

(報道発表用)

1	販 売 名	コアベータ静注用 12.5mg
2	一 般 名	ランジオロール塩酸塩
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル中ランジオロール塩酸塩として 12.5mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	ランジオロール塩酸塩として, 1回 0.125mg/kg を1分間で静脈内投与する.
6	効 能 ・ 効 果	コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善
7	備 考	取扱い区分: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 医療用医薬品 (8) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) ・添付文書 (案) は, 別紙として添付. 本剤は短時間作用型 β_1 選択的遮断剤である.

20〇〇年〇月初版作成

日本標準商品分類番号 872123

短時間作用型 β_1 選択的遮断剤**コアベータ[®] 静注用 12.5mg****《COREBETA[®]》**

注射用ランジオロール塩酸塩

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示（3年）

承認番号	
薬価収載	20〇〇年〇月
販売開始	20〇〇年〇月
国際誕生	2002年7月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (3) 房室ブロック（Ⅱ度以上）、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者〔刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。〕
- (4) 肺高血圧症による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 未治療の褐色細胞腫の患者（「2. 重要な基本的注意」の項(7) 参照）
- (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【用法・用量】

ランジオロール塩酸塩として、1回 0.125mg/kg を1分間で静脈内投与する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) 本剤の静脈内投与終了の 4~7 分後を目安に冠動脈 CT を開始すること。
- (2) 本剤投与に際しては、下記の体重別投与量を参考にすること。

（体重別投与量表）

本剤 12.5mg を 10mL に溶解した場合

体重	投与量	体重	投与量
30kg	3.0mL	70kg	7.0mL
40kg	4.0mL	80kg	8.0mL
50kg	5.0mL	90kg	9.0mL
60kg	6.0mL	100kg	10.0mL

【組成・性状】

販売名	コアベータ静注用 12.5mg
成分・含量 (1バイアル中)	ランジオロール塩酸塩 12.5mg
添加物 (1バイアル中)	D-マンニトール 25mg pH 調節剤
剤形	注射剤(バイアル)
pH	5.5~6.5 (本品1バイアルに注射用水5mLを加えて溶かした液)
浸透圧比	約0.1 (本品1バイアルに注射用水5mLを加えて溶かした液)
性状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品

【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) 左室収縮機能障害のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 気管支痙攣性疾患の患者〔本剤は β_1 受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 受容体遮断作用も有することから、気管支筋収縮作用により、痙攣症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。〕
- (3) コントロール不十分な糖尿病患者〔低血糖症状としての頻脈等の交感神経系反応をマスクするおそれがある。〕
- (4) 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 重篤な血液、肝、腎機能障害のある患者〔薬剤の代謝、排泄が影響を受けるおそれがある。〕
- (6) 末梢循環障害のある患者（壊疽、レイノー症候群、間歇性跛行等）〔本剤は β_1 受容体選択的遮断剤であるが、弱いながらも β_2 受容体遮断作用も有することから、末梢血管の拡張を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与前には、過度の低血圧ではないことを確認すること。
- (2) 冠動脈 CT の前に硝酸薬を投与する場合は、硝酸薬投与による一過性の循環動態の変動が安定化し、過度の血圧低下等がないことを確認したうえで、本剤を投与することが望ましい。
- (3) 本剤投与時には、心拍数をモニタリングし、本剤投与中に過度の心拍数減少が生じた場合は、本剤の投与を中止すること。
- (4) 本剤投与による過度の血圧低下に注意し、冠動脈 CT 撮像後は、過度の血圧低下がないことを確認すること。

【効能・効果】

コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- (1) 本剤は、コンピューター断層撮影（CT）検査室の入室後に患者の心拍数を確認し、心拍数の減少が必要な場合に限り使用すること。
- (2) 心拍数 90 回/分を超える患者における有効性及び安全性は確認されていない。
- (3) 心房細動を有する患者における有効性及び安全性は確認されていない。

- (5) 本剤使用下でアナフィラキシー様反応が生じた場合、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗性を示す可能性もあることにも留意して、適切な処置を行うこと(「10. その他の注意」の項(2)参照)。
- (6) 本剤の心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するものの、この効果の消失には投与終了後30分を要することに留意すること。
- (7) 褐色細胞腫の患者では、本剤投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、 α 遮断剤で治療されていることを確認したうえで、本剤を投与すること。

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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系の過剰の抑制をきたすおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	レセルピン等のカテコールアミン拮抗剤が投与されている時に β 遮断剤のカテコールアミン遮断作用が加わると交感神経活性が過度に低下するおそれがある。
血糖降下剤 インスリン等	低血糖症状(頻脈等)をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、心拍数を増加させるが、心臓の β_1 受容体が遮断されていると、心拍数の増加が起きず、頻脈のような低血糖症状がマスクされるおそれがある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム等	相互に作用が増強されるおそれがある。うっ血性心不全のおそれのある患者、洞房ブロック、房室ブロックのある患者では重度の低血圧、徐脈、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	カルシウム拮抗剤と β 遮断剤は共に心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。
ジギタリス製剤	房室伝導時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ジギタリス製剤と β 遮断剤は共に房室伝導時間の延長作用を有するため、これらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。
クラスⅠ抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド アジマリン等	過度の心機能抑制があらわれるおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	クラスⅠ抗不整脈剤は刺激伝導系に対する抑制作用を有するので、これらの薬剤との併用で過度の心機能抑制作用が起こるおそれがある。
クロニジン	クロニジン投与中止後のリバウンド現象(血圧上昇)を増強する可能性がある。冠動脈CT実施前の数日以内にクロニジンを投与中止した場合には、本剤の投与を慎重に行うこと。	クロニジンを投与されている患者でクロニジンを中止すると、血中カテコールアミンが上昇し、血圧上昇をきたす。 β 遮断剤を投与すると、カテコールアミンによる α 刺激作用が優位になり、血管収縮がさらに増強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経刺激剤 エピネフリン等	血管収縮により、血圧上昇をきたすことがあるので注意すること。	α 、 β 刺激作用を有する薬剤の場合には、本剤により交感神経刺激剤の β 刺激作用が抑制され、 α 刺激作用が優位となり、血管収縮が起こるおそれがある。
コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン ジスチグミン臭化物 エドロホニウム塩化物等	本剤の代謝を阻害し、作用が増強及び作用時間が延長するおそれがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤はエステラーゼで代謝されるため、これらの薬剤との併用により本剤の作用が増強及び作用時間が延長するおそれがある。

4. 副作用

承認時の臨床試験において377名中20名(5.3%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は血圧低下4名(1.1%)、ALT(GPT)上昇3名(0.8%)、発疹3名(0.8%)、AST(GOT)上昇2名(0.5%)、ビリルビン上昇2名(0.5%)、白血球増加2名(0.5%)等であった。(承認時)

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。

	1%以上	1%未満
皮膚		発疹、蕁麻疹
循環器	血圧低下	
消化器		悪心
呼吸器		鼻閉、くしゃみ
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇、アルカリホスファターゼ上昇
腎臓		クレアチニン上昇
その他		白血球増加、血小板減少、総蛋白減少、カリウム上昇

(注) 本剤と同じくランジオロール塩酸塩を有効成分とする「注射用オノアクト50」の副作用については、「10. その他の注意」の項(1)参照。

5. 高齢者への投与

高齢者では十分に患者の状態を観察しながら投与すること。(高齢者では生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強発現するおそれがある。)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過度の血圧低下又は過度の徐脈をきたした場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。更に、必要に応じて下記等の適切な処置を行うこと。

血圧低下: 輸液の投与等の処置を行う。更に、必要に応じて、昇圧剤を投与するが、交感神経刺激剤を用いる場合は α 刺激作用が優位に発現することによる過度の昇圧に注意して投与すること。

徐脈: アトロピンを投与し、更に必要に応じて β_1 刺激薬(ドブタミン等)や輸液等を投与する。

9. 適用上の注意

10mg/mLを超える濃度で投与すると、局所反応や皮膚壊死が発現するおそれがあるので、十分に注意すること。本剤は、1バイアル（ランジオロール塩酸塩 12.5mg）を1.25mL以上の生理食塩液等で溶解すること。

10. その他の注意

(1) 本剤と効能・効果、用法・用量が異なるが、同一の有効成分を含有する「注射用オノアクト 50」の承認時の臨床試験における752名及び製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査における1,257名（2010年9月第12回安全性定期報告時）に認められた副作用は下記のとおりである。

1) **重大な副作用**：ショック（過度の血圧低下、0.05%）、心停止（0.1%）、完全房室ブロック（頻度不明*）、洞停止（0.05%）、高度徐脈（0.1%）

2) その他の副作用

	1~10%未満	1%未満
循環器	血圧低下	徐脈、ST低下、肺動脈圧上昇
呼吸器		喘息、低酸素血症
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇
その他		白血球増多、血小板減少、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇、BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸上昇

※：頻度不明は自発報告による。

(2) β 遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等）服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗するとの報告、並びにグルカゴン静注が有効であったとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 1分間静脈内投与（健康成人）

健康成人6名に0.5、1.0、1.5及び2.0mg/kgで1分間静脈内投与すると、全血中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）はそれぞれ14.2、28.3、43.5及び68.9 μ g \cdot min/mLである。また、投与終了後の消失半減期（T_{1/2}）は3.5~3.7分、全身クリアランス（CL_{tot}）は31.1~38.0mL/min/kgである。¹⁾

投与量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot min/mL)	T _{1/2} (min)	CL _{tot} (mL/min/kg)
0.5	14.2 \pm 4.8	3.5 \pm 0.6	38.0 \pm 10.3
1.0	28.3 \pm 5.2	3.7 \pm 0.2	36.3 \pm 6.5
1.5	43.5 \pm 6.8	3.7 \pm 0.2	35.1 \pm 4.6
2.0	68.9 \pm 19.6	3.7 \pm 0.3	31.1 \pm 8.8

平均値 \pm 標準偏差

(2) 肝障害患者における薬物動態

肝障害患者6名（Child-Pugh分類A：5名、B：1名）及び健康成人6名に0.06mg/kg/minで1分間投与後、0.02mg/kg/minで60分間静脈内持続投与したとき、全血中濃度のC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ1.42及び1.44倍、肝障害患者で高く推移したが、T_{1/2}は4.0分であり、健康成人と差がないことが示された。²⁾

	C _{max} (ng/mL)	C _{61min} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μ g \cdot min/mL)	T _{1/2} (min)
肝障害患者	942 \pm 140	866 \pm 54	52.4 \pm 5.2	4.0 \pm 0.4
健康成人	665 \pm 119	641 \pm 125	36.3 \pm 3.6	4.0 \pm 1.5

平均値 \pm 標準偏差

2. 代謝

本剤はヒト肝臓及び血漿中で加水分解され、速やかに代謝される。肝代謝クリアランスは肝血流が律速と考えられ、全身クリアランスの約半分を占める。また、*in vitro*の血漿中代謝半減期は4.1分であり、血漿中での代謝の寄与も大きい。ヒト肝臓における主代謝酵素はカルボキシエステラーゼ、ヒト血漿中における主代謝酵素は擬コリンエステラーゼであると推定された。³⁾ また、本剤及びその代謝物（カルボン酸体、安息香酸体）はヒトのチトクローム P450の分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）に対してほとんど阻害活性を示さなかった（*in vitro*）。⁴⁾

3. 排泄

主排泄経路は尿であり、健康成人に0.5mg/kgで1分間静脈内投与したとき、投与後24時間までに未変化体が9.9%、カルボン酸体が65.4%排泄された。¹⁾

4. 蛋白結合率

ヒト血清に対する蛋白結合率は1.5~7.0%である（*in vitro*、限外ろ過法）。³⁾

〔臨床成績〕

1. プラセボ対照二重盲検比較試験

(1) 症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影が必要で、冠動脈CT前の心拍数が70回/分以上、90回/分以下の患者を対象に、本剤0.125mg/kgを1分間で静脈内投与した。主要評価項目である冠動脈CTにおける冠動脈描出能（冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者の割合）において、本剤群はプラセボ群に対し有意な改善効果を示した。なお、後期第Ⅱ相二重盲検比較試験は64列CT（X線管球1回転当たり64スライスの断面を撮影できるCT）機器1機種、第Ⅲ相二重盲検比較試験は64列、若しくは320列CT機器の5機種を使用した成績である。

	投与群	冠動脈描出能 (診断可能な被験者の割合)
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ⁵⁾	プラセボ群	25.9% (15/58名)
	本剤群	63.6%* (35/55名)
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ⁶⁾	プラセボ群	38.2% (42/110名)
	本剤群	68.2%* (75/110名)

*：p<0.05（ χ^2 検定）

(2) また、副次評価項目である冠動脈CTにおける撮影時の心拍数において、本剤群はプラセボ群に対し有意な低下を示した。投与30分後の心拍数においては、プラセボ群に対し有意な低下を認めなかった。

	心拍数（回/分）		
	投与前	撮影時	30分後
後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ⁵⁾			
プラセボ群（n=58）	79.1 \pm 9.2	73.7 \pm 11.8	72.0 \pm 8.2
本剤群（n=55）	78.3 \pm 10.1	62.6 \pm 7.8*	70.3 \pm 8.0
第Ⅲ相二重盲検比較試験 ⁶⁾			
プラセボ群（n=127）	76.9 \pm 8.9	72.9 \pm 12.0	71.6 \pm 8.4
本剤群（n=129）	77.6 \pm 9.5	62.6 \pm 8.5*	70.1 \pm 8.4

平均値 \pm 標準偏差 *：p<0.05（t検定：両側）

- (3) 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験において、本剤 0.125mg/kg の 1 分間静脈内投与による冠動脈 CT 及び心臓カテーテルを用いた冠動脈造影を施行し、両検査による診断結果を比較した。有意狭窄の検出に関する心臓カテーテルを用いた冠動脈造影を基準とした冠動脈 CT の診断能（感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率）について、本剤群の診断能はプラセボ群と同程度の数値であったことから、本剤群は冠動脈 CT の診断能に影響を与えないことが示された。⁵⁾

	プラセボ群	本剤群
感度	100% (17/17)	100% (30/30)
特異度	98.0% (395/403)	98.6% (479/486)
陽性的中率	68.0% (17/25)	81.1% (30/37)
陰性的中率	100% (395/395)	100% (479/479)

カッコ内はセグメント数を示す。

2. 一般臨床試験

症状、理学的所見及び非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、冠動脈造影が必要で、冠動脈 CT 前の心拍数が 70 回/分以上、90 回/分以下の患者を対象に、本剤 0.125mg/kg を 1 分間で静脈内投与した。冠動脈 CT における冠動脈描出能（冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者の割合）は 56.0% (14/25 名) であった。なお、本試験は 16 列 CT 機器の 3 機種を使用した成績である。⁷⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序

主に心臓に存在する β_1 受容体に作用し、交感神経終末及び副腎髄質より遊離されるノルエピネフリン及びエピネフリンによる心拍数増加作用に拮抗することで徐拍作用を発現し、冠動脈 CT における冠動脈描出能の改善効果を示す。

2. 薬理作用

(1) β_1 受容体選択性

- ランジオロール塩酸塩の β_1 及び β_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 62.1 及び 1,890nM である (*in vitro*)。⁸⁾
- ランジオロール塩酸塩の β_1 (摘出心房筋) 遮断作用及び β_2 (気管平滑筋) 遮断作用の pA_2 値は、それぞれ 6.31 及び 3.91 である (*in vitro*)。⁹⁾
- ランジオロール塩酸塩の α_1 及び α_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 81.5 及び 180.1 μ M であり、 α 受容体にはほとんど作用しない (*in vitro*)。⁹⁾

(2) β 遮断作用の持続性

イソプロテレノール投与による心拍数増加に対して、ランジオロール塩酸塩の急速静脈内投与は用量に応じた心拍数増加抑制作用を示し、抑制作用の消失半減期は 9 分から 12 分である (イヌ)。一方、同モデルにおける塩酸プロプラノロールの急速静脈内投与では、心拍数増加を投与 62 分後においても有意に抑制していた。¹⁰⁾

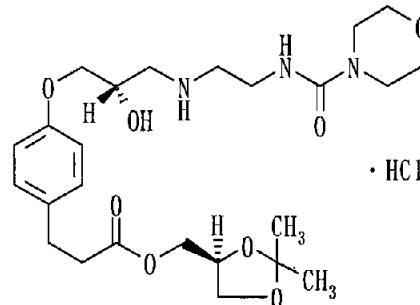
(3) その他の作用

- 膜安定化作用 (MSA: membrane stabilizing activity) 及び内因性交感神経刺激作用 (ISA: intrinsic sympathomimetic activity) は認められない (*in vitro*)。^{9,11)}
- イソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進に対して有意な変化を及ぼさない。一方、プロプラノロール塩酸塩はイソプロテレノール処置によるレニン分泌及び糖代謝の亢進を有意に抑制する (イヌ)。¹²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ランジオロール塩酸塩 (Landiolol Hydrochloride)
 化学名: (-)-[(S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl 3-{4-[(S)-2-hydroxy-3-(2-morpholinocarbonylamino)ethylamino]propoxy} phenylpropionate monohydrochloride

構造式:



・HCl

分子式: $C_{25}H_{39}N_3O_8 \cdot HCl$

分子量: 546.05

性状: 白色の結晶性の粉末で、水、メタノールに極めて溶解やすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすい。

融点: 約 125°C

分配係数: 0.23 (pH6.0, n-オクタノール/緩衝液)

0.56 (pH7.0, n-オクタノール/緩衝液)

2.7 (pH8.0, n-オクタノール/緩衝液)

【包装】

コアベータ静注用 12.5mg : 5 バイアル

【主要文献】

- 小野薬品工業: 第Ⅰ相試験成績 (社内資料)
- 高畑武功ほか: Drugs R D, **6** : 385, 2005
- 恒川 健ほか: 薬物動態, **12** : 31, 1997
- 中出 進ほか: CYP 分子種への影響 (社内資料)
- 小野薬品工業: 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験成績 (社内資料)
- 小野薬品工業: 第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 (社内資料)
- 小野薬品工業: 第Ⅲ相一般臨床試験成績 (社内資料)
- 榊原陵治ほか: β 受容体に対する K_i 値 (社内資料)
- 代谷 務ほか: 基礎と臨床, **31** : 2913, 1997
- 井尾敏朗ほか: β 遮断作用の持続性 (社内資料)
- 村木克彦ほか: J.Pharmacol.Exp.Ther., **278** : 555, 1996
- 代谷 務ほか: 基礎と臨床, **31** : 2967, 1997

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

(新聞発表用)

1	販売名	ラミクタール錠 25mg、同錠 100mg
2	一般名	ラモトリギン
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	ラミクタール錠 25 mg (1 錠中ラモトリギン 25mg 含有) ラミクタール錠 100 mg (1 錠中ラモトリギン 100mg 含有)
5	用法・用量	<p>成人 (ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) : てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合 :</p> <ul style="list-style-type: none">・ バルプロ酸ナトリウムを併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25mg を隔日に経口投与し、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 回経口投与する。その後は、1~2 週間毎に 25~50mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100~200mg とし、2 回に分割して経口投与する。・ バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 :<ol style="list-style-type: none">(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{※1)}を併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 100mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200~400mg とし、2 回に分割して経口投与する。(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{※2)}を併用する場合 : バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 <p>小児 (ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg、ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :</p> <ul style="list-style-type: none">・ バルプロ酸ナトリウムを併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.15mg/kg を 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 0.3mg/kg を 1 回経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 0.3mg/kg ずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{※1)}を併用する場合は 1 日 1~5mg/kg とし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{※1)}を併用していない場合は 1 日 1~3mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 200mg までとする。・ バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 :<ol style="list-style-type: none">(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{※1)}を併用する場合 : 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 0.6mg/kg を 2 回に分割して経口投与し、次の 2 週間は 1 日 1.2mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。その後は、1~2 週間毎に最大 1.2mg/kg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 5~15mg/kg とし、2 回に分割して経口投与する。なお、1 日用量は最大 400mg までとする。(2) (1) 以外の抗てんかん薬^{※2)}を併用する場合 : バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。 <p>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合 (ラミクタール錠 25mg、ラミクタール錠 100mg) :</p> <ul style="list-style-type: none">・ 単剤療法の場合 : 通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25mg を 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 50mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 100mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 200mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100mg ずつ、1

		<p>日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。</p> <p>・ バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：</p> <p>通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25mg を隔日に経口投与、次の 2 週間は 1 日 25mg を 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 50mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。6 週目以降は維持用量として 1 日 100mg を 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 50mg ずつ、1 日用量は最大 200mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。</p> <p>・ バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}：</p> <p>(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：</p> <p>通常、成人にはラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50mg を 1 回経口投与、次の 2 週間は 1 日 100mg を 2 回に分割して経口投与し、5 週目は 1 日 200mg を 2 回に分割して経口投与する。6 週目は 1 日 300mg を 2 回に分割して経口投与し、7 週目以降は維持用量として 1 日 300~400mg を 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて最大 100mg ずつ、1 日用量は最大 400mg までとし、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与する。</p> <p>(2) (1) 以外の薬剤^{注4)}を併用する場合：</p> <p>単剤療法の場合に従う。</p> <p>注 1) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤</p> <p>注 2) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤</p> <p>注 3) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。</p> <p>注 4) リチウム、オランザピン、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤 (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法</p> <p>部分発作（二次性全般化発作を含む）</p> <p>強直間代発作</p> <p>Lennox-Gastaut 症候群における全般発作</p> <p>双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 (下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>本品目は抗てんかん薬として開発されたトリアジン骨格を有する化合物であり、今回、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に関する効能・効果について申請したものである。</p>

※※2011年 月改訂(第5版)(____:改訂箇所)
 ※2010年11月改訂(第4版)

抗てんかん剤

日本標準商品分類番号
 871139, 871179

規制区分:

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)

ラミクタール錠小児用2mg
 ラミクタール錠小児用5mg

※※抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラミクタール錠25mg
 ラミクタール錠100mg

Lamictal® Tablets

ラモトリギン錠

	小児用 2 mg	小児用 5 mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008年12月			
販売開始	2008年12月			
※※効能追加	—	—	2011年 月	2011年 月
国際誕生	1990年11月			

貯 法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示

【警 告】

本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)及び中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること(「用法・用量に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ラミクタール錠小児用 2 mg	ラミクタール錠小児用 5 mg	ラミクタール錠 25mg	ラミクタール錠 100mg
成分・含量	1錠中 ラモトリギン 2 mg	1錠中 ラモトリギン 5 mg	1錠中 ラモトリギン 25mg	1錠中 ラモトリギン 100mg
添加物	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンブングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

2. 性状

白色の素錠であり、特異なおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状(mm)			質量(mg)
		表	裏	側面	
ラミクタール錠小児用 2 mg	LTG 2				40
ラミクタール錠小児用 5 mg	GS CL2				101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				253

※※【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
 部分発作(二次性全般化発作を含む)
 強直間代発作
 Lennox-Gastaut症候群における全般発作
 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

※※【効能・効果に関する使用上の注意】

双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

※※【用法・用量】

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合:

成人(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg):

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。維持用量は1日100~200mgとし、2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^(※1)を併用する場合:

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200~400mgとし、2回に分割して経口投与する。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^(※2)を併用する場合:

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

<参考: てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合(成人)>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合	
		(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^(※1) を併用する場合	(2)(1)以外の抗てんかん薬 ^(※2) を併用する場合
1・2週目	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	
5週目以降	1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。	1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。	
維持用量	100~200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200~400mg/日 (1日2回に分割して投与)	

小児(ラミクタール錠小児用 2mg、ラミクタール錠小児用 5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)：

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(2) (1)以外の抗てんかん薬^{注2)}を併用する場合：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

<参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合(小児)>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合	
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用しない場合	(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	(2)(1)以外の抗てんかん薬 ^{注2)} を併用する場合
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)		0.6mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)		1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kgずつ漸増する。		1～2週間毎に最大1.2mg/kgずつ漸増する。	
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg) (1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg) (1日2回に分割して投与)	

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)：

・単剤療法の場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1回経口投与し、5週目は1日50mgを1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあ

て最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注3)}：

(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注1)}を併用する場合：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1回経口投与、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(2) (1)以外の薬剤^{注4)}を併用する場合：

単剤療法の場合に従う。

<参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合(成人)>

	単剤療法の場合	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注3)}	
			(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注1)} を併用する場合	(2)(1)以外の薬剤 ^{注4)} を併用する場合
1・2週目	25mg/日 (1日1回投与)	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	単剤療法の場合に従う。
3・4週目	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	
5週目	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	
6週目以降	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ)	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mgずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mgずつ)	

注1)フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤(「相互作用」の項参照)

注2)ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤(「薬物動態」の項参照)

注3)本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注4)リチウム、オランザピン、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤(「薬物動態」の項参照)

※※ 用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤をてんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]

(2) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用

法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせ投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

- (3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(2)参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (4) 小児で**てんかん**患者へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。
- (5) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。
- (6) 経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。
- (7) 肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「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) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- (2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。〕（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）
- (4) 腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。〕

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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（「警告」、「用法・用量」に

連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

- (2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- (3) 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (6) てんかん患者では、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、てんかん発作の増悪又は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、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (7) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

※3. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リスベリドン	本剤とリスベリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。 1)本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法・用量」に関する使用上の注意)及び「薬物動態」の項参照)。 2)レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1)肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2)機序不明

※※4. 副作用

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例335例中185例(55.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠62例(18.5%)、めまい51例(15.2%)、肝機能障害26例(7.8%)、発疹21例(6.3%)、複視18例(5.4%)等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例149例中65例(43.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害19例(12.8%)、めまい12例(8.1%)、傾眠11例(7.4%)等であった(承認時)。

小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例212例中107例(50.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠47例(22.2%)、肝機能障害21例(9.9%)、めまい12例(5.7%)、発疹11例(5.2%)等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例92例中36例(39.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害14例(15.2%)、傾眠5例(5.4%)等であった(承認時)。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例215例中74例(34.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹15例(7.0%)、頭痛9例(4.2%)、胃腸障害8例(3.7%)、傾眠8例(3.7%)等であった。

また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例92例中19例(20.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害5例(5.4%)等であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.4%)及び中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(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、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全

身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「警告」、「用法・用量」に関する使用上の注意、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。

- 過敏症候群(発疹、発熱、リンパ節症、顔面浮腫、血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う)(頻度不明^{※)}があらわれることがあるので、過敏症候群の徴候又は症状が発現し、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状(発熱又はリンパ節症等)の発現にも注意が必要である。
- 再生不良性貧血(頻度不明^{※)}、汎血球減少(頻度不明^{※)}、無顆粒球症(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 肝炎、肝機能障害及び黄疸(0.1%)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。
- 無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う)(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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{※)}
皮膚	発疹			
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不安・焦燥・興奮、不眠、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ
消化器	胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少	リンパ節症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背腰痛、関節痛	
その他				ループス様反応

注)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。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、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。

- 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口

11000000008310

唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

(2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。

(3) 動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

(2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため(妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

(3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある。]

※※7. 小児等への投与

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者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

徴候、症状：過量投与(用量上限の10~20倍量)により眼振、失調、意識障害、昏睡等の症状の発現が報告されている。

処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

※※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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔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：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

※※10. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤

血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人6例にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した時、投与後1.7~2.5時間でCmaxに達し、t_{1/2}は約31~38時間であった。Cmax及びAUC_{0-∞}は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人6例にラモトリギン50mgを1日2回10日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与6日目に定常状態に達した。

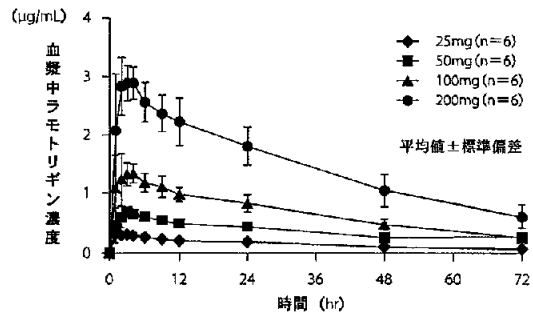


図1：健康成人にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

表1：健康成人にラモトリギン25~200mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL _T /F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2±4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0±4.7	33.7±5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5±3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4±5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

(2) てんかん患者^{2)~8)}

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤200mgを投与した時の血漿中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸結合を誘導する薬剤を併用しない場合は9.6µg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸結合を誘導する薬剤を併用した場合は2.2µg/mLであった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血漿中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量(「用法・用量」の項参照)は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表2：成人患者における血中濃度

併用薬剤	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬 ^{a)}	ラモトリギン維持用量(mg/日)	患者数(サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^{b)} (µg/mL)	
バルプロ酸ナトリウム	併用又は非併用	併用又は非併用	100~200	5(10)	3.25 (1.44~9.58)
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	200~400	60(99)	2.81 (0.32~7.28) ^{c)}

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値(最小値~最大値)

c：検出下限未満であった1サンプルを除く

表3：小児患者における血中濃度

併用薬剤	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬 ^{a)}	ラモトリギン維持用量(mg/日)	患者数(サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度 ^{b)} (µg/mL)	
バルプロ酸ナトリウム	併用又は非併用	併用又は非併用	1~3	18(45)	3.85 (1.07~11.38)
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	1~5	48(101)	2.32 (0.29~5.91)
非併用	併用又は非併用	併用又は非併用	5~15	30(54)	3.30 (0.70~9.82)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値(最小値~最大値)

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンのt_{1/2}は約13時間であった(外国人のデータ)。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンのt_{1/2}は約70時間であった。

(3) 生物学的利用率(外国人のデータ)

健康成人8例にラモトリギン75mgを単回経口投与した時の生物学的利用率は97.6%であった。

- (4) 食事の影響(外国人のデータ)
健康成人12例にラモトリギン150mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時と比べ血漿中ラモトリギンのTmaxは遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった。
2. 血漿蛋白結合率
53.1~56.2% (in vitro, ヒト血漿、濃度 1~10µg/mL)
3. 代謝・排泄(外国人のデータ)
ラモトリギンは主にグルクロン酸結合により代謝される。健康成人6例に¹⁴C-ラモトリギン240mg (15µCi)を単回経口投与した時、投与後168時間までに糞中に約2%、尿中に約94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸結合体(約71%)として排泄され、以下未変化体(10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸結合体(5~10%)及びラモトリギン-N2-メチル体(0.14%)の順であった。
4. 代謝酵素^{9,10)}
ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。ヒト肝臓にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム(臨床血漿中濃度)存在下で¹⁴C-ラモトリギンを添加した際、ラモトリギン-N2-グルクロン酸結合体の生成が17~29%低下した。
5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)¹¹⁾
腎機能障害患者12例(クレアチニンクリアランス:平均13mL/min)及び透析患者6例(血清クレアチニン:平均85µmol/L)にラモトリギン100mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのt_{1/2}は健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.2倍に遅延し、AUCは腎機能障害患者で約1.8倍に増加した。また血液透析を4時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約20%が透析により除去された。
6. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)¹²⁾
健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者においてCmaxの低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較してCmax及びTmax以外のパラメータに差がみられ、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}は腹水なしで約2倍、腹水ありで約4倍増加し、CL/Fは腹水なしで2/3、腹水ありで1/3に減少した。

表4: 肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

健康被験者 (対照群) (n=12)	中等度 肝硬変患者 (n=12)	重度肝硬変患者		
		腹水なし (n=7)	腹水あり (n=5)	
Child-Pugh 分類	A	B	C	
Cmax (µg/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
Tmax (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
t _{1/2} (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値(範囲)

7. 高齢者における薬物動態(外国人のデータ)
高齢者12例(65歳以上、クレアチニンクリアランス:平均61mL/min)にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのCmax、AUC_{0-∞}、t_{1/2}及びCL/Fの平均値(標準偏差)は各々2.35(0.40)µg/mL、93.8(21.0)µg·hr/mL、31.2(5.4)時間及び0.396(0.063)mL/min/kgであった¹³⁾。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のCmax、AUC_{0-∞}、t_{1/2}及びCL/Fの平均値(標準偏差)、各々2.45(0.18)µg/mL、117.30(24.61)µg·hr/mL、31.2(6.4)時間、0.313(0.087)mL/min/kgと顕著な差はなかった。

※※※ B. 相互作用

- (1) 他剤との併用試験(外国人のデータ)
1) バルプロ酸ナトリウム
健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム500mg(1日2回)と本剤50mg、100mg及び150mg(1日1回)を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンのt_{1/2}は2倍以上であり、CL/Fは1/2以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた。

表5: 健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤 投与量	n	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg	18	6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.03	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg	18	9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

- 2) リファンピシン
健康成人男性にリファンピシン600mg(1日1回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及びt_{1/2}はそれぞれ5.13L/hr及び4.1時間であった。本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のみかけのクリアランス値及びt_{1/2}はそれぞれ2.6L/hr及び2.8時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、t_{1/2}は有意に短縮した¹⁴⁾。
- 3) ロピナビル・リトナビル配合剤
健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約50%低下した¹⁵⁾。
- 4) アタザナビル/リトナビル
健康成人男性を対象とした試験において、本剤(100mg)とアタザナビル(300mg)、リトナビル(100mg)の3剤を併用投与した時のラモトリギンのAUC、Cmaxは、本剤(100mg)を単回投与した時と比較してそれぞれ32%、6%低下した¹⁶⁾。

- 5) リスベリドン
健康成人を対象とした試験において、本剤(400mg/日)の反復投与はリスベリドン単回投与時(2mg)の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスベリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスベリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた。
- 6) 経口避妊薬(エチニルエストラジオール30µg及びレボノルゲストレル150µg含有)健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンのAUC_{0-∞}及びCmaxは本剤の単独投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間(7日間)では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルのAUC_{0-∞}及びCmaxは経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールのAUC_{0-∞}は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、Cmaxに違いはみられなかった。
- 7) オランザピン
健康成人男性に本剤200mg(1日1回)とオランザピン15mg(1日1回)を反復投与した時の定常状態(5日目)におけるラモトリギンのAUC_{0-∞}及びCmaxはラモトリギン単独投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンのAUC_{0-∞}及びCmaxの幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。
- 8) ゾニサミド
てんかん患者において、本剤(150~500mg/日)とゾニサミド(200~400mg/日)を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁷⁾。
- 9) ガバペンチン
本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった¹⁸⁾。
- 10) トピラマート
てんかん患者において、本剤とトピラマート(最高:400mg/日)との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、Cmin、Cmaxに影響を与えなかった¹⁹⁾。
- 11) レベチラセタム
てんかん患者において、本剤とレベチラセタム(1000~4000mg/日)との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった^{20,21)}。
- 12) プレガバリン
本剤(100~600mg/日)を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン200mg(1日3回)を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度(トラフ値)に影響を与えなかった²²⁾。
- 13) シメチジン
健康成人男性にシメチジン400mg(1日2回)を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与(プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与)した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった²³⁾。
- 14) リチウム
健康成人男性に本剤100mg(1日1回)と無水グルコン酸リチウム2g(1日2回)を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった。
- 15) アリピプラゾール
本剤100~400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール10~30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンのCmax及びAUCは約10%低下した²³⁾。
- (2) In vitro試験
ラモトリギンは有機カチオントランスポーター(OCT2)を介した腎尿管分泌を阻害する可能性が示された。

【臨床成績】

※※※ 1. てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

<国内において実施された臨床試験の成績>

- (1) 成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)
維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300mgとなるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度²⁴⁾及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度					判定不能	検定Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18(27%)
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3(43%)
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2(18%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4(36%)
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1(6%)

- (2) 小児における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験(単盲検比較試験)
維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約1~5mg/kg/日(バルプロ酸ナトリウム併用)、グルクロン酸結合を誘導する薬剤を非併用の患者には約1~3mg/kg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約5~15mg/kg/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度²⁵⁾及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全観改善度						検定 Wilcoxon
		著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	
ラモトリギン群	86	12 (14%)	26 (30%)	18 (21%)	18 (21%)	9 (10%)	3 (3%)	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3 (4%)	17 (21%)	17 (21%)	22 (27%)	20 (24%)	3 (4%)	

発作型	投与群	症例数	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12(36%)
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14(36%)
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12(71%)
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1(8%)
Lennox-Gastaut 症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14(42%)
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5(15%)

(3) 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

- 1) 用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率(バルプロ酸ナトリウム併用患者)承認用量(初回用量及びその後の漸増用量)より高い用量で投与した国内臨床試験(バルプロ酸ナトリウム併用患者)での発疹等の皮膚障害の発現率は10.4%(18/173例)であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では2.9%(3/102例)であった。

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数(発現率)
承認用量で投与した 第Ⅲ相臨床試験	102	3(2.9%)
承認用量より高い用量で 投与した国内臨床試験	173	18(10.4%)

- 2) 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の発現率 国内で実施された成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547例中3例(0.5%)に皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量(初回用量及びその後の漸増用量)より高い用量で投与した症例であった(成人:335例中1例(0.3%)、小児:212例中2例(0.9%))。

<海外において実施された臨床試験の成績>

- (1) 成人における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検クロスオーバー比較試験^{20,21}

維持用量を400mg/日(バルプロ酸ナトリウム併用)となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、維持用量を300mg/日(バルプロ酸ナトリウム併用)又は150mg/日(バルプロ酸ナトリウム併用)となるよう設定して実施した結果、本剤群の発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値 ²¹⁾
400mg	88	25%***
150mg ²²⁾ 又は300mg	41	26%***

注1): プラセボとの差、注2): バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***: p<0.001

- (2) 小児における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験²⁰

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日(最大250mg/日)、バルプロ酸ナトリウム併用患者には約15mg/kg/日(最大750mg/日)となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

** : p<0.01

- (3) Lennox-Gastaut症候群(3~25歳)における全般発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験²⁰

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日(最大200mg/日)、バルプロ酸ナトリウム併用患者には約15mg/kg/日(最大400mg/日)となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

* : p<0.05

- (4) 強直間代発作(2~55歳)に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験²⁰

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2~12歳には約3mg/kg/日(最大200mg/日)、12歳超には200mg/日、バルプロ酸ナトリウム併用患者では、2~12歳には12mg/kg/日(最大400mg/日)、12歳超には400mg/日となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

** : p=0.006

- (5) 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象としたAdd-on投与による二重盲検比較試験8試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数(発現率)		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量 ²⁰⁾ で投与した海外臨床試験 ²⁰⁾	成人	0/16 (0%)	0/30 (0%)	0/46 (0%)
	小児	0/8 (0%)	0/4 (0%)	0/12 (0%)
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験 ^{20)~22),23)}	成人	0/27 (0%)	4/605 (0.7%)	4/632 (0.6%)
	小児	3/95 (3.2%)	2/82 (2.4%)	5/177 (2.8%)
合計	成人	0/43 (0%)	4/635 (0.6%)	4/678 (0.6%)
	小児	3/103 (2.9%)	2/86 (2.3%)	5/189 (2.6%)

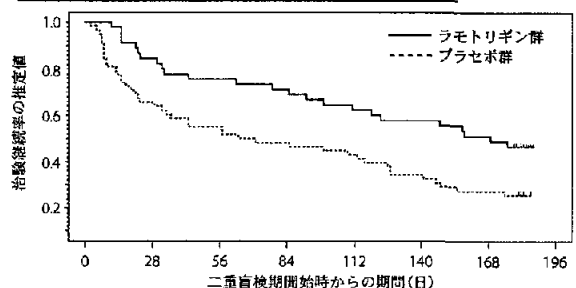
注) 国内承認用量(初回用量及びその後の漸増用量)

※※ 2. 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

<国内において実施された臨床試験の成績>

- (1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

双極Ⅰ型障害患者に対して、第1期として非盲検下で本剤200mgを投与し、第2期として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。主要評価項目である第2期開始から治療を中止・脱落するまでの期間(Time to withdrawal from study: TWS)は、下表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた(p=0.010、ログランク検定)。



	58	38	32	28	25	20	16	0
プラセボ群	58	38	32	28	25	20	16	0
ラモトリギン群	45	38	34	32	28	26	23	0

図2: 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表6: 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58例	45例
イベント発現割合	74.1%(43例)	53.3%(24例)
TWS中央値[95%信頼区間](日)	67.5[32.0, 127.0]	169.0[111.0, n/c]
プラセボ群との比較 ^{a)}		p=0.010

n/c: 算出不能

- a) ログランク検定

- (2) 長期投与試験

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した52週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法・用量で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-5 ^{a)}		HAM-D17 ^{b)}		YMRS ^{c)}	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	29±1.1	—	9.7±8.0	—	30±5.5	—
6週	84	2.2±0.9	-0.7±1.0	4.3±4.9	-4.7±7.2	2.6±4.4	-0.3±5.9
16週	78	2.1±0.9	-0.7±1.2	5.2±6.0	-3.8±7.5	1.7±3.0	-1.3±6.1
26週	77	2.1±1.0	-0.7±1.2	4.5±5.1	-4.5±7.7	2.0±5.2	-1.1±5.8
40週	70	2.1±1.0	-0.6±1.2	4.7±5.5	-3.9±7.7	1.7±4.0	-1.1±6.7
52週	68	1.8±0.8	-1.0±1.1	3.9±5.3	-4.4±6.9	0.8±1.7	-2.1±6.0
最終評価時 ^{d)}	92	2.1±1.2	-0.8±1.2	5.5±7.3	-4.3±7.2	1.9±5.5	-1.1±7.1

平均値±標準偏差

a) 対象疾患の重症度

b) ハミルトンうつ病評価尺度(17項目)

c) ヤング躁病評価尺度

d) LOCF (Last Observation Carried Forward)にて欠測値を補充、HAM-D17及びYMRSについては91例

【薬効薬理】

1. 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

- マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する²⁴⁾。
- 薬物(ベンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate(DMCM))によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する^{25)~29)}。
- ラット及びブイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する³⁰⁾。
- 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する^{30)~32)}。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する³³⁾。
- 各種遺伝的てんかん動物モデル(聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス)のてんかん様発作を抑制する^{34)~42)}。

(6) ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数(協調性運動障害を示すED₅₀値/抗痙攣作用のED₅₀値の比)は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す²⁾。

2. 作用機序

Na⁺チャネルを傾度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

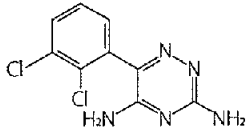
一般名：ラモトリギン(Lamotrigine)

化学名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine

分子式：C₈H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

分配係数(logP)：0.4(pH1.2、1-オクタノール/水系)

8.0(pH6.0、1-オクタノール/水系)

※※【包装】

ラミクタール錠小児用 2 mg	： 140錠(14錠×10) FTP
ラミクタール錠小児用 5 mg	： 140錠(14錠×10) FTP
ラミクタール錠25mg	： 140錠(14錠×10) FTP
ラミクタール錠100mg	： 140錠(14錠×10) FTP
ラミクタール スターターパックA	： 21錠パック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックB	： 84錠パック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックC	： 42錠パック(ラミクタール錠25mg)

※※【主要文献】

- 1) Newport DJ, et al. : Pediatrics, 122, e223-231 (2008)
- 2) Wolf P, et al. : J Epilepsy, 5, 73-79 (1992)
- 3) Yuen AW, et al. : Br J Clin Pharmacol, 33, 511-513 (1992)
- 4) Binnie CD, et al. : Epilepsia, 27, 248-254 (1986)
- 5) Jawad S, et al. : Epilepsy Res, 1, 194-201 (1987)
- 6) Anderson GD, et al. : Clin Pharmacol Ther, 60, 145-156 (1996)
- 7) Morris RG, et al. : Br J Clin Pharmacol, 46, 547-551 (1998)
- 8) Yuen WC, et al. : Br J Clin Pharmacol, 26, 242P (1988)
- 9) Magdalou J, et al. : J Pharmacol Exp Ther, 260, 1166-1173 (1992)
- 10) Green MD, et al. : Drug Metab Dispos, 23, 299 (1995)
- 11) Fillastre JP, et al. : Drugs Exp Clin Res, 19, 25-32 (1993)
- 12) Marcellin P, et al. : Br J Clin Pharmacol, 51, 410-414 (2001)
- 13) Posner J, et al. : J Pharm Med, 1, 121-128 (1991)
- 14) Ebert U, et al. : Eur J Clin Pharmacol, 56, 299-304 (2000)
- 15) van der Lee MJ, et al. : Clin Pharmacol Ther, 80, 159-169 (2006)
- 16) Burger DM, et al. : Clin Pharmacol Ther, 84, 698-703 (2008)
- 17) Levy RH, et al. : Ther Drug Monit, 27, 193-198 (2005)
- 18) Weintraub D, et al. : Arch Neurol, 62, 1432-1435 (2005)
- 19) Doose DR, et al. : Epilepsia, 44, 917-922 (2003)
- 20) Gidel BE, et al. : Epilepsy Res, 64, 1-11 (2005)
- 21) Perucca E, et al. : Epilepsy Res, 53, 47-56 (2003)
- 22) Brodie MJ, et al. : Epilepsia, 46, 1407-1413 (2005)
- 23) Schieber FC, et al. : Hum Psychopharmacol, 24, 145-152 (2009)
- 24) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, 11, 117-134 (2008)
- 25) 大田原俊輔ほか：てんかん研究, 25, 425-440 (2008)
- 26) Messenheimer J, et al. : Epilepsia, 35, 113-121 (1994)
- 27) Schapel GJ, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 56, 448-453 (1993)
- 28) Duchowny M, et al. : Neurology, 53, 1724-1731 (1999)
- 29) Motte J, et al. : N Engl J Med, 337, 1807-1812 (1997)
- 30) Biton V, et al. : Neurology, 65, 1737-1743 (2005)
- 31) Matsuo F, et al. : Neurology, 43, 2284-2291 (1993)
- 32) Schachter SC, et al. : J Epilepsy, 8, 201-209 (1995)
- 33) Sander JW, et al. : Epilepsy Res, 6, 221-225 (1990)
- 34) Miller AA, et al. : Epilepsia, 27, 483-489 (1986)
- 35) Cramer CL, et al. : Life Sci, 54, PL271-275 (1994)
- 36) Dalby NO, et al. : Epilepsy Res, 28, 63-72 (1997)
- 37) Wheatley PL, et al. : Epilepsia, 30, 34-40 (1989)
- 38) Otsuki K, et al. : Epilepsy Res, 31, 101-112 (1998)
- 39) Stratton SC, et al. : Epilepsy Res, 53, 95-106 (2003)
- 40) De Sarro G, et al. : Neuropharmacology, 35, 153-158 (1996)
- 41) Smith SE, et al. : Epilepsy Res, 15, 101-111 (1993)
- 42) Hosford DA, et al. : Epilepsia, 38, 408-414 (1997)
- 43) Xie X, et al. : Pflügers Arch, 430, 437-446 (1995)
- 44) Leach MJ, et al. : Epilepsia, 27, 490-497 (1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

 GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

11000000008310

®登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	① リカルボン錠 50mg(小野薬品工業株式会社) ② ボノテオ錠 50mg(アステラス製薬株式会社)
2	一 般 名	ミノドロン酸水和物
3	申 請 者 名	① 小野薬品工業株式会社 ② アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	① リカルボン錠 50mg(1 錠中ミノドロン酸水和物として 50 mg 含有) ② ボノテオ錠 50mg(1 錠中ミノドロン酸水和物として 50 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはミノドロン酸水和物として 50 mg を 4 週に 1 回, 起床時に十分 量(約 180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。 なお, 服用後少なくとも 30 分は横にならず, 飲食(水を除く)並びに他の薬剤 の経口摂取も避けること。
6	効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
7	備 考	取扱い区分: 1-(6)新用量医薬品, 1-(8)剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) 「添付文書(案)」は別紙として添付 本剤はビスホスホネート系薬剤である。

劇薬、処方せん医薬品^(注)

リカルボン錠 50mg

〔RECALBON[®]〕

ミノドロン酸水和物錠

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示(2年6ヵ月)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009年1月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者〔本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。〕
- 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
- 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 低カルシウム血症の患者〔血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	リカルボン錠50mg
成分・含量(1錠中)	ミノドロン酸水和物・50mg
添加物	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三酸化鉄
剤形	フィルムコーティング錠

外形			色調
表面	裏面	側面	
			ごくうすい赤色
長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	質量(g)
約13.1	約7.0	約4.1	約0.309

【効能・効果】

骨粗鬆症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
- 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として50mgを4週に1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- 本剤は水(又はぬるま湯)で服用すること。水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
 - 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚥んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - 十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
 - 就寝時又は起床前に服用しないこと。
- 本剤は4週に1回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者〔上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。〕
- 重篤な腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。
- 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- 本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)
- ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分

(注) 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

な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

- (5) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発見したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

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
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)含有製剤 ミネラル入りビタミン剤、制酸剤等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

4. 副作用

承認時の臨床試験における228例中30例(13.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは胃・腹部不快感5例(2.2%)、腹痛3例(1.3%)、胃炎3例(1.3%)及びアルカリホスファターゼ減少3例(1.3%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

上部消化管障害

十二指腸潰瘍(0.4%)、胃潰瘍(頻度不明*)等の上部消化管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。

(2) 重大な副作用(類薬)

1) 低カルシウム血症

他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸

他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎

他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなどの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、そう痒、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心	嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎

	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液			白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH上昇
腎臓			BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK(CPK)上昇
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい
その他			胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫

*: 頻度不明は1mg製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告による。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。〕
- ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。〔全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

(1) 症状

低カルシウム血症、上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等)が発現する可能性がある。

(2) 処置

吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

8. 適用上の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

閉経後女性各6例にミノドロン酸水和物42mg又は56mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータ及び投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は下記のとおりである。¹⁾

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	尿中排泄率 (%)
42mg	10.9901 ±2.8488	1.0 ±0.5	52.87 ±17.51	41.1 ±38.0	0.25 ±0.09
56mg	15.4114 ±4.9493	0.9 ±0.6	69.33 ±21.12	34.3 ±8.7	0.27 ±0.17

平均値±標準偏差

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(2) 反復投与

閉経後女性各12例にミノドロン酸水和物42mg又は56mgを食前30分に4週ごとに3回反復投与したとき、反復投与後のCmax及びAUCは投与初日と比較してミノドロン酸水和物42mgで0.990倍及び0.998倍、ミノドロン酸水和物56mgで0.962倍及び0.863倍であった。¹⁾

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(3) 食事の影響

閉経後女性24例にミノドロン酸水和物50mgを単回経口投与した時、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.6倍、AUCは約0.4倍に低下した。²⁾

投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
空腹時	16.759 ±7.185	1.1 ±0.6	77.88 ±35.52	31.9 ±8.6
食前30分	11.935 ±8.363	0.7 ±0.3	38.68 ±27.90	35.0 ±13.6

平均値±標準偏差

2. 代謝

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸ミクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった (*in vitro*)。³⁾

また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4) に対してほとんど阻害活性を示さなかった (*in vitro*)。⁴⁾

3. 排泄

閉経後女性各6例にミノドロン酸水和物42mg又は56mgを空腹時に単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ0.25%又は0.27%であった。¹⁾

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度5~500ng/mLにおいて61.2~61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった (*in vitro*、超遠心法)。⁵⁾

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした52週間の第II/III相試験^{*)1)}の結果、腰椎平均骨密度の投与開始前から最終評価時^{*)2)}の変化率±標準偏差はミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群6.461±3.6467%、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群6.730±3.9890%であった。Dunnett型で調整を行った4週に1回50mg投与群と1日1回1mg投与群の最終評価時^{*)2)}の腰椎平均骨密度の変化率の差(差の95%信頼区間)は-0.269 (-1.1093~0.5706)であり、4週に1回50mg投与は1日1回1mg投与に劣らないことが検証された。⁶⁾

また、骨代謝マーカー (尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド:尿中NTX、血清中骨型アルカリホスファターゼ)は、ミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群及びミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群とともに低下し、ほぼ同様に推移することが確認された。⁵⁾

投与期間	腰椎平均骨密度[変化率]±標準偏差	
	4週に1回50mg投与群	1日1回1mg投与群
投与12週後	3.308±3.3502% (201例)	3.777±3.3070% (204例)
投与24週後	4.731±3.9057% (201例)	5.152±3.8511% (204例)
投与36週後	5.612±3.8303% (201例)	5.945±3.3789% (204例)
投与52週後	6.462±3.6558% (200例)	6.767±3.9733% (200例)

最終評価時 ^{*)2)}	6.461±3.6467% (201例)	6.730±3.9890% (204例)
-----------------------	-------------------------	-------------------------

*1) 基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして

610mg及びビタミンD₃として400IUを経口投与

*2) 投与52週後又は投与中止時の時点

2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第III相二重盲検試験^{*)3)} (骨折試験)において、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群 (1mg製剤群) 及びプラセボ群の椎体骨折発生率 (累積) はそれぞれ10.4%、24.0%であり (相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された (Log-rank検定: p<0.0001)。⁶⁾

	1mg製剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積) ^{*)4)}	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積) ^{*)5)}	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積) ^{*)4)}	4.7%	16.6%

*3) 基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして600mg及びビタミンD₃として200IUを経口投与

*4) 新規骨折+既存椎体骨折の増悪

*5) 新規骨折のみ

また、2年間投与による1mg製剤群 (83例) の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は8.267±5.3360% (最終評価時^{*)6)}) で、プラセボに対して有意に大きかった (t検定: p<0.0001)。⁶⁾

更に1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による1mg製剤群 (194例) の椎体骨折発生率 (累積) は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率 (累積) は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による1mg製剤群 (56例) の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は10.271±5.9692% (最終評価時^{*)7)}) であった。⁷⁾

*6) 投与104週後又は投与中止時の時点

*7) 投与156週後又は投与中止時の時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより、骨代謝回転を低下させると考えられる。

- ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる。⁸⁾
- in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。⁸⁾
- ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる。⁹⁾

2. 薬理作用

(1) 骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する (*in vitro*)。¹⁰⁾

(2) 骨粗鬆症モデル動物における作用

- 1) ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。^{11,12)}
 - 2) カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制する。また、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関関係が認められる。¹³⁾
 - 3) ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。¹⁴⁾
 - 4) ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する。¹⁴⁾
- ### (3) 骨石灰化に及ぼす影響
- 正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない。¹⁵⁾
また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、類骨幅の増大は認められていない。^{11,12,13)}
- ### (4) 骨折治癒に及ぼす影響
- ラット腓骨骨折モデルにおいて、仮骨の吸収を遅延させたが、骨強度の低下は認められていない。¹⁵⁾

- 12) 小野薬品工業：ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルにおける作用(社内資料)
- 13) Mori H. et al. : Bone, 43 : 840, 2008
- 14) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1) : S75, 2008
- 15) 野崎一敏ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1) : S65, 2008

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

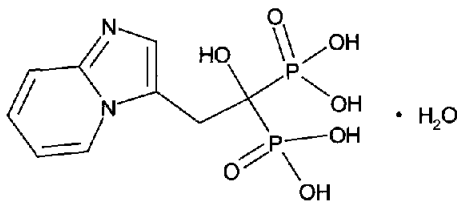
小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミノドロン酸水和物 (Minodronic Acid Hydrate)

化学名：[1-Hydroxy-2-(imidazo [1,2- a] pyridin-3-yl) ethylidene] bisphosphonic acid monohydrate

構造式：



分子式：C₉H₁₂N₂O₇P₂・H₂O

分子量：340.16

性状：本品は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。本品は水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約250℃(分解)

【包装】

リカルボン錠50mg：

患者さん用パッケージ付きPTP 1錠、5錠 (1錠×5)

【主要文献】

- 1) 小野薬品工業：第I相単回・反復投与試験(社内資料)
- 2) 小野薬品工業：50mg製剤臨床薬理試験(社内資料)
- 3) 碓井孝志ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1) : S215, 2008
- 4) 碓井孝志ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1) : S151, 2008
- 5) 小野薬品工業：50mg製剤第II/III相二重盲検骨密度試験(社内資料)
- 6) 小野薬品工業：1mg製剤第III相二重盲検骨折試験(社内資料)
- 7) 小野薬品工業：1mg製剤第III相骨折継続投与試験(社内資料)
- 8) 野崎一敏ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1) : S7, 2008
- 9) 森 裕史ほか：破骨細胞数減少作用(社内資料)
- 10) 森 裕史ほか：薬理と臨床, 18(Suppl.1) : S19, 2008
- 11) Tanaka M. et al. : Bone, 43 : 894, 2008

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

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

骨粗鬆症治療剤

ボノテオ錠50mg

ミノドロン酸水和物錠

Bonoteo® Tablets 50mg

日本標準商品分類番号

873999

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1月

貯 法: 室温保存

使用期限: ケース等に表示 (製造後30カ月)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- (1) 食道狭窄又はアカラシア (食道弛緩不能症) 等の食道通過を遅延させる障害のある患者 [本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。]
- (2) 服用時に上体を30分以上起こしていることのできない患者
- (3) 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 低カルシウム血症の患者 [血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。]
- (5) 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. 組成

有効成分 (1錠中)	添加物
ミノドロン酸水和物 50mg	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
フィルムコーティング錠	ごくうすい赤色			
		直径	厚さ	重量
		長径 約13.1mm 短径 約7.0mm	約4.1mm	約0.309g

【効能・効果】

骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
- (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはミノドロン酸水和物として50mgを4週に1回、起床時に十分量 (約180mL) の水 (又はぬるま湯) とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食 (水を除く) 並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1) 本剤は水 (又はぬるま湯) で服用すること。水以外の飲料 (Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。
 - 1) 口腔咽頭刺激の可能性があるので、本剤を嚥んだり又は口中で溶かしたりしないこと。
 - 2) 十分量 (約180mL) の水 (又はぬるま湯) とともに服用し、服用後30分は横たわらないこと。
 - 3) 就寝時又は起床前に服用しないこと。
- (3) 本剤は4週に1回服用する薬剤であるため、飲み忘れないように注意すること。本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者 [上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。]
- (2) 重篤な腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 上部消化管に関する副作用が報告されているので、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。
- (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (3) 本剤投与後は、血清カルシウム値が低下する可能性があるため、血清カルシウムの変動に注意し、必要に応じて、カルシウム及びビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。 (「相互作用」の項参照)
- (4) ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科

検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

(5)ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

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
水以外の飲料、食物 特に牛乳や乳製品 のような高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）含有製剤 ミネラル入りビタミン剤 制酸剤 等	同時に服用すると本剤の吸収に影響を与えるおそれがあるので、本剤の服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	本剤は多価陽イオンと錯体を形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。

4. 副作用

承認時までの臨床試験における228例中30例(13.2%)に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは胃・腹部不快感5例（2.2%）、腹痛3例（1.3%）、胃炎3例（1.3%）及びアルカリホスファターゼ減少3例（1.3%）等であった。

（承認時：2011年6月）

(1)重大な副作用

上部消化管障害：十二指腸潰瘍（0.4%）、胃潰瘍（頻度不明^{注)}）等の上部消化管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。

(2)重大な副作用（類薬）

1) **低カルシウム血症：**他のビスホスホネート系薬剤において痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT延長等を伴う低カルシウム血症があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **肝機能障害、黄疸：**他のビスホスホネート系薬剤において重篤な肝機能障害、黄疸があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **顎骨壊死・顎骨骨髓炎：**他のビスホスホネート系薬剤において顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症			発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎
消化器	胃・腹部不快感、腹痛、胃炎	逆流性食道炎、悪心	嘔吐、下痢、便秘、腹部膨満、消化不良、食欲不振、口内炎、口唇炎
血液			白血球減少、赤血球減少、血小板減少、単球増加
肝臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇、アルカリホスファターゼ上昇、LDH 上昇
腎臓			BUN 上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇
筋・骨格系	アルカリホスファターゼ減少		血中カルシウム減少、CK (CPK) 上昇
精神神経系			しびれ、坐骨神経痛、めまい
その他			胸痛、コレステロール増加、脱毛、膀胱炎、副鼻腔炎、倦怠感、血圧上昇、血中リン上昇、血中リン減少、顔面浮腫

注) 1mg 製剤の承認時までの臨床試験成績又は自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：

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。[他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに出生率の低下等がみられている。]

2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。[全身循環への放出量はビスホスホ

ネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]

(2)授乳婦：授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。[母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。]

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

症状：低カルシウム血症、上部消化管障害(胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は胃潰瘍等)が発現する可能性がある。

処置：吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。なお、低カルシウム血症には必要に応じて、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

8. 適用上の注意

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

閉経後女性各6例にミノドロン酸水和物42mg又は56mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度のパラメータ及び投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は下記のとおりである¹⁾。

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	尿中 排泄率(%)
42mg	10.9901 ±2.8488	1.0 ± 0.5	52.87 ±17.51	41.1 ± 38.0	0.25 ±0.09
56mg	15.4114 ±4.9493	0.9 ± 0.6	69.33 ±21.12	34.3 ± 8.7	0.27 ±0.17

(平均値±標準偏差)

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(2)反復投与

閉経後女性各12例にミノドロン酸水和物42mg又は56mgを食前30分に4週ごとに3回反復投与したとき、反復投与後のCmax及びAUCは投与初日と比較してミノドロン酸水和物42mgで0.990倍及び0.998倍、ミノドロン酸水和物56mgで0.962倍及び0.863倍であった¹⁾。

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

(3)食事の影響

閉経後女性24例にミノドロン酸水和物50mgを単回経口投与したとき、食前30分投与では空腹時投与に比しCmaxは約0.6倍、AUCは約0.4倍に低下した²⁾。

投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	16.759 ±7.185	1.1 ± 0.6	77.88 ±35.52	31.9 ±8.6
食前30分	11.935 ±8.363	0.7 ± 0.3	38.68 ±27.90	35.0 ±13.6

(平均値±標準偏差)

2. 代謝

ミノドロン酸水和物をヒト肝及び小腸マイクロソーム中でインキュベートした際、代謝物の生成は認められなかった(*in vitro*)³⁾。

また、CYP発現系において、ヒトのチトクロームP450の分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対してほとんど阻害活性を示さなかった(*in vitro*)⁴⁾。

3. 排泄

閉経後女性各6例にミノドロン酸水和物42mg又は56mgを空腹時に単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ0.25%又は0.27%であった¹⁾。

(注)本剤の承認された用量は「50mgを4週に1回、経口投与する。」である。

4. 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、¹⁴C-ミノドロン酸水和物添加濃度5~500ng/mLにおいて61.2~61.9%であり、この濃度範囲においてほぼ一定であった(*in vitro*、超遠心法)³⁾。

【臨床成績】

1. 骨密度試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした52週間の第Ⅱ/Ⅲ相試験^{*1)}の結果、腰椎平均骨密度の投与開始前から最終評価時^{*2)}の変化率±標準偏差はミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群6.461±3.6467%、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群6.730±3.9890%であった。Dunnett型で調整を行った4週に1回50mg投与群と1日1回1mg投与群の最終評価時^{*2)}の腰椎平均骨密度の変化率の差(差の95%信頼区間)は-0.269(-1.1093~0.5706)であり、4週に1回50mg投与は1日1回1mg投与に劣らないことが検証された³⁾。

また、骨代謝マーカー(尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド：尿中NTX、血清中骨型アルカリホスファターゼ)は、ミノドロン酸水和物4週に1回50mg投与群及びミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群とともに低下し、ほぼ同様に推移することが確認された⁵⁾。

投与期間	腰椎平均骨密度 [変化率] ±標準偏差	
	4週に1回50mg投与群 (201例)	1日1回1mg投与群 (204例)
投与12週後	3.308 ± 3.3502%	3.777 ± 3.3070%
投与24週後	4.731 ± 3.9057%	5.152 ± 3.8511%
投与36週後	5.612 ± 3.8303%	5.945 ± 3.3789%
投与52週後	6.462 ± 3.6558%	6.767 ± 3.9733%

最終評価時 ^{*2)}	6.461 ± 3.6467% (201例)	6.730 ± 3.9890% (204例)
----------------------	---------------------------	---------------------------

*1)基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして610mg及びビタミンD₃として400IUを経口投与

*2)投与52週後又は投与中止時の時点

2. 骨折試験

退行期骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験^{*3)}(骨折試験)において、ミノドロン酸水和物1日1回1mg投与群(1mg製剤群)及びプラセボ群の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ10.4%、24.0%であり(相対リスク減少率59%)、プラセボに対して有意な骨折防止効果が確認された(Log-rank検定：p<0.0001)⁶⁾。

	1mg 製剤群 (n=339)	プラセボ群 (n=328)
椎体骨折発生率(累積) ^{※4)}	10.4%	24.0%
新規椎体骨折発生率(累積) ^{※5)}	7.8%	18.5%
投与24週後以降の椎体骨折発生率(累積) ^{※4)}	4.7%	16.6%

※3)基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして600mg及びビタミンD₃として200IUを経口投与

※4)新規骨折+既存椎体骨折の増悪

※5)新規骨折のみ

また、2年間投与による1mg製剤群(83例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は8.267±5.3360%(最終評価時^{※6)})で、プラセボに対して有意に大きかった(t検定:p<0.0001)⁶⁾。

更に1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与による1mg製剤群(194例)の椎体骨折発生率(累積)は、12.4%であった。3年間投与時の1年毎の椎体骨折発生率(累積)は1年目6.7%、2年目3.6%、3年目3.2%であった。3年間投与による1mg製剤群(56例)の腰椎平均骨密度の変化率±標準偏差は10.271±5.9692%(最終評価時^{※7)})であった⁷⁾。

※6)投与104週後又は投与中止時の時点

※7)投与156週後又は投与中止時の時点

【薬効薬理】

1. 作用機序

以下の結果より、ミノドロン酸水和物は破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することにより、骨代謝回転を低下させると考えられる。

- (1)ラットに投与すると破骨細胞に取り込まれる⁸⁾。
- (2)*in vitro*において、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する⁸⁾。
- (3)ウサギ破骨細胞培養系において、破骨細胞数を減少させる⁹⁾。

2. 薬理作用

(1)骨吸収抑制作用

ウサギ破骨細胞培養系において、骨からのI型コラーゲン架橋C-テロペプチド遊離を抑制する(*in vitro*)¹⁰⁾。

(2)骨粗鬆症モデル動物における作用

- 1)ラット卵巣摘出モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する¹¹⁾¹²⁾。
- 2)カニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド及びデオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制する。また、骨密度及び骨強度の低下を抑制し、骨密度と骨強度には正の相関関係が認められる¹³⁾。
- 3)ラットステロイド誘発モデルにおいて、尿中デオキシピリジノリン濃度の上昇を抑制し、骨密度及び骨強度の低下を抑制する¹⁴⁾。
- 4)ラット不動化モデルにおいて、骨密度の低下を抑制する¹⁴⁾。

(3)骨石灰化に及ぼす影響

正常ラットにおいて、骨量を増加させる用量の100倍量まで、石灰化障害は認められていない¹⁵⁾。また、ラット及びカニクイザル卵巣摘出モデルにおいて、頬骨幅の増大は認められていない^{11)~13)}。

(4)骨折治療に及ぼす影響

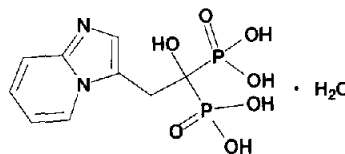
ラット腓骨骨折モデルにおいて、仮骨の吸収を遅延させたが、骨強度の低下は認められていない¹⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミノドロン酸水和物 (Minodronic Acid Hydrate)

化学名：[1-Hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)ethylidene] bisphosphonic acid monohydrate

構造式：



分子式：C₉H₁₂N₂O₇P₂·H₂O

分子量：340.16

融点：約250℃(分解)

性状：ミノドロン酸水和物は白色～微帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

患者さん用パッケージ付きPTP：3錠(1錠×3)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内報告書(閉経後女性・単回及び反復経口投与試験)(DIR110083)
- 2) 社内報告書(閉経後女性・薬物動態に及ぼす食事の影響)(DIR110084)
- 3) 碓井孝志 他：薬理と臨床 **18**(Suppl.1)：S215, 2008 [BON-00015]
- 4) 碓井孝志 他：薬理と臨床 **18**(Suppl.1)：S151, 2008 [BON-00011]
- 5) 社内報告書(第Ⅱ/Ⅲ相試験)(DIR110085)
- 6) 社内報告書(第Ⅲ相二重盲検骨折試験)(DIR090002)
- 7) 社内報告書(第Ⅲ相骨折継続投与試験)(DIR090003)
- 8) 野崎一敏 他：薬理と臨床 **18**(Suppl.1)：S7, 2008 [BON-00001]
- 9) 社内報告書(破骨細胞数減少作用)(DIR090021)
- 10) 森 裕史 他：薬理と臨床 **18**(Suppl.1)：S19, 2008 [BON-00002]
- 11) Tanaka, M. et al. : Bone **43**(5) : 894, 2008 [BON-00056]
- 12) 社内報告書(ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデル・薬理作用)(DIR110086)
- 13) Mori, H. et al. : Bone **43**(5) : 840, 2008 [BON-00055]
- 14) 森 裕史 他：薬理と臨床 **18**(Suppl.1)：S75, 2008 [BON-00006]
- 15) 野崎一敏 他：薬理と臨床 **18**(Suppl.1)：S65, 2008 [BON-00005]

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

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

38930SIA
BON31201Z01

(新聞発表用)

1	販 売 名	ガバペン [®] 錠 200 mg, ガバペン [®] 錠 300 mg, ガバペン [®] 錠 400 mg ガバペン [®] シロップ 5 %
2	一 般 名	ガバペンチン
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ガバペン [®] 錠 200 mg : 1 錠中, ガバペンチン 200.00 mg 含有 ガバペン [®] 錠 300 mg : 1 錠中, ガバペンチン 300.00 mg 含有 ガバペン [®] 錠 400 mg : 1 錠中, ガバペンチン 400.00 mg 含有 ガバペン [®] シロップ 5 % : 1 mL 中, ガバペンチン 50 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600 mg, 2 日目 1 日量 1200 mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は, 維持量として 1 日量 1200 mg~1800 mg を 3 回に分割経口投与する。なお, 症状により適宜増減するが, 1 日最高投与量は 2400 mg までとする。 <u>通常, 3~12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10 mg/kg, 2 日目 1 日量 20 mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として, 3~4 歳の幼児には 1 日量 40 mg/kg, 5~12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25~35 mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが, 1 日最高投与量は 50 mg/kg までとする。なお, いずれの時期における投与量についても, 成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。</u> (下線部: 追加箇所 (ガバペン [®] 錠))
6	効 能 ・ 効 果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法
7	備 考	本剤は抗てんかん剤であり, 今回の申請は小児患者に対する適応拡大ならびにシロップ剤の剤形追加である。

1.8.1 添付文書（案）

ガバペン® 錠 200 mg, 300 mg, 400 mg, およびガバペン® シロップ 5%の添付文書（案）を次頁に示す。なお、既に承認されている成人のてんかんに対する添付文書（2009年7月改訂（第3版））より、新たに追加・変更した部分を下線で示した。

1.8.1.1 ガバペン[®]錠 200 mg, 300 mg, 400 mg

抗てんかん剤

処方せん医薬品[®]

ガバペン[®]錠 200 mg
 ガバペン[®]錠 300 mg
 ガバペン[®]錠 400 mg
GABAPEN[®] Tablets
 ガバペンチン錠

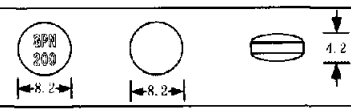
日本標準商品分類番号
871139

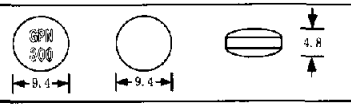
	200 mg	300 mg	400 mg
承認番号	21800AMZ10365	21800AMZ10366	21800AMZ10367
薬価収載	2006年9月		
販売開始	2006年9月		
国際誕生	1993年2月		

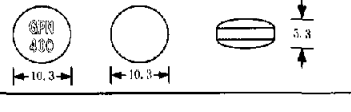
貯 法：室温保存（高温での保存を避けること）
 （取扱い上の注意参照）
 使用期限：最終年月をラベル、外箱等に記載
 注）注意-医師等の処方せんにより使用すること

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

【組成・性状】

販売名	ガバペン錠200 mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン200.00 mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/ 識別コード	白色/フィルムコート錠/GPN200
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ガバペン錠300 mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン300.00 mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/ 識別コード	白色/フィルムコート錠/GPN300
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ガバペン錠400 mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン400.00 mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/ 識別コード	白色/フィルムコート錠/GPN400
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。

通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。
 [国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
2. 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては眠気、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。
3. 1日3回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。
4. 本剤の投与を中止する場合には、最低1週間かけて徐々に減量すること。[症状が悪化するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）]
5. 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与
 腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)		≥60	30~59	15~29	5~14
1日投与量 (mg/日)		600~2400	400~1000	200~500	100~200
投与量	初日	1回200 mg 1日3回	1回200 mg 1日2回	1回200 mg 1日1回	1回200 mg 1日1回
	維持量	1回400 mg 1日3回	1回300 mg 1日2回	1回300 mg 1日1回	1回300 mg 2日1回
		1回600 mg 1日3回	1回400 mg 1日2回	1回400 mg 1日1回	(クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回200 mg 2日に1回を考慮する)
最高投与量	1回800 mg 1日3回	1回500 mg 1日2回	1回500 mg 1日1回	1回200 mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが5 mL/minに近い患者では、1回300 mg 2日に1回を考慮する)	

6. 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが 5 mL/min 以上の場合には、上記の投与量に加え、血液透析を実施した後に本剤 200 mg を追加投与する。また、クレアチニンクリアランスが 5 mL/min 未満の場合には、初日に 200 mg を単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤 1回 200, 300 又は 400 mg を追加投与する（それぞれクレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上の患者における 1回 400, 600 又は 800 mg 1日 3回投与に相当）。なお、ここで示している用法・用量は、48時間ごとに4時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]

7. 腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験はない。]

【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）
 - 腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照]
 - 高齢者 [「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]
- 重要な基本的注意
 - 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又は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、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
 - 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
 - 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

- 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[「その他の注意」の項参照]

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること） [「薬物動態」の項参照]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム）	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度 (C _{max}) が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) が20%低下したり、制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明
モルヒネ	ガバペンチンのC _{max} が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある ²⁾ 。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。

4. 副作用

成人: 承認時までに国内第II/III相及び長期投与試験において 257 例に本剤が投与された。うち 140 例は国内第II/III相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ397例であった。のべ397例中235例(59.2%)に副作用が、387例中78例(20.2%)に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠(33.5%)、浮動性めまい(15.9%)、頭痛(8.6%)、複視(5.0%)、倦怠感(3.8%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK (CPK) 増加(5.2%)、サイロキシン減少(4.4%)、抗核因子陽性(3.4%)、白血球数減少(3.1%)等であった。

小児: 承認時までに国内第III相試験において 89 例に本剤が投与された。うち 65 例は国内第III相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ154例であった。3~15歳の幼児及び小児患者のべ154例中60例(39.0%)に副作用が、154例中3例(1.9%)に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠(27.3%)、痙攣(2.6%)、食欲亢進(1.9%)、流涎過多(1.9%)、発疹(1.9%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、ALP増加(1.3%)、白血球数増加(0.6%)であった。

- 重大な副作用
 - 急性腎不全（頻度不明）：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。
 - 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：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。
 - 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：観察を十

分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	3%以上	3%未満	頻度不明*
精神・神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック	運動障害、幻覚、ミオクローヌス
眼	複視	眼振、眼の異常感、霧視	弱視、視覚異常
皮膚		脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	多形紅斑
消化器		悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進	
血液		白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少	
循環器		高血圧、動悸	
泌尿・生殖器		尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全	
肝臓		AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、ALP増加、γ-GTP増加	
その他	CK(CPK)増加、サイロキシン減少、抗核因子陽性	倦怠感、関節痛、胸痛、発熱、無力症、顔面浮腫、回転性めまい、呼吸困難、背部痛、体重増加、鼻炎、耳鳴、異常歩行、LDH増加、尿酸減少、血糖増加、血糖減少、転倒・転落、鼻咽頭炎	血管浮腫、浮腫、肺炎

*自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦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。[動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延(マウス)、尿管拡張・腎盂拡張(ラット)、着床後胚死亡率の増加(ウサギ)が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている³⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。なお、外国で実施され

た3~12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

8. 過量投与

(1) 症状

外国においてガバペンチンを49 gまで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢である。

(2) 処置

対症療法を行う。これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

9. 適用上の注意

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

(2) 本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存するよう指導すること。

10. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。

(3) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後10~12時間以上にわたって分布したが、投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され(マウス、サルでは消失時間を検討しなかった)、ラット及びサルの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し、本剤1200 mg/日群で11.6%、1800 mg/日群で7.3%、長期投与では5.7%であり、12週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では6.2%に対し、本剤600 mg/日から1800 mg/日投与群で9.5%から29.6%、長期投与では17.3%であった。

(4) がん原性試験(2年間経口投与)において、ラットの雄のみに2000 mg/kg/日(最大臨床用量2400 mg/

日におけるヒト全身曝露量 (AUC) の11倍に相当)で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は1000 mg/kg/日 (最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量の7倍に相当)で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。

- (5) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。
- (6) 幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000 mg/kg/日で前立腺、雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

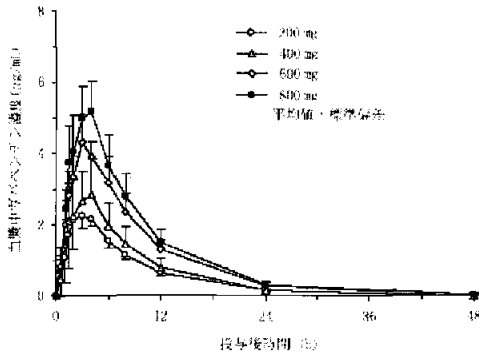
(1) 成人

1) 単回投与⁴⁾

健康成人に、ガバペンチン 200, 400, 600 及び 800 mg (各投与量 6 例) を空腹時に単回経口投与した時、投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は 6~7 時間であった。

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
200	2.48 (21.4)	22.64 (10.3)	3.0 (30.0)	6.47 (43.0)
400	2.94 (30.8)	27.20 (27.8)	3.1 (35.5)	6.67 (27.3)
600	4.31 (16.3)	44.12 (14.4)	3.0 (20.0)	6.13 (21.9)
800	5.23 (16.6)	52.33 (17.5)	3.3 (30.3)	6.99 (25.8)

各投与量 6 例、平均値 (変動係数%)
 C_{max}: 最高血漿中濃度
 AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積
 T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
 T_{1/2}: 血漿中濃度半減期



2) 反復投与^{5, 6)}

健康成人 (各投与量 6 例) にガバペンチンを 1 回 600 及び 800 mg 1 日 3 回 6 日間反復経口投与した時、投与後 2 日までに定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値 (変動係数%) はそれぞれ 5.38 時間 (11.9) 及び 5.87 時間 (12.3) であった。

(2) 小児

1) 単回投与 (外国試験)

1 ヶ月~12 歳の健康な小児に、ガバペンチン約 10 mg/kg を単回経口投与した時、5 歳未満の小児における AUC_{0-∞} は 5 歳以上と比較して約 30% 低かった。

	5 歳未満 27 例	5 歳以上 21 例
C _{max} (µg/mL)	3.74 (33.5)	4.52 (26.5)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	25.6 (40.4)	36.0 (26.1)
T _{max} (h)	2.1 (40.6)	2.5 (36.8)
T _{1/2} (h)	4.3 (39.2)	4.7 (12.9)

平均値 (変動係数%)
 C_{max}: 最高血漿中濃度
 AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積
 T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
 T_{1/2}: 血漿中濃度半減期

2. 食事の影響⁷⁾

健康成人 19 例において、絶食時及び食後にガバペンチン 400 mg を錠剤として単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 3.650 及び 3.800 µg/mL, AUC₀₋₄₈ は 35.41 及び 35.27 µg·h/mL であった。絶食時及び食後投与後の薬物動態に差は認められなかった。

3. 分布

健康成人 (外国人) 12 例を対象にガバペンチン 150 mg を静脈内単回投与した時の分布容積の平均値 (変動係数%) は、57.7 L (10.9) であり、ほぼ体水分量と一致した⁸⁾。ガバペンチンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.83 であった⁹⁾。

てんかん患者 (外国人) において、定常状態の投与前値 (トラフ値) ではガバペンチンの脳脊髄液中濃度/血漿中濃度比が約 20% であった¹⁰⁾。ガバペンチンの血漿蛋白結合率は、2.0 ~ 10.0 µg/mL の血漿中濃度範囲において 3% 未満であった (in vitro 試験)¹¹⁾。

4. 代謝

ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない^{8, 9)}。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない¹²⁾。in vitro 試験において、ガバペンチン 171 µg/mL (1 mM, 3600 mg/日投与時の定常状態の C_{max} の約 16 倍) で CYP2A6 にわずかな阻害 (14~30%) が認められた。CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対する阻害は認められなかった¹³⁾。

5. 排泄

健康成人 (外国人) 12 例を対象に、ガバペンチン 150 mg を静脈内単回投与した時の全身クリアランスの平均値 (変動係数%) は、116.2 mL/min (9.9) で、糸球体ろ過速度と一致した。この時の未変化体の尿中排泄率はほぼ 100% であった⁹⁾。

健康成人 (各投与量 6 例) にガバペンチンを空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率の平均値 (変動係数%) は、投与量 200, 400, 600 及び 800 mg で、それぞれ 70.1 (11.0), 42.1 (30.2), 46.4 (14.7) 及び 41.2% (15.5) であった⁴⁾。

健康成人 (各投与量 6 例) に、ガバペンチンを 1 回 600 及び 800 mg 1 日 3 回反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後 2 日までにほぼ一定となった^{5, 6)}。

6. 相互作用 (外国人データ)

(1) 制酸剤¹⁾

健康成人 16 例を対象に制酸剤 (水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有) 及びガバペンチン (400 mg) を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、ガバペンチン単

- 独投与と比較してそれぞれ17及び20%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与前2時間に投与した時のガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ12及び19%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与後2時間に投与した時のガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ5及び11%減少した。
- (2) **フェニトイン¹⁴⁾**
 フェニトイン単剤療法中のでんかん患者8例を対象にガバペンチンを反復経口投与(1回400mg 1日3回投与)した時、ガバペンチンはフェニトインの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。
- (3) **カルバマゼピン¹⁵⁾**
 カルバマゼピン単剤療法中のでんかん患者12例を対象にガバペンチンを反復経口投与(1回400mg 1日3回投与)した時、ガバペンチンはカルバマゼピン及びその代謝物(10, 11-エポキシド体)の血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。
- (4) **バルプロ酸¹⁶⁾**
 バルプロ酸単剤療法中のでんかん患者14例を対象にガバペンチンを反復経口投与(1回400mg 1日3回投与)した時、ガバペンチンはバルプロ酸の血清中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。
- (5) **フェノバルビタール¹⁷⁾**
 健康成人14例を対象にフェノバルビタール(90mg/日)及びガバペンチン(1回300mg 1日3回投与)を反復経口投与した時、ガバペンチンはフェノバルビタールの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またフェノバルビタールもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。
- (6) **モルヒネ²⁾**
 健康成人12例を対象に、モルヒネ(徐放性カプセル60mg 単回投与)をガバペンチン投与(600mg 単回投与)の2時間前に投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び AUC は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ24%及び44%増加したとの文献報告がある。モルヒネの薬物動態パラメータは、モルヒネ投与の2時間後にガバペンチンを投与しても影響を受けなかった。
- (7) **プロベネシド¹⁸⁾**
 健康成人12例を対象に、プロベネシド(1000mg 単回投与)をガバペンチン投与(200mg 単回投与)の1時間前に投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ9.2%及び12.7%増加し、プロベネシドはガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。
- (8) **シメチジン¹⁹⁾**
 健康成人12例を対象にシメチジン(1回300mg 1日4回投与)及びガバペンチン(400mg)を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれ

- ぞれ6%減少及び17%増加したが、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。
- (9) **経口避妊薬(ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの合剤)²⁰⁾**
 健康成人女性13例を対象に経口避妊薬(ノルエチステロン2.5mg 及びエチニルエストラジオール50µgの合剤1日1回投与)とガバペンチン(1回400mg 1日3回投与)を同時に経口投与した時、ガバペンチン併用時のノルエチステロンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ13%及び3%増加し、ガバペンチンはノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ガバペンチン併用時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ9%及び6%増加し、ガバペンチンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- (10) **ナプロキセン²¹⁾**
 健康成人18例を対象に、ナプロキセン(250mg)及びガバペンチン(125mg)を同時に単回経口投与した時、ナプロキセンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はナプロキセン単独投与と比較してそれぞれ1%増加及び1.9%減少し、ガバペンチンはナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。ナプロキセン併用時のガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ14%及び12%増加し、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

7. **腎機能障害患者(成人)**

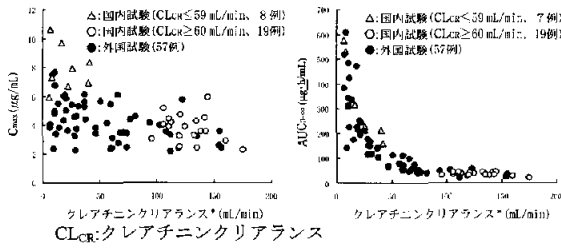
- (1) 腎機能の異なる被験者20例(外国人)を対象に、ガバペンチン400mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長し $AUC_{0-\infty}$ が増加した²²⁾。

クレアチニン クリアランス	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL_r (mL/min)
>60 mL/min (n=6)	3.17 (28.4)	37.8 (27.4)	4.5 (18.9)	6.5	81.7 (32.4)
30-60 mL/min (n=6)	3.52 (32.2)	73.5 (31.9)	5.1 (47.1)	12.8	44.7 (19.7)
<30 mL/min (n=8)	4.93 (40.5)	551 (103)	7.1 (45.6)	52.0	9.0 (46.9)

投与量: 400mg(単回), 平均値(変動係数%)

CLr: 腎クリアランス

- (2) 腎機能の異なる被験者8例(クレアチンクリアランス: 5.50~41.4 mL/min)を対象に、ガバペンチン400mgを単回経口投与し、国内健康成人男性被験者(クレアチンクリアランス≥60 mL/min)を対象とした薬物動態試験(19例)及び外国における腎機能の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果(クレアチンクリアランス≥5 mL/min, 57例)と合わせて評価した。国内試験における腎機能低下者(クレアチンクリアランス<59 mL/min)の C_{max} は、外国試験と比較して高い傾向を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ は外国試験と類似した。



* : クレアチニンクリアランスは、24 時間クレアチニンクリアランスを用いた。ただし、国内健康成人男性被験者 (クレアチニンクリアランス ≥ 60 mL/min) を対象とした薬物動態試験のデータに関しては、Cockcroft and Gault の換算式を用いた。

(3) 腎機能障害のある患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

被験者 838 例 (うち日本人 146 例) から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾より算出した腎機能障害患者 (CL_{CR} : 5~59 mL/min) に「用法・用量に関連する使用上の注意」に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移 (腎機能のみを変動要因としたシミュレーション) は、 CL_{CR} が 5 mL/min の被験者では CL_{CR} 60~120 mL/min の被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者では CL_{CR} が 60~120 mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。

8. 血液透析患者 (成人)

(1) 無尿症患者 11 例 (外国人) にガバペンチン 400 mg を単回経口投与した時、3 時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約 39% 減少した。その時の透析クリアランスは 142 mL/min であった²⁴⁾。

(2) 週 3 回の血液透析を受けている日本人てんかん患者 1 例 ($CL_{CR}=7.49$ mL/min) にガバペンチンを 1 回 300 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった²⁵⁾。

(3) 血液透析を受けている患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

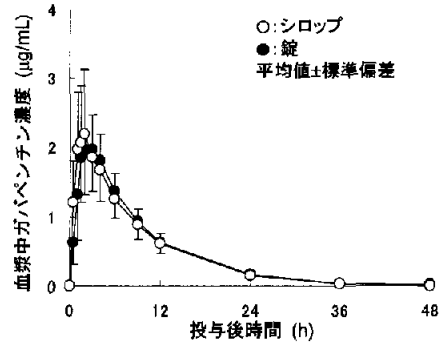
被験者 838 例 (うち日本人 146 例) から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾及び透析クリアランス (142 mL/min) より算出した透析患者に「用法・用量に関連する使用上の注意」に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移 (腎機能のみを変動要因としたシミュレーション) は、 CL_{CR} が 60~120 mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。

9. 高齢者 (外国人データ)²⁶⁾

年齢が 20~80 歳の健康被験者 36 例にガバペンチン 400 mg を単回経口投与した時のクリアランスは、加齢とともに低下した。加齢に伴うクリアランスの低下は腎機能の低下によるものと考えられた。

10. 生物学的同等性²⁷⁾

アジア人健康成人 26 例にガバペンチン 200 mg (シロップ又は錠) を空腹時単回投与したとき、ガバペンチンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。ガバペンシロップ 200 mg とガバペン錠 200 mg は生物学的に同等であることが確認された。



剤形	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
シロップ	2.33 (36)	20.9 (19)	2.15 (57)	6.04 (16)
錠	2.13 (27)	21.3 (16)	2.58 (47)	5.98 (17)
幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)	1.09 (0.98, 1.22)	0.98 (0.91, 1.07)	=	=

平均値 (変動係数%)
a) シロップ/錠

【臨床成績】

臨床効果

1. 第Ⅲ相試験 (成人)²⁸⁾

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者 209 例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン 1200 mg/日、1800 mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合、主要評価項目である Response Ratio^{*1)} の評価において、いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた。

主要評価項目 Response Ratio^{*1)}

	ガバペンチン群		
	プラセボ群	1200 mg/日群	1800 mg/日群
有効性評価例数	75	80	35
Response Ratio ^{*1)} の平均値	-0.037	-0.144	-0.160
95%信頼区間	[-0.086, 0.012]	[-0.195, -0.093]	[-0.230, -0.090]
プラセボ群との比較 (ANOVA)		p = 0.0032	p = 0.0049
てんかん発作頻度減少率 ^{*2)}	-7.1%	-25.2%	-27.6%

*1 : Response Ratio は、本薬の投与前 28 日あたりの発作頻度を「B」、投与後 28 日あたりの発作頻度を「T」とし、 $(T - B) / (T + B)$ で算出した。その値は、-1 から +1 になり、0 は発作頻度に変化がないこと、-1 は発作が完全に消失したことを示し、正の値は発作頻度が増加したことを示す。なお、Response Ratio : -0.333 は、発作頻度が 50% 減少したことに相当する。

*2 : Response Ratio の平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 (%)
[$= 200 \times \text{Response Ratio} / (1 - \text{Response Ratio})$]

2. 長期投与試験 (成人)^{29, 30)}

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者 211 例を対象として、長期投与試験 (最長 200 週) を実施した。評価例数は 24 週で 170 例、48 週で 129 例、96 週で 55 例であり、96 週のガバペンチン投与において、Response Ratio の平均は -0.389~-0.221 (Response Ratio から算出したてんかん発作頻度減少率: -56.0~-36.2%) で推移した。

3. 第Ⅲ相試験 (小児)³¹⁾

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有する3~15歳の小児てんかん患者89例を対象として、非盲検試験を実施した。ガバペンチンを12週間経口投与した場合、主要評価項目であるResponse Ratioの平均値は主解析対象集団である86例において-0.158 (Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率:-27.3%)であり、発作頻度の減少が示された。

4. 長期投与試験 (小児)³²⁾

第Ⅲ相試験から移行した小児てんかん患者65例を対象として、長期投与試験(52週)を実施した。長期投与試験に移行後のResponse Ratioの平均値及びResponse Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率は下表のように推移した。

	12週(開始時)	20週	28週	36週	48週	64週
評価例数	65	65	60	58	54	47
Response Ratioの平均値	-0.211	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327
てんかん発作頻度減少率 ^{a)}	-34.8%	-41.7%	-40.8%	-46.1%	-43.7%	-49.3%

a) Response Ratioの平均値から算出

【薬効薬理】

1. 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用³³⁾

ガバペンチンは、マウス及びラットにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制した。また、ガバペンチンはフェニトイン、カルバマゼピン及びバルプロ酸のマウスにおける最大電撃けいれん抑制作用のED₅₀値を減少させた。

2. 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用³³⁾

ガバペンチンは、ペンチレンテトラゾール、ピククリン、ピクロトキシン、ストリキニーネ及びチオセミカルバジド誘発強直性伸展けいれんを抑制した。また、ペンチレンテトラゾール誘発間代性けいれんも抑制したが、ピククリン及びピクロトキシン誘発間代性けいれんを抑制しなかった。

3. キンドリングモデルにおける抗けいれん作用³³⁾

ガバペンチンは、海馬キンドリングラットにおいて、けいれん発作行動を改善し、後発射持続時間を短縮した。

4. 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用³³⁾

ガバペンチンは、マウスの聴原発作及びスナネズミの反射性てんかんを抑制した。一方、ラット欠神発作(小発作)及びヒト光原性ミオクロニー発作には効果を示さなかった。

5. 作用機序

ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが、ガバペンチンはGABA関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合せず、既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット³⁴⁾に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し³⁵⁾、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること³⁵⁾が寄与しているものと考えられている。また、脳内GABA量を増加させること³⁶⁾が認められたが、

その寄与は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

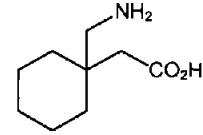
一般名：ガバペンチン (Gabapentin)

化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

分子式：C₉H₁₇NO₂

分子量：171.24

構造式：



分配係数 (log P) : -1.18 (pH 4.0, 1-オクタノール/水系溶媒)

性状：ガバペンチンは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水又は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、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存すること(本剤を30℃で24ヵ月、40℃で6ヵ月保存した結果、明確な品質の変化が認められた)。

【包装】

200 mg 錠：10 錠 (PTP) ×10, 500 mg 錠 (瓶)

300 mg 錠：10 錠 (PTP) ×10

400 mg 錠：10 錠 (PTP) ×10

【主要文献】

- 社内資料:制酸剤との薬物相互作用 [L20060602042]
- Eckhardt, K. et al. : Anesth Analg 91(1) : 185, 2000 [L20050627426]
- 社内資料:授乳婦における薬物動態と乳汁移行 [L20060602037]
- 社内資料:健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態 [L20060602027]
- 社内資料:健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (1800mg/日) [L20060602028]
- 社内資料:健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (2400mg/日) [L20060602029]
- 社内資料:生物学的同等性ならびに食事の影響(錠剤) [L20060602012]
- 社内資料:バイオアベイラビリティ [L20060602033]
- 社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝 [L20060602039]
- 社内資料:脳脊髄液移行及び薬物動態 [L20060602038]
- 社内資料:蛋白結合 [L20060602034]
- 社内資料:アンチピリンのクリアランスに対する作用(薬物代謝酵素誘導) [L20060602040]
- 社内資料:ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用 [L20060602059]
- 社内資料:フェニトインとの薬物相互作用 [L20060602060]
- 社内資料:カルバマゼピンとの薬物相互作用

- [L20060602061]
16) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用
[L20060602062]
17) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用
[L20060602063]
18) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用
[L20060602064]
19) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用
[L20060602065]
20) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
[L20060602066]
21) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用
[L20060602067]
22) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
[L20060602013]
23) 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びてんかん患者における母集団薬物動態 [L20060602031]
24) 社内資料：血液透析患者における薬物動態
[L20060602032]
25) 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態
[L20110413007]
26) 社内資料：高齢者における薬物動態
[L20060602030]
27) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響（シロップ剤） [L20110413006]
28) 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性
[L20060602019]
29) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第 II 相試験からの移行症例） [L20060602071]
30) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第 III 相試験からの移行症例） [L20060602056]
31) 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性
[L20110328069]
32) 社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性 [L20110328068]
33) 社内資料：非臨床薬理 [L20060602022]
34) Gee, N.S. et al. : J Biol Chem 271(10) : 5768, 1996
[L20060526001]
35) Fink, K. et al. : Br J Pharmacol 130(4) : 900, 2000
[L20060526003]
36) Petroff, O.A.C. et al. : Epilepsia 41(6) : 675, 2000
[L20050627435]
- 【文献請求先】
「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053
- 【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

1.8.1.2 ガバペン® シロップ 5%

抗てんかん剤

処方せん医薬品[※]

ガバペン®シロップ 5%

GABAPEN® Syrup 5%

ガバペンチンシロップ

日本標準商品分類番号
871139

貯法: 2~8℃

使用期限: 2年 (最終年月をラベル, 外箱等に記載)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	●●●●●●●●
薬価収載	●●●●●●●●
販売開始	●●●●●●●●
国際誕生	1993年2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	ガバペンシロップ 5%
成分・分量 [1mL中]	ガバペンチン 50 mg
添加物	濃グリセリン, キシリトール, 香料
剤形	シロップ剤
外観/におい	無色~微黄色澄明の液/芳香を有する

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

通常, 成人及び 13 歳以上の小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 600 mg, 2 日目 1 日量 1200 mg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は, 維持量として 1 日量 1200 mg~1800 mg を 3 回に分割経口投与する。なお, 症状により適宜増減するが, 1 日最高投与量は 2400 mg までとする。

通常, 3~12 歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日 1 日量 10 mg/kg, 2 日目 1 日量 20 mg/kg をそれぞれ 3 回に分割経口投与する。3 日目以降は維持量として, 3~4 歳の幼児には 1 日量 40 mg/kg, 5~12 歳の幼児及び小児には 1 日量 25~35 mg/kg を 3 回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが, 1 日最高投与量は 50 mg/kg までとする。なお, いずれの時期における投与量についても, 成人及び 13 歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。
[国内臨床試験において, 本剤単独投与での使用経験はない。]
2. 投与初期に眠気, ふらつき等の症状があらわれることがあるので, 投与初期においては眠気, ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。

3. 1日3回投与の場合に, 各投与間隔は12時間を超えないものとする。
4. 本剤の投与を中止する場合には, 最低1週間かけて徐々に減量すること。[症状が悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)]
5. 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は, 下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお, ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため, 腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて, 各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥60	30~59	15~29	5~14	
1日投与量 (mg/日)	600~2400	400~1000	200~500	100~200	
投与量	初日	1回200 mg 1日3回	1回200 mg 1日2回	1回200 mg 1日1回	1回200 mg 1日1回
	維持量	1回400 mg 1日3回	1回300 mg 1日2回	1回300 mg 1日1回	1回300 mg 2日1回 (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では, 1回 200 mg 2日に1回を考慮する) ^{*)}
		1回600 mg 1日3回	1回400 mg 1日2回	1回400 mg 1日1回	
最高投与量	1回800 mg 1日3回	1回500 mg 1日2回	1回500 mg 1日1回	1回200 mg 1日1回 (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では, 1回 300 mg 2日に1回を考慮する) ^{*)}	

*1. シロップ剤では, 1回 150 mg 1日 1回 (クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者では, 1回 75 mg 1日 1回を考慮する) の投与も考慮できる。

*2. シロップ剤では, クレアチニンクリアランスが 5 mL/min に近い患者において, 1回 150 mg 1日 1回投与も考慮できる。

6. 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与
血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際, クレアチニンクリアランスが 5 mL/min 以上の場合には, 上記の投与量に加え, 血液透析を実施した後に本剤 200 mg を追加投与する。また, クレアチニンクリアランスが 5 mL/min 未満の場合には, 初日に 200 mg を単回投与したのち, 血液透析を実施した後に本剤 1回 200, 300 又は 400 mg を追加投与する (それぞれクレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上の患者における 1回 400, 600 又は 800 mg 1日 3回投与に相当)。なお, ここで示している用法・用量は, 48 時間ごとに 4 時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果

に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔薬物動態〕の項参照

7. 腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験はない。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照〕
 - (2) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
- (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又は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、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
 - (2) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
 - (3) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
 - (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）〔「薬物動態」の項参照〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 (水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度(C _{max})が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)が20%低下したり。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明
モルヒネ	ガバペンチンのC _{max} が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制され本剤の吸収が増加したと考えられる。

4. 副作用

成人：承認時までに国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において257例に本剤が投与された。うち140例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ397例であった。のべ397例中235例(59.2%)

に副作用が、387例中78例(20.2%)に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠(33.5%)、浮動性めまい(15.9%)、頭痛(8.6%)、複視(5.0%)、倦怠感(3.8%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK(CPK)増加(5.2%)、サイロキシン減少(4.4%)、抗核因子陽性(3.4%)、白血球数減少(3.1%)等であった。

小児：承認時までに国内第Ⅲ相試験において89例に本剤が投与された。うち65例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ154例であった。3~15歳の幼児及び小児患者のべ154例中60例(39.0%)に副作用が、154例中3例(1.9%)に臨床検査値異常変動が認められた。主な副作用は、傾眠(27.3%)、痙攣(2.6%)、食欲亢進(1.9%)、流涎過多(1.9%)、発疹(1.9%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、ALP増加(1.3%)、白血球数増加(0.6%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全(頻度不明*)：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) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明*)：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) 肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明*)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	3%以上	3%未満	頻度不明*
精神・神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック	運動障害、幻覚、ミオクローヌス
眼	複視	眼振、眼の異常感、霧視	弱視、視覚異常
皮膚		脱毛、発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	多形紅斑
消化器		悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進	
血液		白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少	
循環器		高血圧、動悸	
泌尿・生殖器		尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全	

肝臓		AST(GOT)増加, ALT(GPT)増加, Al-P 増加, γ -GTP 増加	
その他	CK(CPK) 増加, サイロキシン減少, 抗核因子陽性	倦怠感, 関節痛, 胸痛, 発熱, 無力症, 顔面浮腫, 回転性めまい, 呼吸困難, 背部痛, 体重増加, 鼻炎, 耳鳴, 異常歩行, LDH 増加, 尿酸減少, 血糖増加, 血糖減少, 転倒・転落, 鼻咽頭炎	血管浮腫, 浮腫, 肺炎

*自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦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。[動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延(マウス)、尿管拡張・腎盂拡張(ラット)、着床後胚死亡率の増加(ウサギ)が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが認められている³⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験において使用経験はない)。なお、外国で実施された3~12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

8. 過量投与

(1) 症状

外国においてガバペンチンを49 gまで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢である。

(2) 処置

対症療法を行う。これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

9. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%, プラセボ群: 0.24%), 抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグ

ループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。

(3) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後10~12時間以上にわたって分布したが、投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され(マウス、サルでは消失時間を検討しなかった)、ラット及びサルの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し、本剤1200 mg/日群で11.6%, 1800 mg/日群で7.3%, 長期投与では5.7%であり、12週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では6.2%に対し、本剤600 mg/日から1800 mg/日投与群で9.5%から29.6%, 長期投与では17.3%であった。

(4) がん原性試験(2年間経口投与)において、ラットの雄のみに2000 mg/kg/日(最大臨床用量2400 mg/日)におけるヒト全身曝露量(AUC)の11倍に相当)で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は1000 mg/kg/日(最大臨床用量2400 mg/日)におけるヒト全身曝露量の7倍に相当)で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。

(5) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

(6) 幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000 mg/kg/日で前立腺、雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

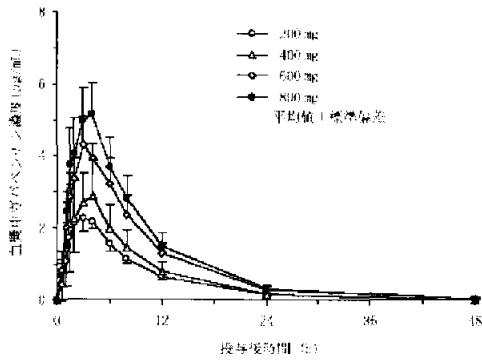
(1) 成人

1) 単回投与⁴⁾

健康成人に、ガバペンチン 200, 400, 600 及び 800 mg (各投与量 6 例) を空腹時に単回経口投与した時、投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は 6~7 時間であった。

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
200	2.48 (21.4)	22.64 (10.3)	3.0 (30.0)	6.47 (43.0)
400	2.94 (30.8)	27.20 (27.8)	3.1 (35.5)	6.67 (27.3)
600	4.31 (16.3)	44.12 (14.4)	3.0 (20.0)	6.13 (21.9)
800	5.23 (16.6)	52.33 (17.5)	3.3 (30.3)	6.99 (25.8)

各投与量 6 例, 平均値 (変動係数%)
 C_{max}: 最高血漿中濃度
 AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積
 T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
 T_{1/2}: 血漿中濃度半減期



2) 反復投与^{5, 6)}

健康成人 (各投与量 6 例) にガバペンチンを 1 回 600 及び 800 mg 1 日 3 回 6 日間反復経口投与した時、投与後 2 日までに定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値 (変動係数%) はそれぞれ 5.38 時間 (11.9) 及び 5.87 時間 (12.3) であった。

(2) 小児

1) 単回投与 (外国試験)

1 カ月～12 歳の健康な小児に、ガバペンチン約 10 mg/kg を単回経口投与した時、5 歳未満の小児における AUC_{0-∞} は 5 歳以上と比較して約 30% 低かった。

	5 歳未満 27 例	5 歳以上 21 例
C _{max} (μg/mL)	3.74 (33.5)	4.52 (26.5)
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	25.6 (40.4)	36.0 (26.1)
T _{max} (h)	2.1 (40.6)	2.5 (36.8)
T _{1/2} (h)	4.3 (39.2)	4.7 (12.9)

平均値 (変動係数%)
 C_{max}: 最高血漿中濃度
 AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積
 T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
 T_{1/2}: 血漿中濃度半減期

2. 食事の影響⁷⁾

アジア人健康成人 26 例において、絶食時及び食後にガバペンチン 200 mg をシロップ剤として単回経口投与した時、絶食時及び食後投与後の AUC₀₋₄₈ に差は認められなかった。絶食時と比較して C_{max} 及び T_{max} の平均値はそれぞれ 16% 低下及び 1.6 時間延長した。

3. 分布

健康成人 (外国人) 12 例を対象にガバペンチン 150 mg を静脈内単回投与した時の分布容積の平均値 (変動係数%) は、57.7 L (10.9) であり、ほぼ体水分量と一致した⁸⁾。ガバペンチンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.83 であった⁹⁾。

てんかん患者 (外国人) において、定常状態の投与前値 (トラフ値) ではガバペンチンの脳脊髄液中濃度/血漿中濃度比が約 20% であった¹⁰⁾。ガバペンチンの血漿蛋白結合率は、2.0～10.0 μg/mL の血漿中濃度範囲において 3% 未満であった (*in vitro* 試験)¹¹⁾。

4. 代謝

ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない^{8, 9)}。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない¹²⁾。*in vitro* 試験において、ガバペンチン 171 μg/mL

(1 mM, 3600 mg/日投与時の定常状態の C_{max} の約 16 倍) で CYP2A6 にわずかな阻害 (14～30%) が認められた。CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 に対する阻害は認められなかった¹³⁾。

5. 排泄

健康成人 (外国人) 12 例を対象に、ガバペンチン 150 mg を静脈内単回投与した時の全身クリアランスの平均値 (変動係数%) は、116.2 mL/min (9.9) で、糸球体ろ過速度と一致した。この時の未変化体の尿中排泄率はほぼ 100% であった⁸⁾。

健康成人 (各投与量 6 例) にガバペンチンを空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率の平均値 (変動係数%) は、投与量 200, 400, 600 及び 800 mg で、それぞれ 70.1 (11.0), 42.1 (30.2), 46.4 (14.7) 及び 41.2% (15.5) であった⁴⁾。

健康成人 (各投与量 6 例) に、ガバペンチンを 1 回 600 及び 800 mg 1 日 3 回反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後 2 日までにほぼ一定となった^{5, 9)}。

6. 相互作用 (外国人データ)

(1) 制酸剤¹⁾

健康成人 16 例を対象に制酸剤 (水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有) 及びガバペンチン (400 mg) を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ 17 及び 20% 減少した。ガバペンチンを制酸剤投与前 2 時間に投与した時のガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ 12 及び 19% 減少した。ガバペンチンを制酸剤投与後 2 時間に投与した時のガバペンチンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ 5 及び 11% 減少した。

(2) フェニトイン¹⁴⁾

フェニトイン単剤療法中でのてんかん患者 8 例を対象にガバペンチンを反復経口投与 (1 回 400 mg 1 日 3 回投与) した時、ガバペンチンはフェニトインの血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(3) カルバマゼピン¹⁵⁾

カルバマゼピン単剤療法中でのてんかん患者 12 例を対象にガバペンチンを反復経口投与 (1 回 400 mg 1 日 3 回投与) した時、ガバペンチンはカルバマゼピン及びその代謝物 (10, 11-エポキシド体) の血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(4) バルプロ酸¹⁶⁾

バルプロ酸単剤療法中でのてんかん患者 14 例を対象にガバペンチンを反復経口投与 (1 回 400 mg 1 日 3 回投与) した時、ガバペンチンはバルプロ酸の血清中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(5) フェノバルビタール¹⁷⁾

健康成人 14 例を対象にフェノバルビタール (90 mg/日) 及びガバペンチン (1 回 300 mg 1 日

3 回投与)を反復経口投与した時、ガバペンチンはフェノバルビタールの血漿中濃度(トラフ値)に影響を及ぼさず、またフェノバルビタールもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(6) モルヒネ²⁾

健康成人 12 例を対象に、モルヒネ(徐放性カプセル 60 mg 単回投与)をガバペンチン投与(600 mg 単回投与)の 2 時間前に投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ 24%及び 44%増加したとの文献報告がある。モルヒネの薬物動態パラメータは、モルヒネ投与の 2 時間後にガバペンチンを投与しても影響を受けなかった。

(7) プロベネシド¹⁸⁾

健康成人 12 例を対象に、プロベネシド(1000 mg 単回投与)をガバペンチン投与(200 mg 単回投与)の 1 時間前に投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ 9.2%及び 12.7%増加し、プロベネシドはガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) シメチジン¹⁹⁾

健康成人 12 例を対象にシメチジン(1 回 300 mg 1 日 4 回投与)及びガバペンチン(400 mg)を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ 6%減少及び 17%増加したが、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

(9) 経口避妊薬(ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの合剤)²⁰⁾

健康成人女性 13 例を対象に経口避妊薬(ノルエチステロン 2.5 mg 及びエチニルエストラジオール 50 µg の合剤 1 日 1 回投与)とガバペンチン(1 回 400 mg 1 日 3 回投与)を同時に経口投与した時、ガバペンチン併用時のノルエチステロンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ 13%及び 3%増加し、ガバペンチンはノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ガバペンチン併用時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ 9%及び 6%増加し、ガバペンチンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(10) ナプロキセン²¹⁾

健康成人 18 例を対象に、ナプロキセン(250 mg)及びガバペンチン(125 mg)を同時に単回経口投与した時、ナプロキセンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はナプロキセン単独投与と比較してそれぞれ 1%増加及び 1.9%減少し、ガバペンチンはナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ナプロキセン併用時のガバペンチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ 14%及び 12%増加し、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

7. 腎機能障害患者(成人)

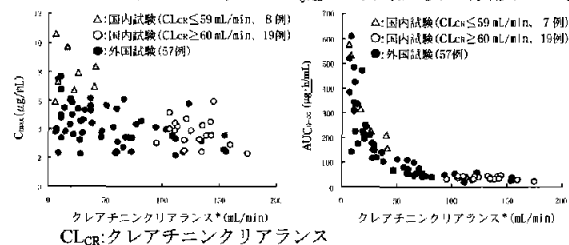
(1) 腎機能の異なる被験者 20 例(外国人)を対象に、ガバペンチン 400 mg を単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長し $AUC_{0-\infty}$ が増加した²²⁾。

クレアチニン クリアランス	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL_r (mL/min)
>60 mL/min (n=6)	3.17 (28.4)	37.8 (27.4)	4.5 (18.9)	6.5	81.7 (32.4)
30-60 mL/min (n=6)	3.52 (32.2)	73.5 (31.9)	5.1 (47.1)	12.8	44.7 (19.7)
<30 mL/min (n=8)	4.93 (40.5)	551 (103)	7.1 (45.6)	52.0	9.0 (46.9)

投与量: 400 mg (単回), 平均値(変動係数%)

CL_r : 腎クリアランス

(2) 腎機能の異なる被験者 8 例(クレアチニンクリアランス: 5.50~41.4 mL/min)を対象に、ガバペンチン 400 mg を単回経口投与し、国内健康成人男性被験者(クレアチニンクリアランス ≥ 60 mL/min)を対象とした薬物動態試験(19 例)及び外国における腎機能の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果(クレアチニンクリアランス ≥ 5 mL/min, 57 例)と合わせて評価した。国内試験における腎機能低下者(クレアチニンクリアランス ≤ 59 mL/min)の C_{max} は、外国試験と比較して高い傾向を示したが、 $AUC_{0-\infty}$ は外国試験と類似した。



*: クレアチニンクリアランスは、24 時間クレアチニンクリアランスを用いた。ただし、国内健康成人男性被験者(クレアチニンクリアランス ≥ 60 mL/min)を対象とした薬物動態試験のデータに関しては、Cockcroft and Gault の換算式を用いた。

(3) 腎機能障害のある患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

被験者 838 例(うち日本人 146 例)から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾より算出した腎機能障害患者(CL_{CR} : 5~59 mL/min)に「用法・用量に関連する使用上の注意」に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移(腎機能のみを変動要因としたシミュレーション)は、 CL_{CR} が 5 mL/min の被験者では CL_{CR} 60~120 mL/min の被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者では CL_{CR} が 60~120 mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。

8. 血液透析患者(成人)

(1) 無尿症患者 11 例(外国人)にガバペンチン 400 mg を単回経口投与した時、3 時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約 39% 減少した。その時の透析クリアランスは 142 mL/min であった²⁴⁾。

(2) 週 3 回の血液透析を受けている日本人てんかん患者 1 例 (CL_{CR} = 7.49 mL/min) にガバペンチンを 1 回 300 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった²⁵⁾。

(3) 血液透析を受けている患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

被験者 838 例(うち日本人 146 例)から構築した母集団薬物動態モデル²³⁾及び透析クリアランス

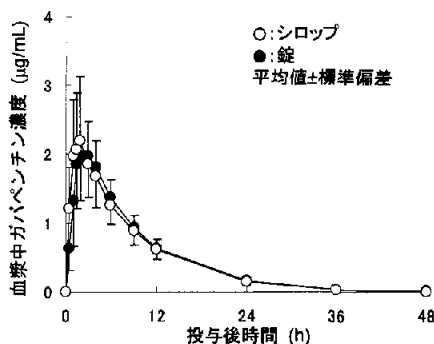
(142 mL/min) より算出した透析患者に [用法・用量に関連する使用上の注意] に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移 (腎機能のみを変動要因としたシミュレーション) は, CL_{CR} が 60~120 mL/min の被験者に投与した時とほぼ一致した。

9. 高齢者 (外国人データ)²⁶⁾

年齢が 20~80 歳の健康被験者 36 例にガバペンチン 400 mg を単回経口投与した時のクリアランスは, 加齢とともに低下した。加齢に伴うクリアランスの低下は腎機能の低下によるものと考えられた。

10. 生物学的同等性²⁷⁾

アジア人健康成人 26 例にガバペンチン 200 mg (シロップ又は錠) を空腹時単回投与したとき, ガバペンチンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。ガバペンシロップ 200 mg とガバペン錠 200 mg は生物学的に同等であることが確認された。



剤形	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
シロップ	2.33 (36)	20.9 (19)	2.15 (57)	6.04 (16)
錠	2.13 (27)	21.3 (16)	2.58 (47)	5.98 (17)
幾何平均比 ²⁷⁾ (90%信頼区間)	1.09 (0.98, 1.22)	0.98 (0.91, 1.07)	=	=

平均値 (変動係数%)

a) シロップ/錠

【臨床成績】

臨床効果

1. 第Ⅲ相試験 (成人)²⁷⁾

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者 209 例を対象として, 二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン 1200 mg/日, 1800 mg/日及びプラセボを 12 週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合, 主要評価項目である Response Ratio^{*1} の評価において, いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた。

主要評価項目 Response Ratio^{*1}

	プラセボ群	ガバペンチン群	
		1200 mg/日群	1800 mg/日群
有効性評価例数	75	80	35
Response Ratio ^{*1} の平均値	-0.037	-0.144	-0.160
95%信頼区間	[-0.086, 0.012]	[-0.195, -0.093]	[-0.230, -0.090]
プラセボ群との比較 (ANOVA)		p = 0.0032	p = 0.0049
てんかん発作頻度減少率 ^{*2}	-7.1%	-25.2%	-27.6%

*1: Response Ratio は, 本薬の投与前 28 日あたりの発作頻度を「B」, 投与後 28 日あたりの発作頻度を「T」とし, $(T - B) / (T + B)$ で算出した。その値は, -1 から +1 になり, 0 は発作頻度に変化がないこと, -1 は発作が完全に消失したことを示し, 正の値は発作頻度が増加したことを示す。なお, Response Ratio: -0.333 は, 発作頻度が 50% 減少したことに相当する。

*2: Response Ratio の平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 (%) $[=200 \times \text{Response Ratio} / (1 - \text{Response Ratio})]$

2. 長期投与試験 (成人)^{28, 29)}

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者 211 例を対象として, 長期投与試験 (最長 200 週) を実施した。評価例数は 24 週で 170 例, 48 週で 129 例, 96 週で 55 例であり, 96 週のガバペンチン投与において, Response Ratio の平均は -0.389~-0.221 (Response Ratio から算出したてんかん発作頻度減少率: -56.0~-36.2%) で推移した。

3. 第Ⅲ相試験 (小児)³⁰⁾

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有する 3~15 歳の小児てんかん患者 89 例を対象として, 非盲検試験を実施した。ガバペンチンを 12 週間経口投与した場合, 主要評価項目である Response Ratio の平均値は主解析対象集団である 86 例において -0.158 (Response Ratio から算出したてんかん発作頻度減少率: -27.3%) であり, 発作頻度の減少が示された。

4. 長期投与試験 (小児)³¹⁾

第Ⅲ相試験から移行した小児てんかん患者 65 例を対象として, 長期投与試験 (52 週) を実施した。長期投与試験に移行後の Response Ratio の平均値及び Response Ratio から算出したてんかん発作頻度減少率は下表のように推移した。

	12週 (開始時)	20週	28週	36週	48週	64週
評価例数	65	65	60	58	54	47
Response Ratio の平均値	-0.211	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327
てんかん発作 頻度減少率 ^{a)}	-34.8%	-41.7%	-40.8%	-46.1%	-43.7%	-49.3%

a) Response Ratio の平均値から算出

【薬効薬理】

1. 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用³²⁾

ガバペンチンは, マウス及びラットにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制した。また, ガバペンチンはフェニトイン, カルバマゼピン及びバルプロ酸のマウスにおける最大電撃けいれん抑制作用の ED₅₀ 値を減少させた。

2. 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用³²⁾

ガバペンチンは, ペンチレンテトラゾール, ビク

クリン, ピクロトキシン, ストリキニーネ及びピオセミカルバジド誘発強直性伸展けいれんを抑制した。また, ペンチレンテトラゾール誘発間代性けいれんも抑制したが, ビククリン及びピクロトキシン誘発間代性けいれんを抑制しなかった。

3. **キンドリングモデルにおける抗けいれん作用³²⁾**
ガバペンチンは, 海馬キンドリングラットにおいて, けいれん発作行動を改善し, 後発射持続時間を短縮した。
4. **遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用³²⁾**
ガバペンチンは, マウスの聴原発作及びスナネズミの反射性てんかんを抑制した。一方, ラット欠神発作 (小発作) 及びヒヒ光原性ミオクロニー発作には効果を示さなかった。
5. **作用機序**
ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが, ガバペンチンは GABA 関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合せず, 既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット³³⁾に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し³⁴⁾, 興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること³⁴⁾が寄与しているものと考えられている。また, 脳内 GABA 量を増加させること³⁵⁾が認められたが, その寄与は不明である。

【有効成分に関する理化学的知見】

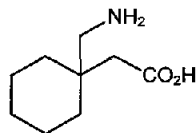
一般名: ガバペンチン (Gabapentin)

化学名: (1-Aminomethylcyclohexyl)acetic acid

分子式: $C_9H_{17}NO_2$

分子量: 171.24

構造式:



分配係数 (log P): -1.18 (pH 4.0, 1-オクタノール/水系溶媒)

性状: ガバペンチンは白色~微黄白色の結晶性の粉末である。水又は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, ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

470mL (ガラス瓶入り) ×1 本

【主要文献】

- 1) 社内資料: 制酸剤との薬物相互作用 [L20060602042]
- 2) Eckhardt, K. et al.: Anesth Analg 91(1): 185, 2000 [L20050627426]
- 3) 社内資料: 授乳婦における薬物動態と乳汁移行 [L20060602037]
- 4) 社内資料: 健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態 [L20060602027]
- 5) 社内資料: 健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (1800mg/日) [L20060602028]
- 6) 社内資料: 健康成人における反復投与時の安全性と

薬物動態 (2400mg/日) [L20060602029]

- 7) 社内資料: 生物学的同等性ならびに食事の影響 (シロップ剤) [L20110413006]
- 8) 社内資料: バイオアベイラビリティ [L20060602033]
- 9) 社内資料: 放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝 [L20060602039]
- 10) 社内資料: 脳脊髄液移行及び薬物動態 [L20060602038]
- 11) 社内資料: 蛋白結合 [L20060602034]
- 12) 社内資料: アンチピリンのクリアランスに対する作用 (薬物代謝酵素誘導) [L20060602040]
- 13) 社内資料: ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用 [L20060602059]
- 14) 社内資料: フェニトインとの薬物相互作用 [L20060602060]
- 15) 社内資料: カルバマゼピンの薬物相互作用 [L20060602061]
- 16) 社内資料: バルプロ酸との薬物相互作用 [L20060602062]
- 17) 社内資料: フェノバルビタールとの薬物相互作用 [L20060602063]
- 18) 社内資料: プロベネドとの薬物相互作用 [L20060602064]
- 19) 社内資料: シメチジンとの薬物相互作用 [L20060602065]
- 20) 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用 [L20060602066]
- 21) 社内資料: ナプロキセンとの薬物相互作用 [L20060602067]
- 22) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態 [L20060602013]
- 23) 社内資料: 健康被験者, 腎機能障害及びてんかん患者における母集団薬物動態 [L20060602031]
- 24) 社内資料: 血液透析患者における薬物動態 [L20060602032]
- 25) 社内資料: 腎機能低下患者における薬物動態 [L20110413007]
- 26) 社内資料: 高齢者における薬物動態 [L20060602030]
- 27) 社内資料: 成人における二重盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20060602019]
- 28) 社内資料: 成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第 II 相試験からの移行症例) [L20060602071]
- 29) 社内資料: 成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第 III 相試験からの移行症例) [L20060602056]
- 30) 社内資料: 小児における非盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20110328069]
- 31) 社内資料: 小児における長期投与時の有効性及び安全性 [L20110328068]
- 32) 社内資料: 非臨床薬理 [L20060602022]
- 33) Gee, N.S. et al.: J Biol Chem 271(10): 5768, 1996 [L20060526001]
- 34) Fink, K. et al.: Br J Pharmacol 130(4): 900, 2000 [L20060526003]
- 35) Petroff, O.A.C. et al.: Epilepsia 41(6): 675, 2000 [L20050627435]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

(報道発表用)

1	販 売 名	① ペガシス皮下注90 µg ② コペガス錠200 mg																
2	一 般 名	① ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) ② リバビリン																
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社																
4	成 分 ・ 含 量	① 1バイアル中ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) 90 µg [インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として] 含有 ② 1錠中リバビリンとして200 mg 含有																
5	用 法 ・ 用 量	<p>① ペガシス皮下注90 µg</p> <p>1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又はII (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者</p> <p>(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> <p>使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として1回180 µgを週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3. リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。 通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として1回90 µgを週1回、皮下に投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(下線部追加、変更)</p> <p>② コペガス錠200 mg</p> <p>ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) と併用すること。 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"><thead><tr><th>体重</th><th>1日投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr></thead><tbody><tr><td>60 kg以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kgを超え 80 kg以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kgを超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></tbody></table> <p>(変更なし)</p>	体重	1日投与量	朝食後	夕食後	60 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kgを超え 80 kg以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kgを超える	1,000 mg	400 mg	600 mg
体重	1日投与量	朝食後	夕食後															
60 kg以下	600 mg	200 mg	400 mg															
60 kgを超え 80 kg以下	800 mg	400 mg	400 mg															
80 kgを超える	1,000 mg	400 mg	600 mg															

6	効能・効果	<p>① ペガシス皮下注90 µg</p> <p>1.C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>2.リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者</p> <p>(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> <p>3.<u>リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加, 変更)</p> <p>② コペガス錠200 mg</p> <p>1.ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善</p> <p>(1) セログループ1 (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者</p> <p>(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者</p> <p>2.<u>ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加, 変更)</p>
7	備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ペガシス皮下注90 µgは、インターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) をポリエチレングリコールで化学修飾したインターフェロン製剤であり、今回「リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」に関する効能・効果、用法・用量について申請したものである。 ・コペガス錠200 mgは、リバビリン製剤であり、今回「ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」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。 ・優先審査



別紙

日本標準商品分類番号

876399

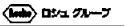
添付文書 案

ペグインターフェロン-α-2a製剤

ペガシス®皮下注90µg
ペガシス®皮下注180µg
PEGASYS®

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) 注

Table with 3 columns: 90µg, 180µg, and details like 承認番号, 薬価収載, 販売開始, 効能追加, 国際誕生.



規制区分: 劇薬

処方せん医薬品

貯法: 2~8℃に保存すること

使用期限: 3年

(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【警告】

本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、「使用上の注意」に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1. 小柴胡湯を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
2. 間質性肺炎の既往歴のある患者
3. 自己免疫性肝炎の患者
4. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児
6. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

Table with columns: 販売名, 成分(1バイアル(1.0mL)中), 性状, pH, 浸透圧比. Includes details for 90µg and 180µg formulations.

注2) : C型慢性肝炎において90µg製剤は減量用製剤である。

【効能・効果】

<ペガシス皮下注180µgの場合>

- 1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) セログループI (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者
(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者

<ペガシス皮下注90µgの場合>

- 1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

注1) 注意 処方の処方せんにより使用すること

- 2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) セログループI (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者
(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
3. リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

【用法・用量】

- 1. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
2. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) セログループI (ジェノタイプ I (1a) 又は II (1b)) でHCV-RNA量が高値の患者
(2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。通常、成人にはペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) として1回180µgを週1回、皮下に投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。
3. リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
使用にあたっては、HCV-RNAが陽性であることを確認したうえで行う。通常、成人にはペグインターフェロン アルファ 2a (遺伝子組換え) として1回90µgを週1回、皮下に投与する。
本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1. 本剤単独によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
(1) 本剤単独の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
(2) 本剤単独の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	10g/dL以上

(3) 90 μ gへの減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること(「慎重投与」の項参照)。

(4) 本剤単独投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること(「重要な基本的注意」の項参照)。ただし、血小板数が25,000/ μ L未満を示した場合は、本剤による治療の中止を考慮すること。

検査項目	90 μ gに減量	中止
好中球数	750/ μ L未満	500/ μ L未満
血小板数	50,000/ μ L未満	25,000/ μ L未満
ヘモグロビン量	-	8.5g/dL未満

2. リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

(1) 本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与24週で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。

(2) 臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、減量・休薬などの処置により、可能な限り48週間投与することが望ましい。ただし、C型慢性肝炎において、セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に応じて24週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。

(3) 通常、成人には下記の用法・用量のリバビリンを経口投与すること。

体重	1日投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

(4) 本剤とリバビリンの併用投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	75,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

(5) 本剤の減量又は中止を必要とする中等度から重度の副作用(臨床検査値異常を含む)が報告されているので、重度の副作用を発現する可能性の高い患者又は投与開始前の臨床検査値が上記の基準に近い患者では、投与開始から2週間は原則入院させること(「慎重投与」の項参照)。

(6) 本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、

下表を参考にして用量を調整すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	750/ μ L未満	変更なし	90 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後20 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)
好中球数	1,000/ μ L未満	変更なし	45 μ gに減量
	750/ μ L未満	変更なし	22.5 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後45 μ gで再開可)
	35,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後22.5 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	投与開始1~4週時 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5~48週時 10g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	投与開始1~4週時 11g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5~48週時 10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

【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) アレルギー 素因のある患者
- (2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [心機能が増悪することがある。]
- (3) 重度の肝機能障害のある患者 [より重篤な障害に至ることがある。]
- (4) 重度の腎機能障害のある患者 [より重篤な障害に至ることがある(【薬物動態】の項参照)。]
- (5) 高血圧症の患者 [脳出血があらわれることがある。]
- (6) 痙攣発作のある患者 [症状が増悪することがある。]
- (7) 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者 [中枢・精神神経障害が増悪することがある。]
- (8) 骨髄機能抑制のある患者 [重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい(「重大な副作用」の項参照)。]
- (9) 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 [糖尿病が増悪又は発症しやすい。]
- (10) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者 [疾患が増悪又は顕性化することがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (11) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (12) 体重50kg未満の患者 [ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が発現しやすいので、観察を十分に行うこと。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤をリバビリンと併用する場合、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。特に【警告】の避妊に関する注意については、その指示を徹底すること。
- (2) C型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。
- (3) 好中球減少、血小板減少、貧血を起こすおそれがあるので、血液学的検査を本剤の投与開始後1週間は週2回以上、以後、投与開始後8週間までは毎週、その後は4週間に1回以上、定期的に行い、投与終了後も検査値が回復するまで定期的に行うこと。なお、血球減少が顕著な場合には、頻回に検査値の確認を行うこと。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (4) 本剤投与中は、感染症、出血症状(歯肉出血、鼻出血、皮下出血、紫斑等)、貧血に関連する症状の有無を十分確認すること。異常が認められた場合には血液学的検査を行い、減量、中止等の適切な処置を行うこと。特にC型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (5) 肝機能障害、腎機能障害を起こすおそれがあるので、生化学的検査は4週ごとに定期的に行うこと。
- (6) 本剤の投与初期において、インフルエンザ様症状に関連した発熱が一般に報告されているが、高熱を呈する場合もあるので、発熱に対してあらかじめ十分に配慮すること。なお、持続する発熱は感染症による可能性もあるため、特に好中球数が低下している患者では注意すること。
- (7) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、

48週を超えて本剤単独投与又は本剤とリバビリンの併用投与をした場合の有効性・安全性は確立していない。

- (8) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- (9) 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (10) 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。
- (11) 本剤投与中に視力又は視野の変化、あるいは他の眼症状を訴えた場合には、速やかに眼科医の診察を受けるよう患者を指導すること。
- (12) めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
小柴胡湯 (ツムラ小柴胡湯エキス、クラシエ小柴胡湯エキス、テイコク小柴胡湯エキス 等)	間質性肺炎があらわれることがある。	機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。

(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
テオフィリン アンチピリン	左記の薬剤の血中濃度が高まることが報告されている。 テオフィリンのAUCが約25%増加したとの報告がある。テオフィリンの血漿中濃度を測定し、テオフィリンの用量を調節すること(【薬物動態】の項参照)。	肝チトクロムP450(CYP1A2)の活性を抑制し、肝臓での各種医薬品の代謝を抑制すると考えられている。
免疫抑制療法	移植患者(腎・骨髄移植等)における免疫抑制療法の効果が弱まる可能性がある。	移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。

4. 副作用

<本剤単独の場合>

安全性評価の対象となった国内の効能追加承認時までの調査279例において、副作用(臨床検査値の異常を含む)は278例(99.6%)と認められた。主な副作用は、発熱179件(64.2%)、頭痛173件(62.0%)、けん怠感171件(61.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少220件(78.9%)、血小板減少209件(74.9%)、白血球減少203件(72.8%)等であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用(以下の副作用はすべて頻度不明[※])

- 1) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難: 発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。なお、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため併用しないこと。

- 2) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動：観察を十分に
行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた
場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な
基本的注意」の項参照）
- 3) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ L未満)、血小板減少
(50,000/ μ L未満)、貧血、赤芽球癆：定期的に血液検査を行うなど、
患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、
<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照すること。
- 4) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)：血
小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病
(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定
期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察
を十分にいき、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) 肝炎の増悪、肝機能障害：黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇
を伴う肝機能障害が報告されているので、定期的に肝機能検査を行
うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランス
アミナーゼ上昇〔ALT(GPT) \geq 500 IU/L〕を伴う肝機能障害があらわ
れた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 自己免疫現象：自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔肝炎、
溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウ
マチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の
陽性化等〕があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又は
その素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に
いき、慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、
適切な処置を行うこと。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与し
ないこと。
- 7) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内
膜炎：心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与
すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な
処置を行うこと。
- 8) 敗血症：易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあり
で、患者の全身状態を十分に観察し、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。
- 9) 脳出血：観察を十分にいき、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。
- 10) 脳梗塞、肺塞栓症：観察を十分にいき、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。
- 11) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、
幻覚、認知症様症状(特に高齢者)：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。
- 12) 糖尿病：糖尿病〔インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型
(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあり
で、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合
には適切な処置を行うこと。
- 13) 甲状腺機能異常：甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症するこ
とがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分にいき。甲状腺
機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、
甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例
が報告されている。
- 14) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症
(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群、

中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあ
るので、観察を十分にいき、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。

- 15) 乾癬：乾癬が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行
うなど観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与の中止を
考慮すること。
- 16) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：定期的に検査を行うなど、患者の
状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中
止し、適切な処置を行うこと。
- 17) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎：観察を十
分にいき、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。
- 18) ショック：観察を十分にいき、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。
- 19) 網膜症：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網
膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に
いき、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。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やか
に医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状
に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ²⁾	10%以上	10%未満
発熱及び インフル エンザ様 症状		頭痛(62.0%)、発熱 (64.2%)、けん怠感 (61.3%)、関節痛 (34.8%)、筋痛 (21.9%)	悪寒、脱力
消化器	肺炎(腹痛、アミ ラーゼ上昇、リ パーゼ上昇)	腹痛(26.5%)、食欲 減退(31.9%)、下 痢・軟便(27.2%)、 便秘、嘔気、嘔吐、 腹部不快感、口内炎 及び口腔内潰瘍形成	腹部膨満、歯肉 出血、歯痛、胃 炎、消化不良、 味覚異常、歯肉 炎、口渇、歯周 炎、口内乾燥、 舌炎、口唇炎、 嚥下障害
筋・骨格	筋炎、筋骨格痛	背部痛(26.5%)	関節硬直、筋痙 攣、頸部痛、四 肢痛、筋・骨格 硬直、骨痛、筋 脱力、関節炎
精神・神経 系	末梢性ニューロ パシー、記憶障 害、性欲減退、 神経過敏、攻撃 性、悪夢、失神	睡眠障害(不眠 症)(28.0%)、めま い、感覚減退	易刺激性、不安、 気分変動、健忘、 顔面神経障害、 異常感覚、嗜眠、 傾眠、集中力低 下、痙攣、知覚 過敏
皮膚	光線過敏症	脱毛症(38.7%)、そ う痒症(29.4%)、発 疹	皮膚炎、湿疹、 白癬、紅斑、蕁 麻疹、皮膚乾燥、 多汗、寝汗、皮 下出血
血液		好中球数減少 (78.9%)、血小板数 減少(74.9%)、白血球数 減少(72.8%)、リンパ 球数減少(47.7)、ヘモグロビン減 少(31.2%)、ヘマトク リット減少(30.8%)、 赤血球数減少 (30.1%)	貧血、好酸球数 増加、リンパ球 数増加、PTT延長
循環器			胸痛、動悸、潮 紅、高血圧
肝臓	胆管炎	AST(GOT)上昇(23.7)、ALT(GPT)上昇 (21.9%)、 γ -GTP上昇	LDH上昇、Al-P 上昇、脂肪肝
腎臓			蛋白尿陽性、血

	頻度不明 ^{注3)}	10%以上	10%未満
呼吸器		咳嗽(26.5%)、咽喉頭痛(22.6%)、鼻漏、鼻・咽喉炎(24.4%)、喀痰	鼻出血、嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉不快感、扁桃炎
眼	角膜潰瘍、霧視		眼痛、網膜の微小循環障害 ^{注4)} 、眼の炎症(結膜炎等)、結膜充血、網膜出血、眼精疲労、眼の異常感、眼乾燥
その他	無力症	注射部位反応(34.1%) ^{注5)} 、トリグリセライド上昇(21.1%)、感染症(細菌・真菌・ウイルス等の誘発又は増悪、CRP上昇、電解質異常(カルシウム、リン等)、体重減少	TSH上昇・減少、血糖上昇、熱感、冷感、疲労、血中アルブミン減少、T ₄ 上昇・減少、難聴、浮腫、T ₃ 上昇、痔核、血清総蛋白減少、耳鳴、関節症、勃起機能不全、月経異常、サルコイドーシス、疼痛、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、慢性甲状腺炎、外耳炎、耳痛、耳閉感

注3) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注4) 網膜渗出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮腫物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注5) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、そう痒、硬結、腫脹、潰瘍等を見ることがある。

<リバビリンとの併用の場合>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善: 本剤とリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった199例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱146件(73.4%)、注射部位反応142件(71.4%)、けん怠感138件(69.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少184件(92.5%)、好中球減少178件(89.4%)、ヘモグロビン減少169件(84.9%)等であった。(効能追加承認時)

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善: 本剤とリバビリンを併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった61例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、けん怠感45件(73.8%)、発熱41件(67.2%)、そう痒症38件(62.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少53件(95.1%)、白血球減少54件(88.5%)、赤血球減少48件(78.7%)、血小板減少48件(78.7%)等であった。(効能追加申請時)

(f) 重大な副作用

- 1) 貧血〔赤血球減少(250万/ μ L未満)(4%未満)、ヘモグロビン減少(8g/dL未満)(2%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上)〕: 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ L未満)、血小板減少(50,000/ μ L未満)(頻度不明^{注6)}): 定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照すること。
- 3) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)(頻度不明^{注6)}): 血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少

性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) 再生不良性貧血、赤芽球癆(頻度不明^{注6)}): 定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、<用法・用量に関連する使用上の注意>の項を参照すること。
- 5) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難(頻度不明^{注6)}): 発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部X線の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。
- 6) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(頻度不明^{注6)}): 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 7) 肝炎の増悪、肝機能障害(頻度不明^{注6)}): 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT) \geq 500IU/L]を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 自己免疫現象(頻度不明^{注6)}): 自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等〕があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。
- 9) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎(頻度不明^{注6)}): 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 10) 敗血症(頻度不明^{注6)}): 易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、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。
- 11) 脳出血(頻度不明^{注6)}): 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。
- 12) 脳梗塞、肺塞栓症(頻度不明^{注6)}): 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) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)(頻度不明^{注6)}): 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。
- 14) 糖尿病(頻度不明^{注6)}): 糖尿病〔インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)〕が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) 甲状腺機能異常(頻度不明^{注6)}): 甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を

必要とした症例が報告されている。

16) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症

(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑(頻度不明^{注2)}): 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚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し、適切な処置を行うこと。

17) 乾癬(頻度不明^{注2)}): 乾癬が増悪又は発症することがあるので、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投与の中止を考慮すること。

18) 急性腎不全、ネフローゼ症候群(頻度不明^{注2)}): 定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎(頻度不明^{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。

20) ショック(頻度不明^{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し、適切な処置を行うこと。

21) 網膜症(頻度不明^{注2)}): 網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱(71.2%)、けん怠感(70.4%)、頭痛(57.7%)、関節痛(37.7%)、筋痛(20.4%)、悪寒	
消化器	膝炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害	食欲減退(38.1%)、下痢・軟便(23.5%)、嘔気(22.3%)、腹痛(21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎
筋・骨格	骨痛、筋炎	背部痛(24.2%)	頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋攣攣、筋脱力、関節炎
精神・神経系	気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	睡眠障害(不眠症)(30.4%)、めまい(28.1%)	易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、木僵性ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神
皮膚		そう痒症(58.1%)、脱毛症(40.0%)、発疹(37.3%)、湿疹(24.6%)、紅斑、皮膚乾燥	皮膚炎、蕁麻疹、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症
血液		白血球数減少(21.5%)、好中球数減少(90.8%)、ヘモグロビン減少(53.1%)、赤血球数減少(81.9%)、ヘマトクリット減少(76.5%)、血小板数	貧血、好酸球数増加、PTT延長

		減少(74.6%)、リンパ球数減少(60.3%)	
循環器		動悸	胸痛、潮紅、高血圧
肝臓	胆管炎、脂肪肝	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	LDH上昇、A1-P上昇
腎臓			蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、尿路結石
呼吸器		咳嗽(32.7%)、鼻・咽頭炎(22.7%)、咽頭痛(20.4%)、鼻漏、喀痰、鼻出血	嗆声、鼻閉、咽頭不快感、副鼻腔炎、咽頭紅斑、気管支炎
眼	角膜潰瘍		眼痛、霧視、網膜の微小血管障害 ^{注3)} 、眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、結膜充血、網膜出血、眼の異常感、眼乾燥
その他	勃起機能不全	注射部位反応(40.0%) ^{注4)} 、トリグリセライド上昇(23.1%)、電解質異常(カルシウム、リン等)(21.5%)、体重減少、感染症(細菌・真菌・ウイルス等の誘発又は増悪、CRP上昇、TSH上昇、疲労、熱感	TSH減少、血糖上昇、冷感、血中アルブミン減少、T ₄ 上昇・減少、浮腫、T ₃ 上昇、痔出血、耳鳴、難聴、疼痛、胸部不快感、耳痛、耳閉感、尿糖陽性、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルモネラドローシス、リンパ節症、無力症、異常感、尿路感染

注3) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注4) 網膜渗出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注5) 注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、そう痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。

5. 高齢者への投与

国内外で実施された臨床試験において、加齢に伴い重要な副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

<本剤単独の場合>

(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。[妊娠アカゲザルに対し、胎児期初期から中期にかけてインターフェロン アルファ-2a 100、500、2,500万IU/kg/日を投与したところ用量依存性の流産誘発作用がみられている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行(6.5mg/kg単回投与)することが報告されている。[薬物動態]の項参照。]

<リバビリンとの併用の場合>

(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。[リバビリンの動物実験で催奇形性作用(ラット:10mg/kg/H、ウサギ:1.0mg/kg/日)及び胎・胎児致死作用(ラット:10mg/kg/日、ウサギ:1.0mg/kg/日以上)が認められている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、3歳未満の幼児には投与しないこと。[本剤に含まれているベンジルアルコールの過剰暴露に関連した新生児、

乳児の死亡が報告されている。]

(2)3歳以上の幼・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)投与経路：本剤は皮下注射のみに使用すること。
- (2)投与方法：注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
- (3)注射部位反応：注射部位に炎症、刺激感、挫傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、そう痒、硬結、腫脹、潰瘍等を見ることがある。
- (4)本剤は他の製剤との混注を行わないこと。

9. その他の注意

国内臨床試験において、中和抗体の発現が4.1%にみられている。

【薬物動態】

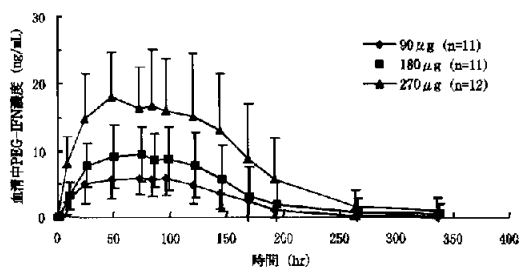
<日本人における成績>

血中濃度

1. 単回投与^①

健康成人男子36名にペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え) [以後PEG-IFN] 90、180及び270 μ gを各投与群12名ずつ、単回皮下投与した際の血中濃度は、いずれの群も投与後約70時間で最高値に達し、その後、緩やかな一相性の消失を示した。消失半減期($t_{1/2}$)の平均値はそれぞれ40時間、33時間、43時間であった。 C_{max} 、AUCは投与量に比例して増加し、PEG-IFN初回投与時の体内動態は線形性を示すことが示唆された。

単回皮下投与後の血中濃度推移(平均±標準偏差)



薬物動態パラメータ

	投与量(μ g)		
	90 n=11 ^a	180 n=11 ^a	270 ^b n=12
T_{max} (hr)	72.0 \pm 17.8	70.9 \pm 36.3	73.0 \pm 41.1
C_{max} (ng/mL)	6.56 \pm 3.0	10.7 \pm 4.27	20.4 \pm 8.63
$t_{1/2}$ (hr)	40.2 \pm 16.2 ^b	32.5 \pm 31.2	42.8 \pm 27.7
AUC(ng \cdot hr/mL)	1000 \pm 455 ^b	1530 \pm 1110	3100 \pm 1500
CL/F(mL/hr)	126 \pm 102 ^b	212 \pm 197	110 \pm 64.0

平均±標準偏差

^a定量限界以下あるいは定量限界付近で推移した被験者各1例は除外した。

^b消失相が算出できない被験者が1名いたため、n=10とした。

注⑥承認された用法・用量は1回180 μ g (C型慢性肝炎)あるいは1回90 μ g (C型代償性肝硬変)を週1回皮下投与である。

2. 反復投与^②

C型慢性肝炎患者90例にPEG-IFNを週1回24週間投与した際、血中濃度の蓄積率は、約2-3倍であり、4-8週間で定常状態に到達した。なお、C型代償性肝硬変患者の薬物動態は、C型慢性肝炎患者のものと同様であった。

3. リバビリン併用時の薬物動態^③

C型慢性肝炎患者36例(PEG-IFNとリバビリン併用投与群、PEG-IFN単独投与群各18例)においてPEG-IFNとリバビリンの薬物相互作用を検討したところ、投与12週時の C_{max} 及び AUC_{0-168} は両群で類似しておりリバビリンの併用は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

PEG-IFNとリバビリン併用投与群、PEG-IFN単独投与群におけるPEG-IFNの薬物動態パラメータ

	PEG-IFN+リバビリン併用投与群 n=13	PEG-IFN単独投与群 n=13
T_{max} (h)	73.6 \pm 58.5	69.2 \pm 34.8
C_{max} (ng/mL)	30.5 \pm 16.0	30.7 \pm 14.2
AUC _{0-168h} (ng \cdot h/mL)	4080 \pm 1860	4220 \pm 1880

(平均±標準偏差)

<外国人における成績(参考)>

1. 代謝^④

チトクロムP-450(CYP)分子種への影響について、酵素活性の良好な被験者を対象に、CYPにより特異的に代謝されるDapsone(CYP3A4)、Debrisoquine(CYP2D6)、Mephcnytoin(CYP2C19)、Theophylline(CYP1A2)、Tolbutamide(CYP2C9)の薬物動態を、PEG-IFN180 μ gを週1回4週間投与前と投与後で比較した。Theophyllineの C_{max} にPEG-IFNの影響は認められなかったが、AUCは反復投与前と比べ約25%増加した。よってPEG-IFNは、CYP1A2で代謝される薬物の血中濃度を上昇させる可能性があるため、併用には注意が必要であることが示された。CYP1A2以外の代謝活性にPEG-IFNの影響は認められなかった。

2. 腎機能障害者における薬物動態^⑤

腎機能障害者及び健康成人30名にPEG-IFN 90 μ gを単回皮下投与して薬物動態を検討したところ、クレアチニン・クリアランスが20mL/minを超える患者では、健康成人と薬物動態パラメータは同様であった。ただし、透析患者にPEG-IFN 45、90、135又は180 μ gを単回皮下投与したところ、暴露量は用量比例的に増加し、135 μ g投与した時の暴露量は健康成人に180 μ g投与した場合と同様であった。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布^⑥

雄ラットに [¹⁴C] PEG-IFN 1.3mg/kgを単回皮下投与した際、放射能は緩やかに各主要組織に分布し、腎臓、肺、脾臓、副腎、肝臓、骨髄が主であった。最も高い放射能濃度を示した組織は、皮膚(投与部位を含む)以外では腎臓であり、唯一血中を超える放射能濃度を示した。

また、妊娠13日目のラットに [¹⁴C] PEG-IFN 6.5mg/kgを皮下投与後、放射能は緩やかに各組織中に分布したが、胎児の放射能濃度はわずかであった。

2. 排泄^⑦

雄ラットに [¹⁴C] PEG-IFN 1.0mg/kgを単回皮下投与した際、投与後14日まで、尿中に35%、糞中に4.3%の放射能が排泄され、尿中排泄が主であった。尿中への排泄は投与初日から認められ、1日あたりの排泄は7%を超えることはなかったが、14日目においても1%以上の排泄が確認された。

3. 乳汁中移行^⑧

授乳ラットに [¹⁴C] PEG-IFN 6.5mg/kgを単回皮下投与した際、母動物血中並びに乳汁中放射能濃度は、いずれも投与後48時間で最高濃度に達した後、ほぼ同様な推移で消失したが、血中放射能と乳汁中放射能のAUC比較で乳汁中の放射能は血中の約1/25と低かった。

【臨床成績】

<PEG-IFN単独での成績>^⑨

C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)9MIU週6回2週間以後週3回22週間投与を対照とした国内第Ⅱ相臨床試験において、投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN 180 μ g週1回48週間投与では36.1%(44/122)であった。ジェノタイプ及びウイルス量別のウイルス学的効果及び主な副作用・臨床検査異常発現率を投与量別に表に示した。

C型慢性肝炎患者におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN 180 μg ^{注7)}	PEG-IFN 90 μg ^{注10)}
1b	≥100KIU/mL	15.5% (11/71)	12.5% (4/32)
	<100KIU/mL	57.1% (4/7)	50.0% (3/6)
2a, 2b	≥100KIU/mL	76.2% (16/21)	27.3% (3/11)
	<100KIU/mL	61.5% (8/13)	85.7% (6/7)
その他 ^{注8)}		50.0% (5/10)	0% (0/3)
合計		36.1% (44/122)	27.1% (16/59)

注7) C型慢性肝炎において承認された用法・用量は1回180 μgを週1回皮下投与である。

注8) 投与前ウイルス量が未測定、ジェノタイプ不明、混合感染例を含む。

注9) PEG-IFN 180 μg週1回×48週間

注10) PEG-IFN 90 μg週1回×48週間

C型慢性肝炎患者における主な副作用・臨床検査値異常の発現率^{注11)}

副作用・臨床検査値異常	PEG-IFN 180 μg ^{注9)} (121例)	PEG-IFN 90 μg ^{注10)} (57例)
発熱	65%	49%
けん怠感	56%	54%
頭痛	61%	53%
脱毛	37%	30%
関節痛	37%	25%
不眠症	24%	26%
上腹部痛	24%	18%
背部痛	26%	21%
筋痛	27%	11%
咽喉痛	23%	21%
注射部位紅斑	10%	23%
好中球数減少	79%	68%
血小板数減少	78%	56%
白血球数減少	73%	47%
リンパ球数減少	56%	40%
トリグリセライド上昇	22%	14%
ALT (GPT) 上昇	21%	25%
AST (GOT) 上昇	20%	25%
ヘモグロビン減少	24%	16%
ヘマトクリット減少	23%	16%
赤血球数減少	28%	16%

注7) C型慢性肝炎において承認された用法・用量は1回180 μgを週1回皮下投与である。

注9) PEG-IFN 180 μg週1回×48週間

注10) PEG-IFN 90 μg週1回×48週間

注11) PEG-IFN 90 μg群又は180 μg群のいずれかで発現率が20%以上の副作用及び臨床検査値異常を記載した。

<リバビリンとの併用での成績>

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善^{注12)}

ジェノタイプ1bでインターフェロン未治療のC型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与群とPEG-IFN 48週間単独投与群の比較試験を実施した。その結果、高ウイルス量(血中HCV-RNA100KIU/mL以上)症例に対する投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN単独投与群で24.0% (23/96)であったのに対し、PEG-IFNとリバビリンの併用投与群で59.4% (57/96)と有意に高いウイルス学的効果が認められた。

ジェノタイプ1bの初回治療例に対するウイルス学的効果

ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン併用 投与群 ^{注12)}	PEG-IFN単独投与群 ^{注13)}
≥100KIU/mL	59.4% (57/96)	24.0% (23/96)

注12) PEG-IFN 180 μg週1回×48週間+リバビリン600~1,000mg/日×48週間

注13) PEG-IFN 180 μg週1回×48週間

また、ジェノタイプを問わないインターフェロン既治療のC型慢性肝炎患者を対象に、PEG-IFNとリバビリンの48週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で54.0% (54/100)、無効例で47.5% (19/40)及び再燃例で58.3% (35/60)であった。

再治療例に対するウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	PEG-IFN+リバビリン併用群 ^{注12)}		
		全体	無効例	再燃例
1a	<100KIU/mL	100% (1/1)	—	100% (1/1)
1b	≥100KIU/mL	50.6% (41/81)	51.4% (18/35)	50.0% (23/46)
	<100KIU/mL	66.7% (2/3)	0% (0/1)	100% (2/2)
2a	≥100KIU/mL	57.1% (4/7)	0% (0/2)	80.0% (4/5)
	<100KIU/mL	100% (2/2)	—	100% (2/2)
2b	≥100KIU/mL	66.7% (4/6)	50.0% (1/2)	75.0% (3/4)
合計		54.0% (54/100)	47.5% (19/40)	58.3% (35/60)

注12) PEG-IFN 180 μg週1回×48週間+リバビリン600~1,000mg/日×48週間

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善^{注14)}

C型代償性肝硬変患者に対する観察群を対照とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、PEG-IFN 90 μg又は180 μg^{注10)}とリバビリンの48週間併用投与におけるウイルス学的効果は、それぞれ17/61 (27.9%)、17/63 (27.0%)であった。

48週間併用投与におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	第Ⅱ/Ⅲ相試験	
		90 μg群 ^{注10)}	180 μg群 ^{注11)}
1a, 1b	≥100KIU/mL	8/45 (17.8%)	11/50 (22.0%)
	≥500KIU/mL	6/49 (15.0%)	9/46 (19.6%)
	100~500KIU/mL	2/5 (40.0%)	2/4 (50.0%)
	<100KIU/mL	2/3 (66.7%)	2/3 (66.7%)
	合計	10/48 (20.8%)	13/53 (24.5%)
2a, 2b	≥100KIU/mL	5/11 (45.5%)	2/7 (28.6%)
	≥500KIU/mL	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)
	100~500KIU/mL	4/5 (80.0%)	1/1 (100.0%)
	<100KIU/mL	1/1 (100%)	2/3 (66.7%)
	合計	6/12 (50.0%)	4/10 (40.0%)
不明	≥500KIU/mL	1/1 (100%)	—
合計		17/61 (27.9%)	17/63 (27.0%)

注14) C型代償性肝硬変において、180 μgの用量は承認を取得していない。本効果において承認された用法・用量は1回90 μgを週1回皮下投与である。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用¹⁾ 20)

HCV-RNAサブゲノムレプリコンアッセイにおいて、HCV RNAレプリコンの複製を阻害した。また、水疱性口内炎ウイルス及び脳筋炎ウイルスに対し、抗ウイルス作用を示した。

*in vitro*においては、PEG-IFNの抗ウイルス作用は、インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)に比べて低下していた。

2. 腫瘍細胞増殖抑制作用⁴⁾

パーキットリンパ腫由来細胞 (Daudi)、ヒト腎癌由来細胞 (A-498等)、慢性骨髄性白血病由来細胞 (K562)、黒色腫由来細胞 (Hs2947等)及び神経膠芽細胞腫由来細胞 (T98G) に対して細胞増殖抑制作用を示した。また、ヌードマウスに移植したヒト腎癌由来細胞 (A-498, ACHN及びCaki-1)の増殖を抑制した。

*in vitro*においては、PEG-IFNの腫瘍細胞増殖抑制作用は、インターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)に比べて低下していたが、*in vivo*においては高い抗腫瘍効果が認められた。

3. 作用機序¹³⁾ 23)

*in vitro*でインターフェロンα受容体と結合し、DNA結合性の転写因子複合体 (statダイマー、ISGF3複合体)の形成及びインターフェロンアルファ誘導性の遺伝子発現を誘導した。

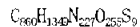
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)

[Peginterferon Alfa-2a(Genetical Recombination)]

本質：インターフェロン アルファ 2a(遺伝子組換え)のリジン残基の1箇所に、1分子の分枝ポリエチレングリコールが、アミド結合を介して共有結合している修飾蛋白質

分子式：インターフェロン アルファ 2a(遺伝子組換え)：



分枝ポリエチレングリコール：

リジン分子の α 及び ϵ アミノ基にカルボニル基を介して分子量約20,000ダルトンのモノメトキシポリエチレングリコール鎖が1本ずつ結合したものである。

分子量：約60,000

インターフェロン アルファ 2a(遺伝子組換え)：

分子量19,236.87

分枝ポリエチレングリコール：分子量約40,000

【承認条件】

C型慢性肝炎に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

【包装】

ペガシス皮下注 90 μ g：1バイアル

ペガシス皮下注180 μ g：1バイアル

【主要文献】

- 1) 東純一, 他: 薬理と治療 31: 945, 2003
- 2) 社内資料: 第II相臨床試験(国内: JV15724)
- 3) 社内資料: 第III相臨床試験(リバビリン併用)(国内: JV15725)
- 4) 社内資料: 第II/III相臨床試験(リバビリン併用)(国内: JV19595)
- 5) 社内資料: 薬物間相互作用試験(国外: NP15581)
- 6) 社内資料: 腎機能障害による薬物動態への影響試験(国外: NP15579)
- 7) 社内資料: 血液透析下にある腎不全患者の薬物動態への影響試験(国外: NR16081)
- 8) 社内資料: 動物実験: 組織分布、尿糞中排泄
- 9) 社内資料: 動物実験: 組織分布、乳汁中移行
- 10) 堀隆弘, 他: 医薬と薬学 50: 655, 2003
- 11) 社内資料: 脳心筋炎ウイルス(EMCV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 12) 社内資料: HCV RNAサブゲノムの複製に対する効果(*in vitro*試験)
- 13) 社内資料: 水疱性口内炎ウイルス(VSV)に対する効果(*in vitro*試験)
- 14) 社内資料: 細胞増殖抑制作用(*in vitro*試験)
- 15) 社内資料: IFN α 受容体(IFNAR)結合性(*in vitro*試験)
- 16) 社内資料: 細胞内シグナル伝達性(*in vitro*試験)
- 17) 社内資料: 6-16遺伝子の発現(*in vitro*試験)
- 18) 社内資料: DNAマイクロアレイによる遺伝子発現パターン検討(*in vitro*試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話: 0120-189706

Fax: 0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



ロシュ グループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

©F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標
84009173



日本標準商品分類番号
87625

抗ウイルス剤
コペガス錠 200mg
COPEGUS[®]
リバビリン錠

規制区分：劇薬
処方せん医薬品^{注1)}
貯法：室温保存
使用期限：4年
(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

承認番号	21900AMX00046
薬価収載	2007年3月
販売開始	2007年3月
効能追加	***年**月
国際誕生	2002年1月



【警告】

- 本剤では催奇形性が報告されているので、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(【禁忌】及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。
- 本剤では催奇形性及び精巣・精子の形態変化等が報告されているので、妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、避妊をさせること(「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。
- 本剤では精液中への移行が否定できないことから、パートナーが妊婦の男性患者に投与する場合には、【使用上の注意】を厳守すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人〔動物実験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が報告されている。〕
- 本剤の成分又は他のヌクレオシドアナログ(アシクロビン、ガンシクロビル、ビダラビン等)に対し過敏症の既往歴のある患者
- コントロールの困難な疾患(心筋梗塞、心不全、不整脈等)のある患者〔貧血により心疾患が悪化することがある。〕
- 異常ヘモグロビン症(サラセミア、鎌状赤血球性貧血等)の患者〔貧血により異常ヘモグロビン症が悪化することがある。〕
- 慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、重大な副作用が生じることがある。〕
- 重度のうつ病、自殺念慮又は自殺企図等の重度の精神病状態にある患者又はその既往歴のある患者〔うつ病が悪化又は再燃することがある。〕
- 重度の肝機能障害のある患者〔肝予備能が低下している可能性があり、重大な副作用が生じることがある。〕
- 自己免疫性肝炎の患者〔肝炎が重症化することがある。〕

【組成・性状】

販 売 名	コペガス錠200mg	
成 分 (1錠中)	有効成分・含有量	リバビリン 200mg
	添加物	アルファー化ゲンブリン、ゲンブリングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色二酸化鉄、三酸化鉄、エチルセルコース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、トリアセチン
色 剤 形	淡赤色のフィルムコーティング錠	

外 形	平面	側面
長 径	約12.5mm	
短 径	約6.7mm	
厚 さ	約4.9mm	
平 均 重 量	約364mg	

【効能・効果】

- ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
 - セログループ1(ジェノタイプ1(1a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者
 - インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
- ペグインターフェロン アルファ 2a(遺伝子組換え)との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)と併用すること。C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効である。
- C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の併用にあたっては、HCV-RNAが陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数などにより、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。

【用法・用量】

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)と併用すること。通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

体重	1日投与量	朝食後	夕食後
60kg以下	600mg	200mg	400mg
60kgを超え80kg以下	800mg	400mg	400mg
80kgを超える	1,000mg	400mg	600mg

注1) 注意 互評等の処方せんにより使用すること

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. ペグインターフェロン アルファ 2a(遺伝子組換え)は、C型慢性肝炎においては、通常、成人には1回180 μ gを、C型代償性肝硬変においては、通常、成人には1回90 μ gを週1回、皮下に投与する。

2. C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与24週で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。

3. 臨床試験の結果より、投与中止例では有効率が低下するため、減量・休業などの処置により、可能な限り48週間投与することが望ましい。ただし、C型慢性肝炎において、セログループ1(ジェノタイプ1(a)又はII(1b))でHCV-RNA量が高値の患者以外に対しては、患者の状態や治療への反応性に応じて24週間で投与終了するなど投与期間の短縮も考慮すること。

4. 本剤の投与は、下表の臨床検査値を確認してから開始すること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	90,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ μ L以上
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	75,000/ μ L以上
ヘモグロビン量	12g/dL以上

5. 本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。

なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認すること。また、血小板数の減少による投与中止後の本剤の再開は、下表を参考にすること。

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロンアルファ2a(遺伝子組換え)
好中球数	750/ μ L未満	変更なし	90 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後45 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	10g/dL未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満	中止	中止
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	ペグインターフェロンアルファ2a(遺伝子組換え)
------	----	-------	--------------------------

好中球数	1,000/ μ L未満	変更なし	45 μ gに減量
	750/ μ L未満	変更なし	22.5 μ gに減量
	500/ μ L未満	中止	中止
血小板数	50,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後45 μ gで再開可)
	35,000/ μ L未満	中止	中止(50,000/ μ L以上に回復後22.5 μ gで再開可)
	25,000/ μ L未満	中止(再開不可)	中止(再開不可)
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往なし)	投与開始1~4週時 11g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5~48週時 10g/dL未満	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	投与開始1~4週時 11g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
	投与開始5~48週時 10g/dL未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→200mg/日 800mg/日→400mg/日 1,000mg/日→400mg/日	変更なし
ヘモグロビン量(心疾患又はその既往あり)	8.5g/dL未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL未満	中止	中止

【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) アレルギー 素因のある患者
- (2) 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [貧血により心疾患が悪化することがある。]
- (3) 腎機能障害のある患者 [より重篤な障害に至ることがある。]
- (4) 高血圧症の患者 [脳出血があらわることがある。]
- (5) 中枢・精神神経障害のある患者又はその既往歴のある患者 [中枢・精神神経障害が増悪することがある。]
- (6) 骨髄機能抑制のある患者 [重度の白血球減少、血小板減少を起こすことがあり、感染症や出血傾向を合併しやすい(「重大な副作用」の項参照)。]
- (7) 糖尿病の患者又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者 [糖尿病が増悪又は発症しやすい。]
- (8) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者 [疾患が増悪又は顕性化することがある(「重大な副作用」の項参照)。]
- (9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (10) 体重50kg未満の患者 [ヘモグロビン減少や血小板減少等の副作用が発現しやすいので、観察を十分に行うこと。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用であるため、ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)の添付文書に記載されている警告、禁忌、併用禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- (2) C型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変に対する本剤の単独療法は無効であるため、本剤はペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)と併用すること。
- (3) C型代償性肝硬変患者に対するペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変が治癒するものではないため、肝硬変に対する適切な処置は継続すること。また、C型代償性肝硬変においては、C型慢性肝炎と比べ、血球系の減少が多く発現するおそれがあるので、十分注意すること。
- (4) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者は、投与中及び投与終了後6か月間は信頼できる避妊法を用いるなどして妊娠を避けること。また、投与直前の妊娠検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。なお、妊娠していないことを確認するために、妊娠検査を毎月1回実施すること(【警告】及び【禁忌】の項参照)。
- (5) 精液中への本剤の移行が否定できないことから、パートナーが妊娠している男性患者には、その危険性を患者に十分理解させ、投与中及び投与終了後6か月間は本剤が子宮内へ移行しないようにコンドームを使用するよう指導すること(【警告】及び【その他の注意】の項参照)。
- (6) 本剤を長期投与する場合には、臨床効果及び副作用の程度を考慮して投与を行い、効果が認められない場合には投与を中止すること。なお、48週を超えて本剤を投与した場合の有効性・安全性は確立していない。
- (7) 本剤の投与により、貧血(溶血性貧血等)を起こす可能性があることから、患者に対し貧血に関連する副作用(めまい等)の発現の可能性について十分説明すること。また、定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- (8) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
- (9) 抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
- (10) 高血圧症及び糖尿病の両疾患を合併する患者では脳出血が生じるリスクが高いため注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン	乳酸アシドーシス等のジダノシンの副作用を増強するおそれがある。	<i>in vitro</i> において、本剤はプリンスクレオシドのリン酸化を促進する。

スタブジン ジドブジン	本剤は、スタブジン及びジドブジンの効果を減弱する可能性がある。併用する場合には、血漿中HIV-RNA量を観察することが望ましい。HIV-RNA量が上昇した場合には、本剤の中止等適切な処置を行うこと。	<i>in vitro</i> において、本剤はスタブジン、ジドブジンのリン酸化を阻害する。
アザチオプリン	骨髄機能抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量＞に関する使用上の注意の項を参照すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるイノシンーリン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することにより、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸(meTIMP)が蓄積すると考えられる。

4. 副作用(ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用の場合)

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった199例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、発熱146件(73.4%)、注射部位反応142件(71.4%)、けん怠感138件(69.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、白血球減少184件(92.5%)、好中球減少178件(89.4%)、ヘモグロビン減少169件(84.9%)等であった。(承認時)

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：本剤とペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった61例全例に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、けん怠感45件(73.8%)、発熱41件(67.2%)、そう痒症38件(62.3%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、好中球減少58件(95.1%)、白血球減少54件(88.5%)、赤血球減少48件(78.7%)、血小板減少48件(78.7%)等であった。(効能追加申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) 貧血(赤血球減少(250万/ μ L未満)(4%未満)、ヘモグロビン減少(8 g/dL未満)(2%未満)、ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)(10%以上)、ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)(10%以上))：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、重度の貧血を認めた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少(2,000/ μ L未満)、血小板減少(50,000/ μ L未満)(頻度不明^{※2})：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量＞に関する使用上の注意の項を参照すること。
- 3) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)(頻度不明^{※2})：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 再生不良性貧血、赤芽球癆(頻度不明^{※2})：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、＜用法・用量＞に関する使用上の注意の項を参照すること。
- 5) 間質性肺炎、肺浸潤、呼吸困難(頻度不明^{※2})：発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。

- 6) うつ病、自殺念慮、自殺企図、躁状態、攻撃的行動(頻度不明²²⁾): 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
(「重要な基本的注意」の項参照)
- 7) 肝炎の増悪、肝機能障害(頻度不明²²⁾): 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。黄疸や著しいトランスアミナーゼ上昇[ALT(GPT)≥500IU/L]を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 自己免疫現象(頻度不明²²⁾): 自己免疫現象によると思われる症状・徴候[肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、SLE、血管炎、フォークト・小柳・原田病、各種自己抗体の陽性化等]があらわれることがあるので、自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者には定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。ただし、自己免疫性肝炎の患者には投与しないこと。
- 9) 心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈等)、心筋梗塞、心内膜炎、心膜炎(頻度不明²²⁾): 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 10) 敗血症(頻度不明²²⁾): 易感染性となり、敗血症、肺炎があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、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。
- 11) 脳出血(頻度不明²²⁾): 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。
- 12) 脳梗塞、肺塞栓症(頻度不明²²⁾): 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) 意識障害、痙攣、てんかん発作、見当識障害、昏睡、せん妄、錯乱、幻覚、認知症様症状(特に高齢者)(頻度不明²²⁾): 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。
- 14) 糖尿病(頻度不明²²⁾): 糖尿病[インスリン依存型(LDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査(血糖値、尿糖等)を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 15) 甲状腺機能異常(頻度不明²²⁾): 甲状腺機能亢進又は低下が増悪又は発症することがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。甲状腺機能の管理が難しい場合には、投与の中止を考慮すること。なお、甲状腺機能異常等で本剤中止後もなお処置の継続を必要とした症例が報告されている。
- 16) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑(頻度不明²²⁾): 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の皮膚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し、適切な処置を行うこと。
- 17) 乾癬(頻度不明²²⁾): 乾癬が増悪又は発症することがあるので、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投与の中止を考慮すること。
- 18) 急性腎不全、ネフローゼ症候群(頻度不明²²⁾): 定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 19) 消化管出血(下血、血便等)、消化性潰瘍、虚血性大腸炎(頻度不明²²⁾): 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。
- 20) ショック(頻度不明²²⁾): 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。
- 21) 網膜症(頻度不明²²⁾): 網膜症があらわれることがあるので、網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ²²⁾	10%以上	10%未満
発熱及びインフルエンザ様症状	脱力	発熱(71.2%)、けん怠感(70.4%)、頭痛(57.7%)、関節痛(37.7%)、筋痛(20.4%)、悪寒	
消化器	降炎(腹痛、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇)、嚥下障害	食欲減退(38.1%)、下痢・軟便(23.5%)、嘔気(22.3%)、腹痛(21.9%)、腹部不快感、便秘、嘔吐、口内炎及び口腔内潰瘍形成、味覚異常	腹部膨満、歯肉出血、歯痛、胃炎、消化不良、口渇、舌痛、口内乾燥、舌炎、歯肉炎
筋・骨格	骨痛、筋炎	背部痛(24.2%)	頸部痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、四肢痛、筋痙攣、筋脱力、関節炎
精神・神経系	気分変動、神経過敏、攻撃性、性欲減退、悪夢、嗜眠	睡眠障害(不眠症)(30.4%)、めまい(28.1%)	易刺激性、不安、異常感覚、傾眠、記憶障害、集中力低下、木痺性三叉ニューロパシー、感覚減退、不快感、神経痛、嗅覚錯乱、振戦、知覚過敏、失神
皮膚		そう痒症(58.1%)、脱毛症(40.0%)、発疹(37.3%)、湿疹(24.6%)、紅斑、皮膚乾燥	皮膚炎、蕁麻疹、多汗、寝汗、皮脂欠乏性湿疹、脂漏性皮膚炎、接触性皮膚炎、光線過敏症
血液		白血球数減少(91.5%)、好中球数減少(90.8%)、ヘモグロビン減少(83.1%)、赤血球数減少(81.9%)、ヘマトクリット減少(76.5%)、血小板数減少(74.6%)、リンパ球数減少(60.8%)	貧血、好酸球数増加、PIT延長
循環器		動悸	胸痛、潮紅、高血圧
肝臓	胆管炎、脂肪肝	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ビリルビン上昇	LDH上昇、Al-P上昇
腎臓			蛋白尿陽性、血尿陽性、頻尿、排尿障害、尿路結石
呼吸器		咳嗽(32.7%)、鼻・咽頭炎(22.7%)、咽頭痛(20.4%)、鼻漏、喀痰、鼻出血	嗆声、鼻閉、咽頭不快感、副鼻腔炎、咽頭紅斑、気管支炎
眼	角膜潰瘍		眼痛、霧視、網膜の微小循環障害 ²²⁾ 、眼の炎症(結膜炎、角膜炎等)、結膜充血、網膜出血、眼の異常感、眼乾燥

	頻度不明 ^{注2)}	10%以上	10%未満
その他	勃起機能不全	注射部位反応(40.0%) ^{注2)} 、トリグリセライド上昇(23.1%)、電解質異常(カルシウム、リン等)(21.5%)、体重減少、感染症(細菌・真菌・ウイルス等)の誘発又は増悪、CRP上昇、TSH上昇、疲労、熱感	TSH減少、血糖上昇、冷感、血中アルブミン減少、T ₄ 上昇・減少、浮腫、T ₃ 上昇、痔出血、耳鳴、難聴、疼痛、胸部不快感、耳痛、耳閉感、尿糖陽性、中耳炎、外耳炎、末梢腫脹、慢性甲状腺炎、サルコイドーシス、リンパ節症、無力症、異常感、尿路感染

注2) 国外の臨床試験の副作用又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

注3) 網膜渗出物、網膜動脈・静脈血栓症、硝子体浮遊物、乳頭浮腫、視力低下、視野欠損等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注4) 注射部位に炎症、刺激感、座傷、皮膚炎、紅斑、疼痛、そう痒、硬結、腫脹、潰瘍等をみることがある。

5. 高齢者への投与

国内で実施した臨床試験において、高齢者ではヘモグロビン減少、血小板減少等の臨床検査値異常の発現頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形性作用(ラット: 10mg/kg/日、ウサギ: 1.0mg/kg/日)及びひ胚・胎児致死作用(ラット: 10mg/kg/日、ウサギ: 1.0mg/kg/日以上)が認められている(【禁忌】の項参照)。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている(【禁忌】の項参照)。〕

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れている。〕

9. その他の注意

(1) ラット雄受胎能試験で精子数のわずかな減少(100mg/kg/日)がみられた(休薬により回復)。また、マウス4週間試験で精巣上体における精子減少(400mg/kg/日の途中死亡例)が報告されている。

(2) 細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験は陰性であったが、マウスリンパ腫細胞株を用いた遺伝子突然変異試験は陽性であった。がん原性試験でラットに60mg/kg/日までを2年間、p33+/ノックアウトマウスに100mg/kg/日までを26週間投与しても本薬投与による腫瘍発生の増加はみられなかったとの報告がある。

【薬物動態】

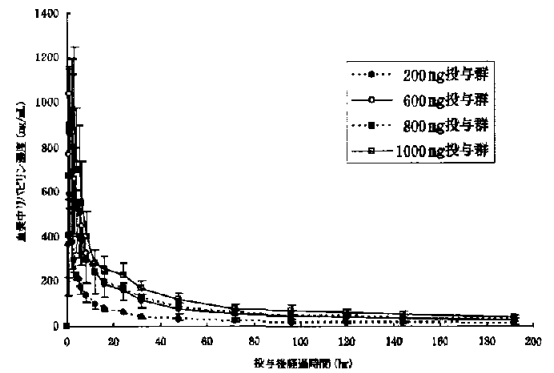
〈日本人における成績〉

血中濃度

1. 単回投与^{注1)}

本剤200、600、800、1000mg^{注2)}を健康成人男性6名ずつに単回経口投与したときの血漿中リバビリン濃度は投与量に従って高くなった。投与後0.5～3時間(範囲)で最高値をとり、その後3相性の消失を示した。また、暴露量は用量増加に依存して増加する傾向が認められた。

単回投与時における血漿中濃度推移(平均±標準偏差)



健康成人男性における薬物動態パラメータ(中央値)

投与量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	Vd/F (L)
200	1.00	543	7220	113	21.6	3450
600	1.00	949	16000	136	28.2	4680
800 ^{注2)}	1.50	1010	17100	85.4	36.9	5310
1000 ^{注2)}	3.00	1180	23300	122	33.3	5330

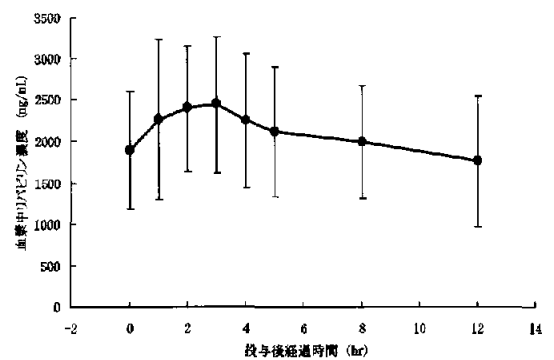
リバビリン投与後48時間までの累積尿中排泄率の中央値は200、600、800、1000mg^{注2)}投与量群でそれぞれ13.5%、10.1%、7.23%、7.86%で全被験者では8.97%であった。

2. 反復投与^{注2)}

C型慢性肝炎患者(21名)にペグインターフェロンアルファ2a(遺伝子組換え)〔以後PEG-IFN〕と併用して、体重に基づいて定められた用法・用量(600～1000mg/日^{注2)})にて本剤を投与した際、投与後12週時には血漿中濃度は定常状態に達していた。(※)400mg/日に減量した2例を含む)

なお、C型代償性肝硬変患者の薬物動態は、C型慢性肝炎患者のものと同様であった。

投与後12週時の血漿中薬物濃度推移(平均±標準偏差)



C型慢性肝炎患者における投与後12週時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ(n=21)	
T _{max} (hr)	2.96 ± 1.89
C _{max} (ng/mL)	2710 ± 989
AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	25800 ± 9260 ^{注2)}

(平均値±標準偏差) ※) 解析対象例数は14例であった。

注2) 本剤の承認された1回用量は、300～600mgである。

3. PEG-IFNに対する薬物相互作用^{注2)}

C型慢性肝炎患者36例(本剤とPEG-IFN併用投与群、PEG-IFN単独投与群各18例)においてPEG-IFNと本剤の薬物相互作用を検討したところ、投与後12週時のC_{max}及びAUC_{0-12h}は両群で類似しており本剤の併用はPEG-IFNの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

リバビリンとPEG-IFN併用投与群、PEG-IFN単独投与群における

PEG-IFNの薬物動態パラメータ

	リバビリン+PEG-IFN併用投与群	PEG-IFN単独投与群
	n=18	n=18
Tmax(hr)	73.6±58.5	69.2±34.8
Cmax(ng/mL)	30.5±16.0	30.7±14.2
AUC _{0-168h} (ng·hr/mL)	4080±1860	4220±1880

(平均±標準偏差)

(外国人における成績(参考))

1. 食事の影響⁴⁾

本剤の単回経口投与後のバイオアベイラビリティは、高脂肪食を同時に摂取した場合に上昇した。本剤を高脂肪食とともに投与した場合は、絶食時に投与した場合と比較すると、吸収は遅くなり(Tmaxが2倍)、AUC_{0-168h}及びCmaxはそれぞれ42%及び66%上昇した。

2. チトクロムP450への影響(in vitro)⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験系において、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP2E1及びCYP3A4の各基質の代謝に対するリバビリンの阻害能を検討したところ、これらCYP450分子種の各基質代謝に対して阻害はほとんど認められなかった。

(参考) 動物実験の結果

1. 分布

(1) 血漿蛋白結合⁶⁾

¹⁴C-リバビリンのヒト血漿蛋白への結合はほとんど認められなかった(in vitro)。

(2) 組織内分布⁷⁾

雄ラットに¹⁴C-リバビリン20mg/kgを単回経口投与した時、放射能は各組織に速やかに分布し、多くの組織で血液中放射能濃度を超える濃度を示した。高い濃度の放射能移行が認められた主な組織は消化管を除くと、肝臓、腎臓、心筋及び脾臓であった。放射能は精巣、小脳、大脳、脊髄にも少量認められた。

(3) 胎盤・胎児移行⁸⁾

妊娠13及び18日目のラットに¹⁴C-リバビリン20mg/kgを経口投与した時、胎児への放射能の移行が認められた。

2. 排泄

乳汁中移行⁹⁾

分娩後12日の授乳ラットに¹⁴C-リバビリン20mg/kgを単回経口投与した時、放射能(本薬及び代謝物)の乳汁中への移行が認められた。血漿中放射能は投与後1時間で最大濃度に達したが、乳汁中への放射能の移行は遅く、投与後1時間では血漿中濃度の約1/2の濃度であり、投与後8時間で最大濃度に達した後、速やかに消失した。

【臨床成績】

C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善¹⁾

ジェノタイプ1bでインターフェロン未治療のC型慢性肝炎患者を対象に、本剤とPEG-IFNの48週間併用投与群とPEG-IFN48週間単独投与群の比較試験を実施した。その結果、高ウイルス量(血中HCV-RNA100IU/mL以上)症例に対する投与終了後24週時のHCV-RNA陰性化率(ウイルス学的効果)は、PEG-IFN単独投与群で24.0%(23/96)であったのに対し、本剤とPEG-IFN併用投与群で59.4%(57/96)と有意に高いウイルス学的効果が認められた。

ジェノタイプ1bの初回治療例に対するウイルス学的効果

ウイルス量	リバビリン+PEG-IFN併用群 ^{注6)}	PEG-IFN単独群 ^{注7)}
≥100IU/mL	59.4%(57/96)	24.0%(23/96)

注6) 本剤600~1,000mg/日×48週間+PEG-IFN180μg週1回×48週間

注7) PEG-IFN180μg週1回×48週間

また、ジェノタイプを問わないインターフェロン既治療のC型慢性肝炎患者を対象に、本剤とPEG-IFNの48週間併用投与を行った場合のウイルス学的効果は、全体で54.0%(54/100)、無効例で47.5%(19/40)及び再燃例で58.3%(35/60)であった。

再治療例に対するウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	リバビリン+PEG-IFN併用群 ^{注6)}		
		全体	無効例	再燃例
1a	<100IU/mL	100%(1/1)	—	100%(1/1)
	≥100IU/mL	50.6%(41/81)	51.4%(18/35)	50.0%(23/46)
1b	<100IU/mL	66.7%(2/3)	0%(0/1)	100%(2/2)
	≥100IU/mL	57.1%(4/7)	0%(0/2)	80.0%(4/5)
2a	<100IU/mL	100%(2/2)	—	100%(2/2)
	≥100IU/mL	66.7%(4/6)	50.0%(1/2)	75.0%(3/4)
2b	≥100IU/mL	66.7%(4/6)	50.0%(1/2)	75.0%(3/4)
合計		54.0%(54/100)	47.5%(19/40)	58.3%(35/60)

注6) 本剤600~1,000mg/日×48週間+PEG-IFN180μg週1回×48週間

C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善²⁾

C型代償性肝硬変患者に対する観察群を対照とした国内第II/III相臨床試験において、PEG-IFN 90μg又は180μg^{注8)}とリバビリンの48週間併用投与におけるウイルス学的効果は、それぞれ17/61(27.9%)、17/63(27.0%)であった。

48週間併用投与におけるウイルス学的効果

ジェノタイプ	ウイルス量	第II/III相試験	
		90μg群 ^{注8)}	180μg群 ^{注8)}
1a, 1b	≥100IU/mL	8/45(17.8%)	11/50(22.0%)
	≥500IU/mL	6/40(15.0%)	9/46(19.6%)
	100~500IU/mL	2/5(40.0%)	2/4(50.0%)
	<100IU/mL	2/3(66.7%)	2/3(66.7%)
	合計	10/48(20.8%)	13/53(24.5%)
2a, 2b	≥100IU/mL	5/11(45.5%)	2/7(28.6%)
	≥500IU/mL	1/5(16.7%)	1/6(16.7%)
	100~500IU/mL	4/5(80.0%)	1/1(100.0%)
	<100IU/mL	1/1(100%)	2/3(66.7%)
	合計	6/12(50.0%)	4/10(40.0%)
不明	≥500IU/mL	1/1(100%)	—
合計		17/61(27.9%)	17/63(27.0%)

注8) C型代償性肝硬変において、PEG-IFN 180μgの用量は承認を取得していない。本効能において承認された用法・用量は1回 PEG-IFN 90μgを週1回皮下投与である。

【薬効薬理】

本剤とPEG-IFNとの併用により、本剤並びにPEG-IFNの抗ウイルス作用が増強され、その程度は相加的〜準相乗的であった。本剤の詳細な作用機序は明らかではないが、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼの阻害作用と、ヘルパーT細胞のバランスを変動させる免疫調節作用とが抗HCV作用を示すと考えられる。

1. 抗ウイルス作用⁹⁾¹⁰⁾

本剤はHCV-RNAポリコン複製に対しin vitroで阻害活性を示し、

PEG-IFNと併用することにより相加的～準相乗的な作用の増強が認められた。

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

2. 作用機序^{2,12)}

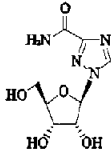
本剤は細胞内でリン酸化され、HCV由来RNA依存性RNAポリメラーゼの活性を阻害した(*in vitro*)。また、本剤は刺激したト末梢血リンパ球からのTh1サイトカインの産生を増強し、Th2サイトカインの産生を抑制した(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リバビリン(Ribavirin)(JAN)

化学名：1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide

化学構造式：



分子式：C₈H₁₂N₄O₆

分子量：244.20

性状：白色の粉末または塊のある粉末で、水に溶けやすく、メタノール及びエタノール(95)には溶けにくく、酢酸エチルにはほとんど溶けない。

融点：166～168℃

分配係数：弱酸性～弱アルカリ性領域で水相に分配する。

【承認条件】

ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)との併用療法について、体重による用量区分区切りを変更した際の有効性及び安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施し、結果を速やかに報告すること。

【包装】

コペガス錠200mg：56錠(PTP)

140錠(PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：第I相臨床試験(国内：JP18500)
- 2) 社内資料：第III相臨床試験(PEG-IFN α -2a併用)(国内：JV15725)
- 3) 社内資料：第II/III相臨床試験(PEG-IFN α -2a併用)(国内：JV19595)
- 4) 社内資料：リバビリン単回経口投与時の食事の影響(国外：NR16230)
- 5) 社内資料：酵素阻害試験(*in vitro*試験)
- 6) 社内資料：血漿蛋白結合(*in vitro*試験)
- 7) 社内資料：動物実験：組織内分布、乳汁中移行
- 8) 社内資料：動物実験：胎盤・胎児移行
- 9) 社内資料：HCV-RNA レプリコン複製阻害作用(*in vitro*試験)
- 10) 社内資料：リバビリンとPEG-IFN α -2aとの併用効果(*in vitro*試験)
- 11) 社内資料：リバビリンの免疫調節作用(*in vitro*試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

84009170/84009172

(新聞発表用)

1	販 売 名	タルセバ錠 25 mg タルセバ錠 100 mg
2	一 般 名	エルロチニブ塩酸塩
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	タルセバ錠25mg；1錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして 25mg) を含有 タルセバ錠100mg；1錠中にエルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして 100mg) を含有
5	用 法 ・ 用 量	1. <u>切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合</u> 通常、成人にはエルロチニブとして 150mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。 2. <u>治癒切除不能な膵癌の場合</u> <u>ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	<u>○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌</u> <u>○治癒切除不能な膵癌</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	●本剤は、上皮増殖因子受容体/ヒト上皮増殖因子受容体 I 型 (EGFR/HER1) チロシンキナーゼに対する選択的阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、今回、治癒切除不能な膵癌の効能追加について申請したものである。 ●添付文書(案)を別紙として添付する。

抗悪性腫瘍剤／

上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ[®]錠25mg
タルセバ[®]錠100mg
TARCEVA[®]
 エルロチニブ塩酸塩錠

規制区分：劇薬
 処方せん医薬品^{注1)}
 貯法：室温保存
 使用期限：4年（外箱に表示の
 使用期限内に使用する
 こと）

	錠25mg	錠100mg
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	2007年12月	2007年12月
効能追加		
国際誕生	2004年11月	2004年11月



【警告】

- 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌、腺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- 腺癌を対象とした本剤とゲムシタピンの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）は、海外第Ⅲ相試験（3.5%）や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（4.9%）及び特定使用成績調査（全例調査）（4.5%）と比べて高いこと等から、腺癌に使用する場合には、【臨床成績】の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。
 - 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
成分 (1錠中)	エルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして 25mg)	エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして 100mg)

添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン		
色・剤形	白色～黄白色のフィルムコーティング錠		
識別コード	TARCEVA25	TARCEVA100	
形状	上面		
	下面		
	側面		
直径	約6.5mm	約8.9mm	
厚さ	約3.3mm	約4.9mm	
重量	約105mg	約315mg	

【効能・効果】

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
- 治癒切除不能な腺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 非小細胞肺癌及び腺癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 治癒切除不能な腺癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や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慎重に行うこと。

【用法・用量】

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合
 通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。
- 治癒切除不能な腺癌の場合
 ゲムシタピンの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。

- 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では、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。
- 治癒切除不能な肺癌では、本剤をゲムシタピン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 治癒切除不能な肺癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
- 治癒切除不能な肺癌に対して本剤を使用する場合には、肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（J020302/J021097試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における
休薬減量基準（一部改変）

非血液毒性

副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
間質性肺疾患	Gradeは問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開
下痢	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開
AST又はALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50 mgで再開
上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開
全ての非血液毒性 ^{b)}	4	投与の中止	=

血液毒性

副作用	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
Grade 4の血液毒性	Grade 2以下になるまで休薬	同一用量で再開

GradeはCTCAE v3.0により評価

本剤減量後の増量は行わない。

50 mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。

a) いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。

b) 重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胸隔炎等）の患者又はその既往歴のある患者。肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者「間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。」
- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪することがある（「重大な副作用」の項参照）。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者〔消化管穿孔があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。
- 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺動脈血酸素分圧差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- 本剤の投与によりALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。
- 肺癌では、ゲムシタピンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度で発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される（【薬物動態】の3.代謝の項参照）。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある（「その他の注意」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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤のAUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。

サキナビル等 グレープフルーツジュース		
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤のAUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が39%、Cmax(幾何平均値)が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン等	ラニチジンと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又はINR等)を行うこと。	機序不明
タバコ(喫煙)	喫煙により本剤のAUC(平均値)が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

国内第I相臨床試験(15例)、国内第I相継続試験及び非小細胞肺癌を対象とした国内第II相臨床試験(108例)において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例123例中、123例(100.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹119例(96.7%)、下痢88例(71.5%)、皮膚乾燥80例(65.0%)、そう痒症76例(61.8%)等であった。(承認時)

非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査(全例調査)において、安全性解析対象症例3,488例中2,852例(81.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹2,199例(63.0%)、下痢819例(23.5%)等であった。間質性肺疾患は158例(4.5%)に認められ、そのうち死亡に至った症例は55例(1.6%)であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は34.8%(55/158例)であった。(2010年5月集計時)

膝癌を対象とした国内第II相臨床試験において本剤とゲムシタピンとの併用療法を受けた安全性評価対象例106例中、105例(99.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例(93.4%)、白血球減少85例(80.2%)、血小板減少、食欲不振各77例(72.6%)、ヘモグロビン減少76例(71.7%)、ヘマトクリット減少、好中球減少各73例(68.9%)等であった。(効能・効果追加承認時)

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患(非小細胞肺癌4.5%、膝癌8.5%)：間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあ

り、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

2) 肝炎、肝不全(以上頻度不明^{注2)})、肝機能障害(非小細胞肺癌2.0%、膝癌12.3%)：ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) 重度の下痢(非小細胞肺癌1.1%、膝癌0.9%)：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

4) 急性腎不全(非小細胞肺癌0.1%、膝癌頻度不明^{注2)})：急性腎不全等の重篤な腎機能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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(非小細胞肺癌0.1%未満、膝癌頻度不明^{注2)})、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^{注2)})、多形紅斑(非小細胞肺癌0.1%未満、膝癌頻度不明^{注2)})：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 消化管穿孔(非小細胞肺癌0.1%未満、膝癌頻度不明^{注2)})、消化管潰瘍(非小細胞肺癌0.2%、膝癌頻度不明^{注2)})、消化管出血(非小細胞肺癌0.1%未満、膝癌0.9%)：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 角膜穿孔(頻度不明^{注2)})、角膜潰瘍(非小細胞肺癌0.1%未満、膝癌頻度不明^{注2)})：角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

非小細胞肺癌

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満
皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%)、爪閉炎等の爪の障害(8.5%)、そう痒症(5.8%)、男性型多毛症※		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症
眼 ^{注4)}		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、眼脂、霧視
肝臓		ビリルビン上昇	γ-GTP上昇

		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	
腎臓		クンアチニン 上昇	尿潜血陽性、BUN 上昇、尿沈渣異常
血液		貧血	白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球増加、好中球減少
消化器	下痢(25.2%)、口内炎(10.0%)、食欲不振(7.5%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛	便秘、口内乾燥、胃炎、アミラーゼ増加、腸炎、食道炎、胸やけ
呼吸器			鼻出血、咳嗽、呼吸困難、喀血、口腔咽頭痛
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい
その他		感染症、発熱、けん怠感、疲労、電解質異常、CRP 上昇	体重減少、血中アルブミン減少、血糖値上昇、総蛋白減少、血圧上昇

注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。
注4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

臍癌(ゲムシタピンとの併用療法)

(頻度不明は※)

	20%以上又は頻度不明 ^{注2)}	10%以上20%未満	10%未満
皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹(93.4%)、そう痒症(53.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(46.2%)、脱毛、男性型多毛症※、光線過敏症※	爪囲炎等の爪の障害	皮膚剥脱、皮膚色素沈着
眼 ^{注4)}			結膜炎、角膜炎、睫毛/眉毛の異常、眼乾燥、眼瞼炎、眼脂、霧視
肝臓	ALT (GPT) 上昇(55.7%)、AST (GOT) 上昇(53.8%)、 γ -GTP 上昇(33.0%)、Al-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇	
腎臓		尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、BUN 上昇	クレアチニン上昇
血液	白血球減少(80.2%)、血小板減少(72.6%)、ヘモグロビン減少(71.7%)、好中球減少(68.9%)、ヘマトクリット減少(68.9%)、赤血球減少(67.9%)、リンパ球減少(43.4%)	単球減少、血小板増加	好酸球減少、貧血、白血球増加
消化器	食欲不振(72.6%)、悪心(52.8%)、下痢(49.1%)、口内炎(35.8%)、嘔吐、	血中アミラーゼ増加	口唇炎、腹痛、消化不良、口内乾燥、食道炎、胃炎、腸炎

	便秘、鼓腸*		
呼吸器			咳嗽、鼻出血、鼻咽頭炎、呼吸困難
精神神経系	味覚異常		不眠症、頭痛、ニューロパシー、うつ病、浮動性めまい
その他	疲労(52.8%)、体重減少(50.0%)、血中アルブミン減少(33.0%)、発熱(30.2%)、CRP 上昇、総蛋白減少、血中カリウム等の電解質異常	けん怠感	血圧上昇、血中コレステロール減少、血糖値上昇、KL-6増加、浮腫、感染症(肺炎、蜂巣炎等)、悪寒

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は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中絶の危険性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避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、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。

8. 過量投与

過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休業し、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) 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、ECOG Performance Status : 2-4、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。(2010年5月集計時)

(2) 海外において、化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法(ゲムシタピン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン)と本剤の同時併用にて臨床的有用性は示されなかったとの報告がある。

(3) 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。

(4) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。

(5) 本剤の有効性とEGFR蛋白発現状況及びEGFR遺伝子変異の有無に

ついて明らかな関連性は証明されていないため、本剤の投与に際し、これらの検査を実施することは必須ではない。

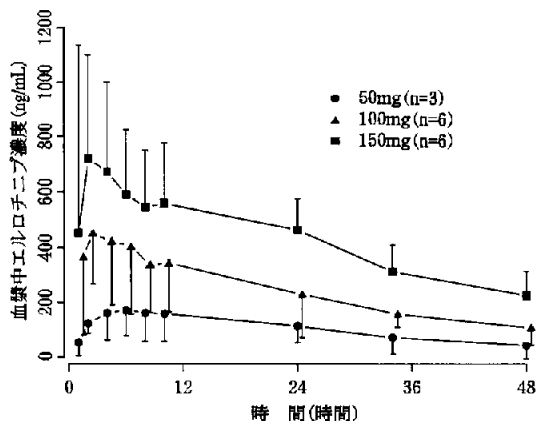
- (6) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。
- (7) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) <日本人における成績>¹⁾

固形癌患者15例に本剤50、100又は150mgを単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は150mgを1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータを単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた。



単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）

単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₂₄ (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
50mg/日 ※	1日目 ^{注5)}	3266(54)	194(44)	5.0(72)	14.8(71)
	23日目 ^{注5)}	15844(50)	820(42)	4.3(114)	23.6(67)
100mg/日	1日目 ^{注6)}	7705(46)	571(47)	6.0(150)	18.0(62)
	23日目 ^{注7)}	14623(48)	1023(31)	3.0(67)	15.6(56)
150mg/日	1日目 ^{注6)}	12845(29)	958(48)	6.0(149)	25.9(36)
	23日目 ^{注6)}	42679(48)	2384(39)	1.8(22)	27.2(33)

注5) n=3 注6) n=6 注7) n=5 平均値 (CV%)
 ※承認された用法・用量は、非小細胞肺癌では160mgを1日1回、肺癌では100mgを1日1回である。

(2) 母集団薬物動態解析の成績

<外国人における成績>

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった。²⁾

(3) バイオアベイラビリティ³⁾

<外国人における成績>

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された。

(4) 食事の影響⁴⁾

<外国人における成績>

健康成人20例に本剤150mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブのAUCはほぼ2倍に増加した。

2. 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8μg/mLの濃度において約95%であった。⁵⁾また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によって

も結合率の変化は認められなかった。⁵⁾なお、エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが0.48の時34.2%であった。⁶⁾

(参考 動物実験⁷⁾)

白色系ラットにおける、¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後72時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。有色系ラットにおける¹⁴C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった。

3. 代謝

*In vitro*試験の結果、エルロチニブの代謝には主として肝臓中のCYP3A4が寄与することが示唆され、CYP1A2の関与も認められた。^{8, 9)}エルロチニブの代謝経路は主に3経路であり、1)キナゾリン環側鎖のO-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、2)アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及び3)フェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された。¹⁰⁾主代謝経路のO-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの10%以下で推移した。¹¹⁾

4. 排泄¹⁰⁾

<外国人における成績>

健康成人4人に¹⁴C-エルロチニブ100mg[※]を単回経口投与後264時間（11日間）で、投与放射能のうち約91%が回収され、尿中に8%、糞中に83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の2%未満であった。

※承認された用法・用量は、非小細胞肺癌では150mgを1日1回、肺癌では100mgを1日1回である。

【臨床成績】

<日本人における成績>^{12, 13, 14)}

1. 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌を対象とした、本剤単独療法の内第Ⅱ相臨床試験（J016565、J018396）における有効性評価対象例、それぞれ60例、46例の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績

項目	J016565	J018396
奏効率 ^{注8)}	28.3%(17/60例)	28.3%(13/46例)
病勢コントロール率 ^{注9)}	50.0%(30/60例)	47.8%(22/46例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	278日 (203日-422日)	推定不能
無増悪期間中央値 (95%信頼区間)	77日 (55日-166日)	75日 (56日-推定不能)

注8) RECIST (Ver. 1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

注9) RECIST (Ver. 1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

2. 肺癌

切除不能肺癌を対象とした、本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内第Ⅱ相臨床試験（J020302/J021097）における有効性評価対象例106例の成績を以下に示す。なお、本試験ではECOG Performance Status (PS) : 0-2の患者（実際に投与された患者のPSは0、1であった）、間質性肺炎患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。

肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績

項目	J020302/J021097 ^{注10)}
全生存期間中央値 (95%信頼区間)	9.23カ月 (8.31カ月-10.78カ月)
無増悪生存期間 中央値 (95%信頼区間)	3.48カ月 (2.63カ月-3.78カ月)
奏効率 ^{注9)}	20.3%(13/64例)

注10) J021097試験はJ020302試験の継続試験

<外国人における成績>^{15, 16)}

1. 非小細胞肺癌

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌731例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ

相臨床試験 (BR. 21) の成績を以下に示す。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (BR. 21) 成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR(ハザード比) ^{注1)} [95%信頼区間]	p値 ^{注2)}
全生存期間 中央値	6.67カ月 (488例)	4.70カ月 (243例)	0.73 [0.60-0.87]	0.001
1年生存率	31.2% (488例)	21.5% (243例)	—	—
無増悪生存 期間中央値	9.71週 (488例)	8.00週 (243例)	0.61 [0.51-0.73]	<0.001
奏効率 (CR+PR)	8.9% (38/427例)	0.9% (2/211例)	—	—
奏効期間 中央値	34.3週 (38例)	15.9週 (2例)	—	—

注1) 層別Cox回帰モデルにおけるハザード比 (層別因子: ECOG PS, 前化学療法レジメン数, 前化学療法における白金製剤使用の有無, 前治療の最良効果, EGFR蛋白発現状況)

注2) 層別Log-rank検定 (層別因子: ECOG PS, 前化学療法レジメン数, 前化学療法における白金製剤使用の有無, 前治療の最良効果, EGFR蛋白発現状況)

EGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR蛋白発現陽性 (本剤群n=117、プラセボ群n=68) HR=0.68 (95%信頼区間; 0.49-0.94)、EGFR蛋白発現陰性 (本剤群n=93、プラセボ群n=48) HR=0.93 (95%信頼区間; 0.63-1.36)、EGFR蛋白発現不明 (本剤群n=278、プラセボ群n=127) HR=0.77 (95%信頼区間; 0.61-0.98) であった。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (BR. 21) の安全性評価
対象例におけるGrade3/4の副作用^{注1)}

	本剤投与群 (n=485)			プラセボ投与群 (n=242)		
	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)
全副作用発現率	85	20	3	51	5	<1
皮膚						
発疹	73	8	<1	15	0	0
そう痒症	11	<1	—	4	0	—
皮膚障害	1	<1	0	<1	0	0
眼						
結膜炎	11	<1	—	2	0	—
角膜炎	2	<1	0	1	0	0
流涙増加	2	<1	—	0	0	—
消化器						
下痢	46	5	<1	14	<1	0
悪心	21	2	—	12	<1	—
食欲不振	19	2	0	13	<1	0
嘔吐	14	1	<1	7	<1	0
口内炎	14	<1	0	2	0	0
腹痛	4	<1	0	<1	0	0
消化不良	3	<1	<1	0	—	—
便秘	3	<1	0	3	0	0
胃腸出血	1	<1	<1	0	0	0
呼吸器						
呼吸困難	2	1	<1	<1	<1	<1
肺浸潤	1	<1	0	<1	0	<1
肺臓炎	<1	0	<1	<1	0	<1
精神神経系						
頭痛	5	<1	<1	3	<1	0
ニューロパシー	2	<1	<1	<1	0	0
意識レベルの低下	<1	<1	0	0	0	0
その他						
疲労	16	2	<1	7	<1	0
脱水	2	1	0	<1	<1	0
発熱	2	<1	0	1	0	0
筋痛	1	<1	0	<1	0	0
男性型多毛症	<1	<1	0	0	0	0
血栓症	<1	0	<1	<1	<1	0
プロトロンビン 時間延長	<1	<1	—	0	0	—

注1) 本剤投与群において2例以上に認められた副作用を集計。
また、GradeはNCI-CTC (Ver. 2.0) による。

2. 腫瘍

切除不能な局所進行又は転移性肺癌589例 (登録患者数) を対象に本剤 (100mg投与群261例、150mg投与群24例) 又はプラセボ (284例) をゲムシタピン (GEM) と併用した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (PA. 3) の成績を以下に示す。なお、本試験におけるGEMの第一サイクルの投与スケジュールは国内で承認されている用法・用量及び国内第Ⅱ相臨床試験 (J020302/J021097) の用法・用量とは異なり、最初の8週間は7週投与、1週休薬であった。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (PA. 3) 成績^{注4)}

項目	本剤+ GEM群	プラセボ +GEM群	HR(ハザード比) ^{注5)} [95%信頼区間]	p値 ^{注6)}
全生存期間 中央値	6.37カ月 (285例)	5.91カ月 (284例)	0.79 [0.66-0.95]	0.011
無増悪生存 期間中央値	3.75カ月 (285例)	3.55カ月 (284例)	0.77 [0.64-0.92]	0.004
奏効率 ^{注8)}	8.6% (23/268例)	8.0% (21/262例)	—	0.875

注4) 国内外で承認された用法・用量は、肺癌では100mgを1日1回である。

注5) 層別Cox回帰モデルにおけるハザード比 (層別因子: ECOG PS, 疾患の進行度)

注6) 全生存期間と無増悪生存期間の比較は層別Log-rank検定 (層別因子: ECOG PS, 疾患の進行度)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した [DiFi細胞株でのIC₅₀:100nM、HN5での100%阻害:250nM]¹²⁾。

ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431、肺癌細胞株HPAC及び非小細胞肺癌細胞株 (H460a、A549) を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した^{18,19,20)}。また、肺癌細胞株HPACを用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系ではエルロチニブにゲムシタピンを併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた²⁰⁾。

2. 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (EGFR-TK) を選択的に阻害した。IC₅₀は精製全長型EGFR-TKに対し2nMであり、組換え型EGFR細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し1nMであった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src*及び*v-abl*に対する阻害活性は全長型EGFR-TKの1/1000以下であり、ヒトインスリン受容体及びI型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内EGFR-TKの1/10000以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期のG₂期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された¹²⁾。

エルロチニブはEGFRチロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

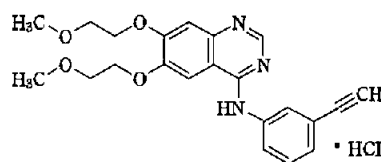
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エルロチニブ塩酸塩

(Erlotinib Hydrochloride) (JAN)

化学名: *N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride

構造式:



分子式: C₂₂H₂₃N₃O₄ · HCl

分子量: 429.90

性状: 白色〜微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノー

ル (99.5) に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

融点：約231～232℃

【承認条件】

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

○治癒切除不能な肺癌

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

タルセバ錠 25mg：14錠（PTP）×1シート

タルセバ錠100mg：14錠（PTP）×1シート

【主要文献】

- 1) 社内資料：固形癌患者に対する第Ⅰ相臨床試験（J016564）
- 2) 社内資料：患者の母集団薬物動態解析
- 3) 社内資料：健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験
- 4) 社内資料：健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合相互作用並びにヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白の結合に関する試験
- 6) 社内資料：*In vitro* でのヒト血漿蛋白の結合及び血中分布に関する試験
- 7) 社内資料：ラットにおける組織内分布試験
- 8) 社内資料：代謝に関与するCYPアイソザイムの特定
- 9) 社内資料：代謝におけるヒトCYP1A1及びCYP1A2の活性比較
- 10) 社内資料：健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験
- 11) 社内資料：健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験
- 12) Kubota K., et al. : *J Thorac. Oncol.*, 3(12) : 1439, 2008
- 13) 社内資料：進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（J018396）
- 14) Okusaka T., et al. : *Cancer Sci.*, 102(2) : 425, 2011
- 15) 社内資料：標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR. 21）
- 16) 社内資料：切除不能な局所進行又は転移性肺癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験（PA. 3）
- 17) Moyer J. D., et al. : *Cancer Res.*, 57 (21) : 4838, 1997
- 18) Pollack V. A., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 291 (2) : 739, 1999
- 19) Higgins B., et al. : *Anticancer Drugs*, 15 (5) : 503, 2004
- 20) Furugaki K., et al. : *Oncol Lett.*, 1 (2) : 231, 2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



ロジックグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	アレロック顆粒 0.5%
2	一 般 名	オロパタジン塩酸塩
3	申 請 者 名	協和発酵キリン株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アレロック顆粒 0.5% (1g 中にオロパタジン塩酸塩 5mg を含有)
5	用 法 ・ 用 量	成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg (顆粒剤として1g) を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5mg (顆粒剤として1g) を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。 通常、2歳以上7歳未満の小児には1回オロパタジン塩酸塩として2.5mg (顆粒剤として0.5g) を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒 (湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑) 小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症) に伴う瘙痒
7	備 考	本剤は、選択的ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗作用を有するアレルギー性疾患治療剤であり、今回、剤型追加及び2歳以上7歳未満の小児に対する新用量追加について申請したものである。

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
87448

アレルギー性疾患治療剤

アレロック®顆粒0.5%

承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	1996年12月

ALLELOCK® Granules 0.5%
オロパタジン塩酸塩顆粒

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1g中オロパタジン塩酸塩5mg
添加物	黄色三二酸化鉄、日局軽質無水ケイ酸、日局酸化チタン、三二酸化鉄、日局タルク、トリアセチン、日局乳糖水和物、日局白糖、精製白糖球状顆粒、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース(置換度タイプ：2910)、日局マクロゴール4000

2. 製剤の性状

外 観	におい	識別記号
淡黄赤色・顆粒	無臭	KH024 (分包シートに表示)

【効能・効果】

成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑)

小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症)に伴う痒痒

【用法・用量】

成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mg(顆粒剤として1g)を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5mg(顆粒剤として1g)を朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の小児には1回オロパタジン塩酸塩として2.5mg(顆粒剤として0.5g)を朝及び就寝前の1日2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)

- 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」、〔薬物動態〕の項参照〕
- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

3. 副作用

<成人>

アレロック錠の承認時及び使用成績調査・特別調査(長期使用調査)において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例(発現率11.0%)で、1,402件であった。

主な副作用は眠気674件(7.0%)、ALT(GPT)上昇68件(0.7%)、倦怠感53件(0.6%)、AST(GOT)上昇46件(0.5%)、口渇36件(0.4%)等であった。(再審査終了時)

<小児>

アレロック錠及び顆粒の国内臨床試験において621例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は69例(発現率11.1%)で、87件であった。主な副作用は眠気24件(3.9%)、ALT(GPT)上昇20件(3.2%)、AST(GOT)上昇9件(1.4%)、白血球増多7件(1.1%)等であった。

1) 重大な副作用

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用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・休業等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1% 未満	頻度 不明
過敏症 ^{注)}		紅斑等の発疹、浮腫(顔面・四肢等)	痒痒、呼吸困難	
精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい	しびれ感、集中力低下	不随意運動(顔面・四肢等)
消化器		腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進	嘔吐
肝臓		肝機能異常 [AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, LDH, Al-P, 総ビリルビン上昇]		
血液		白血球增多・減少、好酸球增多、リンパ球減少		
腎臓・泌尿器		尿潜血、BUN上昇	尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、排尿困難、頻尿	
循環器			動悸、血圧上昇	
その他		血清コレステロール上昇	尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり	月経異常、筋肉痛、関節痛

注)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。

4. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の婦人に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)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与は、アレルギー皮内反応を抑制し、アレル

ゲンの確認に支障を来すので、アレルギー皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

8. その他の注意

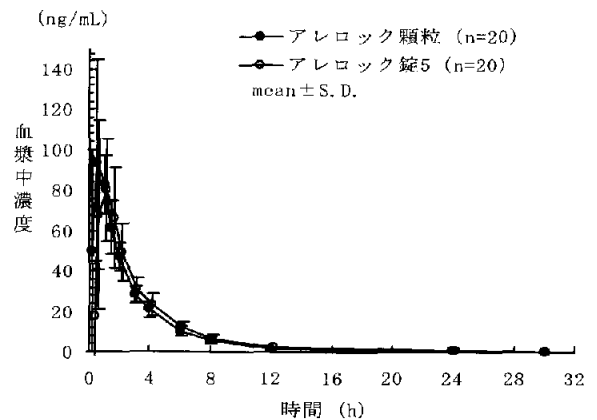
因果関係は明らかではないが、アレロック錠投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収

1) 生物学的同等性¹⁾

健康成人男性にアレロック顆粒1g(オロパタジン塩酸塩として5mg)又はアレロック錠5を絶食下にて水とともに単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、生物学的に同等であることが確認された。(測定法: LC/MS/MS法)



薬物動態パラメータ

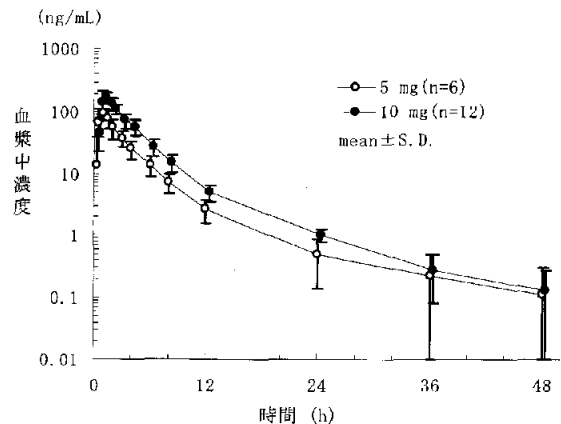
パラメータ 投与製剤	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0~t} (ng·h/mL)
アレロック顆粒	111.4±34.1	0.76±0.36	272±43
アレロック錠5	99.18±27.97	0.91±0.45	269±47

mean ± S. D.

2) 健康成人

(1) 単回投与²⁾ [アレロック錠]

健康成人男性にオロパタジン塩酸塩5mg及び10mgを絶食下单回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。(測定法: RIA法)



薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)
5mg	107.66 ±22.01	1.00 ±0.32	8.75 * ±4.63	326 * ±63
10mg	191.78 ±42.99	0.92 ±0.47	7.13 ** ±2.21	638 ** ±136

mean±S.D. * : n=4, ** : n=10

(2) 反復投与²⁾ [アレロク錠]

健康成人男性 (8名) にオロパタジン塩酸塩1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合、第4日目までに血漿中濃度は定常状態に達し、C_{max}は単回経口投与時の1.14倍であった。(測定法: RIA法)

3) 腎機能低下患者(血液透析導入前)³⁾ [アレロク錠]

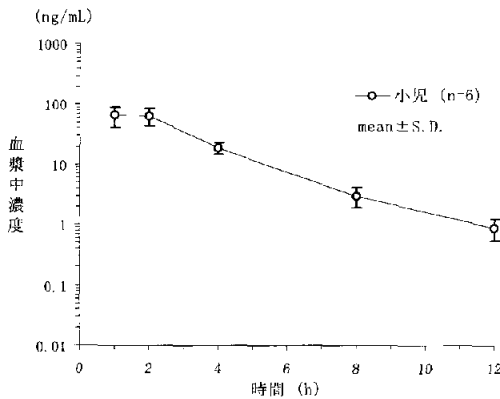
クレアチニンクリアランスが2.3~34.4mL/minの腎機能低下患者 (6名) にオロパタジン塩酸塩10 mgを朝食後単回経口投与した場合、健康成人 (6名) と比較して、腎機能低下患者のC_{max}は2.3倍、AUCは約8倍であった。(測定法: RIA法)

4) 高齢者⁴⁾ [アレロク錠]

高齢者 (70歳以上、6名) にオロパタジン塩酸塩10mgを単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移は、健康成人 (6名) に比べ高く推移した。C_{max}は約1.3倍、AUCは約1.8倍であった。T_{1/2}は両者とも10~11時間とおおむね同様であった。(測定法: RIA法)

5) 小児⁵⁾ [アレロク錠]

小児アレルギー患児 (10~16歳、40~57kg) にオロパタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。(測定法: LC/MS/MS法)



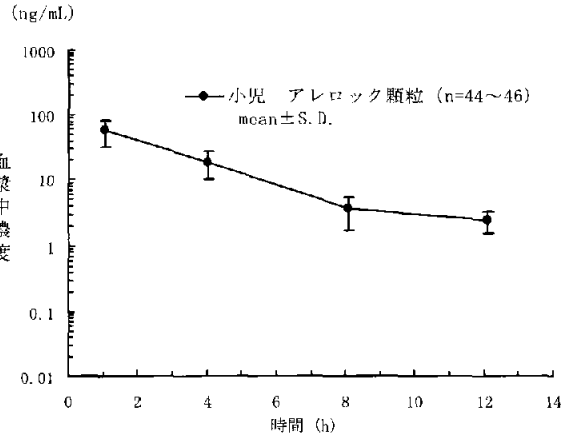
薬物動態パラメータ

パラメータ 投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)
5mg	81.57±9.91	1.33±0.52	228±20

mean±S.D.

6) 小児 (2~6歳)⁶⁾

小児アレルギー患児 (2~6歳、91名) にアレロク顆粒20.5g (オロパタジン塩酸塩として2.5mg) を1日2回反復経口投与し、定常状態で各患児から1~2時点を採血した。平均血漿中濃度の推移は下記のとおりである。(測定法: LC/MS/MS法)



2. 分布

● 体組織への分布 (参考: ラットでのデータ)⁷⁾

ラットに¹⁴C-オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。消化管のほか肝臓、腎臓及び膀胱で放射能濃度は血漿中放射能濃度より高かった。

● 通過性・移行性 (参考: ラットでのデータ)^{7,8)}

血液-脳関門通過性	ラットに ¹⁴ C-オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、脳内放射能濃度は測定した組織中最も低く、そのC _{max} は血漿中放射能のC _{max} の約1/25であった。
血液-胎盤関門通過性	妊娠ラットに ¹⁴ C-オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、胎児血漿中及び組織内の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度の0.07~0.38倍であった。
母乳中への移行性	授乳期のラットに ¹⁴ C-オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与したところ、乳汁中放射能のAUC ₀₋₁₂ は、血漿中放射能のAUC ₀₋₁₂ の約1.5倍であった。

● 蛋白結合率 (in vitro 限外ろ過法)⁹⁾

添加濃度 (ng/mL)	0.1	10	1000
血清蛋白結合率 (%)	54.7	55.2	54.7

3. 代謝²⁾¹⁰⁾ [アレロク錠]

健康成人にオロパタジン塩酸塩80mgを単回経口投与した場合の血漿中代謝物は、N-酸化体約7%、N-モノ脱メチル体約1% (未変化体とのAUC比) であり、尿中代謝物は、各々約3%、約1% (48時間までの累積尿中排泄率) であった。(測定法: LC/MS/MS法)

4. 尿中排泄

1) 健康成人²⁾ [アレロク錠]

健康成人にオロパタジン塩酸塩5mg及び10mgを単回経口投与した場合の48時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の63.0~71.8%であった。また、1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合も単回経口投与後の尿中排泄率と同程度であった。(測定法: LC/MS/MS法)

2) 小児⁵⁾ [アレロク錠]

小児アレルギー患児 (10~16歳、40~57kg) にオロパタジン塩酸塩5mgを単回投与した場合の12時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の61.8%であった。(測定法: LC/MS/MS法)

【臨床成績】

<成人>

アレロク錠の承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

1. アレルギー性鼻炎^{11)~13)}

国内42施設で実施された試験での有効率は82.9% (117/186) であった。

また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はオロパタジン塩酸塩62.4%（53/85）、オキサトミド56.6%（47/83）であった。10%未満方式による同等性の検証の結果、同等性が確認された（ $p=0.018$ ）。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）はオロパタジン塩酸塩68.0%（70/103）、オキサトミド61.4%（62/101）であった。両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.301$ ；U検定、 $p=0.403$ ； χ^2 検定）。

2. 蕁麻疹^{14)~17)}

国内39施設で実施された試験での有効率は80.6%（225/279）であった。また、二重盲検比較試験において、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はオロパタジン塩酸塩77.7%（87/112）、ケトチフェンフマル酸塩66.9%（81/121）であった。主たる検定であるU検定において、オロパタジン塩酸塩はケトチフェンフマル酸塩と比べ有意な改善を示した（ $p=0.019$ ；U検定、 $p=0.093$ ； χ^2 検定）。概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）はオロパタジン塩酸塩77.2%（95/123）、ケトチフェンフマル酸塩53.9%（69/128）であった。オロパタジン塩酸塩はケトチフェンフマル酸塩と比べ有意に概括安全度が高かった（ $p=0.0001$ ；U検定、 $p=0.0001$ ； χ^2 検定）。

3. 皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒疹症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）¹⁸⁾

国内31施設で実施された一般臨床試験における湿疹・皮膚炎に対する有効率は74.6%（91/122）、痒疹に対する有効率は50.8%（31/61）、皮膚痒疹症に対する有効率は49.3%（33/67）、尋常性乾癬に対する有効率は52.8%（28/53）、多形滲出性紅斑に対する有効率は83.3%（15/18）であり、全体での有効率は61.7%（198/321）であった。

なお、気管支喘息に対しては、本剤の有用性を十分に確証する成績が得られていない。

《高齢者（65歳以上）における臨床成績》¹⁹⁾

承認時までの高齢者（65歳以上）への使用経験191例（気管支喘息57例、アレルギー性鼻炎3例、蕁麻疹31例、痒痒性皮膚疾患100例）における副作用発現率は22.5%（43/191）であり、主な副作用は眠気23件（12.0%）、倦怠感7件（3.7%）、腹痛4件（2.1%）、顔面・四肢等の浮腫3件（1.6%）、頭痛・頭重感3件（1.6%）、めまい2件（1.0%）、下痢2件（1.0%）、胸部不快感2件（1.0%）等であった。高齢者における副作用発現率は65歳未満15.3%（238/1,555）に比べ高かった。また、高齢者に対する有効率は気管支喘息25.5%（12/47）、アレルギー性鼻炎100%（2/2）、蕁麻疹80.6%（25/31）、皮膚疾患に伴う痒痒全体で58.3%（49/84）であった。

<小児>

小児領域における承認時までに実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

1. アレルギー性鼻炎^{20)~22)}

国内31施設で小児（7~16歳）を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩（1回2.5mg 1日2回、もしくは1回5mg 1日2回）あるいは、対照薬としてプラセボを2週間投与した。主要評価項目である「鼻の3主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの観察期からの変化量」について共分散分析を行った結果、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回投与はプラセボに対し有意な改善を示した。

小児 アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	投与前 (mean±S.D.)	変化量 (mean±S.D.)	解析結果（共分散分析 ²¹⁾ ）
オロパタジン 塩酸塩 5mg/回	100	6.14±1.44	-1.41±1.99	最小二乗平均の差 （プラセボ群-5mg群）：0.51 95%信頼区間：0.04~0.98 p値：0.019**
プラセボ	97	5.99±1.17	-0.84±1.59	—

注1) 投与群を要因、観察期の鼻の3主徴合計スコアを共変量とした共分散分析
p値は各投与群の最小二乗平均に対するWilliams検定の結果** $p<0.025$

また、国内3施設で小児（7~16歳）を対象に実施された非盲検試験（12週間投与）において、オロパタジン塩酸塩1回5mg 1日2回を投与（33例）した結果、鼻の3主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアの観察期からの変化量（mean±S.D.）は投与2週後-2.08±1.73、投与12週後-2.41±2.09であり、効果は投与終了時まで減弱することなく安定していた。

国内6施設で小児（2~6歳）45名を対象に実施された非盲検試験において、オロパタジン塩酸塩として1回2.5mg（顆粒剤として0.5g）を1日2回12週間投与した結果、鼻の3主徴（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア観察期からの変化量（mean±S.D.）は投与2週後-1.19±1.70、投与12週後-2.32±1.81であり、効果は投与終了時まで減弱することなく安定していた。

2. アトピー性皮膚炎^{23)~25)}

国内26施設で小児（7~16歳）を対象に実施された二重盲検比較試験において、オロパタジン塩酸塩（1回5mg 1日2回）あるいは、対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ（1回1g 1日2回）を2週間投与した。主要評価項目である「痒痒スコアの治験薬投与前からの変化

量」について共分散分析を行った結果、ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対するオロパタジン塩酸塩の非劣性が検証された（95%信頼区間の上限が0.4以下）。

小児 アトピー性皮膚炎を対象とした比較試験成績

投与群	症例数	投与前 (mean±S.D.)	変化量 (mean±S.D.)	解析結果（共分散分析 ²⁴⁾ ）
オロパタジン 塩酸塩	152	2.36±0.46	-0.78±0.84	最小二乗平均の差 （オロパタジン塩酸塩群- ケトチフェンフマル酸塩群）： -0.08 95%信頼区間：-0.26~0.09
ケトチフェン フマル酸塩 ドライシロップ	153	2.38±0.44	-0.71±0.76	

注2) 投与群を要因、治験薬投与前の痒痒スコアを共変量とした共分散分析

国内6施設で小児（2~6歳）38名を対象に実施された非盲検試験において、オロパタジン塩酸塩として1回2.5mg（顆粒剤として0.5g）を1日2回12週間投与した結果、痒痒スコアの観察期からの変化量（mean±S.D.）は投与2週後-0.43±0.58、投与12週後-1.02±0.83であり、効果は投与終了時まで減弱することなく安定していた。

【薬効薬理】

1. 作用機序

オロパタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミン_{H1}受容体拮抗作用を主作用とし、更に化学伝達物質（ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF等）の産生・遊離抑制作用を有し、神経伝達物質タキキニン遊離抑制作用も有する。

2. 薬理作用

1) 抗ヒスタミン作用²⁴⁾²⁵⁾

受容体結合実験において、ヒスタミン_{H1}受容体に強い拮抗作用（ K_i 値：16nmol/L）を有するが、ムスカリン_{M1}受容体にはほとんど親和性を示さず、その作用は選択的である。また、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮反応にも抑制作用を示すことが確認されている。

2) 実験的抗アレルギー作用

実験的アレルギー性鼻炎モデル（モルモット、ラット）において、抗原誘発による血管透過性亢進や鼻閉を抑制した。^{26)~28)} ラット、モルモットにおける受身皮膚アナフィラキシーやアナフィラキシー性気道収縮を強力に抑制した。²⁹⁾³⁰⁾ 能動感作モルモットにおける遅発型気道収縮と炎症細胞の浸潤を抑制した。³¹⁾

また、モルモットにおいて、血小板活性化因子（PAF）による気道過敏性亢進を抑制した。³²⁾

3) 化学伝達物質の産生・遊離過程に及ぼす影響^{33)~35)}

ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制（ IC_{50} 値：72 μ mol/L；卵白アルブミン刺激、110 μ mol/L；ジニトロフェニル化ウシ血清アルブミン刺激、26 μ mol/L；A-23187刺激、270 μ mol/L；コンパウンド48/80刺激）するとともに、アラキドン酸代謝系に作用して、ヒト好中球からのロイコトリエン（ IC_{50} 値：1.8 μ mol/L）、トロンボキサン（ IC_{50} 値：0.77 μ mol/L）、PAF（産生：10 μ mol/Lで52.8%抑制、遊離：10 μ mol/Lで26.7%抑制）等脂質メディエーターの産生あるいは遊離を抑制することが確認されている。

4) タキキニン遊離抑制作用³⁶⁾³⁷⁾

知覚神経終末から遊離する神経伝達物質タキキニンは、アレルギー性疾患の発症・増悪に関与することが知られている。オロパタジン塩酸塩は、モルモットの気管支筋標本において、フィールド電気刺激時のタキキニン関与の収縮反応を抑制（ IC_{50} 値：5.0 μ mol/L）した。その作用はカリウムチャネル（SKCaチャネル：small conductance Ca^{2+} -activated K^+ チャネル）の活性化を介したタキキニン遊離抑制作用によると考えられる。

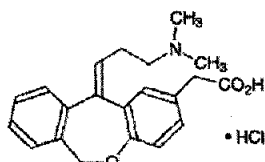
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オロパタジン塩酸塩 Olopatadine Hydrochloride

化学名：(Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-2-acetic acid monohydrochloride

分子式：C₂₁H₂₃N₃·HCl=373.87

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。
溶解性：ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

融点：約250℃(分解)

分配係数：logP' OCT=0.3

〔測定法：フラスコシェイキング法

γ-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕

【包装】

[分包] 0.5 g×200包、0.5 g×600包

[バラ] 100 g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

〈文献請求No.〉

- 1) 社内資料：顆粒剤と錠剤のバイオアベイラビリティ比較試験
- 2) 角尾道夫，他：基礎と臨床，**29**，(16)，4129，(1995) 013-372
- 3) 越川昭三，他：腎と透析，**42**，(1)，107，(1997) 013-356
- 4) 小林真一，他：臨床薬理，**27**，(4)，673，(1996) 013-357
- 5) 社内資料：小児における薬物動態試験
- 6) 社内資料：顆粒剤の小児における用法・用量確認試験
- 7) 大石孝義，他：薬物動態，**10**，(5)，651，(1995) 013-374
- 8) 大石孝義，他：薬物動態，**10**，(5)，707，(1995) 013-375
- 9) 社内資料：佐藤 隆，他：血清蛋白結合率(*in vitro*)
- 10) 社内資料：藤田和浩，他：国内第Ⅰ相単回投与試験における代謝物の検討
- 11) 社内資料：奥田 稔，他：通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床前期第Ⅱ相試験
- 12) 社内資料：奥田 稔，他：通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床後期第Ⅱ相試験—多施設二重盲検法による至適用量の検討—
- 13) 社内資料：奥田 稔，他：通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価—Oxatomideを対照薬とした二重盲検比較試験—
- 14) 西山茂夫，他：臨床医薬，**17**，(2)，191，(2001) 013-343
- 15) 西山茂夫，他：臨床医薬，**17**，(2)，211，(2001) 013-344
- 16) 西山茂夫，他：臨床医薬，**17**，(2)，237，(2001) 013-347
- 17) 西山茂夫，他：臨床医薬，**12**，(8)，1597，(1996) 013-345
- 18) 西山茂夫，他：臨床医薬，**12**，(8)，1615，(1996) 013-346
- 19) 社内資料：米田 晃；臨床試験における高齢者(65歳以上)の安全性と有効性のまとめ
- 20) 社内資料：小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験
- 21) 社内資料：小児アレルギー性鼻炎を対象とした長期投与試験
- 22) 社内資料：顆粒剤の小児アレルギー性疾患患児を対象とした長期投与試験
- 23) 社内資料：小児アトピー性皮膚炎に対する二重盲検比較試験
- 24) 野中裕美，他：薬理と臨床，**5**，(10)，1817，(1995) 013-361
- 25) 佐々木康夫，他：薬理と臨床，**5**，(10)，1825，(1995) 013-370
- 26) 貝瀬俊彦，他：アレルギー，**44**，(10)，1229，(1995) 013-371
- 27) C. Kamei, et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **45**, (II), 1005, (1995) 013-396
- 28) T. Kaise, et al.: *Jpn. J. Pharmacol.*, **69**, 435, (1995) 013-395
- 29) 石井秀衛，他：日薬理誌，**106**，289，(1995) 013-473
- 30) 石井秀衛，他：基礎と臨床，**29**，(14)，3543，(1995) 013-474

- 31) K. Ohmori, et al.: *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **110**, 64, (1996) 014-103
- 32) 佐々木康夫，他：日薬理誌，**106**，347，(1995) 013-449
- 33) 佐々木康夫，他：薬理と臨床，**5**，(10)，1837，(1995) 013-369
- 34) T. Ikemura, et al.: *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **110**, 57, (1996) 013-394
- 35) 池村俊秀，他：アレルギー，**43**，(8)，1087，(1994) 013-475
- 36) T. Ikemura, et al.: *Br. J. Pharmacol.*, **117**, 967, (1996) 013-492
- 37) 社内資料：池村俊秀，他：タキキニンの遊離に及ぼす影響

〈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下さい。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

別紙様式 3
(新聞発表用)

1	販売名	①ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ②ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
2	一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アボット ジャパン株式会社
4	成分・分量	①ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL (1 シリンジ 0.4mL 中アダリムマブ (遺伝子組換え) 20mg 含有) ②ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL (1 シリンジ 0.8mL 中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 含有)
5	用法・用量	<p>① <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> 通常、アダリムマブ(遺伝子組換え)として、体重 15kg以上 30kg未満の場合は 20mgを、体重 30kg以上の場合は 40mgを 2週に 1回、皮下注射する。</p> <p>② 関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2週に 1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回 80mg まで増量できる。 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え)として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2週に 1回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1回 80mg まで増量できる。 強直性脊椎炎 通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)として 40mg を 2週に 1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回 80mg まで増量できる。 <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> 通常、アダリムマブ(遺伝子組換え)として、体重 15kg以上 30kg未満の場合は 20mgを、体重 30kg以上の場合は 40mgを 2週に 1回、皮下注射する。</p> <p>クローン病 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160mg を、初回投与 2週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4週間後以降は、40mg を 2週に 1回、皮下注射する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>① <u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u></p> <p>② 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ 尋常性乾癬、関節症性乾癬 強直性脊椎炎 <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療</p>

		で効果不十分な場合に限る) (下線部は今回追加)
7	備考	本剤はヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤であり、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請したものである。 別紙：添付文書案

200●年●月作成 (第○版)
 貯法: 遮光, 凍結を避け2~8℃で保存
 使用期限: 製造後2年 (最終使用年月をラベル, 外箱に表示)

日本標準商品分類番号
 873999

(案)

	20mg シリンジ 0.4mL	40mg シリンジ 0.8mL
承認番号	XXXXXXXXXXXXXXX	22000AMX0159R000
薬価収載	20XX年X月	2008年6月
販売開始	20XX年X月	2008年6月
効能追加		2011年6月
国際誕生	2002年12月	

ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤

生物由来製品, 劇薬, 処方せん医薬品^特

ヒュミラ[®] 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ[®] 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL

〈皮下注射用アダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤〉

生物由来製品, 劇薬, 処方せん医薬品^特

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

登録商標 (アボット ラボラトリーズ所有)

HUMIRA[®]

■警告

- 本剤投与により, 結核, 肺炎, 敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており, 本剤との関連性は明らかではないが, 悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め, これらの情報を患者に十分説明し, 患者が理解したことを確認した上で, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
 また, 本剤の投与において, 重篤な副作用により, 致命的な経過をたどることがあるので, 緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し, 本剤投与後に副作用が発現した場合には, 主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
 敗血症, 肺炎, 真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため, 十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
 播種性結核 (粟粒結核) 及び肺外結核 (胸膜, リンパ節等) を含む結核が発症し, 致命的な例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため, 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診, 胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い, 適宜胸部 CT 検査等を行うことにより, 結核感染の有無を確認すること。また, 結核の既感染者には, 抗結核薬の投与をした上で, 本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において, 投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患 (多発性硬化症等) の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が, 本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患 (多発性硬化症等) 及びその既往歴のある患者には投与しないこととし, 脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には, 適宜画像診断等の検査を実施するなど, 十分な観察を行うこと。
- 関節リウマチの患者では, 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勧奨すること。また, 本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し, 自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では, 本剤の治療を行う前に, 既存の全身療法 (紫外線療法を含む) の適用を十分に勧奨すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。
- 強直性脊椎炎では, 本剤の治療を行う前に, 既存治療薬 (非ステロイド性抗炎症薬等) の使用を十分勧奨すること。また, 本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し, 自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では, 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勧奨すること。また, 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し, 自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること (「小児等への投与」の項参照)。

- クローン病では, 本剤の治療を行う前に, 栄養療法, ステロイド, 免疫調節剤等の使用を十分勧奨すること。また, 本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し, 自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

■組成・性状

販売名	ヒュミラ皮下注	20mg シリンジ 0.4mL	40mg シリンジ 0.8mL
有効成分・含量 (1シリンジ中)	アダリムマブ (遺伝子組換え)	20mg	40mg
添加物 (1シリンジ中)	D-マンニトール クエン酸水和物 クエン酸ナトリウム水和物 リン酸水素二ナトリウム二水和物 リン酸二水素ナトリウム 塩化ナトリウム ポリソルベート 80 水酸化ナトリウム	4.8mg 0.522mg 0.122mg 0.612mg 0.344mg 2.466mg 0.4mg 適量	9.6mg 1.044mg 0.244mg 1.224mg 0.688mg 4.932mg 0.8mg 適量
剤形	注射液 (プレフィルドシリンジ)		
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液		
pH:	4.9~5.5		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスタースター・セル・バンクの保存培養液中に, ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している (「重要な基本的注意」の項参照)。

■効能・効果

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患
 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL

既存治療で効果不十分な下記疾患
 関節リウマチ
 尋常性乾癬, 関節症性乾癬
 強直性脊椎炎
 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り)

(参考)

	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
関節リウマチ	—	○
尋常性乾癬、 関節症性乾癬	—	○
強直性脊椎炎	—	○
多関節に活動性を有する若年性 特発性関節炎	○	○
クローン病	—	○

<効能・効果に関連する使用上の注意>

関節リウマチ

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

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1) 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。

(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。

クローン病

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

■用法・用量

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。

(2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。

(3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続

を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

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

(7) 本剤は1回に全量を使用すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕

(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

(2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。

(3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロ γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。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。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか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やインターフェロγγン応答測定（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

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (6) 本剤を含む抗 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、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。
- (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。
- (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量は行わないこと。
- (11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ44.0%、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）及びクローン病6.1%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。
- (12) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検

討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

- 2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- (13) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の国内の臨床試験において、安全性評価対象 701 例中 665 例（94.9%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽喉炎 283 例（40.4%）、注射部位紅斑 116 例（16.5%）、発疹 75 例（10.7%）、上気道感染 72 例（10.3%）、注射部位反応 69 例（9.8%）等であった。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の臨床試験において、本剤総症例数 5135 例中 2660 例（51.8%）に認められた主な副作用は、注射部位反応 276 例（5.4%）、頭痛 269 例（5.2%）、鼻咽喉炎 243 例（4.7%）、注射部位疼痛 212 例（4.1%）、注射部位刺激感 176 例（3.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症（0.4%）、肺炎（3.0%）等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシステイス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 2) 結核（0.4%）：結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診

及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) ループス様症候群（頻度不明²⁾）：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 4) 脱髄疾患（頻度不明²⁾）：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）の新たな発症もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5) 重篤なアレルギー反応（頻度不明²⁾）：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症）（頻度不明²⁾）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎（0.4%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。
- 8) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明²⁾）：劇症肝炎、著しい AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。

²⁾ 海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
精神神経系	頭痛	不眠症、回視性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害(錯覚を含む)、睡眠障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ²⁾
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗 DN A 抗体陽性、抗核抗体陽性)(30.0%)、貧血	リンパ球減少、血小板増加、リンパ球形態異常、白血球百分率異常(白血球数増加を含む)、血小板数増加	リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマチ因子(RF)増加、血中β-D-グルカタン増加、リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)、単球数異常(百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリン E 増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT 延長
代謝・栄養	血中トリグリセリド上昇	血中総脂質増加、血中コレステロール上昇、尿酸脱水素酵素(UH)上昇、体重増加、高血糖、CK(CPK)上昇、CP 上昇、体重減少、血中リン減少、高脂血症、糖尿病、食欲不振、血中アルブミン減少	総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK(CPK)減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	
感覚器		耳鳴、結膜炎、眼刺激感、眼瞼腫痛、中耳炎、聾、難聴、外耳炎	白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜炎、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器	高血圧		動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、T波逆転、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(78.5%)、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、咯血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
消化器 歯周病	下痢、腹痛、 歯周病	嘔吐、悪心、口 内炎、腸炎、齦 炎、嘔吐、胃炎 胃不快感、口唇 炎、痔核、食道 炎、腸炎、歯 齦炎、歯肉腫 脹、歯肉炎、歯 肉敏感症、口唇 ヘルペス、ウイ ルス性腸炎、 イレウス	胃潰瘍、口腔カンジダ症、 口内乾燥、消化不良、歯肉 腫脹、腹部不快感、腹部腫 脹、痔瘻、結腸ポリープ、 腸憩室、十二指腸潰瘍、十 二指腸炎、心窩部不快感、 胃ポリープ、消化管アミロ イドーシス、胃腸出血、歯 肉形成不全、歯肉痛、舌痛、 口の感覚鈍麻、過敏性腸症 候群、食道潰瘍、腹膜炎、 肛門周囲痛、顎下腺腫大、 舌苔、歯の脱落、食道静脈 瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、 ヘリコバクター感染、耳下 腺炎、歯膿瘍、歯感染、血 便、便通不規則、歯不快感、 口唇乾燥、耳下腺腫大、舌 腫脹、歯の障害、カンピロ バクター腸感染、肛門周囲 膿瘍、歯髄炎、脾臓の良性 新生物、腸管穿孔、肛門性器 疣贅、肛門狭窄、横隔膜下 膿瘍、癬痕ヘルニア	憩室炎、口 腔内潰瘍形 成、直腸出 血、大腸炎、 小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビ リルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾 患、原発性胆汁性肝硬変、 胆嚢ポリープ、肝臓うっ 血、肝機能検査値異常、ALP 減少	肝壊死、肝 炎、B型肝炎 の再燃
皮膚	発疹、そう 痒症、紅斑、 湿疹、白癬 感染、蕁麻疹	毛包炎、皮 膚炎(接触 性皮膚炎、 アレルギー 性皮膚炎を 含む)、皮膚 真菌感染、 皮膚乳頭 腫、皮下出 血、皮膚潰 瘍、脱毛症、 帯状疱疹、 さ瘡、爪囲 炎、皮膚乾 燥	過角化、皮下組織膿瘍、紫 斑、感染性表皮嚢胞、伝染 性軟風腫、皮膚細菌感染、 手足口病、膿痂疹、膿皮症、 挫傷、結核菌皮膚テスト陽 性、メラノサイト性母斑、 脂漏性角化症、脂肪腫、黄 色腫、紅色汗疹、ヘノッ ホ・シエンライン紫斑病、 膿疱性乾癬、多汗症、嵌入 爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰 瘍、皮膚囊腫、発汗障害、 皮膚疼痛、光線過敏性反 応、脂漏、皮膚びらん、皮 膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫 脹、乾皮症、黄色爪症候群、 せつ、冷汗、面皰、皮膚エ リテマトーデス、痲皮、皮 膚小結節、肉芽腫、肥厚性 癬痕、多形紅斑、爪の障害、 口唇色素沈着	血管浮腫、 斑状出血、 脂肪織炎、 血管神経性 浮腫、皮膚 血管炎
筋骨格 系		骨折、骨節痛、 骨性腫脹、関節 痛、四肢痛、筋 痛	滑液囊腫、腱断裂、骨密度 減少、筋骨格硬直、変形性 脊椎炎、関節破壊、筋骨格 系胸痛、筋骨格痛、環軸椎 不安定、椎管狭窄、椎間 板突出、関節腫脹、四肢不 快感、腰部脊椎管狭窄、筋 痙攣、筋力低下、頸部痛、 骨関節炎、肩回旋筋腱板症 候群、筋肉減少症、関節炎、 関節障害、四肢の結節、脊 椎すべり症、臀部痛、椎間 板変性症、関節周囲炎、肩 痛、椎間板炎、関節捻挫、 頸部腫瘍	横紋筋融解 症
内分泌 系			甲状腺腫、甲状腺機能亢進 症、血中ヒト絨毛性ゴナド トロピン増加、甲状腺機能 低下症	甲状腺障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
泌尿 器・生殖 器		血尿、膀胱炎、 女性生殖器感 染、蛋白尿、尿 中白血球、エス ター陽性、血 中尿酸増加、尿 沈渣陽性、尿中 プロテイン陽性 尿中ケトン陽性 尿中細菌陰 出	夜間頻尿、不正子宮出血、 腎・尿路結石、腎膿瘍、血 中クレアチニン増加、子宮 平滑筋腫、腎機能障害、頻 尿、慢性腎不全、水腎症、 腎梗塞、腺筋症、性器出血、 月経過多、前立腺炎、陰部 そう痒症、腺分泌物、尿 pH 上昇、陰嚢水腫、尖圭コン ジローマ、淋疾、尿道炎、 尿中結晶陽性、排尿困難、 尿意切迫、腎血管障害、良 性前立腺肥大症、精巣上体 炎、陰嚢腫	膀胱及び尿 道症状、腎 臓痛、月経 周期障害
全身症 状	発熱	倦怠、浮腫 胸痛、季節性ア レルギー、異常 感、単純ヘルペ ス感染、胸部 不快感、ウイ ルス感染	悪寒、冷感、化膿、口渴、 疲労、腫瘤、顔面浮腫、熱 感、低体温、治癒不良、異 物感、潰瘍、食物アレルギー 、抗酸性桿菌感染、クリ プトコッカス症、感染、転 倒、背部損傷、創腐敗、CT 異常、胸部X線異常、免疫 学的検査異常、全身性エリ テマトーデス、線維腺腫、 乳房の良性新生物、乳房 痛、乳頭痛、側腹部痛、真 菌感染、腋窩痛、細菌感染、 疼痛、圧迫感、腫脹、金属 アレルギー、大腸菌感染、 無力症、成長遅延	インフルエ ンザ様疾 患、サルコ イドーシス
投与部 位	注射部位反 応 ^(注2) (紅斑、 そう痒感、 発疹、出血、 腫脹、硬結 等) (37.9%)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

^{注1)} 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

^{注2)} 注射部位反応は投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回るかと判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。

7. 小児等への投与

- (1) 若年性特発性関節炎
4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
- (2) 若年性特発性関節炎以外
小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速

やかに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与时：
 - 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
 - 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。
 - 3) 他の薬剤と混合しないこと。
 - 4) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2) 本邦の関節リウマチ患者において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (3) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (4) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。
- (5) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (6) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

■薬物動態

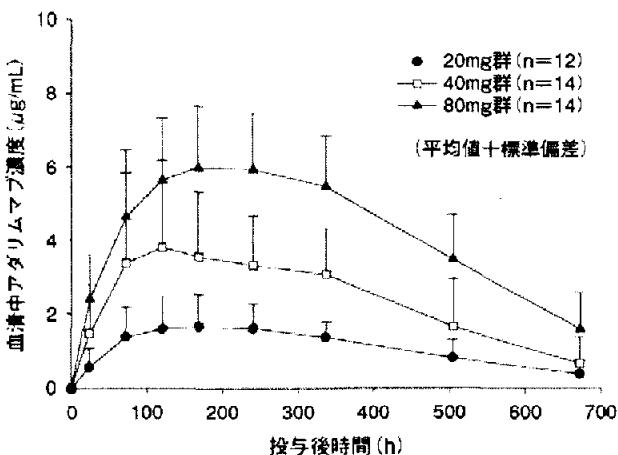
1. 血中濃度

(1) 関節リウマチ

1) 単回投与

（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 20mg、40mg 及び 80mg を単回皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は 20mg～80mg の用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg 群	40mg 群	80mg 群
C _{max} (µg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
T _{max} (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
AUC _{0-336h} (µg·h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
AUC _{0-672h} (µg·h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
t _{1/2} (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

（平均値±標準偏差）

（外国人における成績）

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ 40mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ 4.7±1.6 µg/mL 及び 131±56 時間であった。アダリムマブ 40mg を単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は 64% であった。

2) 反復投与（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 3 µg/mL であった。20mg、40mg 及び 80mg の用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

反復投与（日本人における成績）

日本人乾癬患者にアダリムマブ 80mg を初回投与し、2週日以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 4 µg/mL であった。

(3) 強直性脊椎炎

反復投与（日本人における成績）

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約 12 µg/mL、メトトレキサート非併用時で約 8 µg/mL であった。

(4) 若年性特発性関節炎

反復投与（日本人における成績）

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ 20 mg 及び 40 mg を隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与 16 週時で約 7～10 µg/mL であった。

(5) クロウン病

反復投与（日本人における成績）

日本人クローン病患者にアダリムマブ 160 mg を初回投与し、2週目に 80mg を皮下投与したときのトラフ濃度は、4週日において約 12 µg/mL、4週日以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 5～7 µg/mL であった。

2. 分布（外国人における成績）

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、血液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の 31～96% の範囲であった。

3. 代謝・排泄（参考：サル）

アダリムマブは、ヒト IgG₁ 骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。サルにアダリムマブ 214.8mg/kg を反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験¹⁾

1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 24 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。24 週後の ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)。

	プラセボ	40mg 隔週	80mg 隔週
ACR20	14%(12/87 例)	44% [§] (40/91 例)	51% [§] (44/87 例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

(2) 海外臨床試験

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験²⁾

1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 26 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。26 週後の ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)。

	プラセボ	40mg 隔週	40mg 毎週
ACR20	19%(21/110 例)	46% [§] (52/113 例)	53% [§] (55/103 例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1) 国内臨床試験³⁾

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上、かつ PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験における PASI 反応率(16週)結果を下表に示す。本剤投与群の PASI 75 反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)。

	プラセボ	40 mg	40 mg+L ^a	80 mg
PASI75	4.3% (2/46 例)	57.9% [§] (22/38 例)	62.8% [§] (27/43 例)	81.0% [§] (34/42 例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

a: 80mg 初回負荷投与あり

(2) 海外臨床試験(参考)

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR 改善基準における有効率」(12週)を下表に示す。(患者の約50%はメトトレキサートを併用。)本剤投与群の ACR20 はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)。

	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	14% (23/162 例)	58% [§] (87/151 例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、24 週の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった(p<0.001)。

	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン(平均値)	19.0	22.6
24 週時での変化量(平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1) 国内臨床試験

1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与 12 週後の改善率(ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 20)は、40mg 隔週投与で 73.2% (30/41

例)を示した。

(2) 海外臨床試験⁴⁾

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDs で効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 12 週後の改善率(ASAS 20)を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べて ASAS 20 に達した割合が有意に優れていた。

	プラセボ	40mg 隔週
ASAS 20	21% (22/107 例)	58% [§] (121/208 例)

[§]p<0.001 対プラセボ

4. 若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与 16 週後改善率(ACR Pedi 30 反応率)はメトトレキサート併用例 90.0% (18/20 例)、非併用例 100% (5/5 例)、全体では 92.0% (23/25 例)を示した。

(2) 海外臨床試験⁵⁾

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与 16 週後改善率(ACR Pedi 30 反応率)はメトトレキサート併用例 94.1% (80/85 例)、非併用例 74.4% (64/86 例)、全体では 84.2% (144/171 例)を示した。

また、非盲検導入期(16週)で ACR Pedi 30 反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与 48 週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった。

	メトトレキサート 非併用		メトトレキサート 併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28 例)	43.3% [§] (13/30 例)	64.9% (24/37 例)	36.8% [§] (14/38 例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

5. クロウン病

(1) 国内臨床試験

1) 導入療法

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

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

2) 維持療法

国内導入療法の試験で、4 週後に CR-70 (CDAI 値が 70 以上減少)を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与 52 週後の寛解率を下表に示す。52 週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

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

(2) 海外臨床試験

1) 導入療法⁶⁾

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

マブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI 値: 220~450, インフリキシマブ不応例を除く) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 4 週後の寛解率を下表に示す (試験 II)。
いずれの試験においても, 4 週後の寛解率は, 本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。(P<0.001)

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

[§] p<0.001 対プラセボ

2) 維持療法⁷⁾

他の治療法 (ステロイド, アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI 値: 220~450) に導入療法 (初回 80mg, 2 週後 40mg) を行い, 4 週後に CR-70 を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における, 26 週, 56 週後の寛解率を下表に示す。26 週及び 56 週後の寛解率は, 本剤 40mg 隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。(P<0.001)

寛解率		プラセボ	40mg 隔週
		26 週	17% (29/170 例)
56 週	12% (20/170 例)	36% [§] (62/172 例)	

[§] p<0.001 対プラセボ

6. 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験) 4). 7)~15)

海外における関節リウマチ, 乾癬, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎及びクローン病を対象とした比較対照試験及びオープン試験 (平均曝露期間約 2 年, 被験者数 6,539 例, 延べ投与 16,000 人年) において, リンパ腫の発現は, 約 0.11/100 人年であった。この発現率は, 一般集団から推測される例数の 3 倍であった。関節リウマチ患者 (特に活動性の高い患者) では, リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については, 約 0.9/100 人年であった。一般集団のデータから推測はできないリンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては, 乳癌, 大腸癌, 前立腺癌, 肺癌, 子宮癌が報告されている。これらの発現率と癌種は, 一般人口から予想されるものと類似していた。

■薬効薬理

- アダリムマブは *in vitro* 試験において, TNF α に選択的に結合し以下の作用を示した。
 - ヒト TNF α に対して高い親和性を示した。
 - TNF α 受容体 (TNF RI 及び TNF RII) に対する TNF α の結合を阻害した (IC₅₀ 値: 1.26~1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L)。
 - L929 細胞に対するヒト TNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した (IC₅₀ 値: 1.4~3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L)。
- アダリムマブは *in vivo* 試験において, ヒト TNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した¹⁶⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: アダリムマブ (遺伝子組換え) (JAN)
Adalimumab (Genetical Recombination)

本質: ヒト抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である IgG₁ の重鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; 分子量: 49,318.95, C 末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; 分子量: 49,190.78 を含む) からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; 分子量: 23,407.82) からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質
分子量: 約 148,000

■取扱い上の注意

本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム (ラテックス) が含有されているため, まれにかゆみ, 発赤, 蕁麻疹, むくみ, 発熱, 呼吸困難, 喘息様症状, 血圧低下, ショック等のアレルギー性症状を起こすことがあるので注意すること。また, このような症状が発現した場合は速やかに医療機関を受診すること。

■承認条件

関節リウマチ

- 大規模な製造販売後調査を実施し, 本剤の安全性について十分に検討するとともに, 長期投与時の安全性, 感染症等の発現について検討すること。
- 本剤の有効性 (関節破壊の進展防止に関する評価を含む) 及び安全性等を確認するため, 適切な対照群をおいた長期 (1 年以上) にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

強直性脊椎炎

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蓄積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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蓄積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤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。

クローン病

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

■包装

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL: 20mg \times 1 シリンジ
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL: 40mg \times 1 シリンジ

■主要文献

- Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators: Mod Rheumatol., 18: 252 (2008)
- van de Putte LBA, et al.: Ann Rheum Dis., 63: 508 (2004)
- Asahina A, et al.: J Dermatol., 37: 299 (2010)
- van der heijde D, et al.: Arthritis Rheum., 54: 2136 (2006)
- Lovell DJ, et al.: N Engl J Med., 359: 810 (2008)
- Sandborn WJ, et al.: Ann Intern Med., 146: 829 (2007)
- Colombel JF, et al.: Gastroenterology., 132: 52 (2007)
- Weinblatt ME, et al.: Arthritis Rheum., 48: 35 (2003)
- Furst DE, et al.: J Rheumatol., 30: 2563 (2003)
- Keystone EC, et al.: Arthritis Rheum., 50: 1400 (2004)
- Breedveld FC, et al.: Arthritis Rheum., 54: 26 (2006)
- Gladman DD, et al.: Ann Rheum Dis., 66: 163 (2007)

- 13) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., 56 : 476 (2007)
- 14) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology., 130 : 323 (2006)
- 15) Sanborn WJ, et al. : Gut., 56 : 1232 (2007)
- 16) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum., 41 : S57 (1998)

■文献請求先・製品情報お問合せ先

エーザイ株式会社 お客様ホットライン

フリーダイヤル 0120 (419) 497



製造販売(輸入)元 **アボット ジャパン株式会社**

東京都港区三田3-5-27

販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

提携 アボット ラボラトリーズ

(新聞発表用)

1	販 売 名	ジスロマック®点滴静注用 500mg
2	一 般 名	アジスロマイシン水和物
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中, 日局 アジスロマイシン水和物 524.1 mg (アジスロマイシンとして 500.0 mg (力価))
5	用 法 ・ 用 量	成人にはアジスロマイシンとして 500 mg (力価) を 1 日 1 回, 2 時間かけて点滴静注する。
6	効 能 ・ 効 果	<適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ (プランハメラ) ・カタラーリス, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, レジオネラ・ニューモフィラ, クラミジア属, マイコプラズマ属 <適応症> 肺炎
7	備 考	本剤は 15 員環マクロライド系抗生物質の点滴静注用製剤である。 別紙: 添付文書 (案)

15 員環マクロライド系抗生物質製剤
処方せん医薬品^(注)

ジスロマック[®]

点滴静注用 500mg

ZITHROMAC[®] Intravenous use

点滴静注用アジスロマイシン水和物

貯法： 室温保存
使用期限：3年（最終年月を外箱に記載）

日本標準商品分類番号
876149

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1991年4月

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

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

【組成・性状】

1. 組成

1 パリアル中:

販売名 成分	ジスロマック点滴静注用 500mg
有効成分	日局 アジスロマイシン水和物 524.1 mg (アジスロマイシンとして 500.0 mg (力価))
添加物	無水クエン酸, 水酸化ナトリウム

2. 性状

本剤は白色の塊又は粉末である（凍結乾燥品）

pH	6.2~6.8 (4.8 mL 注射用水にて溶解した濃度 100 mg/mL の溶液)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 (4.8 mL 注射用水にて溶解した濃度 100 mg/mL の溶液)

【効能・効果】

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、レジオネラ・ニューモフィラ、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

肺炎

【用法・用量】

成人にはアジスロマイシンとして 500 mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 本剤の投与期間として 5 日間を超える投与経験は少ないことから、投与期間が 5 日を超える場合は、経過観察を十分行うこと。
- 臨床症状の改善など経口投与可能と医師が判断した場合は、アジスロマイシン錠に切り替えることができる。なお、本剤からアジスロマイシン錠に切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、本剤からアジスロマイシン錠に切り替え、本剤の投与期間は 2~5 日間、総投与期間は合計 7~10 日間で実施され、総投与期間として 10 日間を超える投与経験は少ない。本剤からアジスロマイシン錠へ切り替え、

総投与期間が 10 日を超える場合は、経過観察を十分行うこと。（「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）

- 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 高度な肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。]
- 心疾患のある患者 [QT 延長, 心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) をおこすことがある。]

2. 重要な基本的注意

- アナフィラキシー・ショックがあらわれるおそれがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- ショック、アナフィラキシー様症状、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注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があるため注意すること。
- 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して、次の点を指導すること。
 - 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が疑われる症状 [発疹に加え、粘膜 (口唇、眼、外陰部) のびらんあるいは水ぶくれ等の症状] があらわれた場合には、投与を中止し、ただちに医師に連絡すること。
 - 投与終了後においても上記症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡すること。
- 本剤は組織内半減期が長いことから、投与終了数日後においても副作用が発現する可能性があるため、観察を十分に行うなど注意すること。

3. 相互作用

(1) 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
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある ^{1,2)} 。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ³⁾ 。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、ア

		ジスロマイシンの機序の詳細は明らかではない。
メシル酸ネルフィナビル	アジスロマイシンの1200 mg 投与で、アジスロマイシンの濃度・時間曲線下面積 (AUC) 及び平均最高血中濃度の上昇の報告がある ⁴⁾ 。	機序不明
ジゴキシン	アジスロマイシンとの併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある ⁵⁾ 。	P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇することを示唆した報告があるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。

(2) 他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。

なお、アジスロマイシンのチトクローム P450 による代謝は確認されていない。

- 1) テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、フェニトイン [これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。]
- 2) エルゴタミン含有製剤 [四肢の虚血をおこすことがある。]

(3) 他の抗菌剤との相互作用

アジスロマイシンと他の抗菌剤との相互作用に関しては、これまでの国内又は外国における臨床試験成績から、マクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、セフェム系及びカルバペネム系抗菌剤との間で相互作用によると考えられる有害事象の報告はない。しかしながら、本剤の組織内濃度持続時間は長く、投与終了後の他の抗菌剤との間に相加作用又は相乗作用の可能性は否定できないので、本剤投与後に他の抗菌剤へ切り替える場合には観察を十分に行うなど注意すること。

4. 副作用

経口剤の承認時の臨床試験 2805 例 (250 mg 錠 2079 例、カプセル 130 例、細粒 596 例) において、368 例 (13.12%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (3.28%)、好酸球数増加 (2.67%)、ALT (GPT) 増加 (2.21%)、白血球数減少 (1.60%)、AST (GOT) 増加 (1.43%) 等であった。

市販後の使用成績調査 3745 例 (250 mg 錠 2419 例、カプセル 135 例、細粒 1191 例) (再審査終了時) において、90 例 (2.40%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (0.91%)、嘔吐 (0.40%)、ALT (GPT) 増加 (0.29%)、AST (GOT) 増加 (0.19%)、腹痛 (0.19%) 等であった。

本剤からアジスロマイシン錠に切り替えた (スイッチ療法) 場合の承認時の臨床試験 304 例において、73 例 (24.01%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (8.55%)、注入部位疼痛 (4.61%)、血栓性静脈炎 (2.30%)、悪心 (1.97%)、灼熱感 (1.32%)、腹痛 (1.32%) 等であった。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等)をおこすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **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)**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、

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。これらの副作用は本剤の投与中または投与終了後 1 週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。

- 3) **肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**：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) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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) **偽膜性大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：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、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が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) **QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む)**：QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。
- 8) **白血球減少、顆粒球減少、血小板減少**：白血球減少、顆粒球減少、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。
- 9) **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。

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上 ¹⁾	0.1~1%未満 ²⁾	0.1%未満 ³⁾	頻度不明 ²⁾
皮膚 ²⁾		発疹	蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑
血液	好酸球数増加	白血球数減少	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少、プロトロンビン時間延長、血小板数減少	貧血
血管障害		血栓性静脈炎		潮紅
循環器				血圧低下、動悸
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加、LDH 増加	肝機能検査異常、血中ビリルビン増加	
腎臓			BUN 増加、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加
消化器	下痢・軟便	腹痛、悪心、	便秘、口内	舌変色、

		嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	炎、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴	口・舌のしびれ感
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、しびれ、不眠症	失神、痙攣、振戦、興奮、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚
感染症			カンジダ症	
眼				結膜炎
筋骨格系				筋痛、関節痛
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嘔声	
耳				難聴、耳鳴
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水
注入部位		疼痛	血管外漏出、紅斑	
その他			発熱、口渴、気分不良、倦怠感、浮遊感	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈

注 1) : 250 mg 錠、カプセル、細粒の承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査および注射剤の承認時の臨床試験を合わせた発現頻度。

注 2) : 自発報告または外国での報告のため頻度不明。

注 3) : 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。

5. 高齢者への投与

アジスロマイシン(経口投与)の臨床試験成績から、高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者と同様であったが、一般に高齢者では、生理機能が低下しており、血中・組織内濃度が高くなることがあるので、患者の一般状態に注意して投与すること。なお、高度な肝機能障害を有する場合は、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること(「慎重投与」(2)の項参照)。

投与後に異常が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが認められているので⁹⁾、授乳中の婦人に投与することとを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

- (1) 症状 : アジスロマイシンの過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。
処置 : 異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察

ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

- (2) 症状 : 外国臨床試験で総投与量が 1.5 g を超えた症例において、消化器症状の増加が認められている。
処置 : これらの症状が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路 : 点滴静注にのみ使用すること(「用法・用量」の項参照)。
- (2) 投与速度 : 本剤は、2 時間かけて点滴静注すること。なお、急速静注(ボラス)は行わないこと(「用法・用量」の項参照)。
- (3) 調製時 : 本剤を注射用水 4.8 mL に溶解した液(濃度 100 mg/mL)を、5%ブドウ糖注射液等の配合変化がないことが確認されている輸液を用いて注射液濃度 1.0 mg/mL に希釈する。
国内第 1 相試験で、注射液濃度が 2.0 mg/mL の場合、注射部位疼痛の発現頻度が上昇したため、1.0 mg/mL を超える投与は原則として行わないこと。また、外国第 1 相試験で注射液濃度が 2.0 mg/mL を超えた場合、注射部位疼痛及び注射部位反応の発現頻度が上昇するとの報告がある。
本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。
- (4) 本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水を注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。
- (5) 調製後の使用 : 溶解後速やかに使用すること。

10. その他の注意

- (1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験(雄 2 ヶ月以上、雌 2 週間以上投与)で、20 mg/kg 投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁷⁾。
- (2) 動物(ラット、イヌ)に 20~100 mg/kg を 1~6 ヶ月間反復投与した場合に様々な組織(眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等)にリン脂質空胞形成がみられたが、投与中止後消失することが確認されている^{8~13)}。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。
- (3) アジスロマイシンとの因果関係は不明だが、心悸亢進、間質性腎炎、肝壊死、運動亢進があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 組織内濃度

外国人データ

手術予定患者にアジスロマイシン 500 mg (力価)を経口投与した際の投与後 12 時間~8 日目の各種組織内濃度の検討では、いずれの組織においても、血清中濃度が消失後も数日にわたって高い組織内濃度が維持された¹⁴⁾(図 1)。
なお、アジスロマイシンのヒトにおける全身クリアランス及び分布容積はそれぞれ 10 mL/min/kg 及び 33.3 L/kg と報告されており¹⁵⁾、分布容積が大きく、組織へ移行しやすいことが示されている。

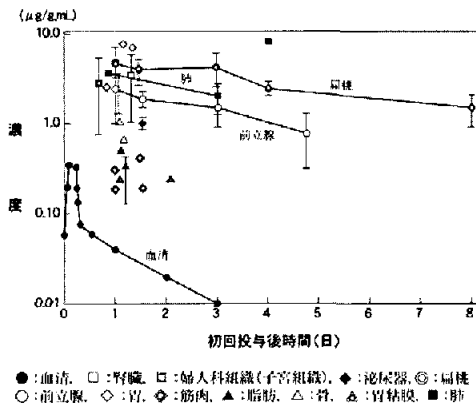


図1 手術予定患者にアジスロマイシン500mg(力価)を経口投与後の血清及び組織内濃度 (組織内濃度:平均値±標準偏差, n=2~35) (血清中濃度:平均値, n=10)

<参考>

アジスロマイシンはヒト多形核白血球及びマウスマクロファージ等の食細胞への良好な移行が認められた¹⁶⁾。アジスロマイシンが移行した食細胞が感染組織に遊走することにより、感染組織では非感染組織に比べて高い薬剤濃度が得られることが動物(マウス)試験で認められている¹⁷⁾。

2. 血清中濃度¹⁸⁾

健康成人男子各10例にアジスロマイシン500mgを、1mg/mLの濃度で3時間及び2時間かけて点滴静注し、単回及び1日1回、5日間反復投与したときの血清中濃度を図2に、単回投与後の薬物動態パラメータを表1に示す。5日間反復投与したとき、単回投与時と比較して、Cmaxは約8~12%上昇、AUC₀₋₂₄は約1.5~1.6倍に増加した。

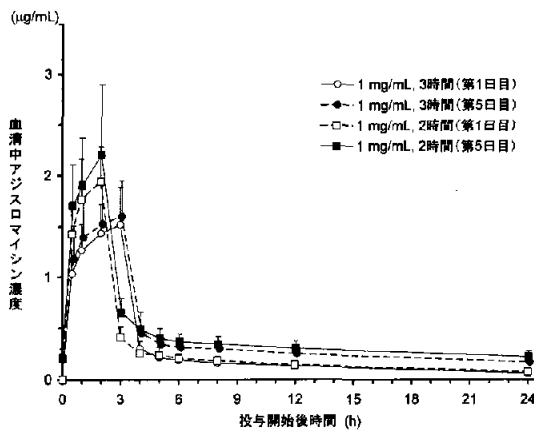


図2 単回及び反復投与後の血清中濃度推移 (血清中濃度:平均値±標準偏差, n=10)

表1 単回投与後の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

点滴時間	n	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
3時間	10	1.53 ± 0.36	65.2 ± 14.9 ^{※1)}	6.88 ± 1.23	10.9 ± 1.0 ^{※1)}
2時間	10	1.99 ± 0.36	89.7 ± 43.2	7.02 ± 1.41	13.2 ± 3.0

※1: n=9

3. 血清蛋白結合率

アジスロマイシンのヒト血清蛋白との結合率は12.2~20.3% (in vivo, 超遠心法)であった¹⁹⁾。

4. 代謝・排泄

健康成人男子6名にアジスロマイシン250mg錠を500mg(力価)単回経口投与した時、投与後168時間までの尿中に未変化体として投与量の9%が排泄された²⁰⁾。健康成人男子の尿及び患者の胆汁中代謝物について検討した結果、いずれもほとんどは未変化体で、代謝物として脱メチル体、脱クラジノース体が確認された¹⁹⁾。アジスロマイシンは胆汁、消化管分泌を介して、未変化体としてほとんど糞中に排泄される。

<参考>

ラットに¹⁴C-標識アジスロマイシン20mg/kgを単回経口投与した時、投与後168時間までに投与量の80.3%が糞中に、13.3%が尿中に排泄され、また投与後72時間までに投与量の3.1%が呼気中に排泄された⁹⁾。

5. 肝機能障害患者²¹⁾

外国人データ

軽度及び中等度の肝機能障害患者(成人)16例にアジスロマイシン250mgカプセル^{※)}を500mg(力価)単回経口投与した時、健康成人男子に比べて、Cmaxが増加し、t_{1/2}が延長する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。また尿中排泄率においても有意差は認められなかった。

注) アジスロマイシン250mgカプセルは国内未承認

6. 腎機能障害患者^{22,23)}

腎機能障害患者(成人)17例にアジスロマイシン250mg錠を500mg(力価)単回経口投与した時、アジスロマイシンの体内動態は健康成人と有意差は認められなかった。

【臨床成績】

本剤からアジスロマイシン錠へ切り替えた(スイッチ療法)場合の成績

無作為化比較試験(呼吸器感染症(肺炎))を含む国内臨床試験²⁴⁾73例及び外国臨床試験²⁵⁾137例の成績は以下のとおりである。なお、臨床試験では、本剤500mgを1日1回、2~5日間点滴静注した後、アジスロマイシン250mg錠又はカプセルを500mg(力価)1日1回経口投与した。注射剤と経口剤の総投与期間は合計7~10日間とした。注射剤から経口剤への切り替えは、被験者の状態で医師が判断した。

国内臨床試験:呼吸器感染症(肺炎)に対する非対照試験において、投与開始15日目の有効率は84.5%(60/71)であった。本試験で原因菌として分離同定された肺炎球菌はすべてアジスロマイシンに対する感受性は低かったが(MIC≥2μg/mL)、11例のうち10例が有効例であった。

肺炎球菌のアジスロマイシン感受性別、MIC別の臨床効果(投与開始15日目)

	n/N ^{※)} 有効率 (%)
感受性別:	
耐性 (MIC ≥ 2 μg/mL)	10/11 (90.9)
MIC 不明	2/3 (66.7)
MIC 別:	
MIC = 4 μg/mL	1/1 (100)
MIC = 8 μg/mL	0/1 (0)
MIC = 16 μg/mL	3/3 (100)
MIC > 64 μg/mL	6/6 (100)

a) n=有効の例数, N=評価例数から判定不能を除いた例数
有効率は n/N×100 から算出した。

外国臨床試験：呼吸器感染症（肺炎）に対する無作為化比較試験において、投与終了 10～14 日目における有効率は 77.4%（106/137）であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1) *In vitro* において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌等の一部グラム陰性菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、マイコプラズマ属、クラミジア属に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同程度であった^{25-30, 34}。
- (2) 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の各種細菌を用いた感染症モデルにおいて、本剤の良好な組織移行性を反映し、従来のマクロライド系抗生物質よりも強い防御効果及び治療効果を示した²⁹⁻³³。
- (3) 黄色ブドウ球菌及びインフルエンザ菌に対して、1MIC 以上の薬剤濃度で殺菌的な作用を示した²⁶。

2. 作用機序

細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する³⁵。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アジスロマイシン水和物（Azithromycin Hydrate）

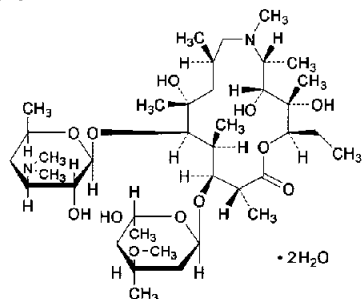
化学名：(2R,3S,4S,5R,6R,8R,11R,12R,13S,14R)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-10-aza-6,12,13-trihydroxy-2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

略号：AZM

分子式：C₃₈H₇₂N₂O₁₂・2H₂O

分子量：785.02

構造式：



力価：アジスロマイシン水和物の力価は、アジスロマイシン（C₃₈H₇₂N₂O₁₂：748.98）としての量を質量（力価）で示す。

性状：アジスロマイシン水和物は、白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

ジスロマック点滴静注用 500 mg：10 パイアル

【主要文献】

- 1) Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32(2) : 269, 1998 [L19980924044]
- 2) Lane, G. et al. : Ann Pharmacother 30(7/8) : 884, 1996 [L19980925042]
- 3) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用 [L20000216021]
- 4) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40(12-2) : 1522, 2000 [L20001215065]

- 5) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther 86(4):383,2009 [L20090928014]
- 6) 武藤 秀弥ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 110, 1995 [L19990308111]
- 7) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216038]
- 8) 社内資料：ラット経口 1 カ月毒性試験 [L20000216030]
- 9) 社内資料：イヌ経口 1 カ月毒性試験 [L20000216031]
- 10) 社内資料：ラット経口 6 カ月毒性試験 [L20000216034]
- 11) 社内資料：イヌ経口 6 カ月毒性試験 [L20000216035]
- 12) 社内資料：イヌ経口 6 カ月毒性試験及び回復性試験 [L20000216036]
- 13) 社内資料：イヌ経口 6 カ月毒性試験（間欠投与）及び回復性試験 [L20000216037]
- 14) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 25(Suppl. A) : 73, 1990 [L19981006040]
- 15) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40(11) : 2577, 1996 [L19970513016]
- 16) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33(3) : 277, 1989 [L19980911010]
- 17) 横山 秀一ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 122, 1995 [L19990308147]
- 18) 社内資料：健康成人における単回投与および反復投与時の安全性と薬物動態
- 19) 社内資料：ヒトにおける尿および胆汁中代謝物の検討 [L20000216018]
- 20) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 139, 1995 [L19981023009]
- 21) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31(Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 22) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 186, 1995 [L19990308144]
- 23) Hoffler, D. et al. : Infection 23(6) : 356, 1995 [L19981012081]
- 24) 社内資料：市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の非対照試験
- 25) 社内資料：市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の比較試験
- 26) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 95, 1995 [L19990308148]
- 27) 桑原 京子ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 24, 1995 [L19990308154]
- 28) 加藤 直樹ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 31, 1995 [L19990308153]
- 29) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(4) : 790, 1994 [L19981019036]
- 30) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(10) : 2296, 1994 [L19980916012]
- 31) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 68, 1995 [L19990122001]
- 32) 西野 武志ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 40, 1995 [L19990308152]
- 33) 長島 正人ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 8, 1995 [L19981005042]
- 34) Choi, GE et al. : Korean J Lab Med 30:28, 2010
- 35) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 31(12) : 1939, 1987 [L19981005010]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求
下さい。

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

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	Velaglucerase alfa	<p>ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善</p> <p>※ゴーシェ病(GD)は、酸性β-グルコシダーゼの欠損に起因するリソソーム糖脂質蓄積症であり、重症の骨合併症等により死にいたる可能性がある疾患である。本邦における国内GD患者総数は、100例程度である。酸性β-グルコシダーゼを補充する酵素補充療法として既にイミグルセラゼが承認されているが、イミグルセラゼが製造工程でウシ胎仔血清を使用しているのに対し、本剤の製造過程では動物由来原料を使用していないこと、イミグルセラゼは供給問題を起こしていることを踏まえると、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。国内においては、ゴーシェ病患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験が2011年中に開始される予定である。</p>	Shire Human Genetic Therapies, Inc.
2	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	<p>嚢胞性線維症における肺機能の改善</p> <p>※嚢胞性線維症は、主に新生児期又は乳児期に発症する遺伝性疾患であり、気道や消化管などの分泌液が粘稠となって呼吸器病変、消化器病変を生じる。予後は極めて不良であり、平均余命は30歳を超えず、ほとんどの患者が呼吸不全や呼吸器感染症で死亡するとされている。</p> <p>国内の患者数は、平成7年から平成16年の10年間で38名程度、発症頻度は174万人に1人と推定される。</p> <p>国内ではアセチルシステイン吸入液が本疾患における去痰の効能効果を有しているものの、効果は十分ではない。本剤は、粘液・痰の粘稠性を低下させる作用を有しており、海外臨床試験において本剤投与による肺機能の改善が示されていることから、本剤の医療上の必要性はあると考える。</p> <p>国内の患者数が非常に少ない状況ではあるが、作用機序、病態の国内外における類似性、国外における臨床試験成績を踏まえれば、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	中外製薬株式会社

3	トラベクテジン	<p>染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍</p> <p>※悪性軟部腫瘍は、中胚葉由来の線維組織、脂肪組織、筋組織、血管組織、滑膜等、及び外胚葉由来の末梢神経等の全身の軟部組織から発生する腫瘍であり、重篤な疾患である。厚生労働省による平成20年患者調査より、悪性軟部腫瘍の患者数は、約5,000人と考えられ、そのうち染色体転座を伴う患者は約25%と推定されている。</p> <p>既承認の薬剤としてドキシソルピシン及びイホスファミドがあるが、これらの治療効果は限定的である。本剤は、欧米において、染色体転座が認められる粘液型脂肪肉腫患者51例において、奏効率は51%と高い有効性が示唆されている。</p> <p>国内においては、第Ⅰ相試験が実施中であり、アントラサイクリン系薬剤による前治療に無効となった患者を対象とした第Ⅱ相試験の実施が予定されている。</p>	大鵬薬品工業株式会社
4	スニチニブリンゴ酸塩	<p>根治切除不能な膵内分泌腫瘍</p> <p>※膵内分泌腫瘍は、血中ホルモン濃度が上昇し特異的症状を呈し、悪性例での予後は不良である。本邦における膵内分泌腫瘍患者数は約2,800人、そのうち根治切除不能な患者は約600人と推計されている。</p> <p>根治切除不能な膵内分泌腫瘍に対して有効な治療薬は、現在承認されていない。本剤は、根治切除不能な膵内分泌腫瘍に関してEU他5ヶ国で既に承認されている。</p> <p>国内においては、第Ⅱ相試験が実施中である。</p>	ファイザー株式会社
5	ルフィナミド	<p>Lennox-Gastaut症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法</p> <p>※Lennox-Gastaut症候群(以下「LGS」)は、重篤なてんかん症候群の一つであり、通常1～8歳の小児期に罹患する。発作の抑制は困難で、疾患の経過とともに不可逆的な精神遅滞が進行し、長期予後は極めて不良である。</p> <p>国内の患者数は、約3600人と推定される。</p> <p>薬剤抵抗性の発作を伴うLGS患者を対象とした海外臨床試験において、本剤併用群はプラセボ併用群と比較して、発作頻度の有意な減少等が認められており、また、既承認のラモトリギン無効例に奏効した症例も報告されていることから、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>国内において第Ⅲ相試験が実施中であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	エーザイ株式会社