

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品テネリア錠20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一・四月
- 2 医薬品アミティーザカプセル24 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一・五月
- 3 医薬品ソマチュリン皮下注60mg、同皮下注90mg及び同皮下注120mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一・五月
- 4 医薬品ゴナックス皮下注用80mg及び同皮下注用120mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二・四月
- 5 医薬品コルベット錠25 mg及びケアラム錠25 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二・四月
- 6 医薬品エジュラント錠25mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二・四月
- 7 医薬品イモバックスポリオ皮下注の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二・四月
- 8 医薬品インライタ錠1mg及び同錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二・五月
- 9 希少疾病用医薬品の指定について(MPR-1020、インターフェロン ガンマ-1a(遺伝子組換え)、エプロジセートニナトリウム、乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン(H5N2株及びプロタイプワクチン)、ミガラス外塩酸塩、メトレプチン及びベンダムスチン塩酸塩)
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一・第二
4・5月
- 10 医薬品レキップCR錠2mg及び同CR錠8mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一・四月

- 11 医薬品イメンドカプセル80mg、同カプセル125mg及び同カプセルセットの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一5月
- 12 医薬品ペンレステープ18 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一5月
- 13 医薬品リリカカプセル25 mg、同カプセル75 mg及び同カプセル150 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一5月
- 14 医薬品サレドカプセル50及び同カプセル100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二4月
- 15 医薬品ナゾネックス点鼻液50 μ g 56噴霧用及び同点鼻液50 μ g 112噴霧用の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二4月
- 16 医薬品フィニバックス点滴静注用0.25g、同点滴静注用0.5g、及び同キット点滴静注用0.25gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二4月
- 17 医薬品ジスロマック点滴静注用500mg及び同錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二5月
- 18 医薬品シムビコートタービュヘイラー30吸入及び同60吸入の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二5月
- 19 医薬品オーキシス9 μ gタービュヘイラー28吸入及び同60吸入の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二5月
- 20 生物学的製剤基準の一部改正について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第二4・5月
- 21 医薬品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の製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 課長補佐 松岡(内線2741) 一般6月
- 22 医薬品アレグラFX、アレグラ α 、アレグラフレッシュ、アレグラファインの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 課長補佐 松岡(内線2741) 一般6月
- 23 医薬品ルミフェン、ミナルフェンSの製造販売承認の可否について
担当:審査管理課 課長補佐 松岡(内線2741) 一般6月

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | テネリア錠 20 mg |
| 2 | 一般名 | テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 |
| 3 | 申請者名 | 田辺三菱製薬株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | テネリア錠 20 mg [1 錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物として 31 mg (テネリグリプチンとして 20 mg) を含有] |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。 |
| 6 | 効能・効果 | 2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 |
| 7 | 備考 | 添付文書（案）を別紙として添付。 本剤は、DPP-4 阻害剤であり、今回 2 型糖尿病に関する効能効果について申請したものである。 |

添付文書（案）

201●年●月作成（第1版）D1

日本標準商品分類番号

873969

選択的 DPP-4 阻害剤 —2 型糖尿病治療剤—

処方せん医薬品^注

テネリア[®]錠 20 mg

TENELIA[®] tablets 20 mg

（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物錠）

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

201●年●月

201●年●月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

(4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕

- 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
- (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕
- (6) QT 延長を起こしやす患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うっ血性心不全等の心疾患のある患者、低カリウム血症の患者等）〔QT 延長を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、 「薬物動態」の項参照）〕

【組成・性状】

| | |
|-------------------|---|
| 販売名 | テネリア錠 20 mg |
| 有効成分・含量 (1 錠中) | テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31 mg (テネリグリプチンとして 20 mg) |
| 添加物 | D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、三酸化鉄、硬化油 |
| 性状・剤形 | うすい赤色・フィルムコーティング錠 |
| 外形 | 図省略 |
| 規格 | 直径：7.1 mm 厚さ：3.1 mm 重量：125 mg |

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕
- (2) 心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕
- (3) スルホニルウレア系薬剤を投与中の患者〔他の DPP-4 阻害剤で、併用により重篤な低血糖症状が報告されている。（「重要な基本的注意」、 「相互作用」、 「重大な副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、 「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので、QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕
- (7) 速効型インスリン分泌促進剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド系薬剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO1 及び FMO3) により代謝され、未変化体の尿中排泄率は 14.8～22.1%であった。[「薬物動態」の項参照]

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|------------------------------|
| 糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 ピグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤等 | 低血糖症状が起こるおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時にはブドウ糖を投与すること。 | 血糖降下作用が増強される。 |
| 血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等 | 更に血糖が低下する可能性があるため、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 血糖降下作用が増強される。 |
| 血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等 | 血糖が上昇する可能性があるため、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 血糖降下作用が減弱される。 |
| QT 延長を起こすことが知られている薬剤 クラス IA 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物、プロカイナムイミド塩酸塩等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等 | QT 延長等が起こるおそれがある。 | これらの薬剤では単独投与でも QT 延長がみられている。 |

4. 副作用

国内の臨床試験では、総症例数 1183 例中 118 例 (10.0%) 184 件の副作用 (臨床検査値の異常も含む) が認められた。主な副作用は、低血糖症 35 例 (3.0%)、便秘 11 例 (0.9%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖症:** 他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある (グリメピリド併用時 8.9%、ピオグリタゾン併用時 1.5%)。特に、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア系薬剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症 (1.0%) が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]
- 2) 腸閉塞 (頻度不明):** 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐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。[「慎重投与」の項参照]

(2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 頻度種類 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 |
|----------------|---|--------|
| 消化器 | 便秘、腹部膨満、腹部不快感、悪心、腹痛、鼓腸、口内炎、胃ポリープ、結腸ポリープ、十二指腸潰瘍、急性膵炎 ^{注)} | |
| 肝臓 | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇 | ALP 上昇 |
| 腎臓・泌尿器系 | 蛋白尿、尿ケトン体陽性、尿潜血 | |
| 皮膚 | 湿疹、発疹、そう痒、アレルギー一性皮膚炎 | |
| その他 | CK (CPK) 上昇、血清カリウム上昇、倦怠感 | |

注) 海外でのみ報告された副作用。

5. 高齢者への投与

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

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を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験 (ラット) で胎児への移行が報告されている。]**
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で乳汁中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 (使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- 海外臨床試験において本剤 160 mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕（本剤の承認された用量は、通常、テネリグリブチンとして 20 mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 40 mg 1 日 1 回である。〔【用法・用量】の項参照〕）
- カンクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験において、75 mg/kg/日投与で尾、四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。このときの AUC_{0-24hr} は、1 日 40 mg をヒトに投与したときの約 45 倍に達していた。なお、同様の毒性所見は、他の動物種（ラット、マウス及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg 及び 40 mg を空腹時に単回経口投与したときのテネリグリブチンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。¹⁾

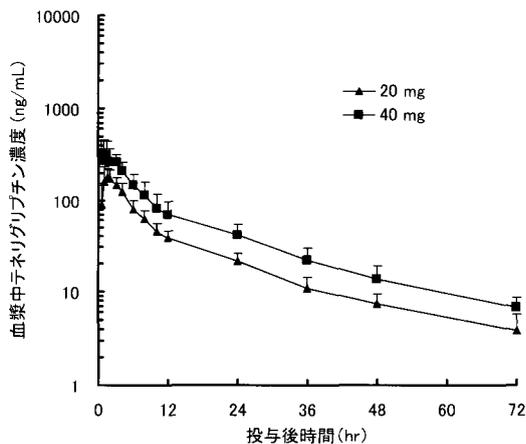


図 健康成人における単回経口投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, n=6)

表 健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 20 mg | 187.20±44.70 | 2028.9±459.5 | 1.8(1.0-2.0) | 24.2±5.0 |
| 40 mg | 382.40±89.83 | 3705.1±787.0 | 1.0(0.5-3.0) | 20.8±3.2 |

n=6, 平均値±標準偏差
t_{max}: 中央値 (最小値-最大値)

(2) 反復投与

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg を 1 日 1 回 7 日間朝食開始 30 分前に反復経口投与したときのテネリグリブチンの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、7 日間以内に定常状態に達するものと考えられた。²⁾

表 健康成人における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|---------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 初回投与後 | 160.60±47.26 | 1057.2±283.9 | 1627.9±427.8 | 1.0(0.4-2.0) | 25.8±4.9 |
| 7 日間投与後 | 220.14±59.86 | 1514.6±370.5 | 2641.4±594.7 | 1.0(1.0-1.0) | 30.2±6.9 |

n=7, 平均値±標準偏差
t_{max}: 中央値 (最小値-最大値)

(3) 食事の影響

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べて C_{max} は 20% 低下し、t_{max} は 1.1 時間から 2.6 時間に延長したが、AUC に差は認められなかった。³⁾

表 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 空腹時 | 232.2 (236.2±43.77) | 1855.5 (1861.1±148.1) | 2090.3 (2094.6±138.5) | 1.1±0.4 | 26.5 (27.8±9.3) |
| 食後 | 184.9 (187.5±33.55) | 1806.6 (1814.6±183.3) | 2044.0 (2056.1±230.9) | 2.6±1.1 | 26.9 (28.3±9.5) |

n=14, 幾何平均値 (算術平均値±標準偏差)
t_{max}: 算術平均値±標準偏差

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]標識テネリグリブチン (20, 100 及び 500 ng/mL) をヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は 77.6~82.2%であった (*in vitro*)。⁴⁾

3. 代謝

- 健康成人 (外国人, 6 例) に、[¹⁴C]標識テネリグリブチン 20 mg を単回経口投与したとき、血漿中に未変化体、及び代謝物 M1, M2, M3, M4 及び M5 が認められた。また、投与後 72 時間までの血漿中放射能濃度から算出した AUC_{0-∞} に対するテネリグリブチン, M1, M2, M3, M4 及び M5 の AUC_{0-∞} の割合はそれぞれ 71.1%, 14.7%, 1.3%, 1.3%, 0.3% 及び 1.1% であった。⁵⁾
- テネリグリブチンの代謝には主に CYP3A4, フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO1 及び FMO3) が関与する。また、テネリグリブチンは CYP2D6, CYP3A4 及び FMO に対して弱い阻害作用を示したが (IC₅₀ 値: 489.4, 197.5 及び 467.2 μmol/L), CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2E1 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった (*in vitro*)。⁶⁾

4. 排泄

- 健康成人に、テネリグリブチンとして 20 及び 40 mg を空腹時に単回経口投与したとき (各 6 例), 投与量の 21.0~22.1% が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは 37~39 mL/hr/kg であった。¹⁾
- 健康成人 (外国人, 6 例) に、[¹⁴C]標識テネリグリブチン 20 mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までに投与放射能の 45.4% が尿中に、46.5% が糞中に排泄された。また、投与後 120 時間までの投与量に対する未変化体, M1, M2 及び M3 の累積尿中排泄率は、それぞれ 14.8%, 17.7%, 1.4%, 1.9% であり、未変化体, M1, M3, M4 及び M5 の累積糞中排泄率は、それぞれ 26.1%, 4.0%, 1.6%, 0.3% 及び 1.3% であった。⁵⁾

(3) テネリグリブチンは P-糖たん白質の基質であり、99 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で P-糖たん白質を介するジゴキシンの輸送を 42.5%まで阻害した。⁷⁾ また、テネリグリブチンは、腎臓に発現している有機アニオントランスポーター-OAT3 に対して弱い阻害作用を示した (IC_{50} 値: 99.2 $\mu\text{mol/L}$) が、OAT1 及び有機カチオントランスポーター-OCT2 に対し阻害作用を示さなかった (*in vitro*).⁸⁾

5. 腎機能障害者 (外国人のデータ)

腎機能障害者に、テネリグリブチンとして 20 mg を単回経口投与したとき、テネリグリブチンの C_{max} 及び $t_{1/2}$ は腎機能障害の程度に応じた顕著な変化は認められなかった。一方、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は健康成人と比較して、軽度腎機能障害者 ($50 \leq \text{Ccr} \leq 80 \text{ mL/min}$)、中等度腎機能障害者 ($30 \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$) 及び高度腎機能障害者 ($\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$) でそれぞれ約 1.25 倍、約 1.68 倍及び約 1.49 倍であり、末期腎不全罹患者の $\text{AUC}_{0-43\text{hr}}$ は健康成人と比較して、約 1.16 倍であった。また、血液透析によってテネリグリブチンは投与量の 15.6%が除去された。⁹⁾

表 腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 腎機能障害の程度 | C_{max} (ng/mL) | $\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 健康成人 n=8 | 178.93 (176.50±38.42) | 1748.39 (1772.7±657.3) | 25.64 (26.1±5.0) |
| 軽度 n=8 | 193.15 (207.96±53.31) | 2178.90 (2234.2±278.6) | 25.60 (27.7±7.9) |
| 健康成人との比(%) [90%信頼区間] | 107.95 [86.24 - 135.12] | 124.62 [100.97 - 153.82] | 99.84 [75.94 - 131.27] |
| 中等度 n=8 | 199.55 (203.63±42.33) | 2930.17 (3090.3±868.6) | 34.93 (36.0±11.0) |
| 健康成人との比(%) [90%信頼区間] | 111.53 [89.10 - 139.60] | 167.59 [135.78 - 206.86] | 136.19 [103.59 - 179.06] |
| 高度 n=8 | 186.39 (191.63±49.07) | 2603.17 (2833.3±652.3) | 26.26 (29.8±11.0) |
| 健康成人との比(%) [90%信頼区間] | 104.17 [82.10 - 132.18] | 148.89 [119.10 - 186.13] | 102.41 [76.61 - 136.89] |

| 腎機能障害の程度 | C_{max} (ng/mL) | $\text{AUC}_{0-43\text{hr}}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|-------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|
| 健康成人 n=8 | 192.69 (195.75±43.28) | 1568.38 (1569.5±345.5) | 17.41 (18.3±5.7) |
| 末期腎不全罹患者 n=8 | 211.26 (219.00±118.91) | 1826.06 (1820.9±285.4) | 22.85 (23.6±5.8) |
| 健康成人との比(%) [90%信頼区間] | 109.64 [82.30 - 146.06] | 116.43 [98.10 - 138.19] | 131.20 [98.26 - 175.18] |

幾何最小二乗平均値 (算術平均値±標準偏差)

健康成人: $\text{Ccr} > 80 \text{ mL/min}$, 軽度: $50 \leq \text{Ccr} \leq 80 \text{ mL/min}$, 中等度: $30 \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$, 高度: $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$

6. 肝機能障害者 (外国人のデータ)

肝機能障害者に、テネリグリブチンとして 20 mg を単回経口投与したとき、テネリグリブチンの C_{max} は健康成人と比較して、軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 5~6) 及び中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 7~9) でそれぞれ約 1.25 倍及び約 1.38 倍であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ約 1.46 倍及び約 1.59 倍であった。¹⁰⁾ なお、高度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超) での臨床経験はない。

表 肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 肝機能障害の程度 | C_{max} (ng/mL) | $\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 健康成人 n=8 | 200.58 (185.88±84.65) | 1610.10 (1548.8±209.1) | 21.95 (24.8±6.4) |
| 軽度 n=8 | 251.64 (229.25±86.16) | 2348.28 (2207.9±790.0) | 26.69 (27.9±7.1) |
| 健康成人との比(%) [90%信頼区間] | 125.45 [97.07 - 162.14] | 145.85 [122.13 - 174.17] | 121.56 [94.13 - 156.99] |
| 中等度 n=8 | 276.24 (247.63±112.95) | 2566.69 (2418.9±505.8) | 30.21 (30.9±6.6) |
| 健康成人との比(%) [90%信頼区間] | 137.72 [106.56 - 177.99] | 159.41 [133.49 - 190.37] | 137.59 [106.54 - 177.68] |

幾何最小二乗平均値 (算術平均値±標準偏差)

軽度: Child-Pugh 分類で合計スコアが 5~6, 中等度: Child-Pugh 分類で合計スコアが 7~9

7. 高齢者における薬物動態 (外国人のデータ)

健康な高齢者 (65 歳以上 75 歳以下, 12 例) と非高齢者 (45 歳以上 65 歳未満, 12 例) に、テネリグリブチンとして 20 mg を空腹時に単回経口投与したとき、 C_{max} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ の非高齢者に対する高齢者の幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.006 (0.871 - 1.163), 1.090 (0.975 - 1.218) 及び 1.054 (0.911 - 1.219) であり、ほぼ同様であった。¹¹⁾

8. 薬物相互作用

(1) グリメピリドとの併用

健康成人 (16 例) に、グリメピリド 1 mg を 4 日間反復投与及びテネリグリブチンとして 40 mg を単回併用投与 (グリメピリド投与 2 日目) したときのテネリグリブチンの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 0.971 (0.866 - 1.088) 及び 0.926 (0.894 - 0.959) であった。また、健康成人 (19 例) に、テネリグリブチンとして 40 mg を 7 日間反復投与及びグリメピリド 1 mg を単回併用投与 (テネリグリブチン投与 7 日目) したときのグリメピリドの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、グリメピリドを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.016 (0.932 - 1.106) 及び 1.023 (0.978 - 1.071) であった。¹²⁾

(2) ピオグリタゾンとの併用

健康成人 (16 例) に、ピオグリタゾン 30 mg を 9 日間反復投与及びテネリグリブチンとして 40 mg を単回併用投与 (ピオグリタゾン投与 7 日目) したときのテネリグリブチンの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.117 (0.984 - 1.266) 及び 1.005 (0.967 - 1.045) であり、テネリグリブチンの C_{max} は併用により 11.7%増加した。また、健康成人 (24 例) に、テネリグリブチンとして 40 mg を 9 日間反復投与及びピオグリタゾン 30 mg を単回併用投与 (テネリグリブチン投与 7 日目) したときのピオグリタゾンの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、ピオグリタゾンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.004 (0.917 - 1.100) 及び 1.134 (1.060 - 1.213) であった。同様に、ピオグリタゾンの活性代謝物 (M-III 及び M-IV) の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、M-III でそれぞれ 1.041 (0.975 - 1.113) 及び 1.116 (1.056 - 1.180)、M-IV でそれぞれ 1.028 (0.963 - 1.096) 及び 1.088 (1.032 - 1.147) であった。¹³⁾

(3) メトホルミンとの併用 (外国人のデータ)

健康成人 (19 例) に、テネリグリブチンとして 40 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与及びメトホルミン 850 mg を 1 日 2 回反復併用投与 (テネリグリブチン投与 6~8 日目) したときのテネリグリブチンの C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は、テネリグリブチンのみを反復投与したときに対し、それぞれ 0.907 (0.853 - 0.965) 及び 1.042 (0.997 - 1.089) であった。また、健康成人 (19 例) に、メトホルミン 850 mg を 1 日 2 回 8 日間及びテネリグリブチンとして 40 mg を 1 日 1 回反復併用投与 (メトホルミン投与 4~8 日目) したときのメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-12hr} の幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は、メトホルミンのみを反復投与したときに対し、それぞれ 1.057 (0.974 - 1.148) 及び 1.209 (1.143 - 1.278) であり、メトホルミンの AUC_{0-12hr} は併用により 20.9% 増加した。¹⁴⁾

(4) ケトコナゾールとの併用 (外国人のデータ)

健康成人 (14 例) に、ケトコナゾール 400 mg を 6 日間反復投与及びテネリグリブチンとして 20 mg を単回併用投与 (ケトコナゾール投与 4 日目) したときのテネリグリブチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.37 (1.25 - 1.50) 及び 1.49 (1.39 - 1.60) であり、併用により 37% 及び 49%増加した。¹⁵⁾

9. 心電図に対する影響 (外国人のデータ)

健康成人にテネリグリブチンとして 40 mg 又は 160 mg を 1 日 1 回 4 日間、反復経口投与したときのプラセボ補正した QTcI (個人ごとに補正した QTc) 間隔変化の最大平均値 (及び 90%信頼区間上限値) は、40 mg 群の投与終了後 3 時間で 3.9 (7.6) msec, 160 mg 群の投与終了後 1.5 時間で 9.3 (13.0) msec であった。¹⁶⁾ (本剤の承認された用量は、通常、テネリグリブチンとして 20 mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 40 mg 1 日 1 回である。 [【用法・用量】の項参照])

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (324 例) を対象に、テネリグリブチンとして 10 mg, 20 mg, 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した。テネリグリブチンはプラセボに比べ、投与開始初期より HbA1c 値 (JDS 値) を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた。¹⁷⁾

表 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

| | HbA1c (JDS 値) (%) | | 空腹時血糖 (mg/dL) | | 食後 2 時間血糖 (mg/dL) | |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | 投与前からの変化量 | プラセボとの差 | 投与前からの変化量 | プラセボとの差 | 投与前からの変化量 | プラセボとの差 |
| プラセボ N=80 | 0.11±0.05 | — | 2.8±2.0 | — | 7.3±4.5 | — |
| テネリグリブチン 20mg N=79 | -0.80±0.05 | -0.90* [-1.06, -0.75] | -14.1±2.1 | -16.9* [-22.6, -11.2] | -49.4±4.5 | -56.8* [-69.2, -44.3] |
| テネリグリブチン 40mg N=81 | -0.91±0.05 | -1.01* [-1.16, -0.86] | -17.2±2.0 | -20.0* [-25.7, -14.3] | -51.3±4.5 | -58.6* [-71.1, -46.1] |

最小二乗平均値±標準誤差 *p<0.0001, []は両側 95%信頼区間

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験 (検証的試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (203 例) を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した。テネリグリブチンはプラセボに比べ、投与開始初期より HbA1c 値 (JDS 値) を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた。¹⁸⁾

表 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

| | HbA1c (JDS 値) (%) | | 空腹時血糖 (mg/dL) | | 食後 2 時間血糖 (mg/dL) | |
|------------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | 投与前からの変化量 | プラセボとの差 | 投与前からの変化量 | プラセボとの差 | 投与前からの変化量 | プラセボとの差 |
| プラセボ n=104 | 0.17±0.05 | — | -0.2±1.8 | — | -3.2±3.6 | — |
| テネリグリブチン N=99 | -0.62±0.05 | -0.79* [-0.94, -0.64] | -19.2±1.8 | -19.0* [-24.0, -13.9] | -47.9±3.5 | -44.7* [-54.6, -34.8] |

最小二乗平均値±標準誤差 *p<0.0001, []は両側 95%信頼区間

(3) 長期投与試験

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (151 例) を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。テネリグリブチンは投与開始初期より HbA1c 値 (JDS 値) を有意に低下させ、52 週時における投与開始からの HbA1c 値 (JDS 値) の変化量 (平均値±標準偏差) は -0.63±0.67% であり、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの低血糖症の副作用発現率は、2.6% (4 例/151 例) であった。¹⁹⁾

2. スルホニルウレア系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法及び運動療法に加えてグリメピリド (194 例) 又はピオグリタゾン (204 例) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した。テネリグリブチン併用投与はグリメピリド単独投与又はピオグリタゾン単独投与に比べ、HbA1c 値 (JDS 値) を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた。^{20), 21)}

表 グリメピリド又はピオグリタゾンとの併用試験 (12 週時) の結果

| | HbA1c (JDS 値) (%) | | 空腹時血糖 (mg/dL) | | 食後 2 時間血糖 (mg/dL) | |
|---------------------------|-------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | 投与前からの変化量 | 両群の差 | 投与前からの変化量 | 両群の差 | 投与前からの変化量 | 両群の差 |
| グリメピリド併用試験 n=194 | | | | | | |
| グリメピリド 単独投与群 n=98 | 0.29±0.06 | — | 9.8±2.2 | — | 6.0±4.4 | — |
| グリメピリド 併用投与群 n=96 | -0.71±0.06 | -1.00* [-1.16, -0.84] | -17.3±2.2 | -27.1* [-33.2, -21.0] | -43.1±4.4 | -49.1* [-61.4, -36.7] |
| ピオグリタゾン併用試験 n=204 | | | | | | |
| ピオグリタゾン 単独投与群 n=101 | -0.20±0.05 | — | -4.5±2.0 | — | -5.6±3.6 | — |
| ピオグリタゾン 併用投与群 n=103 | -0.94±0.04 | -0.74* [-0.87, -0.62] | -21.0±1.9 | -16.4* [-21.9, -11.0] | -56.9±3.6 | -51.3* [-61.4, -41.1] |

最小二乗平均値±標準誤差 *p<0.0001, []は両側 95%信頼区間

(2) 長期投与試験

上記(1)の二重盲検比較試験に参加した患者を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を継続投与したとき、52 週時における投与開始からの HbA1c 値 (JDS 値) の変化量 (平均値±標準偏差) は

グリメピリドを併用しテネリグリブチンを 40 週間投与した群で $-0.93 \pm 0.76\%$ 、52 週間投与した群で $-0.56 \pm 0.87\%$ 、ピオグリタゾン併用しテネリグリブチンを 40 週間投与した群で $-0.72 \pm 0.67\%$ 、52 週間投与した群で $-0.86 \pm 0.66\%$ であり、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時 8.9% (17 例/191 例)、ピオグリタゾン併用時 1.5% (3 例/201 例)であった。^{20), 21)}

また、食事療法及び運動療法に加えてグリメピリドで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (89 例) を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。テネリグリブチンは投与開始初期より HbA1c 値 (JDS 値) を有意に低下させ、52 週時における投与開始からの HbA1c 値 (JDS 値) の変化量 (平均値±標準偏差) は $-0.81 \pm 0.76\%$ であり、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は、9.0% (8 例/89 例)であった。¹⁹⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、食事に応答して消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで、食後血糖を調節している。²²⁾ テネリグリブチンは、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 活性の阻害により GLP-1 の分解を抑制し、活性型 GLP-1 の血中濃度を増加させることにより、血糖低下作用を発揮する。^{23), 24)}

2. DPP-4 阻害作用及び GLP-1 分解抑制作用

- (1) テネリグリブチンはヒト血漿中 DPP-4 活性を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値 (95%信頼区間) は 1.75 (1.62 - 1.89) nmol/L であった (*in vitro*)。²³⁾
- (2) テネリグリブチンはラット血漿中の活性型 GLP-1 の分解を濃度依存的に抑制した (*in vitro*)。²³⁾
- (3) インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において、テネリグリブチンは単回投与により血漿中活性型 GLP-1 濃度及び血漿中インスリン濃度を増加させた。²⁴⁾
- (4) 2 型糖尿病患者において、テネリグリブチン 20 mg の 1 日 1 回投与は血漿中 DPP-4 活性を阻害し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を増加させた。²⁵⁾

3. 耐糖能改善作用

- (1) インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において、テネリグリブチンは単回投与により血糖値上昇を抑制した。²⁴⁾
- (2) 2 型糖尿病患者において、テネリグリブチン 20 mg の 1 日 1 回投与は、朝食、昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善した。²⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物
(Teneligliptin Hydrobromide Hydrate)

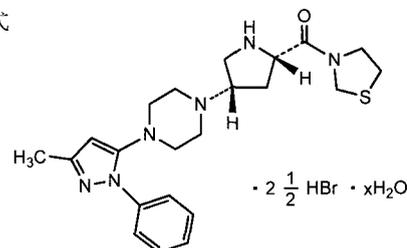
化学名：

{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone hemipentahydrobromide hydrate

分子式： $C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr \cdot xH_2O$

分子量：628.86 (無水物)

構造式



性状：

- ・白色の粉末である。
- ・水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

融点：約 201°C (分解)

【包装】

テネリア錠 20 mg：100 錠 (10 錠×10)
140 錠 (14 錠×10)
500 錠 (10 錠×50)
500 錠 (バラ)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験
- 4) 社内資料：蛋白結合に関する検討
- 5) 社内資料：マスマバランス試験
- 6) 社内資料：代謝に関する検討
- 7) 社内資料：P-糖たん白に関する検討
- 8) 社内資料：トランスポーターに関する検討
- 9) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験
- 10) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験
- 11) 社内資料：高齢者における薬物動態試験
- 12) 社内資料：グリメピリドとの薬物相互作用試験
- 13) 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 14) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験
- 15) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 16) 社内資料：QTc 間隔への影響試験
- 17) 社内資料：用量設定試験
- 18) 社内資料：検証的試験
- 19) 社内資料：長期投与試験
- 20) 社内資料：スルホニルウレア系薬剤併用試験
- 21) 社内資料：チアゾリジン系薬剤併用試験
- 22) Kreymann B, et al. The Lancet. 1987;330:1300-4
- 23) 社内資料：*in vitro* 薬理作用
- 24) 社内資料：*in vivo* 薬理作用
- 25) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験

2. 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。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜2-6-18

(報道発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | アミティーザカプセル 24 μg |
| 2 | 一般名 | ルビプロストン |
| 3 | 申請者名 | 株式会社 スキャンポファーマ |
| 4 | 成分・含量 | アミティーザカプセル 24 μg (1 カプセル中ルビプロストン 24 μg 含有) |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24 μg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。 |
| 6 | 効能・効果 | 慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く) |
| 7 | 備考 | 添付文書 (案) を別紙として添付 |

クロライドチャンネルアクチベーター

アミティーザ[®]カプセル24μg

ルビプロストンカプセル
Amitiza[®] Capsules 24μg

| | |
|------------|---------|
| 日本標準商品分類番号 | 872399 |
| 承認番号 | |
| 準備取載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2006年1月 |

貯 法：気密容器，室温保存

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 腫瘍，ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者[腸閉塞を悪化させるおそれがある]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

| | 有効成分 (1カプセル中) | 添加物 |
|---------------------|------------------|---|
| アミティーザ カプセル 24μg | ルビプロストン 24μg | 中鎖脂肪酸トリグリセリド， ゼラチン，トウモロコシデン ブ由来糖アルコール液，酸 化チタン，黄色5号 |

2. 製剤の性状

| | 剤形 | 色 | 長径 | 短径 | 重量 |
|---------------------|-------|-----|-------|-------|------|
| アミティーザ カプセル 24μg | 軟カプセル | 淡橙色 | 9.5mm | 6.0mm | 0.2g |

【効能・効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく，有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】

通常，成人にはルビプロストンとして1回24μgを1日2回，朝食後及び夕食後に経口投与する。なお，症状により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合，又は副作用が認められた場合には，症状に応じて減量，休薬又は中止を考慮し，本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること。（【臨床成績】の項参照）
2. 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスB又はC）のある患者では，1回24μgを1日1回から開始するなど，慎重に投与すること。（【慎重投与】，【薬物動態】の項参照）
3. 重度の腎機能障害のある患者では，患者の状態や症状により1回24μgを1日1回から開始するなど，慎重に投与すること。（【慎重投与】，【薬物動態】の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者[本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（<用法・用量に関連する使用上の注意>，【薬物動態】の項参照）。]
- (2) 重度の腎機能障害のある患者[本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（<用法・用量に関連する使用上の注意>，【薬物動態】の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

動物実験で胎児喪失が報告されているので，妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また，本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し，服薬中は避妊させること。なお，本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には，直ちに医師に連絡するよう，指導すること。

3. 副作用

承認時における安全性評価対象例（1日48μg投与例）315例中，196例（62%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢95例（30%），悪心73例（23%）等であった。

(1) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて，減量又は中止するなど，適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 1~5% | 1%未満 |
|--------------|--------------------------------|-----------------------|---|
| 血液及びリンパ系障害 | | | 貧血 |
| 免疫系障害 | | | 気道過敏症 |
| 神経系障害 | | 頭痛 | 浮動性めまい 体位性めまい 感覚鈍麻，傾眠，失神 |
| 耳及び迷路障害 | | | 回転性めまい |
| 心臓障害 | | 動悸 | 頻脈 |
| 血管障害 | | | ほてり |
| 呼吸器，胸郭及び縦隔障害 | | 呼吸困難 | |
| 胃腸障害 | 下痢（30%）， 悪心（23%）， 腹痛（6%） | 腹部不快感， 腹部膨満， 嘔吐 | 消化不良，排便回数増加， 出血性胃炎，痔核， 逆流性食道炎，口内炎， 心窩部不快感，痔出血，胃腸音異常 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | 湿疹，紅斑 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | 背部痛，筋骨格硬直， 四肢不快感 |
| 全身障害及び局所状態 | 胸部不快感 (5%) | | 胸痛，不快感 異常感（気分不良）， 倦怠感，浮腫，口渇 |
| 臨床検査 | | | 血中ビリルビン増加， 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加， 血中ブドウ糖増加， 血中トリグリセリド増加，血中尿素増加， 血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加， 尿中ブドウ糖陽性， ヘモグロビン減少， 体重増加，白血球数増加， 血中リン増加， 血中アルカリホスファターゼ増加 |

4. 高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能（肝機能、腎機能等）が低下しているため、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[[³H]]で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で放射能の胎児への移行が認められている。また、動物実験（モルモット）で胎児喪失が報告されている。（禁忌、その他の注意の項参照）
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[[³H]]で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で放射能の乳汁中への移行が報告されている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

7. 適用上の注意

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

8. その他の注意

- (1) ラットに本剤 20, 100 及び 400 μ g/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の 4, 20 及び 81 倍）を 2 年間投与したがん原性試験において、400 μ g/kg/日を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。
- (2) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、対照群に対し、本剤 1000 μ g/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の約 166 倍）で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。

【薬物動態】

1. **吸収:** 健康成人に本剤 24, 48, 72 μ g を単回経口投与したとき、血漿中の未変化体濃度はいずれも定量下限（10 pg/mL）未満であった。また、活性代謝物である 15-ヒドロキシ体の C_{max} 及び AUC は以下の表のとおりであった。

| 投与群 | 例数 | C_{max} (pg/mL) | AUC _t (pg·h/mL) |
|--------------|----|-------------------|----------------------------|
| 24 μ g 群 | 5 | 21.2 \pm 9.6 | 10.9 \pm 9.4 |
| 48 μ g 群 | 8 | 38.6 \pm 19.4 | 35.6 \pm 17.4 |
| 72 μ g 群 | 8 | 53.1 \pm 30.2 | 66.0 \pm 58.1 |

平均値 \pm 標準偏差

2. **分布:** [[³H]]で標識した本剤をラットに経口投与したとき、消化管、肝、腎組織等へ分布し、投与後 48 時間ではいずれの組織においても低濃度であった。

3. **代謝:** ヒト及び動物の試験結果から、本剤は 15 位の還元、 α 鎖の β 酸化、 ω 鎖の ω 酸化によって速やか、かつ広範囲に代謝を受けることが示された。本剤と同様に薬理作用を有する代謝物（15-ヒドロキシ体）への代謝はカルボニル還元酵素が関与している可能性が示唆され、また、動物実験から、血液中に未変化体は検出されず、検出されるほとんどが非活性の代謝物であることが示された。海外マスバランス試験の結果から、ヒトでは主に M3（15-ヒドロキシ体）及び M14（19-カルボキシ-15-ヒドロキシ-2,3,4,5,20-ペンタノール体）が代謝物として認められた。なお、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、CYP2A6 を阻害する可能性が示された。

4. **排泄（外国人データ）:** 健康成人に 72 μ g の [[³H]] で標識した本剤を単回経口投与したとき、総投与放射能の 60.7% が投与後 24 時間後までに尿中に排泄され、投与後 168 時間までに 62.9% が尿中に、31.9% が便中に排泄され、合わせて 94.8% が回収された。

5. **食事の影響（外国人データ）:** 本剤の体内動態に及ぼす食事の影響について 72 μ g の [[³H]] で標識した本剤を用いて健康成人で検討した。その結果、摂食時及び空腹時ともに血漿中に未変化体はほとんど認められなかった。[[³H]] で標識した本剤を高脂肪食とともに投与したときの放射能の C_{max} は、空腹時投与と比較して 55% 低下したが、AUC₀₋₂₄ には変化が見られなかった。

6. **腎機能障害のある患者での薬物動態（外国人データ）:** 血液透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者に対して本剤 24 μ g を単回経口投与し、健康成人と薬物動態パラメータを比較した。その結果、いずれの群ともに血中未変化体濃度は定量下限（10 pg/mL）未満であった。また、重度の腎機能障害のある患者では M3 の C_{max} 及び AUC_t は健康成人に比し、それぞれ 25% 及び 12% 高かった。

7. **肝機能障害のある患者での薬物動態（外国人データ）:** 中等度又は重度（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）の肝機能障害患者に本剤 24 μ g を単回経口投与し、健康成人と薬物動態パラメータを比較した。その結果、未変化体はほとんどの患者において定量下限（10 pg/mL）未満であった。また、M3 の C_{max} 、AUC_t は、健康成人に比し、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 66% 及び 119%、重度肝機能障害患者ではそれぞれ 183% 及び 521% 高かった。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相 プラセボ対照二重盲検比較試験

自発排便回数が平均 3 回/週未満の状態が 6 ヶ月以上持続している慢性的な便秘症状を有する患者を対象に、プラセボ又は本剤 24 μ g を 1 日 2 回 4 週間経口投与したとき、主要評価項目である「投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量」は以下の表のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、初回投与開始 24 時間以内に自発排便があった患者は、プラセボ群 30.6%（19/62 例）及び本剤群 58.1%（36/62 例）であり、初回排便までの時間の中央値はプラセボ群約 28.8 時間及び本剤群約 13.1 時間であった。

< 投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量 >

| 投与群 | 観察期 | 投与第 1 週 | 変化量 | 変化量の群間差 [95%信頼区間] | P 値 |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|---------|
| プラセボ群 (n=62) | 1.68 \pm 0.77 | 2.93 \pm 1.82 | 1.26 \pm 1.82 | — | P<0.001 |
| 本剤群 (n=60) | 1.65 \pm 0.78 | 5.37 \pm 2.78 | 3.66 \pm 2.78 | 2.40 [1.55, 3.25] | |

平均値 \pm 標準偏差, 2 標本 t 検定, 有意水準両側 5%

2. 長期投与試験

自発排便回数が平均 3 回/週未満の状態が 6 ヶ月以上持続している慢性的な便秘症状を有する患者 209 例を対象に本剤 24 μ g を 1 日 2 回 48 週間経口投与したとき、7 日あたりの自発排便回数の推移（平均値）は以下の図のとおりであった。なお、本試験では有害事象により 45.0%（94/209 例）が減量し、16.3%（34/209 例）が休薬した。

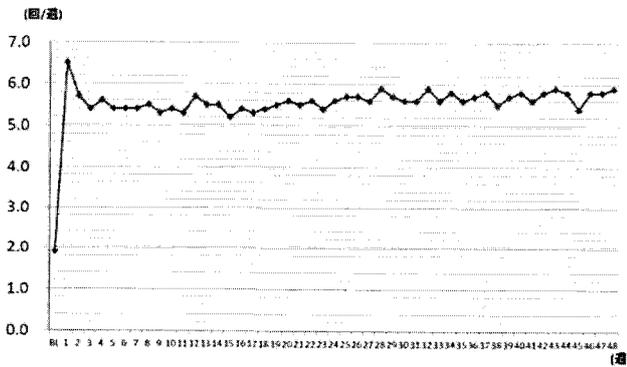


図 自発排便回数の推移 (平均値)

【薬効薬理】

1. クロライドイオンチャネルに対する作用

CIC-2 クロライドイオンチャネルを発現するヒト腸管上皮由来 T84 細胞株の単層培養標本において、頂端膜側の Cl^- 輸送を促進し、短絡電流を濃度依存的に増加させた。¹⁾

2. 小腸内輸送改善作用

モルヒネ誘発腸管内輸送能低下マウスモデルにおいて、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で小腸におけるグラフィトマーカールの通過時間を短縮した。²⁾

3. 腸液分泌促進作用

ラットにおいて、本剤 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び $1\mu\text{g}/\text{kg}$ で小腸内液量が増加した。³⁾ また、 $^3\text{H}_2\text{O}$ を静脈内投与したラットにおいて、本剤 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ で小腸内腸液中の放射能が増加したことから、粘膜側への水分移行が亢進したことが示唆された。⁴⁾

4. 血清中電解質濃度に対する作用

ラットにて腸液分泌を十分に促進する投与量において、血清中の Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度には影響が認められなかった。⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

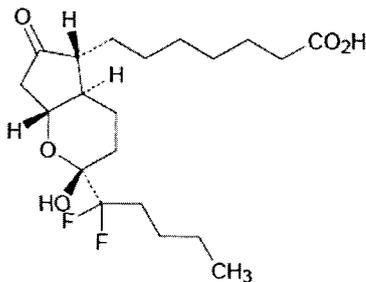
一般名：ルビプロストン (Lubiprostone)

化学名：7-[(2R,4aR,5R,7aR)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[b]pyran-5-yl]heptanoic acid

分子式： $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{O}_5$

分子量：390.46

構造式：



性状：ルビプロストンは白色の結晶性の粉末である。ジエチルエーテル、エタノールに極めて溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない

【包装】

100 カプセル (10 カプセル×10 : PTP)

500 カプセル (10 カプセル×50 : PTP)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Cuppoletti J. et al.: Am. J. Physiol. Cell Physiol. 287: C1173, 2004.
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料

2. 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。

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6303 東京都港区三田 3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

【製造販売元】

株式会社スキャンポファーマ
大阪府大阪市北区曽根崎新地 2-2-16

 **SUCAMPO**
PHARMA, LTD.

【販売元】

アボット ジャパン株式会社
東京都港区三田 3-5-27

 **Abbott**
A Promise for Life

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | ソマチュリン [®] 皮下注 60 mg ソマチュリン [®] 皮下注 90 mg ソマチュリン [®] 皮下注 120 mg |
| 2 | 一般名 | ランレオチド酢酸塩 |
| 3 | 申請者名 | 帝人ファーマ株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1 シリンジ (244 mg) 中ランレオチド酢酸塩 71.5 mg (ランレオチドとして 60 mg)、 1 シリンジ (366 mg) 中ランレオチド酢酸塩 107.2 mg (ランレオチドとして 90 mg)、 1 シリンジ (488 mg) 中ランレオチド酢酸塩 143.0 mg (ランレオチドとして 120 mg) |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。 |
| 6 | 効能・効果 | 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合) |
| 7 | 備考 | 本剤はソマトスタチンアナログの徐放性製剤 (注射剤) であり、成長ホルモン (GH) 分泌を抑制する。今回、「先端巨大症・下垂体性巨人症」の効能・効果について申請したものである。 添付文書 (案) を別紙として添付。 |

持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤

ソマチュリン®皮下注 60 mg

ソマチュリン®皮下注 90 mg

ソマチュリン®皮下注 120 mg

ランレオチド酢酸塩徐放性製剤

Somatuline® 60 mg for s.c. Injection

Somatuline® 90 mg for s.c. Injection

Somatuline® 120 mg for s.c. Injection

劇薬

処方せん医薬品[※]

注) 注意—医師等の処方せんにより
使用すること

| | | |
|------|---------|--|
| 承認番号 | 60mg | |
| | 90mg | |
| | 120mg | |
| 薬価収載 | | |
| 販売開始 | | |
| 国際誕生 | 1994年5月 | |

【貯 法】 2~8°C、遮光した気密容器保存 (取扱い上の注意参照)

【使用期限】 包装に表示

【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】

| 販売名 | ソマチュリン 皮下注 60 mg | ソマチュリン 皮下注 90 mg | ソマチュリン 皮下注 120 mg |
|-------------------------|--|---|--|
| 剤形 | 徐放性注射剤 (針付きプレフィルドシリンジ製剤) | | |
| 成分・ 含量 ^{注)} | 1シリンジ(244 mg)中ランレオ チド酢酸塩 71.5 mg (ランレオチド として 60 mg) | 1シリンジ(366 mg)中ランレオ チド酢酸塩 107.2 mg (ランレオチド として 90 mg) | 1シリンジ(488 mg)中ランレオ チド酢酸塩 143.0 mg (ランレオチド として 120 mg) |
| 添加物 | 酢酸 | | |
| 色調・性状 | 白色~黄白色の半固形物 (ゲル) | | |
| pH | 5.8~6.4 | | |

注) 注射量

【効能・効果】

下記疾患における成長ホルモン、IGF-I (ソマトメジン-C)
分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置で効果が不十分
な場合又は施行が困難な場合)

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など
他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来する
ものであることを十分に確認すること。

【用法・用量】

通常、成人にはランレオチドとして 90 mg を 4 週毎に 3
ヵ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に
応じて 60 mg、90 mg 又は 120 mg を 4 週毎に投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 注射部位は原則として臀部の上部外側とすること。
投与の際は、深部皮下への投与となるよう注射針を皮
膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺す
こと。投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位
へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与
すること。

- (2) 用量は 120 mg を上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I
濃度及び臨床症状により、30 mg 単位で適宜増減でき
る。なお、120 mg まで増量しても、改善がみられない
場合には、他の治療法への切替を考慮すること。
- (3) 中等度から重度の肝機能障害又は中等度から重度の
腎機能障害のある患者では、60 mg を開始用量として
4 週毎に 3 ヶ月間、深部に皮下投与した後、120 mg
を上限として 30 mg 単位で適宜増減すること。【薬物
動態】の項参照)
- (4) 本剤 60 mg 又は 90 mg にて良好で安定した状態を示す
患者には、本剤 120 mg に用量変更し、投与間隔をそ
れぞれ 8 週毎又は 6 週毎に延長できる場合があるが、
延長する際には患者の状態を十分観察しながら投与す
ること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野
狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の
状態を十分観察すること。腫瘍の進展が認められた場
合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこ
と。
- (2) 本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホル
モン等のバランスが変化することにより、一過性の低
又は高血糖を伴うことがある。投与開始時及び投与量
を変更する場合は患者を十分に観察すること。
- (3) 本剤の投与により徐脈があらわれることがあるので、
特に心疾患を有する患者では、本剤の投与開始時に患
者の状態を十分に観察すること。
- (4) 本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあ
るので、甲状腺関連の所見が認められた場合には甲状腺
機能検査を行うこと。
- (5) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、成長ホルモン及び
IGF-I (ソマトメジン-C) を定期的に測定することが望
ましい。
- (6) 本剤の投与により胆石の形成又は胆石症の悪化 (急性
胆嚢炎、膵炎) が報告されているので、本剤の投与前
及び投与中は、定期的に (6~12 ヶ月毎に) 超音波、X
線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。

2. 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 |
|-------------------------|--|---|
| シクロスポリン（経口剤） | シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。 | 本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害するため。【薬物動態】の項参照） |
| インスリン製剤及び血糖降下薬 | 血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。 | インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。 |
| プロモクリプチン | プロモクリプチンのAUCが上昇したとのオクトレオチド（類薬）の報告がある。 | 機序は不明である。 |
| CYP3A4で代謝される薬剤 キニジン等 | 主にCYP3A4で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。 | 本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、CYP3A4で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性がある。 |

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 種類 | 頻度 | 頻度不明 ^{注)} | 5%以上 | 5%未満 |
|---------|----|--------------------------------------|----------------------|--|
| 胃腸 | | 消化不良、膵炎 | 下痢、白色便、腹痛、腹部膨満、鼓腸、悪心 | 腹部不快感、嘔吐、便秘、硬便、血中アミラーゼ増加 |
| 全身 | | | 倦怠感 | 異常感、疲労 |
| 肝・胆道系 | | 胆管拡張、AST(GOT)異常、ALT(GPT)異常、血中ビリルビン異常 | 胆石症 | AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加、ALP増加 |
| 皮膚・皮下組織 | | | 脱毛 | |
| 精神・神経系 | | 不眠 | | 頭痛、傾眠、めまい |
| 内分泌系 | | | | TSH減少、プロラクチン減少 |
| 代謝・栄養障害 | | 糖尿病、高血糖症 | | ヘモグロビンA1c増加、耐糖能異常、低血糖症、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少 |
| 注射部位 | | 腫瘍、結節 | 硬結、疼痛、そう痒感 | 紅斑 |
| その他 | | ほてり、血中ナトリウム減少 | | 体重減少 |

注) 自発報告又は海外での報告が認められている。

3. 副作用

承認時までの安全性評価対象 64 例中 55 例 (85.9%) に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結 28 例 (43.8%)、下痢 27 例 (42.2%)、白色便 23 例 (35.9%)、胆石症 16 例 (25.0%)、腹痛 10 例 (15.6%)、注射部位疼痛 9 例 (14.1%) 等であった。

(1) 重大な副作用

徐脈（頻度不明）：徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈が認められた場合、β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で、本薬 0.45 mg/kg/日を胎児の器官形成期に 13 日間反復投与した場合、胚・胎児死亡率の増加が認められている¹⁾。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている²⁾。〕

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。

(2) 投与前

- 1) 投与前 (30 分程度) に冷蔵庫より取り出し、室温に戻してから投与すること。
- 2) 投与前にラミネート包装を開封し、注射筒のプランジャー保護カバーと注射針のキャップを外してから注射すること。

(3) 投与时

- 1) 神経走行部位及び血管内への注射を避け、原則として臀部の上部外側の深部皮下に投与すること。
- 2) 投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。
- 3) 注射針を皮膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺し、プランジャーをゆっくりと 20 秒程度かけて最後まで押し切ること。
- 4) プランジャーの先端がシリンジの端まで到達していることを目視で確認すること。
- 5) 注射針を刺した状態で針刺し事故防止装置が働かないよう、プランジャーを押したまま注射部位より注射針を抜き取り、その後プランジャーを押す力を緩めること。
- 6) 注射部位をもまないように患者に指導すること。

8. その他の注意

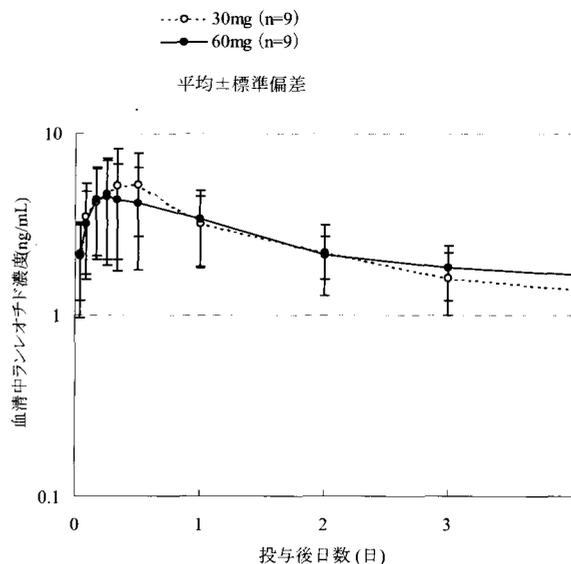
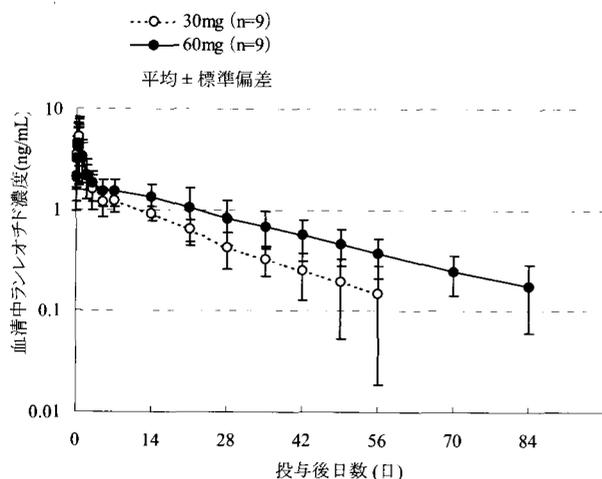
- (1) 本剤を反復投与した患者に抗ランレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。
- (2) マウス及びラットを用いた 1 日 1 回皮下投与による 2 年間のがん原性試験において、投与部位 (皮下) に限局した腫瘍性変化が認められている³⁾。一方、ランレオチド製剤による臨床試験において、投与部位での腫瘍発生は報告されていない。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性 18 例に本剤 30 又は 60 mg を単回皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。



(前図：投与後 84 日までの図、後図：投与後 3 日までの拡大図)

| 用量 | 30 mg (n=9) | 60 mg (n=9) |
|------------------------------------|---------------|--------------|
| AUC _{inf} [ng·h/mL] | 1037 ± 173 | 1745 ± 408 |
| C _{max} [ng/mL] | 5.64 ± 3.08 | 4.75 ± 2.61 |
| t _{1/2} [d] | 16.3 ± 7.9 | 28.5 ± 14.0 |
| t _{max} ^{注)} [h] | 12.0 (6 - 12) | 6.0 (4 - 48) |

平均 ± 標準偏差

注) 中央値 (最小値 - 最大値)

(2) 反復投与

先端巨大症又は下垂体性巨人症患者 23 例に本剤 60、90 又は 120 mg を 4 週毎に 12 週反復皮下投与したとき、血清中ランレオチド濃度は反復投与 4 回目ではほぼ定常状態に達し、反復投与 4 回目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった⁵⁾。

| 用量 | 60 mg (n=8) | 90 mg (n=7) | 120 mg (n=8) |
|---|--------------|--------------|--------------|
| AUC _τ ^{注1)} [ng·h/mL] | 1676 ± 378 | 3139 ± 1478 | 3666 ± 883 |
| C _{max} [ng/mL] | 6.17 ± 1.73 | 10.58 ± 6.02 | 12.39 ± 4.70 |
| C _{min} ^{注2)} [ng/mL] | 1.85 ± 0.67 | 3.25 ± 1.51 | 4.37 ± 1.29 |
| t _{max} ^{注3)} [h] | 5.0 (4 - 24) | 8.0 (4 - 8) | 7.0 (4 - 8) |
| AUC の蓄積係数 (R _{AUC}) | 1.71 ± 0.43 | 2.43 ± 0.73 | 2.49 ± 1.07 |

平均 ± 標準偏差

注 1) 反復投与 4 回目の投与間隔 (4 週) の AUC

注 2) トラフ濃度

注 3) 中央値 (最小値 - 最大値)

2. 分布、代謝、排泄

健康成人 27 例にランレオチド酢酸塩 7 μg/kg を 20 分間定速静脈内投与したとき、全身クリアランスは 0.38 L/h/kg、定常状態分布容積は 0.23 L/kg、半減期は 1.14 時間であった。また、未変化体の尿中排泄率は 4%未満であった⁶⁾。

ランレオチド (12~60 ng/mL 添加時) のヒト血清蛋白結合率は 78.6~82.6%であった (in vitro 試験)⁷⁾。

[参考] ランレオチドはラット肝臓及び腎臓ホモジネートで代謝された (in vitro 試験)⁸⁾。胆管カニューレされた SD 系ラットへ ¹⁴C-ランレオチドを単回静脈内投与した結果、投与放射能の 61%が胆汁中へ排泄された⁹⁾。

3. 相互作用

健康成人 24 例に本剤を単回皮下投与し、投与 14 日後にシクロスポリン 300 mg 又はビタミン K 10 mg を単回経口投与したとき、シクロスポリンの相対的バイオアベイラビリティは 19%低下した。一方、ランレオチドとビタミン K との間には相互作用は認められなかった (外国人データ)¹⁰⁾。【使用上の注意】相互作用の項参照

4. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者

健康高齢者 (65~80 歳, 12 例) にランレオチド酢酸塩 7 µg/kg を 20 分間定速単回静脈内投与したとき、非高齢者 (13 例) に対し $t_{1/2}$ は 1.9 倍に延長したが、 C_{max} 、 AUC_{inf} 及び全身クリアランスは非高齢者と同程度であった (外国人データ)¹¹⁾。

(2) 肝機能障害患者

アジア人の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B 及び C の患者 8 例) にランレオチド酢酸塩 7 µg/kg を 20 分間定速単回静脈内投与したとき、健康成人 (12 例) に対し C_{max} は有意な差はみられなかったが、 AUC_{inf} は 1.4 倍に上昇し、 $t_{1/2}$ は 3.0 倍に延長し、全身クリアランスは 31%低かった (外国人データ)¹²⁾。

(3) 腎機能障害患者

重度の慢性腎不全患者 (12 例) にランレオチド酢酸塩 7 µg/kg を単回静脈内投与したとき、健康成人 (12 例) に対し AUC_{inf} は 1.8 倍に上昇し、 $t_{1/2}$ が 1.8 倍に延長し、全身クリアランスは 43%低かった (外国人データ)¹³⁾。

【臨床成績】

1. 活動性の先端巨大症患者 29 例及び下垂体性巨人症患者 3 例による無作為化非盲検並行群間用量反応試験において、本剤 60、90 又は 120 mg を単回投与し、その 8 週間後から 4 週毎に 4 回反復投与したときの 4 週間後の結果は、下表のとおりであった⁵⁾。

| 投与群 | 平均血清 GH 濃度 ^{注)} の単回投与前値に対する低下率が 50%を超えた被験者の割合 | 血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合 |
|---------------|--|-------------------------|
| 60 mg (11 例) | 64% (7/11) | 46% (5/11) |
| 90 mg (10 例) | 90% (9/10) | 50% (5/10) |
| 120 mg (11 例) | 100% (11/11) | 36% (4/11) |
| 全体 (32 例) | 84% (27/32) | 44% (14/32) |

注) 1 時間毎に計 4 回測定した値の平均

2. 活動性の先端巨大症患者 30 例及び下垂体性巨人症患者 2 例による非盲検長期投与試験において、本剤 90 mg を 4 週毎に 4 回投与した後、投与開始 12 週間後及び 28 週間後の血清成長ホルモン (GH) 濃度、血清 IGF-I 濃度及び臨床症状に基づく用量調節基準^{注 1)}に従って、投与開始 16 週間後から本剤 60、90 又は 120 mg を 4 週毎に投与したときの結果は、下表のとおりであった¹⁴⁾。

注 1) 平均血清 GH 濃度が 1 µg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲内かつ臨床的活動性を示す症候がない場合は、用量を維持した。これらの条件を 1 つでも満たさない場合は、用量を増量した。なお、血清 IGF-I 濃度が年齢・性別基準範囲の下限を下回った場合、又は臨床問題となる副作用が発現し、医師が減量すべきと判断した場合は、時期によらず用量を 1 段階減量した。

| 観察時点 | 各観察時点までの総投与回数 | 平均血清 GH 濃度 ^{注 2)} (µg/L ^{注 3)}) | 平均血清 GH 濃度が 2.5 µg/L 未満まで抑制された被験者の割合 | 血清 IGF-I 濃度が正常化した被験者の割合 |
|-------------|---------------|--|--------------------------------------|-------------------------|
| 投与開始前 | 0 | 10.19 ± 10.55 (n=32) | — | — |
| 投与開始 4 週間後 | 1 | 4.23 ± 4.77 (n=32) | 34% (11/32) | 28% (9/32) |
| 投与開始 12 週間後 | 3 | 4.07 ± 4.97 (n=32) | 50% (16/32) | 41% (13/32) |
| 投与開始 28 週間後 | 7 | 3.78 ± 5.27 (n=31) | 53% (17/32) | 56% (18/32) |
| 投与開始 52 週間後 | 13 | 3.46 ± 3.10 (n=32) | 47% (15/32) | 53% (17/32) |

注 2) 1 時間毎に計 4 回測定した値の平均

注 3) 平均 ± 標準偏差

【薬効薬理】

1. 作用機序

ソマトスタチンは、下垂体前葉において 5 種類のヒトソマトスタチン受容体 (hsst) サブタイプのうち主に 2 型 (hsst2) 及び 5 型 (hsst5) との結合を介して、成長ホルモン分泌を抑制することが知られている。ソマトスタチンの類縁体であるランレオチド (酢酸塩) は hsst2 及び hsst5 に対して高い結合親和性を示した¹⁵⁾。

2. 血清成長ホルモン (GH) 濃度低下作用

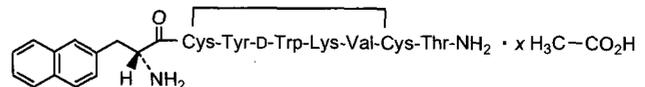
ラットにおいて、ランレオチド (酢酸塩) の単回皮下投与により血清 GH 濃度が低下した¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ランレオチド酢酸塩 (Lanreotide Acetate)

化学名：3-(2-Naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyll-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyll-L-threoninamide cyclic (2→7)-disulfide acetate

化学構造式：



分子式：C₅₄H₆₉N₁₁O₁₀S₂ · x C₂H₄O₂ (x: 1.0~2.0)

分子量：1096.32 (遊離塩基として)

性状：本品は白色の粉末である。本品はジメチルスルホキシド及びエタノール (99.5) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 冷蔵（2～8℃）で、ラミネート包装のまま保存すること。
2. 本剤は滅菌済みであるため、使用直前までラミネート包装を開封しないこと。また、取り出した後は速やかに使用すること。
3. ラミネート包装が開封、または破損している場合、あるいはシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
4. 落としたり衝撃を与えたりしないこと。破損及び不具合の原因となることがある。

【包装】

ソマチュリン皮下注 60 mg： 1 シリンジ
ソマチュリン皮下注 90 mg： 1 シリンジ
ソマチュリン皮下注 120 mg： 1 シリンジ

【主要文献】

- 1) 社内報告：生殖発生毒性（ラット、ウサギ），2012
- 2) 社内報告：薬物動態（ラット、乳汁移行），2012
- 3) 社内報告：がん原性（マウス、ラット），2012
- 4) 社内報告：薬物動態（健康成人、単回），2012
- 5) 社内報告：無作為化非盲検用量反応試験（先端巨大症又は下垂体性巨人症患者），2012
- 6) 社内報告：薬物動態（健康成人、ランレオチド酢酸塩），2012
- 7) 社内報告：薬物動態（ヒト血清蛋白結合率），2012
- 8) 社内報告：薬物動態（ラット *in vitro*），2012
- 9) 社内報告：薬物動態（ラット *in vivo*），2012
- 10) 社内報告：薬物相互作用（シクロスポリン、ビタミンK），2012
- 11) 社内報告：薬物動態（健康高齢者），2012
- 12) 社内報告：薬物動態（肝機能障害患者），2012
- 13) 社内報告：薬物動態（腎機能障害患者），2012
- 14) 社内報告：非盲検長期投与試験（先端巨大症又は下垂体性巨人症患者），2012
- 15) 社内報告：作用機序（受容体結合親和性），2011
- 16) 社内報告：血清中 GH 濃度の低下作用（ラット），2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求下さい。

帝人ファーマ株式会社 学術情報部
100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
電話番号 03-3506-4053

製造販売元（輸入元）

帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

(新聞発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | ゴナックス皮下注用 80mg ゴナックス皮下注用 120mg |
| 2 | 一 般 名 | デガレリクス酢酸塩 |
| 3 | 申 請 者 名 | アステラス製薬株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | ゴナックス皮下注用 80mg : 1 バイアル中デガレリクスとして 88.2 mg を含有 ゴナックス皮下注用 120mg : 1 バイアル中デガレリクスとして 128.0 mg を含有 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常, 成人にはデガレリクスとして, 初回は 240 mg を 1 カ所あたり 120 mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。2 回目以降は, 初回投与 4 週間 後より, デガレリクスとして 80 mg を維持用量とし, 腹部 1 カ所に皮下 投与し, 4 週間間隔で投与を繰り返す。 初回投与 : 1 カ所あたり, 本剤 120 mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0 mL を注入し, 溶解後速やかに 3.0 mL を皮下投与する。 (3.0 mL で溶解することにより, 40 mg/mL となる。) 2 回目以降: 本剤 80 mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2 mL を注入し, 溶解後速やかに 4.0 mL を皮下投与する。(4.2 mL で溶解する ことにより, 20 mg/mL となる。) |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 前立腺癌 |
| 7 | 備 考 | 添付文書(案)を別紙として添付 本剤は, GnRH アンタゴニストである。 |

GnRH アンタゴニスト (徐放性) / 前立腺癌治療剤

劇薬、処方せん医薬品

注意 - 医師等の処方せんにより
使用すること

劇薬、処方せん医薬品

注意 - 医師等の処方せんにより
使用すること

ゴナックス®皮下注用80mg

ゴナックス®皮下注用120mg

注射用デガレリクス酢酸塩

Gonax® 80mg・120mg for Subcutaneous Injection

貯 法 : 室温保存

使用期限 : ケース等に表示(製造後●年)

| | | |
|------|---------|-------|
| | 80mg | 120mg |
| 承認番号 | | |
| 薬価収載 | 薬価標準未収載 | |
| 販売開始 | | |
| 国際誕生 | | |

【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

ゴナックス皮下注用 80mg、120mg は 1 バイアル中に次の組成・分量を含有する。

| | 有効成分 (1バイアル中) | 添加物 (1バイアル中) |
|--------------------|-----------------------------------|---------------------|
| ゴナックス皮下注用 80mg | デガレリクス酢酸塩 (デガレリクスとして 88.2mg*) | D-マンニトール 220.5mg |
| ゴナックス皮下注用 120mg | デガレリクス酢酸塩 (デガレリクスとして 128.0mg*) | D-マンニトール 160.0mg |

※注射器への吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから表示量(80mg 及び 120mg)を投与するのに十分な量を含有する。

2. 製剤の性状

本剤は白色の粉末又は塊で、用時溶解して用いる皮下注射用製剤である。

容器 : 無色バイアル

本剤を日本薬局方注射用水に溶解したときの有効成分濃度、pH 及び浸透圧比は下表のとおりである。

| | 溶解液量 | 溶解液 | 有効成分濃度 | pH | 浸透圧比* |
|--------------------|-------|---------------|---------|---------|-------|
| ゴナックス皮下注用 80mg | 4.2mL | 日本薬局方 注射用水 | 20mg/mL | 4.3~5.3 | 約 1 |
| ゴナックス皮下注用 120mg | 3.0mL | 日本薬局方 注射用水 | 40mg/mL | 4.3~5.3 | 約 1 |

※生理食塩液に対する比

【効能・効果】

前立腺癌

【用法・用量】

通常、成人にはデガレリクスとして、初回は 240mg を 1 カ所あたり 120mg ずつ腹部 2 カ所に皮下投与する。2 回目以降は、初回投与 4 週間後より、デガレリクスとして 80mg を維持用量とし、腹部 1 カ所に皮下投与し、4 週間間隔で投与を繰り返す。

初回投与 : 1 カ所あたり、本剤 120mg バイアルに日本薬局方注射用水 3.0mL を注入し、溶解後速やかに 3.0mL を皮下投与する。(3.0mL で溶解することにより、40mg/mL となる。)

2 回目以降 : 本剤 80mg バイアルに日本薬局方注射用水 4.2mL を注入し、溶解後速やかに 4.0mL を皮下投与する。(4.2mL で溶解することにより、20 mg/mL となる。)

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、調製方法を遵守すること。初回投与時は 120mg バイアル 2 本、2 回目以降の投与時は 80mg バイアル 1 本を使用すること。(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
間質性肺疾患又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患が発現又は増悪する可能性がある。(「重大な副作用」の項参照)]
- 重要な基本的注意**
本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- 副作用**
国内臨床試験の安全性評価症例数 273 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 228 例(83.5%)であり、主なものは注射部位疼痛(34.4%)、注射部位硬結(33.7%)、注射部位紅斑(32.2%)、ほてり(27.8%)、体重増加(15.4%)、発熱(11.7%)、注射部位腫脹(11.0%)、高血圧(7.0%)、注射部位熱感(5.1%)であった。

(承認時 : 2012 年●月)

(1) 重大な副作用

- 間質性肺疾患(0.7%)** : 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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害(0.4%)** : ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP 増加等の肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 糖尿病増悪(0.4%)** : 糖尿病増悪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。
- 心不全(頻度不明^{注1})** : 心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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症(頻度不明^{注1})** : 心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

アナフィラキシー : アナフィラキシー等の過敏症状があらわれることがある。投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

| | 5% 以上 | 5% 未満 | 頻度不明 ^{注1} |
|-----|-------|---------------------------|--------------------|
| 血液 | | ヘモグロビン減少、貧血、白血球数減少、血小板減少症 | |
| 心臓 | | 心室性期外収縮、心電図 QT 延長 | |
| 消化器 | | 便秘、胃炎、悪心、歯周炎、嘔吐 | |

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 ^(注) |
|-------------------------|--|--|---------------------|
| 全身及び 投与局所 | 注射部位疼痛、 注射部位硬結、 注射部位紅斑、 体重増加、発熱、 注射部位腫脹、 注射部位熱感 | 倦怠感、注射部位そう 痒感、疲労、末梢性浮腫、 注射部位血腫、注射部 位結節、体重減少 | 無力症、悪寒、 注射部位炎症 |
| 肝臓 | | ALT(GPT)増加、AST (GOT)増加、脂肪肝、 γ-GTP増加、ALP増加 | |
| 感染症 | | CRP増加、鼻咽頭炎 | |
| 代謝 | | 高脂血症、食欲減退、血 中コレステロール増加 | |
| 筋骨格系 | | 筋力低下、関節痛、頸部痛、 背部痛、四肢痛、筋骨格硬直 | |
| 良性、悪性 及び詳細不 明の新生物 | | 脂肪腫 | |
| 精神神経系 | | 脳出血、神経痛、不眠症 | 頭痛、浮動性めまい |
| 泌尿器 | | 夜間頻尿、排尿困難、 血中尿素増加 | |
| 生殖系 及び乳房 | | 勃起不全、女性化乳房 | 精巣萎縮 |
| 呼吸器 | | 湿性咳嗽 | |
| 皮膚 | | 多汗症、皮下出血、そ う痒症、発疹 | 血管浮腫 |
| 血管 | ほてり、高血圧 | 潮紅 | |

(注)外国で認められている副作用のため頻度不明。

4. 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。)

5. 適用上の注意

(1)投与経路：皮下注射にのみ使用すること。[本剤は生体内成分と触れることによりゲル化することから、静脈注射により血栓症を誘発するおそれがある。]

(2)調製時：

1)投与液濃度、投与量が有効性に影響するため、溶け残りがなく、溶液が透明な状態になるまで溶解し、規定する量を抜き取るよう注意すること。

2)溶解後速やかに投与すること。[本剤を調製後1時間以上放置すると、注射液が懸濁又は粘度を増すことがあり、その結果、薬物の放出能に影響を及ぼすおそれがある。]

(3)投与时：

- 1)腹部に皮下注射を行うこと。
- 2)注射部位は毎回変更し、同一部位への反復注射は行わないこと。
- 3)注射部位はベルト周り等圧迫される部位及び肋骨近辺を避けること。
- 4)注射針が血管内に入っていないことを確認すること。
- 5)注射部位周辺をもまないように患者に指導すること。

6. その他の注意

- (1)血清テストステロン値の低下とQT延長及び心血管事象の発現に相関があることが、報告されている⁽¹²⁾。
- (2)本剤を1年間投与した国内臨床試験において、273例中57例(20.9%)で本剤に対する結合抗体の産生が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)前立腺癌患者³⁾

前立腺癌患者にデガレリクス初回用量240mg(40mg/mL)を腹部2カ所に皮下投与し、初回投与4週後より、4週ごとにデガレリクス維持用量80mg(20mg/mL)を腹部1カ所に皮下投与した際の初回投与後の薬物動態パラメータ及び投与開始後1年間の血漿中濃度推移は以下のとおりである。初回投与後、およそ1日で最高血漿中濃度(約75ng/mL)に達した。また、維持用量投与後速やかに定常状態に到達し(投与8週目)、投与開始後1年間のトラフ濃度は約17~18ng/mLで推移した。血漿中濃度の推移からみて蓄積性は認められなかった。

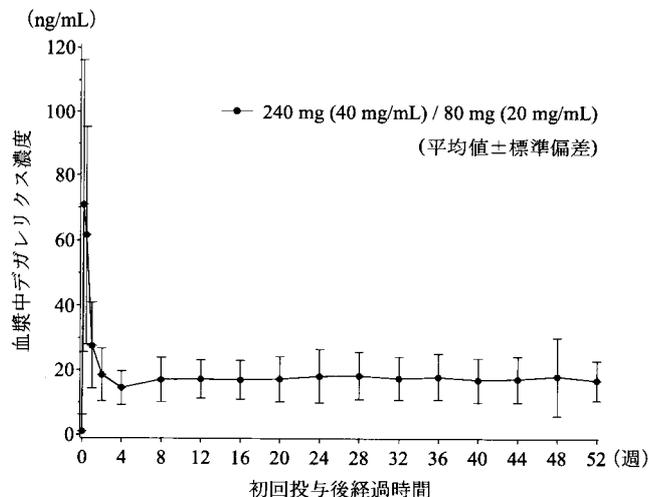
初回投与後の薬物動態パラメータ

| n | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (day) | AUC _{0-28day} (ng·day/mL) | C _{28day} (ng/mL) |
|-----|-----------------------------|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| 136 | 75.03 ± 45.25 | 0.96[0.73-27.98] | 735 ± 306 ^{b)} | 14.43 ± 5.21 |

a) 中央値[最小値-最大値]

平均値±標準偏差

b) n=135



投与開始後1年間の平均血漿中デガレリクス濃度推移
(初回投与後4週間の経時推移及び維持用量投与後のトラフ濃度)

(2)肝機能低下患者⁴⁾(外国人データ)

健康成人及び肝機能低下患者にデガレリクス1mgを静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりである。

(注)本剤の承認された投与方法は皮下投与である。

| 投与群 | n | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng·h/mL) | t _{1/2} ^{a)} (h) | CL (L/h) |
|----------------------------------|---|-----------------------------|------------------|---------------------------------------|----------------|
| 健康成人 | 8 | 57.4 ±4.77 | 322 ±45.2 | 16.6 [12.8-25.2] | 3.17 ±0.472 |
| 軽度肝機能低下患者 (Child-Pughスコア6以下) | 8 | 48.8 ±10.4 | 292 ±42.1 | 18.9 [15.8-24.0] | 3.49 ±0.476 |
| 中等度肝機能低下患者 (Child-Pughスコア7~9) | 8 | 40.0 ±5.13 | 272 ±59.8 | 17.9 [14.0-24.8] | 3.84 ±0.894 |

a) 平均値[最小値-最大値]

平均値±標準偏差

(3)腎機能低下患者⁵⁾⁸⁾(外国人データ)

健康高齢男性30例に総投与量として3.7~49.4μg/kgを48時間静脈内持続投与した際の血漿中濃度及び前立腺癌患者409例にデガレリクス初回用量240mg(40mg/mL)を皮下投与し、初回投与4週後より、4週ごとにデガレリクス維持用量80mg(20mg/mL)又は160mg(40mg/mL)を皮下投与した際の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析において、推定クレアチニンクリアランス(C_{cr})に基づいて腎機能を分類し、腎機能の低下がデガレリクスの薬物動態に及ぼす影響を検討した。軽度(C_{cr}51~80mL/min、218例)、中等度(C_{cr}31~50mL/min、65例)及び重度腎機能低下患者(C_{cr}≤30mL/min、7例)では、腎機能正常者(C_{cr}>80mL/min、149例)と比べて、デガレリクスのクリアランスは軽度腎機能低下患者で平均12%、中等度・重度腎機能低下患者では平均23%低いと推定された。

(注)本剤の承認された投与方法は皮下投与で、用法・用量は「2回目以降は、デガレリクスとして80mgを皮下投与」である。

2. 代謝⁶⁾

In vitro試験において、デガレリクスはCYPによりほとんど代謝されず、プロテアーゼによる加水分解によってペプチド鎖に分解されると推定された。

3. 排泄⁷⁾⁷⁾(外国人データ)

健康成人男性24例にデガレリクス1.5~30μg/kgを静脈内持続投与したとき、デガレリクスの尿中未変化体排泄率は17.2~19.8%であった。また、健康成人男性8例にデガレリクス1mgを静脈内持続投与したとき、デガレリクスの尿中未変化体排泄率は31.2%であった。

(注)本剤の承認された投与方法は皮下投与である。

4. 蛋白結合⁷⁾⁹⁾ (外国人データ)

健康成人男性 6 例にデガレリクス 30 μ g/kg を静脈内持続投与し、投与終了後 1~24 時間に採取したサンプルを使用した *ex vivo* 試験では、血漿中デガレリクス濃度が 3.83~98.60ng/mL の範囲における血漿蛋白結合率は 85.3~92.4% であった。*In vitro* 試験において、デガレリクスは主にアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白に結合した。

(注) 本剤の承認された投与方法は皮下投与である。

5. バイオアベイラビリティ⁵⁾⁸⁾ (外国人データ)

健康高齢男性 30 例に総投与量として 3.7~49.4 μ g/kg を 48 時間静脈内持続投与した際の血漿中濃度及び前立腺癌患者 409 例にデガレリクス初回用量 240mg (40mg/mL) を皮下投与し、初回投与 4 週後より、4 週ごとにデガレリクス維持用量 80mg (20mg/mL) 又は 160mg (40mg/mL) を皮下投与した際の血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析において、バイオアベイラビリティの母集団平均は、投与液濃度が 20 及び 40mg/mL のとき、それぞれ 0.584 及び 0.356 と推定された。

(注) 本剤の承認された投与方法は皮下投与で、用法・用量は「2 回目以降は、デガレリクスとして 80mg を皮下投与」である。

【臨床成績】

前立腺癌患者を対象に、初回用量を 240mg (40mg/mL)、以後 4 週ごとに維持用量 80mg (20mg/mL) を 1 年間投与した試験における、有効性評価項目結果は下表のとおりである³⁾⁵⁾。

| | 国内第 II 相試験 ^{b)} | 海外第 III 相比較試験 | |
|---------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------------|
| | | デガレリクス | リュープロレリン ^{c)} (対照薬) |
| 累積去勢率 ^{a)} | 94.9% (130/136) | 97.2% (202/207) | 96.4% (194/201) |
| 95%CI | 90.9~98.9% | 93.5~98.8% | 92.5~98.2% |

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した、投与開始 4 週目から 52 週目まで去勢レベル(血清テストステロン値 \leq 0.5ng/mL)への抑制が達成された患者の割合

b) 本試験の主要評価項目は累積去勢率ではなく、投与開始 4 週目から 52 週目まで去勢レベル(血清テストステロン値 \leq 0.5ng/mL)への抑制が達成された患者の割合であり、94.5% (104/110) であった。(効果不十分による中止 18 例、有害事象による中止 7 例、その他中止 1 例の合計 26 例を解析除外)

c) 対照薬であるリュープロレリンは筋肉内注射製剤であり、国内製剤とは異なる。この試験で用いられた用法・用量は 4 週に 1 回、7.5mg の筋肉内投与である。(国内のリュープロレリンの承認用法・用量は 4 週に 1 回、3.75mg の皮下投与である。)

また、国内第 II 相試験における抗腫瘍効果(奏効率)は下表のとおりである³⁾。

| 評価時期 | 4 週 | 12 週 | 24 週 | 52 週 |
|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 奏効率 ^{d)} | 77.4% (103/133) | 90.8% (119/131) | 88.0% (110/125) | 84.5% (93/110) |

d) 「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」における評価。奏効率は CR (Complete Response) + PR (Partial Response) の患者の割合を示す。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁰⁾¹¹⁾

デガレリクスは GnRH*アンタゴニストである。下垂体 GnRH 受容体と可逆的に結合することにより、下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)の放出を抑制する結果、精巣からのテストステロン分泌を抑制する。この下垂体性腺系機能抑制により、デガレリクスは前立腺癌の増殖を抑制すると考えられる。

*性腺刺激ホルモン放出ホルモン

2. 下垂体性腺系機能抑制作用¹¹⁾¹²⁾

デガレリクスを正常雄性ラット及びサルに単回皮下投与することで、LH 及び卵胞刺激ホルモン(FSH)の血中濃度を低下させ、血清テストステロン値を外科的去勢と同程度まで低下させた。

3. 抗腫瘍作用³⁾¹¹⁾¹³⁾

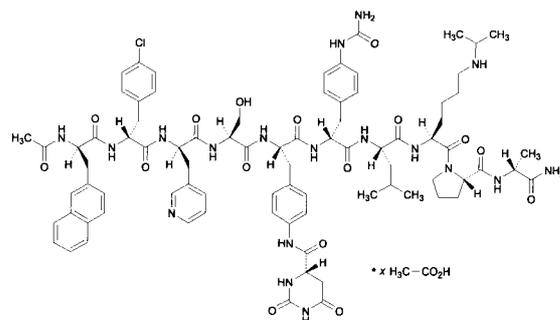
デガレリクスは、ラット及びヒト前立腺癌担癌モデルにおいて、アンドロゲン依存性に増殖する前立腺癌に対して、外科的去勢と同程度の腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デガレリクス酢酸塩 (Degarelix Acetate)

化学名：N-Acetyl-3-(naphthalen-2-yl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-L-seryl-4-({[(4S)-2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl]carbonyl}amino)-L-phenylalanyl-4-ureido-D-phenylalanyl-L-leucyl-N⁶-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl-D-alaninamide acetate

構造式：



分子式：C₉₂H₁₀₃ClN₁₈O₁₆ · xC₂H₄O₂

分子量：1632.3 (遊離塩基)

性状：デガレリクス酢酸塩は白色の粉末である。水、5% マンニトール水溶液にやや溶けやすいが、0.1~10mg/mL の範囲で、濃度と温度に依存して数時間あるいは数日後に濁りを生じゲルを形成する。

【包装】

皮下注用 80mg [維持用量(4 週ごと)包装]：1 バイアル

皮下注用 120mg [初回用量包装]：2 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Bidoggia H, et al. : Am Heart J., 140: 678, 2000 [GNX-XXXX]
- 2) Saylor PJ, et al. : J. Urol., 181: 1998, 2009 [GNX-XXXX]
- 3) 社内報告書(前立腺癌患者・第 II 相試験) (DIRXXXXXX)
- 4) フェリングファーマ(株)社内資料(海外肝機能低下患者・薬物動態試験) (DIRXXXXXX)
- 5) フェリングファーマ(株)社内資料(海外前立腺癌患者・第 III 相比較試験) (DIRXXXXXX)
- 6) フェリングファーマ(株)社内資料(*in vitro* 代謝試験) (DIRXXXXXX)
- 7) フェリングファーマ(株)社内資料(海外健康成人・薬物動態試験) (DIRXXXXXX)
- 8) フェリングファーマ(株)社内資料(海外健康高齢男性・薬物動態試験) (DIRXXXXXX)
- 9) フェリングファーマ(株)社内資料(*in vitro* 代謝試験) (DIRXXXXXX)
- 10) フェリングファーマ(株)社内資料(*in vitro* 薬理試験) (DIRXXXXXX)
- 11) フェリングファーマ(株)社内資料(*in vivo* 薬理試験) (DIRXXXXXX)
- 12) フェリングファーマ(株)社内資料(*in vivo* 薬理試験) (DIRXXXXXX)
- 13) フェリングファーマ(株)社内資料(*in vivo* 薬理試験) (DIRXXXXXX)

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DI センター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 11 号

☎ 0120-189-371

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根 3 丁目 17 番 1 号

38899SgA
GNX31601Z01

(報道発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | ① コルベット錠 25mg ② ケアラム錠 25mg |
| 2 | 一 般 名 | イグラチモド |
| 3 | 申 請 者 名 | ① 富山化学工業株式会社 ② エーザイ株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 含 量 | ① コルベット錠 25mg (1錠中イグラチモドを 25 mg 含有) ② ケアラム錠 25mg (1錠中イグラチモドを 25 mg 含有) |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常，成人にはイグラチモドとして，1回 25 mg を1日1回朝食後に4週間以上経口投与し，それ以降，1回 25 mg を1日2回（朝食後，夕食後）に増量する。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 関節リウマチ |
| 7 | 備 考 | 添付文書（案）は別紙として添付 本剤は，疾患修飾性抗リウマチ薬である。 |

添付文書(案)

コルベット錠25mg

2012年6月作成(第1版)

日本標準商品分類番号

873999

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示の期限内に使用すること

抗リウマチ剤

劇薬・処方せん医薬品^(注)

承認番号

薬価収載

販売開始

薬価基準未収載

KOL-050012

コルベット[®]錠25mg

イグラチモド錠

KOLBET[®]

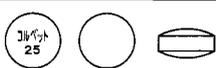
【警告】

海外の臨床試験において、1日125mgを投与した症例で致命的な転帰に至った汎血球減少症が認められている。本剤は緊急時に十分な措置が可能な医療施設において、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験(ラット)で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている(「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)]
- 重篤な肝障害のある患者〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある〕
- 消化性潰瘍のある患者〔副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | |
|---------|--|
| 販売名 | コルベット錠25mg |
| 成分 | イグラチモド |
| 含量(1錠中) | 25mg |
| 添加物 | 結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ |
| 色・剤形 | 白色のフィルムコーティング錠 |
| 外形 |  |
| 大きさ(mm) | 直径: 約7.6、厚さ: 約4.1 |

【効能又は効果】

関節リウマチ

【用法及び用量】

通常、成人にはイグラチモドとして、1回25mgを1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回25mgを1日2回(朝食後、夕食後)に増量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 1日50mgから開始した場合、1日25mgの場合と比較して、AST(GOT)、ALT(GPT)増加の発現率が高かったため、投与開始から4週間は1日25mgを投与すること。
- 1日50mgを超えて投与しないこと(「8.過量投与」の項参照)。
- 本剤の効果は、通常、投与開始後16週までに発現するので、16週までは継続投与し、効果を確認することが望ましい。
- 本剤並びに疾患の特性を考慮して、治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 授乳婦〔「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照〕
- 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を更に悪化又は再発させるおそれがある〕
- 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させるおそれがある〕
- 低体重の患者〔「2.重要な基本的注意」の項参照〕
- 貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髄機能低下患者〔血液障害を更に悪化させるおそれがある〕
- 腎障害のある患者〔副作用の発現が増加するおそれがある〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤投与前には必ず肝機能の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2カ月は2週に1回、以降は1カ月に1回など定期的に肝機能検査を行うこと(「4.副作用」の項参照)。
なお、肝機能については、臨床試験において、AST(GOT)、ALT(GPT)増加の発現率が高かったことから、異常が認められた場合には、投与継続の可否を検討するとともに、特に目安として100IU以上に増加した場合は投与を中止すること。
- 本剤投与前には必ず血液、腎機能等の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2カ月は2週に1回、以降は1カ月に1回など定期的に血液、腎機能等の検査を行うこと。
異常が認められた場合は、投与継続の可否を検討するとともに、適切な処置を行うこと。なお、赤血球減少、白血球減少、血小板減少等の血液障害が認められた場合は、必要に応じて本剤の投与を中止又は休業し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線等やKL-6、CRP等の臨床検査値を確認し、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断(β-Dグル

カンの測定等)を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- (4)本剤単独投与の臨床試験では、低体重(40kg未満)の患者で副作用の発現率が高かったことから、低体重の患者に本剤を投与する場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、メトトレキサートとの併用試験では、低体重の患者での使用経験はなく、安全性は検討されていない。
- (5)8mg/週を超える用量のメトトレキサートとの併用時や、メトトレキサート以外の抗リウマチ剤との併用時の有効性及び安全性は確立していないため、これらの場合には特に注意すること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------|---|----------------------------|
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 胃腸障害の発現率の増加が認められているので、特に消化性潰瘍があらわ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(「4.副作用」の項参照)。 | 両剤ともにプロスタグランジン生合成阻害作用を有する。 |
| ワルファリン | ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので、ワルファリンの用量を調節するなど注意すること。 | 機序不明 |
| シメチジン | 本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増加するおそれがある。異常が認められた場合には本剤を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。 | 本剤の代謝が抑制される。 |
| フェノバルビタール | 本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 | 本剤の代謝が促進される。 |

4. 副作用

本剤単独投与時:

承認時までに実施された本剤単独投与の臨床試験では、副作用(臨床検査値の変動を含む)は798例中462例(57.89%)に認められた。

主なものは、ALT(GPT)増加148例(18.55%)、AST(GOT)増加132例(16.54%)、 γ -GTP増加86例(10.77%)、ALP増加119例(14.91%)、NAG増加72例(9.02%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加59例(7.39%)、総胆汁酸増加22例(2.76%)、腹痛44例(5.51%)、発疹41例(5.14%)等であった。

メトトレキサート(6~8mg/週)との併用試験:

承認時までに実施された本剤とメトトレキサート(6~8mg/週)併用投与の臨床試験では、副作用(臨床検査値の変動を含む)は232例中136例(58.62%)に認められた(投与52週後)。

主なものは、AST(GOT)増加27例(11.64%)、ALT(GPT)増加27例(11.64%)、リンパ球減少21例(9.05%)、鼻咽頭炎19例(8.19%)、血中鉄減少19例(8.19%)、 γ -GTP増加16例(6.90%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加13例(5.60%)等であった。

なお、本試験での本剤・メトトレキサート併用群及びメトトレキサート単剤群の副作用(臨床検査値の変動を含む)は、それぞれ164例中85例(51.83%)及び88例中29例(32.95%)に認められた(投与24週後)。

(1) 重大な副作用

- 1) **肝機能障害**(0.49%)、**黄疸**(0.10%)：AST(GOT)、ALT(GPT)の増加等を伴う肝機能障害、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するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **汎血球減少症、白血球減少**(いずれも0.10%)：汎血球減少症、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **消化性潰瘍**(0.68%)：シクロオキシゲナーゼ阻害作用によると考えられる消化性潰瘍があらわれることがあるので、下血等の消化器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。

4) **間質性肺炎**(0.29%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等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、投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5) **感染症**(0.19%)：敗血症、膿胸等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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。

| 種類 | 10~20%未満 | 1~10%未満 | 0.5~1%未満 | 0.5%未満 |
|------------------|--|---|----------------------|---|
| 肝臓 | AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、ALP増加、 γ -GTP増加 | 総胆汁酸増加 | 血中ビリルビン増加 | 尿中ウロビリノーゲン増加 |
| 血液 | — | ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、リンパ球減少、白血球増加、白血球減少、赤血球減少 | 貧血 | 血小板減少、血小板増加、好塩基球増加、好中球増加、好中球減少、単球増加、単球減少、リンパ球形態異常 |
| 消化器 | — | 腹痛、口内炎、便潜血陽性、悪心、腹部不快感、下痢、消化性潰瘍 | 胃炎、消化不良、嘔吐、食欲減退、口唇炎 | 便秘、腹部膨満、舌炎、食道炎、心窩部不快感、胃腸炎、胃腸障害、歯周炎 |
| 腎臓 | — | NAG増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中尿酸増加、血中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿円柱、尿沈渣陽性 | 血中クレアチニン増加 | 腎盂腎炎、頻尿 |
| 過敏症 ^注 | — | 発疹、そう痒症 | 湿疹、蕁麻疹 | 紅斑、光線過敏性反応 |
| 代謝異常 | — | 血中鉄減少、BNP増加 | 血中コリンエステラーゼ減少、総蛋白減少 | 尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、総鉄結合能減少、不飽和鉄結合能増加 |
| 精神神経系 | — | — | めまい | 頭痛、不眠症、傾眠、異常感 |
| その他 | — | 血圧上昇、鼻咽頭炎、KL-6増加 | 発熱、脱毛、味覚異常、上気道の炎症、浮腫 | 帯状疱疹、倦怠感、耳鳴、咳嗽、月経障害、カンジダ症、気管支炎、爪囲炎、咽頭炎、皮膚乾燥、動悸、口腔咽頭痛、背部痛、筋痙攣、悪寒、膀胱炎、真菌症 |

注)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、高齢者では非高齢者に比べ血漿中濃度がやや高く推移した。本剤単独投与の臨床試験においては、有効性及び副作用発現率に差はみられていないが、メトトレキサートとの併用試験においては、高齢者では非高齢者に比べ副作用発現率が高かった。高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいと推定されるので、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。〔ラット胚・胎児発生に関する試験で、催奇形性（心臓・大血管異常）、早期胎児死亡率の増加¹⁾が、また、妊娠末期ラットの胎児動脈管に及ぼす影響を調べた試験で、胎児に動脈管収縮が認められている²⁾〕
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- (1) 臨床試験において、1日75mg投与群では1日50mg投与群に比べて臨床検査値異常の発現率が高かった。
- (2) 国内及び海外の臨床試験において、1日100mg以上の用量で汎血球減少症がそれぞれ1例発現し、海外の症例については死亡している。

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

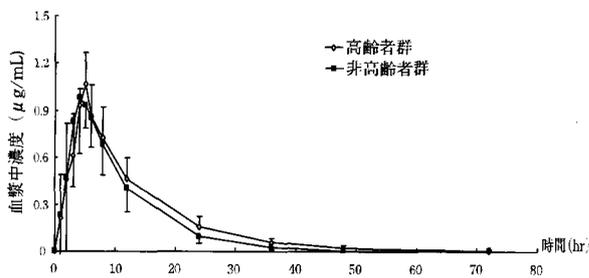
- (1) *In vitro*試験においてシクロオキシゲナーゼ-2の阻害作用が認められている。また、マウスの培養線維芽細胞及びラットの炎症性渗出液においてプロスタグランジンE₂の産生抑制が認められている。
- (2) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められている³⁾。
- (3) マウスを用いたがん原性試験において2年間経口投与したところ、70mg/kg以上で悪性リンパ腫の発生率の増加及び雄の700mg/kgで腎細胞腺腫が認められている。しかし、ラットではがん原性は認められず、また本剤及びその代謝物に遺伝毒性は認められていない。
- (4) モルモットを用いた光毒性試験において単回経口投与したところ、3.75mg/kg以上で光毒性が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

高齢及び非高齢の健康成人男子を対象に25mgを食後単回経口投与し、投与後72時間までの血漿中濃度を検討した際の濃度推移を図1に示す。血漿中濃度は投与後約4時間で最高濃度に達し、高齢者では非高齢者に比べてやや高い濃度推移を示した。



(平均±標準偏差、n=7)

図1 単回投与時の血漿中濃度推移図

(2) 反復投与

高齢及び非高齢の健康成人男子を対象に、本剤を反復経口投与（1回25mg、1日2回14日間）した場合、未変化体の血漿中濃度は投与4日目から、代謝物M1（未変化体の3位アミノ体）、M2（未変化体の3位アセチルアミノ体）は、10日目から定常状態に達した。これらの血漿中濃度は、高齢者では非高齢者に比べやや高く推移した。最終投与後168時間までの血漿中濃度を検討した際の薬物動態パラメータを表1に示す。高齢者におけるC_{max}及びAUCは非高齢者に比べていずれもやや高値であった。

表1 反復投与時の薬物動態パラメータ

| | 被験者 | C _{max} (µg/mL) | t _{max} (hr) | AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|------|------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 未変化体 | 非高齢者 | 1.60±0.34 | 3.3±1.0 | 12.2±2.8 | 73.3±15.6 |
| | 高齢者 | 1.72±0.46 | 3.9±0.7 | 14.3±3.8 | 61.8±17.9 |
| M1 | 非高齢者 | 0.537±0.185 | 3.3±1.5 | 5.58±1.76 | 43.5±13.1 |
| | 高齢者 | 0.637±0.181 | 0.6±1.5 | 6.52±1.82 | 43.4±10.6 |
| M2 | 非高齢者 | 2.97±1.10 | 3.3±1.5 | 33.0±12.5 | 52.8±11.5 |
| | 高齢者 | 3.43±1.50 | 0.6±1.5 | 37.6±16.8 | 55.2±12.2 |

(平均±標準偏差、n=7)

2. 蛋白結合率³⁾

*In vitro*試験におけるヒト血清蛋白結合率は93.0~93.2%であった（測定方法：遠心限外ろ過法、薬物濃度：0.3~30µg/mL）。

3. 代謝⁴⁾

本剤を健康成人男子に反復経口投与（1回25mg、1日2回14日間）したとき、血漿中からM1、M2、M3（M2の6位フェノキシ基水酸化体）、M4（未変化体の6位フェノキシ基水酸化体）、M5（M1の6位フェノキシ基水酸化体）が検出され、これらのうちM1、M2は活性代謝物であった。

4. 排泄

高齢及び非高齢の健康成人男子を対象に、本剤を反復経口投与（1回25mg、1日2回14日間）したときの定常状態における24時間の尿中排泄率は約20%で、主にM3、M4が排泄され、未変化体、活性代謝物であるM1、M2は1%未満であった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験⁵⁾

関節リウマチ患者を対象に、本剤（1回25mg 1日1回投与から開始し、4週間後に1回25mg 1日2回投与に増量し、24週間投与）とプラセボにて実施した二重盲検比較試験における投与28週後のアメリカリウマチ学会評価基準（ACR20）による改善率を表2に示す。本剤の改善率はプラセボと比較して有意に優れていた（p<0.001）。

表2 ACR20による改善率

| | 本剤投与群 | プラセボ投与群 |
|----------------|----------|---------|
| ACR20改善率 (%) | 53.8 | 17.2 |
| [改善例数/有効性評価例数] | [71/132] | [11/64] |

2. 長期投与試験⁶⁾

関節リウマチ患者を対象に、本剤を1回25mg 1日1回投与から開始し、4週間後に1回25mg 1日2回投与に増量し48週間投与したとき、投与52週後のACR20による改善率は41.0%（59/144）であった。

3. メトトレキサート（6~8mg/週）との併用試験

メトトレキサート投与で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート（6~8mg/週）併用下で、本剤（1回25mg 1日1回投与から開始し、4週間後に1回25mg 1日2回投与に増量し、20週間投与）とプラセボにて実施した二重盲検比較試験における投与24週後のACR20による改善率を表3に示す。本剤の改善率はプラセボと比較して有意に優れていた（p<0.001）。

表3 ACR20による改善率

| | 本剤・メトトレキサート併用群 | プラセボ・メトトレキサート併用群 |
|----------------|----------------|------------------|
| ACR20改善率 (%) | 69.5 | 30.7 |
| [改善例数/有効性評価例数] | [114/164] | [27/88] |

【薬効薬理】

1. 関節炎モデルに対する作用⁷⁾⁸⁾

慢性関節炎モデルであるラットのアジュバント関節炎に対して、予防及び治療投与で関節腫脹を軽減し、骨病変の進展を抑制した。また、マウスのコラーゲン誘発関節炎に対して、用量に応じた関節炎腫脹の進展抑制作用を示し、更に、自然発症型関節炎モデルであるMRL/lprマウスにおいて、後肢関節にみられる滑膜や骨・軟骨病変を組織学的に改善した。

2. 細胞性免疫関与の炎症モデルに対する作用⁹⁾¹⁰⁾

ラットの自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて麻痺症状の発現を抑制し、マウスの遅延型足蹠浮腫反応も抑制した。

3. 免疫グロブリン産生に対する作用⁷⁾¹¹⁾¹²⁾

マウス及びヒトのB細胞を用いた培養実験において、免疫グロブリン(IgG及びIgM)産生を抑制した。また、関節リウマチ患者由来滑膜組織を移植した重症複合型免疫不全マウス(SCIDマウス)において、血清中に認められるヒトのIgG量を低下させた。更に、ラットのアジュバント関節炎及びMRL/lprマウスの自然発症型関節炎で認められる高ガンマグロブリン血症を改善した。

4. サイトカイン産生に対する作用¹³⁾

単球系細胞や関節リウマチ患者由来の滑膜細胞を用いた培養実験において、細胞刺激時にみられる炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8及びMCP-1)の産生を抑制した。また、免疫応答性肝障害モデルであるマウスのコンカナバリンA誘発肝炎において血清中TNF α 量を、空気嚢炎モデルで滲出液中MCP-1量を、コラーゲン関節炎モデルで血清中IL-6量を用量に応じて抑制した。

- 7) 浦田紀子ほか：薬理と治療, 35 : 571, 2007
- 8) Tanaka K. et al. : Int. J. Immunother., 9 : 69, 1993
- 9) Aikawa Y. et al. : J. Neuroimmunol., 89 : 35, 1998
- 10) 社内資料 (マウス遅延型足蹠浮腫反応に対する抑制効果)
- 11) 山本哲也ほか：薬理と治療, 35 : 561, 2007
- 12) Tanaka K. et al. : Rheumatology, 42 : 1365, 2003
- 13) 山本真理ほか：薬理と治療, 35 : 551, 2007

【文献請求】

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。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
電話 0120-591-818 03-3985-5599

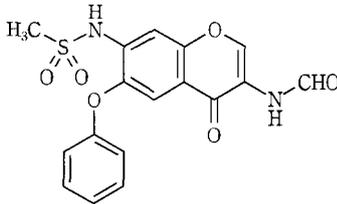
本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第75号(平成24年3月5日付)に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イグラチモド (Iguratomod)

化学名：N-[7-[(Methanesulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-3-yl]formamide

構造式：



分子式：C₁₇H₁₄N₂O₆S

分子量：374.37

性状：白色の結晶性の粉末である。アセトニトリルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。吸湿性である。

融点：238~242℃

【承認条件】

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

【包装】

コルベット錠25mg：100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料 (生殖発生毒性試験)
- 2) 社内資料 (ラット胎児動脈管に及ぼす影響)
- 3) 社内資料 (蛋白結合)
- 4) 社内資料 (薬理作用)
- 5) Hara M. et al. : Mod. Rheumatol., 17 : 1, 2007
- 6) Hara M. et al. : Mod. Rheumatol., 17 : 10, 2007

®登録商標

発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿3-2-5

1-PD

抗リウマチ剤

ケアラム錠 25mg Careram[®] (案)

〈イグラチモド錠〉

〔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〕 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

【警 告】

海外の臨床試験において、1日125mgを投与した症例で致命的な転帰に至った汎血球減少症が認められている。本剤は緊急時に十分な措置が可能な医療施設において、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔動物実験(ラット)で、催奇形性、早期胎児死亡率の増加及び胎児の動脈管収縮が認められている。〔6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
2. 重篤な肝障害のある患者
〔副作用として肝機能障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
3. 消化性潰瘍のある患者
〔副作用として消化性潰瘍があらわれることがあるので、消化性潰瘍を更に悪化させるおそれがある。〕
4. 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

本剤は、1錠中にイグラチモド25mgを含有する白色のフィルムコーティング錠である。

添加物としてカルナウバロウ、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールを含有する。

2. 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 識別コード | 外 形 | | | 性 状 |
|---------------|-----------------|---|---|-----|-----|
| | | 表 | 裏 | 側 面 | |
| ケアラム 錠25mg | フィルムコー ティング錠 | | | | 白色 |
| | —注) | 直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 約7.6 190.6 約4.1 | | | |

注)「ケアラム25」の印字あり

【効能・効果】

関節リウマチ

【用法・用量】

通常、成人にはイグラチモドとして、1回25mgを1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回25mgを1日2回(朝食後、夕食後)に増量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 1日50mgから開始した場合、1日25mgの場合と比較して、AST (GOT)、ALT (GPT) 増加の発現率が高かったため、投与開始から4週間は1日25mgを投与すること。
2. 1日50mgを超えて投与しないこと(〔8.過量投与〕の項参照)。

3. 本剤の効果は、通常、投与開始後16週までに発現するので、16週までは継続投与し、効果を確かめることが望ましい。
4. 本剤並びに疾患の特性を考慮して、治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)授乳婦
〔6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- (2)肝障害又はその既往歴のある患者
〔肝障害を更に悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (3)消化性潰瘍の既往歴のある患者
〔消化性潰瘍を再発させるおそれがある。〕
- (4)低体重の患者
〔2.重要な基本的注意〕の項参照
- (5)貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髄機能低下患者
〔血液障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- (6)腎障害のある患者
〔副作用の発現が増加するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤投与前には必ず肝機能の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2カ月は2週に1回、以降は1カ月に1回など定期的に肝機能検査を行うこと(〔4.副作用〕の項参照)。

なお、肝機能については、臨床試験において、AST (GOT)、ALT (GPT) 増加の発現率が高かったことから、異常が認められた場合には、投与継続の可否を検討するとともに、特に目安として100 IU以上に増加した場合は投与を中止すること。

- (2)本剤投与前には必ず血液、腎機能等の検査を実施すること。また、投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、投与開始後最初の2カ月は2週に1回、以降は1カ月に1回など定期的に血液、腎機能等の検査を行うこと。

異常が認められた場合は、投与継続の可否を検討するとともに、適切な処置を行うこと。なお、赤血球減少、白血球減少、血小板減少等の血液障害が認められた場合は、必要に応じ本剤の投与を中止又は休業し、適切な処置を行うこと。

- (3)間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線等やKL-6、CRP等の臨床検査値を確認し、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシステイス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(裏面につづく)

- (4)本剤単独投与の臨床試験では、低体重（40kg未満）の患者で副作用の発現率が高かったことから、低体重の患者に本剤を投与する場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、メトトレキサートとの併用試験では、低体重の患者での使用経験はなく、安全性は検討されていない。
- (5)8mg/週を超える用量のメトトレキサートとの併用時や、メトトレキサート以外の抗リウマチ剤との併用時の有効性及び安全性は確立していないため、これらの場合には特に注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------|---|----------------------------|
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 胃腸障害の発現率の増加が認められているので、特に消化性潰瘍があらわ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（「4.副作用」の項参照）。 | 両剤ともにプロスタグランジン生合成阻害作用を有する。 |
| ワルファリン | ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので、ワルファリンの用量を調節するなど注意すること。 | 機序不明 |
| シメチジン | 本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増加するおそれがある。異常が認められた場合には本剤を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。 | 本剤の代謝が抑制される。 |
| フェノバルビタール | 本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。 | 本剤の代謝が促進される。 |

4. 副作用

本剤単独投与時：

承認時までに実施された本剤単独投与の臨床試験では、副作用（臨床検査値の変動を含む）は798例中462例（57.89%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）増加148例（18.55%）、AST（GOT）増加132例（16.54%）、 γ -GTP増加86例（10.77%）、AI-P増加119例（14.91%）、NAG増加72例（9.02%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加59例（7.39%）、総胆汁酸増加22例（5.71%）、385例中、腹痛44例（5.51%）、発疹41例（5.14%）等であった。

メトトレキサート（6～8mg/週）との併用試験：

承認時までに実施された本剤とメトトレキサート（6～8mg/週）併用投与の臨床試験では、副作用（臨床検査値の変動を含む）は232例中136例（58.62%）に認められた（投与52週後）。主なものは、AST（GOT）増加27例（11.64%）、ALT（GPT）増加27例（11.64%）、リンパ球減少21例（9.05%）、鼻咽頭炎19例（8.19%）、血中鉄減少19例（8.19%）、 γ -GTP増加16例（6.90%）、尿中 β_2 ミクログロブリン増加13例（5.60%）等であった。なお、本試験での本剤・メトトレキサート併用群及びメトトレキサート単剤群の副作用（臨床検査値の変動を含む）は、それぞれ164例中85例（51.83%）及び88例中29例（32.95%）に認められた（投与24週後）。

(1)重大な副作用

1)肝機能障害(0.49%)、黄疸(0.10%)：AST(GOT)、ALT(GPT)の増加等を伴う肝機能障害、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するなど、適切な処置を行うこと。

2)汎血球減少症、白血球減少(いずれも0.10%)：

汎血球減少症、白血球減少があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)消化性潰瘍(0.68%)：

シクロオキシゲナーゼ阻害作用によると考えられる消化性潰瘍があらわれることがあるので、下血等の消化器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。

4)間質性肺炎(0.29%)：

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等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、投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5)感染症(0.19%)：

敗血症、膿胸等の感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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。

| | 10～20%未満 | 1～10%未満 | 0.5～1%未満 | 0.5%未満 |
|-------------------|---|---|---------------------|---|
| 肝臓 | AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、AI-P増加、 γ -GTP増加 | 総胆汁酸増加 | 血中ビリルビン増加 | 尿中ウロビリノーゲン増加 |
| 血液 | | ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、リンパ球減少、白血球増加、白血球減少、赤血球減少 | 貧血 | 血小板減少、血小板増加、好塩基球増加、好中球増加、好中球減少、単球増加、単球減少、リンパ球形態異常 |
| 消化器 | | 腹痛、口内炎、便潜血陽性、悪心、腹部不快感、下痢、消化性潰瘍 | 胃炎、消化不良、嘔吐、食欲減退、口唇炎 | 便秘、腹部膨満、舌炎、食道炎、心窩部不快感、胃腸炎、胃腸障害、歯周炎 |
| 腎臓 | | NAG増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中尿素増加、血中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿門柱、尿沈渣陽性 | 血中クレアチニン増加 | 腎盂腎炎、頻尿 |
| 過敏症 ^{注)} | | 発疹、痒痒症 | 湿疹、蕁麻疹 | 紅斑、光線過敏性反応 |
| 代謝異常 | | 血中鉄減少、BNP増加 | 血中コリンエステラーゼ減少、総蛋白減少 | 尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、総鉄結合能減少、不飽和鉄結合能増加 |
| 精神神経系 | | | めまい | 頭痛、不眠症、傾眠、異常感 |

| | 10~20%未満 | 1~10%未満 | 0.5~1%未満 | 0.5%未満 |
|-----|----------|--------------------------|--------------------------------------|---|
| その他 | | 血圧上昇、 鼻咽頭炎、 KL-6増加 | 発熱、脱 毛、味覚 異常、上 気道の炎 症、浮腫 | 帯状疱疹、 倦怠感、耳 鳴、咳嗽、 月経障害、 カンジダ症、 気管支炎、 爪囲炎、咽 頭炎、皮膚 乾燥、動悸、 口腔咽頭痛、 背部痛、筋 痙縮、悪寒、 膀胱炎、真 菌症 |

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、高齢者では非高齢者に比べ血漿中濃度がやや高く推移した。本剤単独投与の臨床試験においては、有効性及び副作用発現率に差はみられていないが、メトトレキサートとの併用試験においては、高齢者では非高齢者に比べ副作用発現率が高かった。高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいと推定されるので、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。

[ラット胚・胎児発生に関する試験で、催奇形性(心臓・大血管異常)、早期胎児死亡率の増加が、また、妊娠末期ラットの胎児動脈管に及ぼす影響を調べた試験で、胎児に動脈管収縮が認められている。] (①②)

(2)授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1)臨床試験において、1日75mg投与群では1日50mg投与群に比べて臨床検査値異常の発現率が高かった。

(2)国内及び海外の臨床試験において、1日100mg以上の用量で汎血球減少症がそれぞれ1例発現し、海外の症例については死亡している。

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) *In vitro* 試験においてシクロオキシゲナーゼ-2の阻害作用が認められている。また、マウスの培養線維芽細胞及びラットの炎症性滲出液においてプロスタグランジン E₂ の産生抑制が認められている。

(2)ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められている。 (①)

(3)マウスを用いたがん原性試験において2年間経口投与したところ、70mg/kg以上で悪性リンパ腫の発生率の増加及び雄の700mg/kgで腎細胞腺腫が認められている。しかし、ラットではがん原性は認められず、また本剤及びその代謝物に遺伝毒性は認められていない。

(4)モルモットを用いた光毒性試験において単回経口投与したところ、3.75mg/kg以上で光毒性が認められている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

高齢及び非高齢の健康成人男子を対象に25mgを食後単回経口投与し、投与後72時間までの血漿中濃度を検討した際の濃度推移を図1に示す。血漿中濃度は投与後約4時間で最高濃度に達し、高齢者では非高齢者に比べてやや高い濃度推移を示した。

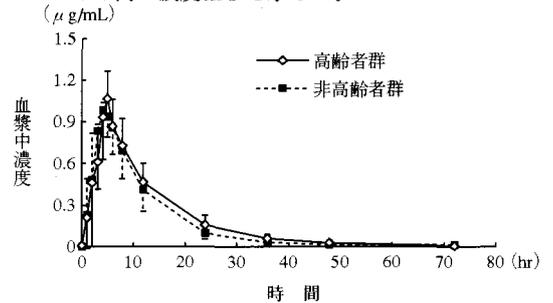


図1 単回投与時の血漿中濃度推移図

(平均±標準偏差, n=7)

(2) 反復投与

高齢及び非高齢の健康成人男子を対象に、本剤を反復経口投与(1回25mg、1日2回14日間)した場合、未変化体の血漿中濃度は投与4日目から、代謝物M1(未変化体の3位アミノ体)、M2(未変化体の3位アセチルアミノ体)は、10日目から定常状態に達した。これらの血漿中濃度は、高齢者では非高齢者に比べやや高く推移した。最終投与後168時間までの血漿中濃度を検討した際の薬物動態パラメータを表1に示す。高齢者におけるC_{max}及びAUCは非高齢者に比べていずれもやや高値であった。

表1 反復投与時の薬物動態パラメータ

| | 被験者 | C _{max} (µg/mL) | t _{max} (hr) | AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|------|------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 未変化体 | 非高齢者 | 1.60±0.34 | 3.3±1.0 | 12.2±2.8 | 73.3±15.6 |
| | 高齢者 | 1.72±0.46 | 3.9±0.7 | 14.3±3.8 | 61.8±17.9 |
| M1 | 非高齢者 | 0.537±0.185 | 3.3±1.5 | 5.58±1.76 | 43.5±13.1 |
| | 高齢者 | 0.637±0.181 | 0.6±1.5 | 6.52±1.82 | 43.4±10.6 |
| M2 | 非高齢者 | 2.97±1.10 | 3.3±1.5 | 33.0±12.5 | 52.8±11.5 |
| | 高齢者 | 3.43±1.50 | 0.6±1.5 | 37.6±16.8 | 55.2±12.2 |

(平均±標準偏差, n=7)

2. 蛋白結合率

In vitro 試験におけるヒト血清蛋白結合率は93.0~93.2%であった(測定方法:遠心限外ろ過法、薬物濃度:0.3~30µg/mL)。 (③)

3. 代謝

本剤を健康成人男子に反復経口投与(1回25mg、1日2回14日間)したとき、血漿中からM1、M2、M3(M2の6位フェノキシ基水酸化体)、M4(未変化体の6位フェノキシ基水酸化体)、M5(M1の6位フェノキシ基水酸化体)が検出され、これらのうちM1、M2は活性代謝物であった。 (④)

(裏面につづく)

4. 排泄

高齢及び非高齢の健康成人男子を対象に、本剤を反復経口投与（1回25mg、1日2回14日間）したときの定常状態における24時間の尿中排泄率は約20%で、主にM3、M4が排泄され、未変化体、活性代謝物であるM1、M2は1%未満であった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

関節リウマチ患者を対象に、本剤（1回25mg 1日1回投与から開始し、4週間後に1回25mg 1日2回投与に増量し、24週間投与）とプラセボにて実施した二重盲検比較試験における投与28週後のアメリカリウマチ学会評価基準（ACR20）による改善率を表2に示す。本剤の改善率はプラセボと比較して有意に優れていた（ $p < 0.001$ ）。(5)

表2 ACR20による改善率

| | 本剤投与群 | プラセボ投与群 |
|----------------|----------|---------|
| ACR20改善率 (%) | 53.8 | 17.2 |
| [改善例数/有効性評価例数] | [71/132] | [11/64] |

2. 長期投与試験

関節リウマチ患者を対象に、本剤を1回25mg 1日1回投与から開始し、4週間後に1回25mg 1日2回投与に増量し48週間投与したとき、投与52週後のACR20による改善率は41.0%（59/144）であった。(6)

3. メトトレキサート（6～8mg/週）との併用試験

メトトレキサート投与で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート（6～8mg/週）併用下で、本剤（1回25mg 1日1回投与から開始し、4週間後に1回25mg 1日2回投与に増量し、20週間投与）とプラセボにて実施した二重盲検比較試験における投与24週後のACR20による改善率を表3に示す。本剤の改善率はプラセボと比較して有意に優れていた（ $p < 0.001$ ）。

表3 ACR20による改善率

| | 本剤・メトトレキサート併用群 | プラセボ・メトトレキサート併用群 |
|----------------|----------------|------------------|
| ACR20改善率 (%) | 69.5 | 30.7 |
| [改善例数/有効性評価例数] | [114/164] | [27/88] |

【薬効薬理】

1. 関節炎モデルに対する作用

慢性関節炎モデルであるラットのアジュバント関節炎に対して、予防及び治療投与で関節腫脹を軽減し、骨病変の進展を抑制した。また、マウスのコラーゲン誘発関節炎に対して、用量に応じた関節炎腫脹の進展抑制作用を示し、更に、自然発症型関節炎モデルであるMRL/lprマウスにおいて、後肢関節にみられる滑膜や骨・軟骨病変を組織学的に改善した。(7)(8)

2. 細胞性免疫関与の炎症モデルに対する作用

ラットの自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて麻痺症状の発現を抑制し、マウスの遅延型足蹠浮腫反応も抑制した。(9)(10)

3. 免疫グロブリン産生に対する作用

マウス及びヒトのB細胞を用いた培養実験において、免疫グロブリン（IgG及びIgM）産生を抑制した。また、関節リウマチ患者由来滑膜組織を移植した重症複合型免疫不全マウス（SCIDマウス）において、血清中に認められるヒトのIgG量を低下させた。更に、ラットのアジュバント関節炎及びMRL/lprマウスの自然発症型関節炎で認められる高ガンマグロブリン血症を改善した。(7)(11)(12)

4. サイトカイン産生に対する作用

単球系細胞や関節リウマチ患者由来の滑膜細胞を用いた培養実験において、細胞刺激時にみられる炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8及びMCP-1）の産生を抑制した。また、免疫応答性肝障害モデルであるマウスのコンカナバリンA誘発肝炎において血清中TNF α 量を、空気嚢炎モデルで滲出液中MCP-1量を、コラーゲン関節炎モデルで血清中IL-6量を用量に応じて抑制した。(13)

【有効成分に関する理化学的知見】

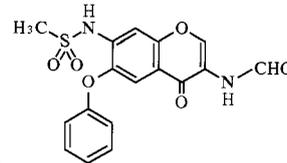
一般名：イグラチモド（Iguratomod）

化学名：N-[7-[(Methanesulfonyl)amino]-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-3-yl]formamide

分子式：C₁₇H₁₄N₂O₆S

分子量：374.37

構造式：



物理化学的性状：

イグラチモドは白色の結晶性の粉末である。

本品はアセトニトリルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

融点：238～242℃

【承認条件】

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

【包装】

ケアラム錠25mg100錠(PTP)

【主要文献】

| | 文献請求番号 |
|---|----------|
| ① 社内資料：生殖発生毒性試験 | CRM-0037 |
| ② 社内資料：ラット胎児動脈管に及ぼす影響 | CRM-0038 |
| ③ 社内資料：蛋白結合 | CRM-0042 |
| ④ 社内資料：薬理作用 | CRM-0043 |
| ⑤ Hara, M. et al. : Mod Rheumatol., 17, 1 (2007) | CRM-0003 |
| ⑥ Hara, M. et al. : Mod Rheumatol., 17, 10 (2007) | CRM-0004 |
| ⑦ 浦田紀子ら：薬理と治療, 35, 571 (2007) | CRM-0007 |
| ⑧ Tanaka, K. et al. : Int. J. Immunother., 9, 69 (1993) | CRM-0033 |
| ⑨ Aikawa, Y. et al. : J. Neuroimmunol., 89, 35 (1998) | CRM-0013 |
| ⑩ 社内資料：マウス遅延型足蹠浮腫反応に対する抑制効果 | CRM-0044 |
| ⑪ 山本哲也ら：薬理と治療, 35, 561 (2007) | CRM-0006 |
| ⑫ Tanaka, K. et al. : Rheumatology, 42, 1365 (2003) | CRM-0020 |
| ⑬ 山本真理ら：薬理と治療, 35, 551 (2007) | CRM-0005 |

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第75号（平成24年3月5日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | エジュラント錠25mg |
| 2 | 一般名 | リルピビリン塩酸塩 |
| 3 | 申請者名 | ヤンセンファーマ株式会社 |
| 4 | 成分・分量 | 1錠中にリルピビリン塩酸塩 27.5mg (リルピビリンとして 25mg) 含有 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはリルピビリンとして1回25mgを1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。 |
| 6 | 効能・効果 | HIV-1 感染症 |
| 7 | 備考 | <p>本剤は、HIV ウイルスの非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤である。</p> <p>[承認条件]</p> <ol style="list-style-type: none">1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること <p>本剤は平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。</p> <p>本剤は平成 23 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 3 号により、希少疾病用医薬品の指定を受けている。</p> |

抗ウイルス化学療法剤〔非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)〕

劇薬
処方せん医薬品*

エデュラントTM錠 25mg

EDURANT[®] Tablets
リルピピリン塩酸塩錠

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22400AMX00687000 |
| 薬価収載 | 2012年 5月 |
| 販売開始 | 2012年 6月 |
| 国際誕生 | 2011年 5月 |

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) リファブチン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、デキサメタゾン(全身投与)、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | | | |
|----------------|--|---|---|
| 販売名 | エデュラント錠25mg | | |
| 成分・含量 (1錠中) | リルピピリン塩酸塩27.5mg(リルピピリンとして25mg)含有 | | |
| 添加物 | 乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポピドン、ポリソルベート20、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン | | |
| 色・剤形 | 白色～オフホワイトのフィルムコーティング錠 | | |
| 外形 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| |  |  |  |
| 大きさ | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重量(g) |
| | 6.4 | 3.4 | 0.1 |
| 識別記号 | TMC 25 | | |

【効能・効果】

HIV-1感染症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 治療経験のないHIV感染患者に使用すること。
2. 本剤による治療にあたっては、可能な場合には薬剤耐性検査(遺伝子型解析あるいは表現型解析)を参考にすること。
3. 小児HIV感染症に対しては、本剤投与による有効性、安全性が確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはリルピピリンとして1回25mgを1日1回食事中又は食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 不整脈を起こしやすい患者(低カリウム血症、著しい徐脈、急性心筋虚血、うっ血性心不全、先天性QT延長症候群等)又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められており、これらの患者ではQT延長により不整脈が発現するおそれがある(「相互作用」, 「薬物動態」の項参照)〕
- 2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の使用に際しては、患者又は患者に代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - (1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
 - (2) 本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明であること。
 - (3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険を減少させることは明らかではないこと。
 - (4) 本剤を処方どおりに毎日服用すること。また、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - (5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること(「相互作用」の項参照)。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 2) 外国臨床第Ⅲ相試験の併合解析において、ベースラインHIV RNA量が多い被験者(>100,000 copies/mL)では、ベースラインHIV RNA量が少ない被験者(≤100,000 copies/mL)と比べて本剤のウイルス学的失敗例の割合が高いことが示されている(「臨床成績」の項参照)。また、本剤によるウイルス学的失敗例のうちベースラインHIV RNA量が>100,000 copies/mLの被験者では、NNRTI耐性を示す割合が高い。本剤によるウイルス学的失敗例では、エファビレンツによるウイルス学的失敗例よりも、ラミブジン/エムトリシタピンへの耐性が発現しやすい。本剤による治療開始時には、これらの情報について考慮すること。
- 3) B型及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者では、肝臓関連有害事象(臨床検査値異常を含む)の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから〔重複感染患者33.3% (18/54例)、非重複感染患者4.9% (31/632例)〕、これらの患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素CYP3Aにより代謝される。

1) 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|----------------------------------|
| リファブチン ¹⁾ ミコブチン リファンピシン ²⁾ アブテシン、リ ファジン等 | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。 | これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が促進される。 |
| カルバマゼピン テグレトール フェノバルビタール フェノバル等 フェニトイン アレピアチン等 | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。 | |
| デキサメタゾン全身投与(単回投与を除く) デカドロン等 | | |
| セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 | | |
| プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ³⁾ オメプラール、 オメプラゾン ランソプラゾール タケプロン ラベプラゾール パリエット エソメプラゾール ネキシウム | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある(「薬物動態」の項参照)。 | 胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。 |

2) 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--|
| H ₂ 遮断剤 ファモチジン ⁴⁾ シメチジン ニザチジン ラニチジン | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の12時間以上前又は4時間以上後に投与すること(「薬物動態」の項参照)。 | 胃内のpH上昇により、本剤の吸収が低下する。 |
| 制酸剤 乾燥水酸化アルミニウムゲル 沈降炭酸カルシウム等 | 本剤の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤は、本剤投与の2時間以上前又は4時間以上後に投与すること。 | |
| クラリスロマイシン エリスロマイシン | 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。代替としてアジスロマイシン等を考慮すること。 | これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |
| QT延長を起すことが知られている薬剤 アミオダロン ソタロール等 | QT延長、心室性頻拍(Torsades de Pointesを含む)が発現するおそれがある。 | 本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。 |

<抗HIV薬との相互作用>

①非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)

NNRTIを2剤併用したときの有用性が示されていない。他のNNRTIとの併用は避けることが望ましい。

②ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI/NtRTI)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|-------------------------------|
| ジダノシン ⁵⁾ | 本剤(食直後投与)とジダノシン400mg 1日1回(空腹時投与)を併用したとき、本剤及びジダノシンの薬物動態に影響はみられなかった。本剤とジダノシンを併用するときは用量を調節する必要はないが、ジダノシンは空腹時に服用することが望ましいため、本剤服用(食事中又は食直後)の1時間前又は2時間後にジダノシンを投与するなど本剤と同時に投与しないこと。 | |
| テノホビル ⁶⁾ | テノホビル(フマル酸テノホビルジソプロキシル300mg 1日1回)を併用したとき、テノホビルのC _{max} 及びAUCがそれぞれ19%及び23%増加した。本剤とテノホビルを併用するとき、用量を調節する必要はない。 | 機序不明 |
| アバカビル エムトリシタビン ラミブジン サンルブジン ジドブジン | これらの薬剤と相互作用を示さないと推察される。 | これらの薬剤は主に腎排泄型であり、本剤と排泄経路が異なる。 |

③プロテアーゼ阻害剤(PI)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------------|--|---------------------------------------|
| ダルナビル/リトナビル ⁷⁾ | ダルナビル/リトナビル800/100mgを1日1回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ79%及び130%増加した。ダルナビル/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。 | ダルナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |
| ロピナビル/リトナビル ⁸⁾ | ロピナビル/リトナビル400/100mgを1日2回併用したとき、本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ29%及び52%増加した。ロピナビル/リトナビルと併用する場合には、用量を調節する必要はない。 | ロピナビル/リトナビルのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |
| 他のPI | PIとの併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤は、PIの血中濃度に影響を与えないと推察される。 | PIのCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |

4. 副作用

外国臨床第Ⅲ相試験の併合解析(96週時)において、本剤が投与された686例の安全性評価を行った。本剤の副作用(臨床検査値異常を含む)は55.7%(382/686例)に認められた。主な副作用は、頭痛106例(15.5%)、悪心100例(14.6%)、不眠症72例(10.5%)、浮動性めまい70例(10.2%)、異常な夢61例(8.9%)等であった。

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。

| | 5%以上 | 5%未満 |
|-------------------|---|---------------------------|
| 免疫系障害 | | 免疫再構築症候群 |
| 代謝および栄養障害 | | 食欲減退 |
| 精神障害 | 不眠症、異常な夢、うつ病 | 睡眠障害、抑うつ気分 |
| 神経系障害 | 頭痛、浮動性めまい | 傾眠 |
| 胃腸障害 | 悪心、腹痛、嘔吐 | 腹部不快感、口内乾燥 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 発疹 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 疲労 | |
| 臨床検査 | 低リン酸血症、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、白血球数減少、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、高ビリルビン血症、総コレステロール増加、低血糖、高血糖、LDLコレステロール増加、膵型アミラーゼ増加、リパーゼ増加 | Al-P増加、ヘモグロビン減少、トリグリセリド増加 |

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では一般に肝機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔リルピピリンは、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されているが、ヒトにおける乳汁への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。本剤75mg及び300mg投与時にQT延長が認められている(「薬物動態」の項参照)。

処置：

本剤に対する特別な解毒剤はない。過量投与した場合には、バイタルサイン及び臨床症状の観察など一般的な支持療法を行う。必要に応じて胃洗浄、活性炭の投与を行う。なお、本剤は透析により除去されない。

【薬物動態】

<外国人における成績>

1. 吸収・血漿中濃度^{9), 10)}

健康成人に本剤25mgを単回経口投与したとき、血漿中リルピピリン濃度は投与後4~5時間(中央値)に最高血漿中濃度[109ng/mL(平均値)]に達し、約45時間(平均値)の消失半減期で消失した。平均AUC_∞は3403ng・hr/mLであった(図1)。

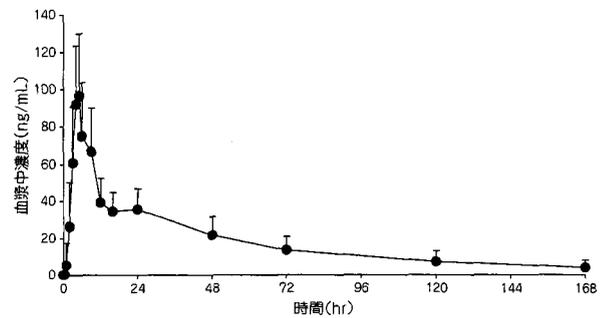


図1 健康成人に本剤25mgを単回経口投与したときの血漿中リルピピリン濃度-時間推移(平均値+標準偏差, n=34~35)

抗HIV薬による治療経験のないHIV-1感染患者に、本剤25mgを1日1回反復経口投与した第Ⅲ相試験の成績を用いた母集団薬物動態解析より得た血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ(推定値)を表1に示す。HIV-1感染患者における血漿中リルピピリンの曝露量は健康成人より低値であった。

表1 血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ推定値 [第Ⅲ相試験(C209及びC215試験)の96週時併合解析]

| 薬物動態パラメータ | | N=679 |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| AUC ₂₄ (ng・hr/mL) | 平均値(標準偏差) 中央値[範囲] | 2235(851) 2096[198~7307] |
| C ₀ (ng/mL) | 平均値(標準偏差) 中央値[範囲] | 78(35) 73[2~288] |

食事の影響：健康成人に本剤75mgを、空腹時に単回経口投与したときの血漿中リルピピリンのAUCは、食直後に単回経口投与したときと比較して約40%低かった。また、高蛋白質栄養飲料摂取後に本剤75mgを経口投与したときの血漿中リルピピリンのAUCは、食直後(標準食)に経口投与したときと比較して50%低かった。

2. 血漿蛋白結合率¹¹⁾

*In vitro*試験におけるリルピピリンの血漿蛋白結合率は約99.7%であり、主にアルブミンに結合した(平衡透析法)。

3. 代謝¹²⁾

*In vitro*試験で、リルピピリンは主にCYP3Aにより代謝された。

4. 排泄¹³⁾

健康成人に¹⁴C-リルピピリン(液剤)150mgを単回経口投与したとき、投与した総放射能の85%(平均値)が糞中、6.1%(平均値)が尿中から回収された。糞中及び尿中の未変化体の割合は、それぞれ投与量の25%(平均値)及び1%未満であった。

5. 肝機能障害患者¹⁴⁾

軽度肝機能障害(Child-PughスコアA, 8例)及び中等度肝機能障害(Child-PughスコアB, 8例)患者に本剤25mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中リルピピリンのAUC₂₄は、健康成人と比較してそれぞれ47%及び5%高かった(表2)。軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害患者に本剤を投与するとき、用量を調節する必要はない。なお、重度肝機能障害患者(Child-PughスコアC)を対象とした試験は実施していない。

表2 健康成人及び肝機能障害患者に本剤25mgを反復経口投与したときの血漿中リルピピリンの薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 健康成人 | 肝機能障害患者 | 最小二乗平均の比 [90%信頼区間] |
|----------------------------|---------------|----------------------------|----------------------|
| 軽度肝機能障害患者 | | | |
| n | 8 | 8 | - |
| C _{max} ng/mL | 144.3(35.70) | 187.0(66.31) | 1.268[0.9804~1.641] |
| t _{max} hr | 5.0[3.0~12.0] | 5.0[2.0~24.0] | - |
| AUC ₂₄ ng・hr/mL | 2152(538.1) | 3206(1080) | 1.467[1.144~1.881] |
| t _{1/2} hr | 60.59(20.03) | 80.82(33.17) ^{a)} | - |
| 中等度肝機能障害患者 | | | |
| n | 8 | 8 | - |
| C _{max} ng/mL | 146.8(30.21) | 143.5(49.69) | 0.9496[0.7514~1.200] |
| t _{max} hr | 5.0[3.0~5.0] | 20.0[2.0~24.0] | - |
| AUC ₂₄ ng・hr/mL | 2318(385.9) | 2525(851.2) | 1.052[0.8379~1.320] |
| t _{1/2} hr | 56.01(21.31) | 90.56(37.04) ^{b)} | - |

a) : n=7, b) : n=5

平均値(標準偏差), t_{max} : 中央値[範囲]

6. B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス重複感染患者

母集団薬物動態解析の結果、B型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスとHIV-1の重複感染患者の血漿中リルピピリンのAUC₂₄及びC₀に、臨床問題となる影響はなかった。



7. 腎機能障害患者^{11), 13)}

腎機能障害患者を対象とした試験は実施していないが、リルピビリンの腎排泄は限定的であるため、腎機能障害によりリルピビリンの排泄にほとんど影響を及ぼさないと推察される。リルピビリンは血漿蛋白結合率が高いことから、血液透析や腹膜透析により除去される可能性は低い。

8. 薬物相互作用

1) 抗HIV薬

<ジダノシン>⁵⁾

健康成人(13~21例)に本剤(150mg 1日1回)とジダノシン(400mg 1日1回)を併用投与したとき、リルピビリンの薬物動態に影響はみられなかった。ジダノシンのAUC₂₄は12%増加したが、C_{max}に影響はみられなかった。

<テノホビル>⁶⁾

健康成人(15~16例)に本剤(150mg 1日1回)とテノホビルシプロキシルフマル酸(300mg 1日1回)を併用投与したとき、リルピビリンの薬物動態に影響はみられなかった。テノホビルのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ24%、19%及び23%増加した。

<ダルナビル/リトナビル>⁷⁾

健康成人(14~15例)に本剤(150mg 1日1回)とダルナビル/リトナビル(800mg/100mg 1日1回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ178%、79%及び130%増加した。ダルナビルのC_{min}が11%減少したがC_{max}及びAUC₂₄に影響はみられなかった。

<ロピナビル/リトナビル>⁸⁾

健康成人(15例)に本剤(150mg 1日1回)とロピナビル/リトナビル(400/100mg 1日2回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ74%、29%及び52%増加した。ロピナビルのC_{min}が11%減少したがC_{max}及びAUC₁₂に影響はみられなかった。

2) 抗HIV薬以外の薬剤

<リファブチン>¹⁾

健康成人(14~17例)に本剤(150mg 1日1回)とリファブチン(300mg 1日1回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ49%、35%及び46%減少した。リファブチンの薬物動態に影響はみられなかった。

<リファンピシン>²⁾

健康成人(15~16例)に本剤(150mg 1日1回)とリファンピシン(600mg 1日1回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ89%、69%及び80%減少した。リファンピシンの薬物動態に影響はみられなかった。

<ファモチジン>⁴⁾

健康成人(22~24例)に本剤(150mg 単回)とファモチジン(40mg 単回)を以下のタイミングで投与したときのリルピビリンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

ファモチジンを本剤投与12時間前に投与したとき、リルピビリンのAUC_∞は9%減少したがC_{max}に影響はみられなかった。

ファモチジンを本剤投与2時間前に投与したとき、リルピビリンのC_{max}及びAUC_∞はそれぞれ85%及び76%減少した。

ファモチジンを本剤投与4時間後に投与したとき、リルピビリンのC_{max}及びAUC_∞はそれぞれ21%及び13%増加した。

<ケトコナゾール>¹⁵⁾

健康成人(14~15例)に本剤(150mg 1日1回)とケトコナゾール(400mg 1日1回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ76%、30%及び49%増加した。ケトコナゾールのC_{min}及びAUC₂₄がそれぞれ66%及び24%減少したがC_{max}に影響はみられなかった。

<オメプラゾール>³⁾

健康成人(15~16例)に本剤(150mg 1日1回)とオメプラゾール(20mg 1日1回)を併用投与したとき、オメプラゾールのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はいずれも14%減少した。リルピビリンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ33%、40%及び40%減少した。

<アセトアミノフェン>¹⁶⁾

健康成人(16例)に本剤(150mg 1日1回)とアセトアミノフェン(500mg 単回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{min}が26%増加したが、C_{max}及びAUC₂₄に影響はみられなかった。アセトアミノフェンの薬物動態に影響はみられなかった。

<エチニルエストラジオール/ノルエチステロン>¹⁷⁾

エチニルエストラジオール/ノルエチステロン(0.035mg/1mg 1日1回)を使用中の健康成人女性(14~17例)に本剤(25mg 1日1回)を併用投与したとき、エチニルエストラジオールのC_{max}が17%増加したが、C_{min}及びAUC₂₄に影響はみられなかった。ノルエチステロンの薬物動態に影響はみられなかった。

<アトルバスタチン>¹⁸⁾

健康成人(16例)に本剤(150mg 1日1回)とアトルバスタチン(40mg 1日1回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{max}は9%減少したが、C_{min}及びAUC₂₄に影響はみられなかった。アトルバスタチンのC_{min}は15%減少し、C_{max}は35%上昇したがAUC₂₄に影響はみられなかった。

<クロルソキサゾン>¹⁹⁾

健康成人(16例)に本剤(150mg 1日1回)とクロルソキサゾン(500mg 単回)を併用投与したとき、リルピビリンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ18%、17%及び25%増加した。クロルソキサゾンの薬物動態に影響はみられなかった。

<シルデナフィル>²⁰⁾

健康成人(13~16例)に本剤(75mg 1日1回)とシルデナフィル(50mg 単回)を併用投与したとき、リルピビリン及びシルデナフィルの薬物動態に影響はみられなかった。

<メタドン>²¹⁾

メタドン(60~100mg 1日1回)の維持療法を受けている患者(12~13例)に本剤(25mg 1日1回)を併用投与したとき、R(-)メタドンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ22%、14%及び16%減少し、S(+)-メタドンのC_{min}、C_{max}及びAUC₂₄はそれぞれ21%、13%及び16%減少した。

9. QT 間隔に対する影響^{22), 23)}

健康成人60例を対象に本剤25mg(臨床用量)を1日1回反復経口投与し、本剤の定常状態時のQTcF間隔に及ぼす影響を検討した結果、QTcF間隔に対し臨床的に有意な影響は認められなかった(プラセボとの差の最大値: 2.2ms) [プラセボ及び陽性対照(moxifloxacin 400mg 1日1回)を用いた無作為割付クロスオーバー試験]。

なお、健康成人におけるQT/QTc評価試験において、高用量のリルピビリン(75mg及び300mg)²⁴⁾を1日1回反復経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の平均値(95%信頼区間の上限)はそれぞれ10.7(15.3)ms及び23.3(28.4)msであった。

注)本剤の承認された日用量は25mgである。

【臨床成績】

<外国臨床試験>

C209試験(ECHO試験)及びC215試験(THRIVE試験)²⁴⁾: 抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者1368例を対象とし、リルピビリン(RPV)25mg及び背景治療(BR)の1日1回投与と、エファレンツ(EFV)600mg及びBRの1日1回投与との無作為割付け、二重盲検の実験対照による臨床第Ⅲ相比較試験を2試験実施した。両試験はBRを除き同一のデザインであり、ECHO試験のBRはTDF/FTCとし、THRIVE試験ではABC/3TC、AZT/3TC、TDF/FTCから医師がBRを選択した。両試験の併合解析において両群の患者背景及び疾患特性に偏りはみられず、RPV+BR群686例の年齢中央値は36歳(範囲18-78)、男性が76%、人種は白人が61%、黒人又はアフリカ系アメリカ人24%、アジア人11%、その他が2%、規制により聴取不可が1%であった。ベースラインのHIV RNA量中央値は5.0 log₁₀ copies/mL(範囲2-7)、CD4陽性リンパ球数の中央値は249cells/μL(範囲1-888)、BRはTDF/FTCが80.2%、AZT/3TCが14.7%、ABC/3TCが5.1%であった。48週及び96週時の臨床成績を表3及び4に示す。

表3 48週及び96週時の臨床成績の概要

| 例数(%) | ECHO試験 | | THRIVE試験 | | ECHO試験及びTHRIVE試験の併合解析 | |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | RPV+BR群 N=346 | EFV+BR群 N=344 | RPV+BR群 N=340 | EFV+BR群 N=338 | RPV+BR群 N=686 | EFV+BR群 N=682 |
| 48週時 | | | | | | |
| ウイルス学的効果 ²¹⁾ HIV RNA量<50 copies/mL | 285 (82.4) | 286 (83.1) | 290 (85.3) | 274 (81.1) | 575 (83.8) | 560 (82.1) |
| ウイルス学的失敗 ²²⁾ | 38 (11.0) | 15 (4.4) | 24 (7.1) | 18 (5.3) | 62 (9.0) | 33 (4.8) |
| 死亡 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.9) | 1 (0.1) | 3 (0.4) |
| 有害事象による投与中止 | 6 (1.7) | 25 (7.3) | 8 (2.4) | 21 (6.2) | 14 (2.0) | 46 (6.7) |
| 他の理由による投与中止 | 15 (4.3) | 19 (5.5) | 16 (4.7) | 20 (5.9) | 31 (4.5) | 39 (5.7) |
| 96週時 | | | | | | |
| ウイルス学的効果 ²¹⁾ HIV RNA量<50 copies/mL | 263 (76.0) | 271 (78.8) | 269 (79.1) | 258 (76.3) | 532 (77.6) | 529 (77.6) |
| ウイルス学的失敗 ²²⁾ | 45 (13.0) | 16 (4.7) | 34 (10.0) | 24 (7.1) | 79 (11.5) | 40 (5.9) |
| 死亡 | 0 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 3 (0.9) | 1 (0.1) | 6 (0.9) |
| 有害事象による投与中止 | 10 (2.9) | 29 (8.4) | 16 (4.7) | 23 (6.8) | 26 (3.8) | 52 (7.6) |
| 他の理由による投与中止 | 28 (8.1) | 25 (7.3) | 20 (5.9) | 30 (8.9) | 48 (7.0) | 55 (8.1) |

注1) ITT-TLOVR: HIV RNA量<50 copies/mLが連続して認められ48週又は96週時まで持続

注2) ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められ、その後48週又は96週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50 copies/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週又は96週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められなかった患者)を含む。

表4 ベースラインHIV RNA量別、ベースラインCD4陽性リンパ球数別、BR別48週及び96週時のウイルス学的効果^{注1)}(HIV RNA量<50 copies/mL)及びウイルス学的失敗例^{注2)}

| | 48週時 | | 96週時 | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | RPV+BR群 N=686 | EFV+BR群 N=682 | RPV+BR群 N=686 | EFV+BR群 N=682 |
| ベースラインHIV RNA量(copies/mL)別ウイルス学的効果 | | | | |
| ≤100,000 | 90.2% (332/368例) | 83.6% (276/330例) | 84.0% (309/368例) | 79.9% (263/329例) |
| >100,000 | 77.4% (246/318例) | 81.0% (285/352例) | 70.1% (223/318例) | 75.4% (266/353例) |
| ベースラインHIV RNA量(copies/mL)別ウイルス学的失敗 | | | | |
| ≤100,000 | 4.3% (16/368例) | 3.3% (11/329例) | 5.7% (21/368例) | 3.6% (12/329例) |
| >100,000 | 15.4% (49/318例) | 6.8% (24/352例) | 18.2% (58/318例) | 7.9% (28/353例) |
| ベースラインCD4陽性リンパ球数(cells/μL)別ウイルス学的効果 | | | | |
| <50 | 58.8% (20/34例) | 80.6% (29/36例) | 55.9% (19/34例) | 69.4% (25/36例) |
| ≥50, <200 | 80.4% (156/194例) | 81.7% (143/175例) | 71.1% (138/194例) | 74.9% (131/175例) |
| ≥200, <350 | 86.9% (272/313例) | 82.4% (253/307例) | 80.5% (252/313例) | 79.5% (244/307例) |
| ≥350 | 90.3% (130/144例) | 82.9% (136/164例) | 85.4% (123/144例) | 78.7% (129/164例) |
| BR別ウイルス学的効果 | | | | |
| TDF/FTC | 83.5% (459/550例) | 82.4% (450/546例) | 76.9% (423/550例) | 77.3% (422/546例) |
| AZT/3TC | 87.1% (88/101例) | 80.6% (83/103例) | 81.2% (82/101例) | 76.7% (79/103例) |
| ABC/3TC | 88.6% (31/35例) | 84.8% (28/33例) | 77.1% (27/35例) | 84.8% (28/33例) |

注1) TLOVRアルゴリズム

注2) ウイルス学的再燃例(2回連続でHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められ、その後48週又は96週までに2回連続でHIV-1 RNA量≥50 copies/mLが認められた患者)又はウイルス学的非抑制例(48週又は96週までに2回連続したHIV-1 RNA量<50 copies/mLが認められなかった患者)を含む。

48週時のCD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV+BR群で192cells/μL、EFV+BR群で176cells/μLであった[推定された投与群間差は17.9(95%信頼区間2.1~33.6)]。また、96週時のCD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV+BR群で228cells/μL、EFV+BR群で219cells/μLであった[推定された投与群間差は11.3(95%信頼区間-6.8~29.4)]。

C204試験²⁵⁾: 抗HIV薬の使用経験のないHIV-1感染患者368例を対象とし、3用量のRPV(25mg、75mg、150mg)及びBRの1日1回投与とEFV 600mg及びBRの1日1回投与の無作為割付け、実薬対照による臨床第Ⅱb比較試験を実施した。96週時までを用量設定相(RPV投与群のみ盲検化)、96週以降を長期投与相(非盲検)とした。BRはAZT/3TC、TDF/FTCから医師がBRを選択した。96週までのウイルス学的効果(HIV RNA量<50 copies/mL)を表5に、96週以降240週までのウイルス学的効果を表6に示す。96週時におけるウイルス学的効果が認められた被験者の割合はRPV 25mg+BR群(N=93)で76.3%、EFV+BR群(N=89)で70.8%であった。CD4陽性リンパ球数のベースラインからの増加量の平均値はRPV 25mg+BR群で146cells/μL、EFV+BR群で160cells/μLであった。96週時においてウイルス学的効果が認められた被験者のうち、RPV+BR群では74%、EFV+BR群では81%が、240週時もウイルス学的効果を維持していた。

表5 96週まで(用量設定相)のウイルス学的効果^{注1)}(HIV RNA量<50 copies/mL)

| | RPV 25mg+BR群 N=93 | EFV+BR群 N=89 |
|-----|----------------------|-----------------|
| 16週 | 64例(68.8%) | 70例(78.7%) |
| 32週 | 73例(78.5%) | 76例(85.4%) |
| 48週 | 74例(79.6%) | 72例(80.9%) |
| 64週 | 72例(77.4%) | 69例(77.5%) |
| 80週 | 71例(76.3%) | 64例(71.9%) |
| 96週 | 71例(76.3%) | 63例(70.8%) |

注1) TLOVRアルゴリズム

表6 96週以降240週まで(長期投与相)のウイルス学的効果^{注1)}(HIV RNA量<50 copies/mL)

| | RPV+BR群 ^{注2)} N=279 | EFV+BR群 N=89 |
|------|---------------------------------|-----------------|
| 96週 | 204例(73.1%) | 63例(70.8%) |
| 120週 | 187例(67.0%) | 59例(66.3%) |
| 144週 | 180例(64.5%) | 55例(61.8%) |
| 168週 | 173例(62.0%) | 54例(60.7%) |
| 192週 | 163例(58.4%) | 54例(60.7%) |
| 216週 | 156例(55.9%) | 53例(59.6%) |
| 240週 | 152例(54.5%) | 51例(57.3%) |

注1) TLOVRアルゴリズム

注2) RPV+BRを投与している被験者は96週からRPVの用量を75mgとした。更に144週前後の時点からRPVの用量を25mgに変更した。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁶⁾、²⁷⁾

リルピピリンはジアリルピリミジン骨格を有し、HIV-1に作用するNNRTIである。リルピピリンは、HIV-1逆転写酵素(RT)を非競合的に阻害し、ヒトDNAポリメラーゼ α 、 β 及び γ を阻害しない。

2. 抗ウイルス作用²⁶⁾

T細胞株に急性感染させた野生型(WT)HIV-1実験室株のIIIbに対するリルピピリンの50%有効濃度(EC₅₀)の中央値は、0.73nmol/L(0.27ng/mL)であった。

リルピピリンはHIV-1臨床分離株のgroup Mに對して0.07~1.01nmol/L(0.03~0.37ng/mL)、group Oに對して2.88~8.45nmol/L(1.06~3.10ng/mL)のEC₅₀値を示した。

リルピピリンは、NNRTI/NtRTI(アバカビル、ジダノシン、エムトリシタピン、サニルプジン及びテノホビル)、プロテアーゼ阻害剤(アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル及びtipranavir)、NNRTI(エファビレンツ、エトラピリン及びネビラピン)、融合阻害剤(enfuvirtide)及びCCR5阻害剤(マラピロク)との併用により相加作用を示した。NRTIであるラミブジン及びジドブジン、インテグラーゼ阻害剤であるラルテグラビルとは相又は相乗作用を示した。

3. 薬剤耐性²⁴⁾、²⁵⁾、²⁶⁾

異なる由来及びサブタイプのWT又はNNRTI耐性HIV-1株を用いた*in vitro*耐性獲得試験において、リルピピリン耐性株が出現した。この耐性株で最も高頻度で出現したアミノ酸変異はL100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及びM230Iであった。

リルピピリンの生物学的カットオフ値(BCO)は、WT HIV-1組換え型臨床分離株群を用いた感受性解析に基づき、FC値[表現型耐性の指標であるEC₅₀値の比(各種分離株に対するEC₅₀値/WT HIV-1株に対するEC₅₀値)]を3.7と定義した。

第Ⅲ相試験の48週時併合解析において、本剤投与群のウイルス学的失敗例72例のうち62例にベースライン時からの耐性変異が認められた。NNRTI耐性を示すアミノ酸変異は主に、V90I、L100I、K101E、E138K、E138Q、V179I、Y181C、V189I、H221Y及びF227Cが認められた。48週時に認められた変異は96週時にも認められた。ベースライン時にみられたV90I及びV189Iは本試験で効果に影響を及ぼさなかった。リルピピリン投与期間中にE138Kのアミノ酸変異が最も高い頻度で発現し、多くがM184Iのアミノ酸変異を伴っていた。

*In vitro*及び*in vivo*での検討結果から、ベースライン時にK101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、H221Y、F227C、M230I及びM230Lのアミノ酸変異を有する株は、リルピピリンの抗ウイルス効果に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

4. 交差耐性²⁴⁾、²⁶⁾、²⁸⁾

リルピピリンは、RTにK103N及びY181C等のNNRTI耐性関連アミノ酸変異を1個導入した67株のうち64株(96%)に抗ウイルス作用を示した。リルピピリンへの感受性の低下をもたらした単一のアミノ酸変異はK101P、Y181I及びY181Vであった。K103Nのアミノ酸変異は、単一でリルピピリンに対する感受性が低下しなかったが、K103N及びL100Iの二重変異では、リルピピリンに対する感受性が7倍低下した。

エファビレンツ及びネビラピリンのどちらか一方若しくは両方に耐性を示す4786株のHIV-1組換え型臨床分離株のうち62%の株は、リルピピリンに對して感受性を維持(FC値≤BCO)していた。

第Ⅲ相試験の48週時併合解析において、RPV+BR群のウイルス学的失敗62例中31例が表現型耐性検査にて本剤に對する感受性が低下していた。これらのうち28例はエトラピリン、27例はエファビレンツ、14例はネビラピンへの耐性を示した。48週時に認められた交差耐性は96週時にも認められた。

第Ⅲ相試験の96週時併合解析において、本剤に耐性を示したRPV+BR群のウイルス学的失敗例の中では、ベースラインHIV RNA量が>100,000 copies/mLの被験者よりもベースラインHIV RNA量が≤100,000 copies/mLの被験者の方が、表現型交差耐性を示した被験者数は少なかった。本剤に耐性を示すウイルス学的失敗例において、ベースラインのHIV RNA量が≤

100,000 copies/mLの被験者5例のうち、3例はエファピレンツ、4例はエトラピリン、1例はネビラピンへの耐性を示した。ベースラインのHIV RNA量が>100,000 copies/mLの被験者30例のうち、27例はエファピレンツ、28例はエトラピリン、15例はネビラピンへの耐性を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

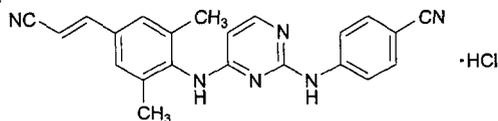
一般名：リルピビリン塩酸塩(JAN)、Rilpivirine Hydrochloride (JAN)

化学名：4-([4-((4-[(1E)-2-Cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)benzotrile monohydrochloride

分子式：C₂₂H₁₈N₆·HCl

分子量：402.88

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：メタノール 5.8mg/mL

エタノール 0.67mg/mL

水 0.01mg/mL

融点：約250°C (分解)

分配係数：log P=4.86(1-オクタノール/pH 7.0リン酸緩衝液)

【承認条件】

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報(患者背景、有効性・安全性(他剤併用時の有効性・安全性を含む)及び薬物相互作用のデータ等)を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

【包装】

エジュラント錠25mg：30錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) リファブチンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C125)
- 2) リファンピシムとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C108)
- 3) オメプラゾールとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C114)
- 4) ファモチジンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C140)
- 5) シダノシンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C106)
- 6) テノホビルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C104)
- 7) ダルナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C112)
- 8) ロピナビル/リトナビルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C105)
- 9) リルピビリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC278-C145)
- 10) リルピビリンの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討(社内資料 TMC278-C137)
- 11) リルピビリンの蛋白結合に関する検討(社内資料 TMC278-NC112)
- 12) リルピビリンの代謝に関する検討(社内資料 TMC278-NC141)
- 13) リルピビリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC278-C119)
- 14) リルピビリンの薬物動態の検討(社内資料 TMC278-C130)
- 15) ケトコナゾールとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C127)
- 16) アセトアミノフェンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C109)
- 17) エチルエストラジオール/ノルエチステロンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C136)
- 18) アトルバスタチンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C116)
- 19) クロルソキサゾンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C139)
- 20) シルデナフィルとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C123)
- 21) メタドンとリルピビリンの相互作用(社内資料 TMC278-C121)
- 22) リルピビリンのQT間隔に対する作用(社内資料 TMC278-C152)
- 23) リルピビリンのQT間隔に対する作用(社内資料 TMC278-C131)
- 24) リルピビリンとエファピレンツの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料 TMC278-C904)
- 25) リルピビリンの初回治療HIV-1感染患者に対する臨床成績(社内資料 TMC278-C204)
- 26) Azijn, H., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., 54, 718, 2010
- 27) リルピビリンの作用機序(社内資料 TMC278-1646-0005343)
- 28) リルピビリンの抗ウイルス作用(社内資料 TMC278-IV2-AVMR)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

CN

janssen

(新聞発表用)

| | | |
|---|-------|--|
| 1 | 販売名 | イモバックスポリオ皮下注 |
| 2 | 一般名 | 不活化ポリオワクチン (ソークワクチン) |
| 3 | 申請者名 | サノフィパスツール株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | 1 シリンジ (0.5 mL) 中 不活化ポリオウイルス 1 型 : 40 D 抗原単位 不活化ポリオウイルス 2 型 : 8 D 抗原単位 不活化ポリオウイルス 3 型 : 32 D 抗原単位 |
| 5 | 用法・用量 | 通常、1 回 0.5 mL ずつを 3 回以上、皮下に注射する。 |
| 6 | 効能・効果 | 急性灰白髄炎の予防 |
| 7 | 備考 | 本剤は、ポリオウイルスによる急性灰白髄炎を予防するワクチンである。 添付文書を別紙として添付。 |

| | |
|------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 | |
| 876313 | |
| 承認番号 | 22400AMX00684 |
| 薬価収載 | 適用外 |
| 販売開始 | - |
| 国際誕生 | 1982年7月 |

IMOVAX POLIO^o subcutaneous

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準
不活化ポリオワクチン
(ソークワクチン)

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品*

イモバックスポリオ^o™皮下注

貯 法：凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存

有効期間：製造日から3年（最終有効年月日は外箱等に表示）

※ 注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分（米国産、カナダ産及びオーストラリア産のウシ血清）を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

〔接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）〕
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

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

〔接種上の注意〕

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(2) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(3) 過去にけいれんの既往のある者
(4) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(5) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 [2. 重要な基本的注意(5)参照]
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
(2) 被接種者について、接種前には必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
(3) 被接種者またはその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
(4) 本剤は、シード調整時、セルバンク調整時及び細胞培養工程の培地成分として、米国、カナダ及びオーストラリア産ウシ血液成分を使用している。この成分は健康なウシに由来し、本剤の製造工程で希釈、除去工程（精製及びろ過）を実施している。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性の基準を満たすことを確認している。海外では本剤の接種により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。以上から、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて小さいと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明するよう考慮すること。
(5) 細胞培養の培地にポリペプチド系及びアミノグリコシド系の抗生物質を使用している。本剤では検出限界以下であるが、これらの抗生物質に対しアレルギーの既往のある者へは注意して接種すること。
3. 副反応
国内臨床試験¹⁾において、本剤接種後7日間の特定反応（注射部位及び全身）²⁾は、初回接種（3回）では74名中64名に見られた。初回接種（3回）後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛8.1%、紅斑66.2%、腫脹37.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（37.5℃以上）14.9%、傾眠状態29.7%、易刺激性32.4%であった。
海外臨床試験（フィリピン^{2),3)}において、本剤接種後7日間の特定反応（注射部位及び全身）は、初回接種（3回）では117名中91名、追加接種では113名中48名に見られた。初回接種（3回）後及び追加接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛50.4%及び21.2%、紅斑29.1%及び11.5%、腫脹9.4%及び1.8%であった。また、主な特定全身反応の発現率は、発熱（38.0℃以上）10.3%及び15.0%、傾眠状態35.0%及び8.0%、易刺激性43.6%及び9.7%であった。
(1) 重大な副反応
1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明²⁾）・・・ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〔製法の概要および組成・性状〕

1. 製法の概要

本剤は、3種類の血清型のポリオウイルス（1型：Mahoney株、2型：MEF-1株及び3型：Saukett株）を型別にVero細胞（サル腎細胞由来）で培養増殖させ、得られたウイルス浮遊液を濃縮、精製した後に不活化し、各型の不活化単価ワクチン原液を199ハンクス培地と混合し、希釈した3価の不活化ポリオワクチンである。希釈剤としてM-199ハンクス、保存剤としてフェノキシエタノールとホルムアルデヒドを含む。本剤は製造工程で、ウシの血液成分（血清）及びヒツジの毛由来成分（コレステロール）を含む培地及びブタ膵臓由来成分（トリプシン）を使用している。

2. 組成

本剤は、1シリンジ中に下記の成分・分量を含有する。

| 成 分 | | 1シリンジ(0.5mL)中の分量 |
|-------|--------------|------------------------|
| 有効成分 | 不活化ポリオウイルス1型 | 40DU ¹⁾ |
| | 不活化ポリオウイルス2型 | 8DU ¹⁾ |
| | 不活化ポリオウイルス3型 | 32DU ¹⁾ |
| 添加物 | フェノキシエタノール | 2.5 μL |
| | 無水エタノール | 2.5 μL |
| | ホルマリン | 12.5 μg ²⁾ |
| | M-199ハンクス | 0.40mL以下 ³⁾ |
| | ポリソルベート80 | 21 μg以下 ⁴⁾ |
| pH調節剤 | | 適量 |

- 1) DU：D抗原単位
- 2) ホルムアルデヒド換算量
- 3) 本剤はM-199ハンクスを用いて0.5mLに合わせる。0.40mLはM-199ハンクス溶液として理論上の最大値。
- 4) 理論上の最大量

3. 性状

無色澄明の液
pH：6.8～7.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.5～1.6

〔効 能・効 果〕

急性灰白髄炎の予防

〔用 法・用 量〕

通常、1回0.5mLずつを3回以上、皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 接種対象者・接種時期
初回免疫については、生後3か月から初回接種を開始し、3週間以上の間隔を置いて3回接種する。なお、国内臨床試験を実施中のため、4回接種（追加免疫）後の有効性及び安全性は現時点では確立していない（「臨床成績」の項参照）。

2) けいれん(1.4%注3)・・・けいれん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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

| 種類 | 副反応発現頻度 | | | |
|------------|----------|-------------|------------|---------------|
| | 20%以上注3) | 10~20%未満注3) | 1~10%未満注3) | 頻度不明注2) |
| 過敏症 | | | | 過敏症反応、発疹、じん麻疹 |
| 局所症状(注射部位) | 紅斑、腫脹 | | 疼痛、発疹 | 硬結 |
| 精神神経系 | 易刺激性、傾眠 | 異常号泣 | | 激越、頭痛、錯感覚 |
| 消化器 | | 嘔吐、食欲不振 | 下痢 | |
| 血液 | | | | リンパ節症 |
| その他 | | 発熱 | | 関節痛、筋肉痛 |

注1) 国内臨床試験¹⁾において定義された特定反応(注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠、食欲不振、易刺激性)

注2) 海外で報告が認められている。

注3) 承認時の国内臨床試験¹⁾の成績(74例における発現頻度)に基づく。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

1) 本剤は0.5mLの1用量プレフィルドシリンジである。本剤の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

2) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確認すること。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

5. その他の注意

本剤との因果関係は明確ではないが、海外においてギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎の報告がある。

〔臨床成績〕

1. 国内臨床試験

国内臨床試験¹⁾において、生後3~68か月齢(生後3~8か月齢を推奨)の日本人小児74名を対象に、本剤0.5mLを皮下接種した。接種スケジュールは、初回接種として3~8週間隔で3回、追加接種として初回接種終了後6~18か月に1回接種とした。なお、追加接種については現在実施中のため、初回接種の結果を示した。

初回接種の3回目接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、いずれも100%であり、いずれの抗原に対しても高かった。ポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、1回目接種前ではそれぞれ2.2、3.3、2.1であったが、3回目接種後ではそれぞれ291.9、559.6、432.6であり、いずれの抗原に対しても1回目接種前と比較して3回目接種後には大きく上昇した。

免疫原性結果(国内臨床試験、初回接種)

| ポリオウイルス血清型 | 初回接種後1か月の8倍以上の抗体保有率注1)(%) (95%信頼区間) | GMT注2) (95%信頼区間) |
|------------------------------|--|---------------------|
| | N=74 | N=74 |
| Anti-polio 1 \geq 8(1/dil) | 100(95.1;100.0) | 291.9(242.1;351.8) |
| Anti-polio 2 \geq 8(1/dil) | 100(95.1;100.0) | 559.6(463.5;675.7) |
| Anti-polio 3 \geq 8(1/dil) | 100(95.1;100.0) | 432.6(348.4;537.1) |

注1) ポリオウイルス1型、2型、3型に対する中和抗体が8倍以上を有する被験者の割合

注2) 幾何平均抗体価

なお、初回接種(3回)の間に、27名が他の小児用ワクチン(DTaP、7vPnC、Hib)と同時に接種されたが、安全性に対する影響は認められなかった。

2. 海外臨床試験

フィリピン無作為化非盲検比較試験^{2),3)}

フィリピン人小児118名を対象に、初回接種として生後6、10、14週齢に3回(IPV25試験²⁾)、追加接種として生後15~18か月齢に1回(IPV26試験³⁾)の計4回筋肉内接種した。

ポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率は、初回接種の3回目接種後ではいずれも100%であった(114名)。

追加接種前のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の抗体保有率はそれぞれ100.0%、98.2%、96.4%であったが、追加接種後(3回目接種後12~15か月)ではいずれも100%であった(111名)。

追加接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対するGMTは、追加接種前に比べて大きく上昇した。

〔薬効薬理〕

本剤を幼児に初回及び追加接種した時、安定的で高い免疫原性を示し、その抗体持続時間は長期にわたることが報告されている¹⁾。また、本剤を幼児に接種した時、鼻咽頭部で中和抗体及びIgAが獲得され、ポリオウイルスの主感染様式である経口感染が防御されることが報告されている¹⁾⁻¹¹⁾。

〔取扱い上の注意〕

使用前には、混濁、着色、異物の混入がないことを確認すること。

〔包装〕

0.5mL×1シリンジ

〔主要文献〕

- 1) 社内資料：国内臨床試験(日本人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討)
- 2) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(初回接種))
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(フィリピン人小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討(追加接種))
- 4) Plotkin S, Vidor E. Polio Vaccine - Inactivated. In Vaccines, Fifth Edition. Edited by Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein and Paul Offit. WB Saunders Company, Orlando, 2007, 605-630.
- 5) Ogra PL, Karzon D, Righthand F, et al. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. N Engl J Med 279:893-900, 1968.
- 6) Zhaori G, Sun M, Faden HS, Ogra PL. Nasopharyngeal secretory antibody response to poliovirus type 3 virion proteins exhibit different specificities after immunization with live or inactivated poliovirus vaccines. J Infect Dis 159:1018-1024, 1989.
- 7) Faden H, Duffy L. Effect of concurrent viral infection on systemic and local antibody responses to live attenuated and enhanced-potency inactivated poliovirus vaccines. Amer J Dis Child 146:1320-1323, 1992.
- 8) Faden H, Modlin J, Thoms ML, McBeath AM, Ferdon MB, Ogra PL. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. J Infect Dis 162:1291-1297, 1990.
- 9) Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. J Infect Dis 163:1-6, 1991.
- 10) Laassri M, Lottenbach K, Belshe R, et al. Effect of different vaccination schedules on excretion of oral poliovirus vaccine strains. J Infect Dis 192:2092-2098, 2005.
- 11) Adenyi-Jones SCA, Faden H, Ferdon MB, et al. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. J Pediatr 120:686-689, 1992.

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

製造販売
サノフィパスツール株式会社
 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI PASTEUR

販売
サノフィ・アベンティス株式会社
 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(報道発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | インライタ [®] 錠 1 mg, 同錠 5 mg |
| 2 | 一 般 名 | アキシチニブ |
| 3 | 申 請 者 名 | ファイザー株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | インライタ [®] 錠 1 mg (1 錠中アキシチニブとして 1.000 mg 含有) インライタ [®] 錠 5 mg (1 錠中アキシチニブとして 5.000 mg 含有) |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 通常, 成人にはアキシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお, 患者の状態により適宜増減するが, 1 回 10 mg 1 日 2 回まで増量できる。 |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 |
| 7 | 備 考 | 本剤はチロシンキナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬である。 別紙: 添付文書 (案) |

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

劇薬, 処方せん医薬品^(注)

日本標準商品分類番号
874291

インライタ[®]錠 1 mg
インライタ[®]錠 5 mg

Inlyta[®] Tablets
アキシチニブ錠

| | |
|------|--|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

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

【警告】

本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

1錠中:

| 成分 | インライタ錠 1 mg | インライタ錠 5 mg |
|------|---|-----------------|
| 有効成分 | アキシチニブ 1.000 mg | アキシチニブ 5.000 mg |
| 添加物 | クrossカルメロースナトリウム ステアリン酸マグネシウム 結晶セルロース 乳糖水和物 ヒプロメロース 酸化チタン トリアセチン 三二酸化鉄 | |

2. 性状

| 外形 (mm) | 識別コード | 色調等 |
|---------|---------------|-------------------|
| | Pfizer, 1 XNB | 赤色 フィルムコーティング錠 |
| | | |
| | Pfizer, 5 XNB | 赤色 フィルムコーティング錠 |
| | | |

【効能・効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤

の有効性及び安全性は確立していない。

2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはアキシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10 mg 1日2回まで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 他の抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 1回5 mg 1日2回、2週間連続投与し、本剤に忍容性が認められる場合には、1回7 mg 1日2回投与に増量することができる。連続2週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には、更に最大1回10 mg 1日2回に増量することができる。
3. 副作用がみられた場合は、必要に応じて、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、1回3 mg 1日2回、又は1回2 mg 1日2回に減量すること。
4. 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]
- (2) 甲状腺機能障害のある患者 [甲状腺機能障害が悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]
- (3) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 [血栓塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)]
- (4) 脳転移を有する患者 [脳出血があらわれるおそれがある。]
- (5) 外科的処置後、創傷が治癒していない患者 [創傷治癒遅延があらわれることがある。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]
- (6) 中等度以上の肝機能障害を有する患者 [本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝機能障害を有する患者への使用経験はない (「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)]

2. 重要な基本的注意

- (1) 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 甲状腺機能障害 (低下症又は亢進症) があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症が認められた場合は、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (3) ヘモグロビン又はヘマトクリットが上昇することがあるの

で、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にヘモグロビン又はヘマトクリットを観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

- (4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (5) 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。中等度から重度の蛋白尿が認められた場合は、減量又は休薬すること。
- (6) 手足症候群があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。
- (7) AST (GOT), ALT (GPT) の上昇等に伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

本剤は主に CYP3A4/5 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4/5 を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP3A4/5 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。(「薬物動態」の項参照)

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| CYP3A4/5 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 〔ケトコナゾール (錠剤及び注射剤：国内未承認)、イトラコナゾール等〕 マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) グレープフルーツジュース | ケトコナゾールと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の C _{max} 及び AUC _{0-∞} がそれぞれ 50% 及び 106% 増加した ¹⁾ 。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、CYP3A4/5 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 | これらの薬剤等が CYP3A4/5 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 |
| CYP3A4/5 誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 | リファンピシンと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の C _{max} 及び AUC _{0-∞} がそれぞれ 71% 及び 79% 低下した ²⁾ 。本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、CYP3A4/5 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。 | これらの薬剤等が CYP3A4/5 の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 |

4. 副作用

転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 356 例 (日本人 25 例を含む) 中 322 例 (90.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、下痢 181 例 (50.8%)、高血圧 140 例 (39.3%)、疲労 124 例 (34.8%)、悪心 100 例 (28.1%)、食欲減退 99 例 (27.8%)、発声障害 98 例 (27.5%)、手足症候群 96 例 (27.0%)、甲状腺機能低下症 65 例 (18.3%)、無力症 60 例 (16.9%)、嘔吐 59 例 (16.6%)、体重減少 58 例 (16.3%)、粘膜の炎症 52 例 (14.6%)、口内炎 51 例 (14.3%)、発疹 45 例 (12.6%)、便秘 42 例 (11.8%)、頭痛 38 例 (10.7%)、蛋白尿 38 例 (10.7%)、皮膚乾燥 36 例 (10.1%)、味覚異常 36 例 (10.1%) 等であった。(承認時までの調査の集計)

転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された日本人 64 例中 63 例 (98.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、高血圧 54 例 (84.4%)、手足症候群 48 例 (75.0%)、下痢 41 例 (64.1%)、蛋白尿 37 例 (57.8%)、発声障害 34 例 (53.1%)、疲労 31 例 (48.4%)、甲状腺機能低下症 31 例 (48.4%)、食欲減退 23 例 (35.9%)、TSH 増加 20 例 (31.3%)、体重減少 19 例 (29.7%)、悪心 16 例 (25.0%)、AST (GOT) 増加 15 例 (23.4%)、ALT (GPT) 増加 15 例 (23.4%)、頭痛 15 例 (23.4%)、口内炎 15 例 (23.4%)、鼻出血 14 例 (21.9%)、発疹 13 例 (20.3%)、関節痛 12 例 (18.8%)、味覚異常 12 例 (18.8%)、

ALP 増加 11 例 (17.2%)、嘔吐 10 例 (15.6%)、腹痛 8 例 (12.5%)、LDH 増加 8 例 (12.5%)、倦怠感 8 例 (12.5%)、咳嗽 8 例 (12.5%)、胸痛 7 例 (10.9%)、便秘 7 例 (10.9%)、血小板数減少 7 例 (10.9%)、浮腫 7 例 (10.9%) 等であった。(承認時までの調査の集計)

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した。なお、この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) 高血圧、高血圧クリーゼ

高血圧 (39.3%) があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は血圧を十分観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、管理できない重症の高血圧が認められた場合は休薬すること。また、高血圧クリーゼ (0.6%) があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 動脈血拴塞症

一過性脳虚血発作 (0.8%)、網膜動脈閉塞 (0.3%)、脳血管発作 (頻度不明)、心筋梗塞 (頻度不明) 等の動脈血拴塞症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 静脈血拴塞症

肺塞栓症 (0.8%)、深部静脈血拴症 (0.3%)、網膜静脈閉塞 (0.3%)、網膜静脈血拴症 (0.3%) 等の静脈血拴塞症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 出血

鼻出血 (5.3%)、血尿 (1.4%)、直腸出血 (1.1%)、喀血 (0.6%)、脳出血 (0.3%)、下部消化管出血 (0.3%)、胃出血 (0.3%) 等の出血があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。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し、適切な処置を行うこと。

5) 消化管穿孔、瘻孔形成

消化管穿孔 (頻度不明)、瘻孔 (0.3%) があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、消化管穿孔が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (18.3%)、甲状腺機能亢進症 (0.6%) があらわれることがあるので、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

7) 創傷治癒遅延

創傷治癒遅延 (0.6%) があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

8) 可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群 (0.3%) があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群の症候又は症状 (頭痛、痙攣発作、嗜眠、錯乱、盲目、視覚障害、神経障害) があらわれた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 肝機能障害

AST (GOT) (1.1%)、ALT (GPT) (2.0%) の上昇等に伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

| | 10%以上 | 1%以上 ~10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|---|--|---|-----------------|
| 内分泌 | | TSH 増加, T4 増加 | T3 減少, TSH 減少, T3 増加 | |
| 精神神経系 | 頭痛 (10.7%), 味覚異常 (10.1%) | 浮動性めまい, 不眠症, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 不安, 振戦, 知覚過敏, うつ病, 記憶障害 | 失神, 失語症, 傾眠, 味覚消失, 失神寸前の状態, 注意力障害, 片頭痛, 睡眠障害, 落ち着きのなさ | |
| 眼 | | 霧視 | 涙液増加, 羞明, 眼瞼浮腫, 視力低下 | |
| 耳 | | 耳鳴 | 回転性めまい, 耳の障害, 耳不快感, 難聴 | |
| 循環器 | | 浮腫, 低血圧, QT 延長, 動悸 | ほてり, 頰脈, 徐脈, 潮紅, 顔面浮腫 | |
| 呼吸器 | 発声障害 (27.5%) | 呼吸困難, 咳嗽, 口腔咽頭痛, 鼻炎, 労作性呼吸困難, しゃっくり, 上気道感染, 鼻漏 | 肺炎, 鼻閉, 鼻部障害 | |
| 消化器 | 下痢 (50.8%), 悪心 (28.1%), 嘔吐 (16.6%), 口内炎 (14.3%), 便秘 (11.8%) | 腹痛, 消化不良, 上腹部痛, 鼓腸, 口内乾燥, 歯肉痛, 舌痛, 口腔内痛, 痔核, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患, 腹部不快感, 腹部膨満, 口腔内潰瘍形成, 肛門周囲痛 | アフタ性口内炎, 胃炎, 舌炎, 舌障害, 裂肛, 下腹部痛, 嚥下痛, 変色便, 歯の障害, 歯痛, 歯肉炎 | |
| 膵臓 | | リパーゼ増加, アミラーゼ増加 | | |
| 腎臓 | 蛋白尿 (10.7%) | クレアチニンクリアランス減少, 尿酸増加, 腎不全, 頻尿 | 尿路感染, クレアチニン増加, 尿意切迫, 排尿困難 | |
| 血液 | | 貧血, 血小板減少, 白血球減少 | ヘモグロビン減少, リンパ球減少, 好中球減少 | ヘモグロビン増加, 赤血球増加 |
| 代謝 | 食欲減退 (27.8%) | 脱水, カリウム減少, 高血糖, カリウム増加, 高脂血症 | カルシウム増加, カルシウム減少, 高コレステロール血症, アルブミン減少 | |
| 皮膚 | 手足症候群 (27.0%), 発疹 (12.6%), 皮膚乾燥 (10.1%) | そう痒症, 脱毛症, 皮膚障害, 紅斑, 過角化, 皮膚剥脱, 皮膚炎, 擦過傷, 水疱, 爪の障害 | ざ瘡, 多汗症, 毛髪変色, 湿疹, 皮膚刺激, 爪囲炎, 爪破損, 爪色素沈着 | |
| 筋骨格系 | | 四肢痛, 関節痛, 筋肉痛, 背部痛, 筋力低下, 筋痙攣, 筋骨格系胸痛 | 側腹部痛, 筋骨格痛, 関節炎, 頸部痛, 骨痛, 筋固縮 | |

| | | | |
|-----|--|-------------------------------------|---|
| その他 | 疲労 (34.8%), 無力症 (16.9%), 体重減少 (16.3%), 粘膜の炎症 (14.6%) | 疼痛, 発熱, 悪寒, 胸痛, 全身健康状態低下, 倦怠感, 粘膜乾燥 | 乳頭痛, 寝汗, インフルエンザ様疾患, 体重増加, 免疫応答低下, 冷感, 温度変化不耐症, 転倒, 敗血症 |
|-----|--|-------------------------------------|---|

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。

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女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験(マウス 3 mg/kg/日)において胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている³⁾。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。(授乳婦における使用経験はない。また、本剤の母乳中への移行は不明である。)

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

1回 20 mg 1日 2回投与を行った患者において、眩暈、高血圧、高血圧を伴う痙攣発作、死亡に至る咯血が認められた。

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⁴⁾

- (1) マウス及び成長板が閉鎖していないイヌを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。マウスでは歯科病変も認められた。
- (2) 反復投与毒性試験において、雄マウス及びイヌで精巣及び精巣上体の重量減少、萎縮または変性、精子減少、異型精子等が、雌では性成熟遅延、黄体数の減少または消失、子宮の重量減少及び萎縮等が認められた。これらの試験結果から生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆された。
- (3) 受胎能試験において、雌マウスで受胎率及び胚生存率の低下が認められており、本試験結果から妊孕性低下の可能性が示唆された。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与 (日本人データ)⁵⁾

固形癌患者 6 例に本剤 5、7 及び 10 mg を単回投与²⁾(食後)したとき、4.00~4.10 時間(中央値)で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は 4.8~5.9 時間であった。5、7 及び 10 mg 単回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量の増加に概ね比例して増加した。

| 投与量 (mg) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{max} ²⁾ (h) | t _{1/2} (h) |
|--------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| 5 平均値 (CV%) | 17.0 (69.9) | 142 (85.9) | 4.10 (3.95, 6.02) | 4.8 (58.9) |
| 7 平均値 (CV%) | 23.3 (88.2) | 181 (80.2) | 4.00 (0.983, 9.88) | 5.1 (50.9) |
| 10 平均値 (CV%) | 34.9 (114.7) | 288 (91.1) | 4.02 (2.05, 6.00) | 5.9 (58.8) |

被験者数：6 例

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}：投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CV%：変動係数(%)、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は幾何平均値、t_{1/2} は算術平均値

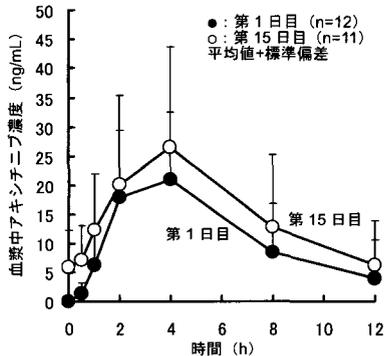
注)：中央値(最小値、最大値)

(2) 反復投与 (日本人データ) ⁶⁾

固形癌患者 12 例に本剤 5 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (食後) したときの累積係数 (Rac) の平均値 (変動係数) は 1.48 (32%) であった。

| 日数 (被験者数) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{max} ⁽²⁾ (h) | Rac |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|-----------|
| 1 日目 (n=12) 幾何平均値 (CV%) | 20.7 (45.9) | 111 (61.4) | 3 (2, 4) | - |
| 15 日目 (n=11) 幾何平均値 (CV%) | 27.0 (56.1) | 150 (66.7) | 4 (1, 4) | 1.48 (32) |

C_{max}: 最高血漿中濃度, AUC_{0-∞}: 投与後 0 から 12 時間 (投与間隔) までの血漿中濃度-時間曲線下面積, t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間, Rac: AUC から算出した累積係数, CV%: 変動係数 (%)
注): 中央値 (最小値, 最大値)



日本人固形癌患者に本剤 1 回 5 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中アキシチニブ濃度推移 (平均値 + 標準偏差)

(3) 絶対バイオアベイラビリティ (外国人データ) ⁷⁾

本剤の絶対バイオアベイラビリティの平均値 (変動係数) は 58% (45%) であった。

(4) 食事の影響 (外国人データ) ⁸⁾

健康成人 30 例に本剤 5 mg をクロスオーバー法により空腹時又は食後 (中脂肪食及び高脂肪食) に単回経口投与⁽²⁾した。空腹時と比較して, 中脂肪食摂取後の C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 0.843 及び 0.895 倍, 高脂肪食摂取後の C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 1.11 及び 1.19 倍であった。

2. 分布 (外国人データ) ^{7,9)}

健康成人にアキシチニブを静脈内投与⁽²⁾ (1 mg) したときの分布容積の平均値 (変動係数) は 68L (23%) であった。アキシチニブの血漿蛋白結合率 (平衡透析法, 0.2~20 µg/mL) に関して, 濃度依存性は認められず, 99.5% であった (*in vitro* 試験)。アキシチニブ (¹⁴C-標識アキシチニブ添加濃度: 0.4 µg/mL 及び 4 µg/mL) の血液/血漿中濃度比は, 0.8 であった (*in vitro* 試験)。

3. 代謝・排泄 (外国人データ) ^{7,10~12)}

本剤は主に CYP3A4/5, 一部は CYP1A2, CYP2C19 又は UGT1A1 によって代謝される (*in vitro* 試験)。健康成人男性 8 例に ¹⁴C-標識アキシチニブ 5 mg を単回経口投与⁽²⁾したとき, 投与後 13 日までに, 投与した放射能の 33.5% 及び 22.0% が, それぞれ糞便及び尿中に回収された。未変化体は糞便中に主な放射能成分として, 投与量の 12% が回収されたが, 尿中には検出されなかった。血漿中の主代謝物は, グルクロン酸抱合体及びスルホキシド体であった。*In vitro* 試験において, グルクロン酸抱合体及びスルホキシド体の VEGFR-2 のリン酸化阻害作用は, 未変化体のそれぞれ約 1/8000 及び 1/400 倍であった。健康成人にアキシチニブを静脈内投与⁽²⁾ (1 mg) したときの全身クリアランスの平均値 (変動係数) は 21 L/h (44%) であった。

4. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ) ¹³⁾

本剤 5 mg を肝機能が正常な被験者 (n=8) 軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害を有する被験者 (各 8 例) に単回投与⁽²⁾した。軽度の肝機能障害を有する被験者におけるアキシチニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は, 健康被験者のそれぞれ 0.89 及び 0.78 倍であったが, 中等度の肝機能障害を有

する被験者におけるアキシチニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は, 健康被験者のそれぞれ 1.28 及び 1.95 倍に上昇した。重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 (日本人及び外国人データ)

本剤に関して, 腎機能低下者を対象にした薬物動態試験は実施していない。健康成人及び癌患者を対象に母集団薬物動態解析を実施している (590 例)。腎機能を CL_{Cr} (mL/min) に基づいて 90 mL/min 以上 (正常腎機能, 381 例), 60~89 mL/min (軽度腎機能低下, 139 例), 30~59 mL/min (中等度腎機能低下, 64 例), 15~29 mL/min (重度腎機能低下, 5 例), 15 mL/min 未満 [末期腎疾患 (ESRD) 1 例] に分類したとき, アキシチニブの全身クリアランスの中央値はそれぞれ 14.0, 10.7, 12.3, 7.81 及び 12.6 L/h であり, 腎機能低下は本剤のクリアランスにほとんど影響を与えなかった。

注: 本剤の承認用法用量は 1 回 5 mg 1 日 2 回経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

【臨床成績】

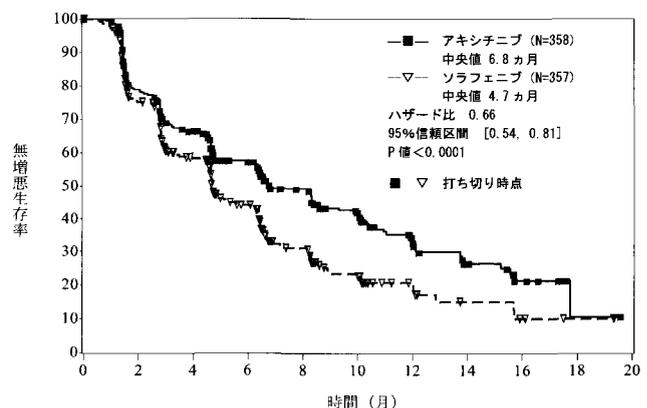
1. 転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 ¹⁴⁾

一次治療としての全身療法 (スニチニブ, ベバシズマブ, テムシロリムス又はサイトカインを含むレジメン) による 1 レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌 (淡明細胞癌) 患者 715 例 (日本人患者 54 例を含む) を対象として, アキシチニブ (開始用量として 1 回 5 mg を 1 日 2 回食後経口投与) とソラフェニブ (1 回 400 mg を 1 日 2 回空腹時経口投与) の有効性及び安全性を検討することを目的とした, 無作為化, 非盲検, 国際共同第 III 相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間であり, 盲検下で独立効果判定委員会による評価を行った。アキシチニブは主要評価項目である無増悪生存期間においてソラフェニブに対して優越性を示した。

独立効果判定委員会の評価に基づく有効性の結果 (全解析対象集団)

| 有効性評価項目 | アキシチニブ 358 例 | ソラフェニブ 357 例 | ハザード比 (95%信頼区間) | p-値 |
|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|------------------------|
| 無増悪生存期間 ^(1,2) | | | | |
| 中央値 (月) | 6.8 | 4.7 | 0.66 | <0.0001 ⁽³⁾ |
| (95%信頼区間) | (6.3, 8.6) | (4.6, 6.3) | (0.54, 0.81) | |
| 全生存期間 | | | | |
| 中央値 (月) | 20.1 | 19.2 | 0.95 | 0.2992 ⁽⁴⁾ |
| (95%信頼区間) | (16.8, 23.4) | (17.4, 21.6) | (0.78, 1.15) | |

注 1): 無作為割付から腫瘍の進行又は死亡 (原因を問わない) のいずれかが最初に認められるまでの期間
注 2): RECIST に基づいた独立効果判定委員会による評価
注 3): ECOG パフォーマンスステータス及び前治療による層別ログランク検定における p 値 (片側)。p 値 (片側) が 0.023 未満であれば統計学的に有意差ありとした。
注 4): ECOG パフォーマンスステータス及び前治療による層別ログランク検定における p 値 (片側)



独立効果判定委員会の評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (全解析対象集団)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果¹⁵⁾

ヒト腎細胞癌由来 SN12C 細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

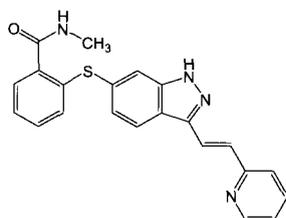
2. 作用機序^{15), 16)}

(1) 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR-1, VEGFR-2 及び VEGFR-3) のリン酸化を阻害し、その下流のシグナル伝達を阻害した。

(2) ヒト腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍の血管内皮細胞数の減少及び総血流量の減少が認められた。また、膵島細胞腫瘍が自然発生する RIP-Tag2 トランスジェニックマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍中の血管新生の抑制が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： アキシチニブ (Axitinib)
化学名： *N*-Methyl-2-({3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)ethen-1-yl]-1*H*-indazol-6-yl} sulfanyl)benzamide
分子式： C₂₂H₁₈N₄O₂
分子量： 386.47
構造式：



性状： アキシチニブは白色～淡黄色の粉末である。
N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) 及び 0.1 mol/L 塩酸に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数 (log D) : 3.5 (pH 6.5, 1-オクタノール/水)

【包装】

インライタ錠 1 mg : 50 錠 (PTP)

インライタ錠 5 mg : 10 錠 (PTP)

【文献】

- 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用試験
- 社内資料：リファンピシンの相互作用試験
- 社内資料：胚・胎児発生に関する試験
- 社内資料：反復投与毒性試験
- 社内資料：国内第 I 相試験 (単回投与)
- 社内資料：国内第 I 相試験 (反復投与)
- 社内資料：海外静脈内投与試験
- 社内資料：海外最終製剤食事の影響試験
- 社内資料：*in vitro* 蛋白結合率、血球移行率
- 社内資料：*in vitro* における代謝に関わる分子種の同定
- 社内資料：放射性標識体投与試験
- 社内資料：代謝物の薬理作用
- 社内資料：肝機能低下者試験
- 社内資料：第 III 相国際共同試験 (腎細胞癌)
- 社内資料：薬効薬理試験
- Mancuso MR, Davis R, et al. : J Clin Invest 116; 2610, 2006

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号 (平成 18 年 3 月 6 日付) に基づき、平成●年●月末日までは、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされています。

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7



希少疾病用医薬品の指定について

| No. | 医薬品の名称 | 予定される効能又は効果 | 申請者の名称 |
|-----|--------------------------|---|------------|
| 1 | MPR-1020 システアミン酒石酸水素塩 | <p>腎性シスチン症</p> <p>※腎性シスチン症は、リソソーム内に蓄積したシスチンにより、生後間もなく腎機能が低下し、患者の65%は10歳までに人工透析や腎移植が必要になると報告されている不可逆で重篤な疾患である。</p> <p>平成21年度厚生労働科学研究ではシスチン症患者数は7人と報告されている。</p> <p>本邦においては、腎性シスチン症を適応とする医薬品はなく、細胞内シスチンの蓄積を低下させる治療方法もない。システアミンはシスチンの排出を促すことが報告されており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>米国で1994年、欧州で1997年に承認されており、今後、日本人患者を対象に治験が実施される予定であり、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> | マイラン製薬株式会社 |

| | | | |
|---|-------------------------|---|---------------------|
| 2 | インターフェロン ガンマ-1a(遺伝子組換え) | <p>菌状息肉症(内臓浸潤期を除く)及びSézary症候群</p> <p>※菌状息肉症(内臓浸潤期を除く)及びSézary症候群は低悪性度T細胞リンパ種に分類され、病期が進行するにつれて予後が悪くなり、平均生存期間は約10年とされている。</p> <p>平成20年患者調査の結果から患者数は2,000人未満と推定される。</p> <p>IFNは、海外において第一選択治療の一つとして推奨されているが、国内で承認されていたIFN製剤であるオーガンマが販売中止になったことから、現在、菌状息肉症及びSézary症候群を適応として承認されたIFN製剤は存在しない。</p> <p>過去に行われた臨床試験において、菌状息肉症の奏効率は、66.7%であり、今後、日本人を対象とした治験も実施される予定であることから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> | 塩野義製薬株式会社 |
| 3 | エプロジセートナトリウム | <p>AAアミロイドーシス</p> <p>※AAアミロイドーシスは、AA蛋白が組織の細胞外に沈着することにより血清クレアチニン上昇や腎障害、高度の消化器障害等の種々の臓器障害が生じる重篤な疾患である。</p> <p>平成11年度厚生労働科学研究ではAAアミロイドーシス患者数は1800人と推計されている。</p> <p>本邦において、AAアミロイドーシスを適応症として承認されている医薬品はない。</p> <p>本剤はアミロイド前駆体タンパク上のグルコサミノグリカン結合部位を遮断することにより組織へのアミロイド沈着を阻害すると考えられており、海外で実施された臨床試験においてプラセボとの比較でAAアミロイドーシス患者の腎機能低下リスクを減少させることが示されている。現在、国際共同第Ⅲ相臨床試験が実施されており、日本も参加する予定であることから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> | C.T. ディベロップメント スイス社 |

| | | | |
|---|---|---|-------------------------|
| 4 | <p>乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン(H5N1株及びプロトタイプワクチン)</p> | <p>新型インフルエンザの予防</p> <p>※H5N1型をはじめとする鳥インフルエンザは60%を超える死亡率が報告されており、重大なパンデミックの発生が懸念されている。本邦においては、現在までに症状を伴うH5N1型インフルエンザ感染例は報告されていないが、H5型に対する抗体陽性例が98例報告されている。</p> <p>本剤は、アヒル胚由来幹細胞(EB66細胞)を用いて製造される、H5N1株又はパンデミックウイルス株のHA抗原を用いて製造されるワクチンであり、従来の鶏卵を用いた製造方法に比べて弱毒化工程を省略でき、より短期間でのワクチン製造が可能であること、高病原性鳥インフルエンザが鶏に蔓延した場合に鶏卵の確保が困難となる可能性があるが、本剤の製造は鶏卵の供給に依存しないことなどの利点がある。</p> <p>国内では、第Ⅱ相試験が実施されている。</p> | <p>一般財団法人化学及血清療法研究所</p> |
| 5 | <p>ミガラスタ塩酸塩</p> | <p>ファブリー病</p> <p>※ファブリー病は、リソソーム内でのグロボトリアオシルセラミド(GL-3)の異化にかかわるα-ガラクトシダーゼA(α-Gal A、酵素)の遺伝子変異により、細胞内にGL-3が蓄積する疾患で、腎不全、心疾患、脳卒中などに至る場合のある重篤な疾患である。ファブリー病を含むライソゾーム病患者の2011年3月31日時点における特定疾患医療受給者証交付件数は760件とされており、疫学調査では2003年から2008年までに確認されたファブリー病患者は315人と報告されている。</p> <p>既存の治療法として、α-Gal Aの補充療法があるものの、補充したα-Gal Aに対する免疫反応を発現する可能性があること、各臓器における酵素活性にばらつきがある可能性があることなどから更なる治療選択肢が求められている。本剤は変異したα-Gal Aに結合し、α-Gal Aのリソソーム内へ移行を可能にして酵素活性を発現させることができることが報告されており、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>現在、国際共同第Ⅲ相試験が実施中であり、日本もこの試験に参加予定であることから、本剤の開発の可能性はありと考える。</p> | <p>グラクソ・スミスクライン株式会社</p> |

| | | | |
|---|------------|---|-------------|
| 6 | メトレレプチン | <p>脂肪萎縮症に起因する糖尿病又は脂質異常症の治療</p> <p>※脂肪萎縮症は、脂肪組織の完全な消失あるいは著しい減少を呈し、高血糖、高中性脂肪血症、インスリン抵抗性のような重度の代謝異常が生じる重篤な疾患である。2007年の専門医へのアンケート調査では、31例の患者が報告されている。</p> <p>脂肪萎縮症については、現在、原因療法はなく、標準治療は確立されていない。脂肪萎縮症に伴う代謝異常の主な原因は、通常、脂肪組織より産生されるレプチンの欠乏に起因すると考えられている。本剤は、ヒトレプチンのアミノ末端にメチオニンを1個付加したヒトレプチンアナログであり、有用な薬剤になることが期待される。</p> <p>現在、国内において医師主導治験等が実施されており、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> | 塩野義製薬株式会社 |
| 7 | ベンダムスチン塩酸塩 | <p>慢性リンパ性白血病</p> <p>※慢性リンパ性白血病(以下、CLL)は、成熟した小型リンパ球が末梢血、骨髄、リンパ節などで蓄積する悪性腫瘍であり、溶血性貧血、低ガンマグロブリン血症などを合併する重篤な疾患である。平成20年人口動態統計・患者調査より、本邦における患者数は患者数は約820人と推計されている。</p> <p>本邦では、フルダラビンやシクロホスファミド等がCLLに対する適応症を取得しているものの、造血幹細胞移植以外に治癒が期待できる治療法や延命効果が検証された治療薬はなく、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は欧米で既に承認されており、また国内においても臨床試験が計画中であること等から、本剤の開発の可能性はあると考える。</p> | シンバイオ製薬株式会社 |

(報道発表用)

| | | |
|---|-------|---|
| 1 | 販売名 | レキップ CR 錠 2mg、レキップ CR 錠 8mg |
| 2 | 一般名 | ロピニロール塩酸塩 |
| 3 | 申請者名 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 4 | 成分・含量 | レキップ CR 錠 2 mg (1 錠中ロピニロール 2mg 含有) レキップ CR 錠 8 mg (1 錠中ロピニロール 8mg 含有) |
| 5 | 用法・用量 | 通常、成人にはロピニロールとして1日1回2mgから始め、2週目に4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ1週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして1日量 16mg を超えないこととする。 |
| 6 | 効能・効果 | パーキンソン病 |
| 7 | 備考 | 本剤は、非麦角系構造を有するドパミン受容体作動薬であり、1日1回投与の徐放性製剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。 |

日本標準商品分類番号
871169

徐放性ドパミン D₂ 受容体系作動薬

レキップ[®]CR錠 2mg

レキップ[®]CR錠 8mg

規制区分：

劇薬、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

ReQuip[®] CR Tablets
ロピニロール塩酸塩徐放錠

貯法：室温保存

使用期限：包装に表示

| | 2mg | 8mg |
|------|---------|-----|
| 承認番号 | | |
| 薬価収載 | | |
| 販売開始 | | |
| 国際誕生 | 1996年7月 | |

【警告】

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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

| 販売名 | レキップCR錠 2mg | レキップCR錠 8mg |
|----------------------------|--|---|
| 1錠中のロピニロール塩酸塩（ロピニロールとして）含量 | 2.28mg (2mg) | 9.12mg (8mg) |
| 添加物 | ヒプロメロース、乳糖水和物、グリセリン脂肪酸エステル、D-マンニトール、カルメロースナトリウム、硬化油、ポビドン、デキストリン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、マクロゴール400、三二酸化鉄 | ヒプロメロース、乳糖水和物、グリセリン脂肪酸エステル、D-マンニトール、カルメロースナトリウム、硬化油、ポビドン、デキストリン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、マクロゴール400、三二酸化鉄、黒酸化鉄 |
| 色・剤形 | 淡紅白色のフィルムコーティング錠 | 赤褐色のフィルムコーティング錠 |
| 識別コード | GS 3V2 | GS 5CC |
| 表 |  |  |
| 裏 |  |  |
| 側面 |  |  |
| 長径 | 12.6mm | 12.6mm |
| 短径 | 6.9mm | 6.9mm |
| 厚さ | 6.4mm | 6.4mm |
| 質量 | 474mg | 474mg |

【効能・効果】

パーキンソン病

【用法・用量】

通常、成人にはロピニロールとして1日1回2mgから始め、2週目に4mg/日とする。以後経過観察しながら、必要に応じ、2mg/日ずつ1週間以上の間隔で増量する。いずれの投与量の場合も1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、ロピニロールとして1日量16mgを超えないこととする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の投与は「用法・用量」に従い少量から始め、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し患者ごとに適切な維持量を定めること。また、本剤投与中止後再投与する場合にも少量から開始することを考慮すること。
- (2) 一般に空腹時投与において悪心、嘔吐等の消化器症状が多く発現する可能性があるため、食後投与が望ましい。
- (3) 本剤はできるだけ同じ時間帯に服用するよう指導すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなる可能性がある。〕
 - (2) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者〔本剤は薬理作用から心拍数低下を起こす可能性がある。〕
 - (3) 低血圧症の患者〔症状が悪化することがある。〕
 - (4) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）のある患者〔本剤は主として腎臓で排泄される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。なお、血液透析を受けている患者に対して、透析による用量調節の必要性はない。〕

- (5) 肝障害のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、これらの患者での使用経験はなく安全性は確立されていない。重度の肝障害のある患者では、維持用量が決定するまではより低用量の用量調節が可能な速放錠である「レキップ錠 0.25mg、同 1mg、同 2mg」を用いることも考慮すること。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後初めて発現した例も報告されている。（「副作用」の項参照）
- (2) 起立性低血圧がみられることがあるので、本剤の投与は少量から始め、めまい、立ちくらみ、ふらつき等の起立性低血圧の兆候や症状が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤を他の抗パーキンソン剤と併用した場合、ジスキネジー、幻覚、錯乱等の副作用が発現しやすくなる可能性があるため、これらの副作用があらわれた場合には減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (4) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。
〔急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等の悪性症候群があらわれることがある。（「副作用」の項参照）〕
- (5) レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の有効成分は速放錠である「レキップ錠 0.25mg、同 1mg、同 2mg」と同一であるが、用法・用量が異なることに注意すること。また、レキップ錠（速放錠）から本剤へ切り替える場合には、翌日から切り替え可能であるが、十分に患者の状態を観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること。

3. 相互作用

本剤は主に CYP1A2 により代謝される。

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 |
|--|---|--|
| ドパミン拮抗剤 抗精神病薬 メトクロプラミド スルピリド等 | 本剤の作用が減弱することがある。 | 本剤はドパミン作動薬であり、併用により両薬剤の作用が拮抗するおそれがある。 |
| CYP1A2 阻害作用を有する薬剤 シプロフロキサシン エノキサシン フルボキサミン等 | ロビニロール速放錠とシプロフロキサシンとの併用によりロビニロールの C _{max} 及び AUC がそれぞれ約 60% 及び 84% 増加したことが報告されている。 本剤投与中にこれらの薬剤を投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。 | これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| エストロゲン含有製剤 | 高用量のエストロゲンを投与した患者でロビニロールの血中濃度上昇がみられたとの報告があるので、本剤投与中に高用量のエストロゲンを投与開始又は中止する場合は、必要に応じて本剤の用量を調整すること。 | 機序不明 |

4. 副作用

国内臨床試験において、本剤が投与された 336 例中 194 例 (57.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、傾眠 51 例 (15.2%)、幻覚 46 例 (13.7%)、悪心 40 例 (11.9%) であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

- 1) **突発的睡眠、極度の傾眠**：前兆のない突発的睡眠 (1.8%)、極度の傾眠（頻度不明[※]）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、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **幻覚、妄想、興奮、錯乱、譫妄**：幻覚 (13.7%)、妄想、興奮、錯乱（頻度不明[※]）、譫妄 (0.6%) 等の精神症状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、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

3) **悪性症候群** (0.3%) : 本剤の急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック症状等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。

(2) **その他の副作用**

次のような症状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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 ^{注)} |
|------|-----------|------------|--------------------|
| 過敏症 | | 発疹、そう痒 | 蕁麻疹、血管浮腫等 |
| 精神系 | | リビドー亢進 | |
| 神経系 | 傾眠、ジスキネジー | めまい | 失神 |
| 血管障害 | | 起立性低血圧 | 低血圧 |
| 胃腸障害 | 悪心、便秘 | 腹痛、嘔吐、消化不良 | |
| その他 | | 末梢性浮腫 | |

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. **高齢者への投与**

臨床試験において高齢者に幻覚等の精神症状が多くみられたので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胎児毒性(体重減少、死亡数増加及び指の奇形)が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[臨床試験で本剤投与後に血漿中プロラクチン濃度の低下が認められたため、乳汁分泌が抑制されるおそれがある。また、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. **小児等への投与**

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. **過量投与**

徴候・症状 : 本剤の過量投与によりドパミン作用に関連する症状の発現が予想される。

処置 : 適宜、胃洗浄等を行い、必要に応じて、適切な対症療法を行うこと。ドパミン拮抗薬(抗精神病薬、メトクロプラミド等)投与により症状が軽減することがある。

なお、血液透析による除去の効果については不明である。

9. **適用上の注意**

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

(2) **服用時** : 本剤は徐放性製剤であるため、噛んだり、割ったり、砕いたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

10. **その他の注意**

動物実験(ラット)で1.5~50mg/kg/日の2年間投与により、精巣Leydig細胞の過形成、腺腫の発生頻度が用量依存的に増加したとの報告がある。なお、マウスではがん原性は認められていない。

【薬物動態】

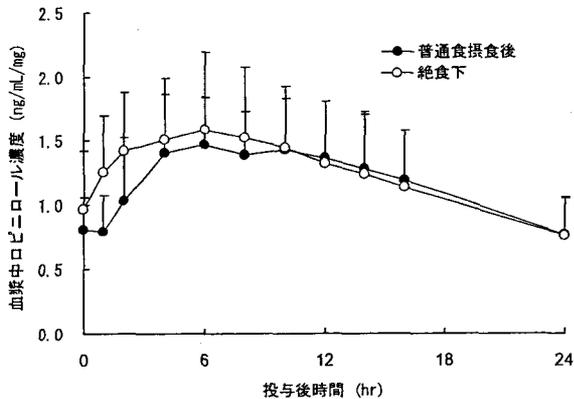
1. **血中濃度**

L-dopa製剤非併用のパーキンソン病患者にレキップCR錠2~16mgを普通食摂食後に反復経口投与した時の血漿中ロピニロールのトラフ濃度はほぼ用量比例的に増加した。投与量で補正した血漿中ロピニロール濃度は投与後7時間にC_{max}(1.63±0.46 ng/mL/mg)に達し、AUC₀₋₂₄は28.28±7.88ng·hr/mL/mgであった。また、薬物動態に食事の影響はみられなかった。

表-1 L-dopa製剤非併用パーキンソン病患者に本剤2~16mgを普通食摂食後に反復経口投与した時の血漿中ロピニロールのトラフ濃度

| 投与量 (mg) | 例数 (n) | トラフ濃度 (ng/mL) |
|----------|--------|---------------|
| 2 | 61 | 1.81±1.76 |
| 4 | 58 | 3.53±1.75 |
| 6 | 1 | 3.82 |
| 8 | 61 | 7.60±5.51 |
| 10 | 17 | 9.77±3.24 |
| 12 | 12 | 11.97±7.21 |
| 14 | 9 | 12.58±5.59 |
| 16 | 12 | 15.47±8.29 |

平均値±標準偏差



平均値±標準偏差 (n=10~11)

図-1 L-dopa 製剤非併用時のパーキンソン病患者にレキップ CR 錠 8~16mg を反復経口投与した時の血漿中ロピニロール濃度推移 (投与量で補正)

表-2 L-dopa 製剤非併用のパーキンソン病患者にレキップ CR 錠 8~16mg を反復経口投与した時の血漿中ロピニロールの薬物動態パラメータ (投与量で補正)

| 投与条件 | C _{max} (ng/mL/mg) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL/mg) |
|------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 摂食後 | 1.63±0.46 | 28.28±7.88 |
| 絶食下 | 1.64±0.61 | 28.91±10.37 |

平均値±標準偏差 (n=10)

早期パーキンソン病患者にレキップ CR 錠の 8mg を 1 日 1 回 4~7 日間経口投与した時の定常状態における t_{max} の中央値は約 6 時間であり、レキップ錠 (速放錠) の 2.5mg を 1 日 3 回 4~7 日間経口投与した時の血漿中ロピニロールの曝露量に対するレキップ CR 錠の相対的バイオアベイラビリティは 88% 以上であった (外国人のデータ)¹⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人男性にロピニロール 0.1、0.2 及び 0.4mg を単回経口投与した時の投与後 24 時間までのロピニロール及び主代謝物の尿中排泄率は以下のとおりであった²⁾。

表-3 健康成人男性にロピニロール 0.1~0.4mg を投与した時の尿中排泄率 (投与量に対する%: ロピニロール換算)

| 投与量 (mg) | ロピニロール | 主代謝物 | 合計 |
|----------|---------|-----------|-----------|
| 0.1 | 6.4±2.9 | 35.3±11.2 | 41.7±12.1 |
| 0.2 | 9.7±5.8 | 40.3±13.9 | 50.0±13.2 |
| 0.4 | 3.3±0.9 | 39.3±6.4 | 42.6±6.5 |

平均値±標準偏差 (n=9)

健康成人男性に、¹⁴C 標識体 0.6mg を単回経口投与した時の投与後 48 時間までの総放射能排泄率は、尿中に 86.1±3.1%、糞中に 0.6±0.5% (n=4) であった (外国人のデータ)。

3. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: 35~42% (in vitro)

【臨床成績】

1. L-dopa 製剤併用例 (進行期パーキンソン病患者)

L-dopa 製剤併用例 (進行期パーキンソン病患者) 302 例 (レキップ CR 錠 156 例、レキップ錠 (速放錠) 146 例) を対象とした二重盲検比較試験において、レキップ CR 錠の UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III (運動能力検査) の合計点減少度はレキップ錠と比較し劣らないことが示された。また、UPDRS Part III 合計点のレスポンス率、UPDRS Part II (日常生活動作) 合計点及び有効性に関する全般的な印象の改善率 (改善以上と判定された症例の割合) においてもレキップ錠と同様の改善を示し、wearing-off、on-off 現象を有する症例における off 時間の短縮効果 (2.88 時間の短縮) も認められた。最終評価時 (24 週) の投与量は 9.21±4.05mg/日 (平均値±SD) であった。

表-4 UPDRS Part III 合計点減少度 (24 週時)

| 投与群 | 例数 | ベースライン | 調整済み減少度 | 95% 信頼区間 ¹ |
|-----------|-----|--------|---------|-----------------------|
| レキップ CR 錠 | 141 | 24.1 | -10.8 | -1.41, 2.09 |
| レキップ錠 | 133 | 24.3 | -11.1 | |

1. 非劣性マージンは 2.5 とし、95% 信頼区間の上限が 2.5 未満のとき、非劣性とした。

表-5 その他の有効性評価項目 (24 週時)

| 評価項目 | 投与群 | 例数 | 結果 |
|------------------------------------|-----------|-----|-------------------------------|
| UPDRS Part III レスポンス率 ¹ | レキップ CR 錠 | 151 | 81% |
| | レキップ錠 | 139 | 78% |
| UPDRS Part II 合計点 | レキップ CR 錠 | 151 | ベースライン 7.7 減少度 (on 時) -2.6 |
| | レキップ錠 | 142 | ベースライン 7.6 減少度 (on 時) -2.9 |
| 改善率 | レキップ CR 錠 | 151 | 63% |
| | レキップ錠 | 142 | 61% |
| off 時間の短縮 ² | レキップ CR 錠 | 78 | 76% |
| | レキップ錠 | 77 | 69% |

1. UPDRS Part III 合計点が 20% 以上減少した症例の割合

2. off 時間が 20% 以上短縮した症例の割合

また、本試験のレキップCR錠変更期（24週から32週）において、次表に示すとおりレキップ錠からレキップCR錠へ1日（1回）で切り替えたところ、UPDRS Part II 及び Part III の合計点にほとんど変化はなく、有効性は維持された。また、レキップCR錠を継続した群と比較して副作用の発現頻度は同程度であり、種類にも違いはなかった。

表-6 レキップ錠からレキップCR錠への切り替え

| レキップ錠 1日投与量 (mg) | レキップCR錠 1日投与量 (mg) |
|---------------------|-----------------------|
| 3 | 4 |
| 4.5 | 4 |
| 6 | 6 |
| 7.5 | 8 |
| 9 | 8 |
| 10.5 | 10 |
| 12 | 12 |
| 13.5 | 14 |
| 15 | 16 |

2. L-dopa製剤非併用例（早期パーキンソン病患者）

L-dopa製剤非併用例（早期パーキンソン病患者）62例を対象とした非盲検試験において、レキップCR錠は最終評価時（16週）におけるUPDRS Part II 及び Part III の合計点を改善し、また有効性に関する全般的な印象の改善率は71.0%（44/62例）であった。平均1日投与量（任意漸増・維持量投与期）は11.13±2.77mg/日（平均値±SD）であった。

表-7 UPDRS Part II 及び Part III 合計点減少度（16週時）

| 評価項目 | 例数 | ベースライン | 減少度 |
|-----------------------|----|--------|-------|
| UPDRS Part II 合計点 | 62 | 8.2 | -3.9 |
| UPDRS Part III 合計点 | 62 | 22.4 | -11.3 |

【薬効薬理】

1. パーキンソン病モデル動物に対する作用

(1) 抗パーキンソン病作用³⁾
MPTP処置マウスマネットにおいて用量依存的に自発運動を増加させ、巧緻運動を改善した。更に、L-dopaと併用した場合には、L-dopa単独投与と比較して有意に自発運動を増加させた。

(2) 抗振戦作用⁴⁾
中脳腹側被蓋野破壊サルにおいて強い抗振戦作用を示し、その作用発現も速やかであった。

2. 作用機序

(1) 中枢性ドパミン受容体に対する作用
*In vitro*試験において中枢性ドパミンD₂受容体系に高い親和性を示したが、D₁受容体系には親和性を示さなかった。

(2) その他の中枢性受容体に対する作用
*In vitro*試験においてアドレナリン受容体(α₁、α₂、β)、セロトニン受容体(5-HT₁、5-HT₂)、ベンゾジアゼピン受容体、GABA受容体及びアセチルコリン受容体(ムスカリン)のいずれにもほとんど親和性を示さなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

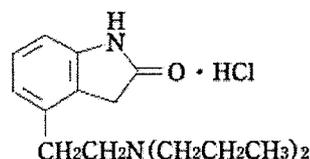
一般名：ロピニロール塩酸塩 (Ropinirole Hydrochloride)

化学名：4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-2-indolinone monohydrochloride

分子式：C₁₆H₂₄N₂O · HCl

分子量：296.84

構造式：



融点：約244℃（分解）

性状：白色～淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、メタノール及び酢酸（100）にやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

レキップCR錠 2mg：112錠（14錠×8）PTP

レキップCR錠 8mg：112錠（14錠×8）PTP

【主要文献】

- 1) Tompson D, et al.: Clin Ther, **29**, 2654-2666 (2007)
- 2) 浦江明憲ら：薬理と治療, **24**, S1805-S1815 (1996)
- 3) Fukuzaki K, et al.: Pharmacol Biochem Behav, **67**, 121-129 (2000)
- 4) Fukuzaki K, et al.: Pharmacol Biochem Behav, **65**, 503-508 (2000)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047（24時間受付）

(報道発表用)

| | | |
|---|-----------|--|
| 1 | 販 売 名 | イメンドカプセル 125mg, イメンドカプセル 80mg, イメンドカプセルセット |
| 2 | 一 般 名 | アプレピタント |
| 3 | 申 請 者 名 | 小野薬品工業株式会社 |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | イメンドカプセル 125mg : 1 カプセル中アプレピタントを 125mg 含む イメンドカプセル 80mg : 1 カプセル中アプレピタントを 80mg 含む イメンドカプセルセット : 1 シート中イメンドカプセル 125mg 1 カプセル及びイメンドカプセル 80mg 2 カプセルにより構成される組合わせ医薬品 |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 他の制吐剤との併用において, 通常, 成人及び 12 歳以上の小児にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与 1 日目は 125mg を, 2 日目以降は 80mg を 1 日 1 回, 経口投与する. (下線部は今回追加) |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | 抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心, 嘔吐) (遅発期を含む) |
| 7 | 備 考 | 取扱い区分: 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品 ・添付文書 (案) は, 別紙として添付. 本剤は選択的 NK ₁ 受容体拮抗型制吐剤であり, 今回, 12 歳以上の小児に対する用法・用量の追加について申請した. |

**200年〇月改訂(第〇版)
20〇年〇月改訂

日本標準商品分類番号872391

選択的NK₂受容体拮抗型制吐剤

処方せん医薬品[※] **イメンド[®]カプセル125mg**

処方せん医薬品[※] **イメンド[®]カプセル80mg**

処方せん医薬品[※] **イメンド[®]カプセルセット**

《EMEND[®]》

アプレピタントカプセル

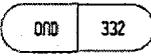
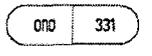
貯法: 室温保存
使用期限: 外箱に表示(4年)

| | | | |
|------|-------------------|------------------|-----------------|
| | イメンドカプセル 125mg | イメンドカプセル 80mg | イメンドカプセル セット |
| 承認番号 | 22100AMX02252 | 22100AMX02251 | 22100AMX02253 |
| 薬価収載 | 2009年12月 | | |
| 販売開始 | 2009年12月 | | |
| 用法追加 | 小児: 20〇年〇月 | | |
| 国際誕生 | 2003年 3月 | | |

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) ピモジド投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

| | | |
|-------------------|---|---|
| 販売名 | イメンドカプセル 125mg | イメンドカプセル 80mg |
| | イメンドカプセルセット | |
| 成分・含量 (1カプセル中) | アプレピタント 125mg | アプレピタント 80mg |
| 添加物 | ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製白糖、結晶セルロース(粒) | ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、酸化チタンを含有する。 |
| | カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、三酸化鉄、酸化チタンを含有する。 | カプセルにゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。 |
| 剤形 | 硬カプセル剤 | |
| 外形 |  |  |
| 号数 | 1号 | 2号 |
| 長径(mm) | 約19.3 | 約17.8 |
| 短径(mm) | 約6.6 | 約6.0 |
| 質量(mg) | 約414 | 約279 |
| 色調 | 頭部 | 淡赤色不透明 |
| | 胴部 | 白色不透明 |
| 識別コード | ONO 332 | ONO 331 |

【効能・効果】

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)(遅発期を含む)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。(「臨床成績」の項参照)

【用法・用量】

他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目以降は80mg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) がん化学療法各コースにおいて、本剤の投与期間は3日間を目安とすること。また、成人では5日間を超えて、12歳以上の小児では3日間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない。(「臨床成績」の項参照)
- (2) 本剤は、原則としてコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤と併用して使用すること。(「臨床成績」の項参照)なお、併用するコルチコステロイド及び5-HT₃受容体拮抗型制吐剤の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にし、投与すること。ただし、コルチコステロイドの用量については、本剤とコルチコステロイドの薬物相互作用を考慮して適宜減量すること。(「相互作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (3) 本剤は、抗悪性腫瘍剤の投与1時間~1時間30分前に投与し、2日目以降は午前中に投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
重度の肝障害患者〔主として肝で代謝されるため、血中濃度が過度に上昇するおそれがある。また、重度肝機能不全(Child-Pughスコア>9)患者での使用経験はない。(「薬物動態」の項参照)〕
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤はCYP3A4に対する用量依存的阻害作用を有し、抗悪性腫瘍剤を含めて併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、十分注意して投与すること。(「相互作用」の項参照)
(2) 長期ワルファリン療法を施行している患者には、がん化学療法各コースにおける本剤処方の開始から2週間、特に7日目から10日目には、患者の血液凝固状態に関して綿密なモニタリングを行うこと。(「相互作用」の項参照)
3. 相互作用
本剤はCYP3A4の基質であり、軽度から中程度のCYP3A4阻害(用量依存的)及び誘導作用を有し、CYP2C9の誘導作用も有する。(「薬物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------------------------|---|---|
| ピモジド オーラップ錠 1mg、3mg、 細粒1% | 左記薬剤の血中濃度上昇により、QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。 | 本剤の用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、左記薬剤の血中濃度上昇を来すことがあり、重篤又は生命を脅かす事象の原因となるおそれがある。 |

注) 処方せん医薬品: 注意-医師等の処方せんにより使用すること

(2) 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| CYP3A4を阻害する薬剤 (イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リトナビル等) | 本剤と強力なCYP3A4阻害剤(例:ケトコナゾール)との併用は慎重に行うこと。(「薬物動態」の項参照) | 本剤はCYP3A4の基質であるため、CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによって本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| ジルチアゼム | 本剤とジルチアゼムとの併用投与によって、両薬剤への曝露が増大する可能性がある。(「薬物動態」の項参照) | 本剤及びジルチアゼムの代謝が競合的に阻害される。 |
| CYP3A4を誘導する薬剤 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等) | 本剤の作用が減弱するおそれがある。(「薬物動態」の項参照) | 本剤はCYP3A4の基質であるため、これらの薬剤により本剤の代謝が促進される場合がある。 |
| CYP3A4で代謝される薬剤 (デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、ミダゾラム等) | これらの薬剤の効果が増強されるおそれがある。なお、デキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意すること。(「薬物動態」の項参照) | 本剤の用量依存的なCYP3A4阻害作用によって、これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。なお、その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい。 |
| CYP2C9で代謝される薬剤 (ワルファリン、トルブタミド、フェニトイン等) | これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。(「薬物動態」の項参照) | 本剤のCYP2C9誘導作用により、これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。 |
| ホルモン避妊法 (エチニルエストラジオール等) | これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがあるため、本剤の投与期間中及び最終投与から1ヵ月間は、代りの避妊法又は補助的避妊法を用いる必要がある。(「薬物動態」の項参照) | 機序は解明されていないが、本剤との併用によりこれらの薬剤の代謝が亢進することが報告されている。 |

4. 副作用

〈成人〉

成人を対象に国内で実施された臨床試験において、318例中135例(42.5%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはしゃっくり42例(13.2%)、ALT(GPT)上昇39例(12.3%)、便秘32例(10.1%)、食欲不振21例(6.6%)、AST(GOT)上昇21例(6.6%)、尿蛋白17例(5.3%)及びBUN上昇15例(4.7%)等であった。(承認時)

〈小児〉

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、22例中7例(31.8%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは血小板数減少4例(18.2%)、白血球数減少4例(18.2%)、好中球数減少4例(18.2%)、リンパ球数減少4例(18.2%)等であった。(用法・用量追加時)

(1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群、頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等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。
- 穿孔性十二指腸潰瘍
穿孔性十二指腸潰瘍 (頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- アナフィラキシー反応
アナフィラキシー反応 (頻度不明*) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難等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。

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

| | 5~15%未満 | 5%未満 | 頻度不明* |
|-------|----------------------|---|--|
| 皮膚 | | 発疹、痒痒 | 光線過敏症、多汗症、脂性肌、皮膚病変、蕁麻疹、さ瘡 |
| 精神神経系 | | 頭痛、眠気、不眠症、めまい | 失見当識、多幸症、不安、異常な夢、認知障害 |
| 循環器 | | 不整脈、動悸、潮紅、ほてり | 徐脈、頻脈 |
| 消化器 | 便秘、食欲不振 | 下痢、悪心、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、口内炎、腹部膨満 | おくび、鼓腸、胃炎、腸炎、口内乾燥 |
| 呼吸器 | しゃっくり | くしゃみ、咽喉刺激感 | 咽頭炎、後鼻漏、咳嗽 |
| 肝臓 | AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇 | アルカリホスファターゼ、γ-GTP、ビリルビンの上昇 | |
| 腎臓 | 蛋白尿、BUN上昇 | 尿糖、クレアチニン上昇 | 排尿困難、頻尿、多尿、血尿 |
| 血液 | | 貧血、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、リンパ球数減少、単球数減少 | |
| 筋骨格系 | | 四肢痛 | 筋痙攣、筋痛 |
| その他 | | 疲労、倦怠感、味覚異常、発熱、浮腫、高血糖、体重増加、体重減少、口渇、アルブミン減少、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール血症 | 無力症、胸部不快感、嗜眠、耳鳴、疼痛、粘膜の炎症、脱水、多飲症、カンジダ症、ブドウ球菌感染症、結膜炎 |

※: 頻度不明は自発報告又は海外の臨床試験での報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため慎重に投与すること。なお、健康な高齢者は血漿中濃度(AUC、Cmax)が非高齢者に比べて若干高くなるとの報告(「薬物動態」の項参照)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。なお、ラット、ウサギにおいて胎盤を通過することが報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットにおいて乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない（12歳未満の小児等に対する使用経験がない）。〔臨床成績〕の項参照

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

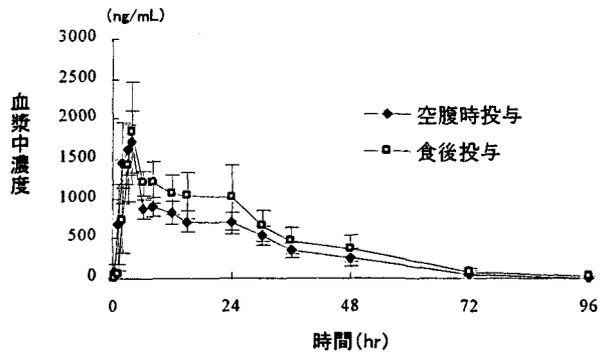
- (1) ラットの2年間投与がん原性試験において、雌雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率の増加、雄ラットの125mg/kg1日2回投与群及び雌ラットの5mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雌ラットの125mg/kg1日2回投与群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。
 また、マウスの2年間投与がん原性試験において、雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞腺腫の発生率の増加、雄マウスの1,000mg/kg/日群以上及び雌マウスの500mg/kg/日群以上で肝細胞癌の発生率の増加が認められたとの報告がある。
- (2) 新生児の雌雄ラットに7週間反復経口投与したところ、10mg/kg1日2回投与群以上で包皮分離の遅延及び陰開口の早期化が認められたが、これら動物の生殖行動、受胎能力、妊娠機能、生殖器の病理学的検査において変化はなく、生殖能への影響はなかったとの報告がある。
 また、本剤の水溶性を向上させたリン酸化プロドラッグであるホスアプレピタントを新生児の雌雄イヌに4週間反復静脈内投与したところ、4mg/kg投与群以上で子宮重量の高値を伴う子宮角から体部にかけての内膜及び筋層の肥厚、子宮頸部筋層の肥厚、腔粘膜固有層及び粘膜下層の浮腫、体重増加抑制、6mg/kg投与群で精巣重量の低値を伴うライディヒ細胞の小型化、体重増加抑制が認められたが、組織傷害を示す所見は認められなかったとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性8例に本剤125mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後4時間で最高に達し、その濃度は1,729ng/mLで、消失半減期は10.2時間であった。また、健康成人男性7例に食後投与した時、Cmax及びAUCは空腹時投与に比べて、それぞれ1.08倍及び1.31倍であった。)

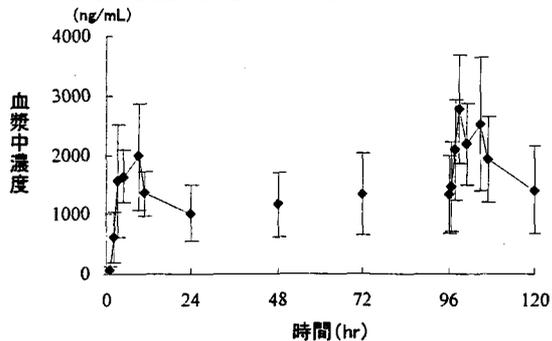


| 投与条件 | Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-∞} (μg·hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|------|-----------|--------------|-------------------------------|-----------------------|
| 空腹時 | 4 | 1729±375 | 35.4±7.5 | 10.2±2.0 |
| 食後 | 4 | 1829±647 | 45.6±14.3 | 11.4±1.5 |

平均値±標準偏差、Tmaxのみ中央値

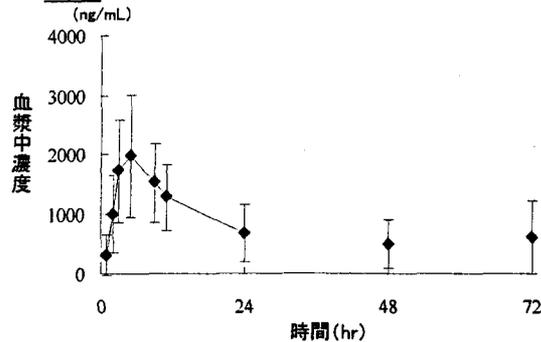
(2) 反復投与

成人悪性腫瘍患者10例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、血漿中濃度のトラフ値は1,020～1,410ng/mLで、投与期間を通じて変動は小さく血漿中濃度は安定していた。)



(3) 小児

12歳以上18歳以下の小児悪性腫瘍患者22例に本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与した時、1日目の血漿中濃度は投与後5時間で最高に達し、Cmaxは2,350ng/mLであり、AUC₀₋₂₄は28.1μg·hr/mLであった。)



| Tmax (hr) | Cmax (ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL) |
|-----------|--------------|--------------------------------|
| 5 | 2350±920 | 28.1±10.4 |

平均値±標準偏差、Tmaxのみ中央値

(4) 高齢者 (参考：外国人でのデータ)

健康な高齢者(65歳以上)16例に本剤を1日目に125mg、2～5日目に80mg経口投与した時、AUCは非高齢者に比べて1日目に1.21倍、5日目に1.36倍に上昇した。

(5) 腎障害患者 (参考：外国人でのデータ)

健康成人16例及び腎障害患者16例(重度腎障害者8例、血液透析を必要とする末期腎疾患患者8例)に本剤240mgを経口投与した時、健康成人に比べて重度腎障

害者及び末期腎疾患患者のAUCは、それぞれ0.79倍及び0.58倍に低下したが、血漿蛋白非結合型未変化体のAUCは腎障害患者と健康成人で同程度であった。また、血液透析は本剤のAUCに影響を及ぼさなかった。⁴⁾

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目を以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

(6) 肝障害患者 (参考: 外国人でのデータ)

健康成人20例及び肝障害患者20例(軽度肝障害者10例、中等度肝障害者10例)に本剤を1日目に125mg、2~3日目に80mg経口投与した時、健康成人に比べて軽度肝障害者及び中等度肝障害者のAUCは、1日目に0.89倍及び1.10倍、3日目に0.64倍及び1.18倍であった。

2. 吸収 (参考: 外国人でのデータ)

健康成人に本剤80mg及び125mgを空腹時に単回経口投与した時のバイオアベイラビリティは、それぞれ67%及び59%であった。⁵⁾

3. 分布

(1) 蛋白結合率

血漿蛋白結合率は、99.6~99.7%であった(*in vitro*、限外ろ過法)。

(2) P-糖蛋白質

本剤はP-糖蛋白質の基質である。また、本剤は10 μ mol/Lの濃度において、P-糖蛋白質の基質であるビンブラスチンの輸送を36%阻害した(*in vitro*)。

4. 代謝 (参考: 外国人でのデータ)

本剤は広範な代謝を受ける。健康成人男性に [¹⁴C]アプレピタント300mgを単回経口投与した時、投与72時間までの血漿中放射能の約23%が未変化体であり、ヒト血漿中には活性が弱い7種類の代謝物が同定されている。本剤はモルホリン環及びその側鎖の酸化によって大部分が代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、本剤は主としてCYP3A4によって代謝され、一部はCYP1A2及びCYP2C19によっても代謝されるが、CYP2D6、CYP2C9、又はCYP2E1の代謝を受けない。⁶⁾
また、本剤はCYP3A4の阻害・誘導作用及びCYP2C9の誘導作用を有する。

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目を以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

5. 排泄 (参考: 外国人でのデータ)

健康成人男性に [¹⁴C]アプレピタント300mgを単回経口投与した時、投与後10日間で投与量の4.7%及び85.6%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

(注) 本剤の承認された用法・用量は「他の制吐剤との併用において、通常、成人及び12歳以上の小児にはアプレピタントとして抗悪性腫瘍剤投与1日目は125mgを、2日目を以降は80mgを1日1回、経口投与する。」である。

6. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (参考: 外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ケトコナゾール400mgを1日1回10日間反復投与し、投与5日目に本剤125mgを経口投与した時、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ4.78倍及び1.52倍に上昇した。

(2) リファンピシン (参考: 外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、リファンピシン600mgを1日1回14日間反復投与し、投与9日目に本剤375mgを経口投与した時、本剤のAUC及びC_{max}は単独投与時に比べて、それぞれ0.09倍及び0.38倍に低下した。

(3) ミダゾラム (参考: 外国人でのデータ)

健康成人男性8例に対して、本剤を1日目に125mg、2~5日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、1日目及び5日目に経口投与した時、ミダゾラムのAUCは1日目に2.27倍、5日目に3.30倍に上昇した。⁷⁾

また、健康成人12例に対して、本剤125mgを経口投与し、ミダゾラム2mgを静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは単独投与時に比べて1.47倍に上昇した。⁸⁾

健康成人12例に対して、本剤を1日目に125mg、2~3日目に80mg経口投与し、ミダゾラム2mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ミダゾラムのAUCは4日目に1.25倍、8日目に0.81倍、15日目に0.96倍であった。⁹⁾

(4) ジルチアゼム (参考: 外国人でのデータ)

軽度から中等度の成人高血圧症患者9例に対して、ジルチアゼム120mgを反復投与時に、アプレピタントの錠剤300mg(本剤230mgと同程度のAUCが得られる)を経口投与した時、本剤のAUCは単独投与時に比べて2.00倍に、ジルチアゼムのAUCはジルチアゼム単独投与時に比べて1.66倍に上昇した。

(5) デキサメタゾン

・母集団薬物動態(PPK)解析

日本人の成人悪性腫瘍患者440例から得られた一人あたり約2点の血漿中濃度データ(計847点)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、抗悪性腫瘍剤及びグラニセトロンとの投与に加え、本剤125mgを経口投与し、デキサメタゾンリン酸エステル6mgを静脈内投与した時のデキサメタゾンのクリアランスは、本剤非併用時に比べて0.53倍に低下した。¹⁰⁾

・参考: 外国人でのデータ

健康成人12例に対して、オndanセトロンとの投与に加え、本剤を1日目に125mg、2~5日目に80mg経口投与し、デキサメタゾンを1日目に20mg、2~5日目に8mg経口投与した時、デキサメタゾンのAUCは本剤非併用時に比べて1日目に2.17倍、5日目に2.20倍に上昇した。¹¹⁾

(6) メチルプレドニゾロン (参考: 外国人でのデータ)

健康成人10例に対して、本剤を1日目に125mg、2~3日目に80mg経口投与し、メチルプレドニゾロンを1日目に125mg静脈内投与、2~3日目に40mg経口投与した時、メチルプレドニゾロンのAUCは単独投与時に比べて静脈内投与で1.34倍、経口投与で2.46倍に上昇した。¹²⁾

(7) オンダンセトロン (参考: 外国人でのデータ)

健康成人15例に対して、デキサメタゾンの投与に加え、本剤を1日目に375mg、2~5日目に250mg経口投与し、オンダンセトロン32mgを1日目に静脈内投与した時、オンダンセトロンのAUCは本剤非併用時に比べて1.15倍であった。¹³⁾

(8) グラニセトロン (参考: 外国人でのデータ)

健康成人17例に対して、本剤を1日目に125mg、2~3日目に80mg経口投与し、グラニセトロン2mgを1日目に経口投与した時、グラニセトロンのAUCは単独投与時に比べて1.10倍であった。¹⁴⁾

(9) ワルファリン (参考: 外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ワルファリンを反復投与時に、本剤を1日目に125mg、2~3日目に80mg経口投与した時、8日目に、S(-)-ワルファリンの血漿中濃度のトラフ値は0.66倍に低下し、INRは0.86倍に低下した。¹⁵⁾

(10) トルブタミド (参考: 外国人でのデータ)

健康成人12例に対して、本剤を1日目に125mg、2~3日目に80mg経口投与し、トルブタミド500mgを本剤投与前、4日目、8日目及び15日目に経口投与した時、トルブタミドのAUCは4日目に0.77倍、8日目に0.72倍、15日目に0.85倍に低下した。¹⁶⁾

(11) パロキセチン (参考：外国人でのデータ)

健康成人18例に対して、アプレピタントの錠剤100mg (本剤85mgと同程度のAUCが得られる) を1日1回4日間、5日目から錠剤200mg (本剤170mgと同程度のAUCが得られる) を1日1回10日間とパロキセチン (20mgを1日1回14日間) を併用投与した時、本剤のAUCは単独投与時に比べて0.73倍に、パロキセチンのAUCはパロキセチン単独投与時に比べて0.74倍に低下した。

(12) ジゴキシシン (参考：外国人でのデータ)

健康成人11例に対して、ジゴキシシン0.25mgを1日1回13日間反復投与時に、本剤を7日目に125mg、8～11日目に80mg経口投与した時、ジゴキシシンのAUC及びCmaxは単独投与時に比べて、7日目に0.99倍及び1.04倍、11日目に0.93倍及び1.02倍であり、尿中排泄量は併用投与時と単独投与時で同様であった。¹⁴⁾

(13) エチニルエストラジオール・ノルエチステロン (参考：外国人でのデータ)

健康成人女性19例に対して、経口避妊剤 (エチニルエストラジオール・ノルエチステロン) を21日間反復投与時に、8日目からのデキサメタゾン及びオンダンセトロン⁵⁾の投与に加え、本剤を8日目に125mg、9～10日目に80mg経口投与した時、経口避妊剤単独投与時に比べて、10日目にエチニルエストラジオールのAUCは0.81倍に低下し、ノルエチステロンのAUCは1.05倍であった。また、併用投与時には9日目から21日目にかけて、エチニルエストラジオール及びノルエチステロンの血漿中濃度のトラフ値が、最大でそれぞれ0.36倍及び0.40倍に低下した。

(14) ドセタキセル (参考：外国人でのデータ)

成人悪性腫瘍患者10例に対して、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ドセタキセル60～100mg/m²を1日目に静脈内投与した時、ドセタキセルのAUC及びCmaxは単独投与時に比べて、それぞれ0.96倍及び0.95倍であった。¹⁵⁾

(15) ビノレルビン (参考：外国人でのデータ)

成人悪性腫瘍患者12例に対して、デキサメタゾン及びオンダンセトロン⁵⁾の投与に加え、本剤を1日目に125mg、2～3日目に80mg経口投与し、ビノレルビン25～30mg/m²を1日目、8日目及び15日目に静脈内投与した時、ビノレルビンのAUC及び投与終了時の血漿中濃度はビノレルビン単独投与時に比べて、1日目に1.01倍及び1.16倍、8日目に1.00倍及び1.18倍であった。¹⁶⁾

【臨床成績】

〈成人〉

1. 国内臨床試験

国内で実施された二重盲検比較試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。¹⁷⁾

| | 主要評価項目 | 副次評価項目 | |
|-------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| 抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの時間 | 全期間 (0~120時間) | 急性期 (0~24時間) | 遅発期 (24<~120時間) |
| 本剤群 ^{注2)} | 70.5%* (103/146例) | 87.0% (127/146例) | 72.6%* (106/146例) |
| 標準治療群 ^{注3)} | 50.3% (75/149例) | 83.3% (125/150例) | 51.7% (77/149例) |

*: p<0.05

注1): 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2): 本剤の投与は1日目125mg/日、2～5日目80mg/日の5日間。また、グラニセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目6mg/日(iv)、2～3日目4mg/日(iv)を併用投与した。

注3): グラニセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1日目12mg/日(iv)、2～3日目8mg/日(iv)を併用投与した。

2. 海外臨床試験

海外で実施された二重盲検比較試験において、初回コースの抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。^{18~21)}

| | 主要評価項目 | 副次評価項目 | |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 抗悪性腫瘍剤投与からの時間 | 全期間 (0~120時間) | 急性期 (0~24時間) | 遅発期 (24<~120時間) |
| 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験 ^{注1)} | | | |
| 本剤群 ^{注2)} | 71.0%* (93/131例) | 83.2%* (109/131例) | 72.7%* (96/132例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 43.7% (55/126例) | 71.4% (90/126例) | 45.2% (57/126例) |
| 第Ⅲ相二重盲検比較試験① ^{注1)} | | | |
| 本剤群 ^{注4)} | 72.7%* (189/260例) | 89.2%* (231/259例) | 75.4%* (196/260例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 52.3% (136/260例) | 78.1% (203/260例) | 55.8% (145/260例) |
| 第Ⅲ相二重盲検比較試験② ^{注1)} | | | |
| 本剤群 ^{注4)} | 62.7%* (163/260例) | 82.8%* (216/261例) | 67.7%* (176/260例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 43.3% (114/263例) | 68.4% (180/263例) | 46.8% (123/263例) |
| 第Ⅲ相二重盲検比較試験③ ^{注2)} | | | |
| 本剤群 ^{注4)} | 50.8%* (220/433例) | 75.7%* (327/432例) | 55.4% (240/433例) |
| 標準治療群 ^{注5)} | 42.5% (180/424例) | 69.0% (292/423例) | 49.1% (208/424例) |

*: p<0.05

注1): 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチンが投与される患者を対象とした。

注2): 抗悪性腫瘍剤として、シクロホスファミド、シクロホスファミド+ドキソルビシン、もしくはシクロホスファミド+エビルピシンが投与される患者を対象とした。

注3): 本剤の投与は1日目125mg/日、2～5日目80mg/日の5日間。

また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注4): 本剤の投与は1日目125mg/日、2～3日目80mg/日の3日間。

また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注5): オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

〈小児〉

1. 国内臨床試験

12歳以上18歳以下の小児を対象に国内で実施された臨床試験において、抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。³⁾

| 抗悪性腫瘍剤 ^{注1)} 投与からの時間 | 全期間 (0~120時間) | 急性期 (0~24時間) | 遅発期 (24<~120時間) |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 本剤群 ^{注2)} | 45.5% (10/22例) | 68.2% (15/22例) | 59.1% (13/22例) |

注1): 抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者を対象とした。

注2): 本剤の投与は1日目125mg/日、2～3日目80mg/日の3日間。また、グラニセトロンは1日目40μg/kg/日(iv)、デキサメタゾンリン酸エステルは1～3日目4mg/日(iv)を併用投与した。なお、2日目以降は中等度以上の催吐性抗悪性腫瘍剤の投与日に限り、グラニセトロン40μg/kg/日(iv)の予防投与を行ってもよいとした。

2. 海外臨床試験

12歳以上17歳以下の小児を対象に海外で実施された臨床試験において、二重盲検で実施した第1部の初回コースの抗悪性腫瘍剤投与からの各期間における嘔吐なし、かつ救済治療なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。²²⁾

| 抗悪性腫瘍剤 ^(注1) 投与からの時間 | 全期間 (0~120時間) | 急性期 (0~24時間) | 遅発期 (24<~120時間) |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 本剤群 ^(注2) | 28.6% (8/28例) | 60.7% (17/28例) | 35.7% (10/28例) |
| 標準治療群 ^(注3) | 5.6% (1/18例) | 38.9% (7/18例) | 5.6% (1/18例) |

注1)：抗悪性腫瘍剤として、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミドのいずれかが投与される患者、もしくは以前のがん化学療法時に悪心・嘔吐が認められ今回も同一のがん化学療法を施行予定の患者を対象とした。

注2)：本剤の投与は1日目125mg/日、2~3日目80mg/日の3日間。また、オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

注3)：オンダンセトロン、デキサメタゾンを併用投与した。

【薬効薬理】

作用機序・薬理作用

本剤は選択的ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗型制吐剤である。

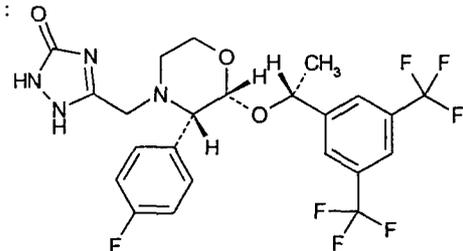
- ニューロキニン1 (NK₁) 受容体拮抗作用 (*in vitro*)
 - NK₁受容体に対する親和性
チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株に発現させたヒトNK₁受容体に対する¹²⁵I-サブスタンスPの結合を阻害し、そのIC₅₀値は0.1nmol/L、K_d値は86pmol/L (Hill係数=1.1) であった。²³⁾
 - 各種NK受容体作動薬誘発反応に対する作用
サブスタンスP-O-メチルエステル (NK₁受容体作動薬) 誘発回腸縦走筋収縮に対し拮抗作用を示し、そのK_a値は0.09 ± 0.02nmol/L (n=3) であった。一方、(Nle¹⁰)-ニューロキニンA [4-10] (NK₂受容体作動薬) 誘発による気管収縮、及びセンクタイトド (NK₃受容体作動薬) 誘発による上頸神経節脱分極反応に対し、1 μmol/Lの濃度において作用を示さなかった。²³⁾
- シスプラチン誘発嘔吐抑制作用
 - シスプラチン誘発嘔吐反応に対する作用
シスプラチンで誘発した雄フェレットの嘔吐反応を誘発4時間後まで観察した。シスプラチン投与3分前に静脈内投与あるいは1時間前に経口投与することにより、本剤は嘔吐反応を用量依存的に抑制し、静脈内投与では1mg/kg以上の用量で、また経口投与では3mg/kgの用量で嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。²⁴⁾
 - シスプラチン誘発急性並びに遅発性嘔吐反応に対する作用
シスプラチンで誘発した雄フェレットの急性嘔吐反応 (誘発24時間まで) 並びに遅発性嘔吐反応 (誘発24時間以後72時間まで) を観察した。シスプラチン投与2時間前に経口投与することにより、本剤は初回嘔吐反応発現までの時間を延長するとともに嘔吐回数を抑制し、16mg/kgの用量で急性及び遅発性嘔吐反応をほぼ完全に抑制した。²⁴⁾
 - シスプラチン誘発嘔吐反応に対するデキサメタゾン及びオンダンセトロン (5-HT₃受容体拮抗型制吐剤) との併用効果
本剤0.1mg/kg静脈内投与と、デキサメタゾン20mg/kg静脈内投与あるいはオンダンセトロン0.1mg/kg静脈内投与との併用により、シスプラチン投与後に観察される雄フェレットのレッチング及び嘔吐回数は減少し、それぞれの単独投与よりも低値を示した。²⁴⁾
- アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用
フェレットにおけるアポモルヒネあるいはモルヒネ皮下投与誘発の中核性嘔吐反応を、本剤は3mg/kg単回経口投与で抑制した。²⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アプレピタント (Aprepitant)

化学名：5-{{(2*R*,3*S*)-2-{{(1*R*)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy}-3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl)methyl}-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

構造式：



分子式：C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

分子量：534.43

性状：本品は白色～灰白色の粉末であり、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

イメンドカプセル125mg：3カプセル (PTP)

6カプセル (PTP)

イメンドカプセル80mg：6カプセル (PTP)

イメンドカプセルセット：

(125mgカプセル×1、80mgカプセル×2)/シート

【主要文献】

- 小野薬品工業：国内成人第1相試験(社内資料)
- 高橋利明ほか：Cancer Chemother.Pharmacol., **68**：653, 2011
- 小野薬品工業：国内小児癌患者PK試験&第Ⅲ相一般臨床試験(社内資料)
- Bergman A.J.et al. : Clin.Pharmacokinet., **44**：637, 2005
- Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., **46**：291, 2006
- Sanchez R.I.et al. : Drug Metab.Dispos., **32**：1287, 2004
- Majumdar A.K.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., **74**：150, 2003
- Majumdar A.K.et al. : J.Clin.Pharmacol., **47**：744, 2007
- Shadle C.R.et al. : J.Clin.Pharmacol., **44**：215, 2004
- 中出 進ほか：Cancer Chemother.Pharmacol., **63**：75, 2008
- McCrea J.B.et al. : Clin.Pharmacol.Ther., **74**：17, 2003
- Blum R.A.et al. : Clin.Ther., **25**：1407, 2003
- Depré M.et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., **61**：341, 2005
- Feuring M.et al. : J.Clin.Pharmacol., **43**：912, 2003
- Nygren P.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., **55**：609, 2005
- Loos W.J.et al. : Cancer Chemother.Pharmacol., **59**：407, 2007
- 高橋利明ほか：Cancer Sci., **101**：2455, 2010
- Chawla S.P.et al. : Cancer, **97**：2290, 2003
- Hesketh P.J.et al. : J.Clin.Oncol., **21**：4112, 2003
- Poli-Bigelli S.et al. : Cancer, **97**：3090, 2003
- Warr D.G.et al. : J.Clin.Oncol., **23**：2822, 2005
- Gore L.et al. : Pediatr.Blood Cancer, **52**：242, 2009
- 小野薬品工業：NK₁受容体拮抗作用(社内資料)
- Tattersall F.D.et al. : Neuropharmacology, **39**：652, 2000
- 小野薬品工業：アポモルヒネ及びモルヒネ誘発嘔吐抑制作用(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

© Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.