

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第二部会  
議事次第

**[審議事項]**

- 議題1 医薬品ランマーク皮下注120mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品カンサイダス点滴静注用50mg及び同点滴静注用70mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品オノンドライシロップ10%の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 サリドマイドを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題5 イマチニブメシル酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

**[報告事項]**

- 議題1 医薬品アフィニトール錠5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品セレコックス錠100mg及び同錠200mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品クラフォラン注射用0.5g、同注射用1g、セフォタックス注射用0.5g及び同注射用1gの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について

平成 23 年 12 月 1 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸 入・製販 別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 ランマーク皮下注120mg  (第一三共株)	製 販 製 販	承 認 承 認	デノスマブ (遺伝子組 換え)	多発性骨髄腫による骨病変及 び固形癌骨転移による骨病変 を効能・効果とする新有効成 分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定) 生物由来製 品 (予定)
2 カンサイダス点滴静注用50mg 同 点滴静注用70mg  (MSD株)	製 販 製 販	承 認 承 認	カスポファンギン酢酸 塩	真菌感染が疑われる発熱性好 中球減少症、カンジダ属又は アスペルギルス属による真菌 感染症(食道カンジダ症、侵 襲性カンジダ症、アスペルギ ルス症)を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
3 オノンドライシロップ10%  (小野薬品工業株)	製 販	一 変	プラニルカスト水和物	アレルギー性鼻炎の小児に係 る効能・効果を追加とする新 効能医薬品	4年	原体:非該 当 (済) 製剤:非該 当 (済)
<報告品目>						
4 アフィニートール錠5mg  (ノバルティスファーマ株)	製 販	一 変	エベロリムス	脾神経内分泌腫瘍の効能・効 果を追加とする新効能・新用 量医薬品	残 余 期 間 (平成30 年1月19 日まで)	原体:毒薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
5 セレコックス錠100mg 同 錠200mg  (アステラス製薬株)	製 販 製 販	一 変 一 変	セレコキシブ	手術後、外傷後並びに抜歯後 の消炎・鎮痛の効能・効果を 追加とする新効能・新用量医 薬品	残 余 期 間 (平成27 年1月25 日まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済)
6 クラフォラン注射用0.5g 同 注射用1g  (サノフィ・アベンティス株)  セフォタックス注射用0.5g 同 注射用1g  (日医工サノフィ・アベンティス株)	製 販 製 販  製 販 製 販	一 変 一 変  一 変 一 変	セフォタキシムナトリ ウム	小児化膿性髄膜炎を効能・効 果とする新用量医薬品  【事前評価済公知申請】	—	原体:非該 当 (済) 製剤:非該 当 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	サリドマイド	<p>らい性結節性紅斑</p> <p>※らい性結節性紅斑は、慢性で緩徐に進行するハンセン病の経過において、一部の患者で発現する急激な炎症変化の一つであり、高熱、紅斑、潰瘍の他、虹彩炎、神経炎などにより視力低下、運動麻痺、容貌変化等が引き起こされる。本薬はらい性結節性紅斑に対して著効することから、本邦のガイドラインでは重症例に対する第一選択薬として位置づけられているものの、その使用は国立ハンセン病療養所内に限られている。一方で、一般医療機関ではステロイドが主に使用され、本薬は主治医の責任による個人輸入で対応している。しかしながら、ステロイドの内服治療は大量となるため副作用の発現率は高く、一般医療機関での本薬の使用が望まれている。</p> <p>「厚生労働省：平成20年患者調査（疾病分類編）」において、ハンセン病総患者数は1800～3000人と推計されている。一方、日本ハンセン病学会による国内使用実態調査において、平成5～21年の国内新規ハンセン病患者は2～24人/年（調査期間17年間の合計215例、以下同様）、らい性結節性紅斑を発症する可能性のある多菌型のハンセン病患者は1～9人/年（合計98例）、らい性結節性紅斑を発症した患者は0～2人/年（合計19例）。</p> <p>本邦においては、国内ハンセン病療養所13施設、大学1施設を対象とした使用実態調査において、本薬の治療を受けた患者における有効率（有効及びやや有効の割合）は87%（13/15例）であったことが報告されている。</p> <p>2011年4月現在、本薬は米国、オーストラリア、ニュージーランド、トルコ、イスラエル、メキシコ、ブラジル、タイ、韓国及びインドにおいて承認されている。本邦において、本薬は再発又は難治性の多発性骨髄腫を適応症として平成20年10月に承認されており、世界的な薬害が起きたことを踏まえて、サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）の下で販売が開始されている。本邦では、患者数が非常に少ないことから臨床試験は行われていないが、海外臨床試験文献、国内使用実態調査等を用いて、現在、らい性結節性紅斑の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更申請がなされている。</p>	藤本製薬株式会社

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
2	イマチニブメシル酸塩	<p>FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>陽性の好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病</p> <p>※好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病(HES/CEL)は、好酸球の増殖を主徴とし、腫瘍性に増殖した好酸球による臓器浸潤が原因となって、種々の臓器障害を生じる重篤な疾患である。本邦におけるFIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>陽性のHES/CEL患者数は約120人と推計されている。</p> <p>HES/CELに対して有効な治療薬は、現在承認されていない。本剤は、米国及び欧州で既に承認されている。</p> <p>国内においては、現在、承認申請中である。</p>	ノバルティス ファーマ株式会社

平成23年12月1日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	無水エタノール注「フソー」	扶桑薬品工業(株)	無水エタノール	肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法	6年	平成16年10月22日
2	無水エタノール注「マイラン」	マイラン製薬(株)	無水エタノール	肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法	6年	平成16年10月22日
3	イレッサ錠250	アストラゼネカ(株)	ゲフィチニブ	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	8年	平成14年7月5日
4	レスクリプター錠200mg	ヴィーブヘルスケア(株)	デラビルジンメシル酸塩	HIV-1感染症	10年	平成12年2月25日
5	ガチフロ点眼液0.3%	千寿製薬(株)	ガチフロキサシン	<p>&lt;適応菌種&gt;                      ガチフロキサシンに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、コリネバクテリウム属、シトロバクター属、クレブシエラ属、セラチア属、モルガネラ・モリガニー、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、スフィンゴモナス・パウチモビリス、ステプトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌</p> <p>&lt;適応症&gt;                      眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、睑板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科手術期の無菌化療法</p>	6年	平成16年7月9日

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
6	シナジス筋注用50mg	アボットジャパン(株)	パルビズマブ(遺伝子組換え)	下記の新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12カ月齢以下の新生児及び乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で、6カ月齢以下の新生児及び乳児 ・過去6カ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24カ月齢以下の新生児、乳児及び幼児 ・24カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児及び幼児	8年	平成14年1月17日
	シナジス筋注用100mg				(下線部)上記の残余期間	平成17年10月14日
7	アムピゾーム点滴静注用50mg	大日本住友製薬(株)	アムホテリシンB	① 真菌感染症 アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコッカス属、 <u>ムーコル属</u> 、 <u>アブシジア属</u> 、 <u>リゾプス属</u> 、 <u>リゾムーコル属</u> 、 <u>クラドスポリウム属</u> 、 <u>クラドヒアロホーラ属</u> 、 <u>ホンセカエア属</u> 、 <u>上アロホーラ属</u> 、 <u>エクソフィアラ属</u> 、 <u>コクシジオイデス属</u> 、 <u>ヒストプラズマ属</u> 及び <u>プラストミセス属</u> による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 ② 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 ③ リーシュマニア症	(下線部を除く)4年	平成18年4月20日
					(下線部)上記の残余期間	平成21年6月17日
8	ザイアジェン錠 300mg	ヴィーブヘルスケア(株)	アバカビル硫酸塩	HIV感染症	10年	平成11年9月10日
9	ゼリットカプセル15	プリストル・マイヤーズ(株)	サニルブジン	HIV-1感染症	10年	平成9年7月25日
	ゼリットカプセル20					
10	レミケード点滴静注用100	田辺三菱製薬(株)	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	関節リウマチ	5年10ヶ月	平成15年7月17日

(新聞発表用)

1	販 売 名	アフィニトール錠 5 mg
2	一 般 名	エベロリムス
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中、エベロリムス 5 mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはエベロリムスとして1日1回 10mg を経口投与する。なお、 患者の状態により適宜減量する。(下線部は今回変更)
6	効 能 ・ 効 果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 甲状腺内分泌腫瘍(下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は mTOR 阻害剤である。 添付文書案は別紙として添付





貯法：

室温保存  
光及び湿気を避けるため、  
PTP包装のまま保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に  
使用すること

抗悪性腫瘍剤  
(mTOR阻害剤)  
錠剤、処方せん医薬品  
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**アフィニール錠5mg**  
**AFINTOR<sup>®</sup> tablets**  
エベロリムス錠

承認番号	22200AMX00246000
薬価収載	2010年4月
販売開始	2010年4月
国際誕生	2009年3月

**NOVARTIS**




【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 臨床試験において、本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
3. 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、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。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

品名	アフィニール錠 5mg		
成分・含量	1錠中エベロリムス 5mg		
添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム		
性状	白色～微黄白色の錠剤		
外形			
識別コード	NVR 5		
大きさ（約）	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g		

【効能又は効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
肺神経内分泌腫瘍

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
  - 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない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。
  - 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 肺神経内分泌腫瘍  
臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、C<sub>max</sub>及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- (3) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード <sup>(注1)</sup> （症状）	投与の可否等
グレード1（無血痰性の肺陰影所見）	投与継続
グレード2（重症性；日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。
グレード3（重症性；日常生活に支障あり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1日1回5mgで投与再開可能とする。
グレード4（生命を脅かす；人工呼吸を要する）	投与中止

注1) NCI-CTCAE v3.0

- (4) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。  
 (「1. 慎重投与」、【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) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
  - (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
  - (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある〕（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）
  - (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
  - (5) 肝炎ウイルス、結核等の既感染者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
  - 1) 投与開始前  
胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。
  - 2) 投与開始後  
定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力〔DLCO〕、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。また、本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5) 血小板減少、リンパ球減少、好中球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

**3. 相互作用**

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。

**(1) 併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・検査方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病毒性をあらわす可能性がある。

(赤棒)

**(2) 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・検査方法	機序・危険因子
リファンピシン リファブテン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ポリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンブレナビル リトナビル等	分注すること。	
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素 (CYP3A4 等) の阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム (経口剤：国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤：国内未販売) との併用により、ミダゾラムの $C_{max}$ が 25%、AUC が 30% 上昇したとの報告がある。	本剤が CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

#### 4. 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与274例 (日本人15例を含む) 中、副作用は248例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120例 (43.8%)、発疹81例 (29.6%)、貧血77例 (28.1%)、疲労68例 (24.8%)、下痢65例 (23.7%)、無力症63例 (23.0%)、食欲減退57例 (20.8%)、高コレステロール血症54例 (19.7%)、悪心53例 (19.3%)、粘膜の炎症48例 (17.5%)、嘔吐48例 (17.5%)、末梢性浮腫46例 (16.8%)、高トリグリセリド血症44例 (16.1%)、咳嗽41例 (15.0%)、そう痒症39例 (14.2%)、感染症39例 (14.2%)、皮膚乾燥36例 (13.1%)、鼻出血34例 (12.4%)、呼吸困難28例 (10.2%)、味覚異常28例 (10.2%) 等であった。 (試験終了時の集計)

神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与204例 (日本人23例を含む) 中、副作用は195例 (95.6%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 131例 (64.2%)、発疹99例 (48.5%)、下痢70例 (34.3%)、疲労66例 (32.4%)、

感染症49例 (24.0%)、末梢性浮腫45例 (22.1%)、悪心41例 (20.1%)、食欲減退41例 (20.1%)、頭痛40例 (19.6%)、鼻出血36例 (17.6%)、貧血35例 (17.2%)、味覚異常35例 (17.2%)、体重減少34例 (16.7%)、嘔吐31例 (15.2%)、そう痒症30例 (14.7%)、高血糖28例 (13.7%)、血小板減少症27例 (13.2%)、無力症26例 (12.7%)、爪の障害26例 (12.7%)、肺肺炎25例 (12.3%)、発熱24例 (11.8%)、咳嗽23例 (11.3%)、皮膚乾燥21例 (10.3%) 等であった。

(効果又は効果の一変承認時までの集計)

進行性胃癌 (国内未承認) 患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例 (98.1%) にみられた。主な副作用は、口内炎38例 (71.7%)、食欲不振25例 (47.2%)、発疹23例 (43.4%)、疲労22例 (41.5%)、悪心13例 (24.5%)、そう痒症10例 (18.9%)、味覚異常9例 (17.0%)、血小板減少症8例 (15.1%)、下痢8例 (15.1%)、肺肺炎8例 (15.1%)、発熱6例 (11.3%) 等であった。 (試験終了時の集計)

副作用の頻度については、転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験、及び神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の集計に基づき記載した。なお、これらの臨床試験以外の報告は頻度不明とした。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎 (14.2%) : 間質性肺炎 (肺肺炎、間質性肺炎、肺浸潤、胸膜炎、肺出血、肺毒性等を含む) があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休業又は減量するなど適切な処置を行うこと。 (【警告】、<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 感染症 (18.4%) : 細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症 (肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等) や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休業又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染症の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。 (【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 腎不全 (1.5%) : 重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した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休業又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (【2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) 高血糖 (11.1%)、糖尿病の発症又は増悪 (4.6%) : 高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定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休業又は減量するなど適切な処置を行うこと。 (【2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 5) 血小板減少 (10.0%)、リンパ球減少 (7.9%)、好中球減少 (4.6%)、ヘモグロビン減少 (3.3%) : 血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少

があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 6) **口内炎 (52.5%)**：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー様症状 (頻度不明)**：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **急性呼吸窮迫症候群 (0.2%)**：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等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) **肺塞栓症 (0.8%)**、**深部静脈血栓症 (頻度不明)**：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍 (二次発症) (0.2%)**：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）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。
- 11) **進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)**：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **BKウイルス腎症 (頻度不明)**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **血栓性微小血管障害 (頻度不明)**：溶血性尿毒症症候群 (HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **肺胞蛋白症 (頻度不明)**：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 15) **心嚢液貯留 (0.2%)**：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
<b>血液・リンパ</b>	-	-	リンパ球減少症	-
<b>代謝・栄養</b>	-	食欲減退、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症	-
<b>精神・神経系</b>	-	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失
<b>眼</b>	-	-	眼瞼浮腫	-
<b>心血管系</b>	-	-	高血圧	うっ血性心不全
<b>呼吸器</b>	-	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	咯血
<b>消化器</b>	-	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害	-
<b>肝臓</b>	血中ビリルビン増加	-	AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALPの増加	-
<b>皮膚</b>	白血球減少性血管炎	発疹、皮膚乾燥、そう痒症	手足症候群、紅斑、ざ瘡、爪の障害	-
<b>筋骨格系</b>	-	-	関節痛	-
<b>腎臓・泌尿器</b>	-	-	血中クレアチニン増加、尿閉頻尿、蛋白尿	-
<b>全身症状</b>	-	疲労、無力症、末梢性浮腫、粘膜炎、体重減少	発熱	胸痛、創傷治癒不良
<b>その他</b>	無精子症、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）	-	-	出血（網膜出血、メネジ、血尿、膿出血等） <sup>注2)</sup>

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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投与しないこと。  
妊婦可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

## 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シートの傾斜により、鋭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）

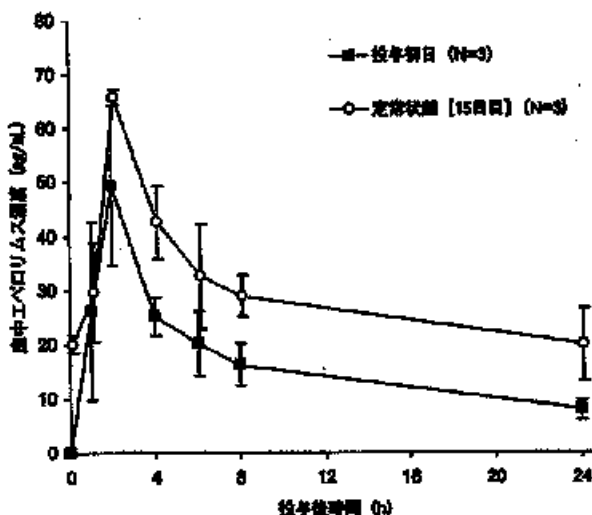
## 10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休業による回復傾向がみられた。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC<sub>0-24h</sub>比から計算した累積率は1.6～2.6であった。<sup>1)</sup>



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量			
	2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)	
投与初日	T <sub>max</sub> (h)	1.98 (0.98~2.00)	1.00 (1.00~1.95)	2.00 (1.92~2.00)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
定常状態 (Day 15)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
	T <sub>max</sub> (h)	1.92 (1.00~1.98)	1.98 (1.93~1.98)	2.02 (2.00~2.20)
状態	C <sub>max</sub> (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

T<sub>max</sub>は中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

#### 2. 食事の影響

健康被験者に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのT<sub>max</sub>は、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、C<sub>max</sub>は54%低下し、AUC<sub>0-24h</sub>は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、T<sub>max</sub>は空腹時に比べて1時間遅延し、C<sub>max</sub>は42%低下、AUC<sub>0-24h</sub>は32%低下した。T<sub>1/2</sub>は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。<sup>2)</sup>

(外国人のデータ)

#### 3. 分布

本剤の血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*のデータ）。<sup>3)</sup>本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。<sup>4)</sup>

(外国人のデータ)

#### 4. 代謝

本剤は主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*のデータ）。<sup>5)</sup>腎移植（国内未承認）患者に<sup>14</sup>C標識した本剤を単回経口投与したとき、本剤は主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。<sup>6)</sup>

(外国人のデータ)

#### 5. 排泄

腎移植（国内未承認）患者に<sup>14</sup>C標識した本剤を単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。<sup>6)</sup> (外国人のデータ)

#### 6. 肝機能障害

本剤の血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したとき

のAUC<sub>0-12h</sub>は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。<sup>7)</sup> (外国人のデータ)

### 7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。<sup>8)</sup> (外国人のデータ)

### 8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。<sup>8)</sup> (外国人のデータ)

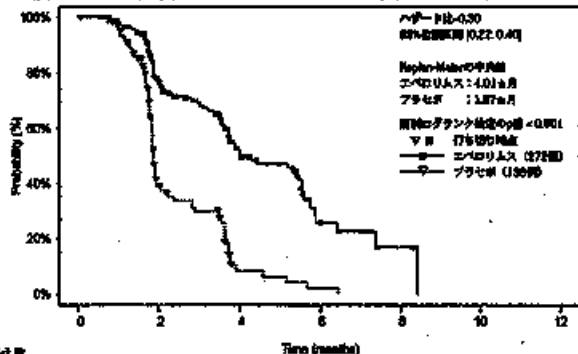
#### 【臨床成績】

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験)<sup>9,10)</sup>

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法との併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者24例を含む、組織分類は淡明細胞癌が95.9%) がエベロリムス群 (272例) 又はプラセボ群 (138例) に無作為割付けされた。主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS; 中央値) は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22~0.40; MSKCCリスク分類を層とした層別コクラン検定 p<0.001)。

(第2回中間解析時のデータ: 2007年10月カットオフ)



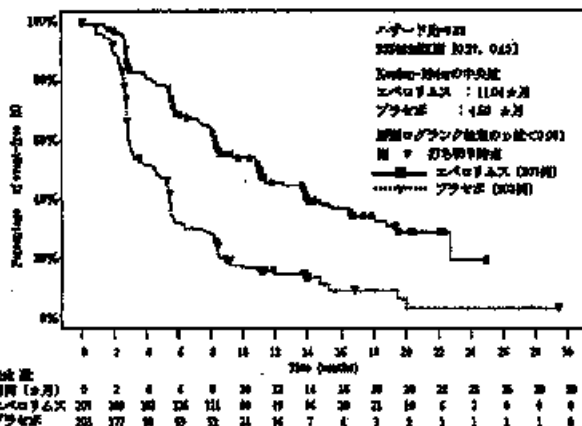
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

脳神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界13ヵ国で実施された二重盲検比較試験)<sup>11)</sup>

切除不能または転移性の脳神経内分泌腫瘍患者 (低分化型を除く) を対象に至適支持療法との併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例 (日本人患者40例を含む) がエベロリムス群 (207例) 又はプラセボ群 (203例) に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた (ハザード比 0.35、95%信頼区間0.27~0.45; 前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別片側ログランク検定 p<0.001)。

(最終主要解析時データ: 2010年2月カットオフ)



治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

#### 【薬効薬理】

##### 1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、本剤はヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。<sup>12~15)</sup>また、*In vivo*試験において、本剤はヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス<sup>16~22)</sup>、同系腫瘍移植マウス<sup>23)</sup>及び同系腫瘍移植ラット<sup>23,24)</sup>の腫瘍増殖を抑制した。

##### 2. 血管新生阻害作用

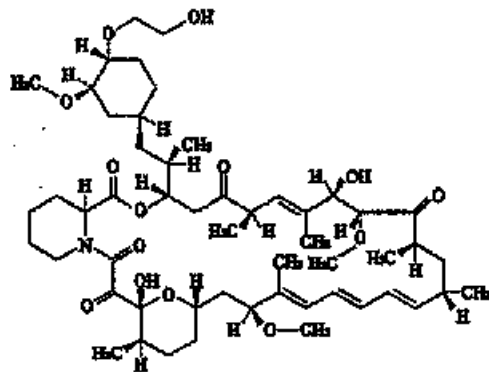
*In vitro*試験において、本剤は血管内皮増殖因子 (VEGF) 及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。<sup>25)</sup>また、本剤は腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。<sup>26)</sup>*In vivo*試験において、本剤はマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。<sup>27)</sup>B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、本剤は移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。<sup>28)</sup>

##### 3. 作用機序

本剤は、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。<sup>29)</sup>本剤とFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に参与する。本剤を投与された担癌マウス<sup>29)</sup>及び担癌ラット<sup>29)</sup>の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、本剤を投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。<sup>29)</sup>

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： エベロリムス (Everolimus)  
 化学名： (1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-((1*R*)-2-((1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0<sup>6,9</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaoone  
 分子式： C<sub>50</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>14</sub>  
 分子量： 958.22  
 性状： 白色～淡黄色の粉末で、エタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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. 腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、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用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

肺神経内分泌腫瘍

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. 肺神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、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用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

アフィニートール錠5mg 30錠(両面アルミニウムPTP)

【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1),17,2010 [CERJ00122]
- 2) 社内資料：食事の影響 (2120試験) [CERU00025]
- 3) 社内資料：[<sup>3</sup>H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 4) Kovarik, J.M. et al. : Clin.Pharmacol.Theor. 70(5),425,2001 [CERM00127]
- 5) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 6) 社内資料：維持期腎移植患者における[<sup>14</sup>C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 7) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [XXXXXXXX]
- 8) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- 9) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240試験) [CERU00028]
- 10) Motzer, R.J. et al. : Lancet 372(9637),449,2008 [CERM00841]
- 11) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324試験) [XXXXXXXX]
- 12) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル) [CERU00029]
- 13) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株) [CERU00030]
- 14) Missiaglia E. et al. J. Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010
- 15) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (肺神経内分泌腫瘍BON細胞株) [XXXXXXXX]
- 16) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (脾臓癌細胞株) [CERU00031]
- 17) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (頸上皮腫KB31細胞株) [CERU00032]
- 18) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株) [CERU00033]
- 19) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株) [CERU00034]
- 20) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株) [CERU00035]
- 21) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株) [CERU00036]
- 22) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (頸上皮腫KB-8511細胞株) [CERU00037]
- 23) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織) [CERU00038]
- 24) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 25) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株) [CERU00040]
- 26) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺神経内分泌腫瘍BON細胞株) [XXXXXXXX]
- 27) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株) [XXXXXXXX]
- 28) Lane, H. A. et al. : Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009 [CERM00998]
- 29) Boulay, A. et al. : Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]

- 30) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株） [CERU00041]
- 31) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 32) 社内資料：In vivo 血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 33) 社内資料：エペロリムスのFKBP12に対する結合能 [CERU00044]
- 34) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 [CERU00045]

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部  
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30  
NOVARTIS DIRECT  
0120-003-293

**製造販売**

ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30



(新聞発表用)

1	販売名	セレコックス錠 100mg セレコックス錠 200mg
2	一般名	セレコキシブ
3	申請者名	アステラス製薬株式会社
4	成分・分量	セレコックス錠 100mg (1錠中にセレコキシブを 100mg 含有) セレコックス錠 200mg (1錠中にセレコキシブを 200mg 含有)
5	用法・用量	<p>関節リウマチ 通常、成人にはセレコキシブとして1回 100~200mg を1日2回、朝・夕食後に経口投与する。</p> <p>変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎 通常、成人にはセレコキシブとして1回 100mg を1日2回、朝・夕食後に経口投与する。</p> <p><u>手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛</u> 通常、成人にはセレコキシブとして初回 400mg、2回目以降 200mg を経口投与する。頓用の場合も、初回のみ 400mg、必要に応じて以降は 200mg を経口投与する。いずれの場合も投与間隔は6時間以上とし、1日2回までとする。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎</p> <p><u>手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>取扱い区分：1-(4) 新効能医薬品 1-(6) 新用量医薬品</p> <p>「添付文書(案)」は別紙として添付</p> <p>本剤は、有効成分としてセレコキシブを含有する非ステロイド性消炎・鎮痛剤(COX-2 選択的阻害剤)であり、今回手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に関する効能追加について申請した。</p>



劇薬、処方せん医薬品  
注意—医師等の処方せんにより使用すること  
劇薬、処方せん医薬品  
注意—医師等の処方せんにより使用すること

非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (COX-2 選択的阻害剤)

セレコックス®錠 100mg  
セレコックス®錠 200mg

セレコキシブ錠

Celecox® Tablets 100mg・200mg

貯法: 室温保存  
使用期限: ケース等に表示(製造後3年)

日本標準商品分類番号
871149

	錠 100mg	錠 200mg
承認番号	21900AMZ00003	21900AMZ00004
薬価収載	2007年3月	
販売開始	2007年6月	
効能追加	●●●●年●月	
国際誕生	1998年12月	

【警告】

外国において、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があるとの報告されている。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎・鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[重症喘息発作を誘発するおそれがある。]
- (3) 消化性潰瘍のある患者[消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。(「慎重投与」の項参照)]
- (4) 重篤な肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (5) 重篤な腎障害のある患者[腎障害を悪化させるおそれがある。]
- (6) 重篤な心機能不全のある患者[プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。]
- (7) 冠動脈バイパス再建術の周術期患者[外国において、頻発心筋梗塞及び脳卒中の発現が増加するとの報告がある。]
- (8) 妊娠末期の婦人(「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
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ 100mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
セレコックス錠 200mg	セレコキシブ 200mg	

2. 製剤の性状

製剤名	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
セレコックス錠 100mg	素錠 (割線入)	白色				♯214
			直径	厚さ	重量	
			8.0mm	2.7mm	0.18g	
セレコックス錠 200mg	素錠 (割線入)	白色				♯215
			直径	厚さ	重量	
			長さ 13.0mm 短径 6.5mm	5.1mm	0.36g	

【効能・効果】

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛  
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎  
手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

【用法・用量】

関節リウマチ  
通常、成人にはセレコキシブとして1回 100～200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。  
変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎  
通常、成人にはセレコキシブとして1回 100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛  
通常、成人にはセレコキシブとして初回 400mg、2回目以降 200mgを経口投与する。頓用の場合も、初回のみ 400mg、必要に応じて以降は 200mgを経口投与する。いずれの場合も投与間隔は6時間以上とし、1日2回までとする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症等)に対する使用において、本剤の投与開始後2～4週間を経過しても治療効果に改善が認められない場合は、他の治療法の選択について考慮すること。
- (3) 急性疾患(手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛)に対する使用において、初回の投与量が2回目以降と異なることに留意すること。また、患者に対し服用方法について十分説明すること。
- (4) 本剤の1年を超える長期投与時の安全性は確立されておらず、外国において、本剤の長期投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象の発現を増加させるとの報告がある。[国内では1年を超える臨床経験がない。]

【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) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
  - (2) 心機能障害のある患者[水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある。]
  - (3) 高血圧症のある患者[水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある。]
  - (4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍を再発させるおそれがある。]
  - (5) 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミズプロストールによる治療が行われている患

者[ミソプロストールは非ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]

- (6) 気管支喘息のある患者[喘息発作を誘発するおそれがある。]
- (7) 肝障害又はその既往歴のある患者[これらの患者では血中濃度が高くなるとの報告があるので、用量を減らすなど慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照)]
- (8) 腎障害又はその既往歴のある患者[腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓性事象が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。(「副作用」の項参照)
- (2) 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと。抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない。
- (3) 国内で患者を対象に実施した臨床試験ではCOX-2に対して選択性の高い本剤と選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤による消化管の副作用発現率に差は認められなかった。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者への投与に際しては副作用の発現に十分な観察を行うこと。(「臨床成績」の項参照)
- (4) 本剤の投与により、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)等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後1カ月以内に発現しているため、治療初期には特に注意すること。(「副作用」の項参照)
- (5) 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
  - 1) 定期的あるいは必要に応じて臨床検査(尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等)を行い、異常が認められた場合には、休薬や投与中止等の適切な処置を行うこと。
  - 2) 消炎・鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (6) 急性疾患(手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
  - 1) 急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、投与すること。
  - 2) 原則として長期投与を避けること。
  - 3) 原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。
- (7) 他の消炎・鎮痛剤(心血管系疾患予防の目的で使用するアスピリンを除く)との併用は避けることが望ましい。
- (8) 本剤で報告されている薬理作用により、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること。
- (9) 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

## 3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。また、本剤は CYP2D6 の基質ではないが、CYP2D6 の阻害作用を有する。(「薬物動態」の項参照)

## 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリル塩酸塩 テモカプリル塩酸塩 等	非ステロイド性消炎・鎮痛剤(NSAID) はアンジオテンシン変換酵素(ACE) 阻害剤の降圧効果を減弱させる可能性があるとの報告がある。 本剤と ACE 阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。(なお、リシナプリルを併用した臨床試験では、顕著な血圧変化は認められなかったとの報告がある)	他の NSAID では、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によると考えられている。
アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 カンデサルタンシレキセチル バルサルタン ロサルタンカリウム 等	患者によっては他の NSAID がフロセミド及びチアジド系利尿剤のナトリウム排泄作用を低下させることが示されている。 本剤と、フロセミド又はチアジド系利尿剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。	
フロセミド チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロチアジド 等	本剤と低用量アスピリン(1日 325mg 以下) を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化性潰瘍等の発生率が高くなることが報告されている。	主にアスピリン併用による NSAID の消化管障害誘発によると考えられている。
アスピリン	リチウムの血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、リチウムの作用が増強するおそれがある。 リチウムを使用中の患者に本剤の投与を開始又は中止するときには十分に患者をモニターすること。	機序は明らかではないが、腎排泄を阻害するためと考えられている。
リチウム	本剤の血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、本剤の作用が増強するおそれがある。 フルコナゾールを使用中の患者には本剤の投与を低用量から開始すること。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻害すると考えられている。
フルコナゾール	本剤及びフルバスタチンの血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、本剤及びフルバスタチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2C9 による本剤の代謝を阻害するため、また本剤と同じ CYP2C9 で代謝されるためと考えられている。
フルバスタチン	プロトロンビン時間が延長するおそれがある。海外で特に高齢者において、重篤で場合によっては致命的な出血が報告されている。(「薬物動態」の項参照) ワルファリンを使用中の患者に本剤の投与を開始あるいは用法を変更する際には十分に注意して観察すること。	CYP2C9 を介する代謝の競合阻害によると考えられている。
ワルファリン	本剤の血漿中濃度が低下し、パロキセチンの血漿中濃度が上昇した。(「薬物動態」の項参照) 本剤の作用が減弱し、パロキセチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6 の阻害作用によると考えられている。
パロキセチン		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストロメトルフアン	デキストロメトルフアンの血漿中濃度が上昇し、「薬物動態」の項参照)、デキストロメトルフアンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6の阻害作用によると考えられている。
制酸剤 アルミニウム製剤 マグネシウム製剤等	本剤の血漿中濃度が低下し、「薬物動態」の項参照)、本剤の作用が减弱するおそれがある。	機序は明らかでない。

#### 4. 副作用

##### ・関節リウマチ及び変形性関節症

国内臨床試験では、関節リウマチ及び変形性関節症患者の安全性評価症例 1,734 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 426 例(24.6%)であった。(承認時：2007年1月)

##### ・腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎

国内臨床試験では、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者の安全性評価症例 1,304 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 451 例(34.6%)であった。

(効能・効果追加時：2009年6月)

##### ・手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

国内臨床試験では、手術後患者、外傷後患者及び抜歯後患者の安全性評価症例 861 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 113 例(13.1%)であった。

(効能・効果追加時：●年●月)

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)：ショック、アナフィラキシー様症状、呼吸困難、血管浮腫、血管炎、気管支痙攣等の重篤な過敏症の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化性潰瘍(0.2%)、消化管出血(0.1%未満)、消化管穿孔(頻度不明<sup>※</sup>)：消化性潰瘍、消化管出血、消化管穿孔の発現が報告されているので、吐血、下血(メレナ)等の症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心筋梗塞、脳卒中(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)：心筋梗塞、脳卒中等の重篤な場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心不全、うっ血性心不全(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)：心不全、うっ血性心不全の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、肝炎(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明<sup>※</sup>)：肝不全、肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)：再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症の発現が報告されているので、このような異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎不全、間質性腎炎(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)：急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので、定期的に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は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 8) 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)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明<sup>※</sup>)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、剥脱性皮膚炎等の重篤な場合によっては致命的な皮膚症状の発現が報告されているので、観察を十分に行い、発疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

#### (2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
全身			倦怠感、口渇、末梢性浮腫	悪寒、全身浮腫、疲労、ほてり、体重増加	インフルエンザ様疾患
精神神経系		傾眠	頭痛、浮動性めまい、味覚異常	眩暈感、体位性めまい、感覚鈍麻、意識レベルの低下	不眠症、睡眠障害、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚
肝臓		ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加、血中ビリルビン増加、尿ウロビリノーゲン陽性		
代謝・栄養		BUN 増加	CK (CPK) 増加、食欲不振、LDH 増加、尿糖陽性	糖尿病	血中カリウム増加、血中ナトリウム増加
消化器		腹痛、口内炎、下痢、便潜血陽性	悪心、嘔吐、消化不良、便秘、胃炎、口内乾燥、舌障害、嘔吐、口角びらん、腹部膨満、上腹部痛、胃不快感	胃腸障害、舌炎、口腔内痛、食道炎、口の感覚鈍麻、アフタ性口内炎、口腔粘膜水疱形成、心窩部不快感、胃腸炎	歯の脱落、口腔内潰瘍、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、肺炎、菌室、過敏性腸症候群、痔出血、排便回数増加
泌尿器	β <sub>2</sub> マイクログロブリン増加	NAO 増加、尿潜血陽性	尿蛋白陽性	多尿、尿閉、頻尿、腎機能障害	腎結石症、良性前立腺肥大症、前立腺炎、PSA 増加、血中クレアチニン増加
循環器			高血圧、潮紅、動悸	高血圧増悪、循環虚脱	不整脈、頻脈、洞性徐脈、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化症、心室肥大、深部静脈血栓症、血腫
呼吸器				咽喉炎、鼻出血、鼻咽頭炎	気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、呼吸困難、発声障害
皮膚		発疹	そう痒症、顔面浮腫、紅斑性皮膚疹、湿疹、蕁麻疹、薬疹	点状出血、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚乾燥、頭部紅斑疹、多汗、皮膚炎、紅斑	斑状出血、光線過敏性反応、脱毛症、水疱性皮膚炎

【薬物動態】

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>*)</sup>
感覚器			耳鳴、回転性めまい	耳痛、霧視、眼そう痒症	硝子体浮遊物、結膜出血、聴力低下
その他			背部痛、筋硬直、関節痛、四肢痛、不正子宮出血、月経障害、ウイルス感染、細菌性腸炎、頸部痛	貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、真菌感染、細菌感染、ヘリコバクター感染、尿路感染、上気道感染、耳感染、苔状疱疹、丹毒、創傷感染、歯肉感染、迷路炎、アレルギー増悪、無菌性髄膜炎、筋痙攣、脂肪腫、ガングリオン、腫出血、乳房疼痛、卵巣嚢腫、閉経期症状、血中テストステロン減少、上顎炎、腱断裂、骨折、損傷	

注) 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：

- 1) 妊娠末期には投与しないこと。[妊娠末期のマウス<sup>\*)</sup>及びヒツジ<sup>\*)</sup>への投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。]
- 2) 妊婦(妊娠末期以外)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。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常(核内倍加細胞の増加)が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。]

(2) 授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避かせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている<sup>\*)</sup>。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、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

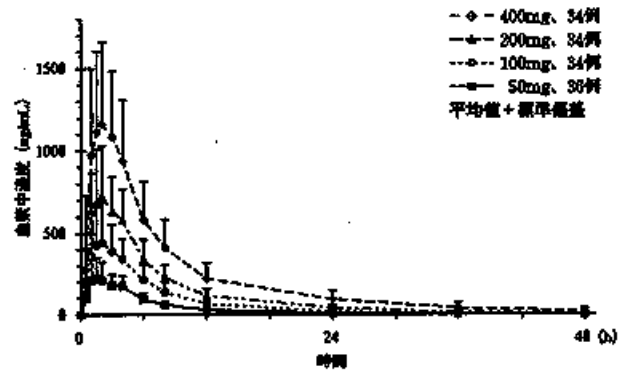
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの破砕により、鋭い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

1. 健康成人における薬物動態

健康成人男女36例にセレコキシブ 50~400mgを空腹下単回投与したときの血漿中濃度は投与約2時間後に最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に達した後、約5~9時間の半減期(t<sub>1/2</sub>)で消失し、C<sub>max</sub>及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は高用量で用量比より低い比率で上昇した<sup>\*)</sup>。



健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの血漿中濃度推移

健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量(例数)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)
50mg (36例)	2 ± 1.3	287 ± 100.4	5 ± 2.4	1631 ± 540.2
100mg (34例)	2 ± 1.4	553 ± 212.2	7 ± 3.2	3429 ± 1149.8
200mg (34例)	2 ± 0.9	815 ± 303.0	8 ± 3.5	5832 ± 1674.5
400mg (34例)	2 ± 0.9	1296 ± 457.7	9 ± 4.1	10789 ± 3793.4

平均値±標準偏差

(注) 本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100~200mgを1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腫・腱鞘炎：100mgを1日2回である。

また、健康成人男性30例にセレコキシブ 200mgを空腹下もしくは食後に単回投与したとき、食後投与時のC<sub>max</sub>は1.5倍に上昇したが、AUCは影響を受けなかった<sup>\*)</sup>。健康成人男性35例にセレコキシブ 100mgを1日2回、食後7日間反復投与したとき、定常状態(7日目)のC<sub>max</sub>は約607ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub>は約2652 ng·h/mLであり、蓄積性は観察されなかった<sup>\*)</sup>。

2. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者<sup>\*)</sup> (外国人データ)

健康高齢男女(66~83歳)24例及び非高齢男女(19~48歳)24例にセレコキシブ 200mgを1日2回、8日間反復投与したとき、定常状態における空腹下投与時の高齢男女のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12h</sub>(C<sub>max</sub>:1808ng/mL, AUC<sub>0-12h</sub>:11852ng·h/mL)は非高齢男女(C<sub>max</sub>:973ng/mL, AUC<sub>0-12h</sub>:5871ng·h/mL)と比較して高値を示した。また、高齢女性のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12h</sub>(C<sub>max</sub>:2362ng/mL, AUC<sub>0-12h</sub>:15466ng·h/mL)は高齢男性(C<sub>max</sub>:1254 ng/mL, AUC<sub>0-12h</sub>:8238ng·h/mL)より高値を示した。

(2) 肝障害患者<sup>\*)</sup> (外国人データ)

肝障害患者及び健康成人にセレコキシブ 100mgを1日2回、食後5日間反復投与したとき、軽度肝障害患者(Child-Pugh Class A:12例)のAUC<sub>0-12h</sub>は健康成人(12例)に比べて約1.3倍に、中等度肝障害患者(Child-Pugh Class B:11例)では健康成人(11例)に比べて約2.7倍に上昇した。

(3) 腎障害患者<sup>\*)</sup> (外国人データ)

慢性腎障害患者(糸球体濾過率35~60mL/分)22例にセレコキシブ 200mgを1日2回、食後7日間反復投与したときのAUC<sub>0-72h</sub>は健康成人における値と大差なかった。

3. 患者における薬物動態<sup>12)</sup>

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者 609 例にセレコキシブ 25~300mg を 1 日 2 回、食後反復投与したときの血漿中濃度値 1,160 点を用いた母集団薬物動態解析の結果、定常状態における経口クリアランス (CL/F) 及びみかけの分布容積 (Vd/F) の母集団平均 (個体間変動) はそれぞれ 21.2L/h (約 42%) 及び 335L (約 77%) と推定された。また、年齢及び体重は CL/F の、血清アルブミン濃度は Vd/F の変動要因であると推察された。

(注) 本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100~200mg を 1 日 2 回、変形性関節症：100mg を 1 日 2 回である。

4. 蛋白結合<sup>13)</sup>

In vitro 及び ex vivo による検討の結果、本剤の血漿蛋白結合率は約 97% であり、主としてアルブミンに、ついで α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質に結合することが示された。

5. 代謝・排泄

(1) 代謝

In vitro<sup>14)</sup> 及び in vivo<sup>15)</sup> 試験の結果から、本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C9 を介して代謝されることが明らかとなっている。

CYP2C9 には遺伝多型が存在し、Ile<sup>359</sup>→Leu<sup>359</sup> のアミノ酸置換により薬剤によっては代謝速度が低下する場合がある。日本人 218 例を対象とした CYP2C9 の研究では、Ile<sup>359</sup>→Leu<sup>359</sup> のホモ接合体 (CYP2C9 \*3/\*3) は存在しなかったが、Leu<sup>359</sup> のヘテロ接合体 (CYP2C9 \*1/\*3) は 218 例中 9 例 (4.1%) 存在したとの報告がある<sup>15)</sup>。

CYP2C9 の遺伝多型 (CYP2C9\*3) の影響として、セレコキシブを単回又は反復投与したとき、CYP2C9 のヘテロ接合体 (Ile<sup>359</sup>→Leu<sup>359</sup>, CYP2C9 \*1/\*3) を有する健康成人 15 例の AUC は野生型 (CYP2C9 \*1/\*1) の健康成人 137 例に比べて約 1.6 倍と高値を示した<sup>16)</sup>。

健康成人にセレコキシブ 100mg を単回投与したとき、CYP2C9\*1/\*1 (4 例) と比較し、CYP2C9\*3/\*3 (3 例) の AUC は約 3 倍高値を示した<sup>17)</sup> (外国人データ)。健康成人にセレコキシブ 200mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、CYP2C9\*1/\*1 (7 例) と比較し、CYP2C9\*3/\*3 (3 例) の Cmax は約 4 倍、AUC は約 7 倍高値を示すことが報告されている<sup>18)</sup> (外国人データ)。

(2) 排泄<sup>19)</sup> (外国人データ)

健康成人男性にセレコキシブを投与したときの未変化体の尿及び糞中排泄率は低く (~3%)、本剤のクリアランスは主として代謝クリアランスによると推察された。健康成人男性に<sup>14</sup>C-セレコキシブ 300mg を空腹下単回投与したときの血漿、尿及び糞中に COX-1 及び COX-2 阻害活性を示さない代謝物が 3 種類同定され、血漿中には主として未変化体が存在していた。また、放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ用量の約 27% 及び約 58% であった。

(注) 本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100~200mg を 1 日 2 回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、膝・腕関節炎：100mg を 1 日 2 回である。

6. 相互作用 (外国人データ)

(1) リチウム<sup>20)</sup>

健康成人 24 例に本剤 200mg とリチウム 450mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用したとき、定常状態におけるリチウムの Cmax 及び AUC は併用によりいずれも約 1.2 倍に上昇した。

(2) フルコナゾール<sup>21)</sup>

健康成人 17 例にフルコナゾール 200mg を 1 日 1 回、食後 7 日間併用した後に、本剤 200mg を空腹下単回併用投与したとき、本剤の Cmax 及び AUC は併用によりそれぞれ約 1.7 倍及び約 2.3 倍に上昇した。

(3) フルバスタチン<sup>21)</sup>

健康成人 15 例に本剤 200mg とフルバスタチン 20mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用したとき、本剤の Cmax 及び AUC は併用によりいずれも約 1.3 倍に上昇した。また、健康成人 13 例に本剤 200mg とフルバスタチン 20mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用したとき、フルバスタチンの Cmax は併用により約 1.2 倍に上昇したが、AUC は影響を受けなかった。

(4) ワルファリン

健康成人 12 例にワルファリンを事前投与した後に、本剤 200mg を 1 日 2 回とワルファリン 1~5mg を 1 日 1 回、7 日間併用したとき、本剤はワルファリンの血漿中濃度及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった<sup>22)</sup>。しかしながら、海外で特に高齢者において、本剤とワルファリンを併用している患者に、プロトロンビン時間の延長を伴う重篤な場合によっては致命的な出血が報告されている<sup>23)</sup>。

(5) パロキセチン

健康成人 18 例にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回、食後 7 日間併用した後に、本剤 200mg を空腹下単回併用投与したとき、本剤の Cmax は併用により約 0.7 倍に低下したが、AUC は影響を受けなかった<sup>24)</sup>。また、健康成人 18 例に本剤 200mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用した後に、パロキセチン 20mg を空腹下単回併用投与したとき、パロキセチンの Cmax 及び AUC は併用によりそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.8 倍に上昇した<sup>25)</sup>。

(6) デキストロメトルフアン<sup>26)</sup>

健康成人 14 例に本剤 200mg とデキストロメトルフアン 30mg を 1 日 2 回、食後 7 日間併用したとき、デキストロメトルフアンの Cmax 及び AUC は併用によりそれぞれ約 2.4 倍及び約 2.6 倍に上昇した。

(7) 制酸剤<sup>27)</sup>

健康成人 24 例に本剤 200mg と制酸剤 (アルミニウム・マグネシウム含有製剤) を空腹下単回併用投与したとき、本剤の Cmax は併用により約 0.6 倍に低下したが、AUC は影響を受けなかった。

【臨床成績】

1. 臨床効果

国内で関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、膝・腕関節炎、手術後、外傷後及び抜歯後患者を対象に実施された臨床試験における有効性の主要な成績は以下のとおりであった。

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、膝・腕関節炎

試験名	関節リウマチ				変形性関節症			
	使用第Ⅰ相試験 <sup>28)</sup>		第Ⅱ相試験 <sup>29)</sup>		使用第Ⅰ相試験 <sup>30)</sup>		第Ⅱ相試験 <sup>31)</sup>	
薬剤 用法・用量	プロセブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 200mg 1日2回	セレコキシブ 200mg 1日2回	セレコキシブ 200mg 1日2回	プロセブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回	プロセブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回
投与期間	4週		12週		4週		4週	
有効性解析定数 <sup>a)</sup>	74	72	79	318	90	84	151	295
患者の疼痛評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	3.4 ± 17.39	-7.4 ± 20.89	-11.4 ± 19.81	-8.4 ± 21.15	-19.8 ± 21.23	-26.4 ± 24.71	-21.6 <sup>b)</sup>	-30.6 <sup>b)</sup>
患者の身体活動性 全数評価 (VAS) <sup>c)</sup> 平均変化量 (mm)	2.1 ± 19.82	-7.5 ± 17.83	-9.3 ± 18.07	-9.3 ± 20.26	-30.1 ± 20.69	-25.1 ± 24.87	-30.0 <sup>b)</sup>	-27.3 <sup>b)</sup>
医師の疼痛活動性 全数評価 (VAS) <sup>d)</sup> 平均変化量 (mm)	-2.3 ± 14.60	-4.8 ± 15.81	-11.9 ± 16.17	-8.6 ± 19.85	-18.5 ± 19.32	-24.9 ± 21.66	-22.2 <sup>b)</sup>	-30.2 <sup>b)</sup>
ACR (寛解) による 改善率 <sup>e)</sup>	5/67 (7.5%)	12/72 (16.7%)	19/79 (24.1%)	69/318 (21.7%)				
最終全数改善率 判定による改善率 <sup>f)</sup>	17/75 (23.3%)	23/72 (31.9%)	25/79 (31.6%)	84/318 (26.4%)	45/90 (50.0%)	57/84 (67.9%)	74/151 (49.0%)	200/295 (68.9%)

疾患名	腰痛症	肩関節 周囲炎	頸腕腕 症候群	膝・膝痛症
試験名	第Ⅲ相試験 <sup>40)</sup>	一般臨床試験 <sup>20,30,30)</sup>		
薬剤 用法・用量	セレコキシブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回		
投与期間	4週	4週	4週	2週
有効性解析症例数 <sup>a)</sup>	414	74	80	79
患者の疼痛評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	-29.4 <sup>b)</sup>	-33.2 ± 20.57	-34.3 ± 21.28	-31.5 ± 19.80
患者の全般評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	-25.0 <sup>b)</sup>	-32.4 ± 23.56	-36.0 ± 21.77	-28.1 ± 20.41
医師の全般評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	-27.1 <sup>b)</sup>	-39.9 ± 22.72	-37.3 ± 17.38	-33.5 ± 19.75
患者の改善度評価 改善率 <sup>c)</sup>		36/74 (48.6%)	43/80 (53.8%)	41/79 (51.9%)
RDQ <sup>d)</sup> 平均変化量 (スコア)	-3.6 <sup>e)</sup>			
最終全般改善度 判定による改善率 <sup>f)</sup>	261/407 (65.1%)	48/74 (64.9%)	56/80 (70.0%)	53/79 (67.1%)

- a) PPS (Per Protocol Set) : 治験実施計画書に適合した対象集団  
b) 変形性関節症では、患者の全般評価  
c) 変形性関節症では、医師の全般評価  
d) ACR改善基準(変法)による改善率(以下の1)及び2)を満たす場合「改善」とする。1) 疼痛関節数及び腫脹関節数がいずれも20%以上改善、2) 患者の疼痛評価(Visual Analogue Scale : VAS)、患者の疾患活動性全般評価(VAS)、医師の疾患活動性全般評価(VAS)、患者の身体機能評価(mHAQ)の4項目のうち3項目以上において20%以上改善  
e) 全般改善度判定の最終評価時における改善率又は最終全般改善度判定における改善率(「中等度改善」以上の割合)  
f) 共分散分析による調整済み平均値であるため、標準偏差については記載せず  
g) FAS (Full Analysis Set) : 薬剤を1回以上服用し、投与後に有効性評価項目が評価されている対象集団  
h) 患者の改善度評価が「良くなった」以上の割合  
i) RDQ (Roland-Morris Disability Questionnaire) : 生活行動の障害に関する24項目の質問

手術後、外傷後及び抜歯後患者

疾患名	手術後疼痛		外傷後疼痛
試験名	第Ⅲ相試験 <sup>30)</sup>		一般臨床試験 <sup>30)</sup>
薬剤 用法・用量	プラセボ	セレコキシブ <sup>g)</sup>	セレコキシブ <sup>g)</sup>
投与期間	2日		8日
有効性解析症例数 <sup>a)</sup>	124	248	80
患者の印象による 有効率 <sup>b)</sup>	79/124 (63.7%)	189/248 (76.2%)	70/80 (87.5%)
疼痛強度差 (VAS) (mm)	34.82 ± 29.318	45.51 ± 24.781	52.6 ± 15.2

疾患名	抜歯後疼痛						抜歯後疼痛	
	第Ⅲ相試験 <sup>30)</sup> 追加投与 <sup>c)</sup>						第Ⅲ相試験 <sup>30)</sup> 追加投与 <sup>c)</sup>	
薬剤 用法・用量	プラ セボ	セレコキシブ				プラ セボ	セレ コキシ ブ 200mg	
		25mg 1日1回	50mg 1日1回	100mg 1日1回	200mg 1日1回			
投与期間	1日(1回)						1日(2回)	
有効性解析 症例数 <sup>a)</sup>	53	58	54	54	53	58	64	
患者の印象 による 有効率 <sup>b)</sup>	13/53 (24.5%)	28/58 (48.3%)	27/54 (50.0%)	38/54 (70.2%)	35/53 (66.0%)	47/58 (81.0%)	41/64 (64.1%)	
疼痛強度差 (VAS) (mm)						12.3 ± 19.5	33.4 ± 24.2	

- a) FAS (Full Analysis Set) 又は FIT (Intention To Treat) : 薬剤を1回以上服用し、投与後に有効性評価項目が評価されている対象集団  
b) 患者の印象による有効率(「効いた」又は「よく効いた」と評価した患者の割合)  
c) 追加投与

- e) 疼痛強度差 (VAS) (患者による評価、ベースライン時-最終評価時)  
d) 初回セレコキシブ400mg投与後、同日にセレコキシブ200mgを投与し、翌日はセレコキシブ200mgを1日2回投与した  
e) 初回セレコキシブ400mg投与後、同日にセレコキシブ200mgを投与し、翌日以降はセレコキシブ200mgを1日2回投与した  
f) セレコキシブ400mg投与後に、更に鎮痛薬を必要とした患者を対象に追加投与を行い、追加投与の有効性を評価した

2. 消化管に対する影響

(1) 国内臨床試験(患者)

関節リウマチ患者(投与期間: 12週間)、変形性関節症患者(投与期間: 4週間)を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果、消化管障害(症状)全体での副作用発現率はセレコキシブ100~200mg 1日2回投与で11.3%(86/759)、対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で11.7%(90/769)であった<sup>40)</sup>。腰痛症患者(投与期間: 4週間)を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果では、消化管障害(症状)全体での副作用発現率はセレコキシブ100~200mg 1日2回投与で17.2%(144/835)、対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で19.3%(160/831)であった。手術後患者(投与期間: 2日間)を対象とする実薬対照試験の被験者データを集計した結果では、消化管障害(症状)全体での副作用発現率はセレコキシブ<sup>e)</sup>で0.4%(1/248)、対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で1.6%(4/244)であった<sup>30)</sup>。

(注)本剤の承認された用法・用量は変形性関節症、腰痛症: 100mgを1日2回である。

\*用量: 初回セレコキシブ400mg投与後、同日にセレコキシブ200mgを投与し、翌日はセレコキシブ200mgを1日2回投与した。

(2) 国内製造販売後臨床試験(健康成人)

健康成人(投与期間: 2週間)を対象とする実薬対照試験の結果、胃・十二指腸の潰瘍発現率(内視鏡所見<sup>41)</sup>)はセレコキシブ100mg 1日2回投与で1.4%(1/74)、対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で27.6%(21/76)、プラセボで2.7%(1/37)であった<sup>41)</sup>。

(注)内視鏡データモニタリング委員会による判定。

3. 心血管系に対する影響

(1) 国内臨床試験

国内で実施した関節リウマチ患者(投与期間: 12週間)、変形性関節症患者(投与期間: 4週間)を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果、重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ100~200mg 1日2回投与で0%(0/759)、対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で0.3%(2/769)であった。また、関節リウマチ患者(投与期間: 4週間)及び変形性関節症患者(投与期間: 4週間)を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験3試験における重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ100~200mg 1日2回投与で0%(0/675)、プラセボで0.2%(1/412)であった。なお、2007年の承認時までに実施された最長1年までの投与期間で安全性を評価した国内全臨床試験12試験(未承認の効能・効果の患者を対象とした臨床試験を含む)の被験者データにおける重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ25~400mg 1日2回投与で0.1%(2/2,398)であり、このうち、セレコキシブ100~200mg 1日2回投与では0.1%(2/1,992)であった<sup>42)</sup>。さらに、腰痛症、肩関節周囲炎、頸腕腕症候群(いずれも投与期間: 4週間)及び膝・膝痛症患者(投与期間: 2週間)を対象とした試験8試験の被験者データの集計では、重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ100~200mg 1日2回投与で0%(0/1,304)、プラセボで0.2%(1/411)対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で0.1%(1/831)であった。手術後(投与期間: 2日間)、外傷後(投与期間: 8日間)、



投与後(投与期間:1回又は2回)の患者を対象とした試験4試験では、重篤な心血管事象の発現はセレコキシブ、プラセボ、及び対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)のいずれの投与後にも認められなかった。

(注)本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ:100~200mgを1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、膝・趾痛炎:100mgを1日2回、手術後、外傷後、投与後:初回400mg、2回目以降200mgを経口投与する。頓用の場合も、初回のみ400mg、必要に応じて以降は200mgを経口投与する。いずれの場合も投与間隔は6時間以上とし、1日2回までとする。

#### (2) 長期予防投与試験<sup>43)~45)</sup>(外国人データ)

外国において、セレコキシブの大腸ポリープ再発予防(本剤の効能・効果ではない)の検討を目的とする2試験が実施され、このうちAPC試験(散発性大腸腺腫再発予防効果試験)では、3年間の治療期間中にプラセボと比較し、セレコキシブ投与での複合評価項目(心血管事象による死亡、心筋梗塞又は脳卒中)の発現率に用量相関的な増加が認められた。複合評価項目のプラセボに対するセレコキシブの相対リスクは400mg 1日2回投与で3.4(95%CI:1.4-8.5)、200mg 1日2回投与で2.8(95%CI:1.1-7.2)であった。3年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは0.9%(6/679)、セレコキシブ400mg 1日2回投与で3.0%(20/671)、200mg 1日2回投与で2.5%(17/685)であった。一方、PreSAP試験(大腸腺腫性ポリープ再発予防効果試験)では、複合評価項目についてプラセボと比較した相対リスクは400mg 1日1回投与で1.2(95%CI:0.6-2.4)で有意なリスクの増大は認められなかった。3年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは1.9%(12/628)、セレコキシブ400mg 1日1回投与で2.3%(21/933)であった。

(注)本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ:100~200mgを1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、膝・趾痛炎:100mgを1日2回、手術後、外傷後、投与後:初回400mg、2回目以降200mgを経口投与する。頓用の場合も、初回のみ400mg、必要に応じて以降は200mgを経口投与する。いずれの場合も投与間隔は6時間以上とし、1日2回までとする。

### 【薬効薬理】

#### 1. 作用機序

セレコキシブは、シクロオキシゲナーゼ(COX)に対する阻害活性を検討するヒト組織由来細胞を用いた実験及びCOX-1、COX-2をそれぞれ発現したヒト由来細胞を用いた実験において、COX-2に対して選択的な阻害作用を示した<sup>46)</sup>。セレコキシブは、炎症局所に誘導されるCOX-2を選択的に阻害し、COX-2由来のプロスタグランジン類の合成を抑制することにより、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。

#### 2. 抗炎症及び鎮痛作用

セレコキシブは、慢性炎症モデルであるラットのアジュバント関節炎モデルにおいて、ロキソプロフェン及びインドメタシンと同程度の抗炎症及び鎮痛作用を示した<sup>47)</sup>。

#### 3. 消化管に対する作用

セレコキシブは、ラットに対して胃及び小腸粘膜障害作用を示さなかった。一方、インドメタシン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びナプロキセンは用量依存的に胃及び小腸粘膜障害を惹起した<sup>48)</sup>。

#### 4. 血小板凝集に対する作用

セレコキシブは、ヒト末梢血血小板においてアラキドン酸誘起血小板凝集を抑制しなかった。一方、ロキソプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナク及びイブプロフェンは濃度依存的に血小板凝集を抑制した<sup>49)</sup>。

#### 5. ニューキノロン系抗菌薬との併用

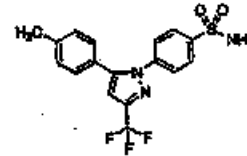
一部のニューキノロン系抗菌薬は、ある種の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を併用することで、まれに虚癩を誘発することが知られている<sup>50)</sup>。セレコキシブとエノキサシン等のニューキノロン系抗菌薬をマウスに併用投与しても、虚癩は誘発されなかった<sup>51)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:セレコキシブ(Celecoxib)

化学名:4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

構造式:



分子式: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

分子量: 381.37

融点: 161~164°C

性状:セレコキシブは白色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

### 【包装】

錠100mg:100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、  
700錠(14錠×50)、500錠(バラ)  
錠200mg:100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、  
700錠(14錠×50)、500錠(バラ)

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 1. 主要文献

- 1) Sakai, M. et al.: Mol.Hum.Reprod. 7 (6):595, 2001 [COX-00193]
- 2) Takahashi, Y. et al.: Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol. 278 (6):R1496, 2000 [COX-00958]
- 3) Knoppert, D.C. et al.: Pharmacotherapy 23 (1):97, 2003 [COX-00497]
- 4) Hale, T.W. et al.: J.Hum.Lact. 20 (4):397, 2004 [COX-00957]
- 5) 藤田 雅己他: Prog. Med. 26 (suppl.3):2960, 2006 [COX-01063]
- 6) 松岡 治他: Prog. Med. 26 (suppl.3):2970, 2006 [COX-01064]
- 7) 松岡 治他: Prog. Med. 26 (suppl.3):2977, 2006 [COX-01065]
- 8) 社内報告書(海外健康成人・薬物動態)(DIR060232)
- 9) 社内報告書(肝障害患者・薬物動態)(DIR060230)
- 10) 社内報告書(海外腎障害患者・薬物動態)(DIR060234)
- 11) 社内報告書(関節リウマチ及び変形性膝関節症患者・薬物動態)(DIR060245)
- 12) Paulson, S.K. et al.: Biopharm Drug Dispos. 20 (6):293, 1999 [COX-00961]
- 13) Tang, C. et al.: J.Pharmacol.Exp.Ther. 293 (2):453, 2000 [COX-01028]
- 14) 社内報告書(海外健康成人・代謝及び薬物相互作用)(DIR060239)
- 15) Nasa, K. et al.: Pharmacogenetics 7 (5):405, 1997 [R-04395]
- 16) 社内報告書(健康成人・代謝)(DIR060227)
- 17) Kirchheiner, J. et al.: Pharmacogenetics 13 (8):473, 2003 [COX-00542]
- 18) Lundblad, M.S. et al.: Clin.Pharmacol.Theor. 79 (3):287, 2006 [COX-00809]
- 19) Paulson, S.K. et al.: Drug Metab. Dispos. 28 (3):308, 2000 [COX-00960]
- 20) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用)(DIR060241)
- 21) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用)(DIR060240)
- 22) Karim, A. et al.: J.Clin.Pharmacol. 40 (6):655, 2000 [COX-00105]
- 23) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用)(DIR070015)
- 24) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用)(DIR060237)
- 25) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用)(DIR060238)
- 26) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用)(DIR060236)
- 27) 社内報告書(海外健康成人・薬物相互作用)(DIR060243)

- 28) 安倍 達他: Prog. Med. 26 (suppl.3) : 2788, 2006 [COX-01056]  
 29) 安倍 達他: Prog. Med. 26 (suppl.3) : 2820, 2006 [COX-01057]  
 30) 青木 虎吉他: Prog. Med. 26 (suppl.3) : 2869, 2006 [COX-01059]  
 31) 菅原 幸子: Prog. Med. 26 (suppl.3) : 2911, 2006 [COX-01060]  
 32) 菊地 巨一他: Prog. Med. 29 (suppl.2) : 2853, 2009 [COX-02256]  
 33) 高岸 憲二他: Prog. Med. 29 (suppl.2) : 2893, 2009 [COX-02258]  
 34) 高岸 憲二他: Prog. Med. 29 (suppl.2) : 2918, 2009 [COX-02259]  
 35) 荻野 利彦他: Prog. Med. 29 (suppl.2) : 2941, 2009 [COX-02260]  
 36) 社内報告書(DIR ●)  
 37) 太田 博嘉他: Prog. Med. 30 (12) : 3117, 2010  
 38) 代田 達夫他: 歯科薬物療法 20 (3) : 154, 2001  
 39) 社内報告書(DIR ●)  
 40) 社内報告書(関節リウマチ及び変形性関節症患者・国内臨床試験) (DIR070008)  
 41) 社内報告書(健康成人・製造販売後臨床試験) (DIR110038)  
 42) 社内報告書(関節リウマチ及び変形性関節症患者・国内臨床試験) (DIR070009)  
 43) Bertagnoli, M.M. et al. : N.Engl.J.Med. 355 (9) : 873, 2006 [COX-00933]  
 44) Arber, N. et al. : N.Engl.J.Med. 355 (9) : 885, 2006 [COX-00934]  
 45) Solomon, S.D. et al. : Circulation 114 (10) : 1028, 2006 [COX-01017]  
 46) Penning, T.D. et al. : J. Med. Chem. 40 (9) : 1347, 1997 [COX-00956]  
 47) Yoshino, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 55 (7) : 394, 2005 [COX-00861]  
 48) Noguchi, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 513 (3) : 229, 2005 [COX-00973]  
 49) 厚生省薬務局.: 医薬品副作用情報 No.98, 1989 [R-04343]  
 50) Yoshino, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 507 (1-3) : 69, 2005 [COX-00664]

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 DI 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

販売提携  
**ファイザー株式会社**  
 東京都渋谷区代々木3-22-7

(新聞発表用)

1	販売名	①クラフォラン注射用 0.5g、②クラフォラン注射用 1g ③セフォタックス注射用 0.5g、④セフォタックス注射用 1g
2	一般名	セフォタキシムナトリウム
3	申請者名	①②サノフィ・アベンティス株式会社 ③④日医工サノフィ・アベンティス株式会社
4	成分・含量	①クラフォラン注射用 0.5g、③セフォタックス注射用 0.5g： 1バイアル中にセフォタキシムナトリウム 0.5g (力価) 含有 ②クラフォラン注射用 1g、④セフォタックス注射用 1g： 1バイアル中にセフォタキシムナトリウム 1g (力価) 含有
5	用法・用量	通常成人には、セフォタキシムとして1日1~2g (力価) を2回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。 通常小児には、セフォタキシムとして1日50~100mg (力価) /kg を3~4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g (力価) まで増量し、2~4回に分割投与する。また小児では150mg (力価) /kg まで増量し、3~4回に分割投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg (力価) /kg まで増量できる。 静脈内注射に際しては、 <u>注射用水</u> 、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また補液に加えて、点滴静注することもできる。筋肉内注射に際しては、0.5%リドカイン注射液に溶解して注射する。 (下線部追加、波線部変更)
6	効能・効果	<適応菌種> セフォタキシムに感性的レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、ベプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属  <適応症> 敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合膜炎、化膿性髄膜炎

7	備 考	添付文書（案）を別紙として添付 本剤はセフェム系抗生物質製剤であり、今回、小児の化膿性髄膜炎に関する用法・用量の変更について申請した。
---	-----	------------------------------------------------------------------------

貯 注：室温保存（本品は光によって外観が徐々に着色するので、開封後の保存には注意すること。）

使用期限：外箱に表示

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

セフェム系抗生物質

クラフォラン® 注射用0.5g

クラフォラン® 注射用1g



注射用セフォタキシムナトリウム

sanofi aventis

	クラフォラン注射用0.5g	クラフォラン注射用1g
承認番号	21800AMX10712	21800AMX10713
薬価収載	2006年12月	2006年12月
販売開始	1981年12月	1981年12月
再審査結果	1989年9月	1989年9月
再評価結果	2004年9月	2004年9月
効力追加	1987年5月	1987年5月

●●●●-07234 D0037715

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤によるショックの既往歴のある患者
2. リドカイン等のアニリド系局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者（筋注用の溶解液としてリドカイン等のアニリド系局所麻酔剤を用いる場合）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】  
本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	クラフォラン注射用0.5g	クラフォラン注射用1g
成分・含量 (1バイアル中)	日局 セフォタキシム ナトリウム0.5g (力価)	日局 セフォタキシム ナトリウム1g (力価)
性状・剤形	白色～淡黄白色の結晶性粉末（注射剤）	
pH	4.5～6.5 1g (力価)/注射用水4mL	
浸透圧比	2.5～3.5 (生理食塩液に対する比) 1g (力価)/注射用水4mL	

【効能又は効果】

<適応菌種>

セフォタキシムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイダス属

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎

●●【用法及び用量】

通常成人には、セフォタキシムとして1日1～2g (力価)を2回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。

通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg (力

価)/kgを3～4回に分けて静脈内に注射する。

なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g (力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg (力価)/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg (力価)/kgまで増量できる。

静脈内注射に際しては、注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また補液に加えて、点滴静注することもできる。筋肉内注射に際しては、0.5%リドカイン注射液に溶解して注射する。

<注射液の調製>

注射液調製	投与経路	溶解液	溶解液量
クラフォラン注射用0.5g (力価)	静脈内	注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液	2mL以上
クラフォラン注射用1g (力価)		4mL以上	
クラフォラン注射用0.5g (力価)	筋肉内	0.5%リドカイン注射液	2mL
クラフォラン注射用1g (力価)		4mL	

<用法及び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。

【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) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので減量又は投与間隔をあけて投与すること。] [【薬物動態】の項参照]
- (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]
- (5) 高齢者 [【5. 高齢者への投与】の項参照]

2. 重要な基本的注意

本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生

を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- ①事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。  
なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ②投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ③投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

### 3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド等	類似化合物(他のセフェム系抗生物質)で腎臓害増強作用が報告されているので、腎機能に注意すること。	機序は明確でないが、利尿剤による細胞内への水分再吸収低下のため、尿管細胞中の抗毒素濃度が上昇するとの説がある。

### 4. 副作用

セフォタキシムナトリウムとして総計36,798例での調査において、副作用は724例(1.97%)で、副作用発現件数1,002件であった。その主なものは発疹180件(0.49%)、ALT(GPT)上昇172件(0.47%)、AST(GOT)上昇126件(0.34%)、発熱47件(0.13%)、下痢33件(0.09%)等であった。(再審査終了時)

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック…ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) アナフィラキシー様症状…アナフィラキシー様症状(発赤、呼吸困難、浮腫等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全…急性腎不全があらわれるので、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 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。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症…汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症等があらわれることがあるので、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害、黄疸…AST(GOT)、ALT(GPT)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。
- 7) 間質性肺炎、PIE症候群…他のセフェム系抗生物質で発熱、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、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 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)…他のセフェム系抗生物質で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、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>(注1)</sup>		発疹、発熱	発疹等
肝臓 <sup>(注2)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等	黄疸
血液			貧血、好酸球増多
消化器			下痢、悪心・嘔吐、腹痛等
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)		
菌交代症	口内炎		カンジダ症
* その他	注射部位反応(腫脹、壊死等)		手足のしびれ感、視力障害、呼吸困難、頭痛、浮腫、全身倦怠感

注1) 症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意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。

(1) 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。

(2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

### 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及び授乳婦には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。]

### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

(2) ヤッフエ反応によるクレアチニン検査では、クレアチニン値がみかけ上高値を示すことがあるので注意すること。

(3)直接クームス試験陽性を呈することがある。

## 8. 適用上の注意

### (1)調製方法：

- 1)点滴静注の際には、注射用水を使用しないこと。[溶液が低張となるため浮腫等があらわれることがある。]
- 2)溶解後は速やかに使用すること。

### (2)注射速度：

点滴静注にあたっては、原則として100~300mLの補液に溶解し、およそ1時間かけて点滴静注する。また、500mLの補液に溶解し、およそ2時間かけて点滴静注することもできる。

静脈内大量投与により、まれに静脈炎を起こすことがあるので、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。

### \* (3)静脈内注射時：

静脈内注射に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

### (4)筋肉内注射時：

- 1)筋肉内注射により、注射部位に疼痛、硬結をみることがあるので、繰り返し注射する場合には、同一部位への反復注射は避けること。  
なお、注射時疼痛を緩和するためにリドカイン注射液に溶解したときには、静脈内注射には使用しないこと。
- 2)乳幼児、小児には筋肉内注射をしないこと。
- 3)筋肉内注射にあたっては、神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1)健康成人<sup>1)</sup>

健康成人に本剤0.5g、1g及び2gを静注、1g及び2gを点滴静注（2時間）した際の血中濃度の推移は図1及び図2に示すとおりである。

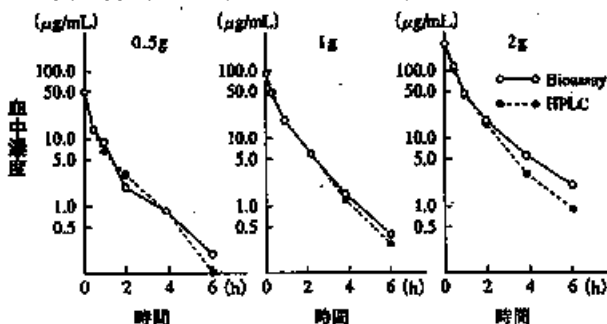


図1 セフトキシム血中濃度(単回静脈内投与時)

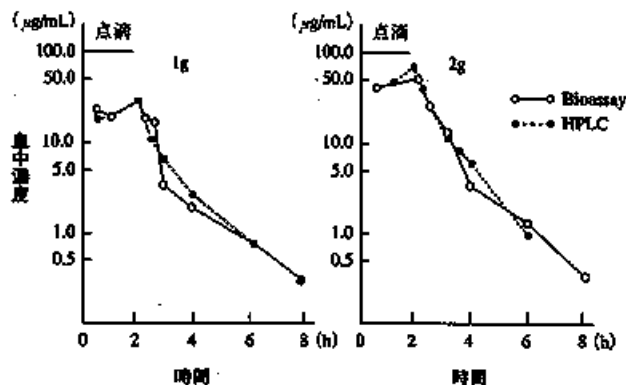
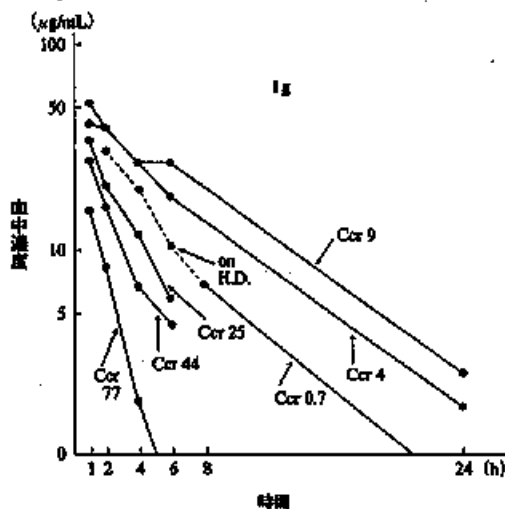


図2 セフトキシム血中濃度(点滴静注時)

#### (2)腎機能障害患者<sup>2)</sup>

腎機能の低下に伴い、血中からの排泄が遅延し、血中半減期の延長が認められ、尿中からの排泄が低下する。



セフトキシム血中濃度(静注)

#### 血中濃度半減期 (h)

	Cr(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )				透析中
	77	44	25	4	
Bioassay	0.9	1.9	2.26	4.3	約3
HPLC	0.8	1.34	1.43	2.4	約1.5

### 2. 分布

#### (1)喀痰中移行<sup>3)</sup>

呼吸器感染症患者各1例に本剤0.5g、1g及び2gを60分かけて点滴静注した場合の喀痰中移行率は血中濃度の0.7~1.3% (血中及び喀痰中濃度の最高値の比)の範囲にあり、最高喀痰中濃度はそれぞれ0.54µg/mL、0.42µg/mL、0.6µg/mLであった。

#### (2)胆汁中移行<sup>4)</sup>

本剤1gを静注 (n=8) 及び60分かけて点滴静注 (n=7) した場合の最高胆汁中濃度はそれぞれ2.2~20.0µg/mL 及び2.0~23.4µg/mLであった。

#### (3)髄液中移行<sup>5)</sup>

化膿性髄膜炎の小児に本剤50mg/kgを静注した場合、2.55~13.2µg/mLの髄液中濃度を示した。

#### (4)子宮組織への移行<sup>6)</sup>

子宮動脈血では本剤1gを静注後0.33時間に最高値93.0µg/mLを示した。卵巣、卵管、内膜、筋層、漿膜、頸部、膈部等、各組織への本剤の移行は1g静注後0.30~0.48時間で、2.68~4.39µg/gであった。

### 3. 代謝<sup>7,8)</sup>

本剤は体内で3位のアセトキシメチル基が脱アセチル化され、desacetyl-CTXとなる。この代謝物も大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属等に対して十分な抗菌活性を示した (*in vitro*)。

### 4. 排泄<sup>1)</sup>

健康成人に本剤0.5g、1g、2gを静注した場合、24時間までの尿中回収率は平均71.1%、69.0%、49.1%であった。

## 【臨床成績】

### 1. 比較対照試験<sup>9-12)</sup>

慢性呼吸器感染症、細菌性肺炎、慢性複雑性尿路感染症を対象とした比較対照試験において本剤の有用性が認められた。

### 2. 一般臨床試験

疾患名	菌 種	有効率	
敗血症	レンサ球菌属、大腸菌、 クレブシエラ属等	68.7% (28, 42)	
感染性心内膜炎	レンサ球菌属等	80.0% (4, 5)	
呼吸器感染症	急性気管支炎、肺炎、肺炎球菌、肺炎球菌、大腸菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等	73.0% (465, 637)	
尿路感染症	膀胱炎、腎盂腎炎	大腸菌、クレブシエラ属、 エンテロバクター属、セラチア属、 プロテウス属等	68.7% (673, 979)
胆道感染症	胆嚢炎、胆管炎	大腸菌、クレブシエラ属、 エンテロバクター属等	83.9% (78, 93)
女性生殖器感染症	バルトリン腺炎、子宮内感染、 子宮付属腺炎、子宮旁結合織炎	大腸菌、クレブシエラ属、 ペプトストレプトコッカス属、 バクテロイデス属等	93.2% (164, 176)
化膿性髄膜炎	レンサ球菌属、肺炎球菌、 大腸菌、インフルエンザ菌等	92.1% (35, 38)	

## 【薬効薬理】<sup>13-16)</sup>

### 1. 抗菌作用

本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性・陰性菌の広範囲にわたり、特にグラム陰性桿菌である大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌に対して強い抗菌力を有する。更に、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等の嫌気性菌においても抗菌力が認められている。また、ABPC耐性セラチア、GM耐性緑膿菌においても高い感受性を示す。

### 2. 作用機序

- (1)本剤は細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を示す。
- (2)外膜透過性は良好で、β-lactamaseに抵抗性を有する。また、ペニシリン結合蛋白(PBPs)のIa、Ib、IIIに強い親和性を示し、殺菌的に作用する。
- (3)GM耐性グラム陰性桿菌にも、抗菌作用が認められる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セフトキシムナトリウム (Cefotaxime Sodium)

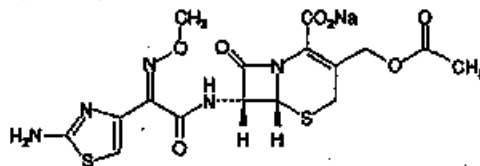
略号：CTX

化学名：Monosodium(6R, 7R)-3-acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

分子量：477.45

構造式：



性状：本品は白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

## 【包装】

クラフォラン注射用0.5g(力価)：10バイアル  
クラフォラン注射用1g(力価)：10バイアル

## 【主要文献】

- 1) 真下啓明 他：Chemotherapy, 28(S-1), 194, 1980 [CF0010]
- 2) 薄田芳丸 他：Chemotherapy, 28(S-1), 293, 1980 [CF0011]
- 3) 松本雅哉 他：Chemotherapy, 28(S-1), 436, 1980 [CF0018]
- 4) 谷村 弘 他：Chemotherapy, 28(S-1), 641, 1980 [CF0020]
- 5) 小林 裕 他：Chemotherapy, 28(S-1), 548, 1980 [CF0013]
- 6) 高瀬再次郎 他：産婦人科の世界, 32(11), 1345, 1980 [CF0021]
- 7) 中山一誠 他：Chemotherapy, 28(S-1), 606, 1980 [CF0015]
- 8) 沢江義郎 他：Chemotherapy, 28(S-1), 391, 1980 [CF0025]
- 9) 三木文雄 他：感染症学雑誌, 54(11), 627, 1980 [CF0001]
- 10) 北本 治 他：感染症学雑誌, 54(9), 471, 1980 [CF0002]
- 11) 清水保夫 他：Chemotherapy, 29(2), 107, 1981 [CF0004]
- 12) 大川光夫 他：Chemotherapy, 29(1), 9, 1981 [CF0003]
- 13) 熊沢裕一 他：西日本泌尿器科, 42(6), 1293, 1980 [CF0005]
- 14) 益宮真次 他：Chemotherapy, 28(S-1), 1, 1980 [CF0006]
- 15) 小酒井望 他：Chemotherapy, 28(S-1), 12, 1980 [CF0040]
- 16) 五島達智子 他：Chemotherapy, 28(S-1), 23, 1980 [CF0009]
- 17) 村田加寿美 他：Chemotherapy, 28(S-1), 33, 1980 [CF0041]
- 18) 西野武志 他：Chemotherapy, 28(S-1), 42, 1980 [CF0008]
- 19) 須藤勝彦 他：Jap.J.Antibiotics, 34(3), 425, 1981 [CF0043]

## 【文献請求先】

サノフィ・アベンティス株式会社  
コールセンター くすり相談室  
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号  
☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



貯 法: 室温保存(本剤は光により外觀が徐々に着色するので、開封後の保存には注意すること。)

使用期限: 外箱に表示

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

セフェム系抗生物質

**セフトラックス**注射用0.5g

**セフトラックス**注射用1g

Cefotax

注射用セフトラキシムナトリウム

	セフトラックス 注射用0.5g	セフトラックス 注射用1g
承認番号	21300AMY00332	21300AMY00333
薬価収載	2001年9月	2001年9月
販売開始	1981年12月	1981年12月
再審査結果	1989年9月	1989年9月
再評価結果	2004年9月	2004年9月
効能追加	1987年5月	1987年5月

●●●●-11209 D0282009L

sanofi aventis

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
2. リドカイン等のアニリド系局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者(筋注用の溶解液としてリドカイン等のアニリド系局所麻酔剤を用いる場合)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】  
 本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1 バイアル中

販売名		セフトラックス	
		0.5g	1g
有効成分 ・含有量	日局セフトラキシムナトリウム	0.5g(力価)	1g(力価)
剤形	注射剤(無色透明バイアル)		
色・形状	白色～淡黄白色の結晶性粉末		

溶解液	濃度	pH	浸透圧比 <sup>注1)</sup>
注射液	1g(力価)/4mL	4.5 ~ 6.5	2.5~3.5
0.5%塩化リドカイン注射液	1g(力価)/4mL		

注1) 生理食塩液に対する比

【効能又は効果】

適応菌種

○セフトラキシムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピオンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属

適応症

○敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮傍結合織炎、化膿性髄膜炎

\*\*【用法及び用量】

通常成人には、セフトラキシムとして1日1~2g(力価)を2回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。  
 通常小児には、セフトラキシムとして1日50~100mg(力価)/kgを3~4回に分けて静脈内に注射する。  
 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2~4回に分けて投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3~4回に分けて投与する。なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。  
 静脈内注射に際しては、注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また補液に加えて、点滴静注することもできる。筋肉内注射に際しては、0.5%リドカイン注射液に溶解して注射する。

〈用法及び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。

【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) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
  - (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
  - (3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので減量又は投与間隔をあけて投与すること。【薬物動態】の項参照〕
  - (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわることがあるので観察を十分に行うこと。〕
  - (5) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 

本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

  - (1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

(2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

(3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態で保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

### 3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド等	類似化合物 (他のセフェム系抗生物質) で腎臓害増強作用が報告されているので、腎機能に注意すること。	機序は明確でないが、利尿剤による細胞内への水分再吸収低下のため、尿細管細胞中の抗菌薬濃度が上昇するとの説がある。

### 4. 副作用

セフォタキシムナトリウムとして総計36,798例中724例(1.97%) 1,002件に副作用が認められた。主な副作用は発疹180件(0.49%)、ALT(GPT)上昇172件(0.47%)、AST(GOT)上昇126件(0.34%)、発熱47件(0.13%)、下痢33件(0.09%)等であった。(再審査終了時)

#### (1)重大な副作用

- 1) ショック (頻度不明) …ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) …アナフィラキシー様症状 (発赤、呼吸困難、浮腫等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎不全 (頻度不明) …急性腎不全があらわれるので、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、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 偽膜性大腸炎 (頻度不明) …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。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症 (頻度不明) …汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症等があらわれることがあるので、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) …AST(GOT)、ALT(GPT)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。
- 7) 間質性肺炎、PIE症候群 (頻度不明) …他のセフェム系抗生物質で発熱、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、PIE症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には

投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 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) (頻度不明) …他のセフェム系抗生物質で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、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

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

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹、発熱	黄疸等
肝臓 <sup>注3)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等	黄疸
血液			貧血、好酸球増多
消化器			下痢、悪心・嘔吐、腹痛等
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)		
菌交代症	口内炎		カンジダ症
その他	注射部位反応 (腫脹、壊死等)		手足のしびれ感、視力障害、呼吸困難、頭痛、浮腫、全身倦怠感

注2) 副作用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。

注3) 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意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。

- (1) 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。
- (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

### 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及び授乳婦には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。]

### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステーブ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) ヤッフエ反応によるクレアチニン検査では、クレアチニン値がみかけ上高値を示すことがあるので注意すること。
- (3) 直接クームス試験陽性を呈することがある。

## 8. 適用上の注意

### (1)調製方法：

- 1) 点滴静注の際には、注射用水を使用しないこと。[溶液が低張となるため浮腫等があらわれることがある。]
- 2) 溶解後は速やかに使用すること。

### (2)注射速度：

- 1) 点滴静注にあたっては、原則として100~300mLの補液に溶解し、およそ1時間かけて点滴静注する。また、500mLの補液に溶解し、およそ2時間かけて点滴静注することもできる。
- 2) 静脈内大量投与により、まれに静脈炎を起こすことがあるので、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。

### \* (3)静脈内注射時：

静脈内注射に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

### (4)筋肉内注射時：

- 1) 筋肉内注射により、注射部位に疼痛、硬結をみることがあるので、繰り返し注射する場合には、同一部位への反復注射は避けること。  
なお、注射時疼痛を緩和するためにリドカイン注射液に溶解したときには、静脈内注射には使用しないこと。
- 2) 乳幼児、小児には筋肉内注射をしないこと。
- 3) 筋肉内注射にあたっては、神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1)健康成人<sup>1)</sup>

健康成人に本剤0.5g、1g及び2gを静注、1g及び2gを点滴静注（2時間）した際の血中濃度の推移は図1及び図2に示すとおりである。

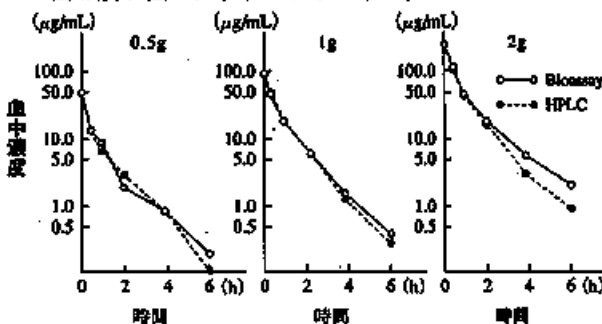


図1 セフトキシム血中濃度(単回静脈内投与時)

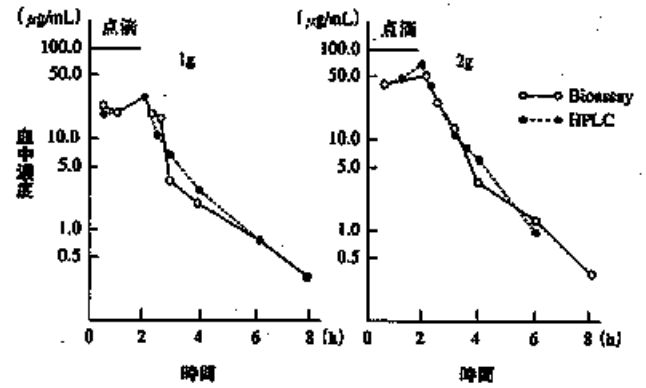
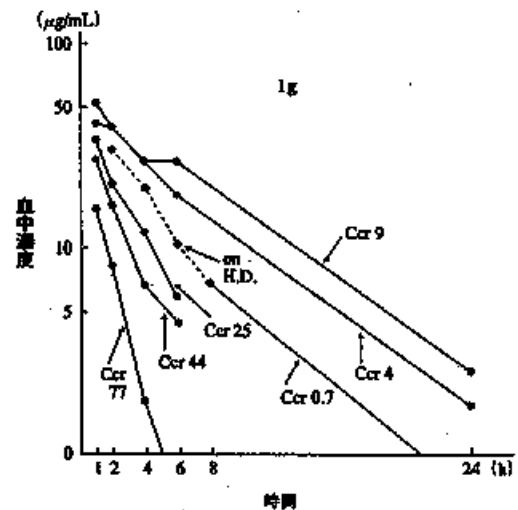


図2 セフトキシム血中濃度(点滴静注時)

#### (2)腎機能障害患者<sup>2)</sup>

腎機能の低下に伴い、血中からの排泄が遅延し、血中半減期の延長が認められ、尿中からの排泄が低下する。



セフトキシム血中濃度(静注)

#### 血中濃度半減期 (h)

	Cr(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )				透析中
	77	44	25	4	
Biossay	0.9	1.9	2.26	4.3	約3
HPLC	0.8	1.84	1.43	2.4	約1.5

### 2. 分布

#### (1)喀痰中移行<sup>3)</sup>

呼吸器感染症患者各1例に本剤0.5g、1g及び2gを60分かけて点滴静注した場合の喀痰中移行率は血中濃度の0.7~1.3%（血中及び喀痰中濃度の最高値の比）の範囲にあり、最高喀痰中濃度はそれぞれ0.54µg/mL、0.42µg/mL、0.6µg/mLであった。

#### (2)胆汁中移行<sup>4)</sup>

本剤1gを静注（n=8）及び60分かけて点滴静注（n=7）した場合の最高胆汁中濃度はそれぞれ2.2~20.0µg/mL及び2.0~23.4µg/mLであった。

#### (3)髄液中移行<sup>5)</sup>

化膿性髄膜炎の小児に本剤50mg/kgを静注した場合、2.55~13.2µg/mLの髄液中濃度を示した。

#### (4)子宮組織への移行<sup>6)</sup>

子宮動脈血では本剤1gを静注後0.33時間に最高値93.0µg/mLを示した。卵巣、卵管、内膜、筋層、漿膜、頸部、陰部等、各組織への本剤の移行は1g静注後0.30~0.48時間で、2.68~4.39µg/gであった。

### 3. 代謝<sup>7,8)</sup>

本剤は体内で3位のアセトキシメチル基が脱アセチル化され、desacetyl-CTXとなる。この代謝物も大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属等に対して十分な抗菌活性を示した (*in vitro*)。

### 4. 排泄<sup>11)</sup>

健康成人に本剤0.5g、1g、2gを静注した場合、24時間までの尿中回収率は平均71.1%、69.0%、49.1%であった。

## 【臨床成績】

### 1. 比較対照試験<sup>9-13)</sup>

慢性呼吸器感染症、細菌性肺炎、慢性複雑性尿路感染症を対象とした比較対照試験において本剤の有効性が認められた。

### 2. 一般臨床試験

疾患名	菌 種	有効率	
敗 血 症	レンサ球菌属、大腸菌、 クレブシエラ属等	66.7% (28/42)	
感染性心内臓炎	レンサ球菌属等	80.0% (4/5)	
呼吸器感染症	急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染	レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌等	73.0% (465/637)
尿路感染症	膀胱炎、腎臓炎	大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属等	68.7% (673/979)
胆道感染症	胆嚢炎、胆管炎	大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属等	83.9% (78/93)
女性生殖器感染症	バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合嚢炎	大腸菌、クレブシエラ属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等	93.2% (164/176)
化膿性髄膜炎	レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、インフルエンザ菌等	92.1% (35/38)	

## 【薬効薬理】<sup>14-18)</sup>

### 1. 抗菌作用

本剤の抗菌スペクトルはグラム陽性・陰性菌の広範囲にわたり、特にグラム陰性桿菌である大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌等に対して強い抗菌力を有する。更に、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等の嫌気性菌においても抗菌力が認められている。また、ABPC耐性セラチア、GM耐性緑膿菌においても高い感受性を示す。

### 2. 作用機序

- ①本剤は細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を示す。
- ②外膜通過性は良好で、β-lactamaseに抵抗性を有する。また、ペニシリン結合蛋白 (PBPs) の Ia、Ib、III に強い親和性を示し、殺菌的に作用する。
- ③GM耐性グラム陰性桿菌にも、抗菌作用が認められる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

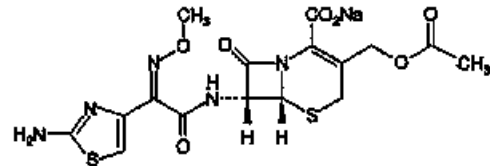
一般名：セフトキシムナトリウム (Cefotaxime Sodium)  
略 号：CTX

化学名：Monosodium (6R, 7R)-3-acetoxymethyl-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

分子量：477.45

構造式：



性 状：本品は白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

## 【包 装】

0.5g(力価) 10バイアル  
1g(力価) 10バイアル

## 【主要文献】

- 1) 真下啓明 他：Chemotherapy, 28(S-1), 194, 1980
- 2) 薄田芳丸 他：Chemotherapy, 28(S-1), 293, 1980
- 3) 松本慶蔵 他：Chemotherapy, 28(S-1), 436, 1980
- 4) 谷村 弘 他：Chemotherapy, 28(S-1), 641, 1980
- 5) 小林 裕 他：Chemotherapy, 28(S-1), 548, 1980
- 6) 高瀬善次郎 他：産婦人科の世界, 32(11), 1345, 1980
- 7) 中山一誠 他：Chemotherapy, 28(S-1), 606, 1980
- 8) 沢江義郎 他：Chemotherapy, 28(S-1), 391, 1980
- 9) 塩田憲三 他：感染症学雑誌, 54(11), 627, 1980
- 10) 北本 治 他：感染症学雑誌, 54(9), 471, 1980
- 11) 清水保夫 他：Chemotherapy, 29(2), 107, 1981
- 12) 大川光央 他：Chemotherapy, 29(1), 9, 1981
- 13) 熊沢淳一 他：西日本泌尿器科, 42(6), 1293, 1980
- 14) 三橋 進 他：Chemotherapy, 28(S-1), 1, 1980
- 15) 小酒井望 他：Chemotherapy, 28(S-1), 12, 1980
- 16) 五島遊智子 他：Chemotherapy, 28(S-1), 23, 1980
- 17) 村田加寿美 他：Chemotherapy, 28(S-1), 33, 1980
- 18) 西野武志 他：Chemotherapy, 28(S-1), 42, 1980
- 19) 猿渡勝彦 他：Jap.J.Antibiotics, 34(3), 425, 1981

## 【文献請求先】

日医工株式会社 お客様サポートセンター  
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21  
TEL (0120)517-215  
Fax (076)442-8948

製造販売元：

日医工サノフィ・アベンティス株式会社  
東京都中央区西洲町三丁目20番2号

販売元：

日医工株式会社  
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

提携：

sanofi aventis