

(報道発表用)

1	販売名	ペンレステープ 18 mg
2	一般名	リドカイン
3	申請者名	日東電工株式会社
4	成分・含量	1 枚中リドカイン 18 mg 含有
5	用法・用量	<u>1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和</u> 本剤を 1 回 1 枚、静脈留置針穿刺予定部位に約 30 分間貼付する。 <u>2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和</u> <u>通常、小児には本剤 1 回 2 枚までを、伝染性軟属腫摘除予定部位に</u> <u>約 1 時間貼付する。</u> (下線部は今回追加)
6	効能・効果	<u>1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和</u> <u>2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和</u> (下線部は今回追加)
7	備考	<ul style="list-style-type: none"><li>添付文書（案）を別紙として添付</li><li>本剤は、アミド型局所麻酔薬であるリドカインを有効成分として含有する貼付剤であり、今回伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に関する効能効果について申請したものである。</li></ul>



\*\*2012年 月改訂(第9版)  
\*2009年10月改訂

貼付用局所麻酔剤

日本標準商品分類番号	871214
------------	--------

劇 薬

# ペンレステープ18mg

Penles<sup>®</sup>Tape 18mg

リドカインテープ剤

承認番号	22000AMX01557000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1994年12月
再審査結果	2001年12月
**効能追加	年 月

貯 法：室温保存  
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

**【禁忌(次の患者には使用しないこと)】**  
本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販 売 名	ペンレステープ18mg
成分・含量 (1枚中)	リドカイン……………18mg
添 加 物	アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体
色 ・ 剤 形	白色半透明の粘着テープ剤
1枚の大きさ	30.5×50.0mm
膏体の重量	30mg
識別コード	ND101

**\*\*【効能・効果】**

1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和

**\*\*【用法・用量】**

1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和  
本剤を1回1枚、静脈留置針穿刺予定部位に約30分間貼付する。
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和  
通常、小児には本剤1回2枚までを、伝染性軟属腫摘除予定部位に約1時間貼付する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**  
1. 本剤除去後直ちに処置等を行うこと。  
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに切って貼付すること。

**【使用上の注意】**

1. 相互作用  
本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4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
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。

**\*\* 2. 副作用**

- ・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和  
総症例6,316例中、135例(2.14%)に副作用が認められた。その主なものは使用部位の発赤101件(1.60%)、そう痒34件(0.54%)、接触皮膚炎10件(0.16%)等であった。[承認時及び再審査終了時<sup>1)</sup>]
- ・伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和  
小児臨床試験において総症例61例中、2例(3.28%)に副作用が認められた。その内訳は適用部位皮膚炎1件(1.64%)、適用部位そう痒感1件(1.64%)であった。[効能追加時]

**(1)重大な副作用 (頻度不明)**

**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を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。  
なお、本剤除去後にも、同様症状を起こすことがあるので、注意すること。

**(2)その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。  
なお、貼付が長時間にわたると皮膚症状が強くなるおそれがあるので注意すること。

	副作用の頻度		
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発赤、そう痒、接触皮膚炎	刺激感	熱感
皮 膚		色素沈着	皮膚剥離 <sup>注2)</sup>

注1)使用を中止するなど適切な処置を行うこと。  
注2)本剤除去時に起こることがあるので注意すること。

**3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

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

**\*\* 4. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児及び4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。  
[臨床試験において使用経験がない。]

**\*\* 5. 過量投与**

局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の徴候、症状としてあらわれる。

**徴候、症状：**

**中枢神経系の症状：**初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。  
**心血管系の症状：**血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

## 処置：

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1)中枢神経系及び心血管系の症状が起きたら直ちに本剤を剥離する。
- (2)呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤(チオペンタールナトリウム等)を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。

## \*\* 6. 適用上の注意

### 使用部位

- (1)湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。
- (2)損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (3)顔面に使用しないこと(顔面に貼付した場合、体幹及び四肢に貼付した場合と比較して血中濃度が高くなる可能性がある)。
- (4)静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚からはがした後、穿刺部位を消毒すること。

### 使用時

本剤を切って使用した場合、残薬は廃棄すること。

## 7. その他の注意

ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。

## \*\* [薬物動態]

### 1. 血清中濃度

#### (1)成人<sup>2)</sup>

健康成人男子6例の上肢内側に本剤2枚(リドカインとして36mg)を単回貼付(4時間)したとき、薬物動態パラメータは下表の通りであった。また、貼付開始24時間後の血清中リドカイン濃度は定量限界(2 ng/mL)未満であった。

表1 薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
13.2±14.0	6.0	90.5±53.8	1.65

(平均±S.D.)

#### (2)小児<sup>3)</sup>

6～8歳の小児伝染性軟属腫患者18例の体幹又は四肢に、本剤2枚(リドカインとして36mg)を非分割群12例又は分割群(1枚につき8分割)6例に単回貼付(2時間)した際の血清中リドカイン濃度を測定した。各時点における血清中リドカイン濃度は下表の通りであった。なお、被験者毎の測定ポイントは2点であった。

表2 血清中薬物濃度の推移

貼付後時間	非分割群			分割群		
	n	平均±標準偏差	最小値-最大値(中央値)	n	平均±標準偏差	最小値-最大値(中央値)
1時間	6	1.86±3.62	0.000-9.182(0.3580)	-	-	-
2時間(除去直後)	12	30.15±56.74	0.000-195.7(5.075)	6	12.52±7.99	0.9547-23.37(13.00)
4時間(除去後2時間)	6	13.85±9.73	1.457-27.31(12.98)	6	10.62±4.87	3.627-17.97(11.33)

(ng/mL)

## 2. 排泄<sup>2)</sup>

健康成人男子6例に、本剤2枚(リドカインとして36mg)を単回貼付(4時間)したとき、除去後24時間(貼付開始後28時間)までのリドカイン未変化体の累積尿中排泄率は、貼付量の0.04%であった。

注)本剤の承認された用法・用量は、静脈留置針穿刺時の疼痛緩和では1回1枚約30分間貼付、伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和では1回2枚まで約1時間貼付である(「用法・用量」の項参照)。

## \*\* [臨床成績]

### 1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和

国内21施設で実施された二重盲検比較試験を含む手術予定患者における、本剤貼付部位の疼痛緩和効果の有効率(有効以上)は65.7%(140/213例)であった<sup>4)</sup>。

### 2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和

国内8施設で実施された小児(4～11歳)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、本剤貼付部位の疼痛緩和効果の有効率<sup>5)</sup>は83.6%(51/61例)であった<sup>5)</sup>。

注)優劣比較判定が評価された例数において疼痛緩和効果が認められた例数の割合

## [薬効薬理]

### 局所麻酔作用<sup>6)</sup>

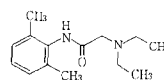
本剤は、基剤と比較して、モルモットによる背部皮膚ピンブリック法で局所麻酔作用が認められている。

## [有効成分に関する理化学的知見]

一般名：リドカイン(Lidocaine)(JAN)

化学名：2-Diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

構造式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：234.34

融点：66～69℃

性状：本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はメタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。本品は、希塩酸に溶ける。

## [包装]

50枚(1枚×50)

200枚(1枚×200)

## \*\* [主要文献]

- 1) 日東電工株式会社集計(副作用集計)
- 2) 横田秀雄, 他: 基礎と臨床, 26(12):141(1992)
- 3) 小児伝染性軟属腫患者におけるリドカインの薬物動態(社内資料)
- 4) 日東電工株式会社集計(静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する臨床成績集計)
- 5) 日東電工株式会社集計(伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に関する臨床成績集計)
- 6) 日東電工株式会社社内資料(リドカインテープ剤の薬効)

## [文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先]

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。

マルホ株式会社 製品情報センター  
〒531-0071 大阪市北区中津1-5-22  
TEL: 0120-12-2834

(報道発表用)

1	販 売 名	リリカ <sup>®</sup> カプセル 25 mg リリカ <sup>®</sup> カプセル 75 mg リリカ <sup>®</sup> カプセル 150 mg
2	一 般 名	プレガバリン
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	リリカ <sup>®</sup> カプセル 25 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 25.00 mg 含有 リリカ <sup>®</sup> カプセル 75 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 75.00 mg 含有 リリカ <sup>®</sup> カプセル 150 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 150.00 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<b>末梢性神経障害性疼痛</b> 通常, 成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し, その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし, いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 <b>線維筋痛症に伴う疼痛</b> <u>通常, 成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し, その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増した後, 300~450 mg で維持する。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1 日最高用量は 450 mg を超えないこととし, いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛 (下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は疼痛治療剤 (末梢性神経障害性疼痛・線維筋痛症) である。 添付文書 (案) を別紙として添付

2012年9月改訂（第9版）

**疼痛治療剤（末梢性神経障害性疼痛・線維筋痛症）**処方せん医薬品<sup>注</sup>リリカ<sup>®</sup>カプセル 25 mgリリカ<sup>®</sup>カプセル 75 mgリリカ<sup>®</sup>カプセル 150 mgLyrica<sup>®</sup> Capsules 25 mg・75 mg・150 mg

プレガバリンカプセル

貯法：室温保存

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

	25 mg	75 mg	150 mg
承認番号	22200AMX00297	22200AMX00298	22200AMX00299
薬価収載	2010年6月		
販売開始	2010年6月		
国際誕生	2004年7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】****1. 組成**

1カプセル中：

販売名	リリカカプセル 25 mg	リリカカプセル 75 mg	リリカカプセル 150 mg
成分	プレガバリン (25.00 mg)	プレガバリン (75.00 mg)	プレガバリン (150.00 mg)
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、三酸化鉄	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク (カプセル本体) ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン

**2. 性状**

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
リリカカプセル 25 mg	 4号硬カプセル	PGN 25	キャップ：白色 ボディ：白色
リリカカプセル 75 mg	 4号硬カプセル	PGN 75	キャップ：濃赤褐色 ボディ：白色
リリカカプセル 150 mg	 2号硬カプセル	PGN 150	キャップ：白色 ボディ：白色

**【効能・効果】**

末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

線維筋痛症の診断は、米国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、確定診断された場合のみ投与すること。

**【用法・用量】****末梢性神経障害性疼痛**

通常、成人には初期用量としてプレガバリン1日150 mgを1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として300 mgまで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は600 mgを超えないこととし、いずれも1日2回に分けて経口投与する。

**線維筋痛症に伴う疼痛**

通常、成人には初期用量としてプレガバリン1日150 mgを

1日2回に分けて経口投与し、その後1週間以上かけて1日用量として300 mgまで漸増した後、300～450 mgで維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は450 mgを超えないこととし、いずれも1日2回に分けて経口投与する。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- 本剤の投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 本剤は主として未変化体が尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与する必要がある。腎機能障害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。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。複数の用量が設定されている場合には、低用量から開始し、忍容性が確認され、効果不十分な場合に増量すること。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、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〕

**末梢性神経障害性疼痛**

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透析 後の補充 用量 <sup>注)</sup>
1日投与量	150～ 600 mg	75～ 300 mg	25～ 150 mg	25～75 mg	
初期用量	1回75 mg 1日2回	1回25 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回 もしくは2 回 又は 1回50 mg 1日1回	1回25 mg 1日1回	25 又は 50 mg
維持量	1回 150 mg 1日2回	1回50 mg 1日3回 又は 1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回	1回25 又 は50 mg 1日1回	50 又は 75 mg
最高投与量	1回 300 mg 1日2回	1回100 mg 1日3回 又は 1回150 mg 1日2回	1回75 mg 1日2回 又は 1回150 mg 1日1回	1回75 mg 1日1回	100 又は 150 mg

注：2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した場合のシミュレーション結果に基づく。

**線維筋痛症に伴う疼痛**

クレアチニン クリアランス (mL/min)	≥60	≥30 - <60	≥15 - <30	<15	血液透 析後の 補充用 量 <sup>注)</sup>
1日投与量	150~ 450 mg	75~225 mg	25~150 mg	25~ 75 mg	
初期用量	1回 75 mg 1日 2回	1回 25 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回 もしくは2 回 又は 1回 50 mg 1日 1回	1回 25 mg 1日 1回	25 又は 50 mg
維持量	1回 150 mg 1日 2回	1回 50 mg 1日 3回 又は 1回 75 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 1回	1回 25 又は 50 mg 1日 1回	50 又は 75 mg
維持量 (最高投与量)	1回 225 mg 1日 2回	1回 75 mg 1日 3回	1回 100 もしくは 125 mg 1日 1回 又は 1回 75 mg 1日 2回	1回 50 又は 75 mg 1日 1回	75 又は 100 mg

注：2日に1回、本剤投与6時間後から4時間血液透析を実施した  
場合のシミュレーション結果に基づく。

**【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）**

- 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」及び「薬物動態」の項参照〕
- 重度のうっ血性心不全の患者〔心血管障害を有する患者において、うっ血性心不全があらわれることがある。（「副作用」の項参照）〕
- 高齢者〔「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- 血管浮腫の既往がある患者〔「副作用」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- 本剤の投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒等を伴う可能性があるため、十分に注意すること。
- 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、不安及び多汗症等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。
- 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。
- 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〕
- 本剤による末梢性神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

**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
中枢神経抑制剤 オピオイド系鎮痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明
オキシコドン ロラゼパム アルコール（飲酒）	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による
血管浮腫を引き起こす薬剤（アンジオ	血管浮腫との関連性が示されている薬剤を服用している患者で	機序不明

テンシン変換酵素阻害薬等）	は、血管浮腫（顔面、口、頸部の腫脹など）を発症するリスクが高まるおそれがある。	
末梢性浮腫を引き起こす薬剤（チアゾリジン系薬剤等）	チアゾリジン系薬剤と本剤の併用により末梢性浮腫を発症するリスクが高まるおそれがある。また、チアゾリジン系薬剤は体重増加又は体液貯留を引き起こし、心不全が発症又は悪化することがあるため、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明

**4. 副作用**

**帯状疱疹後神経痛**

国内用量反応試験、国内長期投与試験、外国後期第Ⅱ相試験、外国第Ⅲ相試験及び外国長期投与試験において、本剤75~600 mg/日を1日2回あるいは1日3回で投与された安全性評価対象例1,680例中1,084例（64.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい393例（23.4%）、傾眠267例（15.9%）及び浮腫179例（10.7%）であった。（承認時までの調査の集計）

**糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛**

国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、本剤150~600 mg/日を1日2回で投与された安全性評価対象例302例中199例（65.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠74例（24.5%）、浮動性めまい68例（22.5%）及び浮腫52例（17.2%）であった。（承認時までの調査の集計）

**線維筋痛症**

国内二重盲検比較試験、国内長期投与試験において、本剤300~450 mg/日を1日2回で投与された安全性評価対象例356例中295例（82.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠141例（39.6%）、浮動性めまい98例（27.5%）及び体重増加56例（15.7%）であった。（承認時までの調査の集計）

**(1) 重大な副作用**

- 心不全（0.3%未満）、肺水腫（頻度不明<sup>注)</sup>）**：心不全、肺水腫があらわれるとの報告がある（特に心血管障害を有する患者）。心不全のリスクがある患者では、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。
- 意識消失（0.3%未満）**：意識消失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。
- 横紋筋融解症（頻度不明<sup>注)</sup>）**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。
- 腎不全（0.1%未満）**：腎不全があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血管浮腫（頻度不明<sup>注)</sup>）**：血管浮腫等の過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告及び海外での症例のため頻度不明

**(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。

	1%以上	0.3%以上 1%未満	0.3%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
血液及びリンパ系障害		好中球減少症、白血球減少症	血小板減少症	
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進、高脂血症	低血糖症、高血糖	
精神障害		不眠症、錯乱、失見当識、多幸気分、幻覚、異常な夢	うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安、リビドー消失、睡眠障害、思考異常	離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制

神経系障害	浮動性めまい、傾眠、頭痛、平衡障害、運動失調	振戦、注意力障害、嗜眠、記憶障害、健忘、構語障害、錯覚、感覚鈍麻、協調運動異常	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、精神運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害、会話障害	昏迷、嗅覚錯誤、書字障害
眼障害	霧視、複視、視力低下	視覚障害、網膜出血	視野欠損、眼部腫脹、眼痛、眼精疲労、流涙増加、光視症、斜視、眼乾燥	眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、眼振、角膜炎
耳及び迷路障害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏	
心臓障害		動悸	第一度房室ブロック、頻脈、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮	洞性頻脈
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難	鼻咽頭炎、咳嗽、いびき、鼻出血、鼻炎	鼻乾燥、鼻閉、咽喉絞扼感
胃腸障害	便秘、悪心、下痢、嘔吐、腹痛	腹部膨満、鼓腸、消化不良、胃不快感、口内炎	流涎過多、胃食道逆流性疾患、膵炎、舌腫脹	腹水、嚥下障害
皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、眼窩周囲浮腫、湿疹	多汗症、冷汗、蕁麻疹、脱毛	丘疹
筋骨格系及び結合組織障害		関節腫脹、筋力低下、筋痙縮、四肢痛、背部痛	筋肉痛、重感、関節痛、筋骨格硬直	
腎及び尿路障害		尿失禁	排尿困難	乏尿、尿閉
生殖系及び乳房障害			乳房痛、勃起不全、女性化乳房	射精遅延、性功能不全、無月経、乳房分泌、月経困難症、乳房肥大
全身障害及び投与局所状態	浮腫、口渇、疲労、歩行障害、顔面浮腫、異常感	無力症、圧痕浮腫、疼痛、倦怠感、胸痛	発熱、冷感、悪寒、易刺激性、酩酊感	胸部絞扼感
傷害、中毒及び処置合併症	転倒・転落			
肝胆道系障害		肝機能異常		
臨床検査	体重増加	血中CPK (CK) 増加、血中クレアチニン増加、血中アミラーゼ増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	体重減少、血中尿酸増加	血中カリウム減少

注：国内未承認効能に対する外国臨床データ及び海外市販後データを含まない頻度不明

## 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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で、胎児異常（低体重、限局性浮腫の発生率上昇、骨格変異、骨化遅延等）、出生児への影響（体重低下、生存率の低下、聴覚性驚愕反応の低下、発育遅延、生殖能に対する影響等）が報告されている<sup>1)</sup>。]

### (2) 授乳婦

授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はラットの乳汁中に移行することが報告されている<sup>2)</sup>。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（国内臨床試験において使用経験はない）[幼若ラットでは本薬の感受性が高く、最大臨床用量（600 mg/日）と同等の曝露において、中枢神経症状（自発運動亢進及び歯ぎしり）及び成長への影響（一過性の体重増加抑制）が報告されている。また、最大臨床用量の2倍を超える曝露で聴覚性驚愕反応の低下が、約5倍の曝露で発情休止期の延長が報告されている<sup>3)</sup>。]

## 8. 過量投与

### (1) 症状

15gまでの過量投与例が報告されており、過量投与時にみられた主な症状は、情動障害、傾眠、錯乱状態、抑うつ、激越、落ち着きのなさである。

### (2) 処置

対症療法を行う。本剤は血液透析により除去されることから、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。[「薬物動態」の項参照]

## 9. 適用上の注意

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

## 10. その他の注意

(1) 海外で実施された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<sup>2)</sup>。

注：本剤は海外で抗てんかん薬として承認されているが、本邦における本剤の効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛」である。

(2) 2年間のマウスがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の6倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、用量依存的に血管肉腫の発生率が増加したとの報告がある<sup>4)</sup>。

(3) 2年間のラットがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の5倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、加齢アルビノラットに通常認められる網膜萎縮の発現率が増加したとの報告がある<sup>4)</sup>。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での<sup>14</sup>C-プレガバリン由来放射能の消失は血液及びほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット13及び52週間反復投与毒性試験では水晶体に対する影響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高く、帯状疱疹後神経痛を対象とした13週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では9.2%に対し、本剤150 mg/日群で12.6%、300 mg/日群で11.2%、600 mg/日群で19.6%、長期投与試験では15.1%であった。また、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を対象とした13週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.0%に対し、本剤300 mg/日群で6.7%、600 mg/日群で8.9%、長期投与試験では7.3%、線維筋痛症を対象とした16週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では2.8%に対し、本剤群（300～450 mg/日）で9.2%、長期投与試験では9.4%であった。

(4) 雄ラットの出胎能及び初期胚発生に関する試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の28倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、胎児異常の発生頻度が増加したとの報告がある<sup>1)</sup>。

**【薬物動態】**

**1. 血中濃度**

**(1) 単回投与**

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与した時、投与後約 1 時間で  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は約 6 時間であった。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、300 mg までの用量範囲で、用量に比例して増加した<sup>5)</sup>。

投与量 (mg)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd/F (L)	Ac (%)
50	2.03 (0.40)	0.67 (0.26)	10.7 (1.1)	5.98 (0.65)	4.72 (0.44)	40.6 (4.9)	83.9 (5.4)
100	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)	40.3 (6.4)	95.0 (2.7)
200	6.35 (0.73)	1.00 (0.32)	43.2 (3.0)	5.93 (0.32)	4.64 (0.32)	39.7 (2.7)	91.8 (2.6)
250	7.18 (1.43)	1.17 (0.52)	49.2 (6.1)	5.57 (0.72)	5.15 (0.61)	41.0 (3.8)	95.6 (4.4)
300	8.25 (1.36)	1.08 (0.38)	61.7 (6.3)	5.80 (0.62)	4.91 (0.52)	40.9 (4.3)	97.7 (7.3)

絶食時投与、各 6 例、平均値 (標準偏差)

$C_{max}$ : 最高血漿中濃度

$T_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間

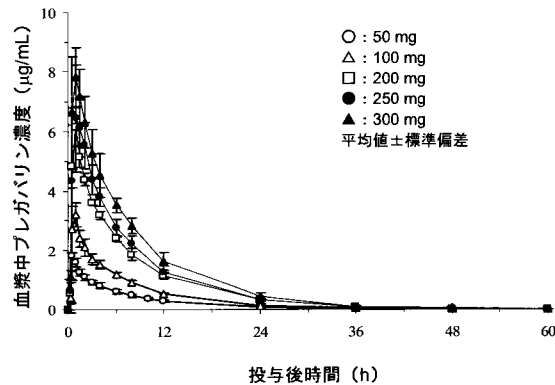
$AUC_{0-\infty}$ : 血漿中濃度-時間曲線下面積

$T_{1/2}$ : 血漿中濃度半減期

CL/F: 見かけの全身クリアランス

Vd/F: 見かけの分布容積

Ac (%): 単回投与後 60 時間までの未変化体の尿中排泄率

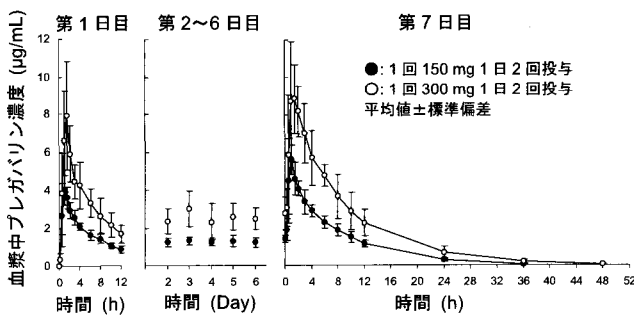


**(2) 反復投与**

日本人健康成人にプレガバリン 1 回 150 及び 300 mg (各投与量 7 例) を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した時、投与後 24~48 時間で定常状態に達し、投与 7 日目の  $T_{1/2}$  はそれぞれ 5.95 及び 6.31 時間であった。投与 7 日目の  $AUC_{0-12}$  は、投与第 1 日目の 1.4 倍であった<sup>6)</sup>。

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		$T_{max}$ (h)		$AUC_{0-12}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )		$T_{1/2}$ (h)	
	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日	第 1 日	第 7 日
1 回 150 mg (1 日 2 回)	4.36 (0.68)	6.24 (0.79)	0.9 (0.4)	0.9 (0.5)	21.8 (1.7)	30.7 (2.9)	5.11 (0.75)	5.95 (0.46)
1 回 300 mg (1 日 2 回)	8.73 (2.52)	10.5 (2.4)	1.6 (1.1)	1.6 (0.8)	41.9 (7.4)	58.7 (11.4)	5.40 (0.94)	6.31 (0.58)

各 7 例、平均値 (標準偏差)



**2. 食事の影響**

日本人健康成人 19 例において、絶食時及び食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した時の  $C_{max}$  はそれぞれ 4.95 及び 3.22  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$  は 0.947 及び 3.37 時間、 $AUC_{0-48}$  はそ

れぞれ 31.2 及び 28.8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。食後投与において  $C_{max}$  は約 35% 低下し、 $T_{max}$  は約 2.4 時間延長したが、 $AUC_{0-48}$  の低下は約 8% であった。[「臨床成績」の項参照]<sup>7)</sup>

**3. 分布**

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与した時の見かけの分布容積 (Vd/F) は約 40 L であった<sup>5)</sup>。プレガバリンは血球に移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.76 であった<sup>8)</sup>。プレガバリンは、0.1~20  $\mu\text{g/mL}$  において血漿蛋白に、ほとんど結合しなかった (*in vitro* 試験)<sup>9)</sup>。

**4. 代謝**

プレガバリンはほとんど代謝を受けない<sup>8)</sup>。健康成人 (外国人 6 例) に <sup>14</sup>C-プレガバリン 100 mg (107.9  $\mu\text{Ci}$ ) 投与後、尿中に回収された放射能の約 99% が未変化体であった。尿中に検出されたプレガバリンの主要代謝物である N-メチル誘導体は尿中に投与量の 0.9% として回収された。In vitro 試験において、プレガバリン 159  $\mu\text{g/mL}$  (1 mM、600 mg/日投与時の定常状態の  $C_{max}$  の約 10 倍) で CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害は認められなかった<sup>10)</sup>。

**5. 排泄**

日本人健康成人に、プレガバリン 50、100、200、250 及び 300 mg (各投与量 6 例) を絶食時に単回経口投与した時の CL/F は 4.64~5.15 L/h であった。この時の尿中排泄率は 83.9~97.7% であった<sup>5)</sup>。

**6. 相互作用 (外国人データ)**

本剤は主として未変化体のまま尿中に排泄され、ヒトにおいてほとんど代謝されることなく、また血漿蛋白にも結合しないため、本剤が薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

**(1) ガバペンチン<sup>11)</sup>**

本剤とガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人 11 例を対象にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 300 mg を単回投与した試験、及び健康成人 18 例にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 400 mg を反復投与 (投与間隔: 8 時間) した試験を実施して検討した。その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、本剤の併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガバリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった。

**(2) 経口避妊薬 (酢酸ノルエチンドロン及びエチニルエストラジオールの合剤)<sup>12)</sup>**

健康成人女性 16 例を対象に経口避妊薬 (酢酸ノルエチンドロン 1 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg の合剤 1 日 1 回) とプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を同時に経口投与した時、プレガバリン併用時のノルエチンドロンの  $C_{max}$  はプレガバリン非併用時と比較して変化せず、プレガバリン併用時の  $AUC_{0-24}$  はプレガバリン非併用時と比較して 16% 増加し、プレガバリンはノルエチンドロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。プレガバリ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、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 5% 及び 14% 増加し、プレガバリ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。また、経口避妊薬はプレガバリンの血漿中濃度 (トランプ値) に影響を及ぼさなかった。

**(3) ロラゼパム<sup>13)</sup>**

健康成人 12 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、ロラゼパム (1 mg) を併用投与した時、ロラゼパムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 6% 及び 8% 増加し、プレガバリンはロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ロラゼパム併用時のプレガバリンの  $C_{max}$  は、ロラゼパム非併用時より 2% 増加し、 $AUC_{0-12}$  は 1.8% 低く、ロラゼパムはプレガバリンの薬物動態に



影響を与えなかった。プレガバリンとロラゼパムの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた。

(4) オキシコドン<sup>14)</sup>

健康成人 12 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、オキシコドン (10 mg) を併用投与した時、オキシコドンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 1.1% 及び 9.5% 減少し、プレガバリンはオキシコドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、オキシコドン併用時のプレガバリンの C<sub>max</sub> は、オキシコドン非併用時より 4.5% 低かったが、AUC<sub>0-12</sub> は同程度であり、オキシコドンはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとオキシコドンの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた。

(5) エタノール<sup>15)</sup>

健康成人 13 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、エタノール (0.70 g/kg) を併用投与した時、エタノールの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-3</sub> は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 8.9% 及び 9.6% 減少し、プレガバリンはエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、エタノール併用時のプレガバリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> は、エタノール非併用時と比較してそれぞれ 21% 及び 1% 高かったが、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。プレガバリンとエタノールの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた。

(6) フェニトイン<sup>16)</sup>

フェニトイン単剤の維持投与により症状が安定している成人部分てんかん患者 10 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリ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プレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(7) カルバマゼピン<sup>16)</sup>

カルバマゼピン単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリ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プレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) バルプロ酸<sup>16)</sup>

バルプロ酸ナトリウム単剤を維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンはバルプロ酸の血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(9) ラモトリギン<sup>16)</sup>

ラモトリギンを単剤で維持投与されている成人てんかん患者 12 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンはラモトリギンの血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またラモトリギンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

7. 高齢者

年齢が 67~78 歳の日本人健康高齢者 6 例にプレガバリン 100 mg を単回経口投与した時、T<sub>max</sub> は 1.4 時間、T<sub>1/2</sub> は 6.32 時間であった。AUC<sub>0-∞</sub> 及び T<sub>1/2</sub> は、健康非高齢者にプレガバリン 100 mg を単回経口投与した時と比較してわずかに増大及び延長する傾向が確認された<sup>17)</sup>。

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
健康	3.24	1.4	26.6	6.32	3.82
高齢者	(0.55)	(0.5)	(4.3)	(0.82)	(0.65)
健康	3.56	0.75	20.4	5.66	4.93
非高齢者	(0.67)	(0.27)	(1.3)	(0.59)	(0.35)

絶食時投与、各 6 例、平均値 (標準偏差)

8. 腎機能障害患者

(1) 外国人データ

腎機能の異なる被験者 26 例を対象に、プレガバリン 50 mg を単回経口投与した時、腎機能の低下に従って T<sub>1/2</sub> が延長し、AUC<sub>0-∞</sub> が増加した。CL/F 及び腎クリアランス (CLr) はクレアチニンクリアランスに比例した<sup>18)</sup>。

クレアチニン クリアランス	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
≥60 mL/min (n=11)	1.86 (0.39)	1.00 (0.224)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)
≥30 - <60 mL/min (n=7)	1.53 (0.29)	1.29 (0.393)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)
≥15 - <30 mL/min (n=7)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)
<15 mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

投与量: 50 mg (単回)、平均値 (標準偏差)

CLr: 腎クリアランス

(2) 日本人データ (母集団薬物動態解析)

838 例の被験者 (日本人 474 例を含む: 健康被験者 70 例、帯状疱疹後神経痛患者 26 例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者 154 例及び線維筋痛症患者 224 例) を対象として母集団薬物動態解析を実施した結果、一次吸収を含む 1-コンパートメントモデルが構築され、共変量として CL/F に対してクレアチニンクリアランス (CLcr) 及び理想体重、Vd/F に対して BMI、理想体重、性別及び年齢が同定されたが、プレガバリンの薬物動態に影響を与える因子としては CL/F に対する CLcr が重要であると考えられた。腎機能障害患者において、CLcr の低下により、プレガバリンの CL/F は低下するため、CLcr 値を参考とした用法・用量の調節が必要である。

また、日本人の糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者において、CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満に低下している患者にプレガバリン 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (300 mg/日) したときの定常状態における AUC<sub>0-12</sub>

(AUC<sub>0-12,ss</sub>) のモデルによる推定値は、CLcr が 60 mL/min 以上の患者にプレガバリン 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (600 mg/日) したときと同じであった。CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者におけるプレガバリンのクリアランスは、CLcr が 60 mL/min 以上の患者の約半分であった<sup>19)</sup>。

クレアチニン クリアランス	投与量	AUC <sub>0-12,ss</sub> (µg·h/mL)	CL/F (mL/min)
≥60 mL/min (n=31)	1 回 300 mg (1 日 2 回)	86.1 (27.8)	63.6 (18.5)
≥30 - <60 mL/min (n=14)	1 回 150 mg (1 日 2 回)	85.7 (22.6)	31.1 (8.11)

平均値 (標準偏差)

9. 血液透析患者 (外国人データ)

血液透析を受けている被験者 12 例にプレガバリン 50 mg を単回経口投与した時、4 時間の血液透析により血漿中プレガバリン濃度は約 50% まで減少した。その時の透析クリアランスは 192 mL/min であった<sup>18)</sup>。

**【臨床成績】**

**1. 国内臨床試験成績**

**(1) 国内プラセボ対照試験<sup>20),21),22)</sup>**

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした13週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン300mg/日群及び600mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア <sup>a),b)</sup>			
	症例数	最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ	97	5.12±0.19	-	-
プレガバリン 150mg/日	86	4.81±0.20	-0.31[-0.85, 0.23]	0.262
プレガバリン 300mg/日	89	4.26±0.20	-0.86[-1.39, -0.32]	0.002
プレガバリン 600mg/日 <sup>c)</sup>	97	4.49±0.19	-0.63[-1.15, -0.10]	0.019

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]

b) 投与群及びCLcr層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値(CLcr)によって、30<CLcr≤60mL/minの被験者には300mg/日、>60mL/minの被験者には600mg/日が投与された。

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者を対象とした13週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン300mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア <sup>a),b)</sup>				
	症例数	最小二乗平均 ±標準誤差	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ	135	4.83±0.21	-1.20±0.21	-	-
プレガバリン 300mg/日	134	4.20±0.22	-1.82±0.22	-0.63 [-1.09, -0.17]	0.0075
プレガバリン 600mg/日 <sup>c)</sup>	45	4.08±0.32	-1.94±0.32	-0.74 [-1.39, -0.09]	-

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]

b) 投与群及びCLcr層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析(最終評価時の疼痛スコアのベースラインからの変化量におけるプレガバリン300mg/日群とプラセボ群との比較を主要目的とした。)

c) クレアチニンクリアランス推定値(CLcr)によって、30<CLcr≤60mL/minの被験者には300mg/日、>60mL/minの被験者には600mg/日が投与された。

線維筋痛症患者を対象とした16週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン群(300~450mg/日)でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群	最終評価時の疼痛スコア <sup>a),b)</sup>			
	症例数	最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ	248	5.45±0.12	-	-
プレガバリン 300-450mg/日	250	5.01±0.12	-0.44[-0.78, -0.11]	0.0046

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]

b) 投与群を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

**(2) 国内長期投与試験<sup>23),24),25)</sup>**

帯状疱疹後神経痛患者126例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者123例又は線維筋痛症患者106例を対象とした長期投与試験(いずれも52週)における痛み強度(0~100mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛

みを示す)の平均値は下表のとおりであった。

評価時点	痛み強度(mm) <sup>a)</sup>					
	帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛		線維筋痛症	
	評価例数	平均値±標準誤差	評価例数	平均値±標準誤差	評価例数	平均値±標準誤差
投与前	126	62.0±19.0	123	52.8±21.7	106	61.8±23.5
12週	116	35.3±22.3	119	30.0±23.0	104	48.9±23.3
24週 <sup>b)</sup>	105	34.0±23.0	112	27.7±22.0	101	48.3±23.8
52週	94	28.3±22.9	97	24.8±20.8	87	47.1±24.8

a) 0~100mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す。

b) 線維筋痛症患者を対象とした試験では24週のデータを収集していなかったため28週のデータを示す。

**2. 外国臨床試験成績<sup>26),27)</sup>**

**(1) 外国プラセボ対照試験**

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終評価時の疼痛スコアは下表のとおりであり、いずれの試験においてもプレガバリン300mg/日群及び600mg/日群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

臨床試験(評価期間)	投与群	最終評価時の疼痛スコア <sup>a),b)</sup>			
		症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p値
外国用量反応試験					
1(13週間)	プラセボ	93	6.14±0.23	-	-
	プレガバリン150mg/日	87	5.26±0.24	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077
	プレガバリン300mg/日	98	5.07±0.23	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016
	プレガバリン600mg/日 <sup>c)</sup>	88	4.35±0.24	-1.79 [-2.43, -1.15]	0.0003

臨床試験(評価期間)	投与群	最終評価時の疼痛スコア <sup>a),b)</sup>			
		症例数	最小二乗平均±標準誤差	プラセボとの差[95%信頼区間]	p値
外国第II/III相試験					
2(5週間)	プラセボ	87	5.59±0.21	-	-
	プレガバリン75mg/日	83	5.46±0.21	-0.14 [-0.71, 0.43]	0.7999
	プレガバリン150mg/日	82	5.52±0.22	-0.07 [-0.64, 0.50]	0.7999
3(8週間)	プラセボ	81	6.33±0.22	-	-
	プレガバリン150mg/日	81	5.14±0.22	-1.20 [-1.81, -0.58]	0.0002
	プレガバリン300mg/日	76	4.76±0.23	-1.57 [-2.20, -0.95]	0.0002
4(8週間)	プラセボ	84	5.29±0.24	-	-
	プレガバリン600mg/日 <sup>c)</sup>	88	3.60±0.24	-1.69 [-2.33, -1.05]	0.0001

a) 被験者が毎日記載する痛みの日誌から算出した1週間の平均疼痛スコア[0(痛みなし)から10(これ以上ない痛み)の11段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。]

b) 試験1及び4:投与群、施設及びCLcr層を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

c) クレアチニンクリアランス推定値(CLcr)によって、30<CLcr≤60mL/minの被験者には300mg/日、>60mL/minの被験者には600mg/日が投与された。

**(2) 外国長期投与試験**

帯状疱疹後神経痛患者を対象とした長期投与試験1(154例、最長312週投与)及び2(275例、最長172週投与)における痛み強度の平均値は下表のとおりであった。

評価時点	痛み強度(mm) <sup>a)</sup>			
	外国長期投与試験1		外国長期投与試験2	
	評価例数	平均値±標準誤差	評価例数	平均値±標準誤差
投与前	154	69.4±18.7	275	67.3±17.9
12週	114	42.8±26.1	211	40.3±25.4
24週	91	40.5±25.1	173	41.4±24.9
52週	63	38.3±24.6	122	35.7±24.2
104週	32	36.8±23.2	78	32.5±24.1

a) 0~100mmのVisual Analog Scaleで値が大きいほど強い痛みを示す。

**3. 食事の影響試験**

日本人健康成人を対象として絶食時及び食後にプレガバリンを150mg単回経口投与した時の浮動性めまいの発現率は、食後投与5.3%(1/19例)と比べ絶食時投与30.8%(12/39例)が高かった。

## 【薬効薬理】

### 1. 鎮痛作用

プレガバリンは、動物実験において急性侵害刺激に対する逃避行動は妨げず、末梢神経損傷及び糖尿病による神経障害性疼痛並びに慢性筋骨格系疼痛を抑制する<sup>28),29),30)</sup>。また、化学性、炎症性、組織損傷性に惹起される自発痛、痛覚過敏モデルにおいても鎮痛作用を示す<sup>31),32)</sup>。

#### (1) 慢性絞扼神経損傷 (CCI) モデルにおける抗アロディニア\*作用<sup>28)</sup>

プレガバリンは、ラット CCI モデルによる、静的及び動的アロディニアをともに抑制した。

#### (2) 脊髄神経結紮 (SNL) モデルにおける抗アロディニア作用<sup>28)</sup>

プレガバリンは、SNL モデルによりラットに発生させた静的及び動的アロディニアを抑制した。

#### (3) ストレプトゾシン (STZ) 糖尿病モデルにおける抗アロディニア作用<sup>29)</sup>

プレガバリンは、ラット STZ 糖尿病モデルにおいて発生する静的及び動的アロディニアを抑制した。

#### (4) 慢性筋骨格系疼痛モデルにおける抗アロディニア作用<sup>30)</sup>

プレガバリンは、ラット慢性筋骨格系疼痛モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した。

#### (5) ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用<sup>31)</sup>

ラット足蹠へのホルマリン投与により発生する 2 相性の疼痛関連行動のうち、プレガバリンは中枢性感作が関与するとされる第 2 相を抑制した。

\* 通常では無害な触覚刺激に対し感じる痛みを接触性アロディニアと呼び、静的 (皮膚を軽く点状に圧することで生じる) 及び動的 (皮膚への軽擦で生じる) アロディニアに分類される。

### 2. 作用機序

プレガバリンは中枢神経系において電位依存性カルシウムチャンネルの機能に対し補助的な役割をなす  $\alpha_2\delta$  サブユニットとの結合を介して、カルシウムチャンネルの細胞表面での発現量及びカルシウム流入を抑制し、グルタミン酸等の神経伝達物質遊離を抑制することが示唆されている<sup>33),34),35)</sup>。さらに、プレガバリンの鎮痛作用には下行性疼痛調節系のノルアドレナリン経路及びセロトニン経路に対する作用も関与していることが示唆されている<sup>36),37)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

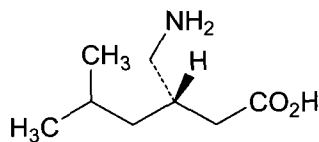
一般名：プレガバリン (Pregabalin)

化学名：(3S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：159.23

構造式：



性状：プレガバリンは白色の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

#### 【包装】

リリカカプセル 25 mg : 30、100 カプセル (PTP)

リリカカプセル 75 mg : 100、700 カプセル (PTP)

リリカカプセル 150 mg : 100 カプセル (PTP)

## 【主要文献】

- 社内資料：生殖発生毒性試験
- 社内資料：授乳ラットにおける組織分布
- 社内資料：幼若動物を用いた毒性試験
- 社内資料：がん原性試験
- 社内資料：健康成人における薬物動態 (単回投与)
- 社内資料：健康成人における薬物動態 (反復投与)
- 社内資料：食事の影響
- 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝
- 社内資料：血漿蛋白結合
- 社内資料：ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用
- 社内資料：ガバペンチンとの薬物相互作用
- 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 社内資料：ロラゼパムとの薬物相互作用
- 社内資料：オキシコドンとの薬物相互作用
- 社内資料：エタノールとの薬物相互作用
- Brodie, M.J. et al. : *Epilepsia* 46(9) : 1407, 2005
- 社内資料：高齢者における薬物動態
- 社内資料：腎機能障害患者及び血液透析患者における薬物動態
- 社内資料：健康被験者、帯状疱疹後神経痛患者、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者及び線維筋痛症患者における母集団薬物動態
- 小川節郎ほか：日本ペインクリニック学会誌 17 (2) : 141, 2010
- 社内資料：国内第Ⅲ相検証試験 (糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛)
- 社内資料：国内第Ⅲ相検証試験 (線維筋痛症)
- 社内資料：国内長期投与試験 (帯状疱疹後神経痛)
- 社内資料：国内長期投与試験 (糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛)
- 社内資料：国内長期投与試験 (線維筋痛症)
- 社内資料：外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験
- 社内資料：外国長期投与試験
- Field, M.J. et al. : *Pain* 83(2) : 303, 1999
- Field, M.J. et al. : *Pain* 80(1-2) : 391, 1999
- 社内資料：慢性筋骨格系疼痛モデルにおける薬効薬理試験
- Field, M.J. et al. : *Br J Pharmacol* 121(8) : 1513, 1997
- Field, M.J. et al. : *J Pharmacol Exp Ther* 282(3) : 1242, 1997
- Bauer, C.S. et al. : *J Neurosci* 29(13) : 4076, 2009
- Fink, K. et al. : *Neuropharmacology* 42(2) : 229, 2002
- Maneuf, Y.P. et al. : *Pain* 93(2) : 191, 2001
- Tanabe, M. et al. : *J Neurosci Res* 86(15) : 3258, 2008
- Bee, L.A. et al. : *Pain* 140(1) : 209, 2008

#### 【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。

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

エーザイ株式会社

お客様ホットライン 0120-419-497

#### 【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

#### 【販売提携】

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4-6-10

(新聞発表用)

1	販売名	サレドカプセル50・100
2	一般名	サリドマイド
3	申請者名	藤本製薬株式会社
4	成分・含量	サレドカプセル50 (1カプセル中 サリドマイドを50 mg 含有) サレドカプセル100 (1カプセル中 サリドマイドを100 mg 含有)
5	用法・用量	効能・効果① 通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。 効能・効果② <u>通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50~100mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。</u> (下線部は今回追加)
6	効能・効果	①再発又は難治性の多発性骨髄腫 ② <u>らい性結節性紅斑</u> (下線部は今回追加)
7	備考	・「添付文書」を添付。 ・本剤は、炎症性サイトカイン産生抑制作用等を有する抗らい性結節性紅斑剤であり、今回、らい性結節性紅斑に関する効能追加について申請したものである。 ・希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号:(23薬)第260号)。 ・原体及び製剤は毒薬に該当する。

\* \* 2012年5月改訂 (第7版)  
\* \* 2011年8月改訂

抗多発性骨髄腫剤  
\* \* 抗らい性結節性紅斑剤

\* \*

日本標準商品分類番号
87429.87623

毒薬  
処方せん医薬品  
(注意一医師等の処方せん  
により使用すること)

サレド® カプセル50  
サレド® カプセル100  
THALED® CAPSULE 50・100  
(サリドマイド製剤)

\* \*

	サレドカプセル50	サレドカプセル100
承認番号	22100AMX00897000	22000AMX02368000
薬価収載	2010年 4月	2008年12月
販売開始	2010年 5月	2009年 2月
国際誕生	2008年10月	2008年10月
効能追加	2012年 5月	

貯 法 : 室温保存、気密容器  
「取扱い上の注意」の項参照  
使用期限 : 外箱に表示

【警告】

- 本剤はヒトにおいて催奇形性(サリドマイド胎芽病:無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等)が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと(「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順<sup>1)</sup>が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。(「禁忌」の項参照)
- 妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はバトナ<sup>2)</sup>と共に極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)  
本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること
- 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないこと
- 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、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性(胎児への曝露の危険性を含む)を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること
- らい性結節性紅斑では、ハンセン病の診断及び治療に関する十分な知識を有する医師のもとで、本剤を使用すること
- 深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。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

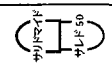
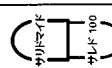
\* \*

\*

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 安全管理手順を遵守できない患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(組成・性状)

品名	サレドカプセル50	サレドカプセル100
成分・含量	1カプセル中 サリドマイドを50 mg含有	1カプセル中 サリドマイドを100 mg含有
添加物	無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、青色2号を含有	無水乳糖、結晶セルロース、ポビドン、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース カプセル本体には、ヒプロメロース、カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色5号を含有
外観・性状	上部青色不透明、下部白色不透明の4号硬カプセル(内容物は白色～淡黄色の粉末)	上部だいたい色不透明、下部白色不透明の2号硬カプセル(内容物は白色～淡黄色の粉末)
識別コード	サリドマイド、サレド50	サリドマイド、サレド100
外形等	 長径: 約14.3 mm 短径: 約 5.3 mm	 長径: 約18.0 mm 短径: 約 6.3 mm

\* \* (効能・効果)

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫
- らい性結節性紅斑

\* \* <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。
- 非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。
- 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。
- 本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。

\* \* (用法・用量)

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫  
通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400mgを超えないこと。
- らい性結節性紅斑  
通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50~100mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の投与は1日1回100mgより開始し、効果不十分な場合には4週間間隔で100mgずつ漸増すること。
- (2)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して本剤を16週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。
- (3)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

投与量	休薬・減量	中止
100 mg	休薬：Grade 2の非血液毒性またはGrade 3の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4の血液毒性またはGrade 3以上の非血液毒性
200 mg以上	減量：Grade 2の非血液毒性またはGrade 3の血液毒性が認められた場合、100 mg減量する。減量後1週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに100 mg減量する。	

(Gradeは、有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。)

【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)深部静脈血栓症のリスクを有する患者 [本剤により症状が発現、増悪することがある。]
- (2)HIVに感染している患者 [本剤によりHIVウイルスが増加することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤には催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、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。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施する。
- (2)本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を超えないものとする。
- (3)本剤投与開始から投与終了4週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。
- (4)本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。
- (5)傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧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に注意すること。

※ (6)本剤のらい性結節性紅斑に対する使用にあたっては、国内のガイドライン<sup>23)</sup>を参照の上治療を行うこと。

※ 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床・症状措置方法	機序危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体遮断薬 パクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床・症状措置方法	機序危険因子
ザルシタピン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
ドキシソピシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。
デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。

4. 副作用

※ 国内で実施された治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、総症例37例中、37例に副作用が認められた。主な副作用は、眠気、便秘、口内乾燥等であった。臨床検査値の異常変動は、35例(94.6%)に認められた。

※ (1)重大な副作用

1) 催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）

（頻度不明）本剤には催奇形性があるので、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。

2) 深部静脈血栓症、肺塞栓症（5%未満）深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪することがあるので、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) 脳梗塞（5%未満）脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 末梢神経障害（頻度不明）不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状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) 骨髄機能抑制（頻度不明）好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 感染症（5%未満）肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 間質性肺炎（5%未満）間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑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) 消化管穿孔（5%未満）致死的な消化管穿孔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) 虚血性心疾患（5%未満）虚血性心疾患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。

10) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) 嗜眠状態、傾眠、鎮静（頻度不明）嗜眠状態、傾眠、鎮静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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) 痙攣（頻度不明）間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがあるので、これらの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。
- 13) 起立性低血圧（頻度不明）起立性低血圧があらわれることがあるので、めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) 心不全、不整脈（5%未満）心不全（うつ血性心不全等）、不整脈、徐脈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。
- 15) 甲状腺機能低下症（頻度不明）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、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。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
皮膚	発疹、皮膚痒痒感	
筋・骨格	関節痛	骨痛、肩痛、頭部痛、背部違和感
精神神経系	眠気、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛	不眠、こむら返り、運動障害、嘔声
眼	眼のかすみ	
消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐
肝臓	AST上昇・ALT上昇・総ビリルビン上昇等の肝機能異常、γ-GTP低下	総ビリルビン減少
代謝・栄養系	総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、CK低下、ALP上昇、LDH上昇、LDH低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロール低下、α <sub>1</sub> -グロブリン上昇、α <sub>2</sub> -グロブリン上昇、β-グロブリン上昇、アルブミン低下、尿糖陽性	総蛋白上昇、CK上昇、ALP低下、HDL-C増加、クロール上昇、耐糖能異常、α <sub>2</sub> -グロブリン異常
循環器	血圧上昇、四肢冷感、洞性徐脈、不整脈	鼻出血、動悸、心室性期外収縮
呼吸器		咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰
泌尿器	尿蛋白陽性・BUN上昇・クレアチニン上昇等の腎機能障害、クレアチニン低下	BUN低下
血液	好中球増多、好酸球増多、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、D-ダイマー上昇、FDP上昇	好塩基球減少、MCV上昇、MCHC減少
その他	味覚異常、疲労、浮腫、体重減少、脱力感、胸痛、熱感、倦怠感、CRP上昇	脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹、発熱

5. 高齢者への投与

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

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。[本剤にはヒトで催奇形性(サリドマイド胎芽病:「警告」の項参照)が認められている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了4週間後までは授乳を避けること。[乳汁中への移行が報告されている。]<sup>2)</sup>

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

本邦においては、400mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。

9. 適用上の注意

服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。また、やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。

[薬物動態]

1. 血中濃度<sup>3)</sup>

日本人多発性骨髄腫患者に100mgのサリドマイドを1日1回単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ (n=13)

C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1.68 ± 0.41	4.54 ± 1.71	15.87 ± 3.05	4.86 ± 0.44

平均値 ± 標準偏差

2. 分布<sup>2, 4-8)</sup>

妊娠マウスに<sup>14</sup>C-サリドマイドを単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において広く分布し、他の臓器に比べ消化管壁・肝臓・腎臓が高く、心筋もわずかに高かった。妊娠したウサギ及びサルへの経口投与で胎児からサリドマイドが検出された。また、乳汁中(ウサギ)及び精液中(ヒト)からサリドマイドが検出されることが報告されている。

3. 血漿蛋白結合<sup>9)</sup>

In vitroにおける(+)-(R)-サリドマイド及び(-)-(S)-サリドマイドのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ55%及び66%であったと報告されている。

4. 血球移行<sup>9)</sup>

In vitroにおける(+)-(R)-サリドマイド及び(-)-(S)-サリドマイドの血液/血漿中濃度比は、それぞれ0.86及び0.95であり、血球分配比は、それぞれ0.58及び0.87であったと報告されている。

5. 代謝<sup>10-15)</sup>

サリドマイドは非酵素的な加水分解を受け、多数の加水分解物が生成した。ヒトの血漿中や尿中から加水分解物が確認されたが、水酸化物はわずかであったと報告されている。

6. 排泄<sup>6, 7, 16)</sup>

サリドマイドをウサギ及びラットに経口投与した後、体内からの放射能の排泄は、主に尿中であった。また、未変化体であるサリドマイドの尿中排泄は、ウサギ及びサルで僅かであり、尿中ではほとんどが代謝物であった。いずれの試験でもサリドマイドの腎臓からの排泄は低いと報告されている。

\*7. 食事の影響<sup>12)</sup>

日本人閉経後健康女性11例にサリドマイド100mgを空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub>、AUC及びt<sub>1/2</sub>に食事摂取による影響は認められなかったが、T<sub>max</sub>は食事摂取により約1時間の有意な延長が認められた。

**〔臨床成績〕<sup>3)</sup>**

治療抵抗性多発性骨髄腫患者に、サリドマイドとして1日100mg～400mgを16週間単独投与した国内臨床試験では、本剤が投与された37例における4週間以上継続した寛解度は32.4% (12/37)であった。なお、国内臨床試験では、デキサメタゾンを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用は行われていない。

寛解度	部分寛解	軽度寛解	不変	悪化	判定不能
例数 (%)	5 (13.5%)	7 (18.9%)	12 (32.4%)	6 (16.2%)	7 (18.9%)

**〔薬効薬理〕**

In vivo と in vitro 試験において、サリドマイドの以下の作用が報告されている。

**\* \* 1. 多発性骨髄腫に関する作用**

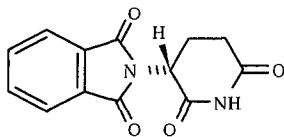
- (1) サリドマイドは、ウサギ角膜においてbFGFにより誘導される血管新生を抑制した<sup>17)</sup>。
- (2) サリドマイドは、LPS刺激したヒト単球からのTNF- $\alpha$ 産生を抑制し<sup>18)</sup>、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞とヒト骨髄ストローマ細胞との共培養により亢進するIL-6産生を抑制した<sup>19)</sup>。
- (3) サリドマイドは、多発性骨髄腫患者の末梢血中のナチュラルキラー細胞数を増加させた<sup>20)</sup>。また、T細胞受容体刺激後のIL-2およびIFN- $\gamma$ 産生を亢進させ、IL-2依存的にT細胞(特に細胞障害性T細胞)の増殖を促進させた<sup>21)</sup>。
- (4) サリドマイドは、ヒト骨髄腫細胞等の腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導と細胞増殖抑制を示した<sup>22)</sup>。

**\* \* 2. らい性結節性紅斑に関する作用**

- (1) サリドマイドは、SAC刺激したヒト末梢血単核細胞からのTNF- $\alpha$ およびIL-12産生を抑制した<sup>23)</sup>。また、Fc受容体刺激およびTLR2刺激したヒト単球からのIL-1 $\beta$ 産生を抑制した<sup>25)</sup>。
- (2) サリドマイドは、IL-1 $\beta$ およびIFN- $\gamma$ 刺激したヒト臍帯静脈内皮細胞からのE-selectinの発現増加および好中球接着亢進を抑制した<sup>25)</sup>。
- (3) サリドマイドは、抗CD3抗体刺激したヒトT細胞およびCD8陽性細胞からのIL-2産生を亢進した<sup>21)</sup>。
- (4) サリドマイドは、PWM刺激したヒト末梢血単核細胞からのIgMおよびIgG産生を抑制した<sup>26)</sup>。

**〔有効成分に関する理化学的知見〕**

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：サリドマイド (Thalidomide)

化学名：2-[(3R)-2,6-Dioxopiperidin-3-yl]isoindoline-1,3-dione

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：258.23

融点：274～278℃

性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

**〔取扱い上の注意〕**

- 1. 薬剤管理は徹底すること。
- 2. 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

**\* \* 〔承認条件〕**

- 1. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「サリドマイド製剤安全管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
- 2. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

**3. 再発又は難治性の多発性骨髄腫**

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、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。

**4. らい性結節性紅斑**

国内のらい性結節性紅斑患者での投与症例が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。

**〔包装〕**

- サレドカプセル 50：  
(PTP) 7カプセル×4
- サレドカプセル 100：  
(PTP) 7カプセル×4

**〔主要文献〕**

- 1) 藤本製薬株式会社：サリドマイド製剤安全管理手順
- 2) Teo SK. et al. Toxicol Sci 81 : 379-389, 2004
- 3) 藤本製薬株式会社：FPF300の多発性骨髄腫に対する臨床試験まとめ(社内資料)
- 4) Koransky W. et al. Proc Soc Exp Biol Med 116 : 512-516, 1964
- 5) Nicholls P.J. J Pharm Pharmacol 18 : 46-48, 1966
- 6) Schumacher H.J. et al. J Pharmacol Exp Ther 173 : 265-269, 1970
- 7) Fabro S. et al. Biochem J 104 : 565-569, 1967
- 8) Teo SK. et al. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 767 : 145-151, 2002
- 9) Eriksson T. et al. Chirality 10 : 223-228, 1998
- 10) Schumacher H. et al. Br J Pharmacol Chemother 25 : 324-337, 1965
- 11) Lu J. et al. Clin Cancer Res 9 : 1680-1688, 2003
- 12) Eriksson T. et al. J Pharm Pharmacol 50 : 1409-1416, 1998
- 13) Teo SK. et al. J Biochem Mol Toxicol 14 : 140-147, 2000
- 14) Ando Y. et al. Cancer Biol Ther 1 : 669-673, 2002
- 15) Chung F. et al. Clin Cancer Res 10 : 5949-5956, 2004
- 16) Schumacher H. et al. J Pharmacol Exp Ther 160 : 201-211, 1968
- 17) D'Amato R.J. et al. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 4082-4085, 1994
- 18) Sampaio EP. et al. J Exp Med 173 : 699-703, 1991
- 19) Gupta D. et al. Leukemia 15 : 1950-1961, 2001
- 20) Davies FE. et al. Blood 98 : 210-216, 2001
- 21) Haslett PAJ. et al. J Exp Med 187 : 1885-1892, 1998
- 22) Hideshima T. et al. Blood 96 : 2943-2950, 2000
- \* 23) 藤本製薬株式会社：サレドカプセル100の薬物動態試験(食事の影響)のまとめ(社内資料)
- \* \* 24) Moller DR. et al. J Immunol 159 : 5157-5161, 1997
- \* \* 25) Lee DJ. et al. J Infect Dis 201 : 558-569, 2010
- \* \* 26) Shannon EJ. et al. Int Immunopharmacol 10 : 487-492, 2010
- \* \* 27) 石井 則久 他 Jpn J Lepr 80 : 275-285, 2011

**\* 〔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。

藤本製薬株式会社 サレドDI室  
〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号  
TEL : 0120-425-171 FAX : 072-332-5182



**藤本製薬株式会社**

大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

(Om-26)

登録商標



(報道発表用)

1	販 売 名	ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用 ナゾネックス点鼻液 50 µg 112 噴霧用
2	一 般 名	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
3	申 請 者 名	MSD 株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 g 中にモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物をモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 0.5 mg 含有する点鼻液
5	用 法 ・ 用 量 (下線部は今回追加)	<u>&lt;成人&gt;</u> 通常、成人には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する (モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg)。 <u>&lt;小児&gt;</u> <u>通常、12 歳未満の小児には、各鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する (モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 100 µg)。</u> <u>通常、12 歳以上の小児には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する (モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg)。</u>
6	効 能 ・ 効 果	アレルギー性鼻炎
7	備 考	本剤は合成副腎皮質ステロイドであるモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物を有効成分とする定量噴霧式懸濁剤 (点鼻液) であり、今回、小児に関する用法・用量について申請したものである。  添付文書を別紙として添付。



### 定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤

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

# ナゾネックス®点鼻液50 $\mu$ g56噴霧用

# ナゾネックス®点鼻液50 $\mu$ g112噴霧用

	56噴霧用	112噴霧用
承認番号	22000AMX01710000	22000AMX01711000
薬価収載	2008年9月	2009年9月
販売開始	2008年9月	2009年10月
国際誕生	1997年2月	

貯法：室温保存  
使用期間：3年  
使用期限：外箱に表示  
注意：「取扱上の注意」の項参照

NASONEX® Nasal 50 $\mu$ g 56sprays, 112sprays  
モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液



#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身性の真菌症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

#### ※【組成・性状】

販売名	ナゾネックス®点鼻液50 $\mu$ g	ナゾネックス®点鼻液50 $\mu$ g
	56噴霧用	112噴霧用
成分	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物	
含有量*	1g中	0.5mg
	1回噴霧中	50 $\mu$ g
添加物	ベンザルコニウム塩化物、ポリソルベート80、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、グリセリン、pH調整剤	
剤型	定量噴霧式懸濁剤	
性状	白色の不透明な懸濁液	
1容器の噴霧回数	56回	112回

\*モメタゾンフランカルボン酸エステルとして

#### 【効能・効果】

アレルギー性鼻炎

#### ※※【用法・用量】

##### <成人>

通常、成人には、各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして1日200 $\mu$ g）。

##### <小児>

通常、12歳未満の小児には、各鼻腔に1噴霧ずつ1日1回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして1日100 $\mu$ g）。

通常、12歳以上の小児には、各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして1日200 $\mu$ g）。

#### 【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) 結核性疾患、未治療の感染症及び眼の単純ヘルペス患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 反復性鼻出血の患者〔出血を増悪させるおそれがある。〕

##### ※※2. 重要な基本的注意

- (1) 鼻・咽喉頭真菌症が発現した場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また、使用にあたっては、用法を正しく指導すること。
- (3) ステロイド剤は創傷治癒を抑制する作用があるため、鼻中隔潰瘍のある患者、鼻の手術を受けた患者、あるいは鼻外傷のある患者には、患部が治癒するまで本剤を投与しないこと。

- (4) ステロイド剤の全身投与から局所投与に切り替えた際に、副腎皮質機能不全又は離脱症状（関節あるいは筋肉の疼痛、倦怠感及びうつ等）が発現することがあるので、これらの徴候、症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。
- (5) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 通年性アレルギー性鼻炎の患者において長期に使用する場合、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量につとめること。
- (7) 本剤の投与が数ヶ月以上にわたる場合は、鼻中隔潰瘍等の鼻所見に注意すること。
- (8) 季節性の疾患に対しては、好発期を考慮して、その直前から治療を開始し、抗原との接触がなくなるまで続けることが望ましい。

##### ※※3. 副作用

###### <成人>

承認時までの臨床試験で、本剤における副作用は1,753例中127例（7.2%）に認められた。主なものは、鼻症状（刺激感、そう痒感、乾燥感、疼痛、発赤等）40例（2.3%）、咽喉頭症状（刺激感、疼痛、不快感、乾燥等）28例（1.6%）であった。また、臨床検査値の異常変動は1,753例中137例（7.8%）に認められた。主なものは、リンパ球減少18例（1.0%）、ビリルビン上昇18例（1.0%）であった。

なお、鼻腔内真菌検査を実施した臨床試験では、230例中7例（3.0%）で真菌検査が陽性であったが、鼻腔内真菌症と診断された症例はなかった。

###### <小児>

用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で、本剤における副作用は300例中8例（2.7%）に認められた。主なものは、鼻症状（不快感、刺激感、乾燥感）5例（1.7%）、鼻出血3例（1.0%）であった。

また、臨床検査値の異常変動は300例中19例（6.3%）に認められた。非盲検非対照による長期投与試験において血中コルチゾール値を不定時に測定した結果、80例中15例（18.8%）にコルチゾール減少が認められた。

##### (1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状（頻度不明）<sup>注1</sup>：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症		蕁麻疹等の発疹	
鼻 腔	鼻症状(刺激感 <sup>注2)</sup> 、 そう痒感、乾燥感 <sup>注2)</sup> 、 疼痛、発赤、不快感 <sup>注2)</sup> 等)、真菌検査陽性	鼻出血 <sup>注2)</sup> 、鼻漏、 鼻閉、くしゃみ、嗅覚障害	鼻中隔穿孔、 鼻潰瘍、鼻症状(灼熱感)
口腔並びに呼吸器	咽喉頭症状(刺激感、疼痛、不快感、乾燥等)	咳嗽、上気道炎	
肝 臓		肝機能障害、ALT(GPT)上昇 <sup>注2)</sup> 、AST(GOT)上昇 <sup>注2)</sup> 、ビリルビン上昇、Al-P上昇、ウロビリノ尿	
血 液		好中球增多、好酸球增多、単球增多、白血球減少、白血球增多、白血球分画異常、赤血球減少 <sup>注2)</sup> 、ヘモグロビン減少 <sup>注2)</sup> 、ヘマトクリット減少 <sup>注2)</sup> 、リンパ球減少、血小板減少 <sup>注2)</sup> 、カリウム上昇	
精神神経系		頭痛、倦怠感	
そ の 他	コルチゾール減少 <sup>注2)</sup>	蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、尿糖、BUN上昇、コルチゾール上昇	眼圧亢進、味覚障害

副作用発現頻度は成人及び小児の臨床試験成績に基づく。

注1) 海外での市販後等の報告であり頻度不明

注2) 小児の臨床試験でも認められた副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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

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。  
[経皮又は経口投与による動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用<sup>注1)</sup>が報告されている。]

※※6. 小児等への投与

3歳未満の幼児、乳児、新生児又は低出生体重児に対する安全性は確立していない。[国内における使用経験がない。]

7. 適用上の注意

投与経路：鼻腔内噴霧用により使用すること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性に本剤200 $\mu$ g(6例)又は400 $\mu$ g(6例)を1日2回<sup>注3)</sup>7日間反復鼻腔内投与した際、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度は200 $\mu$ g1日2回投与群の1例において初回投与後30分に定量下限をわずかに上回る値(57.2pg/mL)が認められたが、他の被験者は全測定時点で定量下限未満(<50pg/mL)であった<sup>注3)</sup>。

※※注3) 本剤の成人の承認用法・用量は、「通常、成人には、各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する(モメタゾンフランカルボン酸エステルとして1日200 $\mu$ g)」である。

2. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして6 $\beta$ 水酸化体が確認された<sup>注3)</sup>。6 $\beta$ 水酸化体の生成に関与するP450分子種はCYP3A4であることが確認されている<sup>注3)</sup>。

※※【臨床成績】

1. 成人

(1) 用法用量設定試験

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第II相試験<sup>注1)</sup>において、本剤あるいはプラセボを2週間投与した。4鼻症状スコア<sup>注4)</sup>の投与前値及び投与終了時の変化量を下表に示した。本剤はプラセボと比較していずれの投与量でも有意に優れていた(p<0.01)。

注4) くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感の程度をそれぞれ0～3点にスコア化して合計したスコア(最大スコアは12点)。

表1 第II相試験における投与2週後又は中止時の4鼻症状スコア

投与群 <sup>注5)</sup>	n	平均値(標準誤差)	
		投与前	変化量
100 $\mu$ g/日(分1)	75	7.3 (0.2)	-2.7 (0.3)
200 $\mu$ g/日(分1)	74	8.1 (0.2)	-4.3 (0.3)
400 $\mu$ g/日(分1)	79	7.9 (0.2)	-4.2 (0.2)
200 $\mu$ g/日(分2)	75	7.3 (0.2)	-4.0 (0.2)
400 $\mu$ g/日(分2)	75	7.7 (0.2)	-4.1 (0.3)
プラセボ	77	7.6 (0.2)	-1.7 (0.2)

注5) 本剤の成人の承認用法・用量は、「通常、成人には、各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する(モメタゾンフランカルボン酸エステルとして1日200 $\mu$ g)」である。

(2) 比較試験

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第III相試験<sup>注6)</sup>において、本剤200 $\mu$ g/日(分1)、フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)200 $\mu$ g/日(分2)あるいはプラセボを2週間投与した。4鼻症状スコア<sup>注7)</sup>の投与前値及び投与終了時の変化量を下表に示した。

表2 第III相試験における投与2週後又は中止時の4鼻症状スコア

投与群 <sup>注6)</sup>	n	調整平均値(標準誤差)		比較 <sup>注7)</sup>
		投与前	変化量	
本剤200 $\mu$ g/日(分1)	143	8.3 (0.1)	-3.9 (0.2)	本剤vs本剤プラセボ 差の点推定値 (調整平均値) -2.3 95%CI: -3.1~-1.5
FP200 $\mu$ g/日(分2)	142	8.3 (0.2)	-3.7 (0.2)	
本剤プラセボ	32	7.8 (0.3)	-1.4 (0.3)	本剤vsFP 差の点推定値 (調整平均値) -0.2 95%CI: -0.7~-0.3
FPプラセボ	34	8.4 (0.3)	-1.8 (0.4)	

注6) それぞれの実薬に対するプラセボを設定した。

注7) 調整平均値、95%両側信頼区間(95%CI)、標準誤差は投与前値及び投与群を共変量とした共分散分析から算出された。

2. 小児

(1) 比較試験

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<sup>注6)</sup>において、本剤[5歳以上12歳未満:100 $\mu$ g/日(分1)、12歳以上16歳未満:200 $\mu$ g/日(分1)]あるいはプラセボを2週間投与した。4鼻症状スコア<sup>注4)</sup>の投与前値及び投与終了時の変化量を下表に示した。その結果、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表3 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較試験における投与2週後又は中止時の4鼻症状スコア

投与群	n	調整平均値(標準誤差)		比較 <sup>注8)</sup>
		投与前	変化量	
本剤(分1)	220	7.5 (0.1)	-3.9 (0.2)	差の点推定値 (調整平均値) -2.1 95%CI: -2.6~-1.5
プラセボ	113	7.6 (0.2)	-1.9 (0.2)	

注8) 調整平均値, 95%両側信頼区間(95%CI), 標準誤差は投与前値, 投与群及び年齢層(5歳以上12歳未満, 12歳以上16歳未満)を共変量とした共分散分析から算出された。

(2) 比較試験(海外試験)

小児季節性アレルギー性鼻炎(6歳以上12歳未満)を対象とした第II相試験<sup>7)</sup>において, 本剤100µg/日(分1), ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(BDP)168µg/日(分2)あるいはプラセボを4週間投与した。合計鼻症状スコア<sup>注9)</sup>の投与前値, 投与1週後及び投与終了時の変化量を下表に示した。投与1週後及び投与終了時では, 本剤はプラセボと比較して有意に優れていた(p<0.01)。

注9) 医師の評価によるくしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉, 鼻内そう痒感の程度をそれぞれ0~3点にスコア化して合計したスコア(最大スコアは12点)。

表4 小児季節性アレルギー性鼻炎を対象とした第II相試験における合計鼻症状スコア(海外試験)

投与群	n <sup>注10)</sup>	投与前 <sup>注11)</sup>	投与1週後		投与4週後又は中止時	
			変化量 <sup>注11)</sup>	比較 <sup>注12)</sup>	変化量 <sup>注11)</sup>	比較 <sup>注12)</sup>
本剤100µg/日(分1)	135	8.1 (1.7)	-2.8 (2.6)	本剤vsプラセボの差 0.9 p<0.01	-3.6 (2.9)	本剤vsプラセボの差 1.2 p<0.01
BDP168µg/日(分2)	136	8.0 (1.7)	-2.8 (2.4)	BDPvsプラセボの差 0.9 p<0.01	-3.6 (2.9)	BDPvsプラセボの差 1.2 p<0.01
プラセボ	134	8.0 (1.5)	-1.9 (2.2)		-2.4 (2.8)	

注10) 投与前及び投与4週後又は中止時の例数

注11) 平均値(標準偏差)

注12) 投与群及び施設を因子とした分散分析

(3) 成長及び視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響(海外試験)

小児の通年性アレルギー性鼻炎(3歳以上10歳未満)を対象とした海外臨床試験<sup>8)</sup>において, 本剤100µg/日(分1)あるいはプラセボを1年間投与した。治療1年後プラセボと比較して, 本剤による有意な成長抑制は認められなかった。また, 視床下部-下垂体-副腎皮質系機能(血漿コルチゾール)への有意な影響は認められなかった。

【薬効薬理】

モメタゾンフランカルボン酸エステルは合成副腎皮質ステロイド薬であり, 抗アレルギー作用及び抗炎症作用を有する。鼻腔内投与によりアレルギー性鼻炎モデルにおいて各種鼻症状抑制作用を示した。

1. アレルギー性鼻炎抑制作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは能動感作ラットの抗原誘発鼻腔内色素漏出反応(水性鼻漏), くしゃみ, 鼻掻き行動, 鼻閉及び鼻過敏性亢進に対して, 鼻腔内投与により抑制作用を示した(in vivo)<sup>9)-12)</sup>。

2. 局所抗炎症作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは亜急性炎症モデルであるマウスクロトン油耳浮腫に対して, 局所投与により抑制作用を示し, その作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルよりも低用量で発現した(in vivo)<sup>11)</sup>。

3. 全身作用

経口投与した時のマウスにおける胸腺萎縮作用, 視床下部-下垂体-副腎皮質系抑制作用及び体重増加抑制作用, 並びにモルモットにおける末梢血リンパ球減少作用の発現にはベクロメタゾンプロピオン酸エステルよりも高用量を要した(in vivo)<sup>11)</sup>。

4. 作用機序

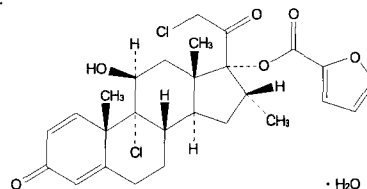
モメタゾンフランカルボン酸エステルはヒトのヘルパーT(Th)細胞からのインターロイキン-4(IL-4)及びIL-5産生(Th2細胞の活性化)を抑制した(in vitro)<sup>13)</sup>。鼻腔内投与により能動感作マウスのIgE及びIgG1抗体産生を抑制した(in vivo)<sup>14)</sup>。さらに, ラット好酸球の走化性因子による遊走能を低下させた(in vitro)<sup>15)</sup>。これらの機序によりモメタゾンフランカルボン酸エステルは各種アレルギー性鼻炎モデルにおいて鼻症状抑制作用を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物(JAN)  
Mometasone Furoate Hydrate(JAN)

化学名: (+)-9,21-Dichloro-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 17-(2-furoate) monohydrate

構造式:



分子式: C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量: 539.44

性状: 本品は白色の粉末である。本品はN,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく, ジオキサンにやや溶けやすく, メタノール, エタノール(99.5)又はアセトニトリルに溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

融点: 約220℃(分解)

【取扱い上の注意】

1. 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し, 使用方法を指導すること。
2. 本剤の使用前に容器を上下によく振ること。
3. 本剤の初回使用時のみ空打ちを行い(10回程度), 液が完全に霧状になることを確認し使用すること。
4. 噴霧口を針やピンなどで突かないこと。

※※【包装】

ナゾネックス\*点鼻液50µg56噴霧用: 10g×5, 10g×10  
ナゾネックス\*点鼻液50µg112噴霧用: 18g×5, 18g×10

※※【主要文献】

- 1) 毒性試験(社内資料)
- 2) 臨床薬理(社内資料)
- 3) 薬物動態(社内資料)
- 4) 石川 哮ほか: 耳鼻咽喉科臨床 2008, 補123, 1
- 5) 宗 信夫ほか: アレルギー・免疫 2009, 16(3), 394
- 6) 小児を対象としたプラセボ対照比較試験(社内資料)
- 7) Meltzer Eli O., et al.: J Allergy Clin Immunol 1999, 104(1), 107
- 8) Schenkel Eric J., et al.: Pediatrics 2000, 105(2), E22
- 9) Kamei C., et al.: Jpn Pharmacol Ther 1995, 23(11), 2979
- 10) Sugimoto Y., et al.: Pharmacology 2000, 61(2), 91
- 11) 薬理試験(社内資料)
- 12) Tsumuro T., et al.: Eur J Pharmacol 2005, 524(1-3), 155
- 13) Umland SP., et al.: J Allergy Clin Immunol 1997, 100(4), 511
- 14) Magari M., et al.: Immunopharmacol Immunotoxicol 2006, 28(3), 491

15) Sugimoto Y, et al. : Int Immunopharmacol 2003, 3 (6),  
845

**【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。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

<受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

(新聞発表用)

1	販売名	フィニバックス点滴静注用 0.25 g フィニバックス点滴静注用 0.5 g フィニバックスキット点滴静注用 0.25 g
2	一般名	ドリペネム水和物 (JAN)
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	フィニバックス点滴静注用 0.25 g [1 瓶中ドリペネム水和物 0.25 g (力価) 含有] フィニバックス点滴静注用 0.5 g [1 瓶中ドリペネム水和物 0.5 g (力価) 含有] フィニバックスキット点滴静注用 0.25 g [1 キット中ドリペネム水和物 0.25 g (力価) 含有]
5	用法・用量	通常、成人にはドリペネムとして 1 回 0.25 g (力価) を 1 日 2 回又は 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。 なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 0.5 g (力価) を 1 日 3 回投与し、増量が必要と判断される場合に限り 1 回量として 1.0 g (力価)、1 日量として 3.0 g (力価) まで投与できる。 <u>通常、小児にはドリペネムとして 1 回 20 mg (力価) /kg を 1 日 3 回、30 分以上かけて点滴静注する。</u> <u>なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 回 40 mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし、投与量の上限は 1 回 1.0 g (力価) までとする。</u> <p style="text-align: right;">(下線部変更)</p>
6	効能・効果	<適応菌種> ドリペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、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、緑膿菌、アシネトバクター属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> ○敗血症、感染性心内膜炎 ○深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎 ○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ○骨髄炎、関節炎 ○咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む) ○肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染 ○複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、精巣上体炎 (副睾丸炎) ○腹膜炎、腹腔内膿瘍 ○胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍 ○子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 ○ <u>化膿性髄膜炎</u> ○眼窩感染、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼内炎 (全眼球炎を含む) ○中耳炎 ○顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

7	備考	取扱い区分：新効能医薬品及び新用量医薬品 ・「添付文書(案)」は、別紙として添付 本剤は、カルバペネム系抗生物質製剤であり、今回、化膿性髄膜炎の効能・効果及び小児に対する用法・用量の追加について申請したものである。
---	----	---

貯法: 室温保存 (「取扱い上の注意」の項参照)

使用期限: 外箱等に表示 (使用期間3年)

カルバペネム系抗生物質製剤

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

**フィニバックス®点滴静注用0.25g**

**フィニバックス®点滴静注用0.5g**

**フィニバックス®キット点滴静注用0.25g**

注射用ドリペネム水和物

シオノギ製薬

FINIBAX®

	点滴静注用 0.25g	点滴静注用 0.5g	キット 点滴静注用
承認番号	22300AMX00576	22300AMX00625	22300AMX00577
薬価収載	2011年11月	2011年9月	2011年11月
販売開始	2005年9月	2011年11月	2006年6月
効能追加	2012年5月	2012年5月	2012年5月
国際誕生	2005年7月	2005年7月	2005年7月

【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. パルプロ酸ナトリウムを投与中の患者 [てんかんの発作が再発するおそれがある。(「相互作用」の項参照)]

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

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	フィニバックス 点滴静注用 0.25g	フィニバックス 点滴静注用 0.5g	フィニバックスキット 点滴静注用 0.25g
成分・含量	1 瓶中 ドリペネム水和物 0.25g (力価)	1 瓶中 ドリペネム水和物 0.5g (力価)	1 キット中 ドリペネム水和物 0.25g (力価)

2. 性状

販売名	フィニバックス 点滴静注用 0.25g	フィニバックス 点滴静注用 0.5g	フィニバックスキット 点滴静注用 0.25g
性状・剤形	白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。(注射剤)	白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。(注射剤)	白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。(注射剤)
pH	4.5～6.0 10mg (力価) /ml 水溶液	4.5～6.0 10mg (力価) /ml 水溶液	1.5～6.0 2.5mg (力価) /ml 生理食塩液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約1 2.5mg (力価) /ml 生理食塩液	約1 5mg (力価) /ml 生理食塩液	約1 2.5mg (力価) /ml 生理食塩液
添付溶解液	—	—	1 キット中 日局生理食塩液 100ml

キット: 1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

【効能・効果】\*\*

<適応菌種>

ドリペネムに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属 (エンテロコッカス・フェシウムを除く), モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス, 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, 緑膿菌, アシネトバクター属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属

<適応症>

- 敗血症, 感染性心内膜炎
- 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 骨髓炎, 関節炎

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む)
- 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染
- 複雑性膀胱炎, 腎盂腎炎, 前立腺炎 (急性症, 慢性症), 精巣上体炎 (副睾丸炎)
- 腹膜炎, 腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍
- 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎
- 化膿性髄膜炎
- 眼窩感染, 角膜炎 (角膜潰瘍を含む), 眼内炎 (全眼球炎を含む)
- 中耳炎
- 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎

【用法・用量】\*\*

通常, 成人にはドリペネムとして1回0.25g (力価) を1日2回又は3回, 30分以上かけて点滴静注する。

なお, 年齢・症状に応じて適宜増減するが, 重症・難治性感染症には, 1回0.5g (力価) を1日3回投与し, 増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g (力価), 1日量として3.0g (力価) まで投与できる。

通常, 小児にはドリペネムとして1回20mg (力価) /kg を1日3回, 30分以上かけて点滴静注する。

なお, 年齢・症状に応じて適宜増減するが, 重症・難治性感染症には, 1回40mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし, 投与量の上限は1回1.0g (力価) までとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 注射液の調製方法
  - (1) フィニバックス点滴静注用0.25g (力価) 10ml 容量瓶, フィニバックス点滴静注用0.5g (力価) 20ml 容量瓶  
通常, 生理食塩液 100ml を用いて, よく振盪して溶解する。注射液は溶液が等張とならないため使用しないこと。また, L-システイン及びL-システインを含むアミノ酸製剤と配合すると, 著しく力価が低下するので, 配合しないこと。
  - (2) フィニバックスキット点滴静注用0.25g (力価)  
溶解液 (日局生理食塩液) 部分を手で押して隔壁を開通させ, 更に溶解液部分を繰り返し押し押しして薬剤を完全に溶解する。  
(詳しい溶解方法については, キット製品の外袋及びカバーシートに記載の溶解操作方法を参照のこと。)
2. 高度の腎障害のある患者では, 投与量を減らすか, 投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に観察し, 慎重に投与すること。腎機能障害患者への投与に際しては, 下表を目安に投与量を調節すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]



腎機能正常者の1日投与量に対応するCer別の1日投与量の目安

Cer (ml/min)	腎機能正常者(70≤Cer)の1日投与量に対応する1日投与量(力価)			
	0.25g×2回	0.25g×3回	0.5g×3回	1.0g×3回
50≤Cer<70	0.25g×2回	0.25g×2~3回	0.5g×2~3回	1.0g×2回 <sup>※1</sup>
30≤Cer<50	0.25g×2回		0.25g×3回 又は0.5g×2回	0.5g×3回
Cer<30	0.25g×2回 <sup>※2</sup>			0.25g×3回 <sup>※2</sup>

Cer:クレアチニンクリアランス

※1:1.0g×3回投与は避けることが望ましい。

※2:低体重患者では安全性に留意し、慎重に投与すること。

3. 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。
4. 本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安として更に継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

**【使用上の注意】\*\*、\***

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) ドリベネムに関する注意

- 1) カルバペネム系、ペニシリン系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
- 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[血中からの消失が遅延するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。(「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)]
- 4) 肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
- 5) 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。]
- 6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 7) てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者[痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。]

(2) 生理食塩液に関する注意

- 1) 心臓、循環器系機能障害のある患者[ナトリウムの負荷及び循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]
- 2) 腎障害のある患者[水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、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。
- (2) 発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。

3. 相互作用

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
バルプロ酸ナトリウム デパケン、パレリン、 ハイセレン等	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明

4. 副作用

〈成人〉

承認時における安全性評価対象例835例中、副作用は37例(4.4%)に認められた。主なものは、下痢6例(0.7%)、発疹

5例(0.6%)であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例818例中、195例(23.8%)に認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇102例/806例(12.7%)、AST(GOT)上昇78例/807例(9.7%)であった。

重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0g(力価)1日3回投与による臨床試験の安全性評価対象例101例中、臨床検査値異常を含む副作用は12例(11.6%)に認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇14例(13.9%)、AST(GOT)上昇13例(12.9%)、γ-GTP上昇9例(8.9%)、下痢9例(8.9%)、Al-P上昇7例(6.9%)であった。

〈小児〉

承認時における安全性評価対象例107例中、臨床検査値異常を含む副作用は30例(28.0%)に認められた。主なものは、下痢11例(13.1%)、血小板増多6例(5.6%)、ALT(GPT)上昇6例(5.6%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗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。
- 2) 偽膜性大腸炎(0.1~1%): 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直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明): 肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全(頻度不明): 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、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。
- 5) 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(頻度不明): 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を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。
- 6) 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): 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、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(頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

- 1) 痙攣、意識障害: 他のカルバペネム系抗生物質で、痙攣、意識障害等の中枢神経症状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、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起りやすいので、投与する場合には注意すること。
- 2) 溶血性貧血: 他のカルバペネム系抗生物質で、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肺好酸球増加症(PIE症候群): 他のカルバペネム系抗生物質で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う肺好酸球増加症(PIE症候群)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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 血栓性静脈炎: 他のカルバペネム系抗生物質で、血栓性静脈炎が

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し、適切な処置を行うこと。

(3) 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、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	0.5~5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1</sup>		発疹	そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹	
血液		顆粒球減少、血小板増多、好酸球増多	貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）、血小板減少、好塩基球増多	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	LDH 上昇、Al-P 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LAP 上昇、ビリルビン上昇		
腎臓			BUN 上昇	血清クレアチニン上昇
消化器		下痢	嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛	食欲不振
精神神経系			しびれ感、振戦	
菌交代症			口内炎	カンジダ症
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）
その他		血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、ほてり、注射部位血管痛	電解質異常（血清カリウム、血清ナトリウム、血清カルシウム）

注1：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

- (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、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。
- (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

- (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) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 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) 直接クーマス試験陽性を呈することがあるので注意すること。
- (3) ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) 調製方法：通常、生理食塩液 100ml を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと。

(3) 調製時

- 1) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では8時間以内に、冷蔵庫保存では24時間以内に使用すること。（「取扱上の注意」の項参照）
- 2) キット製品の場合は残液は決して使用しないこと。

【薬物動態】\*\*

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性各6例に0.25g（力価）、0.5g（力価）及び1.0g（力価）を30分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。反復投与での体内動態は単回投与時とほとんど変わらなかった<sup>1)</sup>。

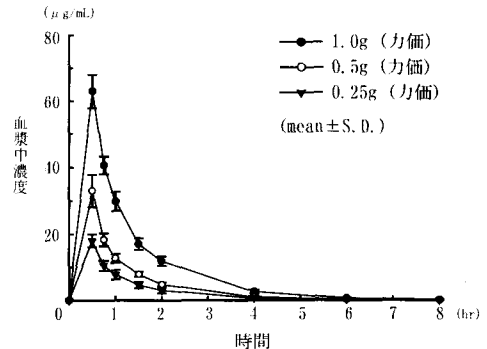


図1 単回投与時の血漿中濃度（健康成人）

表1 薬物動態パラメータ

投与量 [g (力価)]	n	C <sub>max</sub> [μg/ml]	AUC <sub>0-12</sub> [μg・hr/ml]	T <sub>1/2</sub> (β) [hr]
0.25	6	18.1±1.9	20.26±3.48	0.90±0.08
0.5	6	33.1±1.8	31.38±2.23	0.86±0.04
1.0	6	63.0±5.1	75.52±5.89	0.98±0.09

(測定法：bioassay) (mean±S. D.)

(2) 小児患者

小児患者（2カ月～13歳）99例に20mg（力価）/kg〔体重25kg以上は0.5g（力価）〕を30分以上かけて点滴静注したときの血漿中濃度（190ポイント）を図2に示す。また、母集団薬物動態解析結果に基づいて推定した薬物曝露量を表2に示す<sup>2)</sup>。

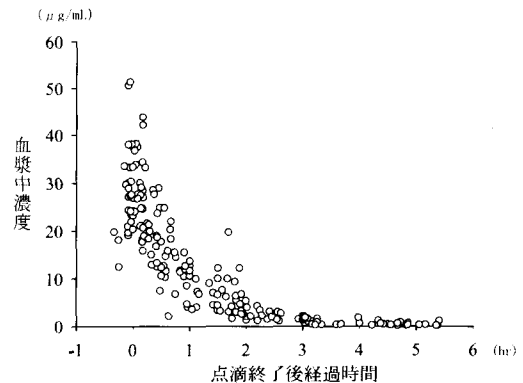


図2 小児における血漿中濃度

表2 小児における薬物曝露量推定値<sup>注1</sup>（1日3回投与）

投与量 <sup>注2</sup> [mg (力価) /kg]	n	C <sub>max</sub> [μg/ml]	1日あたりのAUC [μg・hr/ml]
20	99	30.5±2.6	140.6±23.1

注1：NONMEM<sup>®</sup>を用いて推定

注2：体重25kg以上は0.5g（力価）

(mean±S. D.)

(3) 高齢者

健康高齢者（66～69歳）6例に0.25g（力価）を30分かけて単回点滴静注したとき、高齢者では非高齢者に比べて血中からの消失が遅延する傾向が認められるものの、C<sub>max</sub>に有意な差はみら

れなかった<sup>33)</sup>。

表3 薬物動態パラメータ

	投与量 (g (力価))	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
高齢者	0.25	6	17.5±2.5	25.72±1.62	1.43±0.19
非高齢者	0.25	6	18.1±1.9	20.26±3.48 <sup>31)</sup>	0.90±0.08

注1:AUC<sub>0-12</sub>

(測定法: bioassay) (mean±S. D.)

(4) 腎機能障害患者

1) 腎機能障害患者12例に0.25g(力価)を30分かけて単回点滴静注したとき、腎機能の低下に伴い、血中からの消失が遅延する傾向が認められた<sup>3)</sup>。

表1 薬物動態パラメータ

C <sub>cr</sub> (ml/min)	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
50≤C <sub>cr</sub> <70	1	21.9±1.3	10.55±5.89	1.98±0.38
30≤C <sub>cr</sub> <50	6	21.2±1.6	18.21±13.41	2.16±0.32
C <sub>cr</sub> <30	2	17.9	61.31	3.56

C<sub>cr</sub>: クレアチニンクリアランス

(測定法: bioassay, HPLC) (mean±S. D.)

2) 健康成人、腎機能障害患者及び健康高齢者の92例から得られた921ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。本剤の薬物動態に対する影響因子として、腎機能障害の程度(C<sub>cr</sub>)の影響が大きく、C<sub>cr</sub>に応じた投与量の調節が必要であると考えられた<sup>3)</sup>。C<sub>cr</sub>別の1日投与量ごとの曝露量(1日あたりのAUC)を表5に示す。また、C<sub>cr</sub>に応じた投与量の調節は、「用法・用量に関連する使用上の注意」のC<sub>cr</sub>別の1日投与量の目安を参考にすること。

表5 C<sub>cr</sub>別の1日投与量ごとの1日あたりのAUC(定常状態)<sup>31)</sup>

C <sub>cr</sub> (ml/min)	1日投与量ごとの1日あたりのAUC(μg·hr/mL)					
	0.25g×2回	0.25g×3回	0.5g×2回	0.5g×3回	1.0g×2回	1.0g×3回
105≤C <sub>cr</sub>	34.7 (28.2-42.5)	52.3 (42.7-61.3)	69.1 (56.1-85.5)	104 (84.1-129)	139 (113-172)	209 (170-256)
70≤C <sub>cr</sub> <105	11.3 (31.7-51.7)	62.2 (47.4-82.3)	82.7 (62.9-110)	121 (95.0-165)	165 (126-218)	250 (191-331)
50≤C <sub>cr</sub> <70	58.2 (44.8-76.0)	87.5 (67.5-115)	117 (90.3-153)	175 (135-229)	233 (181-305)	319 (271-459)
30≤C <sub>cr</sub> <50	82.9 (61.3-117)	124 (91.3-176)	166 (122-235)	250 (182-316)	332 (246-472)	498 (368-700)
C <sub>cr</sub> <30	145 (95.9-269)	215 (141-397)	293 (189-518)	433 (285-798)	587 (378-1050)	872 (571-1580)

C<sub>cr</sub>: クレアチニンクリアランス

注1: 中央値(90%予測範囲)。母集団薬物動態解析パラメータ(NONMEM<sup>®</sup>を用いて推定)によるシミュレーション結果

(5) 血液透析患者

血液透析患者6例に0.5g(力価)を1時間かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度を図3に示す。点滴開始2時間後から1時間かけて透析することにより血液透析未実施の場合と比較してAUCは43%に低下した<sup>6)</sup>。(外国人によるデータ)

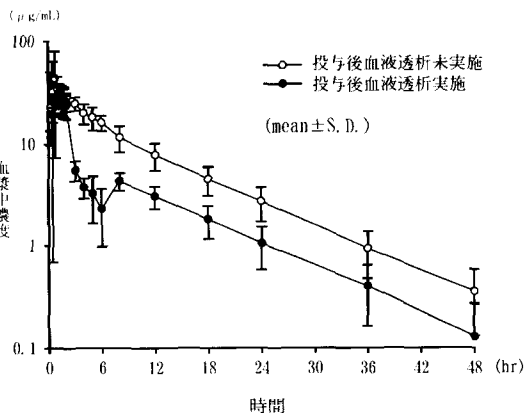


図3 単回投与時の血漿中濃度(血液透析患者)

2. 分布

皮膚組織、関節液、滑膜、海綿骨、皮質骨、喀痰、前立腺組織、胆汁、胆嚢、腹腔内滲出液、子宮・子宮付属器、骨盤死腔液、前房水、中耳粘膜炎、口蓋扁桃、中耳分泌物、歯肉、膿胞、髄液への移行が認められた<sup>7), 8)</sup>。

(参考) 乳汁中移行

授乳ラットに<sup>14</sup>C-ドリベネム20mg(力価)/kgを静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与30分後に最高濃度に達したが、血漿中放射能濃度の約1/6であった<sup>9)</sup>。

3. 代謝・排泄

(1) 主として糸球体ろ過及び尿管分泌により腎から尿中に排泄される。健康成人男性6例に0.25g(力価)、0.5g(力価)及び1.0g(力価)を単回点滴静注したときの尿中排泄率は、投与量に関係なく、24時間までに未変化体として約75%、βラクタム環が開裂したジカルボン酸体(主代謝物)を含めると約90%であった<sup>1)</sup>。

(2) ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-1に安定性を示す<sup>10)</sup>。

4. その他

血清蛋白結合率: 0.5g(力価)1日2回反復投与試験において限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は約9%であった<sup>1)</sup>。

【臨床成績】\*\*

1. 成人

承認時における臨床試験での有効性評価対象例は731例であり、有効率は93.2%(681例)であった<sup>11)</sup>。

表6 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)	
敗血症、感染性心内膜炎	11/11	100	
深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	19/19	100	
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	20/22	90.9
整形外科領域感染症	骨髄炎、関節炎	6/6	-
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染	299/326	91.7
尿路感染症	複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)	198/209	94.7
腹腔内感染症	腹膜炎、腹腔内膿瘍	33/35	94.3
肝・胆道感染症	胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍	22/21	91.7

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)	
産婦人科領域感染症	子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎	32/37	86.5
眼科領域感染症	眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）	15/15	100
耳鼻科領域感染症	中耳炎	5/6	—
歯科・口腔外科領域感染症	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	21/21	100

重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0g（力価）1日3回投与による臨床試験で登録された101例のうち、本剤1回1.0g（力価）1日3回投与が必要となる重症・難治性感染症患者で、かつ本剤単独での有効性評価が可能な症例を選択した結果、有効性評価対象例は73例となり、有効率は75.3%（55例）であった<sup>12)・13)</sup>。

表7 臨床成績 [1回1.0g（力価）1日3回投与]

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
敗血症	27/39	69.2
肺炎	15/19	78.9
腹膜炎、腹腔内膿瘍	12/14	85.7
手術創の二次感染	1/1	—

2. 小児

承認時における臨床試験での有効性評価対象例は100例であり、有効率は97.0%（97例）であった<sup>7)・11)</sup>。

表8 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)	
敗血症	5/5	—	
リンパ管・リンパ節炎	2/2	—	
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎	61/63	96.8
尿路感染症	腎盂腎炎	11/11	100
化膿性髄膜炎	6/6 <sup>14)</sup>	—	
耳鼻科領域感染症	中耳炎	8/8	—
歯科・口腔外科領域感染症	顎骨周辺の蜂巣炎	4/5	—

注1：本剤単剤での評価が可能であった症例は6例中2例であり、他の4例はセフェム系抗生物質との併用療法での評価症例である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に対しては既存のカルバペネム系抗生物質に比べ強い抗菌力を有する<sup>15)</sup>。

2. 作用機序

細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合蛋白（PBP）に結合し、細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である。

黄色ブドウ球菌ではPBP1に、緑膿菌ではPBP2、3に、大腸菌ではPBP2に高い結合親和性を示した<sup>15)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：ドリベネム水和物（JAN）

Doripenem hydrate

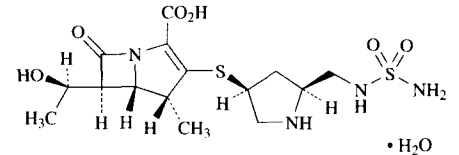
略号：DRPM

化学名： (+)-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-7-oxo-3-[[3S,5S)-5-[(sulfamoylamino)methyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

分子式： C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O

分子量： 138.52

化学構造式：



性状：

白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。融点：明確な融点を示さない。（110℃以上で徐々に着色する。）

分配係数： 0.002 [1-オクタノール/水]

【取扱い上の注意】

1. キット製品では、下記の点に注意すること。

(1) 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

(2) 次の場合には使用しないこと。

- 1) 外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
- 2) 隔壁の開通前に薬剤が溶解しているとき。
- 3) 薬剤が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

(3) 容器の液日盛りはおよその目安として使用すること。

2. 生理食塩液溶解時の安定性

0.25g 製剤1瓶及び1キットを生理食塩液100mlに溶解したときの含量を表9に示す。

表9 生理食塩液溶解時の安定性

本剤	配合量	保存条件	含量 <sup>16)</sup> (%)	
			8時間保存後	21時間保存後
瓶製品	生理食塩液 100ml	25℃	100	93
		5℃・遮光	100	99
キット製品	生理食塩液 100ml	25℃	98	91
		5℃・遮光	99	98

注1：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法：HPLC

3. 主な輸液製剤との配合変化

0.25g 製剤1瓶を主な輸液製剤に溶解したときの含量を表10に示す<sup>16)</sup>。

表10 主な輸液製剤との配合変化

輸液製剤	名称	配合量	含量 <sup>16)</sup> (%)	
			8時間保存後	21時間保存後
5%ブドウ糖注射液	100ml	97	90	
EL-3号輸液	500ml	96	88	
KN1号輸液	500ml	96	91	
KN3号輸液	500ml	95	88	
アクチット注	500ml	97	92	
ヴィーンD注	500ml	96	90	
キリット注5%	300ml	98	94	
ソリター-T1号輸液	500ml	98	92	
ソリター-T3号輸液	500ml	97	89	
フィジオソール3号輸液	500ml	95	85	
ハルトマン液pH:8-「HD」	500ml	92	77	
ラクテックG輸液	500ml	93	79	
ボタコールR輸液	500ml	93	80	

注1：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法：HPLC  
保存条件：25℃

【包装】

フィニバックス点滴静注用 0.25g：10瓶（10ml 容量瓶）  
フィニバックス点滴静注用 0.5g：10瓶（20ml 容量瓶）  
フィニバックス点滴静注用 0.25g：10キット

**【主要文献】\*\***

[文献請求番号]

- 1) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌、2005、53(S-1)、101  
〔200501276〕
- 2) 社内資料（小児患者における薬物動態）〔201101319〕
- 3) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌、2005、53(S-1)、121  
〔200501277〕
- 4) 上原慎也ほか：日本化学療法学会雑誌、2005、53(S-1)、130  
〔200501278〕
- 5) 社内資料（母集団薬物動態解析）〔201100103〕
- 6) 社内資料（血液透析患者における薬物動態）〔201100104〕
- 7) 社内資料（国内第3相試験（化膿性髄膜炎））〔201101351〕
- 8) 塩野義製薬集計：荒田次郎ほか：日本化学療法学会雑誌、2005、  
53(S-1)、303〔200501272〕を含む10文献
- 9) 社内資料（ラットにおける乳汁移行性）〔200501112〕
- 10) 山野佳則ほか：日本化学療法学会雑誌、2005、53(S-1)、92  
〔200501279〕
- 11) 塩野義製薬集計：齊藤厚ほか：日本化学療法学会雑誌、2005、53  
(S-1)、157〔200501261〕を含む17文献
- 12) 社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科））〔201100101〕
- 13) 社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科以外））  
〔201100102〕
- 14) 社内資料（国内第3相試験（一般感染症））〔201101350〕
- 15) 藤村亨滋ほか：日本化学療法学会雑誌、2005、53(S-1)、57  
〔200501281〕
- 16) 社内資料（フィニバックスの配合変化表）

**【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。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター  
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
電話 0120-956-734  
FAX 06-6202-1511  
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

1	販売名	① ジスロマック点滴静注用 500mg ② ジスロマック錠 250mg
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・含量	① 1バイアル中に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 mg (力価)] を含有する注射剤 ② 1錠中にアジスロマイシン水和物 262.0 mg [アジスロマイシンとして 250 mg (力価)] を含有する錠剤
5	用法・用量	① ジスロマック点滴静注用 500mg 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。 ② ジスロマック錠 250mg <u>&lt;深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎&gt;</u> 成人にはアジスロマイシンとして 500 mg (力価) を 1 日 1 回、3 日間合計 1.5 g (力価) を経口投与する。 <u>&lt;尿道炎、子宮頸管炎&gt;</u> 成人にはアジスロマイシンとして 1000 mg (力価) を 1 回経口投与する。 <u>&lt;骨盤内炎症性疾患&gt;</u> 成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして 250 mg (力価) を 1 日 1 回経口投与する。  (一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所)
6	効能・効果	① ジスロマック点滴静注用 500mg <u>&lt;適応菌種&gt;</u> アジスロマイシンに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、 <u>淋菌</u> 、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、 <u>レジオネラ・ニューモフィラ</u> 、ペプトストレプトコッカス属、 <u>プレボテラ属</u> 、クラミジア属、マイコプラズマ属 <u>&lt;適応症&gt;</u> 肺炎、 <u>骨盤内炎症性疾患</u> ② ジスロマック錠 250mg <u>&lt;適応菌種&gt;</u> アジスロマイシンに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、 <u>淋菌</u> 、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、 <u>レジオネラ・ニューモフィラ</u> 、ペプトストレプトコッカス属、 <u>プレボテラ属</u> 、クラミジア属、マイコプラズマ属 <u>&lt;適応症&gt;</u> 深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、 <u>骨盤内炎症性疾患</u> 、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎  (一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所)
7	備考	添付文書（案）は別紙として添付

15 員環マクロライド系抗生物質製剤  
処方せん医薬品<sup>注)</sup>

日本標準商品分類番号  
876149

貯法： 室温保存  
使用期限：3年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

**ジスロマック<sup>®</sup>**  
**点滴静注用 500mg**  
**ZITHROMAC<sup>®</sup> Intravenous use**  
点滴静注用アジスロマイシン水和物

承認番号	22300AMX00615
薬価収載	2011年9月
販売開始	2011年12月
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 バイアル中:

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のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、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、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、プレボテラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

肺炎、骨盤内炎症性疾患

**【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】**

1. 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。
2. 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。
3. 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。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）。  
**肺炎**  
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 250 mg 錠をアジスロマイシンとして 500 mg (力価) を 1 日 1 回投与に切り替え、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（「臨床成績」の項参照）。

**骨盤内炎症性疾患**

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 250 mg 錠をアジスロマイシンとして 250 mg (力価) を 1 日 1 回投与に切り替え、本剤の投与期間は 1～2 日間、総投与期間は合計 7 日間で実施され、総投与期間として 7 日間を超える投与経験はない（「臨床成績」の項参照）。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 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
- (2) 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。〕
- (3) 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**

- (1) 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。
- (2) 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ので注意すること。
- (3) 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、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。
- (4) 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 <sup>1,2)</sup> 。	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 <sup>3)</sup> 。	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、アジスロマイシンで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 <sup>4)</sup> 。	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 <sup>5)</sup> 。	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、投与終了後も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(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(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380例において、96例(25.26%)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(9.21%)、注入部位疼痛(4.74%)、悪心(2.63%)、血性静脈炎(1.84%)、カンジダ症(1.32%)、腹痛(1.32%)、発疹(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、出血性大腸炎**：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の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、血便等があらわれた場合にはただちに投与を中止し、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 <sup>注1)</sup>	0.1~1%未満 <sup>注1)</sup>	0.1%未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
皮膚 <sup>注3)</sup>		発疹、蕁麻疹、そう痒症	アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮



				膚乾燥、皮膚変色、脱毛
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、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加
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、 $\gamma$ -GTP 増加、LDH 増加、 <u>肝機能検査異常</u>	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、腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、頻尿
消化器	下痢	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	便秘、口内炎、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	舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、痒炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、感覚鈍麻、不眠症	失神、痙攣、振戦、激越、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯覚、攻撃性
感染症		カンジダ症	胃腸炎	真菌感染、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、 $\beta$ 溶血性レンサ球菌感染、膈炎
眼				結膜炎、眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎、眼痛、視力障害
筋骨格系				筋肉痛、関節痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、関節腫脹
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嘔声	鼻出血、アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯

				留
耳				耳痛、難聴、耳鳴、聴力低下、耳の障害
生殖器			卵巣嚢腫	精巣痛、不正子宮出血
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水、血中重炭酸塩減少、低カリウム血症
注入部位		疼痛	血管外漏出、紅斑	
その他			発熱、口渇、気分不良、倦怠感、浮遊感	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、疼痛、疲労

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及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のあるので、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<sup>6)</sup>、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。

## 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溶液濃度 1.0 mg/mL に希釈する。  
100 mg/mL 溶液を調製の際には、注射用水以外での調製データはないことから、注射用水以外の溶液を使用しないこと。  
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<sup>7)</sup>。
- (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、投薬中止後消失することが確認されている<sup>8~13)</sup>。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<sup>14)</sup>（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<sup>15)</sup>、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。

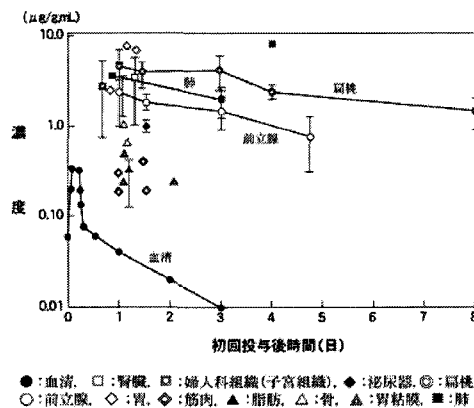


図1 手術予定患者にアジスロマイシン500mg(力価)を経口投与後の血清及び組織内濃度 (組織内濃度:平均値±標準偏差, n=2~35) (血清中濃度:平均値, n=10)

<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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。

2. 血清中濃度<sup>18)</sup>

健康成人男子各 10 例にアジスロマイシン 500 mg を、1 mg/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 10~12% 上昇、AUC<sub>0-24</sub> は約 1.5~1.6 倍に増加した。

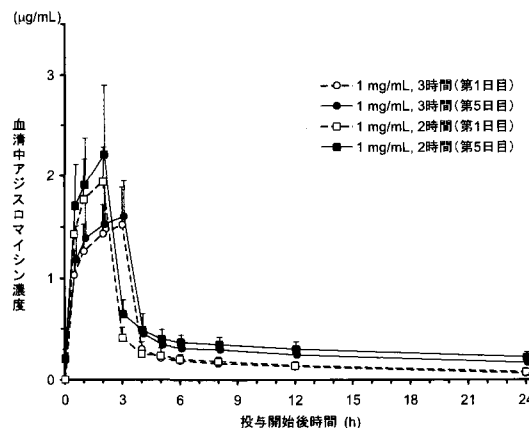


図2 単回及び反復投与後の血清中濃度推移 (血清中濃度:平均値±標準偏差, n=10)

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 <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)
3 時間	10	1.53 ± 0.36	65.2 ± 14.9 <sup>18)</sup>	6.88 ± 1.23	10.9 ± 1.0 <sup>18)</sup>
2 時間	10	1.99 ± 0.36	89.7 ± 43.2	7.02 ± 1.41	13.2 ± 3.0

注: 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<sup>19)</sup>。

### 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<sup>20)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>14</sup>C-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<sup>6)</sup>。

### 5. 肝機能障害患者<sup>21)</sup>

#### 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<sup>註)</sup>を500mg(力価)単回経口投与した時、健康成人男子に比べて、C<sub>max</sub>が増加し、t<sub>1/2</sub>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<sup>22,23)</sup>

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

#### (1) 呼吸器感染症(肺炎)

呼吸器感染症(肺炎)を対象とした無作為化比較試験を含む国内臨床試験<sup>24)</sup>73例及び外国臨床試験<sup>25)</sup>137例の成績は以下のとおりである。

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 $\geq$ 2 $\mu$ g/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 <sup>a)</sup> 有効率(%)
感受性別：	
耐性(MIC $\geq$ 2 $\mu$ g/mL)	10/11 (90.9)
MIC不明	2/3 (66.7)
MIC別：	
MIC=4 $\mu$ g/mL	1/1 (100)
MIC=8 $\mu$ g/mL	0/1 (0)
MIC=16 $\mu$ g/mL	3/3 (100)
MIC>64 $\mu$ g/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 $\times$ 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。

#### (2) 骨盤内炎症性疾患

骨盤内炎症性疾患を対象とした国内臨床試験<sup>26)</sup>51例(詳細診断名：肝周囲炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎)の成績は以下のとおりである。

臨床試験では、本剤500mgを1日1回、1～2日間点滴静注した後、アジスロマイシン250mg錠をアジスロマイシンとして250mg(力価)を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。

投与開始15日目の有効率は94.1%(48/51)であった。主な原因菌であるクラミジア・トラコマティス及び淋菌に対する臨床効果(有効率)及び細菌学的効果(菌消失率)は、それぞれ、100%(12/12、6/6及び11/11、6/6)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、淋菌、プレボテラ属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<sup>27～31,35～41)</sup>。

(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<sup>30～34)</sup>。

(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<sup>27)</sup>。

### 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<sup>42)</sup>。

## 【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- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-

hexopyranosyloxy)-10-aza-6,12,13-trihydroxy-

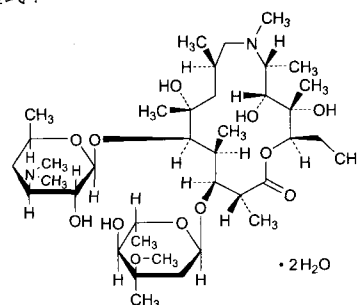
2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

略号：AZM

分子式：C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>·2H<sub>2</sub>O

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 (C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> : 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 バイアル

### 【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 [L20110309009]
- 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) Hoffer, 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 [L20110309006]
- 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 [L20110309007]
- 26) 社内資料：骨盤内炎症性疾患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 [L20111117014]
- 27) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 95, 1995 [L19990308148]
- 28) 栗原 京子ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 24, 1995 [L19990308154]
- 29) 加藤 直樹ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 31, 1995 [L19990308153]
- 30) Ishida, K. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 38(4) : 790, 1994 [L19981019036]
- 31) Niki, Y. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 38(10) : 2296, 1994 [L19980916012]
- 32) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 68, 1995 [L19990122001]
- 33) 西野 武志ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 40, 1995 [L19990308152]
- 34) 長島 正人ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 8, 1995 [L19981005042]
- 35) Choi, GE et al. : *Korean J Lab Med* 30(1) : 28, 2010 [L20110414006]
- 36) 小川 美保ほか：Pharma Medica 24(3) : 109, 2006 [L20060405046]
- 37) Mikamo, H. et al. : *Chemotherapy* 49(1-2) : 62, 2003 [L20040108085]
- 38) Kuriyama, T. et al. : *Oral Microbiol Immunol* 22(4) : 285, 2007 [L20070823091]
- 39) 金子 明寛：日本口腔外科学会雑誌 56(10) : 546, 2010 [L20101208189]
- 40) Waites, KB et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 53(5) : 2139, 2009 [L20090511156]
- 41) Hamasuna, R. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 53(11) : 4938, 2009 [L20091026131]
- 42) 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

申請時  
2011年8月改訂(第16版)

15員環マクロライド系抗生物質製剤  
処方せん医薬品<sup>注</sup>

日本標準商品分類番号  
876149

## ジスロマック錠

250mg

ZITHROMAC<sup>®</sup> Tablets

アジスロマイシン水和物錠

貯法：室温保存  
使用期限：3年(最終年月を外箱等に記載)

注)注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21200AMZ00160
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年6月
効能追加	201X年X月
再審査結果	2009年3月
再評価結果	2004年9月
国際誕生	1991年4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

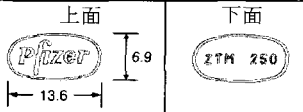
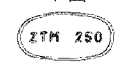

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

1錠中:

販売名 成分	ジスロマック錠 250mg
有効成分	日局 アジスロマイシン水和物 262.0 mg (アジスロマイシンとして 250 mg (力価))
添加物	無水リン酸水素カルシウム、部分アルファ化デンブ、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

#### 2. 性状

外形 (mm)	識別コード	色調等
上面  下面 	Pfizer ZTM250	白色 フィルム コート錠
側面 		

### 【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、淋菌、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、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、プレボテラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、副鼻腔炎、菌周組織炎、菌冠周囲炎、顎炎

### 【用法・用量】

<深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎、菌周組織炎、菌冠周囲炎、顎炎>

成人にはアジスロマイシンとして、500 mg (力価) を1日1回、3日間合計 1.5 g (力価) を経口投与する。

<尿道炎、子宮頸管炎>

成人にはアジスロマイシンとして、1000 mg (力価) を1回経口投与する。

<骨盤内炎症性疾患>

成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして 250 mg (力価) を1日1回経口投与する。

### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 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すること。
2. 本剤で治療を開始し、4日日以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合にはアジスロマイシン投与開始後2~4週間は経過を観察し、効果を判定すること。細菌学的検査結果または臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること(「相互作用」(3)の項参照)。
3. 外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤 500 mg (力価) を1日1回3日間経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続することが予測されているので、注射剤による治療が適応されない感染症の治療に必要な投与期間は3日間とする。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合には本剤 1000 mg (力価) を1回経口投与することにより、アジスロマイシン感性のトラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)に対して有効な組織内濃度が約10日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与回数は1回とする。
4. 肺炎については、症状に応じてアジスロマイシン注射剤から治療を開始する必要性を判断すること。なお、アジスロマイシン注射剤による治療を行った肺炎に対して、本剤に切り替える場合は、症状に応じて投与期間を変更することができる。
5. アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替え、総投与期間が10日を超える場合は、経過観察を十分に行うこと(「臨床成績」の項参照)。

#### 肺炎

アジスロマイシン注射剤から本剤へ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、注射剤から本剤に切り替えアジスロマイシン注射剤の投与期間は2~5日間、総投与期間は合計7~10日間で行われ、総投与期間として10日間を超える投与経験は少ない(「臨床成績」の項参照)。

#### 骨盤内炎症性疾患

アジスロマイシン注射剤から本剤へ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、アジスロマイシン注射剤から本剤に切り替え、アジスロマイシン注射剤の投与期間は1~2日間、総投与期間は合計7日間で行われ、総投与期間として7日間を超える投与経験はない(「臨床成績」の項参照)。

6. レジオネラ・ニューモフィラに対して、アジスロマイシン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験が少ない）。
7. 骨盤内炎症性疾患に対して、アジスロマイシン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験はない）。

## 【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）

- 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もので注意すること。
- 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、服用を中止し、ただちに医師に連絡すること。
  - 服用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
制酸剤（水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム）	本剤の最高血中濃度低下の報告がある <sup>1)</sup> 。	機序不明
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 <sup>2),3)</sup> 。	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、本剤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 <sup>4)</sup> 。	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、本剤で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	本剤の 1200 mg 投与で、本剤の濃度・時間曲線下面積 (AUC)	機序不明

	及び平均最高血中濃度の上昇の報告がある <sup>5)</sup> 。	
ジゴキシン	本剤との併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある <sup>6)</sup> 。	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、本剤のチトクローム P450 による代謝は確認されていない。

- 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。〕
- 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

本剤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、投与終了後も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

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（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（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。

アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替えた（スイッチ療法）場合の承認時の臨床試験 380 例において、96 例（25.26%）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（9.21%）、注入部位疼痛（4.74%）、悪心（2.63%）、血栓性静脈炎（1.84%）、カンジダ症（1.32%）、腹痛（1.32%）、発疹（1.32%）等であった。

#### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 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。
- 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。
- 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、出血性大腸炎**：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の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、血便等があらわれた場合にはただちに投与を中止し、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 <sup>注1)</sup>	0.1～1%未満 <sup>注1)</sup>	0.1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
皮膚 <sup>注3)</sup>		発疹、蕁麻疹、そう痒症	アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛
血液	好酸球数増加	白血球数減少 <sup>注4)</sup>	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少 <sup>注4)</sup> 、プロトロンビン時間延長、血小板数減少	貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加
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、腎臓痛、排尿困難、尿潜

消化器	下痢 <sup>注4)</sup>	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	便秘、口内炎、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	血陽性、頻尿 舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、腭炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、感覚鈍麻、不眠症	失神、痙攣、振戦、激越 <sup>注4)</sup> 、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性
感染症		カンジダ症	胃腸炎	真菌感染、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、β溶血性レンサ球菌感染、膈炎
眼				結膜炎、眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎、眼痛、視力障害
筋骨格系				筋肉痛、関節痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、関節腫脹
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嘔声	鼻出血、アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯留
耳				耳痛、難聴、耳鳴、聴力低下、耳の障害
生殖器			卵巣嚢腫	精巣痛、不正子宮出血
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水、血中重碳酸塩減少、低カリウム血症
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、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、疼痛、疲労

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及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。

注4：「小児等への投与」の項参照。

### 5. 高齢者への投与

本剤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のあるので、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<sup>7)</sup>、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

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

(2) 承認時に、小児で白血球数減少が認められたのは442例中33例で、このうち9例において好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下に減少した。白血球数減少が認められた症例の多くは、投与開始7日後あるいは8日後の検査日において回復がみられた。したがって、顆粒球数（好中球数）減少もあわせて十分観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、必要があれば、他の抗菌薬に切り替えた上、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

(3) 承認時の小児における下痢の発現頻度は、2歳未満（124例中8例）では2歳以上（602例中6例）と比べて高いので注意し、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。

(4) 市販後の自発報告において、小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので注意すること。

### 8. 過量投与

(1) **症状**：本剤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1.5g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

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

### 10. その他の注意

(1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験（雄2ヵ月以上、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<sup>8)</sup>。

(2) 動物（ラット、イヌ）に20～100 mg/kg を1～6ヵ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<sup>9～14)</sup>。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) 本剤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。

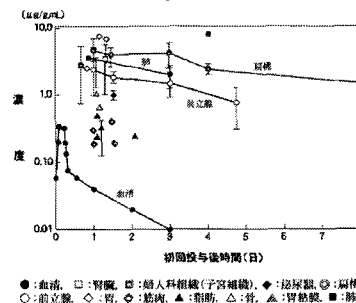
### 【薬物動態】

#### 1. 組織内濃度

##### 外国人データ

手術予定患者に本剤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<sup>15)</sup>。

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<sup>16)</sup>、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。



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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

#### 2. 血清中濃度

##### (1) 単回投与

健康成人男子6名に本剤250、500及び1000 mg（力価）を単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表1に示す<sup>19)</sup>。

表1 単回経口投与後の薬物動態パラメータ  
（平均値±標準偏差、N=6/群）

投与量 (mg)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-48</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-168</sub> (µg·h/mL)
250	2.7 ± 0.8	0.24 ± 0.12	NA	1.73 ± 0.39	NA
500	2.5 ± 0.8	0.58 ± 0.11	61.9 ± 9.4	3.32 ± 0.46	4.41 ± 0.48
1000	2.3 ± 0.8	0.74 ± 0.14	68.1 ± 12.4	7.29 ± 1.16	10.51 ± 1.72

NA：算出せず

##### (2) 反復投与

健康成人男子6名に本剤250及び500 mg（力価）を1日1回3日間反復経口投与した場合、初回投与及び最



終投後の血清中濃度に差はみられず、蓄積は認められなかった<sup>19)</sup>。

### (3) 食事の影響

健康成人男子 8 名に本剤 500 mg (力価) をクロスオーバー法により、空腹時又は食後に単回経口投与した場合の体内動態パラメータには有意差は認められず、本剤の吸収に及ぼす食事の影響はないものと考えられる<sup>20)</sup>。

### 3. 血清蛋白結合率

本剤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<sup>21)</sup>。

### 4. 代謝・排泄

健康成人男子 6 名に本剤 500 mg (力価) を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<sup>19)</sup>。

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<sup>21)</sup>。本剤は胆汁、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<sup>14</sup>C-標識アジスロマイシン 20 mg/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<sup>7)</sup>。

### 5. 肝機能障害患者<sup>22)</sup>

#### 外国人データ

軽度及び中等度の肝機能障害患者 (成人) 16 例に本剤 500 mg (力価) を単回経口投与した時、健康成人男子に比べて、 $C_{max}$  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。

### 6. 腎機能障害患者<sup>23, 24)</sup>

腎機能障害患者 (成人) 17 例に本剤 500 mg (力価) を単回経口投与した時、本剤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】

### 臨床効果

#### 本剤投与のみの成績

二重盲検比較試験 (呼吸器感染症 (肺炎、慢性気道感染症)、皮膚科感染症、歯科・口腔外科感染症及びクラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎) を含む国内臨床試験 450 例及び外国臨床試験 239 例の成績は以下のとおりである。

- 浅在性化膿性疾患 (せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管 (節) 炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎) に対する有効率は 91.8% (67/73) であった<sup>25, 26)</sup>。また、二重盲検比較試験で浅在性化膿性疾患に対する本剤の有効性が確認された<sup>26)</sup>。
- 呼吸器感染症 (咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、慢性気管支炎、気管支拡張症 (感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、マイコプラズマ肺炎) に対する有効率は 97.6% (373/382) であった<sup>27~30)</sup>。また、二重盲検比較試験で肺炎<sup>29)</sup>、慢性気道感染症<sup>30)</sup>に対する本剤の有効性が確認された。
- 耳鼻科領域感染症 (副鼻腔炎) に対する有効率は 100% (36/36) であった<sup>31)</sup>。
- 歯科・口腔外科領域感染症 (歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎) に対する有効率は 85.9% (73/85) であった<sup>32)</sup>。また、二重盲検比較試験で歯科・口腔外科領域感染症に対する本剤の有効性が確認された<sup>32)</sup>。
- クラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎に対する本剤 1,000 mg (力価) 1 回投与の有効率

(PCR 法による陰性化率) は主判定時期である投与開始 15 日目では 86.7% (98/113) であった。また、副判定時期である投与開始 29 日目では 90.7% (98/108\*) であった<sup>33)</sup>。

\*: 29 日目の解析から除外した 5 症例は、投与開始 15 日目を以降に併発疾患を発現した 1 例、抗菌薬を併用した 1 例及び投与開始 15 日目で観察を終了した 3 例であった。

### アジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替え (スイッチ療法) た場合の成績

#### (1) 呼吸器感染症 (肺炎)

呼吸器感染症 (肺炎) を対象とした無作為化比較試験を含む国内臨床試験<sup>34)</sup> 73 例及び外国臨床試験<sup>35)</sup> 137 例の成績は以下のとおりである。なお、臨床試験では、アジスロマイシン注射剤 500 mg を 1 日 1 回、2~5 日間点滴静注した後、アジスロマイシン 250 mg 錠又はカプセルを 500 mg (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 $\geq$ 2  $\mu$ g/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 <sup>a)</sup> 有効率 (%)
感受性別:	
耐性 (MIC $\geq$ 2 $\mu$ g/mL)	10/11 (90.9)
MIC 不明	2/3 (66.7)
MIC 別:	
MIC =4 $\mu$ g/mL	1/1 (100)
MIC =8 $\mu$ g/mL	0/1 (0)
MIC =16 $\mu$ g/mL	3/3 (100)
MIC >64 $\mu$ g/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  $n/N \times 100$  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。

#### (2) 骨盤内炎症性疾患

骨盤内炎症性疾患を対象とした国内臨床試験<sup>36)</sup> 51 例 (詳細診断名: 肝周囲炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎) の成績は以下のとおりである。

臨床試験では、本剤 500 mg を 1 日 1 回、1~2 日間点滴静注した後、アジスロマイシン 250 mg 錠をアジスロマイシンとして 250 mg (力価) を 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 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。

投与開始 15 日目の有効率は 94.1% (48/51) であった。主な原因菌であるクラミジア・トラコマティス及び淋菌に対する臨床効果 (有効率) 及び細菌学的効果 (菌消失率) は、それぞれ、100% (12/12、6/6 及び 11/11、6/6) 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）・カタラリス、インフルエンザ菌、淋菌、プレボテラ属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<sup>37~41, 45~51</sup>。
- (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<sup>40~44</sup>。
- (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<sup>37</sup>。

## 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<sup>52</sup>。

## 【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）

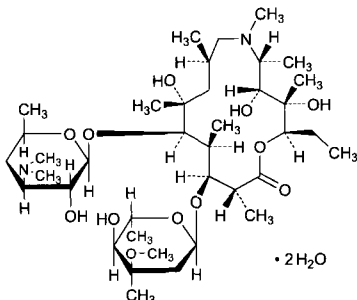
化学名：(2R,3S,4S,5R,6R,8R,11R,12R,13S,14R)-5-(3,4,6-  
Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-  
3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-  
hexopyranosyloxy)-10-aza-6,12,13-trihydroxy-  
2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

略号：AZM

分子式：C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>・2H<sub>2</sub>O

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（C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>：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】

250mg錠：60錠、300錠（PTP）

60錠、300錠（患者さん用パッケージ入りPTP）

## 【主要文献】

- 1) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol 31(2) : 164, 1991 [L19981029016]
- 2) Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32(2) : 269, 1998 [L19980924044]
- 3) Lane, G. : Ann Pharmacother 30(7/8) : 884, 1996 [L19980925042]
- 4) 社内資料：シクロスロリンとの薬物相互作用 [L20000216021]
- 5) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40(12-2) : 1522, 2000 [L20001215065]
- 6) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther 86(4):383,2009 [L20090928014]

- 7) 武藤 秀弥ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 110, 1995 [L19990308111]
- 8) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216038]
- 9) 社内資料：ラット経口1カ月毒性試験 [L20000216030]
- 10) 社内資料：イヌ経口1カ月毒性試験 [L20000216031]
- 11) 社内資料：ラット経口6カ月毒性試験 [L20000216034]
- 12) 社内資料：イヌ経口6カ月毒性試験 [L20000216035]
- 13) 社内資料：イヌ経口6カ月毒性試験及び回復性試験 [L20000216036]
- 14) 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]
- 15) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 25(Suppl. A) : 73, 1990 [L19981006040]
- 16) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40(11) : 2577, 1996 [L19970513016]
- 17) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33(3) : 277, 1989 [L19980911010]
- 18) 横山 秀一ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 122, 1995 [L19990308147]
- 19) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 139, 1995 [L19981023009]
- 20) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 177, 1995 [L19990308145]
- 21) 社内資料：ヒトにおける尿および胆汁中代謝物の検討 [L20000216018]
- 22) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31(Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 23) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 186, 1995 [L19990308144]
- 24) Hoffer, D. et al. : Infection 23(6) : 356, 1995 [L19981012081]
- 25) 社内資料：皮膚科領域感染症に対する用量設定試験 [L20000216002]
- 26) 社内資料：皮膚科領域感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216005]
- 27) 社内資料：レンサ球菌性咽頭炎を対象とした二重盲検比較試験 [L20000216007]
- 28) 社内資料：後期第Ⅱ相試験 肺炎に対する用量設定試験 [L20000216001]
- 29) 社内資料：肺炎に対する二重盲検比較試験 [L20000216003]
- 30) 社内資料：慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216004]
- 31) 社内資料：急性副鼻腔炎を対象としたオープン比較試験 [L20000216008]
- 32) 社内資料：歯科・口腔外科領域感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216006]
- 33) 社内資料：クラミジア・トラコモティスによる性感染症に対する国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 [L20040423003]
- 34) 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 [L20110309006]
- 35) 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 [L20110309007]
- 36) 社内資料：骨盤内炎症性疾患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 [L20111117014]
- 37) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 95, 1995 [L19990308148]
- 38) 栗原 京子ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 24, 1995 [L19990308154]
- 39) 加藤 直樹ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 31, 1995 [L19990308153]
- 40) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(4) : 790, 1994 [L19981019036]
- 41) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(10) : 2296, 1994 [L19980916012]

- 42) 松永 敏幸ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 68, 1995 [L19990122001]
- 43) 西野 武志ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 40, 1995 [L19990308152]
- 44) 長島 正人ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 8, 1995 [L19981005042]
- 45) Choi, GE et al. : Korean J Lab Med 30(1):28, 2010[L20110414066]
- 46) 小川 美保ほか: Pharma Medica 24(3): 109, 2006 [L20060405046]
- 47) Mikamo, H. et al. : Chemotherapy 49(1-2): 62, 2003 [L20040108085]
- 48) Kuriyama, T. et al. : Oral Microbiol Immunol 22(4): 285, 2007 [L20070823091]
- 49) 金子 明寛: 日本口腔外科学会雑誌 56(10): 546, 2010 [L20101208189]
- 50) Waites, KB et al. : Antimicrob Agents Chemother 53(5): 2139, 2009 [L20090511156]
- 51) Hamasuna, R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 53(11): 4938, 2009 [L20091026131]
- 52) 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

(新聞発表用)

1	販 売 名	シムビコートタービュヘイラー30 吸入 シムビコートタービュヘイラー60 吸入
2	一 般 名	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	シムビコートタービュヘイラー30 吸入 シムビコートタービュヘイラー60 吸入 1 回吸入量中、ブデソニドとして 160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 µg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入（ブデソニドとして 160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回（合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36 µg）までとする。 維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。 維持療法と頓用吸入を合計した本剤の 1 日の最高量は、通常 8 吸入までとするが、一時的に 1 日合計 12 吸入（ブデソニドとして 1920 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 54 µg）まで増量可能である。
6	効 能 ・ 効 果	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β <sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合)
7	備 考	本剤は、吸入ステロイド剤であるブデソニドと長時間作動型 β <sub>2</sub> 刺激剤であるホルモテロールフマル酸塩水和物の 2 つの有効成分を配合した定量式吸入用散剤である。今回、本剤を気管支喘息の維持治療薬として定期吸入することに加えて、症状発現時に発作治療薬として要時吸入を追加で行う治療法について製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

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

貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること  
 注意：「取扱い上の注意」の項参照

ドライパウダー吸入式喘息治療配合剤  
**シムビコート®タービュヘイラー® 30 吸入**  
**シムビコート®タービュヘイラー® 60 吸入**

	30 吸入	60 吸入
承認番号	22100AMX022	22100AMX022
薬価収載	2009年12月	2009年12月
販売開始	2010年1月	
国際誕生	2000年8月	

ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤  
**Symbicort® Turbuhaler®**

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。〕
- 本剤の成分に対して過敏症（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者

**【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）**  
 結核性疾患の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。〕

**【組成・性状】**

**1. 組成**

販売名	シムビコートタービュヘイラー 30 吸入	シムビコートタービュヘイラー 60 吸入
1 回吸入量（容器から放出される量） <sup>注1)</sup>	ブデソニド 160 µg ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 µg	
添加物	乳糖水和物 <sup>注2)</sup>	

注1) 本剤とパルミコートタービュヘイラー（本剤の成分の1つであるブデソニド製剤）の用量対応表を【参考】に記載した。

注2) 夾雑物として乳蛋白を含む。

**2. 性状**

販売名	シムビコートタービュヘイラー 30 吸入	シムビコートタービュヘイラー 60 吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤	
色・形状	本体白色、回転グリップ赤色の合成樹脂製の吸入器（タービュヘイラー）に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	

**【効能・効果】**

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合）

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。

**【用法・用量】**

通常、成人には、維持療法として1回1吸入（ブデソニドとして160 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 µg）を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての1日の最高量は1回4吸入1日2回（合計8吸入：ブデソニドとして1280 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 µg）までとする。

維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に1吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入（ブデソニドとして1920 µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 µg）まで増量可能である。

**（参考）**

維持療法として用いる場合	維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合 （維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者で可能）		
用法・用量	発作発現時の頓用吸入としての用法・用量	1回の発作発現における吸入可能回数	1日最高量
通常1回1吸入1日2回、症状に応じて1回4吸入1日2回まで。	1吸入行い、数分経過しても発作が持続する場合は、さらに1吸入する。必要に応じてこれを繰り返す。	6吸入まで <sup>注1)</sup>	通常合計8吸入まで、一時的に合計12吸入まで <sup>注2)</sup>

注1) 用法・用量に関連する使用上の注意【本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合】3.を参照

注2) 維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じて吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- 発作治療薬（本剤の頓用吸入を含む）の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めよう患者に注意を与えと共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。
- 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。
- β刺激剤の薬理学的作用による症状（動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

**【本剤を維持療法として使用する場合】**

発作に対しては、長時間作動型吸入β<sub>2</sub>刺激剤等の適切な薬剤を使用すること。

**【本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合】**

- 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。
- 発作に対しては原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
- 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大6吸入までとする。
- 1日使用量が合計8吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。
- 維持療法として1回2吸入1日2回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと（1回2吸入1日2回を超える用量を投与している時に本剤

を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない。

### 【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) 感染症の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺ホルモンの分泌を亢進するおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
- (4) 心疾患のある患者 [ $\beta_1$  作用により症状を増悪させるおそれがある。]
- (5) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。]
- (6) 低カリウム血症の患者 [ $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase を活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
- (7) 重度な肝機能障害のある患者 [本剤の成分であるブデソニド及びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の 1 日最高量（1 回 4 吸入 1 日 2 回（1280/36  $\mu\text{g}/\text{日}$ ））の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合は最高用量（1 回 4 吸入 1 日 2 回）の投与は慎重に行うこと。また喘息患者を対象とした国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、維持療法として定期吸入することに加えて頓用吸入する場合には、本剤の通常 1 日最高量である合計 8 吸入超の使用経験、及び発作発現時に 1 回 6 吸入した使用経験は少ないため、1 日最高量の投与は慎重に行うこと。
- (2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。
- (3) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (4) 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。
- (5) 以下の注意喚起を患者に与えること。
  - 1) 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。
  - 2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
- (6) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。
- (8) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々にすること。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (11) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がま

れにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。

- (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (13) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。

#### 3. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。 【薬物動態】の項参照
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等		
$\beta$ 遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	$\beta$ 受容体において競合的に拮抗する。

#### 4. 副作用

本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 314 例中 58 例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は嘔声 17 例（5.4%）、筋痙攣 9 例（2.9%）、動悸 8 例（2.5%）、咽喉頭疼痛 4 例（1.3%）であった（承認時）。本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象 1049 例（日本人 201 例含む）中 41 例（3.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症 5 例（0.5%）、動悸 5 例（0.5%）であった。日本人患者では 201 例中 18 例（9.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、動悸 3 例（1.5%）、口腔咽喉痛 2 例（1.0%）、口腔咽頭不快感 2 例（1.0%）であった（用法・用量追加申請時）。本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 25 例中 8 例（32.0%）に副作用が認められた。主な副作用は振戦 3 例（12.0%）、血中カリウム減少 2 例（8.0%）であ

った（用法・用量追加申請時）。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状（1%未満）：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な血清カリウム値の低下（1%未満）： $\beta_2$  刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 $\beta_2$  刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣 <sup>注2)</sup>
消化器		悪心
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害
循環器	動悸	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣
内分泌		高血糖
その他		皮膚挫傷

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。  
 注2) 短時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。  
 発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：用法・用量追加申請時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。  
 [ラットを用いた器官形成毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に対しては、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。  
 [ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。]

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（国内での使用経験がない）。

8. 過量投与

- (1) ブデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (2) ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、 $\beta$  刺激剤の薬理

学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取扱上の注意」の項参照）
- (3) 吸入後：口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

10. その他の注意

- (1) 他の長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。  
 米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール群とプラセボ群間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の 1 つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。
- (2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

【薬物動態】

<日本人における成績>

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人への単回投与

健康成人男子 14 例に本剤 4 吸入（ブデソニド：640  $\mu\text{g}$ 、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18  $\mu\text{g}$ ）を単回吸入投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に達した。終末相の半減期はブデソニドで約 3 時間、ホルモテロールで約 6 時間であった<sup>2)</sup>。

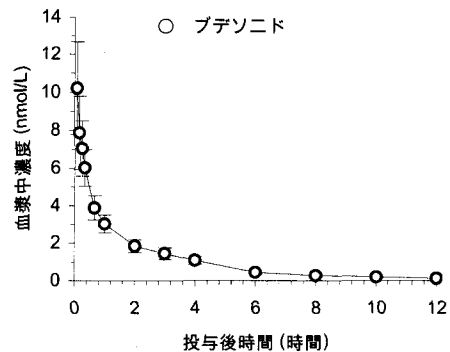


図1 単回吸入投与後の血漿中ブデソニド濃度（14例の平均値±標準偏差）

表1 単回吸入投与後のブデソニドの薬物動態パラメータ（14例の平均値±標準偏差）

ブデソニド ( $\mu\text{g}$ )	$C_{\text{max}}$ (nmol/L)	$T_{\text{max}}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
640	10.3 ± 2.37	5.36 ± 1.34	14.0 ± 1.93	3.09 ± 0.49

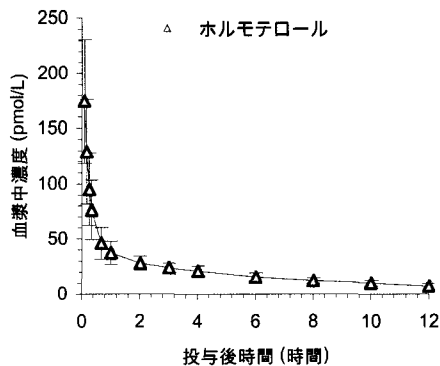


図2 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度 (14 例の平均値±標準偏差)

表2 単回吸入投与後のホルモテロールの薬物動態パラメータ (14 例の平均値±標準偏差)

ホルモテロール フマル酸塩 水和物 (μg)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0-∞</sub> (pmol·h/L)	t <sub>1/2</sub> (h)
18	175±56.4	5.00±0.00	329±81.0	6.14±2.66

### (2) 健康成人への反復投与

健康成人男子 11 または 12 例に本剤 2 吸入(ブデソニド:320 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物:9 μg) または 4 吸入(ブデソニド:640 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物:18 μg) を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはそれぞれ投与後 10 分以内、投与後 5 分に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に達した。消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) はブデソニドで約 3.5 時間、ホルモテロールで約 5~7 時間であった。ブデソニド及びホルモテロールの C<sub>max</sub> 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。ブデソニド及びホルモテロールともに反復投与による薬物動態の変化は認められなかった<sup>2)</sup>。

### <外国人における成績>

#### 1. 血漿中濃度

健康成人に本剤吸入投与後のブデソニド及びホルモテロール各成分の薬物動態パラメータは、ブデソニド及びホルモテロールの各単剤を投与(タービュヘイラーを使用)したときと同様であった<sup>3)</sup>。

#### 2. 分布

ヒト血漿蛋白質との結合率はブデソニドで約 90%<sup>4)</sup>、ホルモテロールで約 50%<sup>5)</sup>であった (*in vitro* 試験)。分布容積はブデソニドで約 3 L/kg<sup>6)</sup>、ホルモテロールで約 5 L/kg<sup>7)</sup>であった。

#### 3. 代謝・排泄

健康成人に <sup>3</sup>H 標識ブデソニド 100 μg を静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに投与量の 57%が尿中に、34%が糞中に排泄された。ブデソニドの血漿及び尿中の主代謝物は、16α-ヒドロキシプレドニゾン及び 6β-ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった<sup>8)</sup>。

健康成人に <sup>3</sup>H 標識ホルモテロール 37 μg を経口投与後直ちに <sup>3</sup>H 標識ホルモテロール 16 μg を静脈内持続注入 (30 分) したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 62%が尿中に、24%が糞中に排泄された。血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中には O-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた<sup>9)</sup>。

#### 4. 代謝酵素

ブデソニドの代謝には CYP3A4 が関与する (*in vitro*)<sup>10)</sup>。ホルモテロールの O-脱メチル化反応には主として CYP2D6 及び CYP2C 分子種が関与する (*in vitro*)<sup>11)</sup>。

#### 5. 相互作用

健康成人にブデソニド 3 mg (カプセル剤) とケトコナゾール 200 mg を併用経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド

単剤投与時に比べて 6.8 倍上昇した<sup>12)</sup>。また、ブデソニド 1000 μg (加圧式定量噴霧吸入器) を吸入時にイトラコナゾール 200 mg を経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 4.2 倍上昇した<sup>13)</sup>。

### 【臨床成績】

1. テオフィリン徐放製剤と吸入ステロイド剤を併用中の成人気管支喘息患者 346 例を対象とした二重盲検実薬対照比較試験において、本剤 (ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物) 1 回 1 吸入 1 日 2 回、又は対照薬 (ブデソニドとテオフィリン徐放製剤の併用) 1 日 2 回を 8 週間投与した結果は、下表のとおりであった<sup>14)</sup>。

表3 朝のピークフロー値の投与前からの変化量 (L/min)

投与群	症例数	投与前からの 変化量*	群間差** 95%信頼区間
本剤 (ブデソニド/ ホルモテロールフ マル酸塩水和物)	176	15.2±31.2	8.76 (2.64, 14.88)
対照(ブデソニド+ テオフィリン徐放 製剤)	170	6.5±26.2	

\*算術平均±標準偏差、\*\* 投与前値で調整した平均値の差

2. 成人気管支喘息患者 138 例を対象とした長期投与試験において、本剤 1 回 1 吸入、2 吸入または 4 吸入 1 日 2 回を 52 週間投与したとき、肺機能に関連した評価項目の投与前からの推移は下図の通りであった (図 3)<sup>15)</sup>。なお、本試験では、組み入れ時のステロイドの用量に応じて本剤 1 吸入または 2 吸入 1 日 2 回で投与開始し、投与開始 2 週以降は症状に応じて 4 吸入 1 日 2 回まで適宜増減した。

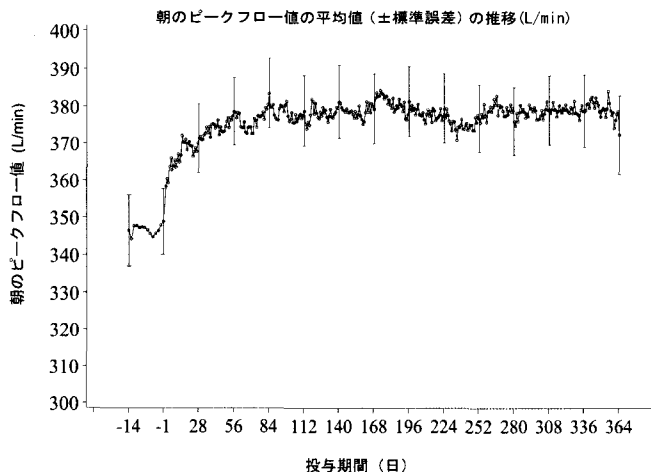


図3 朝のピークフロー値の平均値の推移

3. 成人気管支喘息患者 2091 例 (日本人患者 400 例を含む) を対象とした二重盲検実薬対照比較試験において、本剤 1 回 1 吸入 1 日 2 回を維持療法として定期吸入することに加えて、発作発現時 (咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状) に本剤または対照薬 (テルブタリン硫酸塩の吸入剤<sup>16)</sup>) を頓用吸入する治療法を 52 週間行った。本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法により、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し (p=0.0007、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは約 30%低下した (図 4)。また対照群と比較して重症急性増悪回数は少なく (0.214 回/人・年 対 0.307 回/人・年)、重症急性増悪を発現した患者の割合についても小さかった (16.2% 対 22.0%)<sup>16)</sup>。



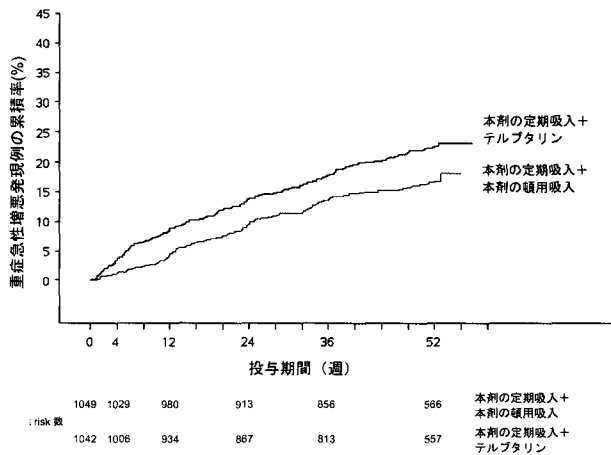


図4 初回の重症急性増悪までの期間

- 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 3394 例を対象とした 12 ヶ月間の実薬対照比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入 (1 吸入 1 日 2 回) することに加えて発作発現時 (咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状) に頓用吸入する治療法により、対照群 (本剤 1 吸入 1 日 2 回の定期吸入に加えて発作発現時にホルモテロール<sup>注2</sup>を頓用吸入) と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し ( $p=0.0048$ 、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは 27% 低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった (0.19 回/人・年 対 0.29 回/人・年)<sup>17)</sup>。
- 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 3335 例を対象とした 6 ヶ月間の実薬対照比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入 (1 吸入 1 日 2 回) することに加えて発作発現時 (咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状) に頓用吸入する治療法により、対照群 (サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤 100/500  $\mu\text{g}$ /日の定期吸入に加えて発作発現時にテルブタリン硫酸塩<sup>注1</sup>を頓用吸入) と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し ( $p=0.0034$ 、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは 33% 低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった (0.12 回/人・6 ヶ月 対 0.19 回/人・6 ヶ月)<sup>18)</sup>。
- 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 2309 例を対象とした 26 週間の実薬対照比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入 (2 吸入 1 日 2 回投与) することに加えて発作発現時 (咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状) に頓用吸入する治療法により、対照群 (サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン配合剤 100/1000  $\mu\text{g}$ /日を維持療法として定期的に吸入し、発作発現時にテルブタリン硫酸塩<sup>注1</sup>を頓用吸入) と比較して重症急性増悪回数は少なかった (0.12 回/人・6 ヶ月 対 0.16 回/人・6 ヶ月) が、主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間に関する対比較において有意差は認められなかった ( $p=0.12$ 、国を層とした Cox の比例ハザードモデル)<sup>19)</sup>。
- 急性気管支収縮を発現している外国人の成人及び思春期気管支喘息患者 104 例を対象とした実薬対照比較試験において、硫酸サルブタモール 800  $\mu\text{g}$  あるいはブデソニド/ホルモテロール 320/9  $\mu\text{g}$  配合剤<sup>注3</sup> 2 吸入を 5 分間隔で 2 回行ったところ、投与 90 分後までの肺機能の改善 (平均 FEV<sub>1</sub>) はほぼ同様であった<sup>20)</sup>。

注 1: テルブタリン硫酸塩の吸入剤は本邦未承認

注 2: 吸入ホルモテロールは気管支喘息に対して本邦未承認

注 3: ブデソニド/ホルモテロール 320/9  $\mu\text{g}$  配合剤は本邦未承認

## 【薬効薬理】

### 1. ブデソニド

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである<sup>21)</sup>。吸入ブデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はブデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる<sup>22)</sup>。各種動物喘息モデルにおいて、抗原投与後の即時型及び遅発型喘息反応<sup>23)</sup>、並びに、

気道過敏反応<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>を抑制した。*in vitro* において各種炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し<sup>26)</sup>、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>、血管透過性亢進<sup>27)</sup>、炎症性肺浮腫形成<sup>28)</sup>及び気道粘液纖毛輸送能低下<sup>29)</sup>に対して抑制作用を示した。

### 2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールは選択的な  $\beta_2$  受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した<sup>30)</sup>。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した<sup>31)</sup>。

外国人の成人気管支喘息患者を対象とした試験において、ホルモテロールを単回吸入したとき、吸入投与後 3 分以内に肺機能 (FEV<sub>1</sub>) が有意に改善し、作用は 12 時間持続した<sup>32)</sup>。

### 3. シムビコート (ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物)

*in vitro* のヒト気管支上皮細胞において、ブデソニドとホルモテロールの同時添加によって、TNF- $\alpha$  刺激 GM-CSF 産生を単独添加よりも強力に抑制した<sup>33)</sup>。ラットアレルギーモデルの気管内にブデソニドとホルモテロールを併用投与時、メタコリン誘発気道収縮及び肺浮腫を相乗的に抑制した (各抑制率 (%) は、ブデソニド、ホルモテロール、併用の順に、気道収縮: 29.1、12.9、73.2、肺浮腫: 25.9、15.7、45.3)<sup>34)</sup>。これら相乗作用の機序は明らかになっていないが、長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤のクラスエフェクトと考えられ<sup>35)</sup>、その機序の一つとして  $\beta_2$  刺激剤が糖質コルチコイド受容体の核移行を促進することが提唱されている<sup>36)</sup>。

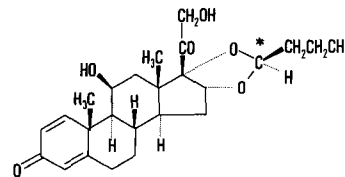
## 【有効成分に関する理化学的知見】

### 1. ブデソニド

一般名: ブデソニド (Budesonide) (JAN)

化学名: (+)-[(RS)-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -butylenedioxy-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

構造式:



\*: 本品は 22 位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

分子式: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

分子量: 430.53

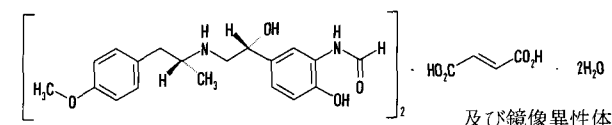
融点: 約 240°C (分解)

性状: ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (95) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

### 2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般名: ホルモテロールフマル酸塩水和物 (Formoterol Fumarate Hydrate) (JAN) (日局)

化学名: N-(2-Hydroxy-5-((1RS)-1-hydroxy-2-((1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino)ethyl)phenyl)formamide hemifumarate monohydrate



分子式: (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

分子量: 840.91

融点: 約 138°C (分解)

性状: ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメ

タノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

**【取扱い上の注意】**

**1. 薬剤交付時（患者への説明）**

- (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

**2. 保管及び手入れ**

- (1) 使用後は必ずキャップ（カバー）を閉めて保管すること。
- (2) マウスピースの外側を週に 1～2 回乾燥した布で清拭すること（水洗いはしないこと）。

**【包 装】**

シムビコートタービュヘイラー30吸入 : 1本、10本  
シムビコートタービュヘイラー60吸入 : 1本、10本

【主要文献】

- 1) Nelson, H. S., et al. : Chest, 129, 15, (2006)
- 2) 深瀬広幸 他 : アレルギー・免疫, 16(10), 94, 2009
- 3) 社内資料 (シムビコートと各単剤の血漿中濃度の比較, 1999)
- 4) 社内資料 (血漿蛋白結合, 1995)
- 5) 社内資料 (血漿蛋白結合, 1996)
- 6) 宮本昭正 他, アレルギーの領域, 4(S-1), 18, 1997
- 7) 社内資料 (ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率, 2001)
- 8) 社内資料 (ヒトにおける代謝排泄, 1984)
- 9) Rosenborg, J., et al. : Drug Metab. Dispos., 27, 1104, 1999
- 10) Jönsson, G., et al. : Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
- 11) 社内資料 (ヒトにおける *in vitro* 代謝, 1998)
- 12) Seidegård, J. : Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
- 13) Raaska, K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- 14) 大田健 他, アレルギー・免疫, 17(4), 624, 2010
- 15) 足立満 他, アレルギー・免疫, 17(2), 266, 2010
- 16) 社内資料 (日本人を含む気管支喘息患者における第Ⅲ相比較試験, 2011)
- 17) Rabe K.F., et al. : Lancet, 368, 744, 2006
- 18) Kuna, P., et al. : Int. J. Clin. Pract., 61, 725, 2007
- 19) Bousquet, J., et al. : Respir Med., 101, 2437, 2007
- 20) Balanag, V.M., et al. : Pulm. Pharmacol. Ther., 19, 139, 2006
- 21) Brattsand, R., et al. : Clin. Ther., 25 (Suppl C), C28, 2003
- 22) Edsbäcker, S., et al. : Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 88(6), 609, 2002
- 23) Abraham, W. M., et al. : Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
- 24) Woolley, M. J., et al. : J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 25) 社内資料 (呼吸困難症 SD 系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995)
- 26) Linden, M., et al. : Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 27) Svensjö, E., et al. : Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 28) Brattsand, R., et al. : Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 29) O'Riordan, T. G., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 30) Ullman, A., et al. : Allergy, 47, 384, 1992
- 31) Ida, H. : Arzneimittel-Forsch (Drug Res), 26(7), 1337, 1976
- 32) Selroos, O., et al. : Pulm. Pharmacol. Ther. 15, 175, 2002
- 33) Korn, S.H., et al. : Eur. Respir. J., 17, 1070, 2001
- 34) 社内資料 (アレルギーラットモデルの気道過敏性及び炎症に及ぼす影響, 2006)
- 35) Barnes, P.J. : Eur. Respir. J., 19, 182, 2002
- 36) Roth, M., et al. : The Lancet, 360, 1293, 2002

【参考】

本剤のブデソニド用量は、容器（タービュヘイラー）から放出される薬剤量として表記しており、パルミコートタービュヘイラーのブデソニド用量は容器（タービュヘイラー）内で量り取られる薬剤量として表記している。

両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

シムビコートタービュヘイラーとパルミコートタービュヘイラーの  
ブデソニドに関する用量対応表

	ブデソニドの用量	
	シムビコートタービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)	パルミコート200 µg タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)
1 吸入	160 µg	200 µg
2 吸入	320 µg	400 µg
4 吸入	640 µg	800 µg
8 吸入	1280 µg	1600 µg

(新聞発表用)

1	販 売 名	オーキシス 9 $\mu$ g タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9 $\mu$ g タービュヘイラー60 吸入
2	一 般 名	ホルモテロールフマル酸塩水和物
3	申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1回吸入量中、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9.0 $\mu$ g を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 回 1 吸入 (ホルモテロールフマル酸塩水和物として 9 $\mu$ g) を 1 日 2 回吸入投与する。
6	効 能 ・ 効 果	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
7	備 考	本剤は、長時間作動型 $\beta_2$ 刺激剤であるホルモテロールフマル酸塩水和物を有効成分とする定量式吸入用散剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

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

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
注意：「取扱い上の注意」の項参照

ドライパウダー吸入式気管支拡張剤  
**オーキシス® 9 µg タービュヘイラー® 28 吸入**  
**オーキシス® 9 µg タービュヘイラー® 60 吸入**

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996年10月

ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤  
**Oxis® 9µg Turbuhaler® 28・60 doses**

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

**【組成・性状】**

**1. 組成**

販売名	オーキシス 9 µg タービュヘイラー-28 吸入 オーキシス 9 µg タービュヘイラー-60 吸入
1回吸入量 (容器から放出される量)	ホルモテロールフマル酸塩水和物 9 µg
添加物	乳糖水和物 <sup>1)</sup>

注 1)夾雑物として乳蛋白を含む。

**2. 性状**

販売名	オーキシス 9 µg タービュヘイラー-28 吸入 オーキシス 9 µg タービュヘイラー-60 吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤
色・形状	本体白色、回転グリップ青緑色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒

**【効能・効果】**

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

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**  
 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。

**【用法・用量】**

通常、成人には1回1吸入(ホルモテロールフマル酸塩水和物として9µg)を1日2回吸入投与する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**  
 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。

**【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)**
  - 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺ホルモンの分泌を亢進させるおそれがある。]
  - 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
  - 心疾患のある患者 [β<sub>1</sub>作用により症状を増悪させるおそれがある。]
  - 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。]
  - 低カリウム血症の患者 [Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。]
  - 重度な肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]

**2. 重要な基本的注意**

- 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。
- 気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- 本剤を他の長時間作用型β<sub>2</sub>刺激剤又は長時間作用型β<sub>2</sub>刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。

**3. 相互作用**

本剤は主としてグルクロン酸結合を受ける。

**併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン 等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン 等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等		
β遮断剤 アテノロール等	本剤の作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。

**4. 副作用**

国内臨床試験及び国際共同臨床試験(日本人患者を含む)において、安全性評価対象637例中21例(3.3%)に副作用が認められた(申請時)。

**(1) 重大な副作用**

重篤な血清カリウム値の低下(0.01~0.1%未満)：β<sub>2</sub>刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β<sub>2</sub>刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがある。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(2) その他の副作用

	1~10%未満	0.1~1%未満	0.01~0.1%未満	0.01%未満
過敏症 <sup>(注1)</sup>			発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎等の過敏症状	
口腔・呼吸器			気管支痙攣 <sup>(注2)</sup>	
消化器			悪心	
精神神経系	頭痛、振戦	激越、情緒不安、睡眠障害		味覚障害、めまい
循環器	動悸	頻脈	不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）	狭心症、血圧上昇
筋・骨格系		筋痙攣		
内分泌				高血糖

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。  
 注2) 短時間作動型吸入β<sub>2</sub>刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。  
 発現頻度は企業中核データシートに基づき記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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

(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。  
 [ホルモテロール3 mg/kg/日あるいは15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した。]

(2) 授乳中の婦人に対しては、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。  
 [ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。]

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（国内での使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2) 本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照）

【薬物動態】

<日本人における成績>

健康成人男子8例に本剤4.5~36 μgを単回吸入投与したときの投与後24時間までの尿中ホルモテロール排泄率は、吸入量の約10%であった<sup>1)</sup>。

注) ホルモテロールフマル酸塩水和物の承認用量は、1回9 μgを1日2回である。

<外国人における成績>

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人への単回投与

健康成人に本剤54 μgを活性炭の経口併用投与下で単回吸入投与したとき、ホルモテロールは速やかに吸収され、投与後10分以内に最高血漿中濃度（幾何平均266 pmol/L）に達した。終末相の

半減期は8.5時間であった<sup>2)</sup>。

注) ホルモテロールフマル酸塩水和物の承認用量は、1回9 μgを1日2回である。

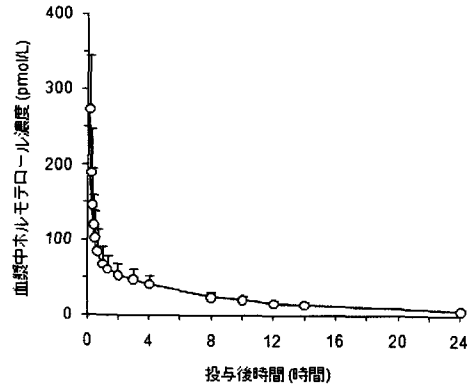


図1 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度（15例の平均値±標準偏差）

2. 分布

健康成人15例に本剤54 μgを単回吸入投与したときの肺内到達率は43%であった。また、ホルモテロール27 μgを単回静脈内投与したときの定常状態分布容積は約5 L/kgであった<sup>2)</sup>。  
 ヒト血漿蛋白質との結合率（in vitro試験）は約50%であった<sup>3)</sup>。

3. 代謝・排泄

健康成人に<sup>3</sup>H標識ホルモテロール37 μgを経口投与後直ちに<sup>3</sup>H標識ホルモテロール16 μgを静脈内持続注入（30分）したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された。血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた<sup>4)</sup>。

4. 代謝酵素

ホルモテロールのO-脱メチル化反応には、主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する（in vitro）<sup>5)</sup>。

【臨床成績】

- 日本人患者を含む慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同二重盲検比較試験において、本剤（ホルモテロールフマル酸塩水和物）4.5 μg 1回2吸入1日2回を12週間投与したところ、本剤吸入60分後における肺機能検査値（FEV<sub>1</sub>）において、プラセボに比較して有意な上昇を示し、本剤吸入前FEV<sub>1</sub>値（トラフFEV<sub>1</sub>値）においてもプラセボに比較して有意な上昇を示した。FEV<sub>1</sub>値の改善は本剤吸入5分後に発現した。また、本剤はプラセボに比較して慢性閉塞性肺疾患の症状による夜間覚醒、呼吸困難、咳（各々の程度を点数化して評価）並びにSt. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）による健康関連の生活の質（QOL）を有意に改善した<sup>6)</sup>。

吸入60分後及び吸入前（トラフ）のFEV<sub>1</sub>値の平均変化量（比）

FEV <sub>1</sub> 測定時期	投与群	症例数	平均変化量 (%)*	プラセボ群との差** [95%信頼区間] (p値)
吸入60分後	プラセボ	208	101.28	—
	ホルモテロール フマル酸塩 水和物	199	113.36	1.114 [1.083, 1.145] ( $<0.0001$ )
吸入前（トラフ）	プラセボ	204	99.77	—
	ホルモテロール フマル酸塩 水和物	196	104.65	1.044 [1.017, 1.072] ( $=0.0015$ )

\* 治験薬割付前値からの治験薬投与12週間の幾何平均の変化量(比)

\*\* 治験薬割付前値で調整した幾何平均の比

2. 国内の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験において、本剤の9 µg 1回1吸入1日2回を52週間投与したとき、投与前からのFEV<sub>1</sub>の改善が投与後52週間維持された<sup>7)</sup>。

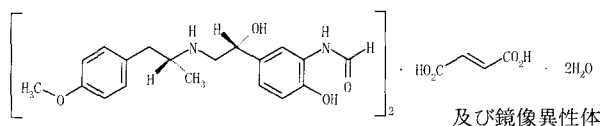
### 【薬効薬理】

本剤は選択的なβ<sub>2</sub>受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した<sup>8)</sup>。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した<sup>9)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物 (Formoterol Fumarate Hydrate) (JAN) (日局)

化学名：N-(2-Hydroxy-5-((1*R,S*)-1-hydroxy-2-((1*R,S*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino)ethyl)phenyl)formamide hemifumarate monohydrate



分子式：(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

分子量：840.91

融点：約138°C(分解)

性状：ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

### 【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時 (患者への説明)
  - (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
  - (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。
2. 保管及び手入れ
  - (1) 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
  - (2) マウスピースの外側を週に1~2回乾燥した布で清拭すること(水洗いはしないこと)。

### 【包装】

オーキシス 9µg タービュヘイラー28吸入：1本、10本

オーキシス 9µg タービュヘイラー60吸入：1本、10本

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンタ

〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

フリーダイヤル 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

- 1) 社内資料 (ホルモテロール Turbuhaler の第 I 相単回投与試験, 1999)
- 2) 社内資料 (ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率, 2001)
- 3) 社内資料 (血漿蛋白結合, 1996)
- 4) Rosenberg, J., et al. : Drug Metab. Dispos., 27, 1104, 1999
- 5) 社内資料 (ヒトにおける *in vitro* 代謝, 1998)
- 6) Bogdan, MA., et al. : BMC Pulm Med., 11, 1471, 2011
- 7) 社内資料 (日本人慢性閉塞性肺疾患患者における長期投与試験, 2011)
- 8) Ullman, A., et al. : Allergy, 47, 384, 1992
- 9) Ida, H. : Arzneim-Forsch (Drug Res), 26(7), 1337, 1976

# 生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

## 1 制度の概要

薬事法(昭和35年法律第145号)第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第1項の規定に基づき、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

## 2 改正の概要

今般、薬事・食品衛生審議会において、「急性灰白髄炎の予防」を効能・効果とする「不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)(品目名:イモバックスポリオ皮下注)の承認の可否等について審議することとなり、併せて当該ワクチンの品質確保の観点から、当該ワクチンに係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。



# 生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

## 1 制度の概要

薬事法(昭和35年法律第145号)第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第1項の規定に基づき、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

## 2 改正の概要

今般、生物学的製剤基準の医薬品各条の部「洗浄人赤血球浮遊液」、「解凍人赤血球濃厚液」及び「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の条について、その試験方法等の一部を改正する。

(新聞発表用)

1	販 売 名	エスエスカンジダクリーム フェミディアクリーム カンジダカユミノンクリーム
2	一 般 名	ネチコナゾール塩酸塩
3	申 請 者 名	エスエス製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	100g 中 ネチコナゾール塩酸塩 1g
5	用 法 ・ 用 量	成人（15歳以上60歳未満）、患部を清潔にして1日1回、適量を患部に塗布する。 ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診察を受けること。 （1）外陰部症状のみの場合： 本剤と膣剤（膣に挿入する薬）との併用が望ましい。 （2）膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合： 本剤に膣剤（膣に挿入する薬）を併用すること。
6	効 能 ・ 効 果	膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る） ただし、膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合は、必ず膣剤（膣に挿入する薬）を併用すること。
7	備 考	本剤は、一般用医薬品のみずむし薬として承認されている「アトラントエースクリーム」と同一の製剤について、その適応を「膣カンジダ再発時の外陰部のかゆみ」とするものである。 取扱い区分 一般用医薬品 区分（3） 添付文書(案)を別紙として添付


この説明書は、本剤とともに保管し、  
ご使用の際には、必ずお読みください


外陰膣カンジダ症再発治療薬

## エスエスカンジダクリーム

エスエスカンジダクリームは、膣カンジダの再発による発疹を伴う外陰部のかゆみに効果をあらわします。

1日1回の使用でカンジダ菌（真菌）に対してすぐれた殺菌作用をあらわします。  
なお、膣症状がある場合は、治療に際して膣剤との併用が必要となります。

 使用上の注意

 してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります。）

### 1. 次の人は使用しないでください

- (1) 以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのない人。
- (2) 膣カンジダの再発を頻繁に繰り返している人。  
(1～2ヵ月以内に1回又は6ヵ月以内に2回以上)
- (3) 膣カンジダの再発かどうかわからない人。
- (4) 本剤又は本剤の成分に対してアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (5) 15歳未満又は60歳以上の人。
- (6) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (7) 発熱、悪寒、悪心、嘔吐、下腹部痛、背中や肩の痛みのある人。
- (8) 膣からの不規則又は異常な出血、血の混じった又は異臭のあるおりものがある人。
- (9) 膣又は外陰部に潰瘍、むくみ、ただれのある人。
- (10) 排尿痛がある人、又は排尿困難な人。
- (11) 次の診断を受けた人。  
糖尿病（医師の診察を受けること）

### 2. 次の部位には使用しないでください

- (1) 外陰部以外の部位（爪、頭皮、目など）。



## 相談すること

### 1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 授乳中の人。
- (3) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

### 2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 使用后、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症 状
皮ふ (外陰部)	発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、はれ、刺激感、熱感、疼痛、 落屑（皮ふ片の細かい脱落）、湿潤、ただれ、 乾燥・つっぱり感

- (2) 3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診察を受けてください。特に本剤の単独使用で効果がない場合は、自己判断による治療の継続を行わず、医師の診察を受けてください。

## ■効能・効果

膣カンジダの再発による、発疹を伴う外陰部のかゆみ

（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

ただし、膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合は、必ず膣剤（膣に挿入する薬）を併用すること。

## ■用法・用量

成人（15歳以上60歳未満）、患部を清潔にして1日1回、適量を患部に塗布する。

ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診察を受けること。

(1) 外陰部症状のみの場合：本剤と膣剤（膣に挿入する薬）との併用が望ましい。

(2) 膣症状（おりもの、熱感等）を伴う場合：本剤に膣剤（膣に挿入する薬）を併用すること。

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 使用前によく手を洗ってください。
- (2) 目に入らないように注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い、直ちに眼科医の診察を受けてください。
- (3) 生理中は使用を避けてください。また、使用中に生理になった場合は使用を中止し、治癒等の確認のため医師の診察を受けてください。
- (4) 外陰部にのみ使用してください。

■成分 1g中

ネチコナゾール塩酸塩・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10mg

添加物として、ワセリン、ステアリルアルコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレンセチルエーテル、パラベン、エデト酸Na、トリエタノールアミンを含有します。

■保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所にキャップをよくしめて保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。)
- (4) コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品を劣化・破損させる可能性があるため、これらとの接触を避けてください。
- (5) 本剤のついた手で、目や粘膜に触れないでください。
- (6) 使用期限をすぎたものは使用しないでください。

■お問い合わせ先

お買い求めのお店、又はお客様相談室にお問い合わせください。

エスエス製薬株式会社 お客様相談室

フリーダイヤル 0120-028-193

受付時間:9時から17時30分まで(土、日、祝日を除く)

---

製造販売元

エスエス製薬株式会社

〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(新聞発表用)

1	販 売 名	アレグラ FX アレグラ $\alpha$ アレグラフレッシュ アレグラファイン
2	一 般 名	フェキソフェナジン塩酸塩
3	申 請 者 名	サノフィ・アベンティス株式会社
4	成分・含量	1 日量 (2 錠中) フェキソフェナジン塩酸塩 120mg
5	用法・用量	成人 (15才以上)、1回1錠、1日2回朝夕に服用してください。
6	効能・効果	花粉、ハウスダスト (室内塵) などによる次のような鼻のアレルギー 症状の緩和: くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
7	備 考	本剤は、フェキソフェナジン塩酸塩を 1 錠中 60mg (1 日量として 120mg) 含有する新一般用有効成分含有医薬品である。 取扱い区分: 一般用医薬品 区分 (4) ・添付文書 (案) を別紙として添付

添付文書（案）

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。  
また、必要な時に読めるように大切に保管してください。

鼻炎用内服薬、アレルギー専用

特徴

- ・フェキソフェナジン塩酸塩が花粉やハウスダストによる、くしゃみ、鼻みず、鼻づまりなどのつらいアレルギー症状を改善します。
- ・脳に影響を及ぼしにくいため、眠くなりにくいアレルギー性鼻炎のお薬です。
- ・また、集中力、判断力、作業能率の低下をきたしにくいお薬です。
- ・1日2回で効き目が1日続きます。
- ・空腹時でも飲めるお薬です。

使用上の注意

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります。）

1. 次の人は服用しないでください。

- (1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人
- (2) 15才未満の小児

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください。

他のアレルギー用薬（皮ふ疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等）、制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）、エリスロマイシン

3. 服用前後は飲酒しないでください。

4. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください。（動物試験で乳汁中への移行が認められています。）

相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- (1) 医師の治療を受けている人
- (2) アレルギー性鼻炎か、かぜ等他の原因によるものかわからない人
- (3) 気管支ぜんそく、アトピー性皮ふ炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人
- (4) 鼻づまりの症状が強い人
- (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人

(6) 高齢者

(7) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人

2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症状
皮ふ	のど・まぶた・口唇等のはれ、発疹、かゆみ、じんましん、皮ふが赤くなる
消化器	はきけ、嘔吐、腹痛、消化不良
精神神経系	しびれ感、頭痛、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害
泌尿器	頻尿、排尿困難
その他	動悸、味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック（アナフィラキシー様症状）	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
無顆粒球症、白血球減少、好中球減少	突然の高熱、さむけ、のどの痛み等があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

口のかわき、便秘、下痢、眠気

#### 効能・効果

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり



**用法・用量**

成人（15才以上）、1回1錠、1日2回朝夕に服用してください。

年齢	成人（15才以上）	15才未満
1回量	1錠	服用しないこと
服用回数	1日2回朝夕	

**<用法・用量に関連する注意>**

- (1)定められた用法・用量を厳守してください。
- (2)花粉など季節性のアレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入ってから症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの服用が効果的です。
- (3)継続して服用することで効果が得られます。
- (4)1週間服用しても症状の改善がみられない場合には、医師又は薬剤師に相談してください。また、症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください。
- (5)錠剤の取り出し方  
錠剤の入っているシートの凸部を指先で強く押して裏面の膜を破り、錠剤を取り出して服用してください。（誤ってシートのままのみこんだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながります。）

**成分**

（1日量：2錠中）

フェキソフェナジン塩酸塩 120mg

添加物：結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポビドン、酸化チタン、マクロゴール 400、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

**保存及び取扱い上の注意**

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり、品質が変わることがあります。）
- (4)使用期限をすぎた製品は使用しないでください。

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

(新聞発表用)

1	販 売 名	ルミフェン ミナルフェンS
2	一 般 名	アルミノプロフェン
3	申 請 者 名	佐藤製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1日最大量 (3錠) 中 アルミノプロフェン 600 mg
5	用 法 ・ 用 量	成人 (15 歳以上) 症状があらわれた時, 1 回 1 錠を, なるべく空腹時をさけて服用する. 通常 1 日 2 回までとするが, 再度症状があらわれた場合には 3 回目を服用できる. 服用間隔は 4 時間以上おくこと.
6	効 能 ・ 効 果	1) 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛 (生理痛) ・外傷痛の鎮痛 2) 悪寒・発熱時の解熱
7	備 考	本剤はアルミノプロフェンを一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品である。  取扱い区分: 一般用医薬品区分 (4)  ・添付文書 (案) を別紙として添付

第1類医薬品

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。  
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

解熱鎮痛薬

日本薬局方 アルミノプロフェン錠

# ルミフェン

（製品の特長を記載）



## 使用上の注意

### してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

1. 次の人は服用しないでください  
(1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。  
(2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。  
(3) 15歳未満の小児。  
(4) 次の診断を受けた人。  
胃・十二指腸潰瘍  
(5) 出産予定日12週以内の妊婦。
2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください  
他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬
3. 服用後、眠気、めまい、一時的な視力低下感があらわれた場合は、乗物又は機械類の運転操作をしないでください
4. 服用前後は飲酒しないでください
5. 長期連用しないでください

### 相談すること

1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください  
(1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人。  
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。  
(3) 授乳中の人。  
(4) 高齢者。  
(5) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。  
(6) 次の診断を受けた人。  
血液の病気、肝臓病、腎臓病、心臓病、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病  
(7) 次の病気にかかったことのある人。  
胃・十二指腸潰瘍、血液の病気、肝臓病、腎臓病
2. 本剤のような解熱鎮痛薬を服用後、過度の体温低下、虚脱（力が出ない）、四肢冷却（手足が冷たい）等の症状があらわれることがあります。その場合には、直ちに服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください
3. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	胃痛・腹痛、胃・腹部不快感、吐き気・嘔吐、胃のもたれ、食欲不振、口内炎、口のかわき
精神神経系	眠気、口内しびれ感、指のしびれ感、声がれ、ふらつき感、頭痛、めまい
循環器	動悸
呼吸器	息苦しさ

その他	むくみ、発熱、鼻出血、味覚異常、脱毛、一過性の視力低下
-----	-----------------------------

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群 (ステイブンス・ジョンソン症候群)、 中毒性表皮壊死融解症	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり、急激に悪化する。
胃・十二指腸潰瘍、消化管出血	みぞおち・上腹部痛を伴い、吐血や下血等の消化管出血があらわれる。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸 (皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
紅皮症 (剥脱性皮膚炎)	高熱を伴って、発疹・発赤、かゆみが全身の皮膚にあらわれる。
出血性ショック	脈拍数が増加し、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗があらわれる。
血液障害 (再生不良性貧血、無顆粒球症)	のどの痛み、発熱、全身のだるさ、顔やまぶたのうらが白っぽくなる、出血しやすくなる (歯茎の出血、鼻血等)、青あざができる (押しても色が消えない) 等があらわれる。
血液障害 (溶血性貧血)	顔色が悪くなり、疲れやすくなり、だるさ、動悸・息切れがあらわれる。
腎障害	発熱、発疹、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛 (節々が痛む)、下痢等があらわれる。
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
うっ血性心不全	全身のだるさ、動悸、息切れ、胸部の不快感、胸が痛む、めまい、失神等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、吐き気・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。)
ぜんそく	息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。

4. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください  
便秘、下痢
5. 1～2回服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください (他の疾患の可能性も考えられます)

〔効 能〕

- 1) 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛 (生理痛)・外傷痛の鎮痛
- 2) 悪寒・発熱時の解熱

### 【用法・用量】

症状があらわれた時、下記の1回服用量を、なるべく空腹時をさけて服用します。  
服用間隔は4時間以上おいてください。

年齢	1回服用量	1日服用回数
成人（15歳以上）	1錠	2回まで (ただし、再度症状があらわれた場合には 3回目を服用できます)
15歳未満	服用しないでください	

#### <用法・用量に関連する注意>

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 錠剤の取り出し方

右図のように錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。

(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



#### 【成分・分量と働き】1錠中

成分	分量	働き（記載例）
アルミノプロフェン	200 mg	関節痛、腰痛、頭痛、生理痛、歯痛などの鎮痛。 悪寒・発熱時の解熱。

添加物として、乳糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、白糖、炭酸 Ca、ポビドン、酸化チタン、カルナウバロウを含有します。

#### <保管及び取扱い上の注意>

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。  
(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。)
- (4) 使用期限をすぎた製品は、服用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先  
(独) 医薬品医療機器総合機構  
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>  
電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。

佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口

電話 03 (5412) 7393

受付時間：9:00～17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元  
佐藤製薬株式会社  
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

第1類医薬品

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。  
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

解熱鎮痛薬

日本薬局方 アルミノプロフェン錠

# ミナルフェンS

（製品の特長を記載）



使用上の注意

## してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

1. 次の方は服用しないでください  
(1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。  
(2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。  
(3) 15歳未満の小児。  
(4) 次の診断を受けた人。  
胃・十二指腸潰瘍  
(5) 出産予定日12週以内の妊婦。
2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください  
他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬
3. 服用後、眠気、めまい、一時的な視力低下感があらわれた場合は、乗物又は機械類の運転操作をしないでください
4. 服用前後は飲酒しないでください
5. 長期連用しないでください

## 相談すること

1. 次の方は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください  
(1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人。  
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。  
(3) 授乳中の人。  
(4) 高齢者。  
(5) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。  
(6) 次の診断を受けた人。  
血液の病気、肝臓病、腎臓病、心臓病、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、クローン病  
(7) 次の病気にかかったことのある人。  
胃・十二指腸潰瘍、血液の病気、肝臓病、腎臓病
2. 本剤のような解熱鎮痛薬を服用後、過度の体温低下、虚脱（力が出ない）、四肢冷却（手足が冷たい）等の症状があらわれることがあります。その場合には、直ちに服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください
3. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	胃痛・腹痛、胃・腹部不快感、吐き気・嘔吐、胃のもたれ、食欲不振、口内炎、口のかわき
精神神経系	眠気、口内しびれ感、指のしびれ感、声がれ、ふらつき感、頭痛、めまい
循環器	動悸
呼吸器	息苦しさ

その他	むくみ、発熱、鼻出血、味覚異常、脱毛、一過性の視力低下
-----	-----------------------------

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群 (ステイブンス・ジョンソン症候群)、 中毒性表皮壊死融解症	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり、急激に悪化する。
胃・十二指腸潰瘍、消化管出血	みぞおち・上腹部痛を伴い、吐血や下血等の消化管出血があらわれる。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸 (皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
紅皮症 (剥脱性皮膚炎)	高熱を伴って、発疹・発赤、かゆみが全身の皮膚にあらわれる。
出血性ショック	脈拍数が増加し、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗があらわれる。
血液障害 (再生不良性貧血、無顆粒球症)	のどの痛み、発熱、全身のだるさ、顔やまぶたのうらが白っぽくなる、出血しやすくなる (歯茎の出血、鼻血等)、青あざができる (押しても色が消えない) 等があらわれる。
血液障害 (溶血性貧血)	顔色が悪くなり、疲れやすくなり、だるさ、動悸・息切れがあらわれる。
腎障害	発熱、発疹、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛 (節々が痛む)、下痢等があらわれる。
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
うっ血性心不全	全身のだるさ、動悸、息切れ、胸部の不快感、胸が痛む、めまい、失神等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、吐き気・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。)
ぜんそく	息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。

4. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください

便秘、下痢

5. 1～2回服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください (他の疾患の可能性も考えられます)

#### 〔効 能〕

- 1) 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛 (生理痛)・外傷痛の鎮痛
- 2) 悪寒・発熱時の解熱

### 〔用法・用量〕

症状があらわれた時、下記の1回服用量を、なるべく空腹時をさけて服用します。  
服用間隔は4時間以上おいてください。

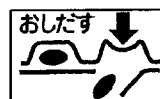
年齢	1回服用量	1日服用回数
成人（15歳以上）	1錠	2回まで （ただし、再度症状があらわれた場合には 3回目を服用できます）
15歳未満		服用しないでください

### ＜用法・用量に関連する注意＞

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 錠剤の取り出し方

右図のように錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。

（誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。）



### 〔成分・分量と働き〕 1錠中

成分	分量	働き（記載例）
アルミノプロフェン	200 mg	関節痛、腰痛、頭痛、生理痛、歯痛などの鎮痛。 悪寒・発熱時の解熱。

添加物として、乳糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、白糖、炭酸 Ca、ポビドン、酸化チタン、カルナウバロウを含有します。

### ＜保管及び取扱い上の注意＞

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。  
（誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。）
- (4) 使用期限をすぎた製品は、服用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先  
（独）医薬品医療機器総合機構  
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>  
電話 0120-149-931（フリーダイヤル）

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は  
下記にお願い申し上げます。  
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口  
電話 03 (5412) 7393  
受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日を除く）

製造販売元  
佐藤製薬株式会社  
東京都港区元赤坂1丁目5番27号