隔	82.1	1196	722	1196	6950
血液透 析未実 施	48時間 -48時間 -72時間 間隔 <sup>1</sup>	72.9~ 80.8 <sup>II</sup>	1171	707	434	5756
血液透 析(投 与後) <sup>1</sup>	48時間 -48時間 -72時間 間隔 <sup>1</sup>	65.9~ 70.7 <sup>II</sup>	743	428	262	3637
血液透 析(投 与前) <sup>4</sup>	48時間 -48時間 -72時間 間隔 <sup>1</sup>	67.7~ 72.9 <sup>II</sup>	1019	614	369	5052
CAPD <sup>5</sup>	48時間 間隔	77.9	1085	614	1085	6182

<sup>1</sup> 投与終了後0~4時間に実施

<sup>1</sup> 1回目及び2回目投与時は投与終了後44~48時間に、3回目投与時は投与終了後68~72時間  
に実施

<sup>3</sup> 連続換行式腹膜透析

<sup>4</sup> 定常状態の1回目投与時の C<sub>max</sub>~3回目投与時の C<sub>max</sub>

<sup>5</sup> 週3回投与

## 6. 肝機能障害患者（外国人データ）

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）にダブトマイシン6mg/kgを単回静脈内投与した際の薬物動態は、健康成人と変わらなかった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない。

## 7. 高齢者（外国人データ）

健康高齢者（75歳以上）及び健康若年者（18~30歳）に、ダブトマイシン4mg/kg単回静脈内投与した際、高齢者では若年者に比べてダブトマイシンの血漿クリアランスは約35%低く、AUC<sub>0-∞</sub>は約58%高かったが、C<sub>max</sub>に差はなかった。

## 8. 小児等（外国人データ）

本剤4mg/kgを単回静脈内投与した後のダブトマイシンの薬物動態を、グラム陽性菌に感染した小児患者3群において評価した。12歳から17歳の小児患者での曝露量は低かったが、薬物動態プロファイルは健康成人と類似していた。12歳未満の小児患者（7~11歳及び2~6歳）では、12歳から17歳の小児患者と比較するとクリアランスが高く、曝露量（AUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>）が低下し消失半減期が短くなった。本試験において有効性は評価されなかった。

## 9. 肥満（外国人データ）

ダブトマイシンの薬物動態を中等度肥満〔体格指数（BMI）25~39.9kg/m<sup>2</sup>〕の被験者6例、重度肥満（BMI 40 kg/m<sup>2</sup>以上）の被験者6例において検討した。AUCは、非肥満対照被験者と比較して中等度の肥満被験者では約30%、重度肥満の被験者では31%高かった。

## 10. 薬物相互作用（外国人データ）

### (1) トブラマイシンとの併用

健康成人にダブトマイシン2mg/kgとトブラマイシン1mg/kgを併用して静脈内投与した場合、ダブトマイシンのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ8.7%及び12.7%上昇し、トブラマイシンのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ6.6%及び10.7%低下した。臨床用量のダブトマイシンとトブラマイシンの相互作用は不明である。

### (2) その他の薬剤との併用

ヒトにおけるダブトマイシンとアズトレオナム、ワルファリン及びプロベネシドとの薬物相互作用が検討された。ダブトマイシンはワルファリン及びプロベネシドの薬物動態に影響を及ぼさず、またこれらの薬剤もダブトマイシンの薬物動態に影響を与えなかった。アズトレオナムはダブトマイシンの薬物動態にほとんど影響を与えなかった。

## 【臨床成績】

### 1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症

MRSA感染症あるいはMRSA感染症が疑われる成人患者を対象として、ダブトマイシンを敗血症に対しては1日6mg/kgを14~42日間、皮膚・軟部組織感染症に対しては1日4mg/kgを7~14日間投与する実薬対照試験を行った。組入れ時にMRSA感染が確認されたmodified intent-to-treat集団（MITT-MRSA）患者における追跡有効性調査時（敗血症：投与終了後38~46日目、皮膚・軟部組織感染症：投与終了後7~14日目）の臨床効果（「治癒」及び「改善」を「有効」とした）、微生物学的効果（「消失」及び「推定消失」を「有効」とした）は以下のとおりであった。

	臨床効果		微生物学的効果	
	n/N	%	n/N	%
皮膚・軟部組織感染症	45/55	81.8	31/55	56.4
・深在性皮膚感染症	4/6	66.7	4/6	66.7
・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	31/38	81.6	23/38	60.5
・びらん・潰瘍の二次感染	9/9	100.0	4/9	44.4
・その他の皮膚関連疾患（伝染性膿痂疹、乾癬の二次感染）	1/2	50.0	0/2	0.0
敗血症	2/4	50.0	2/4	50.0

### 2. 菌血症及び感染性心内膜炎（外国人における成績）<sup>2)</sup>

黄色ブドウ球菌による菌血症及び感染性心内膜炎が疑われる成人患者を対象にダブトマイシンを10~42日間投与する実薬対照比較試験を行った。組入れ時にMRSA感染が確認されたintent-to-treat集団（ITT）患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は44.4%（20/45）であった。

### 3. 複雑性皮膚・軟部組織感染症（外国人における成績）<sup>3)</sup>

グラム陽性菌による複雑性皮膚・軟部組織感染症が疑われる成人患者を対象にダブトマイシンを7~14日間投与する2つの実薬対照比較試験を行った。両試験での組入れ時にMRSA感染が確認されたmicrobiologically evaluable集団（ME）患者における追跡調査終了時の臨床効果の有効率は75.0%（21/28）であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗菌作用

ダブトマイシンは、MRSAを含むブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属等、臨床的に最も重要な好気性グラム陽性菌に対して、in vitroで抗菌力を示す。メチシリン、バンコマイシン及びリネゾリド耐性を含む薬剤耐性グラム陽性菌にも抗菌力を示す。また、ダブトマイシンは、in vitro及びin vivo動物モデルにおいて、グラム陽性菌に対して速やかかつ用量依存的な殺菌作用を示す。

### 2. 作用機序<sup>4)~7)</sup>

ダブトマイシンは菌の細胞膜と結合し、速やかに膜電位を脱分極させる。また、ダブトマイシンにより、DNA、RNA及び蛋白質の合成阻害が生じることが示されている。これら膜電位の消失、並びにDNA、RNA及び蛋白質の合成阻害により細菌が死滅する。

### 3. 耐性機序

ダブトマイシンに対する耐性機序は明らかにされていない。耐性をもたらす伝達性因子は知られていない。他クラスの抗菌薬に対する特異的な耐性機序による交差耐性はみられていない。臨床において、ダブトマイシンによる治療後に、ダブトマイシン感受性が低下した黄色ブドウ球菌及び腸球菌の出現が報告されている。

### 4. 他の抗菌薬との相互作用<sup>8), 9)</sup>

ダブトマイシンと他抗菌薬とのin vitro相互作用試験では、殺菌曲線の検討において拮抗作用はみられていない。ダブトマイシンと、

アミノグリコシド系薬剤、βラクタム系薬剤又はリファンピシンの併用により、メチシリン耐性株を含む黄色ブドウ球菌及びバンコマイシン耐性株を含む腸球菌属に対し *in vitro* において、相乗作用が示されている。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダプトマイシン (Daptomycin)

略号：DAP

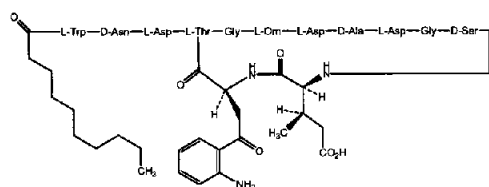
化学名：N-(Decanoyl)-L-tryptophyl-D-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-(3*R*)-3-methyl-L-glutamyl-3-(2-aminobenzoyl)-L-alanine 1.13→3.4-lactone

分子式：C<sub>72</sub>H<sub>101</sub>N<sub>17</sub>O<sub>26</sub>

分子量：1620.67

性状：暗黄色～淡褐色の澄明な液

構造式：



### 【承認条件】

患者より検出されたMRSAのバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施し、医療関係者に対して、必要な情報提供を継続すること。

### 【包装】

1バイアル 350mg：10バイアル

### 【主要文献】

- 1) Buitrago MI et al. : *Pharmacotherapy*, 29(3) : 347, 2009
- 2) Fowler VG Jr et al. : *N Engl J Med*, 355(7) : 653, 2006
- 3) Arbeit RD et al. : *Clin Infect Dis*, 38(12) : 1673, 2004
- 4) Silverman JA et al. : *Antimicrob Agents Chemother*, 47(8) : 2538, 2003
- 5) Canepari P et al. : *Antimicrob Agents Chemother*, 34(6) : 1220, 1990
- 6) Laganas V et al. : *Antimicrob Agents Chemother*, 47(8) : 2682, 2003
- 7) Hobbs JK et al. : *J Antimicrob Chemother*, 62(5) : 1003, 2008
- 8) Snyderman DR et al. : *J Chemother*, 17(6) : 614, 2005
- 9) Rand KH et al. : *J Antimicrob Chemother*, 53(3) : 530, 2004

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9：00～18：00（土曜祝日・当社休日を除く）

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

(報道発表用)

1	販 売 名	リオベル配合錠 LD、同 HD
2	一 般 名	(日本名) アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩 (英 名) Alogliptin Benzoate /Pioglitazone Hydrochloride
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	リオベル配合錠 LD : 1 錠中、アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/15 mg 含有 リオベル配合錠 HD : 1 錠中、アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/30 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には1 日1 回1 錠 (アログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/15mg 又は25 mg/30 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
7	備 考	取扱区分：医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤 ・ 本剤は、選択的ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤とチアゾリジン系薬剤の配合錠であり、今回、「2 型糖尿病」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



**貯法:** 室温保存  
**使用期限:** 外箱に表示の使用期限内に使用すること。(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。)

## リオベル配合錠 LD リオベル配合錠 HD

「タケタ」

LIOVEL Combination Tablets LD&amp;HD

アログリブチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD			
HD			

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

- 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性的変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 重篤な肝機能障害のある患者〔ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕
- 重篤な腎機能障害のある患者
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**【組成・性状】**

	リオベル配合錠 LD			リオベル配合錠 HD		
1錠中の有効成分	アログリブチン安息香酸塩 34mg及びピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg(アログリブチンとして 25mg及びピオグリタゾンとして 15mg)			アログリブチン安息香酸塩 34mg及びピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg(アログリブチンとして 25mg及びピオグリタゾンとして 30mg)		
剤形	フィルムコーティング錠					
錠剤の色	微黄色			微黄赤色		
識別コード	△382			△383		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
直径(mm)	約8.7			約8.7		
厚さ(mm)	約5.0			約5.0		

**【効能・効果】****2型糖尿病**

ただし、アログリブチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬としないこと。
- 原則として、既にアログリブチン安息香酸塩(アログリブチンとして1日25mg)及びピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
- アログリブチン安息香酸塩の治療により効果不十分な場合の本剤使用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤投与中において、本剤の投与がアログリブチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

**【用法・用量】**

通常、成人には1日1回1錠(アログリブチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 中等度以上の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス値が50mL/min未満\*)では、排泄の遅延によりアログリブチンの血中濃度が上昇するので本剤は使用せず、アログリブチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤を併用すること。(【薬物動態】の項参照)  
 \*クレアチニンクリアランスに相当する血清クレアチニンの換算値:男性では>1.4mg/dL、女性では>1.2mg/dL(年齢60歳、体重65kgの場合)
- ピオグリタゾン塩酸塩の投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリブチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。
- 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、高齢者に投与する場合は、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリブチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討すること。

**【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)**

次に掲げる患者又は状態

- 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
- 肝機能障害(【禁忌】の項参照)
- 腎機能障害(【禁忌】、<用法・用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照)
- スルホニルウレア剤を投与中の患者〔他のDPP-4阻害剤で、併用により重篤な低血糖症が報告されている。〕(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全(低血糖を起こすおそれがある。)
- 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 高齢者(<用法・用量に関連する使用上の注意>、「高齢者への投与」の項参照)

**2.重要な基本的注意**

- 循環血漿量の増加によると思われる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
  - 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
  - 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
  - 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与

注1) 処方せん医薬品;注意一医師等の処方せんにより使用すること

すること。（「その他の副作用」の項参照）

- (3)本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (4)本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、本剤の有効成分である DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (5)海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、ピオグリタゾンと投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に注意すること。（「その他の注意」の項参照）
- 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
  - 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
  - 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
- (6)本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
- (7)本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index=BMI kg/m<sup>2</sup>）で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で 5µU/mL 以上とする。
- (8)投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (9)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (10)急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- (11)本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない（使用経験がない）。

### 3.相互作用

アログリプチンは主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿管分泌の関与が推定される。（【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・機序等
<b>糖尿病用薬</b>	
スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。
速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物	
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール	・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プロホルミン塩酸塩	
GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、 エキセナチド	
インスリン製剤	

<b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b> ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用が加わることに影響に十分に注意すること。
<b>リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤</b>	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要に応じピオグリタゾンを増量すること。

### 4.副作用

承認時までの国内の臨床試験では、アログリプチンとして 25mg 及びピオグリタゾンとして 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回併用投与された 165 例中の 42 例 (25.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は、上記の試験あるいはアログリプチン安息香酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。

#### (1)重大な副作用

- 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、胸部膨大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。  
 なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている〔ピオグリタゾン国内臨床試験：男性 4.2% (29/687 例)、女性 12.2% (83/681 例)〕。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で 10.4% (44/422 例)、糖尿病性神経障害合併例で 11.4% (39/342 例)、糖尿病性腎症合併例で 10.6% (30/282 例) であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 低血糖症状（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。  
 なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7)胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

れている。]

(2)その他の副作用  
アログリブチン

	0.1~5%未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明
1) 過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹、癢疹、蕁麻疹	
2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘	膵炎
3) 精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ	
4) その他	倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血	

注2) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。  
注3) このような場合には投与を中止すること。

ピオグリタゾン

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 <sup>注4)</sup>		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸部比増大 <sup>注5)</sup> 、心電図異常 <sup>注5)</sup> 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 <sup>注6)</sup>		発疹、湿疹、癢疹		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝臓 <sup>注7)</sup>		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 $\gamma$ -GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH及びCK (CPK)の上昇 <sup>注8)</sup>	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖低下に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 <sup>注9)</sup>

注4) 血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。  
注5) 「重要な基本的注意(2)」の項参照  
注6) このような場合には投与を中止すること。  
注7) 発現頻度: AST (GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276例)、ALP 0.47% (6/1,272例)、 $\gamma$ -GTP 0.95% (12/1,263例)  
注8) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK (CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)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、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。  
注9) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリブチン/ピオグリタゾンとして1日1回25mg/15mgからの投与開始を検討し、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。  
[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、アログリブチンでは、動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。]  
(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[アログリブチン及びピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]<sup>1)</sup>

7.小児等への投与

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

8.適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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

9.その他の注意

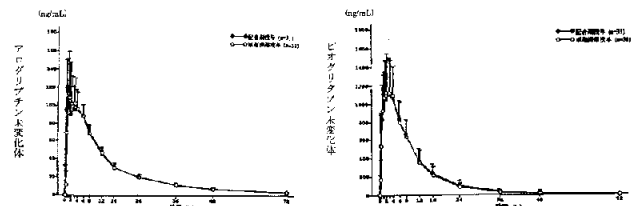
- ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。
- 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析において、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが(ハザード比1.2 [95%信頼区間0.9-1.5])、層別解析でピオグリタゾンの投与期間が2年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した(ハザード比1.4 [95%信頼区間1.03-2.0])<sup>2)</sup>。また、別の疫学研究において、ピオグリタゾンを投与された患者で膀胱癌の発生リスクが有意に増加し(ハザード比1.22 [95%信頼区間1.05-1.43])、投与期間が1年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した(ハザード比1.34 [95%信頼区間1.02-1.75])<sup>3)</sup>。
- 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)のモデル動物であるMinマウスにピオグリタゾンの類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。<sup>3,4)</sup>
- ピオグリタゾン塩酸塩等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回投与

健康成人(31例)にアログリブチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mg(配合錠投与)又はアログリブチンとして25mg及びピオグリタゾンとして30mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法により1日1回絶食下で経口投与した時のアログリブチン未変化体及びピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度推移は下図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



また、配合錠投与時のアログリブチン未変化体、ピオグリタゾン未変化体及び活性代謝物(M-II~IV)の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。<sup>5)</sup>

アログリブチン

測定物質	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	135.6±32.9	2.1±2.0	1,800.2±227.6	18.3±2.8

ピオグリタゾン

測定物質	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	1,215.7±373.0	2.8±1.4	13,201.7±3332.1	9.2±7.1
M-II	38.6±13.6	7.4±2.2	1,136.6±463.7	15.6±7.8
M-III	233.3±62.3	16.1±5.3	12,521.6±3211.4	29.8±8.1
M-IV	561.7±129.4	15.2±3.6	30,022.8±6913.9	28.3±6.4

(平均値±標準偏差)

なお、Wister fattyラットで調べた血糖低下作用において、ピオグリタゾンの代謝物M-II~IVの活性は未変化体より弱かった。

(2)食事の影響

健康成人(11例)にアログリブチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mgを食後投与した時、絶食下投与と比較してアログリブチンのCmaxは16.5%増加、AUCは6.5%減少、ピオグリタゾンのCmaxは20.9%増加、AUCは1.6%減少した。<sup>6)</sup>

2.蛋白結合率

(1)[<sup>14</sup>C]アログリブチンを0.01~10µg/mLの濃度でヒト血漿に添

加した時の蛋白結合率は、28.2~38.4%であった (*in vitro*)。 <sup>7)</sup>

(2) [<sup>14</sup>C]ピオグリタゾンヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、いずれも 98%以上であった (*in vitro*)。 <sup>1)</sup>

### 3.代謝

(1) アログリブチンは CYP2D6 により *N*-脱メチル化体の活性代謝物 M-I に、また、*N*-アセチル化により非活性代謝物 M-II に代謝されるが、M-I 及び M-II の AUC はそれぞれ血漿中アログリブチンの 1%未満及び 6%未満であり、いずれも微量代謝物であった。また、アログリブチンは CYP3A4/5 に対して弱い阻害作用と弱い誘導作用を示したが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 を誘導しなかった (*in vitro*)。 <sup>8)</sup>

(2) ピオグリタゾンは CYP1A1、1A2、2C8、2C9、2D6、3A4 の複数の分子種が関与しエーテル部の開裂、エチレン部分の酸化、エチル基の酸化などを受けて M-I ~ VI に代謝される。 <sup>9)</sup> また、ピオグリタゾンは CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 にほとんど影響を与えなかった (*in vitro*)。 <sup>10)</sup>

### 4.尿中排泄

(1) 健康成人 (8 例) にアログリブチンとして 25mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時、投与 216 時間後までのアログリブチンの累積尿中排泄率は 72.8%であった。また、健康成人 (8 例) にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時の腎クリアランスは 10.7L/h (178 mL/min) であり、アログリブチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。 <sup>11,12)</sup>

(2) 健康成人 (14 例) に空腹時にピオグリタゾンとして 1 回 30mg を単回経口投与した時、尿中には主として M-IV ~ VI が排泄され、投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は約 30%であった。 <sup>13)</sup>

### 5.加齢の影響

健康な高齢者 (65 歳以上 85 歳以下、8 例) 及び非高齢者 (20 歳以上 35 歳以下、8 例) にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時、高齢者の C<sub>max</sub>、AUC は、非高齢者と比較してそれぞれ 47.7%、30.3%増加した。 <sup>14)</sup>

### 6.腎障害時の動態(外国人データ)

腎機能の程度が異なる成人にアログリブチンとして 50mg を単回投与した時の AUC は、年齢と性別を対応させた健康成人と比較して、中等度腎機能障害者 (C<sub>cr</sub>=30~50mL/min、6 例) では 2.1 倍、高度腎機能障害者 (C<sub>cr</sub><30mL/min、6 例) では 3.2 倍、末期腎不全罹患患者 (6 例) では 3.8 倍増加した。また、アログリブチンは血液透析 3 時間後に投与量の 7.2%が除去された。 <sup>15)</sup> (＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」の項参照) (アログリブチン安息香酸塩単剤の国内承認用量はアログリブチンとして 25mg である。)

### 7.肝障害時の動態(外国人データ)

中等度肝機能障害者 (Child-Pugh<sup>®</sup>スコアが 7~9、8 例) 及び健康成人 (8 例) にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時、中等度肝機能障害者の C<sub>max</sub>、AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 7.7%、10.1%減少した。 <sup>16)</sup>

※: ビリルビン、アルブミン、PT 又は INR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

### 8.薬物間相互作用

#### (1)アログリブチン及びピオグリタゾン(外国人データ)

健康成人 (30 例) にピオグリタゾン (CYP2C8 基質) として 45mg 及びアログリブチンとして 25mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与した時 (3x3 クロスオーバー試験)、ピオグリタゾン及びアログリブチンの C<sub>max</sub>、AUC に併用投与による影響は見られなかった。 <sup>17)</sup>

#### (2)アログリブチン及びその他の薬剤(外国人データ)

アログリブチンとゲムフィプロジル (CYP2C8、CYP2C9 阻害剤)、フルコナゾール (CYP2C9 阻害剤)、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤)、シクロスポリン (P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン (CYP1A2 基質)、ワルファリン (CYP1A2 基質、CYP2C9 基質、CYP3A4 基質)、グリベンクラミド (CYP2C9 基質)、トルブタミド (CYP2C9 基質)、デキストロメトर्फラン (CYP2D6 基質)、ミダゾラム (CYP3A4 基質)、アトルバスタチン (CYP3A4

基質)、エチニルエストラジオール (CYP3A4 基質)、ノルエチンドロン (CYP3A4 基質)、フェキソフェナジン (P-糖蛋白基質)、ジゴキシン (P-糖蛋白基質、腎排泄)、メトホルミン又はシメチジン (腎排泄)、ボグリボース<sup>®</sup>との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響は見られなかった。 <sup>17~26)</sup>

※ボグリボースのみ日本人データ

#### (3)ピオグリタゾン及びその他の薬剤

ピオグリタゾンとグリベンクラミド (CYP2C9 基質)、グリクラジド (CYP2C9 基質) 又はメトホルミン (腎排泄) との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響は見られなかった。 <sup>27,28)</sup>

## 【臨床成績】

### (1)二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして 25mg を 12 週間併用投与 (1 日 1 回朝食前) した二重盲検比較試験の結果は下表のとおりであり、HbA<sub>1c</sub> の投与前からの変化量は、ピオグリタゾン単独投与群と比べ有意な差が認められた。 <sup>29)</sup>

投与群	HbA <sub>1c</sub> (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量 <sup>※</sup>	群間差	投与前からの変化量 <sup>※</sup>	群間差	投与前からの変化量 <sup>※</sup>	群間差
ピオグリタゾン 単独投与 (n=15)	-0.19 ±0.04	-0.78 <sup>△</sup>	-2.4 ±26.8	-16.5	-4.5 ±48.1	-37.0 ±46.2531
アログリブチン 25mg 併用投与 (n=13)	-0.97 ±0.04	[-0.90-0.66]	-18.9 ±21.0	[-22.8-10.2]	-41.5 ±39.3	

※: 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準誤差、※※: 平均値±標準偏差 # : p<0.001、[ ] は両側 95%信頼区間

### (2)長期継続投与試験

上記の二重盲検比較試験に参加した患者を対象にアログリブチンとして 25mg を同一用法にて 52 週間投与した結果、HbA<sub>1c</sub> の投与前からの変化量<sup>※</sup>は -0.65±0.66% (165 例、平均値±標準偏差) であり、安定した血糖コントロールが得られた。 <sup>30)</sup>

※: 1.OCF 法 (Last observation carried forward 法)

## 【薬効薬理】

### アログリブチン

#### 1.作用機序

アログリブチンは食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を不活性化させるジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 活性を阻害することにより、GLP-1 の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。 <sup>31)</sup>

#### 2.DPP-4 に対する阻害作用

(1) ヒト血漿中 DPP-4 活性を選択的に阻害した (IC<sub>50</sub> 値: 10 nmol/L) (*in vitro*)。 <sup>32)</sup>

(2) 健康成人にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時、投与 24 時間後の DPP-4 阻害率は 81%であった。 <sup>11)</sup>

#### 3.活性型 GLP-1 濃度増加作用

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして 25mg を 12 週間併用投与 (1 日 1 回朝食前) したプラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験) において、プラセボ投与群と比べて、活性型 GLP-1 濃度の有意な増加が認められた。 <sup>33)</sup>

#### 4.血糖改善作用及び耐糖能改善作用

(1) 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして 25mg を 12 週間併用投与 (1 日 1 回朝食前) したプラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験) において、プラセボ投与群と比べて、食後血糖の改善が認められた。 <sup>33)</sup>

(2) 一晚絶食した非肥満 2 型糖尿病モデル (N-STZ-1.5 ラット) 及び肥満 2 型糖尿病モデル (Wistar fatty ラット) にアログリブチンを単回投与し、投与 1 時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において、耐糖能改善作用が認められた。 <sup>34,35)</sup>

(3) 顕著な膵腺萎縮を呈する肥満 2 型糖尿病モデル (雄 db/db マウス) において、アログリブチン及びピオグリタゾンを 3 週間混餌併

用投与した時、HbA<sub>1c</sub>の相対的な低下、血漿グルコース濃度の相乗的な低下が認められた。また、3週間混餌投与後の膵インスリン含量にも相乗的な増加が認められた。<sup>36)</sup>

## ピオグリタゾン

### 1.作用機序

ピオグリタゾンはインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

### 2.インスリン抵抗性改善作用

- (1)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。<sup>37,38)</sup>
- (2)肥満型糖尿病であるKKA<sup>y</sup>マウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。<sup>39)</sup>
- (3)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。<sup>39)</sup>

### 3.末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。<sup>39)</sup>

### 4.肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(*in vivo*)。<sup>39)</sup>

### 5.インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(*in vivo*)。<sup>40)</sup>

### 6.TNF- $\alpha$ 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- $\alpha$ 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(*in vivo*)。<sup>41)</sup>

### 7.糖代謝改善作用

インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA<sup>y</sup>マウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さなかった。<sup>37,38)</sup>

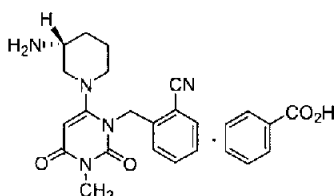
### 8.耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。<sup>37,38)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

### アログリプチン安息香酸塩

化学構造式:



一般名: アログリプチン安息香酸塩  
(Alogliptin Benzoate) [JAN]

化学名: 2-({6-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl} methyl)benzo-

nitrile monobenzoate

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

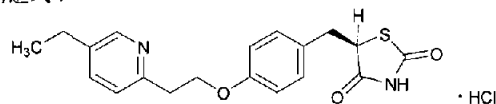
分子量: 461.51

融点: 182.5°C

性状: アログリプチン安息香酸塩は白色~帯黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

### ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式:



及び鏡像異性体

一般名: ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名: (RS)-5-[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl)ethoxy]-benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · HCl

分子量: 392.90

融点: 193°C(分解点)

性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)又はクロロホルムに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。N,N-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

## 【包装】

配合錠 LD: 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)

700錠(14錠×50)

配合錠 HD: 100錠(10錠×10)、500錠(バラ、10錠×50)

700錠(14錠×50)

## 【主要文献】

- 1)前芝良宏 他: 薬理と治療, 24(12): 2597,1996.
- 2)Lewis J D. et al.: Diabetes Care, 34: 916, 2011.
- 3)Saez E. et al.: Nature Medicine, 4(9): 1058,1998.
- 4)Lefebvre A-M. et al.: iBid., 4(9): 1053,1998.
- 5)アログリプチン/ピオグリタゾン配合剤の生物学的同源性試験成績(社内資料)
- 6)アログリプチン/ピオグリタゾン配合剤の薬物動態試験成績(社内資料)
- 7)アログリプチンの蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 8)アログリプチンの代謝に関する検討(社内資料)
- 9)ピオグリタゾンのヒトP450分子種発現系マイクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 10)ピオグリタゾンのチトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 11)アログリプチンの薬物動態試験成績①(社内資料)
- 12)アログリプチンの薬物動態試験成績②(社内資料)
- 13)東 純一 他: 臨牀と研究, 74(6): 1627,1997.
- 14)アログリプチンの薬物動態試験成績③(社内資料)
- 15)アログリプチンの腎機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 16)アログリプチンの肝機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 17)Karim A. et al.: J. Clin. Pharmacol., 49: 1210, 2009.
- 18)アログリプチンとボグリボースとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 19)アログリプチンとアトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 20)アログリプチンとフルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 21)アログリプチンとシクロスポリンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 22)アログリプチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメトर्फアン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 23)アログリプチンとワルファリンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)

- 24)アログリブチンとエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)  
25)アログリブチンとジゴキシンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)  
26)Karim A. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., **48**(1) : 46, 2010.  
27)播 穂治 他 : 臨牀と研究,**74**(5) : 1217,1997.  
28)ピオグリタゾンとメトホルミンとの薬物間相互作用試験(社内資料)  
29)アログリブチンの臨床試験成績①(社内資料)  
30)アログリブチンの臨床試験成績②(社内資料)  
31)Moritoh Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 588 : 325, 2008.  
32)アログリブチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料)  
33)アログリブチンの臨床試験成績③(社内資料)  
34)Asakawa T. et al. : Life Sci., **85**(3-4) : 122, 2009.  
35)Feng J. et al. : J. Med. Chem., **50**(10) : 2297, 2007.  
36)Moritoh Y. et al. : Br. J. Pharmacol., **157** : 415, 2009.  
37)池田 衡 他 : 薬理と治療,**25**(2) : 337,1997.  
38)Sugiyama Y. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **40**( I ), 3 : 263,1990.  
39)Sugiyama Y. et al. : ibid., **40**( I ), 4 : 436,1990.  
40)Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., **223** (2) : 439,1996.  
41)Murase K. et al. : Diabetologia, **41**(3) : 257,1998.

【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。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室  
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号  
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号