

薬事・食品衛生審議会 薬事分科会
〔報道発表用資料〕

- 1 医薬品エルカルチンFF内用液10%及び同FF静注1000mg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及び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) 第一10月
- 2 医薬品トビエース錠4mg、同錠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及び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) 第一10月
- 3 医薬品ニュープロパッチ 2.25mg、同パッチ4.5mg、同パッチ9mg及び同パッチ13.5mg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及び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) 第一11月
- 4 医薬品エリキュース錠2.5mg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及び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) 第一11月
- 5 医薬品コレアジン錠12.5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び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) 第一11月
- 6 医薬品シムジア皮下注200mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び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) 第二11月
- 7 医薬品マロン配合錠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及び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) 第二11月
- 8 医薬品アメパロモカプセル250mg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) 第二11月
- 9 希少疾病用医薬品の指定について(エルビテグラビル、コピシスタット、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、SAR302503、シナカルセト塩酸塩、BMN110、インフルエンザワクチン(H5N1株)、インフルエンザワクチン(プロタイプワクチン))
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一・第二
7・8月
- 10 医薬品ボトックス注用50単位、同注用100単位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) 第一10月
- 11 医薬品マキュエイド硝子体内注用40mg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) 第一10月

- 12 医薬品ライソデグ配合注フレックスタッチ及び同配合注ペンフィル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及び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) 第一11月
- 13 医薬品アクトネル錠75 mg及びベネット錠75 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及び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) 第一11月
- 14 医薬品ホスリボン配合顆粒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及び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) 第一11月
- 15 医薬品ミニリンメルトOD錠60 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及び毒薬又は劇薬の指定の要否について、並びにミニリンメルトOD錠120 μ g及び同OD錠240 μ gの製造販売承認事項一部変更承認の可否について
担当:審査管理課 課長補佐 井上(内線4221) 第一11月
- 16 医薬品アフィニール錠2.5mg及び同錠5mg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、並びにアフィニール分散錠2mg及び同分散錠3mg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) 第二10月
- 17 医薬品ディレグラ配合錠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及び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) 第二11月
- 18 医薬品ベルケイド注射用3mg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) 第二11月
- 19 医薬品ストナリニZ、コンタック鼻炎Z、コンタック鼻炎24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10月
- 20 医薬品セレキノンIBS、セルックスIBS、アダプトコーワIBS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10月
- 21 医薬品エパデールT、エパアルテ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10月
- 22 医薬品エバステルAL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11月
- 23 医薬品ロートアルガードプレテクト、ロートアルフィットEX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11月
- 24 医薬品ベミラストンAG点眼薬、ロートアルガードプロ12、ロートアルガードコアバスター、ノアールPガード点眼液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11月

(報道発表用)

1	販売名	①エルカルチン FF 内用液 10% ②エルカルチン FF 静注 1000mg
2	一般名	レボカルニチン
3	申請者名	大塚製薬株式会社
4	成分・分量	①1 mL 中にレボカルニチンを 100 mg 含有 ②1 管 (5 mL) 中レボカルニチン 1000 mg を含有
5	用法・用量	①通常、成人には、レボカルニチンとして、1 日 1.5~3g (15~30mL) を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。 通常、小児には、レボカルニチンとして、1 日体重 1kg あたり 25~100mg (0.25~1mL) を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。 ②通常、レボカルニチンとして 1 回体重 1kg あたり 50mg を 3~6 時間ごとに、緩徐に静注 (2~3 分) 又は点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日の最大投与量は体重 1kg あたり 300mg とする。 血液透析に伴うカルニチン欠乏症に対しては、通常、レボカルニチンとして体重 1kg あたり 10~20mg を透析終了時に、透析回路静脈側に注入 (静注) する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
6	効能・効果	カルニチン欠乏症
7	備考	添付文書 (案) は別紙として添付。

レボカルニチン製剤

日本標準商品分類番号
87 3999

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

エルカルチン® FF内用液 10%

レボカルニチン内用液

L-Cartin® FF oral solution 10%

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1969年9月

貯 法：室温保存
使用期限：製造後5年(外箱等に表示)

TD109X2B01

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

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチンFF内用液10%	1 mL中レボカルニチン100mg	DL-リンゴ酸(pH調整剤)、希塩酸(pH調整剤)、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、精製水

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の液である。pHは4.3～4.7である。

〔効能・効果〕

カルニチン欠乏症

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- 本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合のみ投与すること。
- 本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

〔用法・用量〕

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日1.5～3g(15～30mL)を3回に分経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチンとして、1日体重1kgあたり25～100mg(0.25～1mL)を3回に分経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- 本剤の投与に際しては、低用量から投与を開始し、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- 血液透析患者への本剤の投与に際しては、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。〔「1. 慎重投与」の項参照〕
- 小児への投与に際しては、原則として、成人用量を超えないことが望ましい。

〔使用上の注意〕

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者〔本剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕
- 重要な基本的注意**
本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査)、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用剤 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤等	低血糖症状があらわれおそれがある。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)において、調査症例293例中9例(3.07%)に副作用が認められている。(エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時)

種類/頻度	1%未満	頻度不明*
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感	悪心・嘔吐、腹痛
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

*: レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

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。〕
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔レボカルニチン塩化物を投与した動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与試験²⁾

健康成人に、本剤30～90mg/kgを空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチン濃度の推移を図1に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表1に示す。

遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h})は用量依存的に増加したが、用量比例的な増加ではなかった。

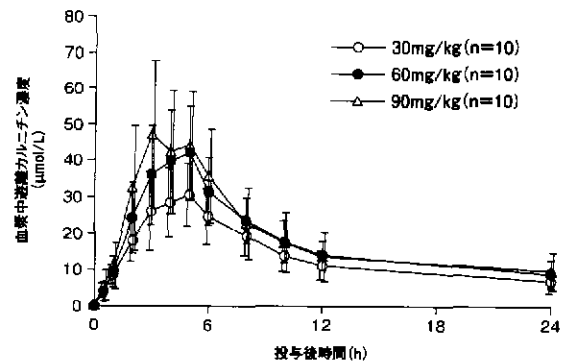


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C _{max} (μmol/L)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離カルニチン	30mg/kg	31.59 (8.87)	334.91 (98.74)	5.000 (4.00-6.00)	41.57 (47.38)
	60mg/kg	43.89 (14.47)	432.32 (130.56)	5.000 (3.00-5.00)	34.45 (21.26)
	90mg/kg	51.06 (19.80)	466.09 (188.10)	3.500 (2.00-5.00)	24.71 (13.33)
総カルニチン	30mg/kg	37.89 (12.56)	391.18 (120.71)	5.000 (3.00-5.00)	45.73 (76.93)
	60mg/kg	53.71 (18.34)	501.14 (160.86)	5.000 (4.00-5.00)	22.94 (14.03)
	90mg/kg	67.43 (26.12)	565.24 (227.38)	5.000 (2.00-5.00)	24.83 (25.13)
アシルカルニチン	30mg/kg	7.54 (3.92)	56.84 (28.80)	5.000 (2.00-24.00)	40.61 (46.51) ^a
	60mg/kg	11.84 (4.69)	70.81 (34.77)	4.500 (2.00-8.00)	8.73 (7.48) ^b
	90mg/kg	18.36 (7.98)	102.23 (81.23)	4.500 (2.00-8.00)	112.14 (290.52) ^c

平均値、()内は標準偏差、ただしt_{max}のみ中央値(最小値-最大値)10例(a: 7例, b: 9例, c: 8例)

投与後の血漿中濃度は、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度(「投与後の測定値」-「ベースラインでの測定値」)として示した。

(2) エルカルチン錠との薬物動態比較試験³⁾

健康成人に、本剤(レボカルニチン内用液)1000mg及びエルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)1200mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチンの濃度推移を図2に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表2に示す。

本剤及びエルカルチン錠のいずれにおいても、投与後5時間にピークに達し、以降徐々に減少した。遊離カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h}、t_{max})は、両製剤ではほぼ類似していた。

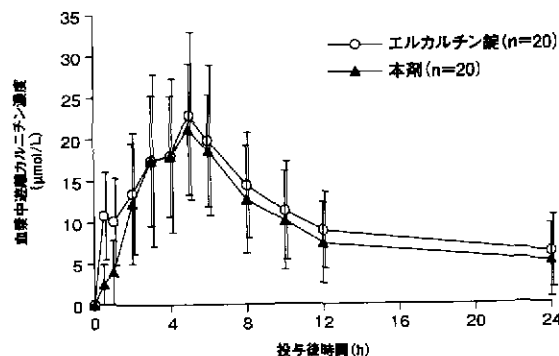


図2 健康成人における単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C _{max} (μmol/L)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離カルニチン	本剤 (1000mg)	23.06 (8.02)	228.34 (107.30)	5.000 (2.00-6.00)	46.08 (77.86)
	エルカルチン錠 (1200mg)	24.74 (9.98)	265.49 (123.68)	5.000 (0.50-8.00)	64.93 (119.83)
総カルニチン	本剤 (1000mg)	27.06 (9.94)	176.91 (78.62)	5.000 (2.00-6.00)	48.72 (146.13)
	エルカルチン錠 (1200mg)	29.82 (12.63)	201.30 (90.51)	5.000 (0.50-5.00)	22.74 (25.01) ^a
アシルカルニチン	本剤 (1000mg)	5.61 (3.67)	41.43 (40.49)	5.000 (1.00-12.00)	39.09 (43.58) ^b
	エルカルチン錠 (1200mg)	6.69 (3.50)	38.62 (30.46)	5.000 (4.00-24.00)	15.93 (28.92) ^c

平均値、()内は標準偏差、ただしt_{max}のみ中央値(最小値-最大値)20例(a: 19例, b: 10例, c: 13例)

投与後の血漿中濃度は、薬剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度(「投与後の測定値」-「ベースラインでの測定値」)として示した。エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物)1200mgは、分子量よりレボカルニチンとして978.9mgに換算され、本剤1000mgにはほぼ相当する。

2. 尿中排泄

健康成人に、本剤30、60及び90mg/kg空腹時単回経口投与した時の24時間までのベースラインで補正した遊離カルニチンの平均累積尿中排泄率(fe_{24h})は、それぞれ6.92±3.02%、5.92±1.88%及び5.59±1.85%と用量の増加に伴い低下した²⁾。

3. その他

レボカルニチンは、有機カチオン/カルニチントランスポーター(OCTN2)の基質である⁴⁾。

【臨床成績】

本剤での臨床試験は実施していないので、公表論文の成績を以下に示す(外国人による成績)。

一次性价カルニチン欠乏症

一次性(全身性)カルニチン欠乏症患者に、レボカルニチン1回1g1日3回経口投与したところ、筋萎縮の減少、筋力の改善が認められた⁵⁾。

先天代謝異常症に伴う二次性价カルニチン欠乏症

・カルニチンアシルカルニチントランスポーラーゼ(CACT)欠損症患者にレボカルニチン200mgを1日2回(30mg/kg/日)経口投与したところ、低血糖症や重度のアノミア血症等の症状は発現せず、正常な発育がみられた⁶⁾。

・プロピオン酸血症患者にレボカルニチン25mg/kg/日、メチルマロン酸血症患者にレボカルニチン100mg/kg/日を単回経口投与したところ、血漿中遊離カルニチン、短鎖・長鎖アシルカルニチン濃度が上昇した。また尿中遊離カルニチン及びアシルカルニチン濃度が上昇した⁷⁾。

・イソ吉草酸血症患者にレボカルニチン60~100mg/kg/日を投与したところ、血漿中総カルニチン、遊離カルニチンはほぼ基準値まで上昇し、治療期間中持続した。投与開始後30ヵ月時には運動発達はほぼ正常となり、成長及び発達は正常な状態に回復した⁸⁾。

透析患者での二次性价カルニチン欠乏症

透析患者での二次性价カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン2g/日経口投与により、筋力の回復、筋痛、筋痙攣等の臨床症状の改善が認められた⁹⁾。

薬剤性の二次性价カルニチン欠乏症

バルプロ酸投与による二次性价カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン50mg/kg/日経口投与により、高蛋白摂取時の血漿中アンモニア濃度の上昇抑制が認められた¹⁰⁾。

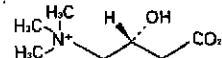
【薬効薬理】

1. 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
2. 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
3. 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する¹⁰⁾。

ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物(L-体)を光学異性体であるD-カルニチン塩化物及びDL-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、L-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した¹¹⁾。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名: レボカルニチン[Levocarnitine(JAN)]
化学名: (R)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate
構造式:



分子式: C₇H₁₅NO₃
分子量: 161.20
性状: 白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。水溶液(1→20)のpHは6.5~8.5である。

融点: 約200°C(分解)

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

エルカルチンFF内用液10%: 10mL×10瓶

[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, 19(2), 324-340, 1988
- 2) 桐生千花：社内資料(単回経口投与試験), 2011
- 3) 桐生千花：社内資料(レボカルニチン塩化物錠との薬物動態比較試験), 2011
- 4) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 5) Levitan, M. D. et al. : Can. J. Neurol. Sci., 14(1), 50-54, 1987
- 6) Pierre, G. et al. : J. Inherit. Metab. Dis., 30(5), 815, 2007
- 7) Chalmers, R. A. et al. : Pediatr. Res., 18(12), 1325-1328, 1984
- 8) Mayatepek, E. et al. : Pediatr. Neurol., 7(1), 137-140, 1991
- 9) Giovenali, P. et al. : Kidney Int., 46(6), 1616-1619, 1994
- 10) Gidal, B. E. et al. : Pediatr. Neurol., 16(4), 301-305, 1997
- 11) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, 93(5), 305-313, 1989

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。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414



製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

製造元
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., イタリア

レボカルニチン製剤

処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

エルカルチン® FF 静注 1000mg

レボカルニチン注射液

L-Cartin® FF injection 1000mg

日本標準商品分類番号

87 3999

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

1969年9月

貯法：室温保存

使用期限：製造後4年(外箱等に表示)

TD108X2B01

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチンFF 静注1000mg	1管(5mL)中レボカルニチン1000mg	希塩酸(pH調整剤)

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の注射液である。

pH：6.0～6.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約7

〔効能・効果〕

カルニチン欠乏症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。
- 本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

〔用法・用量〕

通常、レボカルニチンとして1回体重1kgあたり50mgを3～6時間ごとに、緩徐に静注(2～3分)又は点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日の最大投与量は体重1kgあたり300mgとする。

血液透析に伴うカルニチン欠乏症に対しては、通常、レボカルニチンとして体重1kgあたり10～20mgを透析終了時に、透析回路静脈側に注入(静注)する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 本剤の投与に際しては、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。
- 血液透析患者への本剤の投与に際しては、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。〔「1. 慎重投与」の項参照〕

〔使用上の注意〕

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者[レボカルニチン経口剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。]
- 重要な基本的注意
本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査)、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用剤 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤等	低血糖症状があらわれおそれがある。	機序は不明である。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)において、調査症例293例中9例(3.07%)に副作用が認められている。(エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時)

種類/頻度	1%未満	頻度不明*
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感	悪心・嘔吐、腹痛
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

*：レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔レボカルニチン塩化物を投与した動物実験(ラット：経口)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。〕

7. 適用上の注意

アンプルカット時：本品はイーザーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度²⁾

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを5分間かけて、空腹時単回静脈内投与した時の血漿中遊離カルニチン濃度の推移を図1に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表1に示す。遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h})は用量増加に伴い上昇した。

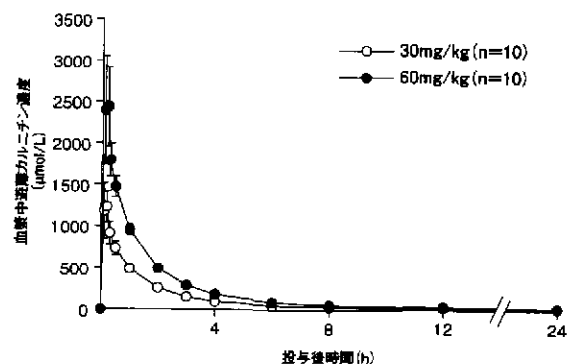


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	投与量	C _{max} (μmol/L)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離カルニチン	30mg/kg	1326.19 (266.07)	2059.39 (216.80)	0.170 (0.08-0.17)	25.73 (11.41)
	60mg/kg	2606.30 (552.44)	3856.16 (294.28) ^a	0.125 (0.08-0.17)	23.73 (5.78)
総カルニチン	30mg/kg	1347.52 (271.69)	2190.86 (243.38)	0.170 (0.08-0.17)	20.82 (8.69)
	60mg/kg	2582.45 (549.67)	4066.51 (319.84) ^a	0.125 (0.08-0.17)	21.72 (4.52)
アシルカルニチン	30mg/kg	32.81 (10.04)	131.47 (32.04)	0.170 (0.08-2.00)	18.46 (17.80) ^a
	60mg/kg	24.06 (10.58) ^a	213.91 (70.69) ^a	1.000 (0.08-6.00) ^a	18.19 (13.31)

平均値、()は標準偏差、ただし、t_{max}のみ中央値(最小値-最大値)、10例(a: 9例)

投与後の血漿中濃度は、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度(「投与後の測定値」-「ベースラインでの測定値」)として示した。

2. 尿中排泄

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを空腹時単回静脈内投与した時の24時間までのベースラインで補正した遊離カルニチンの平均累積尿中排泄率(fe, 24h)は、それぞれ75.80±5.42%、75.20±3.82%であった²⁾。

3. その他

レボカルニチンは、有機カチオン/カルニチントランスポーター(OCTN2)の基質である³⁾。

【臨床成績】

本剤での臨床試験は実施していないので、公表論文の成績を以下に示す(外国人による成績)。

先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

カルニチンアシルカルニチントランスポーター(CACT)欠損症患児にレボカルニチン200mg/kg/日を静脈内投与したところ、血漿中遊離カルニチン濃度の上昇及び長鎖アシルカルニチン濃度の低下が認められ、心機能が正常化し、不整脈が消失した⁴⁾。

透析患者での二次性カルニチン欠乏症

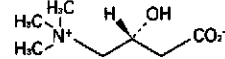
- 非糖尿病性の安定期維持透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血清中尿素窒素(SUN)、クレアチニン及び無機リン値の減少、透析中の筋肉痙攣及び低血圧の発現率の減少、身体持久力などの臨床症状の改善が認められた⁵⁾。
- 末期腎不全の血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血漿中カルニチン濃度が上昇し、倦怠感の改善が認められた⁶⁾。
- 慢性腎不全の安定した血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の上昇が認められた⁷⁾。
- 血液透析患者にレボカルニチン15mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘマトクリット値は上昇し、ヒトエリスロポエチン投与量は減少した⁸⁾。

【薬効薬理】

- 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
- 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
- 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する⁹⁾。
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物(*l*-体)を光学異性体である*d*-カルニチン塩化物及び*dl*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボカルニチン[Levocarnitine(JAN)]
化学名：(R)-3-Hydroxy-4-trimethylammonio-butanoate
構造式：



分子式：C₇H₁₅NO₃

分子量：161.20

性状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。水溶液(1→20)のpHは6.5~8.5である。

融点：約200°C(分解)

【包装】

エルカルチンFF静注1000mg：5 mL×5管(ガラスアンプル入り)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, 19(2), 324-340, 1988
- 2) 棚生千花：社内資料(単回静脈内投与試験), 2011
- 3) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 4) Iacobazzi, V.: Am. J. Med. Genet. A, 126A(2), 150-155, 2004
- 5) Ahmad, S.: Kidney Int., 38(5), 912-918, 1990
- 6) Brass, E. P.: Am. J. Kidney Dis., 37(5), 1018-1028, 2001
- 7) Arduini, A.: Nephrol. Dial. Transplant., 21(9), 2671-2672, 2006
- 8) Veselá, E.: Nephron, 88(3), 218-223, 2001
- 9) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, 93(5), 305-313, 1989

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。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

製造元

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., イタリア

(報道発表用)

1	販売名	トビエース錠 4mg、同錠 8mg
2	一般名	フェソテロジンフマル酸塩
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1錠中にフェソテロジンフマル酸塩を 4mg 又は 8mg 含有するフィルムコーティング錠
5	用法・用量	通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4mg を 1日 1回経口投与する。 なお、症状に応じて 1日 1回 8mg まで増量できる。
6	効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
7	備考	添付文書（案）は別紙として添付

過活動膀胱治療剤

処方せん医薬品[※]

トビエース[®]錠 4mg

トビエース[®]錠 8mg

Toviaz[®] tablets

徐放性フェソテロジンフマル酸塩錠

貯 法：室温保存

使用期限：24ヵ月（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

	4 mg	8 mg
承認番号	xx	xx
薬価収載	20xx年x月	
販売開始	20xx年x月	
国産誕生	20xx年x月	

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 尿閉を有する患者〔抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧の上昇を招き、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者〔抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者〔抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 重症筋無力症の患者〔抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 重度の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある。〕
- (7) 重篤な心疾患の患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8) 本剤の成分あるいは酒石酸トルテロジンに対して過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱痛や前立腺癌などの下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
- 2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

【用法・用量】

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日1回8 mgまで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min未満）のある患者、中等度の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B）、又は強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬を投与中の患者では、本剤の活性代謝物トルテロジン 5-ヒドロキシメチル体（5-HMT）の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、1日投与量はフェソテロジンフマル酸塩として4 mgとし、8 mgへの増量は行わないものとする。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	トビエース錠 4mg
成分・分量 [錠中]	フェソテロジンフマル酸塩 4mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	淡青色/フィルムコーティング錠/FS
添加物	キシリトール、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール、大豆レシチン、青色 2 号アルミニウムレーキ

販売名	トビエース錠 8mg
成分・分量 [錠中]	フェソテロジンフマル酸塩 8mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	青色/フィルムコーティング錠/FT
添加物	キシリトール、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール、大豆レシチン、青色 2 号アルミニウムレーキ

【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) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕
- (2) 消化管運動が低下する危険性のある患者〔腸管の閉塞を招くおそれがある。〕
- (3) 潰瘍性大腸炎の患者〔中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。〕
- (4) 眼圧が調整可能な閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧の上昇を招き、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 狭心症等の虚血性心疾患のある患者〔抗コリン作用により頻脈が生じ、症状を増悪させるおそれがある。〕
- (6) 腎障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- (7) 肝障害（重度は除く）のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕

- (8) CYP3A4 阻害薬を投与中の患者 [「用法・用量」に関する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]
- (9) 甲状腺機能亢進症の患者 [抗コリン作用により、顔面等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。]
- (10) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 [症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。]
- (11) 認知症、認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状が悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。
- (2) 眼調節障害 (霧視等)、めまい、眠気等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険な作を行う機械を操作する際には注意させること。
- (3) 認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の自覚症状の把握が困難な場合は、本剤の投与対象とならない。
- (4) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と使用すべきではない。

3. 相互作用

本剤の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与している。 [「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
抗コリン作用を有する薬剤 - 薬系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等の副作用が強く現れるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
CYP3A4 阻害薬 アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル (ブースト療法における全てのリトナビル投与を含む)、サキナビル、テリスロマイシン等	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想されるため、1日投与量は 4 mg にすること。	併用薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用による。
CYP3A4 誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピリン、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・ジョンズ・ワート) 含有食品	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の低下に伴い効果が減弱する可能性がある。	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウの CYP3A4 誘導作用による。
CYP2D6 阻害薬 キノジン、パロキセチン等	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、4 mg から 8 mg への増量に際しては患者の状況を十分に観察しながら慎重に行うこと。	併用薬剤の強力な CYP2D6 阻害作用による。

4. 副作用

日本を含むアジアで実施した臨床試験及び国内長期投与試験における調査症例数 785 例中 (うち日本人症例数 651 例)、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 444 例 (56.6%) であった。その主なものは、口内乾燥 321 例 (40.9%)、便秘 65 例 (8.3%) 等であった。外国で実施した臨床試験における調査症例数 2288 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 1207 例 (52.8%) であった。その主なものは、口内乾燥 848 例 (37.1%)、便秘 142 例 (6.2%)、頭痛 117 例 (5.1%) 等であった。

(1) 重大な副作用

尿閉 (1.1%) : 尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

血管浮腫 (頻度不明⁽¹⁾) : 顔面浮腫、口唇腫脹、舌腫脹、喉頭浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

類薬 (他の過活動膀胱治療剤) において QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	0.3~1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
眼障害		眼乾燥	霧視	
神経系障害		頭痛、めまい	睡眠、味覚異常、	
心臓障害			心電図 QT 延長、 遅脈、動悸 ⁽²⁾	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸部および縦隔障害		咽乾乾燥	鼻乾燥、咳嗽、口 腔咽頭痛	
肝臓系障害			AST (GOT) 増加 ⁽²⁾ 、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加	
胃腸障害	口内乾燥	便秘、消化不良、腹痛、悪心、下痢	胃食道逆流性疾患、 腹部不快感、腹部膨満、嘔吐、 胃炎、鼓腸 ⁽²⁾	
腎および尿路障害		排尿困難、尿路感染、残尿	膀胱炎、排尿躊躇、 尿流速度減少	
皮膚および皮下組織障害			皮膚乾燥、発疹、 そう痒症	蕁麻疹、血管浮腫
全身障害および投与局所反応			CK (CPK) 増加、 疲労、浮腫	

注 1 : 外国での市販後報告のため頻度不明

注 2 : 発現頻度は 0.3 % 未満であった

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。動物実験において、臨床曝露量⁽²⁾を超える高い血漿中濃度 (AUC で 6~27 倍 (マウス) 及び 3~11 倍 (ウサギ)) において軽度の胚・胎児毒性 (吸収胚数の増大及びそれに関連した生存胎児数の減少並びに胎児の骨化遅延 (ウサギのみ)) が認められた。]

注 : 臨床最大推奨用量での CYP2D6 の代謝酵素活性が欠損しているヒトにおける摂食下での曝露量 (最も曝露量が高くなる条件)

- (2) 本剤投与中の婦人は授乳を避けること。 [フェソテロジンがヒトの乳汁中に移行するかは不明である。活性代謝物が同一である類薬トルテロジンでは、動物実験 (マウス) で乳汁中への移行がわずかに認められている。]

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

フェソテロジンの過量投与は、重度の抗コリン作用を起こす可能性がある。対症療法及び支持療法により対処する。

- (1) 症状 : 重度の中核性抗コリン作用 (例、幻覚、重度の興奮)、痙攣、著しい興奮、呼吸不全、頻脈、尿閉、散瞳

- (2) 処置 : 胃洗浄及び活性炭の投与を行い、必要に応じて以下のような適切な処置を行うこと。

- 重度の中核性抗コリン作用 (例、幻覚、重度の興奮) に対してはネオスチグミンを投与する。
- 痙攣及び著しい興奮に対してはベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。
- 呼吸不全に対しては人工呼吸を実施する。
- 頻脈に対しては β 遮断薬を投与する。
- 尿閉に対しては導尿を実施する。
- 散瞳に対してはピロカルピン点眼薬による治療を行うか、暗い部屋に移す。あるいは両方の処置を

行う。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

- (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 湿気、高温を避けて保存し、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

服用時：

本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。]

【薬物動態】

1. 日本人健康成人における血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性に、本剤を用いてフェソテロジンフマル酸塩 4、8 及び 16¹⁶⁾ mg を単回経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータを表に示す。本剤単回経口投与後、血漿中の 5-HMT 濃度は投与量にかかわらず約 5 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、見かけの消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は約 7~10 時間であった。4、8 及び 16¹⁶⁾ mg 単回経口投与時の C_{max} の平均値は 2.68、5.65 及び 11.1 ng/mL、血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) の平均値は 27.1、57.6 及び 116 ng·h/mL であり、投与量に比例して増加した。

表 日本人健康成人男性に本剤を用いてフェソテロジンフマル酸塩 4、8 及び 16¹⁶⁾ mg を単回経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータ (n=8、平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ	4 mg	8 mg	16 mg ¹⁶⁾
C_{max} (ng/mL)	2.68 ± 1.18	5.65 ± 1.27	11.1 ± 2.56
t_{max} (h)	5.00 (4.0 - 5.0)	5.00 (5.0 - 6.0)	5.00 (5.0 - 6.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	27.1 ± 9.69	57.6 ± 16.3	116 ± 27.8
$t_{1/2}$ (h)	9.84 ± 2.14	9.55 ± 1.81	7.62 ± 1.06

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

注：16 mg は承認用量外

(2) 反復投与²⁾

健康成人男性に、フェソテロジンフマル酸塩 4 及び 8 mg を含有する本剤を 24 時間毎に反復経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータを表に、平均血漿中濃度推移を図に示す。本剤 4 及び 8 mg を 24 時間毎に反復投与した時の 5-HMT の C_{max} の平均値は 2.55 及び 3.77 ng/mL、投与間隔での血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) の平均値は 25.7 及び 35.1 ng·h/mL であり、投与量に伴って増加した。また、反復投与時のトラフ濃度は、投与開始 48 時間後には一定であり、血漿中 5-HMT 濃度は 48 時間以内に定常状態に達していると考えられた。

表 日本人健康成人男性に本剤 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータ (n=8、平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ	4 mg	8 mg
C_{max} (ng/mL)	2.55 ± 1.19	3.77 ± 1.25
t_{max} (h)	5.0 (2.0 - 5.0)	5.0 (5.0 - 5.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	25.7 ± 11.9	35.1 ± 13.1
$t_{1/2}$ (h)	5.13 ± 2.54	4.86 ± 1.69

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

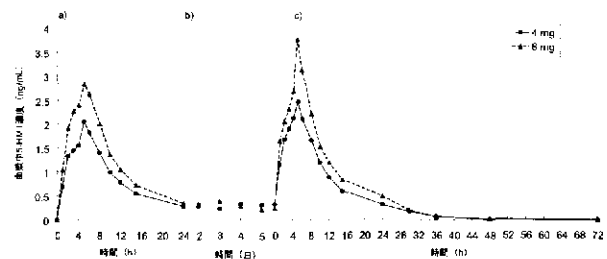


図 日本人健康成人男性に本剤 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の平均血漿中濃度推移 (n=8)

(3) 食事の影響³⁾

健康成人男性に、絶食時及び高脂肪食摂取後に本剤 8 mg を単回経口投与した時、活性代謝物 5-HMT の t_{max} の中央値は絶食時、食後ともに 5 時間であった。絶食時と比較して、食後に C_{max} は 16% 上昇したが、 $AUC_{0-\infty}$ の上昇は 10% であり、臨床問題となる影響はないと考えられた。

2. 薬物動態

(1) 吸収 (外国人データ)^{4), 5)}

外国人健康成人男性に本剤を経口投与した時、血漿中にフェソテロジンは定量されなかった (定量下限：0.02 ng/mL)。フェソテロジンは経口投与後、非特異的エステラーゼによって速やかにかつそのほとんどが加水分解を受け活性代謝物に変換されると考えられる。フェソテロジン静脈内投与時に対する、本剤経口投与時の活性代謝物 5-HMT のバイオアベイラビリティは 52% である。

(2) 分布 (外国人データ)^{6), 7)}

活性代謝物 5-HMT の血漿蛋白非結合率は約 50% であり、主としてヒト血清アルブミンと α_1 -酸性糖蛋白に結合する。5-HMT を定速静脈内投与した時の定常状態の分布容積の平均値は 169 L である。

(3) 代謝 (外国人データ)^{4), 8), 9), 10)}

本剤を経口投与後、フェソテロジンは速やかにかつそのほとんどが活性代謝物 5-HMT に加水分解される。5-HMT は CYP2D6 及び CYP3A4 が関与する 2 つの主代謝経路を経てカルボキシ体、カルボキシ-N-脱イソプロピル体及び N-脱イソプロピル体に代謝される。CYP2D6 の代謝酵素活性が欠損している人 (PM) では代謝酵素活性が正常な人 (EM) と比較して、5-HMT の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.7 倍及び 2 倍に増加した。

(4) 排泄 (外国人データ)^{4), 10)}

活性代謝物 5-HMT の排泄には主として肝代謝と腎排泄が関与している。本剤を経口投与後、投与量の約 70% が尿中に回収され、その内訳は 5-HMT (16%)、カルボキシ体 (34%)、カルボキシ-N-脱イソプロピル体 (18%) 及び N-脱イソプロピル体 (1%) であった。また、少量 (7%) が糞中に回収された。5-HMT 静脈内投与時の真の消失半減期は約 4 時間であり、本剤経口投与時の $t_{1/2}$ は約 7 時間であることから、製剤からの溶出が律速過程になっていると考えられる。

(5) 特殊集団における薬物動態

1) 腎機能障害者 (外国人データ)¹¹⁾

軽度又は中等度の腎機能障害を有する人 (クレアチニクリアランス：30~80 mL/min) に、本剤 4 mg を単回経口投与した時、活性代謝物 5-HMT の C_{max} 及び AUC は健康成人と比べてそれぞれ 1.5 倍及び 1.8 倍まで増加した。重度の腎機能障害を有する人 (クレアチニクリアランス：30 mL/min 未

満)では、C_{max}及びAUCがそれぞれ2.0倍及び2.3倍に増加した。

- 2) 肝機能障害者(外国人データ)¹²⁾
 中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する人に本剤8mgを単回経口投与した時、活性代謝物5-HMTのC_{max}及びAUCは健康成人と比べてそれぞれ1.4倍及び2.1倍に増加した。
- 3) 年齢及び性差(外国人データ)¹³⁾
 健康非高齢男性(21~36歳)、健康高齢男性(65歳以上)及び健康高齢女性(65歳以上)に本剤8mgを単回経口投与した時、体重で補正した活性代謝物5-HMTのC_{max}及びAUCは3群で同様であった。

(6) 薬物相互作用

- 1) ケトコナゾール(CYP3A4阻害薬)(外国人データ)¹⁴⁾
 ケトコナゾール200mg/日2回投与と本剤8mgを併用投与した時、CYP2D6のEMでは活性代謝物5-HMTのC_{max}及びAUCはそれぞれ2.0倍及び2.3倍に増加した。CYP2D6のPMではC_{max}及びAUCはそれぞれ2.1倍及び2.5倍に増加した。
- 2) リファンピシン(CYP3A4誘導薬)(外国人データ)¹⁵⁾
 リファンピシン600mg/日1回投与と本剤8mgを併用投与した時、活性代謝物5-HMTのC_{max}及びAUCはそれぞれ約70%及び75%減少した。%に変化はみられなかった。

(7) QT間隔に対する影響(外国人データ)¹⁶⁾

本剤の定常状態における心電図に対する影響を検討することを目的として、二重盲検下で健康被験者に本剤4mg/日又は28mg/日^{注1)}、モキシフロキサシン400mg/日又はプラセボを3日間投与した。モキシフロキサシン400mg/日投与後にはQTc間隔の延長(3日目の時間平均QTcFの延長:8.6msec)が認められたが、本剤4mg/日及び28mg/日^{注1)}又はプラセボの投与後にはQTc間隔がわずかに短縮し、フェンテロジン群とプラセボ群間で有意差は認められなかった。

表 定常状態におけるQTcF^{注2)}のベースライン値との比較

薬剤	例数	平均値(SD)	中央値	最小値、最大値	95%CI ^{注3)}
プラセボ	64	-4.7 (5.89)	-3.8	-20.2, 11.6	(-6.2, -3.2)
フェンテロジン 4mg/日	64	-4.6 (6.71)	-4.9	-18.5, 11.9	(-6.3, -2.9)
フェンテロジン 28mg/日 ^{注1)}	64	-5.0 (7.85)	-5.3	-20.8, 16.3	(-6.9, -3.0)
モキシフロキサシン 400mg/日	64	8.6 (5.94)	7.7	-2.7, 21.2	(7.1, 10.1)

注1: 28mg/日は臨床最大用量の3.5倍に相当する
 注2: Friderica 補正QT、注3: 平均値の信頼性区間

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験¹⁷⁾

日本を含むアジアで実施された過活動膀胱患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験では、本剤4mg、8mgあるいはプラセボを1日1回12週間投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量、副次評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量及び24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量に関して本剤4mg群、8mg群ともプラセボ群に比し統計的に有意な減少が認められた。また、プラセボ群に比べ本剤で多く発現した因果関係を否定できない主な有害事象は、口内乾燥、便秘、膀胱炎、排尿困難、残尿であり、その多くは軽度あるいは中等度であった。

表 最終評価時(12週後)の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

投与群	症例数	投与前 平均値 (標準偏差)	12週後(投与前からの変化量)			
			最小乗平均値	最小二乗平均のプラセボ群との差	両側95%信頼区間 下限 上限	
プラセボ	309	2.24 (1.872)	-1.01	-	-	-
フェンテロジン 4mg/日	314	2.23 (1.814)	-1.35	-0.34	-0.56	-0.13
フェンテロジン 8mg/日	306	2.26 (1.788)	-1.40	-0.39	-0.60	-0.17

表 最終評価時(12週後)の24時間あたりの平均排尿回数の変化量

投与群	症例数	投与前 平均値 (標準偏差)	12週後(投与前からの変化量)			
			最小乗平均値	最小二乗平均のプラセボ群との差	両側95%信頼区間 下限 上限	
プラセボ	309	11.13 (2.494)	-0.59	-	-	-
フェンテロジン 4mg/日	314	11.32 (2.576)	-1.15	-0.56	-0.91	-0.22
フェンテロジン 8mg/日	306	11.36 (2.560)	-1.25	-0.66	-1.01	-0.32

表 最終評価時(12週後)の24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

投与群	症例数	投与前 平均値 (標準偏差)	12週後(投与前からの変化量)			
			最小乗平均値	最小二乗平均のプラセボ群との差	両側95%信頼区間 下限 上限	
プラセボ	309	5.05 (3.406)	-1.00	-	-	-
フェンテロジン 4mg/日	314	4.81 (3.123)	-1.65	-0.65	-1.07	-0.22
フェンテロジン 8mg/日	306	5.01 (3.538)	-1.66	-0.66	-1.09	-0.23

表 因果関係を否定できない主な有害事象¹⁸⁾

	プラセボ群	フェンテロジン 4mg/日	フェンテロジン 8mg/日
評価例数	318	320	313
有害事象発現例数(%)			
因果関係を否定できない有害事象	81(25.5)	150(46.9)	192(61.3)
口内乾燥	29(9.1)	89(27.8)	155(49.5)
便秘	14(4.4)	16(5.0)	33(10.5)
排尿困難	0	2(0.6)	13(4.2)
膀胱炎	3(0.9)	11(3.4)	3(1.0)
残尿	5(1.6)	7(2.2)	2(0.6)

例数(%)

注: いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた事象

2. 外国で実施された試験¹⁹⁾

外国で実施された過活動膀胱患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験では、本剤4mg、8mgあるいはプラセボを1日1回12週間投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量及び24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量に関して本剤4mg群、8mg群ともプラセボ群に比し統計的に有意な減少が認められた。また、プラセボ群に比べ本剤で多く発現した因果関係を否定できない主な有害事象は、口内乾燥、便秘、眼乾燥であり、その多くは軽度あるいは中等度であった。

表 最終評価時(12週後)の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

投与群	症例数	投与前 平均値 (標準偏差)	12週後(投与前からの変化量)			
			最小乗平均値	最小二乗平均のプラセボ群との差	両側95%信頼区間 下限 上限	
プラセボ	205	3.7 (3.33)	-0.96	-	-	-
フェンテロジン 4mg/日	228	3.9 (3.51)	-1.65	-0.69	-1.14	-0.24
フェンテロジン 8mg/日	218	3.9 (3.32)	-2.28	-1.32	-1.78	-0.87

表 最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

投与群	症例数	12 週後（投与前からの変化量）				
		投与前 平均値 (標準偏差)	最小 二乗 平均値	最小二乗 平均の プラセボ群 との差	両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	266	12.2 (3.66)	-1.08	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	267	12.9 (3.86)	-1.61	-0.53	-1.02	-0.04
フェソテロジン 8 mg/日	267	12.0 (3.31)	-2.09	-1.01	-1.50	-0.52

表 最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数
の変化量

投与群	症例数	12 週後（投与前からの変化量）				
		投与前 平均値 (標準偏差)	最小 二乗 平均値	最小二乗 平均の プラセボ群 との差	両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	266	11.4 (3.77)	-0.79	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	267	12.5 (4.05)	-1.91	-1.13	-1.67	-0.59
フェソテロジン 8 mg/日	267	11.6 (3.72)	-2.30	-1.52	-2.05	-0.98

表 因果関係を否定できない主な有害事象²³⁾

	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg/日	フェソテロジン 8 mg/日
評価例数	271	282	279
有害事象発現例数 (%)			
因果関係を否定できない 有害事象	52 (19.2)	83 (29.4)	130 (46.6)
口内乾燥	19 (7)	45 (16)	97 (35)
便秘	7 (3)	14 (5)	18 (7)
眼乾燥	0	2 (1)	9 (3)
頭痛	7 (3)	7 (3)	6 (2)

例数 (%)

注：いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた事象

3. 長期投与試験^{20, 21)}

国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした非盲検長期投与試験では、52 週間投与による有効性及び安全性を検討した。本剤 4 mg（1 日 1 回投与）から投与を開始し、投与 4 週時点で 8 mg/日へ増量可能とした。また、投与 8 週時点で 8 mg/日から 4 mg/日へ減量可能とした。24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量、24 時間あたりの平均排尿回数の変化量及び 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量に関して改善の大部分は投与 8 週後までに認められ、その後、投与 52 週後まで効果は持続した。

表 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

投与時期	症例数	平均値	標準偏差	両側 95% 信頼区間		
				下限	上限	
				実測値	投与前	101
投与前 からの 変化量	投与 8 週後	100	-1.15	1.293	-1.40	-0.89
	投与 52 週後 (LOCF)	101	-1.35	1.521	-1.65	-1.05

LOCF: Last observation carried forward 法

表 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

投与時期	症例数	平均値	標準偏差	両側 95% 信頼区間		
				下限	上限	
				実測値	投与前	150
投与前 からの 変化量	投与 8 週後	148	-2.11	1.946	-2.42	-1.79
	投与 52 週後 (LOCF)	150	-2.49	2.172	-2.84	-2.14

LOCF: Last observation carried forward 法

表 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

投与時期	症例数	平均値	標準偏差	両側 95% 信頼区間		
				下限	上限	
				実測値	投与前	150
投与前 からの 変化量	投与 8 週後	148	-2.44	2.194	-2.80	-2.08
	投与 52 週後 (LOCF)	150	-2.61	2.885	-3.08	-2.15

LOCF: Last observation carried forward 法

【薬効薬理】

1. 作用機序²²⁾

フェソテロジンは経口投与後、速やかに活性代謝物である 5-HMT に加水分解される。フェソテロジン及び 5-HMT はいずれもムスカリン受容体に選択的な結合親和性を有するが、5-HMT のムスカリン受容体に対する親和性はフェソテロジンと比べ 100 倍以上強く、また、ヒトにおいてフェソテロジンは経口投与後に血漿中で検出されない。したがってフェソテロジン投与による膀胱収縮抑制作用は、5-HMT が膀胱平滑筋のムスカリン受容体を阻害することにより発現すると考えられる。

なお、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に発現させた 5 種のヒトムスカリン受容体サブタイプ（M₁～M₅）に対する 5-HMT の K_i 値は 1.0～6.3 nM であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプに対しほぼ同程度の高い親和性を示した。

2. 膀胱に対する作用^{22, 24, 25, 26)}

(1) 生体位膀胱機能

5-HMT は、無麻酔ラットにおいて、膀胱内への生理食塩液注入によって誘発される膀胱収縮を用量依存的に抑制した（ID₅₀ = 7.5 µg/kg、静脈内投与）。また、10 µg/kg（静脈内投与）で排尿圧力の抑制、最大膀胱容量の増加及び収縮間隔の延長を惹起した。さらに、麻酔ネコにおいてアセチルコリンによる膀胱収縮を用量依存的に抑制した。

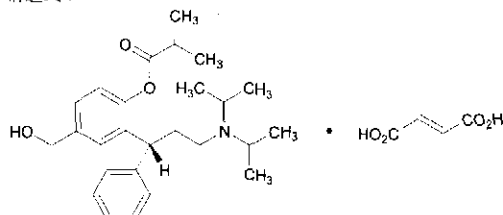
麻酔ネコにおける膀胱収縮抑制作用に対し、電気刺激による唾液分泌の抑制により高用量が必要であったことから、5-HMT の抗ムスカリン作用は唾液腺より膀胱筋に対する組織選択性が高いと考えられる。

(2) 摘出膀胱収縮

5-HMT はラット及びヒト摘出膀胱のカルバコールによる収縮を濃度依存的に抑制し、pA₂ 値はそれぞれ 8.8 及び 9.0 であった。また、5-HMT はラット及びヒト摘出膀胱における電場刺激による収縮も 0.01～1 µM で濃度依存的に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェソテロジンフマル酸塩（Fesoterodine Fumarate）
 化学名：2-((1*R*)-3-[Bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl)-4-(hydroxymethyl)phenyl 2-methylpropanoate monofumarate
 分子式：C₂₆H₃₇NO₃・C₄H₄O₄
 分子量：527.65
 構造式：



性状：フェソテロジンフマル酸塩は白色の粉末である。水、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすい。

【包装】

トビエース錠 4mg : 100、500錠 (PTP)

トビエース錠 8mg : 100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康男性での単回投与試験 (SP857)
- 2) 社内資料：日本人健康男性での反復投与試験 (A0221004)
- 3) 社内資料：日本人健康男性での食事の影響試験 (A0221052)
- 4) 社内資料：外国人健康男性での反復投与試験 (SP566)
- 5) 社内資料：外国人健康男性でのマスバランス及びバイオアベイラビリティ試験 (SP567)
- 6) 社内資料：in vitroでのタンパク結合率の検討試験 (BA 496-02)
- 7) 社内資料：in vitroでの代謝検討試験 (DHGY1009)
- 8) 社内資料：in vitroでの代謝検討試験 (DHGY1030)
- 9) 社内資料：in vitroでの代謝検討試験 (DHGY1029)
- 10) 社内資料：外国人健康男性での単回投与試験 (SP565)
- 11) 社内資料：外国人での腎機能障害の影響検討試験 (SP568)
- 12) 社内資料：外国人での肝機能障害の影響検討試験 (SP569)
- 13) 社内資料：外国人での年齢・性別の影響検討試験 (SP570)
- 14) 社内資料：外国人でのケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (SP684)
- 15) 社内資料：外国人でのリファンヒシンの薬物相互作用試験 (SP683)
- 16) 社内資料：外国人健康男女での心電図に対する影響を検討した試験 (SP686)
- 17) Yamaguchi, O. et al. : LUTS 3(1) : 43, 2011
- 18) 社内資料：アジア共同第2相試験 (A0221005)
- 19) 社内資料：米国第3相試験 (SP584)
- 20) 武田正之ほか：泌尿器外科 25(1) : 55, 2012
- 21) 社内資料：国内長期投与試験 (A0221006)
- 22) 社内資料：ムスカリン受容体に対する作用
- 23) Modiri AR et al. : Urology 59(6) : 963, 2002
- 24) 社内資料：ラット尿流動態及び摘出膀胱に対する作用
- 25) Nilvebrant L et al. : Pharmacol Toxicol 81(4) : 169, 1997
- 26) Yono M et al. : Eur J Pharmacol 368(2-3) : 223, 1999



【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

(報道発表用)

1	販売名	ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg, 同パッチ 9 mg, 同パッチ 13.5 mg
2	一般名	ロチゴチン
3	申請者名	大塚製薬株式会社
4	成分・分量	ニュープロパッチ 2.25 mg 1 枚中ロチゴチン 2.25 mg 含有 同パッチ 4.5 mg 1 枚中ロチゴチン 4.5 mg 含有 同パッチ 9 mg 1 枚中ロチゴチン 9 mg 含有 同パッチ 13.5 mg 1 枚中ロチゴチン 13.5 mg 含有
5	用法・用量	・パーキンソン病 〔ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg, 同パッチ 9 mg, 同パッチ 13.5 mg〕 通常, 成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 4.5 mg/日からはじめ, 以後経過を観察しながら 1 週間毎に 1 日量として 4.5 mg ずつ増量し維持量(標準 1 日量 9 mg ~36 mg) を定める。なお, 年齢, 症状により適宜増減できるが, 1 日量は 36 mg を超えないこと。 本剤は肩, 上腕部, 腹部, 側腹部, 臀部, 大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し, 24 時間毎に貼り替える。 ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群) 〔ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg〕 通常, 成人にはロチゴチンとして 1 日 1 回 2.25 mg/日からはじめ, 以後経過を観察しながら 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2.25 mg ずつ増量し維持量(標準 1 日量 4.5 mg ~6.75 mg) を定める。なお, 年齢, 症状により適宜増減できるが, 1 日量は 6.75 mg を超えないこと。 本剤は肩, 上腕部, 腹部, 側腹部, 臀部, 大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し, 24 時間毎に貼り替える。
6	効能・効果	ニュープロパッチ 2.25 mg, 同パッチ 4.5 mg ・パーキンソン病 ・中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群) ニュープロパッチ 9 mg, 同パッチ 13.5 mg ・パーキンソン病
7	備考	本剤の有効成分であるロチゴチンは, 非麦角系のドパミン受容体作動薬である。本剤は, パーキンソン病及び中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)を効能・効果とする貼付剤である。 添付文書(案)を別紙として添付する。

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
レストレスレッグス症候群治療剤

日本標準商品分類番号
87 1169(パッチ2.25mg, 4.5mg, 9mg, 13.5mg)
87 119(パッチ2.25mg, 4.5mg)

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

ニュープロ® パッチ 2.25mg
ニュープロ® パッチ 4.5mg

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤

	パッチ 2.25mg	パッチ 4.5mg	パッチ 9mg	パッチ 13.5mg
承認番号				
薬価収載	薬価基準未収載			
販売開始				
国際誕生	2006年2月			

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

ニュープロ® パッチ 9mg
ニュープロ® パッチ 13.5mg

ロチゴチン経皮吸収型製剤

Neupro® patch

貯法：室温保存
使用期限：製造後2年(外箱等に表示)

TD103K2630

〔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、また突発的睡眠等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、本剤貼付中には、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注意すること。(「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 1) 突発的睡眠」の項参照)

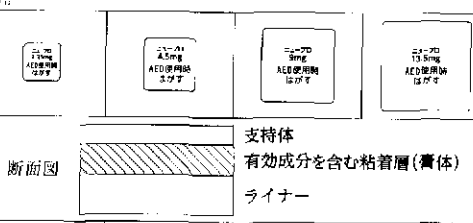
〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕
1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
ニュープロ パッチ2.25mg	1枚中ロチゴチン 2.25mg	ホビドン、ピロ亜硫酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビン酸、トコフェロール、その他2成分(膏体)
ニュープロ パッチ4.5mg	1枚中ロチゴチン 4.5mg	ホリエチレンテレフタレート/アルミニウムフィルム(支持体)
ニュープロ パッチ9mg	1枚中ロチゴチン 9mg	ホリエチレンテレフタレートフィルム(ライナー)
ニュープロ パッチ13.5mg	1枚中ロチゴチン 13.5mg	

2. 製剤の性状

販売名	ニュープロ パッチ2.25mg	ニュープロ パッチ4.5mg	ニュープロ パッチ9mg	ニュープロ パッチ13.5mg
性状	無色～微黄色の半透明の膏体を支持体に展延した四隅が丸い正方形の貼付剤で、膏体面は無色透明のライナーで覆われている。			
外形				
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²

〔効能・効果〕

ニュープロ パッチ2.25mg、同パッチ4.5mg

- パーキンソン病
- 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

ニュープロ パッチ9mg、同パッチ13.5mg

- パーキンソン病

《効能・効果に関連する使用上の注意》

レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)の診断は、国際レストレスレッグス症候群研究グループの診断基準及び重症度スケールに基づき慎重に実施し、基準を満たす場合のみ投与すること。

〔用法・用量〕

- パーキンソン病
〔ニュープロ パッチ2.25mg、同パッチ4.5mg、同パッチ9mg、同パッチ13.5mg〕

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回4.5mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間毎に1日量として4.5mgずつ増量し維持量(標準1日量9mg～36mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は36mgを超えないこと。

本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

- 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

〔ニュープロ パッチ2.25mg、同パッチ4.5mg〕

通常、成人にはロチゴチンとして1日1回2.25mg/日からはじめ、以後経過を観察しながら1週間以上の間隔をあけて1日量として2.25mgずつ増量し維持量(標準1日量4.5mg～6.75mg)を定める。なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1日量は6.75mgを超えないこと。本剤は肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部のいずれかの正常な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 全効能共通
(1)本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所は毎回変更すること。(「2. 重要な基本的注意(7)」の項参照)
(2)貼付後、20～30秒間手のひらでしっかり押し付けて、本剤が皮膚面に完全に接着するようにすること。
- パーキンソン病
(1)本剤の投与は、「用法・用量」に従い少量から開始し、幻覚、妄想等の精神症状、消化器症状、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量(標準1日量9mg～36mg)まで増量すること。(「1. 慎重投与(1)、(3)」の項、「2. 重要な基本的注意(2)、(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)
(2)本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の日安は、原則として1日おきに1日量として4.5mgずつ減量すること。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3) 悪性症候群」の項参照)
- 中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)
本剤の投与を中止する場合は、患者の状態を十分に観察しながら、徐々に減量すること。漸減の日安は、原則として1日おきに1日量として2.25mgずつ減量すること。(「2. 重要な基本的注意(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 3) 悪性症候群」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) 幻覚、妄想等の精神症状又はそれらの既往歴のある患者〔症状が増悪又は発現しやすくなることがある。〕(「2. 重要な基本的注意(3)」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照)
- (2) 重篤な心疾患又はそれらの既往歴のある患者〔心疾患が増悪又は再発することがある。〕
- (3) 低血圧症の患者〔症状が悪化することがある。〕(「2. 重要な基本的注意(2)」の項参照)
- (4) 重度の肝障害のある患者〔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。〕
- (5) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。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年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の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注意すること。〔警告〕の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 突発的睡眠」の項参照)
- (2) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により起立性低血圧がみられることがある。本剤の投与は少量から開始し、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、ジスキネジア、幻覚、妄想、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。〔「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 幻覚、妄想、せん妄、錯乱」の項参照〕
- (4) 本剤の急激な減量又は中止により、悪性症候群を誘発することがあるため、減量・中止が必要な場合は漸減すること。〔「4. 副作用(1) 重大な副作用 3) 悪性症候群」の項参照〕
- (5) 本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与により病的賭博(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。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) レストレスレッグス症候群患者において、本剤を含めたドパミン受容体作動薬の投与によりAugmentation(症状発現が2時間以上早まる、症状の増悪、他の部位への症状拡大)が認められることがある。このような症状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。
- (7) 本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、必要に応じてステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、あるいは本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。また、小水疱を含む適用部位反応が発現した場合、あるいは適用部位以外に及ぶ広範な皮膚炎が認められた場合には本剤の使用を速やかに中止すること。なお、適用部位に発疹や刺激反応等が認められた場合には、日光により発現部位の皮膚が変色するおそれがあるので、回復するまで発現部位への直射日光は避けること。
- (8) 本剤の貼り替えの際、貼付している製剤を除去せずに新たな製剤を貼付した場合、本剤の血中濃度が上昇するため、貼り替えの際は先に貼付した製剤を除去したことを十分に確認するよう患者及び介護者等に指導すること。

3. 相互作用

本剤は主に抱合酵素(硫酸抱合酵素及びグルクロン抱合酵素)とCYP(CYP2C19、CYP1A2等)で代謝される。〔(薬物動態)の項参照〕

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤、ブチロフェノン系薬剤、メトクロプラミド等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	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。
抗パーキンソン剤 レボドパ、抗コリン剤、アママンタジン塩酸塩、ドロキシドパ、エンタカボン、セレギリン塩酸塩、ゾニサミド等	ジスキネジア、幻覚、錯乱等の副作用が増強することがある。	相互に作用が増強することがある。

4. 副作用

●パーキンソン病

パーキンソン病患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において、739例に本剤が投与された。うち264例は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ1,003例であった。のべ1,003例中838例(83.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応572例(57.0%)、悪心160例(16.0%)、幻覚117例(11.7%)、ジスキネジア116例(11.6%)、傾眠90例(9.0%)、嘔吐76例(7.6%)等であった。

●中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)

中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相及び長期投与試験において、411例に本剤が投与された。うち135例は第Ⅱ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ546例であった。のべ546例中399例(73.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されている。主な副作用は、適用部位反応193例(35.3%)、悪心189例(34.6%)、傾眠78例(14.3%)、適用部位掻痒41例(7.5%)、頭痛40例(7.3%)、嘔吐40例(7.3%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 突発的睡眠(1%未満)：前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。〔警告〕の項及び「2. 重要な基本的注意(1)」の項参照)
- 2) 幻覚(7.6%)、妄想(1%未満)、せん妄(1%未満)、錯乱(頻度不明)：幻覚(主に幻視)、妄想、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するとともに、必要に応じて抗精神病薬を使用するなどの適切な処置を行うこと。〔「2. 重要な基本的注意(3)」の項参照〕
- 3) 悪性症候群(1%未満)：本剤の急激な減量又は中止、あるいは非定型抗精神病薬の併用により、悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には悪性症候群の症状である可能性があるため、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。〔「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照〕

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	傾眠(10.8%)、ジスキネジア(7.5%)	頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、不眠	浮遊感、ジストニア、回転性めまい、幻聴、パーキンソン症状(すくみ足、パーキンソン歩行等)、振戦、意識障害(意識消失、意識レベルの低下等)、悪夢、うつ病、睡眠障害、失神、焦燥、レストレスレッグス症候群、不安、衝動制御障害(病的賭博、強迫性購買等)、多汗、味覚異常、感覚鈍麻、錯覚、病的性欲亢進、精神症状、強迫性障害	嗜眠、異常な夢、痙攣
消化器	悪心(22.5%)、嘔吐(7.3%)	便秘、食欲不振、腹部不快感、口渇	腹痛、下痢、消化不良、胃潰瘍、胃炎、胃腸炎、口内炎、口腔内不快感、口腔乾燥、逆流性食道炎	
循環器		起立性低血圧	動悸、心房細動、上室性頻脈、高血圧、低血圧	
呼吸器			呼吸困難、咽喉頭障害(疼痛、不快感等)、咳、しゃっくり	
血液			貧血、白血球数減少、白血球数増多、赤血球数減少	
泌尿器			尿潜血、排尿困難	
過敏症		発疹	掻痒、尋麻疹、紅斑	
眼			視覚異常、眼のチカチカ	霧視
肝臓			AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTPの上昇等の肝機能障害	
腎臓			BUN上昇、尿酸	
代謝			血糖上昇、低カリウム血症、低ナトリウム血症	
筋・骨格系		CK(CPK)上昇	姿勢異常、斜頸、筋骨格硬直、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、頸部痛、筋痙攣、関節痛	
適用部位 ¹⁾	適用部位反応(49.4%)	適用部位痒痒、適用部位紅斑	適用部位変色、適用部位水疱、適用部位刺激感、適用部位びらん、適用部位発疹、適用部位腫脹	
その他		倦怠感、末梢性浮腫、体重減少	疲労、無力症、発熱、熱感、ほてり、冷汗、転倒、耳鳴、耳痛、不正出血、不規則月経、勃起障害、鼻炎、皮膚色素脱失	体重増加

注)このような場合には貼付部位を変えるなど適切な処置を行うこと。
*：海外のみで認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の婦人に対する使用経験がなく、安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験で次のことが報告されている。]

- 1) マウス及びラットの受胎能試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した雌受胎能の低下がみられた¹⁾。
- 2) マウス及びラットの胚・胎児発生試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した早期吸収胚の増加がみられた¹⁾。

3) ラットの出生前及び出生後試験において、血漿中プロラクチン濃度の低下に関連した授乳障害による出生児の生存性、発育及び機能の低下がみられた¹⁾。

(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)で乳汁中への移行が報告されている²⁾。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：

本剤の過量投与により、悪心、嘔吐、不随意運動、錯乱、痙攣等のドパミン受容体刺激作用に関連する症状の発現が予想される。

処置：

過量投与が疑われる場合には、速やかに本剤をすべて除去すること。

精神症状が見られた場合には、抗精神病薬の投与を考慮する。また、輸液の点滴静注、心電図モニター、血圧測定等の適切な処置とともに、一般的な支持療法も考慮すること。なお、血液透析は有用でないと考えられる。

9. 適用上の注意

使用時：

- (1)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。なお、貼付する部位にクリーム、ローション又はパウダーを塗布しないこと。
- (2)皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。
- (3)創傷面に使用しないこと。
- (4)適用部位を外熱(過度の直射日光、あなか、サウナなどのその他の熱源)に曝露させないこと。[貼付部位の温度が上昇すると本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (5)本剤をハサミ等で切って使用しないこと。[ハサミ等で裁断すると本剤の有効成分が析出し、血中濃度が低下するおそれがある。]
- (6)本剤を扱った後は、手に付着した薬剤を除去するため、手を洗うこと。手洗いの前に目に触れないこと。
- (7)貼付24時間後も本剤の成分が残っているため、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かないところに安全に廃棄すること。

10. その他の注意

- (1)以下の療法を行うときには、前もって本剤を除去すること。
 - 1) 電気的除細動(DC細動除去等)[自動体外式除細動器(AED)等と接触した場合、本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]
 - 2) MRI(核磁気共鳴画像法)[本剤の支持体にアルミニウムが含まれるため、本剤の貼付部位に火傷を引き起こすおそれがある。]
 - 3) ジアテルミー(高周波療法)[本剤の温度が上昇するおそれがある。]
- (2)麦角系ドパミン受容体作動薬の投与中に、後腹膜線維症、肺浸潤、胸水、胸膜肥厚、心膜炎、心弁膜症等の線維性合併症が報告されている。
- (3)アルビノラットに13週間反復皮下投与した試験において、網膜変性が報告されている¹⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に本剤4.5mgを単回投与(24時間貼付)した時のロチゴチンの血漿中濃度推移を図1に、血漿中薬物動態パラメータを表1に示した³⁾。

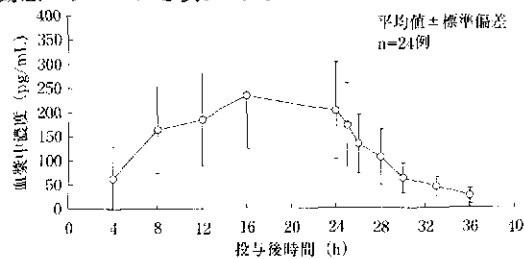


図1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中濃度推移

表1 ロチゴチン4.5mg単回投与時(24時間貼付)のロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	AUC ^a (pg·h/mL)	C _{max} ^b (pg/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
4.5mg/日	4,382.12(55.3)	224.92(55.8)	16.0(12-25)	5.532(2.448)

例数：24例

a：幾何平均値(%CV)、b：中央値(範囲)、c：算術平均値(標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人に本剤2.25mg、4.5mg及び9mgをそれぞれ3日間計9日間反復投与(1日1回24時間貼付)した時の定常状態(3回目の投与時)でのロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータを表2に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は新しい貼付剤を貼付後2時間はわずかに減少した。その後、貼付後7~17時間で最大値まで上昇した⁴⁾。

表2 ロチゴチン2.25mg、4.5mg及び9mg反復投与時(1日1回24時間貼付)のロチゴチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	AUC _{0-24h} ^a (pg·h/mL)	C _{max} ^b (pg/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
2.25mg/日	2,277.2(37.9)	127.00(38.8)	10.0(0-16)	-
4.5mg/日	4,216.9(30.1)	224.89(32.0)	16.0(0-24)	-
9mg/日	12,008.9(38.7)	668.24(43.2)	8.0(4-24)	6.357(1.250)

例数：12例

a：幾何平均値(%CV)、b：中央値(範囲)、c：算術平均値(標準偏差)

(3) パーキンソン病患者

パーキンソン病患者を対象とした臨床試験より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中ロチゴチン濃度を図2に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は概ね36mg/日まで用量に依存して増加していた。なお、最高維持用量である36mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度は2,877±1,992pg/mLであった⁵⁾。

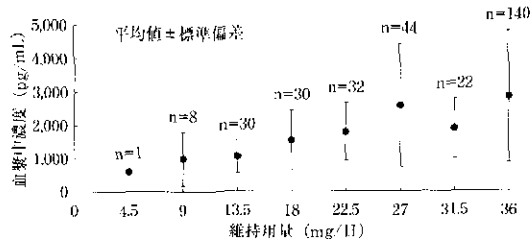


図2 パーキンソン病患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

(4) レストレスレッグス症候群患者

レストレスレッグス症候群患者を対象とした臨床試験より得られた各維持用量における定常状態時の血漿中ロチゴチン濃度を図3に示した。ロチゴチンの血漿中濃度は2.25mg/日から6.75mg/日の範囲で用量に依存して増加していた。なお、最高維持用量である6.75mg/日を投与した際のロチゴチンの血漿中濃度は456±239 pg/mLであった⁵⁾。

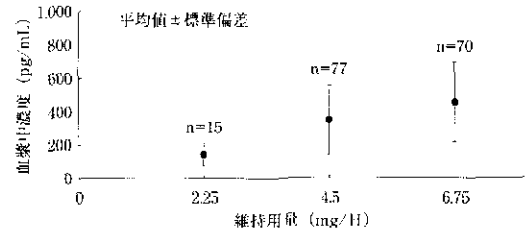


図3 レストレスレッグス症候群患者における維持用量ごとの血漿中ロチゴチン濃度

(5) 貼付部位(参考：外国人による成績)

ロチゴチン(18mg/日)を6カ所の貼付部位(肩、上腕部、腹部、側腹部、臀部、大腿部)に投与した場合のロチゴチンの血漿中濃度推移は類似していた。C_{max,ss}及びAUC_{0-24h,ss}において、貼付部位による明らかな差は認められなかった⁶⁾。

(6) 絶対的バイオアベイラビリティ(参考：外国人による成績)

健康成人における経皮投与でのロチゴチンの絶対的バイオアベイラビリティは36.9%であった⁷⁾。

2. 蛋白結合率

ロチゴチンのヒト血漿中での蛋白結合率は91.6%であった⁸⁾。

3. 代謝酵素

ロチゴチンの硫酸抱合反応にはSULT1A1、SULT1A2、SULT1A3及びSULT1Eが、グルクロン酸抱合反応にはUGT1A9及びUGT2B15が関与している^{9, 10)}。また、酸化反応にはCYP2C19、CYP1A2など複数のCYP分子種が関与している¹¹⁾。

4. 排泄(参考：外国人による成績)

¹⁴C-ロチゴチンを4.5mg単回投与(24時間貼付)した時、ロチゴチンの吸収率は投与量の46.14%であった。投与された放射能のうち、30.43%及び10.21%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。吸収量に対する放射能の尿中及び糞中排泄率の合計は87.44%であった¹²⁾。

¹⁴C-ロチゴチンを1.2mg静脈内投与した時、尿中には主にロチゴチン硫酸抱合体、ロチゴチングルクロン酸抱合体、ロチゴチンの脱プロピル体の硫酸抱合体として排泄された。未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった⁷⁾。

5. 相互作用(参考：外国人による成績)

- 健康成人において、オメプラゾール(40mg/日6日間投与)の併用投与はロチゴチン(9mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった¹³⁾。
- 健康成人において、シメチジン(800mg/日7日間投与)の併用投与はロチゴチン(9mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった¹⁴⁾。
- 健康成人において、ドンペリドン(30mg/日5日間投与)の併用投与はロチゴチン(4.5mg/日)の薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。
- レストレスレッグス症候群患者において、L-dopa配合剤(レボドパ100mg/カルビドパ25mg)(1日2回投与)とロチゴチン(9mg/日)の併用投与はそれぞれの薬物動態に影響を与えなかった¹⁶⁾。
- 健康成人において、経口ホルモン避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲステル0.15mg製剤)とロチゴチン(6.75mg/日)の併用投与はそれぞれの薬物動態に影響を与えなかった。また、ロチゴチンは経口ホルモン避妊薬の排卵抑制作用に影響を与えなかった¹⁷⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害：健康成人8例(CL_{cr}≥80mL/min)、中等度腎機能障害者7例(50mL/min>CL_{cr}≥30mL/min)、高度腎機能障害者8例(CL_{cr}<30mL/min、非透析者)及び末期腎機能障害者8例(CL_{cr}<15mL/min、透析者)に本剤4.5mgを単回投与(24時間貼付)した時、中等度、高度及び末期腎機能障害者の血漿中ロチゴチンのAUCはそれぞれ健康成人の0.88倍、1.14倍、1.05倍であり、C_{max}はそれぞれ健康成人の0.93倍、1.18倍、1.25倍であった¹⁸⁾。

肝障害：健康成人8例及び中等度の肝機能障害者8例(Child-Pugh分類B)に本剤4.5mgを3日間投与(1日1回24時間貼付)した時、中等度肝機能障害者の血漿中ロチゴチンのAUC_{24h}及びC_{max,ss}は健康成人の0.90倍及び0.94倍であった¹⁹⁾。

【臨床成績】

1. パーキンソン病

L-dopa非併用早期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験(12週間投与、176例)において、本剤(36mg/日)はプラセボと比較し、最終評価時(FAS、LOCF)においてUPDRS(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part II(日常生活動作)とPart III(運動能力検査)の合計スコアの和(UPDRS Part II+Part III合計スコア)を統計学的に有意に改善した(表3)²⁰⁾。

52週間(用量漸増・維持期：12週間、維持治療期：40週間)の継続長期投与試験(140例)において、最終評価時のUPDRS Part II+III合計スコアは-6.5±10.1の低下(FAS、LOCF)が認められ、長期投与においても安定した改善が認められた²¹⁾。

表3 UPDRS Part II+Part III合計スコアの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	UPDRS Part II+Part III合計スコア*			優越性 プラセボに対する差 (95%CI)
		ベースライン	最終評価時	変化量	
ロチゴチン	88	27.0±11.8	18.6±12.2	-8.4±9.7	-4.3(-7.0~-1.7) p=0.002 ^a
プラセボ	88	28.2±12.2	24.2±14.4	-4.1±8.2	

a：平均値±標準偏差

b：両側有意水準0.05のt検定

L-dopa併用進行期パーキンソン病患者を対象とした二重盲検比較試験(16週間投与、412例)において、本剤(36mg/日)はプラセボと比較し、最終評価時(FAS、LOCF)においてUPDRS Part IIIの合計スコアを統計学的に有意に改善した。また、本剤のスコアの改善はロピニロール塩酸塩(15mg/日)と比較し劣らないことが示された(表4)²²⁾。

52週間(用量漸増・維持期：12週間、維持治療期：40週間)の継続長期投与試験(312例)において、最終評価時のUPDRS Part III合計スコアは-7.5±8.6の低下(FAS、LOCF)が認められ、長期投与においても安定した改善が認められた²³⁾。

表4 UPDRS Part III合計スコアの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	UPDRS Part III合計スコア*			優越性 プラセボに対する差 (95%CI)	非劣性 ロピニロール に対する差 (95%CI)
		ベースライン	最終評価時	変化量		
ロチゴチン	164	25.8±10.6	14.9±10.6	-10.9±8.1	-6.4 (-8.7~-4.1) p<0.001 ^b	-1.4 (-3.2~0.5) ^c p=0.156 ^d
プラセボ	83	25.6±10.4	21.1±14.0	-4.5±9.7		
ロピニロール	165	25.8±11.0	16.3±11.4	-9.5±8.7		

a：平均値±標準偏差

b：両側有意水準0.05のt検定(分散分析によるプラセボ群又はロピニロール群との比較)

c：非劣性マージン2.5

2. 特発性レストレスレッグズ症候群

特発性レストレスレッグズ症候群患者を対象とした二重盲検比較試験(13週間投与、282例)において、本剤はプラセボと比較し、最終評価時(FAS、LOCF)においてIRLS(International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale)合計スコアを統計学的に有意に改善した(表5)²⁴⁾。

52週間(用量調節期：8週間、維持治療期：44週間)継続長期投与試験(184例)において、本剤投与により最終評価時におけるIRLS合計スコアの変化量は-10.4±9.1(FAS、LOCF)であり、安定した減少を示した²⁵⁾。

表5 IRLS合計スコアの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	IRLS合計スコア*			優越性 プラセボに対する差(95%CI)	
		ベースライン	最終評価時	変化量	4.5mg	6.75mg
4.5mg/日	93	23.3±5.3	9.0±8.3	-14.3±8.9	-2.8 (-5.3~-0.3) p=0.030 ^a	-3.1 (-5.6~-0.6) p=0.016 ^b
6.75mg/日	94	22.7±5.1	8.1±7.9	-14.6±9.0		
プラセボ	95	23.1±4.9	11.5±8.7	-11.6±8.2		

a：平均値±標準偏差

b：両側有意水準0.05のt検定(閉手順法を用いた分散分析によるプラセボ群との比較)

【薬効薬理】

1. パーキンソン病様動物モデルに対する作用

(1)MPTP誘発症状改善作用

皮下投与により、MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)処置コモンマウスにおいて低下した自発運動量の増加を示した。更に、運動機能障害に対して改善作用を示した。これらの効力は用量依存的であった²⁶⁾。

2. 作用機序

(1)ドパミン受容体に対する作用

すべてのドパミン受容体サブタイプ(D₁~D₅)に対して高い結合親和性及びアゴニスト活性を示した²⁷⁾。

(2)ドパミン受容体刺激作用

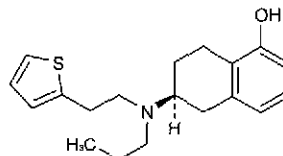
筋肉内投与により、MPTP片側内頸動脈注入サルモデル(ブタオザル)において、傷害反対側への巡回運動を誘発した²⁸⁾。更に、同モデルにおいて貼付剤を用いた経皮投与により、その効力は長時間持続した²⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロチゴチン(Rotigotine(JAN))

化学名：(6S)-6-[Propyl][2-(thiophen-2-yl)ethyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol

構造式：



分子式：C₁₉H₂₃NOS

分子量：315.47

性状：白色～淡褐色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：94.0~100.0℃

【取扱い上の注意】

- 1)使用するまでは小袋内で保管すること。
- 2)小児の手及び目の届かない、高温にならないところに保管すること。

【包装】

- ニュープロ パッチ2.25mg：70枚(1枚×70)
- ニュープロ パッチ4.5mg：70枚(1枚×70)
- ニュープロ パッチ9mg：70枚(1枚×70)
- ニュープロ パッチ13.5mg：35枚(1枚×35)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1)細木英司：社内資料(毒性試験), 2012
- 2)Bird, H.: 社内資料(ラットにおける乳汁移行), 2003
- 3)Port, A.: 社内資料(単回経皮投与試験), 2004
- 4)Port, A.: 社内資料(反復経皮投与試験), 2004
- 5)金盛烈：社内資料(薬物動態関連の統合解析), 2011
- 6)Jacobus, J.D.T.: 社内資料(異なる貼付部位における経皮投与試験), 2004
- 7)Cawello, W. et al.: Drug Metab. Dispos., 37(10), 2055-2060, 2009
- 8)Schneider, A.: 社内資料(各種動物血漿におけるたん白結合試験), 2001
- 9)Hansen, K.: 社内資料(ヒトSULT分子種同定試験), 2005
- 10)Hansen, K.: 社内資料(ヒトUGT分子種同定試験), 2005
- 11)Eagling, V.A.: 社内資料(ヒトCYP分子種同定試験), 2001

- 12)Cawello, W. et al. : Clin. Pharmacokinet., 46(10), 851-857, 2007
- 13)Botha, F. : 社内資料(オメプラゾールとの相互作用), 2007
- 14)Waitzinger, J. : 社内資料(シメチジンとの相互作用), 2003
- 15)Duvauchelle, T. : 社内資料(ドンペリドンとの相互作用), 2004
- 16)Waitzinger, J. : 社内資料(L-dopa配合剤との相互作用), 2003
- 17)McPherson, R. : 社内資料(経口ホルモン避妊薬との相互作用), 2006
- 18)Sulowicz, W. : 社内資料(腎機能障害の影響), 2004
- 19)Kupčová, M.V. et al. : 社内資料(肝機能障害の影響), 2004
- 20)桑原和男 : 社内資料(L-dopa非併用パーキンソン病患者 第Ⅱ/Ⅲ相試験), 2011
- 21)井藤健介 : 社内資料(L-dopa非併用パーキンソン病患者 第Ⅱ/Ⅲ相試験の継続長期投与試験), 2011
- 22)高橋昌義 : 社内資料(L-dopa併用進行期パーキンソン病患者 第Ⅲ相試験), 2011
- 23)井藤健介 : 社内資料(L-dopa併用進行期パーキンソン病患者 第Ⅲ相試験の継続長期投与試験), 2012
- 24)富島さやか : 社内資料(レストレスレッグス症候群患者 第Ⅲ相試験), 2011
- 25)高橋昌義 : 社内資料(レストレスレッグス症候群患者 後期第Ⅱ相試験の継続長期投与試験), 2011
- 26)Rose, S. et al. : Behav. Pharmacol., 18(2), 155-160, 2007
- 27)Scheller, D. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 379(1), 73-86, 2009
- 28)Belluzzi, J.D. : 社内資料(パーキンソン病サルモデルに関する試験1), 1988
- 29)Belluzzi, J.D. : 社内資料(パーキンソン病サルモデルに関する試験2), 1990

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。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

(新聞発表用)

1	販売名	エリキュース錠 2.5mg、エリキュース錠 5mg
2	一般名	アピキサバン
3	申請者名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	エリキュース錠 2.5mg : 1錠中、アピキサバン 2.5mg を含有する。 エリキュース錠 5mg : 1錠中、アピキサバン 5mg を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはアピキサバンとして1回 5 mg を1日 2回経口投与する。 なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回 2.5 mg 1日 2回投与へ減量する。
6	効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
7	備考	本剤は、経口の直接的 Xa 因子阻害剤である。 添付文書（案）を別紙として添付する。

貯 法：室温保存
使用期限：3年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

	2.5mg	5mg
承認番号	xx	xx
添付収載	201x年x月	
販売開始	201x年x月	
国際誕生	2011年5月	

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

経口 FXa 阻害剤
エリキューズ錠 2.5mg
エリキューズ錠 5mg
Eliquis® tablets
アピキサバン錠


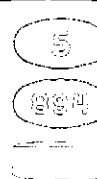
【警告】
本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照。

【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) 臨床的に問題となる出血症状のある患者【出血を助長するおそれがある。】（「重要な基本的注意」の項参照）
(3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者【出血の危険性が増大するおそれがある。】
(4) 腎不全（クレアチニンクリアランス 15mL/min 未満）の患者【使用経験がない。】

【組成・性状】
1. 組成
エリキューズ錠2.5mgは1錠中アピキサバン2.5mgを含有する。
なお、添加剤として、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び黄色 三酸化鉄を含有する。
エリキューズ錠5mgは1錠中アピキサバン5mgを含有する。
なお、添加剤として、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン及び 三酸化鉄を含有する。

2. 製剤の性状

製剤	エリキューズ錠 2.5mg	エリキューズ錠 5mg
性状	黄色の円形のフィルムコーティング錠	桃色の楕円形のフィルムコーティング錠
識別コード	893	894

外観		
直径 長径・短径	直径 6.0mm	長径 9.7mm 短径 5.2mm
厚さ	2.7mm	3.8mm
重さ	104mg	208mg

【効能又は効果】
非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

【用法及び用量】
通常、成人にはアピキサバンとして1回5 mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして1回2.5 mg 1日2回投与へ減量する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。（「臨床成績」の項参照）
・ 80歳以上（「高齢者への投与」の項参照）
・ 体重60kg以下
・ 血清クレアチニン1.5 mg/dL以上

【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) 出血のリスクが高い患者（先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者）【出血の危険性が増大するおそれがある。】
(2) 重度の肝障害のある患者【使用経験がない。】
(3) 腎障害（クレアチニンクリアランス 15-50mL/min）のある患者【出血の危険性が増大するおそれがある。】
(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(5) 低体重の患者【低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。】

2. 重要な基本的注意

- (1) 凝固能検査（プロトロンビン時間（PT）、国際標準比（INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）等）は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は**出血や貧血等の徴候を十分に観察すること**。また、必要に応じて、血算値（ヘモグロビン値）、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。
- (2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。
- (3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。（「相互作用」の項参照）
- (4) 抗血小板薬との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクベネフィットを考慮して慎重に判断すること。抗血小板薬 2 剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。（「相互作用」、「その他の注意」の項参照）
- (5) ビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）から本剤へ切り替える際には、ビタミン K 拮抗剤の投与を中止し、PT-INR が 2.0 未満となってから本剤の投与を開始すること。
- (6) 本剤からビタミン K 拮抗剤（ワルファリン）に切り替える際には、PT-INR が治療域の下限を超えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。
- (7) 他の抗凝固剤（注射剤）から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤（ヘパリン等）の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。
- (8) 本剤から他の抗凝固剤（注射剤）へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔をあけて、切り替える薬剤の投与を開始すること。
- (9) 待機的手術・侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、処置日の 2-4 日前に本剤の投与を中止し、代替療法（ヘパリン等）の使用を考慮すること。緊急を要する手術・侵襲的手技の場合は、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。
- (10) 待機的手術・侵襲的手技等による抗凝固療法（本剤を含む）の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。
- (11) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときにすぐに 1 回量を服用し、その後通常どおり 1 日 2 回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に 2 回量を服用しないよう指導すること。

3. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4/5 によって代謝される。また、本剤は P-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となる。（「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
アゾール系抗真菌剤（フルコナゾールを除く） イトラコナゾール ポリコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤 2.5mg 1 日 2 回投与を考慮すること、あるいは、治療上の有益性と危険性を十分に考慮し、本剤との併用が適切と考えられない患者には併用しないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗菌薬 クラリスロマイシン、エリスロマイシン等 フルコナゾール ナプロキセン ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 及び P-糖蛋白の阻害作用により、本剤の代謝及び排出が阻害されると考えられる。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤又はセイヨウオトギリソウの強力な CYP3A4 及び P-糖蛋白の誘導作用により、本剤の代謝及び排出が促進されると考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン クロピドグレル硫酸塩 ジピリダモール チクロピジン硫酸塩 シロスタゾール オザグレルナトリウム等	抗血小板薬との併用は、出血リスクが増大することに注意すること。特に抗血小板薬 2 剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、併用すること。（「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照）	本剤は抗凝固作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリンカリウム 未分画ヘパリン ヘパリン誘導体 低分子ヘパリン エノキサパリンナトリウム フォンダパリナクスナトリウム ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 アルガトロバン水和物等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ t-PA等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナクナトリウム ナプロキセン等	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。 (「薬物動態」の項参照)	

4. 副作用

非弁膜症性心房細動患者を対象とした第3相国際共同試験(日本人335例を含む総投薬症例数18,140例)において、9,088例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は9,088例中2,524例(27.8%)であった。主な副作用は、鼻出血456例(5.0%)、血尿234例(2.6%)、挫傷151例(1.7%)、血腫129例(1.4%)、貧血103例(1.1%)であった。

日本人335例中160例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は45例(28.1%)であった。主な副作用は、鼻出血11例(6.9%)、皮下出血8例(5.0%)、結膜出血4例(2.5%)、挫傷3例(1.9%)、皮下血腫3例(1.9%)、便潜血3例(1.9%)、血尿3例(1.9%)であった。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第2相試験(総症例218例)では、143例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は143例中34例(23.8%)であった。主な副作用は、鼻出血5例(3.5%)、尿中血陽性3例(2.1%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

出血：頭蓋内出血(頻度不明^(注))、消化管出血(0.7%)、眼球内出血(0.3%)等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)
免疫系障害			過敏症(皮疹等の薬物過敏症、アレルギー性浮腫等のアナフィラキシー反応等)
神経系障害		味覚異常、くも膜下出血、三叉神経痛	脳出血、頭蓋内又は脊髄内出血(硬膜下血腫及び脊髄血腫等)

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^(注)
眼障害	眼出血	眼充血	
血管障害			血腫、腹腔内出血
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	咯血、咳嗽	気道出血(肺胞出血、喉頭出血、及び咽頭出血等)
胃腸障害	歯肉出血、胃腸出血、消化不良、便潜血陽性	口腔内出血、便秘、腹部不快感、上腹部痛、血便排泄、下痢、逆流性食道炎	直腸出血、痔出血、後腹膜出血
肝胆道系障害		血中ビリルビン増加、γ-GTP増加	肝機能異常
腎及び尿路障害	血尿、尿中血陽性	尿中蛋白陽性	
生殖系及び乳房障害		前立腺炎、嚢出血	不正出血、尿生殖器出血
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	処置後出血	外傷性出血、切開部位出血
皮膚及び皮下組織障害		円形脱毛症、そう痒症、紫斑、膿疱性乾癬、顔面腫脹	
その他		初期不眠症、疲労、血小板減少症、血中ブドウ糖変動、高尿酸血症、血中ブドウ糖増加、血中CK(CPK)増加	適用部位出血

副作用発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び国際共同臨床試験の日本人被験者の成績に基づき算出した。

注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち、海外においてのみ認められた副作用を頻度不明として記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下し本剤の血中濃度が上昇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。特に80歳以上の患者に対しては、腎機能低下(血清クレアチニン1.5mg/dL以上)及び体重(60kg以下)に応じて本剤を減量すること。〔「用法・用量」に關連する使用上の注意〕、「薬物動態」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(マウス¹⁾、ラット²⁾、及びウサギ³⁾)で胎児への移行が認められている。〕
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

- (1) 症状：本剤の過量投与により、出血リスクが増大する。
- (2) 処置：本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はない。出血の徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、活性炭による処置を考慮すること。
〔外国人健康成人において、本剤 20 mg を経口投与後 2 及び 6 時間に活性炭を経口投与したとき、アピキサバンの C_{max} は変化しなかったが、AUC は約 50% 及び 27% 低下し、消失半減期は活性炭非投与時の 13.4 時間から 5.3 及び 4.9 時間に短縮した⁶⁾。〕
出血した場合には、症状に応じて外科的止血や新鮮凍結血漿の輸注等も考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

日本人を含む急性冠症候群の患者（承認外効能・効果）を対象とした国際共同臨床試験において、本剤 5mg 日 2 回群とプラセボ群の比較が行われたが、本剤群で臨床的に重要な出血の増加が認められたこと等から、試験は早期に中止となった。この試験ではほとんどの患者でアスピリン及びチエノピリジン系抗血小板薬の 2 剤との併用が行われていた。⁷⁾

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

健康成人に、アピキサバン 2.5 及び 10 mg¹⁰⁾（各投与量 12 例）を空腹時に単回経口投与した時、投与後 3～3.5 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は 6～8 時間であった。

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
2.5	52.5 (16)	466 (17)*	3.50 (1.5, 6.0)	6.12 (1.21)*
10 ¹⁰⁾	175.7 (22)	1628 (18)	3.00 (1.0, 6.0)	8.11 (4.18)

各投与量 12 例、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は幾何平均値（変動係数%）、T_{max} は中央値（範囲）、* N=10

T_{1/2} は算術平均値（標準偏差）

C_{max}：最高血漿中濃度

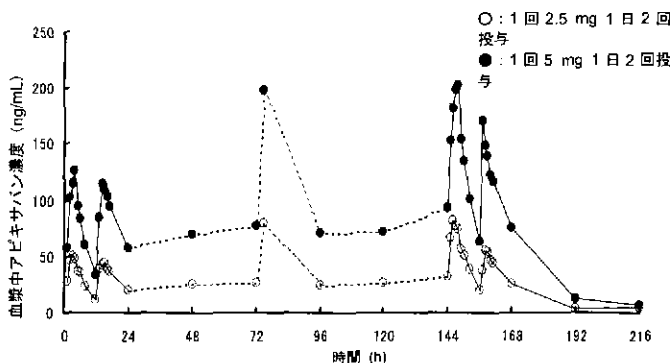
AUC_{0-∞}：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

T_{1/2}：消失半減期

(2) 反復投与¹¹⁾

健康成人 6 例に、アピキサバン 1 回 2.5 及び 5.0 mg 1 日 2 回反復投与したとき、投与 3 日目に定常状態に到達し、累積係数は 1.7～1.9 であった。



(3) 食事の影響（外国人試験）¹²⁾

健康成人 22 例において、絶食時及び食後にアピキサバンを 5 mg 単回経口投与したとき、食後投与における C_{max} 及び AUC は、絶食時と比較してそれぞれ約 15% 及び約 20% 減少した。

2. 薬物動態

(1) 吸収（外国人試験）^{11, 13)}

アピキサバンの投与量 10 mg¹³⁾ までの絶対バイオアベイラビリティは約 50% であった。

(2) 分布（外国人試験）^{12, 13, 14)}

健康成人 6 例を対象にアピキサバン 0.5～5 mg を静脈内¹²⁾ 単回投与した時の分布容積は、約 21 L であった。アピキサバンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.7～0.8 であった。アピキサバンの血清蛋白結合率は、約 87% であった。

(3) 代謝・排泄（外国人試験）^{12, 13, 15, 16, 17, 18, 20)}

アピキサバンは、複数の経路で消失する。アピキサバンの全身クリアランスは、約 3.3 L/h である。¹⁴⁾ C-アピキサバンを健康被験者に経口投与したとき、糞中に回収された放射能の約 25% が代謝物として排泄され、未変化体の尿中排泄率は全身クリアランスの約 27% であり、胆汁中排泄及び腸での分泌の寄与も観察されている。3-オキソピペリジニル基の O-脱メチル化及び水酸化がアピキサバンの主な代謝部位である。未変化体が活性本体であり、その代謝物は薬理活性を持たない。アピキサバンは、主に CYP3A4/5 によって代謝され、CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2J2 の寄与は小さい。また、アピキサバンは P-糖蛋白及び BCRP の基質となる。

(4) 特殊集団における薬物動態

1) 腎機能障害者（外国人試験）²²⁾

軽度（クレアチニンクリアランス (CL_{cr})：51～80 mL/min、10 例）、中等度（CL_{cr}：30～50 mL/min、7 例）及び重度（CL_{cr}：15～29 mL/min、7 例）の腎機能障害を有する被験者への投与において、アピキサバンの AUC は、正常な CL_{cr} の被験者と比較して、それぞれ 16、29 及び 44% 増加した（回帰モデルによる推定値）。

2) 肝機能障害者（外国人試験）²³⁾

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害被験者（各 8 例）及び健康成人（16 例）にアピキサバン 5 mg を単回経口投与したとき、肝障害被験者及び健康成人の薬物動態は類似していた。

3) 年齢及び性差（外国人試験）²¹⁾

21～40 歳の男女 40 例及び 65～79 歳の男女 39 例にアピキサバン 20 mg¹³⁾ を単回投与したとき、C_{max} に年齢の影響は認められなかったが、AUC は高齢者でやや高い値（32%）を示した。

また、女性被験者の C_{max} 及び AUC は男性被験者と比較して、約 18% 及び約 15% 高かった。

4) 体重（外国人試験）²⁴⁾

体重 50 kg 以下（18 例）、65～85 kg（18 例）、及び 120 kg 以上（19 例）の被験者 55 例にアピキサバン 10 mg¹³⁾ を単回投与したときの C_{max} 及び AUC は、65～85 kg 群と比較して 50 kg 以下群では約 30% 及び約 20% 高く、120 kg 以上群では約 30% 及び約 20% 低かった。

(5) 薬物相互作用

1) ケトコナゾール（外国人試験）²⁵⁾

健康成人 18 例を対象に、CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害剤であるケトコナゾール（1 回 400 mg 1 日 1 回経口投与）とアピキサバン（10 mg¹³⁾ 単回投与）を併用投与したとき、アピキサバンの AUC 及び C_{max} の平均値は、アピキサバン単独投与と比較して、それぞれ 2 及び 1.6 倍増加した。

2) ジルチアゼム（外国人試験）²⁷⁾

健康成人 18 例を対象に、ジルチアゼム（1 回 360 mg

1日1回投与)とアピキサパン(10 mg⁽¹⁵⁾ 単回投与)を併用投与したとき、アピキサパンのAUC及びCmaxの平均値は、アピキサパン単独投与と比較して、それぞれ1.4及び1.3倍増加した。

3) ナプロキセン(外国人試験)⁽²⁸⁾

健康成人21例を対象に、ナプロキセン(500 mg 単回投与)とアピキサパン(10 mg⁽¹¹⁾ 単回投与)を併用投与したとき、アピキサパンのAUC及びCmaxの平均値は、アピキサパン単独投与と比較して、それぞれ1.5及び1.6倍増加した。

4) リファンピシン(外国人試験)⁽¹³⁾

健康成人20例を対象に、リファンピシン(1回600 mg 1日1回投与)とアピキサパン(10 mg⁽¹²⁾ 単回投与)を併用投与したとき、アピキサパンのAUC及びCmaxの平均値は、アピキサパン単独投与と比較して、それぞれ54%及び42%減少した。

5) エノキサパリン(外国人試験)⁽²⁹⁾

健康成人20例を対象に、エノキサパリン(40 mg 単回投与)とアピキサパン(5 mg 単回投与)を併用投与したとき、Xa因子の阻害は相加的であった。

(6) QT間隔に対する影響(外国人試験)⁽³⁰⁾

健康成人40例を対象に、アピキサパン1回50 mg⁽¹²⁾ 1日1回3日間投与したとき、プラセボで補正したQTc間隔は延長しなかった。

注：本剤の承認用量は1回2.5~5mg 1日2回経口投与である。

【臨床成績】

1. 第3相試験

ワルファリンを対照とした国際共同第3相試験(ARISTOTLE試験)⁽³¹⁾

非弁膜症性心房細動患者18,201例(日本人336例を含む)を対象に、アピキサパン5mg 1日2回(以下、5mg BID)(ただし、血清クレアチニン1.5 mg/dL以上、体重60 kg以下、年齢80歳以上の3項目のうち2項目を満たす患者は2.5 mg 1日2回(以下、2.5 mg BID))、又は対照薬としてワルファリン(INR 2.0~3.0となるように適宜調節)を投与した二重盲検群間比較試験を実施し、主要有効性評価項目である脳卒中(虚血性、出血性、及び特定不能)又は全身性塞栓症の初回発現までの期間を指標にアピキサパンのワルファリンに対する非劣性を検証した(非劣性マージン-1.38及び有意水準0.025(片側))。Intention-to-treat集団を対象に解析した結果、発現率はアピキサパン群1.27%/年に対しワルファリン群1.60%/年であり、有効性に関してワルファリンに対し21%の抑制(ハザード比(HR)0.79、95%信頼区間(CI)0.66~0.95)が確認され、本剤の非劣性が確認された。また、全死亡の発現率は、アピキサパン群で3.52%/年、ワルファリン群で3.94%/年であった(HR 0.89、95%CI 0.80~1.00)。

一方、出血性イベント(ISTH基準の大出血)の発現率は、アピキサパン群2.13%/年に対してワルファリン群3.09%/年であり、アピキサパンはワルファリンに比べ減少した(HR 0.69、95%CI 0.60~0.80)。また、アピキサパンとアスピリンの併用により、出血リスクは1.8%/年から3.4%/年へ増大、ワルファリンとアスピリンの併用により、2.7%/年から4.6%/年へ増大することが示された。

ARISTOTLE試験における主要有効性・安全性評価項目結果(平均投与期間:アピキサパン群1.71年、ワルファリン群1.68年)

主要有効性/安全性イベント	イベント発現例数/被験者数 (年間イベント発現率)		ハザード比 (95%信頼区間)
	アピキサパン	ワルファリン	
脳卒中/全身性塞栓症複合評価項目	212/9120 (1.27%/年)	265/9081 (1.60%/年)	0.79 (0.66, 0.95)
全死亡	603/9120 (3.52%/年)	669/9081 (3.94%/年)	0.89 (0.80, 1.00)
ISTH基準の大出血	327/9088 (2.13%/年)	462/9052 (3.09%/年)	0.69 (0.60, 0.80)
致死性出血	10/9088 (0.06%/年)	37/9052 (0.24%/年)	-
頭蓋内出血	52/9088 (0.33%/年)	122/9052 (0.80%/年)	-
消化管出血	118/9088 (0.76%/年)	130/9052 (0.86%/年)	-

日本人集団においては、有効性イベント(脳卒中/全身性塞栓症)の発現率は、アピキサパン群3/161例(0.87%/年)、ワルファリン群6/175例(1.67%/年)であった。また、安全性に関して、出血性イベント(ISTH基準の大出血)の発現率は、アピキサパン群4/160例(1.26%/年)、ワルファリン群18/175例(5.99%/年)であり、日本人集団においてもアピキサパン群はワルファリン群に比べ、大出血の年間イベント発現率は低かった。また、これらの結果は、全体の結果と比較して同様の傾向がみられた。

ARISTOTLE試験の日本人部分集団における主要有効性・安全性評価項目結果(平均投与期間:アピキサパン群約2.00年、ワルファリン群約1.75年)

主要有効性/安全性イベント	イベント発現例数/被験者数 (年間イベント発現率)	
	アピキサパン	ワルファリン
脳卒中/全身性塞栓症複合評価項目	3/161 (0.87%/年)	6/175 (1.67%/年)
全死亡	6/161 (1.74%/年)	11/175 (3.02%/年)
ISTH基準の大出血	4/160 (1.26%/年)	18/175 (5.99%/年)
致死性出血	0/160 (0%/年)	2/175 (0.65%/年)
頭蓋内出血	0/160 (0%/年)	6/175 (1.97%/年)
消化管出血	2/160 (0.63%/年)	6/175 (1.97%/年)

2. 国内第2相試験(ARISTOTLE-J試験)⁽³²⁾

非弁膜症性心房細動患者222例を対象としてアピキサパン(2.5 mg BID、あるいは5 mg BID)についてワルファリン(INR 2.0~3.0となるように適宜調節)を対照薬として12週間投与で行われた部分盲検比較試験(アピキサパン2用量群は二重盲検、ワルファリン群は非盲検)で、安全性主要評価項目である大出血、臨床的に重要な非大出血の複合評価項目の発現率を解析したところ、アピキサパン2.5 mg BID 1/72例(1.4%)、アピキサパン5.0 mg BID 1/71例(1.4%)で、ワルファリン4/75例(5.3%)と比較して本剤で低かった。なお、全ての有害事象の発現率は各群間に差は認められなかった。また、有効性に関して、脳卒中は、ワルファリン群で3/74例(4.1%)に対してアピキサパン群では発現はなかった。全身性塞栓症、心筋梗塞、全死イベントに関しては、アピキサパン群、ワルファリン群ともに発現しなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アピキサバンは外因性及び内因性血液凝固経路の収束点である第 Xa 因子を阻害することにより、その下流のプロトロンビンからトロンビンへの変換を抑制し、直接的な抗血液凝固作用及び間接的な抗血小板作用を示す。

2. 血液凝固系に対する作用

ヒト血漿を用い、アピキサバンのトロンビン産生及び血液凝固への作用を検討した。

トロンビン産生試験において、アピキサバンはヒト乏血小板血漿での組織因子誘発性トロンビン産生を濃度依存的に低下させ、50%阻害濃度 (IC₅₀) は 50~100 nmol/L であった²⁹⁾。

アピキサバンは INR 及び aPTT を濃度依存的に延長するが、2 倍に延長するために必要な血漿中アピキサバン濃度はそれぞれ 1.9 及び 7.6 µmol/L であった³⁰⁾。

3. 血小板凝集に対する作用

アピキサバンは直接的なトロンビン阻害作用及び抗血小板作用はないが、トロンビン産生低下作用により組織因子で惹起した血小板凝集を間接的に抑制し、IC₅₀ は 3.5 nmol/L であった³¹⁾。

4. 血栓モデルに対する作用

ラット、ウサギ及びイヌの動脈及び静脈血栓モデルを用い、血栓形成への影響を検討した結果^{32)・33)・34)}、アピキサバンは止血能を保持した用量で用量依存的な抗血栓作用を示した。これらの試験での血漿中アピキサバン濃度を測定した結果、血栓形成に対する IC₅₀ は 0.1~7.57 µmol/L であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分に関する理化学的知見

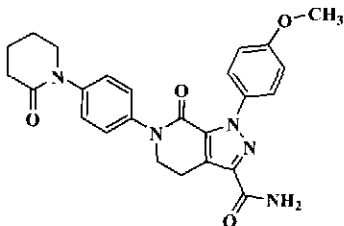
一般名：アピキサバン (Apixaban)

化学名：1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

分子式：C₂₅H₂₅N₅O₄

分子量：459.50

構造式：



性状：アピキサバンは白色～微黄色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく、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。

【包装】

エリキュース錠 2.5mg：100 錠 (10 錠×10) PTP
140 錠 (14 錠×10) PTP
500 錠 瓶入り

エリキュース錠 5mg：100 錠 (10 錠×10) PTP
140 錠 (14 錠×10) PTP
500 錠 瓶入り

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料 マウスを用いた生殖発生毒性試験
- 2) 社内資料 妊娠ラットを用いた組織分布試験
- 3) 社内資料 ラットを用いた生殖発生毒性試験
- 4) 社内資料 ウサギを用いた生殖発生毒性試験
- 5) 社内資料 授乳ラットを用いた組織分布試験

- 6) 社内資料 外国人健康成人被験者における活性炭投与試験
- 7) 社内資料 急性冠症候群患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (APPRAISE-2 試験)
- 8) 社内資料 日本人及び外国人健康成人被験者における単回投与試験
- 9) 社内資料 日本人健康成人被験者における反復投与試験
- 10) 社内資料 食事の影響試験
- 11) 社内資料 アピキサバン静脈内投与を含むリファンピシンの相互作用
- 12) 社内資料 静脈内投与試験
- 13) 社内資料 マスバランス試験
- 14) 社内資料 ヒトでの蛋白結合率
- 15) 社内資料 ヒトでの代謝
- 16) 社内資料 ヒトでの排泄
- 17) 社内資料 代謝に関与する酵素の検討
- 18) 社内資料 Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討
- 19) 社内資料 LLC-PK1 細胞を用いた膜透過性の検討
- 20) 社内資料 MDCKII 細胞を用いた膜透過性の検討
- 21) 社内資料 摘出消化管を用いた透過性の検討
- 22) 社内資料 腎機能の影響試験
- 23) 社内資料 肝機能の影響試験
- 24) 社内資料 年齢及び性別の影響試験
- 25) 社内資料 体重の影響試験
- 26) 社内資料 ケトコナゾールとの相互作用試験
- 27) 社内資料 ジルチアゼムとの相互作用試験
- 28) 社内資料 ナプロキセンとの相互作用試験
- 29) 社内資料 エノキサパリンとの相互作用試験
- 30) 社内資料 綿密な QT 試験
- 31) 社内資料 非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンを対照とした国際共同第 3 相試験 (ARISTOTLE 試験)
- 32) 社内資料 非弁膜症性心房細動患者におけるワルファリンを対照とした国内第 2 相試験 (ARISTOTLE-J 試験)
- 33) 社内資料 トロンビン産生に対する作用
- 34) 社内資料 血液凝固に対する作用
- 35) 社内資料 血小板凝集に対する作用
- 36) 社内資料 血栓及び出血モデルラットにおける作用
- 37) 社内資料 血栓及び出血モデルウサギにおける作用
- 38) 社内資料 血栓及び出血モデルイヌにおける作用

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部

(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1

(TEL) 0120-093-507

ファイザー株式会社 製品情報センター

(住所) 東京都渋谷区代々木3-22-7

(TEL) 0120-664-467

®: 登録商標

製造販売元



ブリストル・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1

販売提携



ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

(報道発表用)

1	販売名	コレアジン錠 12.5 mg
2	一般名	テトラベナジン
3	申請者名	アルフレッサ ファーマ株式会社
4	成分・含量	コレアジン錠 12.5 mg (1錠中テトラベナジン 12.5 mg 含有)
5	用法・用量	通常、成人にはテトラベナジンとして1日量 12.5 mg (12.5 mg の1日1回投与) から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として12.5 mg ずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により増減するが、1日最高投与量は100 mg とする。 なお、1日量が25 mg の場合は1日2回、1日量が37.5 mg 以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は37.5 mg とする。
6	効能・効果	ハンチントン病に伴う舞踏運動
7	備 考	本剤は、主に中枢神経系に存在するモノアミン小胞トランスポーター2 (VMAT2) の選択的阻害剤である。 「添付文書 (案)」を、別紙として添付

テトラベナジン添付文書案

非律動性不随意運動治療薬

劇薬

処方せん医薬品⁽¹⁾コレアジン[®]錠12.5mg

(テトラベナジン錠)

CHOREAZINE[®] Tablets 12.5mg

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	1995年10月

貯法：遮光、室温保存
有効期間：1年(使用期限は外箱に表示)

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること。




【警告】

うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図が発現又は悪化することがあるので、本剤を投与する場合には、個々の患者における治療上の有益性と危険性を慎重に判断した上で投与を開始し、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、患者及びその家族等に対して、関連する症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡するよう指導すること。禁忌、1.慎重投与、2.重要な基本的注意、3.副作用(中重大な副作用)の項参照。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 自殺念慮、自殺企図のある患者、不安定なうつ病・うつ状態の患者〔症状を悪化させることがある。〕
- 重篤な肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。〕
- MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔3.相互作用〕の項参照〕
- レセルピンを投与中あるいは投与中止後3週間以内の患者〔3.相互作用〕の項参照〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

コレアジン錠12.5mg			
成分・含量	1錠中テトラベナジン12.5mg		
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム		
性状	1錠中にテトラベナジン12.5mgを含有する白色素錠		
外形	表	裏	側面
			
	大きさ	直径:7.0mm	厚さ:2.5mm
質量	125mg		
識別コード	CL 12.5		

【効能・効果】

ハンチントン病に伴う舞踏運動

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤の効能はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており、舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。

【用法・用量】

通常、成人にはテトラベナジンとして1日量12.5mg(12.5mgの1日1回投与)から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として12.5mgずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は100mgとする。

なお、1日量が25mgの場合は1日2回、1日量が37.5mg以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は37.5mgとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 投与は「用法・用量」に従い低用量から始め、抑うつ症状、アカシジア及びパーキンソニズム等の発現について観察を十分に行い、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〔2.重要な基本的注意〕の項参照。〕
- CYP2D6阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損している患者(Poor Metabolizer)又はCYP2D6の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer)では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合のみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること〔3.相互作用〕、「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)

- うつ病・うつ状態又はその既往のある患者、自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある〔2.重要な基本的注意〕の項参照。〕
- QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等)、QT延長を起こしやすい患者(著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者等)〔QT間隔が過度に延長するおそれがある。〕
- 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群(Syndrome malin)が起こりやすい。〕
- 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。〕
- 重篤な腎機能障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

2.重要な基本的注意

- 本剤の投与によりうつ病・うつ状態の発現又は悪化、また、認知機能の悪化があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、患者及びその家族等に対し十分に説明を行うとともに、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に確認し、投与の継続が適切であるかどうかを定期的に判断すること。
- うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図等の精神症状があらわれることがあるので、関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 患者及びその家族等にうつ病・うつ状態の発現又は悪化、自殺念慮や自殺企図、攻撃性、易刺激性等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- アカシジア及びパーキンソニズム等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、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (5) プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 嚥下障害が発現又は悪化するおそれがあり、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- (7) 鎮静、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

本剤の活性代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZは、主に薬物代謝酵素CYP2D6で代謝される。

【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
MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO阻害剤の作用が増強することがある。	併用によりMAO阻害剤の作用が増強されるおそれがある。
レセルピン (アボプロン)	相互に作用を増強することがある。	本剤と類似した作用メカニズムを有する。

【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
CYP2D6を阻害する薬剤 パロキセチン キニジン 等	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クロルプロマジン ハロペリドール 等	QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。
レボドパ	相互に作用を減弱することがある。	本剤はモノアミン溜滞作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メトクロプラミド ドンペリドン 等	相互に作用を増強することがある。	本剤はモノアミン溜滞作用を有していることから、併用により作用が増強されるおそれがある。
降圧剤	起立性低血圧等を起こすおそれがある。	降圧剤の作用を増強する可能性がある。
アルコール 中枢神経抑制剤	相互に作用を増強することがある。	併用により作用が増強されたり、鎮静及び傾眠を悪化させるおそれがある。

4. 副作用

国内成績：承認時までに国内において実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験で、23例中20例(87.0%)に80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、プロラクチン上昇9例(39.1%)、傾眠6例(26.1%)、便秘5例(21.7%)、パーキンソニズム4例(17.4%)、うつ病3例(13.0%)、アカシジア3例(13.0%)、不眠症3例(13.0%)、睡眠障害3例(13.0%)、CK(CPK)上昇3例(13.0%)等であった。

外国成績：米国で実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験(最高投与量テトラペナジン200mg/日)で、158例中136例(86.1%)に492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、鎮静41例(25.9%)、うつ病36例(22.8%)、不眠症33例(20.9%)、不安28例(17.7%)、傾眠25例(15.8%)、転倒25例(15.8%)、疲労23例(14.6%)、アカシジア20例(12.7%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) うつ病・うつ状態(5%以上)、自殺念慮、自殺企図(頻度不明)：

うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には減量や中止を検討すること。

2) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)：

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。

本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

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

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	—	—	発疹、そう痒
精神神経系	傾眠、パーキンソニズム、アカシジア、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、気力低下、鎮静	怒り、頭痛、すくみ現象、認知障害	激越、不安、錯乱、失見当識、神経過敏、平衡障害、運動緩慢、めまい、ジストニー、振戦
消化器	便秘	—	下痢、口渇、嚥下障害、悪心・嘔吐、流涎過多
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇	—	—
腎臓	—	クレアチニン上昇	—
内分泌	プロラクチン上昇	月経異常	—
血液	—	血小板数減少	—
その他	CK(CPK)上昇、疼痛、体重増加	熱感、転倒、体重減少	疲労

注) 発現した場合には投与を中止すること。

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、投与する場合には注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳中の婦人に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には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：過量投与による有害事象として、急性ジストニー、眼球回転発作、悪心・嘔吐、発汗、鎮静、低血圧、錯乱、下痢、幻覚、発赤及び振戦が報告されている。

処置：心血管系のモニタリングを行いながら、必要に応じて対症療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、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

ヒトにおける主要代謝物である9-デスマチルβ-HTBZの安全性及び雌性動物におけるテトラペナジンのがん原性については十分に検討されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男子17例にテトラペナジン(TBZ)12.5、25及び50mgを空腹時単回経口投与したとき、テトラペナジンは速やかに吸収され、投与0.6~0.7時間後に最高血漿中濃度(Cmax)に達し、投与後4時間以降は血漿中より検出されなかった。循環血液中の活性代謝物であるα-HTBZ及びβ-HTBZ並びに主要代謝物である9-デスマチルβ-HTBZはそれぞれ投与0.8~1.3時間後、1.1~1.3時間後及び1.3~1.7時間後にCmaxに達した。これら代謝物のCmax及びAUC_{0-∞}には用量直線性が認められた。

投与量 (mg)	例数	測定対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
12.5	6	TBZ	0.6±0.4	0.7±0.3 ^a	0.7 ^a	1.7 ^a
		α-HTBZ	21.4±7.6	1.3±0.4	4.9±1.5	96.4±58.2
		β-HTBZ	12.4±9.4	1.3±0.6	3.2±1.7	42.7±49.4
		9-デスマチルβ-HTBZ	7.8±2.6	1.6±0.5	12.5±2.3	92.9±18.0
25	6	TBZ ^a	1.3±1.6	0.7±0.3 ^a	0.7±0.2 ^a	3.3±2.3 ^a
		α-HTBZ	48.8±7.3	1.2±0.3	5.2±0.8	214.7±49.6
		β-HTBZ	29.7±14.6	1.3±0.3	3.7±1.4	85.7±39.4
		9-デスマチルβ-HTBZ	17.2±2.5	1.7±0.5	11.1±1.8	198.8±29.6
50	5	TBZ ^a	3.6±3.4	0.6±0.2	1.1±0.3	4.3±3.3
		α-HTBZ	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
		β-HTBZ	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
		9-デスマチルβ-HTBZ	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

a: 参考値, b: 5例, c: 1例, d: 3例 平均値±標準偏差
(注)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

(2) 反復投与²⁾

健康成人24例にテトラペナジン25mgを1日1回5日間反復経口投与したとき、血漿中HTBZ(α-HTBZとβ-HTBZ)濃度が定常状態にあると予測される5日目のAUC₀₋₂₄(551.64±738.62ng·hr/mL)は、1日目のAUC₀₋₂₄(828.47ng·hr/mL)の約1.1倍であった。t_{1/2}は1日目及び5日目でそれぞれ約5.4時間及び約6.4時間であり、大きな違いは認められなかった。(外国人でのデータ)

(3) 食事の影響³⁾

健康成人25例にテトラペナジン25mgを空腹時あるいは高脂肪高カロリー食摂取30分後に単回経口投与したとき、α-HTBZ及びβ-HTBZのCmax及びAUCに顕著な差はなく、食事の影響は認められなかった。(外国人でのデータ)

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^a (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
α-HTBZ					
空腹時	32.2±13.0	1.00	6.82±2.42 ^b	175±76.4	196±97.5 ^b
食後	30.6±10.0	2.00	5.98±1.83	197±83.9	215±105
β-HTBZ					
空腹時	18.4±14.1	1.50	3.40±2.10 ^c	89.5±105	102±134 ^c
食後	17.5±12.1	2.50	3.50±1.76 ^b	97.8±114	107±146 ^b

a: 中央値, b: 23例, c: 22例 平均値±標準偏差

2. 分布

平衡透析法により、テトラペナジン、α-HTBZ、β-HTBZのin vitroでのヒト血漿蛋白結合率は、テトラペナジンが82~85%、α-HTBZが60~68%、β-HTBZが59~63%であった⁴⁾。有色ラットにおいて、テトラペナジンのメラニン含有組織(眼、有色毛及びブドウ膜)への親和性が認められた⁵⁾。

3. 代謝(薬物代謝酵素)⁶⁾

In vitro試験から、テトラペナジンはカルボニル還元酵素により活性代謝物であるα-HTBZ及びβ-HTBZへ代謝され、その他、チトクロムP450(CYP1A2)で酸化的に代謝されることが示唆されている。α-HTBZはCYP3A4及びCYP2D6、一部CYP1A2によって、さらに9-デスマチルα-HTBZ、10-デスマチルα-HTBZへ、β-HTBZはCYP2D6、一部CYP3A4によって9-デスマチルβ-HTBZ、10-デスマチルβ-HTBZへ酸化的に代謝される。

4. 排泄

健康成人男子6例に、¹⁴C標識したテトラペナジン25mgを単回経口投与したとき、投与後216時間までに尿中及び糞中から回収された総放射能は投与量の87.5%であった。その内訳は尿中が75.4%、糞中が12.1%であり、主要排泄経路は尿中であった⁷⁾。(外国人でのデータ)

健康成人男子17例にテトラペナジン12.5mg、25mg及び50mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後24時間までに、α-HTBZ、β-HTBZ及び9-デスマチルβ-HTBZはそれぞれ投与量の0.6~1.1%、0.3~0.7%及び1.8~2.1%が尿中に排泄された。テトラペナジンは尿中に検出されなかった⁸⁾。

(注)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

5. 肝機能障害患者における薬物動態⁹⁾

軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pughスコア: 5~9)患者及び健康成人各12例に、テトラペナジン(TBZ)25mgを単回経口投与したとき、健康成人では多くの測定時点において血漿中のテトラペナジンは定量限界未満であったのに対して、肝機能障害患者ではテトラペナジンのCmaxは43.8ng/mLを示し、活性代謝物(α-HTBZとβ-HTBZ)のTmax及びt_{1/2}は健康成人に比べて延長し、AUC_{0-∞}は増加した。また、肝機能障害患者では、Child-Pughスコアの増加に伴ってテトラペナジン及び活性代謝物(α-HTBZとβ-HTBZ)のAUC_{0-∞}は増加し、t_{1/2}は延長した。(外国人でのデータ)

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^a (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
TBZ				
健康成人 ^b	-	-	-	-
肝機能障害患者	43.8±35.3 ^c	1.00 ^c	17.5±7.81 ^b	151±109 ^d
α-HTBZ				
健康成人	35.0±11.2	1.00	6.10±2.40	182±96.0
肝機能障害患者	30.5±15.0	1.75	10.1±5.53 ^e	247±114
β-HTBZ				
健康成人	18.8±9.83	1.00	3.68±1.43	81.6±71.2
肝機能障害患者	17.4±12.8	1.75	8.42±6.09 ^e	107±51.7

平均値±標準偏差
a: 中央値, b: 多くの測定時点において定量限界未満であり算出できず, c: 9例, d: 8例, e: 11例

6. 腎機能障害患者における薬物動態

テトラペナジンとその代謝物の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響については検討されていない。

7. CYP2D6遺伝子多型の薬物動態¹³⁾

テトラペナジン(TBZ)の活性代謝物 α -HTBZ及び β -HTBZはCYP2D6の基質であることが示されている。健康成人男子17例にテトラペナジン12.5、25及び50mgを空腹時単回経口投与したとき、CYP2D6のIntermediate Metabolizer(IM)における α -HTBZ及び β -HTBZのCmax及びAUC_{0-∞}はExtensive Metabolizer(EM)よりいずれも高値を示し、9-デスマチル β -HTBZのCmax及びAUC_{0-∞}は低値を示した。血漿中 α -HTBZ、 β -HTBZ及び9-デスマチル β -HTBZ濃度はCYP2D6表現型によって影響されることが示唆された。

TBZ投与量(mg)	CYP2D6表現型	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
α-HTBZ						
12.5	EM	5	19.0±5.4	1.3±0.4	4.5±1.2	75.2±29.4
	IM	1	33.2	1.0	7.1	202.4
25	EM	5	46.8±6.0	1.2±0.3	4.9±0.5	204.2±47.5
	IM	1	59.1	1.0	6.5	267.1
50	EM	5	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
β-HTBZ						
12.5	EM	5	9.0±5.1	1.4±0.7	2.5±0.9	23.0±12.5
	IM	1	29.2	1.0	6.2	141.0
25	EM	5	24.1±5.1	1.3±0.3	3.5±1.5	71.2±19.2
	IM	1	58.0	1.0	4.5	158.2
50	EM	5	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
9-デスマチルβ-HTBZ						
12.5	EM	5	8.6±1.7	1.6±0.5	11.7±1.4	95.1±19.3
	IM	1	3.6	1.5	16.3	82.1
25	EM	5	17.9±2.0	1.8±0.4	10.6±1.3	205.2±28.1
	IM	1	13.4	1.0	13.9	166.9
50	EM	5	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

平均値±標準偏差

(注)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

8. 相互作用

(1) 薬剤トランスポーター(P-糖蛋白質)に関連した相互作用

健康成人12例に、テトラペナジン50mgとP-糖蛋白質の基質であるジゴキシン0.25mgを併用したとき、テトラペナジンはジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった¹⁴⁾。

(外国人でのデータ)

In vitro試験から、テトラペナジン及び α -HTBZはP-糖蛋白質の基質ではないが、 β -HTBZは基質であることが示唆された¹⁵⁾。

(注)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

(2) CYP2D6阻害薬との相互作用¹⁶⁾

健康成人30例に、強力なCYP2D6阻害薬であるパロキセチン20mgの反復投与時(血漿中濃度が定常状態のとき)にテトラペナジン50mgを併用投与したとき、テトラペナジンを単独投与したときに比べ、 α -HTBZ及び β -HTBZのCmaxはそれぞれ約1.4倍、約2.4倍に、AUC_{0-∞}はそれぞれ約3.2倍、約8.9倍に増加した。t_{1/2}は、 α -HTBZで約2倍、 β -HTBZで約3倍遅延した。

(外国人でのデータ)

(注)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

9. QT/QTc間隔に及ぼす影響¹⁷⁾

健康成人51例に、テトラペナジン25、50mg、モキシフロキサシン400mg又はプラセボを空腹時に単回経口投与したとき、投与後2.5時間における、QTc1間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差はモキシフロキサシン400mg投与時で12.5msec延長したのに対し、テトラペナジン25mg及び50mg投与時ではそれぞれ3.6msec及び7.7msec延長した。また、50mg投与時の90%信頼区間の上限は10.4msecであり、10msecを上回っていたことから、テトラペナジンはモキシフロキサシンと比較して程度は小さいものの、QTc間隔を延長する可能性が示唆された。

(外国人でのデータ)

(注)本剤の承認された1回最高投与量は37.5mgである。

【臨床成績】

1. 国内

(1) 短期投与試験¹⁸⁾

国内でハンチントン病患者23例を対象に実施した第Ⅲ相オープンラベル試験の結果、テトラペナジン投与後におけるUHDRS(ハンチントン病統一評価尺度)のTCS(舞踏運動合計スコア)におけるベースライン(16.5±4.8)からの変化量(平均値±標準偏差)は、-9.7±4.8であり、海外試験から想定されたプラセボの変化量(-1.13)に比し有意に減少した。

TCSのベースラインからの変化量

例数	平均値±標準偏差	95%信頼区間	p値 ^{a)}
23	-9.7±4.8	-11.7~-7.6	<0.0001

a: 帰無仮説を-1.13としたt分布に基づく1標本の検定

(2) 長期継続投与試験¹⁹⁾

国内で短期投与試験を終了したハンチントン病患者19例を対象に実施した長期継続投与試験の結果、UHDRSのTCSにおけるベースライン(17.2±5.0)からの変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ24週で-11.1±4.5、48週で-11.9±5.4であり、効果は48週目まで維持された。

TCSのベースラインからの変化量

評価時期	例数	平均値±標準偏差	95%信頼区間
12週	19	-11.1±3.7	-12.9~-9.2
16週	19	-11.5±4.7	-13.8~-9.3
24週	19	-11.1±4.5	-13.3~-8.9
32週	19	-11.1±5.4	-13.7~-8.5
40週	17	-11.8±4.9	-14.3~-9.3
48週	17	-11.9±5.4	-14.7~-9.1

2. 海外

(1) プラセボ対照試験²⁰⁾

米国でハンチントン病患者84例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、UHDRSのTCSにおけるベースラインからの平均変化量(最小二乗平均値±標準偏差)は、テトラペナジン(TBZ)群で-5.04±0.49、プラセボ群で-1.52±0.67であり、テトラペナジン群ではプラセボ群に比し有意に減少した。UHDRSの機能評価(Part IV)において、テトラペナジン群ではプラセボ群に比し有意な悪化がみられたが、臨床的問題となる変化ではなかった。

TCSのベースラインからの平均変化量

群	例数	推定値±標準誤差	95%信頼区間	p値 ^{a)}
TBZ	54	-5.04 ± 0.49	-6.02~-4.07	<0.0001
プラセボ	30	-1.52 ± 0.67	-2.86~-0.19	
群間差		3.52 ± 0.82	-5.15~-1.89	

注: 欠測値は最終評価値を用いて補填した。

a: 投与群及び施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

(2) 長期投与試験²¹⁾

米国でハンチントン病患者75例を対象に実施した長期投与試験(最高投与量テトラペナジン200mg/日)の結果、UHDRSのTCSにおけるベースライン(14.95±3.67)からの変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ投与24週で-5.75±4.98、48週で-5.49±5.44、80週で-4.60±5.55であり、いずれの評価時期においてもベースラインに比し、有意な減少が認められた。81週は離脱期(テトラペナジン未服用)であり、TCSは服用前のベースライン値とほぼ同程度まで増加した。

TCSのベースラインからの変化量

評価時期	例数	平均値±標準偏差	95%信頼区間	p値 ^{a)}
2週	73	-3.60 ± 3.07	-4.32~-2.89	<0.0001
6週	74	-5.09 ± 4.13	-6.05~-4.14	<0.0001
12週	73	-5.78 ± 3.69	-6.64~-4.92	<0.0001
24週	72	-5.75 ± 4.98	-6.92~-4.58	<0.0001
36週	58	6.12 ± 4.61	-7.33~-4.91	<0.0001
48週	57	-5.49 ± 5.44	-6.93~-4.05	<0.0001
64週	12	-5.92 ± 5.09	-9.15~-2.68	0.0020
80週	45	-4.60 ± 5.55	-6.27~-2.93	<0.0001
81週(離脱期)	41	-0.17 ± 4.82	-1.69~-1.35	0.8216

a: paired t-test

【薬効薬理】

テトラベナジンは中枢神経系前シナプスにおいて、モノアミン小胞トランスポーター2 (VMAT2) を選択的に阻害することにより、神経終末のモノアミン類(ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン)を漏洩させる。テトラベナジンの抗舞踏運動作用は主としてハンチントン病の主病変部位である線条体においてドパミンを漏洩することによるものであると推察される。テトラベナジンの活性化代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZも、テトラベナジンと同程度のヒトVMAT2阻害作用を示した。

1. モノアミン漏洩作用

- (1) テトラベナジンは、ラット脳内(視床下部、前頭皮質、線条体)のモノアミンを漏洩し、その作用は2時間持続した。モノアミン漏洩作用は線条体ドパミンに対して最も選択性が高かった¹⁷⁾。
- (2) HTBZは、ウシ副腎髄質クロム親和性顆粒細胞膜上の[H]-HTBZ結合部位に対して、テトラベナジンと同程度の親和性及び選択性を示した^{18,19)}。また、ヒト脳において、黒質緻密部、青斑核、背側縫線核での結合が高かった²⁰⁾。

2. 抗舞踏運動作用

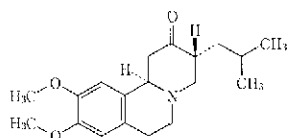
- (1) ハンチントン病モデルマウス(BACHD)にテトラベナジンを単回皮下投与すると、常同行動の抑制が認められた²¹⁾。
- (2) ハンチントン病モデルマウス(YAC128、BAC11D)のD₂受容体発現細胞において認められるPaired-Pulse Facilitationの抑制は、テトラベナジンにより回復した²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テトラベナジン(Tetrabenazine)

化学名：(3*R*S,11*b*R*S*)-9,10-Dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-3,4,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2(1*b*1*f*)-one

構造式：



分子式：C₁₉H₂₇NO₃

分子量：317.42

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、エタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい

融点：127～131℃

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした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ずること。

【包装】

コレアジン錠12.5mg：PTP 100錠(10錠×10)

【主要文献】

- 1) アルフレッサ ファーマ株：国内第I相単回投与時の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 2) Prestwick Pharmaceutical Inc.：テトラベナジンの単回及び反復経口投与による薬物動態試験に関する資料(社内資料)
- 3) Prestwick Pharmaceutical Inc.：テトラベナジンの薬物動態に対する食事の影響に関する資料(社内資料)
- 4) Prestwick Pharmaceutical Inc.：テトラベナジンの血漿蛋白結合率に関する資料(社内資料)
- 5) Cambridge Laboratories：テトラベナジンの組織内分布に関する資料(社内資料)
- 6) Prestwick Pharmaceutical Inc.：テトラベナジンの血漿中代謝物解析に関する資料(社内資料)
- 7) Prestwick Pharmaceutical Inc.：テトラベナジンの排泄に関する資料(社内資料)

- 8) Prestwick Pharmaceutical Inc.：肝機能障害患者における薬物動態試験に関する資料(社内資料)
- 9) Prestwick Pharmaceutical Inc.：ジゴキシンの併用時の薬物相互作用に関する資料(社内資料)
- 10) Prestwick Pharmaceutical Inc.：P-糖蛋白質試験に関する資料(社内資料)
- 11) Prestwick Pharmaceutical Inc.：パロキセチン反復併用時の相互作用に関する資料(社内資料)
- 12) Prestwick Pharmaceutical Inc.：QT/QTc間隔に及ぼす影響に関する資料(社内資料)
- 13) アルフレッサ ファーマ株：ハンチントン病患者を対象とした国内第III相試験(短期投与試験)に関する資料(社内資料)
- 14) アルフレッサ ファーマ株：ハンチントン病患者を対象とした国内第III相試験(長期投与試験)に関する資料(社内資料)
- 15) Huntington Study Group：Neurology. 66, 366(2006)
- 16) Frank S.：BMC Neurology. 9, 62(2009)
- 17) Pettibone, DJ, et al.：Eur. J. Pharmacol. 102, 425(1984)
- 18) Scherman, D, et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80, 584(1983)
- 19) Scherman, D, et al.：Mol. Pharmacol. 33, 72(1988)
- 20) Thibaut, F, et al.：Brain Res. 692, 233(1995)
- 21) André, VM, et al.：J. Neurosci. 31, 1170(2011)
- 22) André, VM, et al.：Front in System Neurosci. 5, 1(2011)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

【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、投薬は1回14日分を限度とされています。

alfresa
製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

(報道発表用)

1	販売名	シムジア皮下注 200mg シリンジ
2	一般名	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)
3	申請者名	ユーシービージャパン株式会社
4	成分・含量	1 シリンジ 1mL 中、セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) 200 mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。 なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。
6	効能・効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付する。

TNF α 阻害薬(ペグヒト化抗ヒトTNF α モノクローナル抗体Fab'断片製剤)

日本標準商品分類番号

873999

シムジア[®]皮下注 200mg シリンジCimzia[®] 200mg Syringe for S.C. Injection

セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤

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)

貯法: 遮光、凍結を避け2~8°Cで保存

使用期限: 包装に表示

承認番号	XXXXXXXXXXXX
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	2007年9月

【警告】

- 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診察経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
- 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

販売名	シムジア皮下注 200 mg シリンジ
有効成分	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)
成分・含量(1シリンジ1mL中)	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え) 200 mg
添加物(1シリンジ1mL中)	酢酸ナトリウム水和物 1.36 mg 塩化ナトリウム 7.31 mg
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
性状	無色～黄色を呈する澄明～乳白色の液体である
pH	pH 4.5~4.9
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1.5

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
- 本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用は行わないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)として、1回400 mgを初回、2週後、4週後に皮下注射し、以後1回200 mgを2週間の間隔で皮下注射する。
なお、症状安定後には、1回400 mgを4週間の間隔で皮下注射できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治療所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。（「副作用」の項参照）〕
- (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。（「副作用」の項参照）〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。投与中に重篤な感染症が発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫、白血病等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。（「臨床成績」の項参照）
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後に活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、消耗、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した症例である。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無の検査をすること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (6) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。（「副作用」の項参照）
- (9) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
- (10) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

- (11) 使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。
- (12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

3. 副作用

<国内臨床試験>

国内の関節リウマチにおける臨床試験において、安全性解析対象症例 528 例中 302 例 (57.2%) において臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼻咽頭炎 66 例 (12.5%)、上気道感染 38 例 (7.2%)、咽頭炎 26 例 (4.9%)、気管支炎 19 例 (3.6%)、带状疱疹 18 例 (3.4%)、肝機能異常 16 例 (3.0%) 等であった。

<海外臨床試験>

海外の関節リウマチにおけるプラセボを対照とした臨床試験において、安全性解析対象症例 1774 例中 687 例 (38.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頭痛 59 例 (3.3%)、発疹 39 例 (2.2%)、尿路感染 37 例 (2.1%) 等であった。

(1) 重大な副作用

1) 敗血症（頻度不明*）、肺炎（1.5%）等の重篤な感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症〔細菌、真菌（ニューモシスティス等）、寄生虫、ウイルス等の日和見感染症によるもの〕があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核（頻度不明*）

結核〔肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む〕があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応（頻度不明*）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 脱髄疾患（頻度不明*）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）（頻度不明*）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）があらわれる

ことがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明*）

抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

7) 間質性肺炎（0.4%）

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤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）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

*：海外臨床試験又は海外市販後自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
抵抗機構	細菌感染（膿瘍を含む）、ウイルス感染（带状疱疹、ヘルペス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、インフルエンザ様疾患を含む）	真菌感染、副鼻腔炎		
精神神経系			頭痛、感覚異常、浮動性めまい	不安、気分障害、自殺企図、譫妄、精神的機能障害、攻撃性、片頭痛、末梢性ニューロパチー、振戦、発作、錐体外路障害、三叉神経痛、協調運動・平衡障害、発声障害、仮面状顔貌、睡眠障害、失神
血液			貧血、リンパ節症	リンパ球減少、好酸球性障害、白血球増加、血小板増加、脾腫、赤血球増加、白血球形態異常、凝固時間延長
代謝			甲状腺障害、体重変動、脂質異常症、血中ブドウ糖変動	電解質失調、食欲障害、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘモジデリン沈着症
眼			眼の炎症、眼瞼炎、涙器障害	視覚障害
耳			難聴	耳鳴、回響性めまい
循環器		高血圧	血管炎、虚血性冠動脈障害（心筋梗塞、狭心症を含む）、伝導ブロック	不整脈、動悸、心筋症（心不全を含む）、心膜炎、凝固亢進（肺塞栓症、血栓性静脈炎を含む）、低血圧、斑状出血（血腫、点状出血を含む）、脳血管発作、動脈硬化症、レイノー現象、網状皮斑、毛細血管拡張症
呼吸器			喘息、気道の炎症、咳嗽	胸水、呼吸困難、気道うっ血、鼻潰瘍

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
消化器		胃炎、菌痢炎	口唇炎、口内炎、舌炎、腸炎、下痢、消化不良、便秘	悪心、嘔吐、食道炎、胃腸潰瘍及び穿孔、腹部膨満、口乾咽頭乾燥、腹水、嚥下痛、腸運動過剰
肝臓		肝障害		肝炎、肝不全、肝硬変、胆汁うっ滞、胆石症
皮膚	発疹(湿疹、皮膚炎、紅斑等)	爪の障害	脱毛症、そう痒、ざ瘡	汗腺障害、光線過敏症、皮膚乾燥、急性熱性好中球性皮膚症、皮膚剥脱・落屑、水疱、皮膚潰瘍、酒さ、ばら色批癬疹、皮膚線条、皮膚変色、毛質障害、皮膚損傷
筋骨格系		関節炎		筋障害、腱症
腎臓・泌尿器			尿検査異常	腎機能障害、尿中血陽性、腎結石症、膀胱及び尿道の症状、腎症(腎炎を含む)
生殖器			月経周期及び子宮出血異常(無月経を含む)	乳房障害、無精子症、亀頭炎、陰分泌物、性機能不全
その他	注射部位反応	KL-6 増加	疼痛、発熱	出血(鼻、消化管、皮下等)、自己抗体陽性、サルコイドーシス、血清病、脂肪織炎、浮腫(末梢及び顔面を含む)、CK 増加、自然流産、無力症、瘻孔、悪寒、温度感覚の異常、発汗、潮紅、ALP 増加、血中尿酸増加、治癒不良、良性腫瘍又は嚢胞(皮膚乳頭腫を含む)、前癌病変(口腔内白斑症、メラノサイト性母斑を含む)

*: 海外臨床試験又は海外市販後自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中に本剤を投与したクローン病患者において、臍帯血及び出生児血中への移行が認められた。]¹⁾

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている。]

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

本剤の最大耐量は確立されていない。最高 800 mg の皮下投与及び 20 mg/kg の静脈内投与が行われたが、重篤な副作用は認められていない。過量投与時には、有害事象又は副作用の有無を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

1) 室温に戻してから投与すること。室温に戻るまでは、本剤の注射針のキャップを外さないこと。通常、室温に戻すには 30 分程度必要である。

2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子又は変色が認められる場合は使用しないこと。

(3) 投与时

1) 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一箇所への 2 本の注射は避けること。

2) 皮膚の圧痛、挫傷、発赤、硬化がある部位には注射しないこと。

9. その他の注意

(1) 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間まで、海外では 4 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 本剤は、マウス及びラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(3) 本剤は、うっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

(4) 海外の臨床試験において、本剤が一部の凝固検査キットに干渉することが認められている。[凝固系に異常がない患者において、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を見かけし延長させることがある。トロンビン時間(TT)及びプロトロンビン時間(PT)の測定への干渉は認められていない。]本剤が、生体内での凝固系に影響を及ぼすかどうか明らかではないが、本剤投与後の凝固検査においては、異常凝固測定値の解釈に注意すること。

(5) ラット(5日間反復静脈内投与毒性試験)とサル(28日間反復静脈内投与毒性試験、13、26及び52週間反復皮下投与毒性試験)における組織病理検査では、50 mg/kg/週以上の用量で、多くの器官(リンパ節、注射部位、脾臓、副腎、子宮、子宮頸及び脳脈絡叢)のマクロファージに空胞の形成がみられ、脳脈絡叢上皮細胞の空胞形成(サルのみ)が認められた。これらの空胞形成は、PEGが取り込まれたことが原因と考えられるが、13週間及び26週間の回復期間後に一部消失した。なお、サルに50 mg/kg/週を投与したときの C_{max} 及びAUCは、ヒトに400 mgを投与したときのそれぞれ20.0倍及び13.9倍であった。

(6) 国内臨床試験において、二重盲検比較試験(24週)及び継続長期試験(52週)を通じた抗体発現率(全時点中抗体陽性が1回以上)は、メトトレキサート併用下では8.2%及びメトトレキサート非併用下では29.9%であった。また、52週の継続投与試験において2週間隔投与及び4週間隔投与でそれぞれメトトレキサート併用下では2.4%及び4.7%、メトトレキサート非併用下では11.4%及び10.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体が発現した患者においては、血中濃度が低下する傾向が認められたが、有効性及び安全性への影響は明らかでない(「薬物動態」の項参照)。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与^{*)}

(日本人における成績)

健康成人に、セルトリズマブ ペゴル 100 mg、400 mg 及び 800 mg を単回皮下投与した時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中濃度と、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、用量にほぼ比例して増加し、セルトリズマブ ペゴルの薬物動態は 100 mg から 800 mg の用量範囲で線形性を示した。

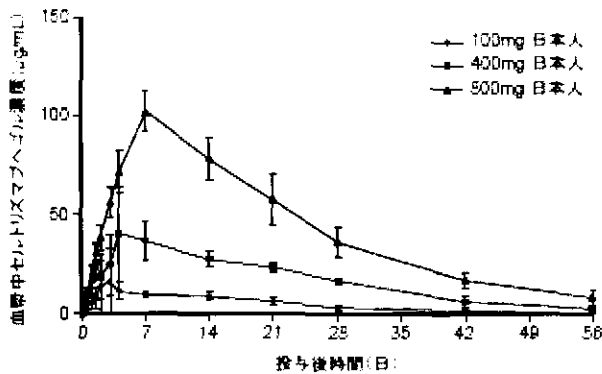


図1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴル濃度推移 (平均値±標準偏差)

表1 健康成人に単回皮下投与時の血漿中セルトリズマブ ペゴルの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (day)	AUC_{0-4} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)
100	18.4±15.8 (n=6)	5.4±4.6 (n=6)	229±81 (n=6)	295±81 (n=5)	11.1±3.7 (n=5)
400	46.3±13.1 (n=6)	4.8±1.7 (n=6)	949±121 (n=6)	991±116 (n=6)	10.7±3.1 (n=6)
800	102.3±10.3 (n=4)	7.1±0.0 (n=4)	2398±280 (n=4)	2569±360 (n=4)	13.2±3.0 (n=4)

(外国人における成績)

外国人の健康成人被験者にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-4} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ $49.5 \pm 8.2 \mu\text{g/mL}$ 及び $6.0 \pm 1.5 \text{ day}$ 、 $1127 \pm 160 \mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、 $1198 \pm 175 \mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 及び $13.0 \pm 2.6 \text{ day}$ であり、日本人と外国人の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同程度であった。

(2) MTX 併用反復投与 (日本人における成績)

MTX 併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル 200 mg を 0、2、4 週時、その後 100 mg を 2 週間隔、及び 400 mg を 0、2、4 週時、その後 200 又は 400 mg を 2 週間隔で反復皮下投与した時、24 週における血漿中トラフ濃度は、100 mg 群で $11 \mu\text{g/mL}$ 、200 mg 群で $31 \mu\text{g/mL}$ 、400 mg 群で $65 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、200 mg の維持投与量を 2 週間隔及び 400 mg の維持投与量を 4 週間隔で反復皮下投与した時、52 週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ $31 \mu\text{g/mL}$ 及び $21 \mu\text{g/mL}$ であった。

(3) MTX 非併用反復投与 (日本人における成績)

MTX 非併用下で関節リウマチ患者にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を 0、2、4 週時、その後 200 mg を 2 週間隔で反復皮下投与した時、24 週における血漿中トラフ濃度は $22 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、200 mg の維持投与量を 2 週間隔及び 400 mg の維持投与量を 4 週間隔で反復皮下投与した時、52 週における血漿中トラフ濃度は、それぞれ $21 \mu\text{g/mL}$ 及び $14 \mu\text{g/mL}$ であった。

2. 吸収 (外国人における成績)

外国人の健康成人にセルトリズマブ ペゴル 60 mg 及び 200 mg を単回皮下投与した時の絶対的生物学的利用率は 88% 及び 76% であった。

3. 代謝・排泄 (外国人における成績)

セルトリズマブ ペゴルのたん白質部分はペプチド及びアミノ酸に代謝されると推定される。外国人の健康成人にセルトリズマブ ペゴル 400 mg を単回皮下投与した時、尿中にはセルトリズマブ ペゴルから遊離した PEG が検出され、未変化体は検出されなかった。

外国人関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析から、セルトリズマブ ペゴルのクリアランスは体重 70kg に比べて体重 40kg では約 30% 減少、体重 120kg では約 40% 増加し、抗セルトリズマブ ペゴル抗体陽性例では陰性例に比べてクリアランスは約 3 倍増加し、定常状態における $AUC_{0-\infty}$ は約 60%、 C_{max} は約 50%、トラフ濃度は約 80% 減少すると予測された。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験^{*)}

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験における 12 週時の ACR 改善基準における有効率 (ACR20、ACR50、ACR70) を下表に示す。本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg を 2 週間隔投与) における ACR20 はプラセボ群に比べ有意に改善した。

*: ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%/50%/70% 以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%/50%/70% 以上改善した症例の割合

表2 12週時におけるACR20、ACR50、ACR70 (国内・第Ⅱ/Ⅲ相用量反応試験)

	プラセボ (+MTX ^{a)})	本剤 + MTX		
		100 mg	200 mg	400 mg
ACR20	28.6 (22/77)	62.5 (45/72)	76.8 (63/82)	77.6 (66/85)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)}	-	4.17	8.29	8.68
[95%信頼区間]又は [97.5%信頼区間]	-	[2.10, 8.28] ^{c)}	[3.67, 18.72] ^{d)} $p < 0.0001$ ^{e)}	[3.85, 19.57] ^{d)} $p < 0.0001$ ^{e)}
ACR50	7.8 (6/77)	34.7 (25/72)	41.5 (34/82)	51.8 (44/85)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)}	-	6.29	8.38	12.70
[95%信頼区間]	-	[2.40, 16.51]	[3.27, 21.50]	[4.98, 32.37]
ACR70	0 (0/77)	13.9 (10/72)	20.7 (17/82)	25.9 (22/85)
プラセボ群に対するオッズ比 ^{b)}	-	-	-	-
[95%信頼区間]	-	-	-	-
% (例数)				
a) MTX = メトトレキサート				
b) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル				
c) 検定の多重性は Bonferroni 法に基づき調整 (有意水準: 両側 2.5%)				
d) 97.5%信頼区間				
e) 95%信頼区間				

24 週時の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score: mTSS) で評価した結果を下表に示す。本剤投与群 (200 mg 及び 400 mg を 2 週間隔投与) における mTSS のベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表3 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
(国内・第II/III相用量反応試験)

	プラセボ (+MTX ^a)	本剤 + MTX		
		100 mg	200 mg	400 mg
ベースライン	52.70 ± 57.27 (77)	54.80 ± 62.52 (70)	50.37 ± 53.36 (82)	49.93 ± 47.20 (84)
ベースラインからの 変化量	2.78 ± 5.15 (76)	1.05 ± 2.85 (70)	0.21 ± 2.01 (81)	0.65 ± 2.95 (84)
群間差 [95%信頼区間] ^b	-	-1.74 [-2.85, -0.62]	-2.57 [-3.65, -1.48]	-2.12 [-3.19, -1.05]
平均値±標準偏差(例数)				
a) MTX = メトトレキサート				
b) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル				

(2) 第III相二重盲検比較試験⁴⁾

メトトレキサートを投与ができない活動性関節リウマチ患者を対象にメトトレキサートを併用しないで実施したプラセボ対照二重盲検比較試験結果より、12週時のACR20、ACR50、ACR70を下表に示す。本剤200mg投与群(2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表4 12週時におけるACR20、ACR50、ACR70
(国内・第III相二重盲検比較試験)

	プラセボ	200 mg
ACR20	14.9 (17/114)	67.2 (78/116)
プラセボ群に対するオッズ比 ^a [95%信頼区間]	-	11.71 [6.14, 22.31]
		p < 0.0001
ACR50	6.1 (7/114)	37.9 (44/116)
プラセボ群に対するオッズ比 ^a [95%信頼区間]	-	9.34 [3.99, 21.89]
ACR70	0 (0/114)	19.0 (22/116)
プラセボ群に対するオッズ比 ^a [95%信頼区間]	-	-
% (例数)		
a) 投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル		

24週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を下表に示す。本剤200mg投与群(2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ低かった。

表5 24週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
(国内・第II/III相用量反応試験)

	プラセボ	200 mg
ベースライン	46.13 ± 54.43 (114)	36.48 ± 51.33 (116)
ベースラインからの変化量	2.49 ± 5.52 (114)	0.44 ± 1.83 (114)
群間差 [95%信頼区間] ^a	-	-1.97 [-3.04, -0.90]
平均値±標準偏差(例数)		
a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル		

2. 海外臨床試験

(1) 第III相二重盲検比較試験⁵⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にメトトレキサート併用下で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験(RAPID1、RAPID2)における24週時のACR20、ACR50、ACR70を下表に示す。いずれの試験においても、本剤投与群(200mg及び400mgを2週間隔投与)におけるACR20はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表6 24週時におけるACR20、ACR50、ACR70(海外臨床試験)

	プラセボ (+MTX ^a)	本剤 + MTX	
		200 mg	400 mg
RAPID1			
ACR20	13.6 (27/198)	58.8 (228/388)	60.8 (236/388)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [97.5%信頼区間]	-	9.25 [5.49, 15.59]	10.07 [5.97, 16.99]
		p < 0.001 ^c	p < 0.001 ^c
ACR50	7.6 (15/198)	37.1 (144/388)	39.9 (155/388)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	7.59 [4.28, 13.44]	8.52 [4.61, 15.07]
ACR70	3.0 (6/198)	21.4 (83/388)	20.6 (80/388)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	9.25 [3.93, 21.75]	8.69 [3.69, 20.46]
RAPID2			
ACR20	8.7 (11/127)	57.3 (141/246)	57.6 (141/245)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [97.5%信頼区間]	-	14.43 [6.71, 31.02]	14.33 [6.67, 30.80]
		p < 0.001 ^c	p < 0.001 ^c
ACR50	3.1 (4/127)	32.5 (80/246)	33.1 (81/245)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	14.83 [5.29, 41.58]	15.30 [5.46, 42.92]
ACR70	0.8 (1/127)	15.9 (39/246)	10.6 (26/245)
プラセボ群に対するオッズ比 ^b [95%信頼区間]	-	23.85 [3.23, 175.90]	15.46 [2.07, 115.42]
% (例数)			
a) MTX = メトトレキサート			
b) 投与群及び地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル			
c) 検定の多重性はBonferroni法に基づき調整(有意水準: 両側 2.5%)			

RAPID1において、52週時の関節破壊進行を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果を下表に示す。本剤投与群(200mg及び400mgを2週間隔投与)におけるmTSSのベースライン時からの変化量は、プラセボ群に比べ有意に低かった。

表7 52週時におけるmTSSのベースライン時からの変化量
(海外臨床試験・RAPID1)

	プラセボ (+MTX ^a)	本剤 + MTX	
		200 mg	400 mg
ベースライン	39.0 ± 44.5 (199)	38.4 ± 49.4 (391)	38.3 ± 47.1 (389)
ベースラインからの変化量	2.8 ± 7.8 (181)	0.4 ± 5.7 (364)	0.2 ± 4.8 (363)
プラセボ群に対するオッズ比 群間差 [97.5%信頼区間] ^b	-	-0.5 [-1.5, 0.0]	-0.6 [-1.5, 0.0]
p値 ^c		p < 0.001	p < 0.001
平均値±標準偏差(例数)			
a) MTX = メトトレキサート			
b) Hodges-Lehmannの点推定値及び正確な信頼区間			
c) ベースラインからの変化量のランクに於いて、投与群及び地域を因子、ベースライン値のランクを説明変数とした共分散分析モデル			

(2) 第III相二重盲検比較試験⁶⁾

メトトレキサートにより十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象に、メトトレキサート併用下で、4週間の初期治療(本剤400mgの2週間隔投与)後、本剤200mgを2週間隔投与し16週時においてACR20を達成した症例を、18週時に3群(本剤200mgの2週間隔投与、本剤400mgの4週間隔投与又はプラセボ)に割り付け、34週時の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。34週時におけるACR20は、プラセボ群44.9%(31/69例)、本剤200mgの2週間隔投与群67.1%(47/70例)、

本剤 400 mg の 4 週間隔投与群 65.2% (45/69 例) であり、本剤投与群 (200 mg の 2 週間隔及び 400 mg の 4 週間隔) においてプラセボ投与群と比較して有意に臨床効果の維持が認められた (本剤 200 mg の 2 週間隔: $p = 0.009$ 、本剤 400 mg の 4 週間隔: $p = 0.017$)。

(3) 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験)⁷⁾

海外におけるクローン病及びその他の疾患を対象とした比較対照試験及び非盲検試験では、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発生率 (95%信頼区間) は、本剤投与群の患者 4,650 例で 100 人年あたり 0.5 (0.4, 0.7) に対し、プラセボ投与群の患者 1,319 例で 100 人年あたり 0.6 (0.1, 1.7) であった。

関節リウマチ患者では、2,367 例で合計 3 例のリンパ腫が認められた。これは母集団で予測される値の約 2 倍に相当する。また、クローン病及びその他の比較対照臨床試験で、本剤投与群の患者 2,657 例でリンパ腫 1 例、プラセボ投与群の患者 1,319 例でホジキンリンパ腫 1 例が発現した。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。

【薬効薬理】

1. セルトリズマブ ペゴルは *in vitro* 試験において、以下の作用を示した。
 - ・遺伝子組換えヒト TNF α (rhTNF α) に高い親和性 (K_d 値: 71.6~103 pM) で結合した。
 - ・rhTNF α の生物活性を中和 (IC₅₀ 値: 約 1~4 ng/mL) した。
 - ・膜結合型 rhTNF α に対しても結合及び中和作用がみられた。
 - ・LPS 刺激による TNF α 及び IL-1 β の産生を抑制した。
2. セルトリズマブ ペゴルは *in vivo* 試験において、ヒト TNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の進行を抑制した。⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN)
Certolizumab Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

本質: 遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab' 断片の誘導体であり、マウス抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなり、H 鎖 227 番目の Cys 残基にメトキシポリエチレングリコール (平均分子量: 約 20,000) が 2 分子結合したリジンを含むマレイミド誘導体が共有結合している。セルトリズマブ ペゴルは、214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 1 分子と 229 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 断片 1 分子からなる修飾タンパク質。

分子式: H 鎖 C₁₀₈₁H₁₅₆₂N₂₈₄O₃₃₈S₁₀

L 鎖 C₁₀₃₈H₁₅₀₉N₂₇₂O₃₃₄S₆

分子量: 約 90,000

【承認条件】

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

【包装】

シムジア皮下注 200mg シリンジ: 200mg×1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Wolf, D., et al.: (American College of Rheumatology, Abstract, 2010)
- 2) 社内資料 (海外第 I 相試験成績 PHA-024 試験)
- 3) 社内資料 (国内第 II/III 相用量反応試験成績 CDP870-041 試験)
- 4) 社内資料 (国内第 III 相二重盲検比較試験成績 RA0006 試験)
- 5) 社内資料 (海外第 III 相二重盲検比較試験成績 RAPID1、RAPID2)
- 6) 社内資料 (海外第 IIIb 相二重盲検比較試験成績 CDP870-077 試験)
- 7) 社内資料 (海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度)
- 8) 社内資料 (ヒト TNF α トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用)

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。

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
TEL: 0120-189-371

【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、薬価基準収載後 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。

発売

アステラス製薬株式会社
東京都板橋区連根 3 丁目 17 番 1 号

製造販売元

ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿 8 丁目 17 番 1 号

(報道発表用)

1	販売名	マラロン配合錠
2	一般名	アトバコン/プログアニル塩酸塩
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	1錠中にアトバコン 250 mg 及びプログアニル塩酸塩 100 mg を含有する。
5	用法・用量	<p>治療：</p> <p>通常、成人には 1 日 1 回 4 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000 mg/400 mg）を 3 日間、食後に経口投与する。</p> <p>通常、小児には体重に応じてアトバコン/プログアニル塩酸塩として 250 mg/100 mg（1 錠）～1000 mg/400 mg（4 錠）を 1 日 1 回 3 日間、食後に経口投与する。体重別の投与量は、下記のとおりである。</p> <p>11～20 kg：250 mg/100 mg（1 錠）</p> <p>21～30 kg：500 mg/200 mg（2 錠）</p> <p>31～40 kg：750 mg/300 mg（3 錠）</p> <p>>40 kg：1000 mg/400 mg（4 錠）</p> <p>予防：</p> <p>通常、成人及び体重 40 kg を超える小児には 1 日 1 回 1 錠（アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250 mg/100 mg）を、マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間、毎日食後に経口投与する。</p>
6	効能・効果	マラリア
7	備考	<p>本剤は、アトバコン（マラリア原虫のミトコンドリア電子伝達系を阻害することにより抗マラリア活性を示す）およびプログアニル塩酸塩（マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼを阻害することにより抗マラリア活性を示す）を有効成分とした配合剤（フィルムコーティング錠）である。</p> <p>添付文書（案）を別紙として添付。</p>

規制区分：
劇薬

抗マラリア剤

マロン®配合錠

Malarone® Combination Tablets

アトバコン・プログアニル塩酸塩錠

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	1996年10月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)
〔共通 (治療及び予防)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
〔予防の目的で投与する場合〕
重度の腎障害のある患者〔本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある (「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)〕

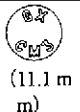


【組成・性状】

1. 組成

販売名	マロン配合錠
1錠中のアトバコン及びプログアニル塩酸塩含量	1錠中にアトバコン250mg及びプログアニル塩酸塩100mgを含有する。
添加物	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三酸化鉄、マクロゴール400、ポリエチレングリコール8000

2. 性状

本剤は淡紅白色円形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
マロン配合錠	GX CM3	 (11.1 mm)		 (5.2 mm)	484 mg

【効能・効果】

マラリア

効能・効果に関する使用上の注意
(1)本剤はヒプノソイト (マラリア原虫の休眠体) には効果がなく、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること (「重要な基本的注意」の項参照)。
(2)重度の腎障害のある患者に治療の目的で投与する場合、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇することで副作用が発現する危険性が高いため、他剤の投与を考慮するなど投与の可否を慎重に判断し、治療による有益性が危険性を上回るかと判断される場合のみ投与すること (「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)。

【用法・用量】

治療：

通常、成人には1日1回4錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として1000mg/400mg) を3日間、食後に経口投与する。
通常、小児には体重に応じてアトバコン/プログアニル塩酸塩として250mg/100mg (1錠) ~1000mg/400mg (4錠) を1日1回3日間、食後に経口投与する。体重別の投与量は、下記のとおりである。

- 11~20 kg : 250 mg/100 mg (1錠)
- 21~30 kg : 500 mg/200 mg (2錠)
- 31~40 kg : 750 mg/300 mg (3錠)
- >40kg : 1000 mg/400 mg (4錠)

予防：

通常、成人及び体重40kgを超える小児には1日1回1錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として250mg/100mg) を、マラリア流行地域到着 24~48時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間、毎日食後に経口投与する。

用法・用量に関する使用上の注意
(1)本剤の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため、食後又は乳飲料とともに1日1回毎日定められた時刻に投与させること。
(2)下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコンの吸収が低下する可能性がある。本剤の投与後1時間以内に嘔吐した場合には、再投与させること (「重要な基本的注意」の項参照)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
腎障害のある患者 (重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与する場合を除く) [本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある (「禁忌」、「効能・効果に関する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)]
2. 重要な基本的注意
(1)本剤の使用に際しては、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
(2)本剤を予防に用いる場合には、渡航先のマラリア汚染状況も踏まえて、本剤の必要性を慎重に検討すること。[「その他の注意」の項参照]
(3)意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、他の治療を考慮すること。
(4)本剤の投与後にマラリアが再燃した場合、又は予防的薬療法が失敗した場合には、マラリアの赤血球期に有効な別の薬剤の投与を考慮すること。
(5)三日熱マラリアに対しアトバコン及びプログアニルを単独投与したとき、再発がしばしば報告されている。三日熱マラリア又は卵形マラリアに曝露された旅行者及びこれらの原虫によるマラリア発症者には、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。
(6)腎障害のある患者において、本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与しないこと。なお、重度の腎障害のある患者に治療の目的で使用する場合、副作用が発現する危

険性が高いため、投与にあたっては、十分に観察すること（【禁忌】、「効能及び効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

(7)下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では、代替治療を検討すべきであるが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。

3. 相互作用

テトラサイクリン、メトロプロラミド、リファンピシン及びリファブチン等を併用投与中の患者では、アトバコンの血中濃度が低下することから、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。また、プログアニルは主に CYP2C19 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン等	プログアニルはこれらの薬剤の抗凝固作用を増強する可能性がある。これらの薬剤を継続している患者においてマラリアの予防及び治療に対し本剤を開始又は中止する場合には、注意すること。	機序は不明である。
リファンピシン リファブチン	リファンピシンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約 53%低下し、 $t_{1/2}$ は約 33 時間短縮した。また、リファブチンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約 34%低下し、 $t_{1/2}$ は約 14 時間短縮した。	機序は不明である。
テトラサイクリン メトロプロラミド	アトバコンの血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約 40%低下した。また、メトロプロラミドの併用でアトバコンの血漿中濃度は約 58%低下した。	機序は不明である。
ジドブジン	ジドブジンのみかけの経口クリアランスはアトバコンとの併用により約 25%低下し、AUC は約 33%増加した。	機序は不明である。
インジナビル	アトバコンとの併用によりインジナビルの $C_{max, ss}$ が有意に減少した（約 23%減少）。インジナビルのトラフ濃度が減少するため、併用に注意すること。	機序は不明である。

4. 副作用

マラリアの成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした海外臨床試験において、総症例 436 例中、202 例（46%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 74 例（17%）、悪心 54 例（12%）、嘔吐 54 例（12%）、頭痛 44 例（10%）であった。マラリアの小児患者（3～12 歳）を対象とした海外臨床試験において、総症例 115 例中、27 例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、嘔吐 11 例（10%）、そう痒症 7 例（6%）であった。

健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 10

週間）において、総症例 381 例中、64 例（17%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、頭痛 18 例（5%）であった。

健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 12 週間）において、総症例 125 例中、52 例（42%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、腹痛 39 例（31%）、頭痛 17 例（14%）、嘔吐 9 例（7%）であった。

健康小児（3 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 28 日）において、総症例 493 例中、149 例（30%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢 37 例（8%）、異常な夢 33 例（7%）、口腔内潰瘍形成 29 例（6%）、腹痛 27 例（5%）であった。

健康小児（14 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 26 日）において、総症例 511 例中、110 例（22%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは、下痢 27 例（5%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（頻度不明^{※1)}）：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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) 重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞（頻度不明^{※1)}）：重度の肝機能障害、肝炎、胆汁うっ滞があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うこと。
- 3) アナフィラキシー（頻度不明^{※1)}）：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 汎血球減少症（頻度不明^{※1)}、^{※2)}）：汎血球減少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

	頻度不明 ^{※1)}
血液	貧血、好中球数減少
過敏症	血管浮腫、血管炎
精神神経系	幻覚、頭痛、不眠症、浮動性めまい
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、胃障害、口腔内潰瘍形成
皮膚	発疹、脱毛、蕁麻疹
その他	低ナトリウム血症、食欲不振、アミラーゼ上昇、肝酵素上昇、発熱、咳嗽

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

注 2) 重度の腎障害患者で報告されている。

5. 高齢者への投与

本剤の薬物動態試験において、高齢者の全身曝露量が増加した（「薬物動態」の項参照）。一般に高齢者では肝・腎機能等の生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[アトバコン：ラットに投与したところ、ヒトに本剤を投与したときの推定曝露量の約 6.5 倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが、ウサギでは、ヒトでの推定曝露量の約 1.4 倍の血漿中濃度において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる産産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また、ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。プログアニル：ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、最高用量のそれぞれ 20 及び 40 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/25 及び 1 倍に相当）の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、最高 16 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/50 に相当）の投与により悪影響は認められなかった。]

(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。[アトバコン：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。プログアニル：わずかにヒト乳汁中に移行することが報告されている。]

(3)本剤の配合成分であるプログアニルは、マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) を阻害することにより効果を発現する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを投与中の出産可能年齢の女性は、本剤投与中もサプリメントを継続して良い。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状: アトバコン 31500 mg までの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン (投与量不明) も同時に服用した過量投与患者 1 例では、メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。プログアニルでは、100~200 mg/日のプログアニル塩酸塩の用量に伴って時々見られる心窩部不快感や嘔吐などの有害事象が発現する可能性がある。また、可逆性の脱毛、手掌及び足底部の皮膚鱗屑、可逆性のアプタ性潰瘍ならびに血液学的副作用も報告されている。

処置: 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。また、血液透析の効果は不明である。過量投与時には患者を慎重に観察し、標準的な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: 以下の点について指導すること。

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用すること。[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)アトバコン及びプログアニル塩酸塩のイヌにおける 6 ヶ月間併用投与試験において、プログアニル塩酸塩投与群に心臓 (右心房) の線維性血管組織増殖及び間質性肺炎の増悪がみられた。
- (2)アトバコンのマウスのがん原性試験において、種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。
- (3)プログアニルの活性代謝物である cycloguanil (DHFR 阻害作用を有す) は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性を示した。しかしながら、cycloguanil によるこれらの影響は、フォリン酸の添加によって著しく消失又は減弱した。
- (4)マラリア流行地域への渡航者が本剤を予防に使用する際には、予防の基本はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであるため、他の予防手段 (防虫スプレー、蚊帳の使用など) も必要であることを説明し、注意を促すこと。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人 10 例を対象に本剤 4 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000 mg/400 mg) を食後に単回経口投与したときの血漿中アトバコン、プログアニル及び cycloguanil 濃度推移を図-1 に、薬物動態パラメータを表-1 に示す。

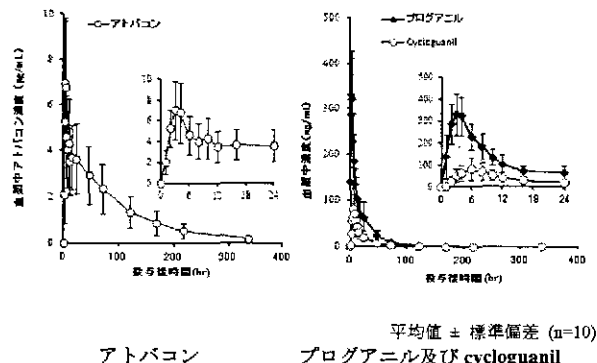


図-1 健康成人に本剤 4 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000 mg/400 mg) を食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表-1 健康成人に本剤 4 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 1000 mg/400 mg) を食後に単回経口投与したときの血漿中の薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	7.3 ± 2.9
	t_{max} (hr)	3 (2, 4)
	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	466.7 ± 200.6
	$t_{1/2}$ (hr)	69.5 ± 19.6
プログアニル	C_{max} (ng/mL)	364.5 ± 93.1
	t_{max} (hr)	3 (2, 6)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	4837.2 ± 1573.8
	$t_{1/2}$ (hr)	18.0 ± 3.4
Cycloguanil	C_{max} (ng/mL)	86.0 ± 52.1
	t_{max} (hr)	6 (4, 8)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1396.8 ± 603.7
	$t_{1/2}$ (hr)	18.6 ± 4.8

平均値 ± 標準偏差 (n=10)、中央値 (範囲)

外国人 HIV 患者 9 例にアトバコン錠 750 mg を食後に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 23 ± 11% であった。外国人健康成人 16 例にアトバコン内用懸濁液 750 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は摂食で約 2.5~3.5 倍に増加した (表-2)。また、血漿中アトバコンの $t_{1/2}$ は約 69~75 時間であった。

表-2 健康成人男性にアトバコン内用懸濁液 750 mg を絶食下及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下	3.34 ± 0.85	9.6 ± 16.0	324.3 ± 115.0	75.2 ± 22.5
食後	11.61 ± 3.00	4.9 ± 1.7	800.6 ± 319.8	69.1 ± 19.8

平均値 ± 標準偏差 (n=16)

外国人健康成人 5 例にアトバコン錠 25~450 mg をそれぞれ絶食下に単回経口投与したときの血漿中アトバコンの C_{max} 及び AUC は投与量増加に比例して増加したが、750 mg では投与量増加の割合を下回って増加した。外国人健康成人 9 例にプログアニル塩酸塩 200 mg を単回経口投与したときの血漿中プログアニルの t_{max} は 2~4 時間であり、吸収は速やかであった¹⁾。健康成人 3 例にプログアニル塩酸塩 50~500 mg を単回経口投与したときの曝露量は投与量の範囲で比例性を示した²⁾。また、プログアニルの吸収に食事の影響はないと考えられた³⁾。

また、アトバコン及びプログアニルを併用投与した際のアトバコン、プログアニル及び cycloguanil の薬物動態は単独投与と比べて明らかな変化はみられていない。

2. 分布

アトバコンの血漿蛋白結合率は 1~90 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で 99% 超である。HIV 患者 9 例にアトバコンの約 37 mg を単回静脈内投与したときの分布容積は $0.62 \pm 0.19 \text{ L/kg}$ であった。プログアニルの血漿蛋白結合率は 75% である。健康成人 9 例にプログアニル塩酸塩 200 mg を単回経口投与したとき、プログアニルは血球と結合し、血液中濃度は血漿中濃度の約 5 倍となった⁴⁾。また、ヒト血漿において、アトバコン及びプログアニルはそれぞれの結合に影響を及ぼさなかった。

3. 代謝・排泄

外国人 HIV 患者 9 例にアトバコンの約 37 mg を単回静脈内投与したときの CL は $10.4 \pm 5.5 \text{ mL/min}$ 、 $t_{1/2}$ は 62.5 ± 35.3 時間であった。外国人健康成人での¹⁴C標識体の投与試験において、ほとんどの被験者で投与 21 日間以内に投与量の 94% 以上が糞中に未変化体として排泄されており、尿中にはほとんど排泄されなかった (0.6% 未満)。プログアニルは肝臓で cycloguanil に代謝され、代謝には主に CYP2C19 が関与する⁵⁾。外国人健康成人での CYP2C19 の poor metabolizer (4 例) に本剤 1 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 250 mg/100 mg) を 1 日 1 回 13 日間経口投与したときの血漿中 cycloguanil 濃度は extensive metabolizer (9 例) よりも低く、プログアニル濃度はわずかに高かった⁵⁾。一方、*in vitro* 試験において、プログアニル代謝の遺伝子多型はプログアニルとアトバコンの併用投与による抗マラリア効果に影響を及ぼさないことが確認されている⁶⁾。外国人健康成人 6 例にプログアニル塩酸塩 200 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、最終投与後 24 時間までにプログアニルは投与量の 24.4 ± 7.5%、cycloguanil は 11.2 ± 4.2% が尿中に排泄された⁷⁾。

4. 特別な母集団 (外国人)

(1) 小児

タイ人の急性熱帯熱マラリアの小児患者 (5~12 歳) 9 例を対象にアトバコン (約 17 mg/kg) 及びプログアニル塩酸塩 (約 7 mg/kg) を食後に 1 日 1 回 3 日間併用投与したときの血漿中には、アトバコン、プログアニル及び cycloquanil が検出された (表-3)。

表-3 急性熱帯熱マラリアの小児患者 (5~12 歳) にアトバコン (約 17 mg/kg) 及びプログアニル塩酸塩 (約 7 mg/kg) を食後に 1 日 1 回 3 日間併用投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	薬物動態パラメータ	
アトバコン	C _{max} (µg/mL)	2.81 ± 1.44
	t _{max} (hr)	11.4 ± 7.6
	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	161.8 ± 126.9
	t _{1/2} (hr)	31.8 ± 8.9
プログアニル	C _{max} (ng/mL)	244 ± 92
	t _{max} (hr)	8.0 ± 3.0
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4646 ± 1226
	t _{1/2} (hr)	14.9 ± 3.3
Cycloquanil	C _{max} (ng/mL)	35.6 ± 23.3
	t _{max} (hr)	7.5 ± 2.8
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	787 ± 397
	t _{1/2} (hr)	14.6 ± 2.6

平均値 ± 標準偏差 (n=9)

また、熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 6 又は 12 週間経口投与したときの血漿中にも、アトバコン、プログアニル及び cycloquanil が検出された (表-4)。

表-4 熱帯熱マラリアの高流行地域に在住する小児にアトバコンとプログアニル塩酸塩を含有する錠剤を 6 又は 12 週間経口投与したときの血漿中濃度

投与期間	体重	アトバコン (µg/mL)	プログアニル (ng/mL)	cycloquanil (ng/mL)
6 週	10~20 kg	2.8 ± 1.4	12.8 ± 8.8	9.2 ± 3.9
	21~30 kg	3.3 ± 2.0	16.1 ± 8.5	7.9 ± 2.3
	31~40 kg	4.9 ± 1.9	24.1 ± 12.8	9.8 ± 6.5
	41 kg 以上	3.6 ± 1.8	22.0 ± 9.0	9.6 ± 2.8
12 週	10~20 kg	2.2 ± 1.1	13.3 ± 7.6	6.7 ± 1.8
	21~30 kg	3.2 ± 1.7	16.2 ± 7.2	8.3 ± 4.4
	31~40 kg	3.0 ± 1.6	37.2 ± 37.1	11.0 ± 5.7
	41 kg 以上	2.2 ± 1.3	21.3 ± 12.3	9.0 ± 2.4

平均値 ± 標準偏差 (n=6~36)

(2) 高齢者

健康高齢者 (65~79 歳) 13 例及び健康若年者 (30~45 歳) 13 例を対象に本剤 2 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500 mg/200 mg) をそれぞれ食後に単回経口投与した際に高齢者での血漿中アトバコンの AUC_{0-∞} は若年者と比べて約 29% 高く、t_{1/2} は約 1.8 倍となった。高齢者での血漿中プログアニルの AUC_{0-∞} は若年者と比べ約 23%、C_{max} は若年者と比べ約 31% 増加し、血漿中 cycloquanil の C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ約 83 及び 136% 増加した。

(3) 腎機能低下者

重度の腎機能低下患者 (CL_{Cr}: < 30 mL/分) 13 例及び健康成人 13 例を対象に本剤 2 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500 mg/200 mg) をそれぞれ食後に単回経口投与した際に、腎機能低下患者では健康成人と比べてアトバコンの曝露量は有意に低下した。また、重度の腎機能低下患者での血漿中プログアニル及び cycloquanil の AUC_{0-∞} は有意に増加し、t_{1/2} も延長した。

(4) 肝機能低下者

軽度 (Child Pugh 分類: 5~6) ~ 中等度 (Child Pugh 分類: 7~9) の肝機能低下患者 13 例及び健康成人 13 例を対象に本剤 2 錠 (アトバコン/プログアニル塩酸塩として 500 mg/200 mg) をそれぞれ食後に単回経口投与したときの血漿中アトバコンの曝露量に明らかな変化は認められなかった。また、肝機能低下患者での血漿中プログアニルの AUC_{0-∞} は健康成人に比べて約 85% 増加したが、C_{max} 及び t_{1/2} に明らかな変化は認められなかった。なお、重度の肝機能低下患者のデータは得られていない。

5. 薬物相互作用

(1) フェニトイン: 健康成人にアトバコン懸濁液 1000 mg をフェニトイン 600 mg と単回併用投与したときのフェニトインの薬物動態に

アトバコンは影響を及ぼさなかった。

(2) リファンピシン: HIV 患者にリファンピシン 600 mg を 24 時間ごとに、アトバコン懸濁液 750 mg を 12 時間ごとに併用経口投与したときの血漿中アトバコンの C_{avg,ss} は併用で約 53% 低下し、t_{1/2} は約 33 時間短縮した。

(3) リファブチン: 健康成人にアトバコン懸濁液 750 mg を 1 日 2 回及びリファブチン 300 mg を食後に 1 日 1 回 14 日間併用経口投与したときの血漿中アトバコンの AUC_{0-∞} は併用で約 34% 低下し、t_{1/2} は約 14 時間短縮した。

(4) トリメトプリム/スルファメトキサゾール: 軽度~中等度のニューモシスチス肺炎を発症した AIDS 患者にアトバコン懸濁液 1000 mg を 1 日 1 回、トリメトプリム/スルファメトキサゾール (320/1600 mg を 1 日 3 回) を併用投与したときの血漿中アトバコンの C_{avg,ss} は単独群では 10.7 ± 5.9 µg/mL、併用群では 10.6 ± 7.7 µg/mL であった。

(5) ジドブジン: HIV 患者にアトバコン錠 750 mg を 12 時間ごと、ジドブジン 200 mg を 8 時間ごとに併用投与したときのアトバコンの C_{max,ss}、C_{min,ss} 及び C_{avg,ss} はいずれも併用による影響はみられなかった。一方、ジドブジンのみかけの経口クリアランスは併用により約 25% 低下し、AUC は約 33% 増加した。

(6) インジナビル: 健康成人にアトバコン懸濁液 750 mg を食後に 1 日 2 回、インジナビル 800 mg を 8 時間間隔で絶食下に 1 日 3 回 14 日間経口投与したときの血漿中アトバコンの AUC_{0-∞}、C_{max,ss} 及び C_{min,ss} は併用でそれぞれ約 11、14 及び 14% 増加し、インジナビルの C_{min,ss} は約 23% 減少した。

(7) テトラサイクリン[®] 及びメトロプロラミド: 血漿中アトバコン濃度はテトラサイクリンの併用で約 40% 低下した。また、血漿中アトバコンの C_{ss} は、メトロプロラミドの併用で約 58% 低下した。

(8) 血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い薬剤: アトバコンは、高い血漿蛋白結合率 (99% 超) を示すことから、血漿蛋白結合率が高く治療域の狭い他の薬剤と併用する場合には慎重に行うこと。なお、アトバコンはキノネ、フェニトイン、ワルファリン、スルファメトキサゾール、インドメタシン、ジアゼパムの *in vitro* 血漿蛋白結合に影響を及ぼさないことから、蛋白結合の結合置換により著しい薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。

【臨床成績】

1. マラリア治療 (海外臨床試験成績)

Chloroquine 耐性及び多剤耐性が知られているマラリア流行地域、又は非マラリア流行地域にて実施された。

合併症のない急性熱帯熱マラリア成人患者 (12 歳以上の小児を含む) を対象とした 7 試験にて、アトバコン 1000mg とプログアニル塩酸塩 400mg との併用 (一部試験では配合錠) を 1 日 1 回 3 日間投与した。390 例のうち、388 例が治癒し、残りの 2 例は再燃した (表-5)。

表-5 治療成績 (治療例数)

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数 (%)
ザンビア	熱帯熱マラリア成人患者 (Semi-immune ^{※1})	本剤	80	80 (100)
		ピリメタミン/スルファドキシニ	80	79 (98.8)
タイ		本剤	79	79 (100)
		メフロキ	79	68 (86.1)
ブラジル		本剤	74	73 (98.6)
		キノネナ	76	76 (100)
ガボン	本剤	63	62 (98.4)	
	amodiaquine	63	51 (81.0)	
フランス	熱帯熱マラリア成人患者 (Non-immune ^{※2})	本剤	21	21 (100)
		halofantrine	18	18 (100)
フィリピン	熱帯熱マラリア小児 (12 歳以上) 及び成人患者 (Semi-immune)	本剤	54	54 (100)
		chloroquine	23	7 (30.4)
		chloroquine + ファンシダール	32	28 (87.5)
ペルー		本剤	19	19 (100)
		chloroquine	13	1 (7.7)
			ピリメタミン/スルファドキシニ	7

注 1) Semi-immune: マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

注 2) Non-immune: マラリア非流行地域に住んでいて免疫を持たない人

合併症のない急性熱帯熱マラリア小児患者（3～12歳）を対象とした2試験においては、アトバコンとプログアニル塩酸塩との併用を体重カテゴリー別の相当量で1日1回3日間投与した。107例のうち、102例が治癒し、残りの5例は再燃した（表-6）。

表-6 治療成績（治癒例数）

実施国	対象	投与群	被験者数	治癒例数(%)
タイ	熱帯熱マラリア小児（5～12歳）患者(Semi-immune ^{注1})	本剤	26	100
		メフロキソン	26	100
ケニア	熱帯熱マラリア小児（3～12歳）患者(Semi-immune)	本剤	81	76 (93.8)
		halofantrine	83	75 (90.4)

注1) Semi-immune: マラリア流行地域で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患して部分的な免疫を獲得した人

三日熱マラリア患者を対象として、アトバコン 1000mg とプログアニル塩酸塩 400mg との併用を1日1回3日間投与した。23例のうち、投与7日後に21例で原虫の消失が認められたが、投与28日後までに13例で再発が確認された。

卵形マラリアあるいは四日熱マラリア患者を対象として、アトバコン 1000mg とプログアニル塩酸塩 400mg との併用を1日1回3日間投与した。6例（3例が四日熱マラリア、2例が卵形マラリア、1例が熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染）の全例が治癒した。

2. マラリア予防（海外臨床試験成績）

Chloroquine 耐性が知られているマラリア流行地域の健康成人 272例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤又はプラセボが1日1回10週間投与された。プラセボ群 138例のうち41例原虫血症を発症し、本剤群 134例のうち2例で原虫血症を発症した（表-7）。

表-7 予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

投与群	被験者数	予防成功例数(%)	予防失敗例数		
			原虫血症	中止 (有害事象)	中止 (その他*)
本剤	134	100 (75)	2	0	32
プラセボ	138	70 (51)	41	0	27

*主な中止理由は追跡不能、治療実施計画書の不遵守であった。

熱帯熱マラリア感染の危険性がある4～16歳の健康小児 264例を対象とした二重盲検比較試験において、本剤又はプラセボが1日1回12週間投与された。プラセボ群 140例のうち25例で原虫血症を発症したが、本剤群 124例では原虫血症を発症しなかった（表-8）。

表-8 予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

投与群	被験者数	予防成功例数(%)	予防失敗例数		
			原虫血症	中止 (有害事象)	中止 (その他*)
本剤	124	114 (92)	0	0	10
プラセボ	140	109 (78)	25	0	6

*主な中止理由は追跡不能、治療実施計画書の不遵守であった。

マラリアに対して免疫を有しない健康成人 175例を対象とした非対照非盲検試験（投与期間 10週間）で、1名が原虫血症を発症した。但し、その1名は服薬遵守率が低かった（表-9）。

表-9 予防成功例数、失敗例数及び内訳（ITT）

投与群	被験者数	予防成功例数(%)	予防失敗例数		
			原虫血症	中止 (有害事象)	中止 (その他*)
本剤	175	120 (69)	1	3	51

*主な中止理由は追跡不能、治療実施計画書の不遵守であった。

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児(3歳以上)及び成人を対象に、本剤とメフロキシンの二重盲検実薬対照比較試験が実施された。976例が本剤及びメフロキシンの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ28日及び53日であった。両群とも原虫血症を発症しなかった。有効性評価対象となった951例の最小・最大有効率を示す（表-10）。

表-10 最小・最大有効率（ITT）

投与群	被験者数	スプロゾイト周囲タンパク抗体陽性例数 ^{注1}	マラリア流行地域退去60日後のデータが得られていない例数	最小有効率 ^{注2} (95%信頼区間)	最大有効率 ^{注3} (95%信頼区間)
本剤	478	8	3	62.5 (24.5, 91.5)	99.4 (98.2, 99.9)
メフロキソン	473	10	5	50.0 (18.7, 81.3)	98.9 (97.6, 99.7)

注1) マラリア流行地域滞在期間中にマラリアに感染した数に割られた可能性を示す
注2) 最小有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/スプロゾイト周囲タンパク抗体陽性かつマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例)]
注3) 最大有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/マラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例)]

マラリア非流行地域からマラリア流行地域に渡航したマラリアに対して免疫を有しない健康小児(14歳以上)及び成人を対象に、本剤とchloroquine/プログアニルとの二重盲検実薬対照比較試験が実施された。1022例が本剤及びchloroquine/プログアニルの投与を受け、平均投与期間はそれぞれ26日及び47日であった。本剤群では1例が原虫血症を発症し、卵形マラリアによるものであった。chloroquine/プログアニル群では3例が原虫血症を発症した。有効性評価対象となった1013例の最小・最大有効率を示す（表-11）。

表-11 最小・最大有効率（ITT）

投与群	被験者数	スプロゾイト周囲タンパク抗体陽性例数 ^{注1}	マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後のデータが得られていない例数	最小有効率 ^{注2} (95%信頼区間)	最大有効率 ^{注3} (95%信頼区間)
本剤	507	13	6	53.8 (25.1, 80.8)	98.8 (97.4, 99.6)
chloroquine/ プログアニル	506	12	5	58.3 (27.7, 84.8)	99.0 (97.7, 99.7)

注1) マラリア流行地域滞在期間中にマラリアに感染した数に割られた可能性を示す
注2) 最小有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/スプロゾイト周囲タンパク抗体陽性かつマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例)]
注3) 最大有効率=100×[1-(マラリア発症例数又はマラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られていない症例/マラリア流行地域退去60日後の有効性データが得られている症例)]

【薬効薬理】

1. 作用機序

アトバコンの作用機序はマラリア原虫ミトコンドリアの電子伝達系複合体III（チトクロームbc₁、complex III）の選択的阻害であり、熱帯熱マラリア原虫から分離したミトコンドリアのチトクロームcレダクターゼ活性を約1nMのEC₅₀で阻害した⁹⁾。この阻害作用を介してミトコンドリア電子伝達系とリンクしたジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼを阻害し、ピリミジンのde novo合成を阻害することにより抗マラリア原虫活性を示す¹⁰⁾。プログアニルの作用機序はジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）阻害であり、活性代謝物であるcycloguanilは0.78nMのK_iで阻害作用を示した¹¹⁾。プログアニルはDHFR阻害作用によりdTMP合成などに必要な補酵素であるテトラヒドロ葉酸の産生を低下させ、DNA合成を阻害することで抗マラリア原虫活性を示す。このように、本剤は2種類の異なる作用機序に基づき抗マラリア原虫活性を示す。

2. 抗マラリア原虫活性

アトバコン及びcycloguanilはマラリア患者の血液から分離された熱帯熱マラリア原虫株に対して、in vitroでそれぞれ約1～2^{12,13)}及び約18～36nM¹⁴⁾のIC₅₀で抗マラリア原虫活性を示した。種々の薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫株に対するアトバコン及びプログアニルのin vitroでの抗マラリア原虫活性は、併用により相乗的に増大した¹⁵⁾。

3. 薬剤耐性

本剤の治療後にマラリアが再燃した2名の患者から本剤に対する耐性熱帯熱マラリア原虫株が分離されており^{16,17)}、いずれの原虫株もチトクロームb遺伝子にアトバコン耐性変異（Y268N及びY268S）が検出され、1株ではさらにcycloguanil耐性のDHFR遺伝子変異も検出された。

アトバコンの単独治療後の再燃患者からアトバコンに対する感受性が顕著に低下し、チトクロームb遺伝子のアトバコン結合領域に単一の変異（Y268S）を持つアトバコン耐性熱帯熱マラリア原虫株が検出された^{18,19)}。プログアニルに関しては、DHFR遺伝子にcycloguanil耐性の遺伝子変異を持つ臨床分離熱帯熱マラリア原虫株が増加しており、S108Nの単一変異を持つ株は中等度耐性を示し、

その変異に NS1I、C59R 又は I164L の変異が 1 種類以上加わると高度耐性の傾向を示した^{20,21)}。

【有効成分に関する理化学的見解】

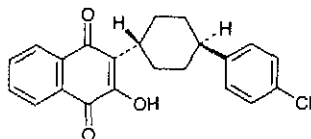
一般名：アトバコン (Atovaquone)

化学名：2-[*trans*-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone

分子式：C₂₂H₁₉ClO₃

分子量：366.84

構造式：



性状：本品は黄色の粉末である。

融点：221℃

分配係数 (log P)：5.3 (1-オクタノール/水系)

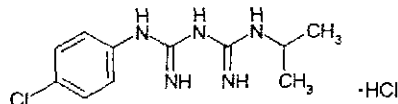
一般名：プログアニル塩酸塩 (Proguanil Hydrochloride)

化学名：1-(4-Chlorophenyl)-5-(1-methylethyl)biguanide monohydrochloride

分子式：C₁₁H₁₆ClN₅·HCl

分子量：290.19

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

分配係数 (log P)：2.5 (1-オクタノール/水系)

【包装】

マラロン配合錠：20 錠 (10 錠 x 2) PTP

【主要文献】

- 1) Wattanagoon Y, et al. Br J Clin Pharmacol, 24, 775-80 (1987)
- 2) Maegraith BG, et al. Am Trop Med Parasitol, 40, 493-506 (1946)
- 3) Patel SN, et al. Expert Rev Anti Infect Ther, 3(6), 849-61 (2005)
- 4) Rasmussen BB, et al. Eur J Clin Pharmacol, 54, 735-40 (1998)
- 5) Thapar MM, et al. Eur J Clin Pharmacol, 58, 19-27 (2002)
- 6) Edstein MD, et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 90, 418-21 (1996)
- 7) Edstein MD, et al. Chemotherapy, 34, 385-92 (1988)
- 8) Boggild AK, et al.: Am J Trop Med Hyg, 76, 208-223 (2007)
- 9) Fry M, et al.: Biochem Pharmacol, 43, 1545-1545 (1992)
- 10) Painter HJ, et al.: Nature, 446, 88-91 (2007)
- 11) Ferone R, et al.: In: Peters W, Richards WHG, editor. Handbook of Experimental Pharmacology Vol.68/II Antimalarial Drugs II. Berlin Heidelberg New York Tokyo. Springer-Verlag, 207-221 (1984)
- 12) Gay F, et al.: Am J Trop Med Hyg, 56, 315-317 (1997)
- 13) Basco LK, et al.: Am J Trop Med Hyg, 53, 388-391 (1995)
- 14) Watkins WM, et al.: Ann Trop Med Parasitol, 78, 273-278 (1984)
- 15) Canfield CJ, et al.: Exp Parasitol, 80, 373-381 (1995)
- 16) Fivelman QL, et al.: Malaria Journal, 1, 1-4 (2002)
- 17) Schwartz E, et al.: Clin Infect Dis, 37, 450-451 (2003)
- 18) Looareesuwan S, et al.: Am J Trop Med Hyg, 54, 62-66 (1996)
- 19) Korsinczky M, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 44, 2100-2108 (2000)
- 20) Basco LK, et al.: Mol Biochem Parasitol, 69, 135-138 (1995)
- 21) Sirawraporn W, et al.: Prot Natl Acad Sci USA, 94, 1124-1129 (1997)

【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)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

http://www.glaxosmithkline.co.jp

®：登録商標

(報道発表用)

1	販売名	アメパロモカプセル 250mg
2	一般名	パロモマイシン硫酸塩
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	1カプセル中にパロモマイシン硫酸塩 250mg (力価) を含有するカプセル剤
5	用法・用量	通常、成人には、パロモマイシン硫酸塩 1500mg (力価) を1日3回に分けて10日間、食後に経口投与する。
6	効能・効果	腸管アメーバ症
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付


腸管アメーバ症治療剤
 処方せん医薬品^注
アメパロモ[®]カプセル 250mg
 AMEPAROMO[®]Capsules 250mg
 パロモマイシン硫酸塩カプセル

貯 法：室温保存
 使用期限：36 箇月（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

	250 mg
承認番号	xxx
薬価収載	xxx
販売開始	xxx
国際誕生	xxx

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）
 (1) イレウスのある患者 [イレウス（腸閉塞）の症状が悪化するおそれがある。]
 (2) 本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質およびバントラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アメパロモ [®] カプセル 250mg
成分・分量 [1カプセル中]	パロモマイシン硫酸塩 250 mg (力価)
外形・大きさ (mm)	 1号カプセル(19x6.9)
色/剤形/識別コード	色：(キャップ) 褐色、(ボディ) 黄色 識別コード：PARKE DAVIS
添加物	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、 (カプセル本体) 黒酸化鉄、二酸化鉄、黄色三酸化鉄、酸化チタン

【効能・効果】
 腸管アメーバ症
【効能・効果に関連する使用上の注意】
 本剤は腸内原虫およびシスト（嚢子）に対してのみ活性を有するため、本剤を腸管外アメーバ症の治療に使用しないこと。

【用法・用量】
 通常、成人には、パロモマイシン硫酸塩 1500 mg（力価）を1日3回に分けて10日間、食後に経口投与する。

【使用上の注意】
 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 (1) 便秘のある患者、消化管潰瘍等の腸病変のある患者 [想定されない本剤の消化管吸収が生じ、本剤の血中濃度が高まる可能性がある。]
 (2) 腎障害のある患者 [微量に吸収された本剤の排泄が滞り、血中濃度が高まる可能性がある。]
 (3) 重症筋無力症の患者 [神経筋遮断作用により症状が悪化するおそれがある。]
 (4) 前庭器官又は蝸牛器官に損傷のある患者、難聴のある患者 [めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害の副作用が強くなる可能性がある。]
 (5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。]
 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。]
 (7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照。]

2. 重要な基本的注意
 (1) 本剤は消化管からほとんど吸収されないが、一般にアミノグリコシド系抗生物質では回転性めまい、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に腎機能障害患者、高齢者、腸病変を有する患者では血中濃度が高まる可能性が考えられ、聴力障害の危険性がより大きくなるので、聴力検査を実施することが望ましい。アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は、高周波音に始まり低周波音へと波及するので、障害の早期発見のために、聴力検査の最高周波数である 8kHz での検査が有用である。
 (2) 本剤による治療中又は治療後に重篤な下痢が持続する場合には、抗生物質に関連する偽膜性大腸炎の発現の可能性があるため、本剤の投与中止など、適切な処置を行うこと。
 (3) 本剤の治療効果を確実に得るために、必ず 10 日間服用するよう患者に十分指導すること。

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
聴器毒性又は腎毒性を有する薬剤 カナマイシン、ゲンタマイシン、コリスチン、フロセミド等	聴器障害（難聴など）又は腎障害があらわれるおそれがある。 聴器障害又は腎障害があらわれた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。	いずれの薬剤も、神経筋遮断作用又は腎障害を悪化させる作用を有しており、併用によりそれらの作用が増強される可能性がある。
麻酔剤、筋弛緩剤 ツボクラリン、バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、トルペリゾン、A型ボツリヌス毒素等	神経筋遮断作用により、呼吸抑制があらわれるおそれがある。 呼吸抑制があらわれた場合には、必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤ともに神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。

4. 副作用
 本剤は臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
 (1) 重大な副作用（頻度不明）
 1) 腎障害
 腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
 2) 第8脳神経障害
 回転性めまい、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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が望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

090177e183c73e46\Final\Final On: 03-Dec-2012 09:58

(2)その他の副作用

器官別大分類	頻度不明*
血管およびリンパ系障害	好酸球増加症
代謝および栄養障害	ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等) ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲減退、神経炎等)
神経系障害	頭痛、浮動性めまい
耳および迷路障害	難聴
胃腸障害	下痢、食欲減退、悪心、嘔吐、腹痛、吸収不良、消化不良、肺炎
皮膚および皮下組織	蕁麻疹、発疹
腎および尿路障害	血尿

* 外国での市販後報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では、ビタミンK欠乏症による出血傾向があらわれることがあるため慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中、適切な避妊を行うよう指導すること。[全身への影響を完全に否定することはできないため、初期胚発生への影響、妊娠初期の胎児毒性/催奇性のリスク、並びに妊娠中期および後期の胎児毒性のリスクを否定できない。妊娠の全期間中、聴覚の中毒性障害が起きる可能性がある。]

(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。[本剤が乳汁中に移行するかどうかは不明である。]

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。

【薬物動態】

血中濃度および排泄¹⁾

本剤は消化管からほとんど吸収されず、経口投与後ほとんど未変化体で糞便中に排泄される。健康成人10例にパロモマイシン硫酸塩4g(力価)を経口投与したとき、投与後2時間に平均最高血清中濃度1.48µg/mLに達した後、12時間後には定量限界付近まで減少した。12時間までの尿中排泄率は0.53%であった。

* 本剤の臨床用量は1回500mg(力価)

【薬効薬理】

抗アメーバ作用

作用機序

パロモマイシンは、30Sリボソームに結合し、遺伝コードの解読を不完全にさせ、転写を阻害することにより、感受性の高い病原体のタンパク質合成を阻害する(抗原虫作用を含む)。

他のアミノグリコシド系抗生物質(或いは抗菌薬)と同様に、パロモマイシンは殺菌作用を有する。

In vitro 抗アメーバ活性

パロモマイシンは3.9~10µg/mLの濃度で*Entamoeba histolytica*に対して殺アメーバ作用を示した²⁾。

In vivo 抗アメーバ活性

ラットおよびイヌの腸管アメーバ症に対するパロモマイシンの治療効果が経口投与でそれぞれ22および2.75~5.5mg(力価)/kg/日の用量で認められた²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: パロモマイシン硫酸塩

化学名: パロモマイシンA硫酸塩

2-Amino-2-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy-β-L-idopyranosyl-(1→3)-β-D-ribofuranosyl-(1→5)]-2-deoxy-D-streptamine Sulfate

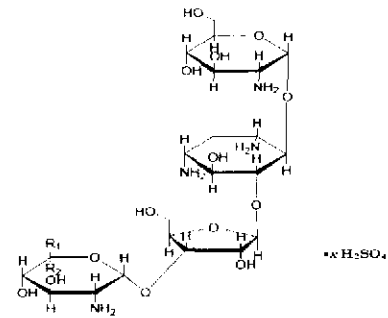
パロモマイシンB硫酸塩

2-Amino-2-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→3)-β-D-ribofuranosyl-(1→5)]-2-deoxy-D-streptamine Sulfate

分子式: C₂₃H₄₅N₅O₁₄ · xH₂SO₄

分子量: 615.63 (遊離塩基として)

構造式:



パロモマイシンA硫酸塩: R₁=H, R₂=CH₂NH₂

パロモマイシンB硫酸塩: R₁=CH₂NH₂, R₂=H

力価: パロモマイシン硫酸塩の力価は、パロモマイシン(C₂₃H₄₅N₅O₁₄: 615.63)としての量を質量(力価)で示す。

性状: パロモマイシン硫酸塩は白色の微粉末で、水に溶けやすい。

【包装】

アメパロモカプセル250mg: 12カプセル(瓶)

【主要文献】

- 1) 岩城進, 本家一也, 西田直巳, 谷口昂. 硫酸 Paromomycin の経口投与による吸収および腸内細菌叢に及ぼす影響. Jpn J Antibiot 1981;34(7):1078-81
- 2) Thompson PE, Bayles A, Fleming Herbst S, et al. Antiamoebic and antitrichomonal studies on the antibiotic paromomycin (humatin) in vitro and in experimental animals. Antibiot Chemother. 1959;9:618-26.

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	エルビテグラビル	<p>HIV感染症</p> <p>※ 厚生労働省エイズ動向委員会報告によると、2012年6月24日までのヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者及び後天性免疫不全症候群(AIDS)患者数の累積報告例数(凝固因子製剤による感染例を除く)は、HIV感染者及びAIDS患者の合計で22,106例であったことから、対象患者数は5万人未満になると考えられる。</p> <p>現在の標準的な抗HIV療法として、抗HIV薬を3剤又は4剤組み合わせ併用する抗レトロウイルス療法(Anti-Retroviral Therapy; ART)が施行されているが、作用機序が同じ抗HIV薬では交差耐性を示すことが多く、特に耐性ウイルスの出現により既存の薬剤で十分な効果が得られない患者に対する薬剤開発が望まれている。本薬は、新規のインテグラーゼ阻害薬であり、ARTにおける薬剤選択肢を増やすものとして期待されていることから、本薬の医療上の必要性はあると考えられる。</p> <p>本薬を含有する配合錠[QUAD配合錠:本薬150mg/コビシスタット(COBI)150mg/エムトリシタピン(FTC)200mg/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)300mg]が、米国では平成24年8月に承認されており、欧州では平成23年11月に承認申請が行われている。また、米国及び欧州における本薬単剤の承認申請は、それぞれ平成24年6月及び平成24年5月に行われていることから、本薬の開発の可能性はあると考えられる。</p>	日本たばこ産業株式会社

2	コピシタット	<p>抗HIV薬に対する薬物動態学的増強</p> <p>※ 厚生労働省エイズ動向委員会報告によると、2012年6月24日までのヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者及び後天性免疫不全症候群(AIDS)患者数の累積報告例数(凝固因子製剤による感染例を除く)は、HIV感染者及びAIDS患者の合計で22,106例であったことから、対象患者数は5万人未満になると考えられる。</p> <p>本邦で使用されている抗HIV薬の多くはCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害薬が薬物動態学的増強因子(ブースター)として投与されており、国内外の抗HIVガイドラインにおいて、ブースターとしてリトナビル(RTV)の少量使用が推奨されている。本薬は、RTVの構造類似体であるが、RTVと比較して、同程度のヒトCYP3A活性阻害作用を有すること、in vitro試験により脂質及び糖代謝に対する影響が少ないことが確認されており、新規ブースターとして期待される。</p> <p>本薬を含有する配合錠[QUAD配合錠:エルビテグラビル(EVG)150mg/本薬150mg/エムトリシタピン(FTC)200mg/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)300mg]が、米国では平成24年8月に承認されており、欧州では平成23年11月に承認申請が行われている。また、米国及び欧州における本薬単剤の承認申請は、それぞれ平成24年6月及び平成24年4月に行われていることから、本薬の開発の可能性はあると考えられる。</p>	日本たばこ産業株式会社
---	--------	---	-------------

3	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(全身ステロイド療法の効果不十分な場合)</p> <p>※ スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)は高熱とともに口唇・口腔、眼粘膜、外陰部に高度の発赤、びらん、出血等の粘膜病変を起し、更には全身の皮膚に紅斑、水疱、びらんが認められる重篤な全身性疾患である。全ての体表面積の10%未満のものをSJS、10%以上のものをTENと定義されている。</p> <p>平成19～21年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究において、平成19年のSJS及びTENの患者数はそれぞれ人口100万人当たり2.55人及び1.64人とされており、国内のSJSおよびTENの患者数は500～600例と推測され、対象患者数は5万人未満になると考えられる。</p> <p>SJS及びTENの第一選択薬はステロイド剤であるが、効果が認められない場合には血漿交換療法又はヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法の併用が提唱されている。しかし、血漿交換療法は高度な技術と設備が必要であり、実施できる機関は限られているため、本剤の医療上の必要性はあると考えられる。</p> <p>国内及び海外文献では、IVIG療法が施行された患者の約80%に臨床症状の改善が認められており、また、第Ⅲ相試験が計画されていること等から、本剤の開発の可能性はあると考えられる。</p>	日本製薬株式会社
---	-------------------------	---	----------

<p>4 SAR302503</p>	<p>骨髄線維症</p> <p>※骨髄に広範な線維化をきたす骨髄線維症は、原因不明の原発性と基礎疾患のある二次性に分けられ、それぞれ500例程度、計1000例程度の患者数が推定されている。</p> <p>病態は、血球減少、血小板増多等に加えて、脾腫大があり、治癒が期待される治療の選択肢は、同種幹細胞骨髄移植のみである。国内において適応を有する薬剤はない。当該疾患には、JAK-STATシグナル伝達系の高度活性化が関与しているとされ、本薬のJAK2特異的阻害作用により、薬理作用が期待され、本剤の医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>海外第Ⅲ相試験が実施中であり、国内においては第Ⅱ相試験が計画されていることから、開発の可能性はあると考えられる。</p>	<p>サノフィ・アベンティス株式会社</p>
<p>5 シナカルセト塩酸塩</p>	<p>副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症</p> <p>※副甲状腺癌や原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT)では、副甲状腺ホルモン(PTH)が過剰分泌され、高カルシウム血症、骨病変、腎結石等の種々の異常を生じる病態を示す。その治療としては副甲状腺摘出術がとられるが、合併症等の問題で施術不能な者や、施術後に再発するような難治性の患者もおり、それらの患者では重度の高カルシウム血症を呈し、生命の危険に脅かされる場合もある。現在、国内で承認されている薬剤はなく、一時的な効果をもたらす対症療法しか存在しないため、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>平成22年に実施された関係学会の評議員に対するアンケートによると、過去5年以内に手術が施行された副甲状腺癌で、外科的治療が困難な高カルシウム血症を呈した患者は8名、アンケート実施時点で1名であり、同様に過去5年以内の難治性PHPTの患者は38名、アンケート実施時点で7名であった。この結果から、申請対象である副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症の患者数は、それぞれ年間数名程度と推測される。</p> <p>本剤は本年2月時点で既に世界50か国以上で承認されており、国内でも副甲状腺癌及び難治性PHPTに伴う高カルシウム血症患者を対象として、安全性及び有効性を検討する試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性はあると考えられる。</p>	<p>協和発酵キリン株式会社</p>

6 BMN 110		<p>ムコ多糖症IVA型</p> <p>※ ムコ多糖症IVA型(MPS IVA)は、ライソソーム病の一種であり、グリコサミノグリカン(GAG)の1種であるケラタン硫酸(KS)の分解に必要なライソソーム酵素が欠損により、全身の多数の組織・臓器中にKSの蓄積され、身体機能や持久力の低下等が起こり、早期死亡につながる疾患である。</p> <p>MPS IVAはまれな疾患であり、国内文献で報告された発症率(62万5千人に1人)から推計すると、国内の患者数は27人と推定される。</p> <p>本邦において、MPS IVAを適応症として承認されている医薬品は存在しない。欠損している酵素を外部から補う酵素補充療法は、ファブリー病等の他のライソソーム病でも有効な治療法であり、有効な治療法の存在していないMPS IVAでも同様に効果が期待できることから、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>海外において、安全性、忍容性及び有効性を評価するための第I/II相試験が実施されており、日本人を組み入れた国際共同第III相試験も実施されていることから、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	BioMarin Pharmaceutical Inc.
-----------	--	--	------------------------------

7	<p>沈降細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1)</p> <p>沈降細胞培養インフルエンザワクチン (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が、H5、H7、H9亜型の国内での感染例は報告されておらず、直ちにパンデミックが発生する状況ではないため、現時点では使用が見込まれる国内患者はいない。</p> <p>本剤は、培養細胞を用いて製造されるため、鶏卵培養法と比べ短期間での製造が可能であり、また、製造が鶏卵の供給に依存しないため、パンデミック時の迅速な対応が可能となる。これまでに承認された新型インフルエンザのワクチンは鶏卵培養H5N1ワクチンのみであり、細胞培養法を用いて製造されたもの及び抗原をH7、H9型など他の亜型にも変更可能なプロトタイプワクチンとして本邦で承認されたものはないため、医療上の必要性は高い。</p> <p>現在、国内において第Ⅱ／Ⅲ相試験が実施されており開発の可能性はある。</p>	<p>北里第一三共ワクチン株式会社</p>
---	---	--	-----------------------

(報道発表用)

1	販売名	ボトックス注用 100 単位、ボトックス注用 50 単位
2	一般名	A 型ボツリヌス毒素
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	ボトックス注用 100 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 100 単位含有 ボトックス注用 50 単位 1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 50 単位含有 (A 型ボツリヌス毒素の 1 単位はマウス腹腔内投与 LD ₅₀ 値に相当)
5	用法・用量	<p>眼瞼痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として初回 1.25～2.5 単位／部位を、1 眼当たり眼輪筋 6 部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常 3～4 ヶ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の 2 倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1 ヶ月間に累積で 45 単位を超える投与は避けること。</p> <p><注射部位></p> <p>片側顔面痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 10 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 20 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 30 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 <p>*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等</p> <p>痙攣性斜頸：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与の場合には合計で 30～60 単位を投与する。 ・初回投与後 4 週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計 180 単位を上限として投与することができる。 ・症状再発の場合には、合計で 240 単位を上限として再投与することができる。ただし、2 ヶ月以内の再投与は避けること。 <p>*緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等</p> <p>上肢痙攣：通常、成人には A 型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計 240 単位を分割して筋肉内注射する。1 回あたりの最大投与量は 240 単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p>

		<p>*緊張筋：橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等</p> <p>下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p>*緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等</p> <p>2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p><u>重度の原発性腋窩多汗症</u>：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位（10～15ヵ所）に1～2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避けること。</p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
6	効能・効果	<p>眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、<u>重度の原発性腋窩多汗症</u></p> <p style="text-align: right;">（下線部は今回追加）</p>
7	備考	<p>本剤は、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。 添付文書（案）を別紙として添付。</p>

A型ボツリヌス毒素製剤

ボトックス[®]注用50単位
ボトックス[®]注用100単位
BOTOX[®] for injection

規制区分：
 生物由来製品、
 毒薬、
 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)

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
※※、※	再審査結果 2012年3月	
※※、※	効能追加 2012年11月	
	国際誕生 1989年12月	

貯法：5℃以下の冷所に保存
 保存剤を含んでいないので、
 調製後は速やかに使用する。
 なお、調製後は冷凍しないこと。
 使用期限：包装に表示

※※、※
 ※※、※

※※
【警告】

- (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び重度の原発性腋窩多汗症以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニー及び内転型の痙縮性発声障害の患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意(1)」の項参照
- (2) 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- (3) 痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙性斜頸及び上肢痙縮患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- (4) 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部位近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。]
- (5) 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等) [本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- (2) 痙性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者 [本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦 [妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。] (妊婦、産婦、授乳婦等への投与)の項参照
- (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】**

	成分名	含有量(バイアル中)		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓)、ヒツジ(血液)及びブタ(血液、脾臓、胃、皮膚)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95~1.10			

*：1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

※※**【効能・効果】**

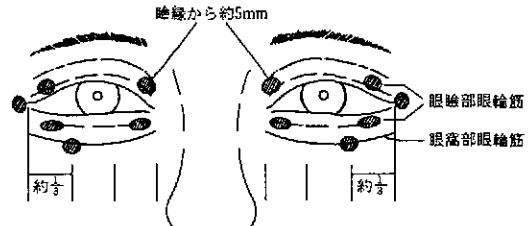
眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症

※※**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

- (1) 本剤を上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
 - 2) 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
 - 3) 上肢痙縮、下肢痙縮については、痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。
- (2) 原発性腋窩多汗症の診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン¹⁾等の情報を参考にして慎重に行うこと。

※※**【用法・用量】**

眼瞼痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25~2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3~4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。
 <注射部位>



片側顔面痙攣：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
 - ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
 - ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- *痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

痙性斜頸：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋**に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30~60単位を投与する。
 - ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
 - ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、2ヵ月以内の再投与は避けること。
- **緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲筋、傍脊筋、広頸筋等

上肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計240単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は240単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋： 橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

下肢痙縮：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

*緊張筋： 腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。

重度の原発性腋窩多汗症：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10~15ヵ所)に1~2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、4ヵ月以内の再投与は避けること。

※※※ **用法・用量に関連する使用上の注意**

- 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、3ヵ月間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として360単位を上限とすること。[海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計360単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。]
- 本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
- 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。[本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]([相互作用]の項参照)
- 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]([相互作用]の項参照)

眼瞼痙攣：

眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼筋周囲への投与を避けること。

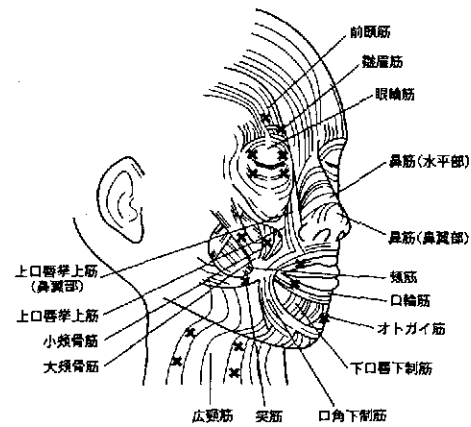
片側顔面痙攣：

- 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 ^{注1}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頰骨筋	5.0	1
	小頰骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
広頸筋 ^{注2}	2.5	上限4	

注1: 臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2: 広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮膚であるため穿通しないよう注意すること。



*印：典型的な投与部位

痙攣斜頸：

- 痙攣斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- 痙攣斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降は緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。
- 痙攣斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- 痙攣斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

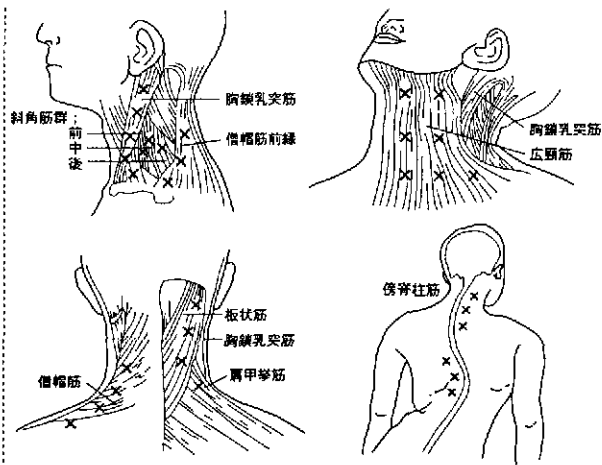
投与筋	初回投与量 ^{注3} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4}
胸鎖乳突筋 ^{注1}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

注1: 胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2: 肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるため注意すること。

注3: 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4: 各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

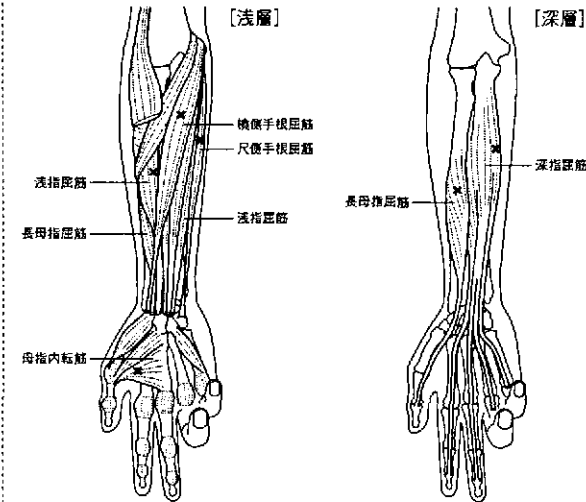


×印：典型的な投与部位

上肢痙縮：

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1

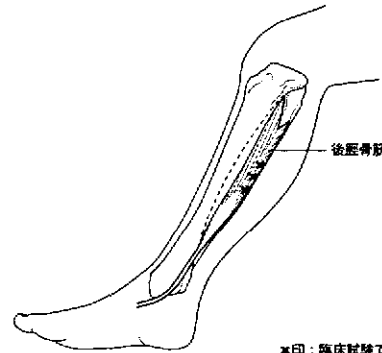
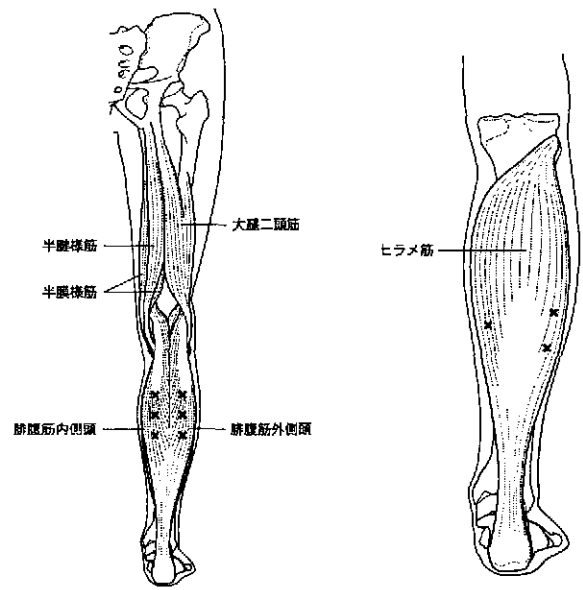


×印：臨床試験での投与部位

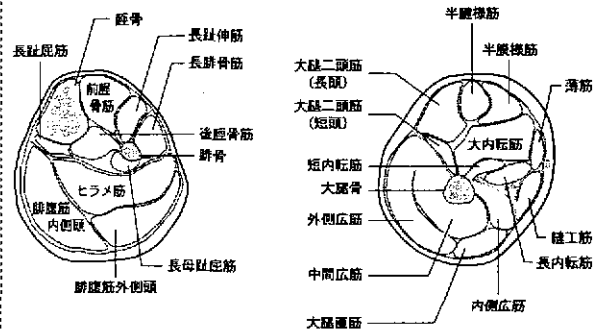
下肢痙縮：

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
腓腹筋(内側頭)	75	3
腓腹筋(外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3

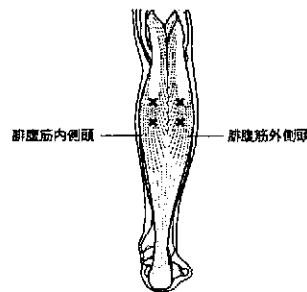


×印：臨床試験での投与部位



2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：

- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やスティミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。

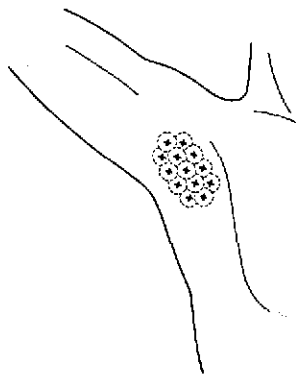


×印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

重度の原発性腋窩多汗症：

- (1) 投与前にMinor'sヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。
- (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し45°の角度で約2mmの深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。



【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) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。] (「相互作用」の項参照)
- (2) 慢性的な呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
- (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
- (5) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び重度の原発性腋窩多汗症の適応のみに使用する製剤のため、眉間の表情筋に対しては、ボトックスビスタ注用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
- (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足では通常3～4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4～9ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮に伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
 - 5) 痙性斜頸に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
 - 6) 痙性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
 - 7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]
 - 10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。
- (3) 他医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。

- (4) 本剤を眼輪筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
 - 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[「その他の注意(2)」の項参照]
 - 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
- (5) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (6) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (7) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者(嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等)では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[「副作用」及び「小児等への投与」の項参照]
- (8) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(「副作用」の項参照)
- (9) 本剤はできるだけ少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。

※※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
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

※※4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445症例中、652例(10.12%)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、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼・閉瞼不全138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査終了時)。片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例(7.05%)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、兎眼・閉瞼不全195例(1.90%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各158例(1.54%)、流涙80例(0.78%)であった(再審査終了時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例(4.77%)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、嚥下障害208例(1.95%)、局所性筋力低下89例(0.84%)、脱力(感)31例(0.29%)であった(再審査申請時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例106例中17例(16.04%)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、脱力(感)3例(2.83%)、CK(CPK)上昇3例(2.83%)であった(承認時)。

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした国内臨床試験において、総症例115例中18例(15.65%)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、注射部疼痛5例(4.35%)、筋痛3例(2.61%)、発疹2例(1.74%)であった(承認時)。

2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験215例中、副作用発現率は67例(31%)であった。その主なものは転倒20例(9%)、下肢の疼痛5例(2%)、下肢の脱力5例(2%)、全身の脱力4例(2%)であった(承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例144例中3例(2.08%)に副作用が報告された。その内訳は発汗3例(2.08%)、四肢痛1例(0.69%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病(0.01%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。

また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

2) 眼(0.38%)：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉鎖不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

3) 嚥下障害(0.75%)、呼吸障害(0.03%)：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

4) 痙攣発作(頻度不明)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

(2) その他の副作用

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	0.5~2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉鎖不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、眼の刺激、斜視	
皮膚		発疹、そう痒感、多形紅斑、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部腫脹、注射部出血斑 ¹⁾ 、注射部疼痛、注射部ひきつり感、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染	注射部位過敏反応、気胸 ²⁾
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢	腹痛
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎

	0.5~2%未満	0.5%未満	頻度不明
その他		倦怠(感)、肝機能検査値異常、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、発汗 ³⁾ 、感冒様症状、肺炎、耳鳴、呼吸不全、構音障害、頻尿、転倒、挫傷、歩行障害、ほてり	聴力低下、ウイルス感染、耳感染、尿失禁、関節脱臼、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮

注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。

注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺(特に肺尖部)に近い部位に投与する場合には注意すること。

注3：原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

※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、少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

※7. 小児等への投与

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足以外の適応で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)。小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺炎の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

※※8. 過量投与

- 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。[「その他の注意(5)」の項参照]
- 投与直後の場合には抗毒薬の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒薬投与は、無効である。

※※9. 適用上の注意

- 投与部位
用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内のみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を特定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内のみ注射すること。

(2) 調製方法

1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50単位	1.0mL	5.0単位/0.1mL
	2.0mL	2.5単位/0.1mL
	4.0mL	1.25単位/0.1mL
100単位	1.0mL	10.0単位/0.1mL
	2.0mL	5.0単位/0.1mL
	4.0mL	2.5単位/0.1mL
	8.0mL	1.25単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。

なお、調製後は冷凍しないこと。

(3) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時

- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
・溶解後場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。

72470GS10

- 2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。
3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

- (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
(2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
(3) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
(4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び投胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
(5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】⁹⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

※【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸における臨床試験成績²⁾⁻⁷⁾

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。
片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。
痙性斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な168例の改善率は下記のとおりである。
(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9%(71/79)
片側顔面痙攣	74.5%(70/94)
痙性斜頸	41.6%(69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頰骨筋67/94例、小頰骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例

また、痙性斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙攣における臨床試験成績⁸⁾

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙攣患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙攣患者を対象としたブラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤*又はブラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale(MAS:筋痙攣の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤高用量群においてブラセボ群に対する統計学的有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

*本剤は高用量群と低用量群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤高用量群：母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位を投与
本剤低用量群：母指関節に痙攣がない場合120単位、母指関節に痙攣がある場合150単位を投与

	本剤高用量群 (51例)	ブラセボ群 (26例)	本剤低用量群 (21例)	ブラセボ群 (11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9313	-3.567±4.7189	-10.036±7.7743	-6.227±8.6584
ブラセボとの差 [95%信頼区間]	-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001		-	

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤高用量群	ブラセボ群	本剤高用量群	ブラセボ群	
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)	-	-	-
投与1週後	2.66±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.671(26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869(49)	2.98±0.728(26)	-1.15±0.931(49)	-0.29±0.569(26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914(48)	2.94±0.838(24)	-1.01±0.970(48)	-0.35±0.599(24)	-0.66 [-1.02, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894(47)	3.08±0.640(25)	-0.53±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63 [-0.99, -0.27]
	本剤低用量群	ブラセボ群	本剤低用量群	ブラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.33±0.463(21)	3.18±0.405(11)	-	-	-
投与1週後	2.48±0.915(21)	2.68±0.845(11)	-0.86±0.777(21)	-0.50±0.742(11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.009(11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.95±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.68±0.956(11)	-0.93±0.884(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.91±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤*を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。
*母指関節に痙攣がない場合200単位、母指関節に痙攣がある場合240単位投与

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720(97)	2.57±0.696(77)	2.50±0.652(48)
投与4週後	1.85±0.843(96)	1.69±0.835(77)	1.86±0.608(48)
投与8週後	1.93±0.940(95)	1.88±0.825(75)	1.89±0.714(47)
投与12週後	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

3. 下肢痙攣における臨床試験成績⁹⁾

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙攣患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人下肢痙攣患者を対象としたブラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はブラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、ブラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とブラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428[-5.841, -1.016]であり、本剤群におい

てブラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)。
 なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤群	ブラセボ群	本剤群	ブラセボ群	
投与前	3.28±0.451(58)	3.24±0.432(62)	—	—	—
投与1週後	2.67±0.787(57)	2.72±0.836(62)	-0.61±0.675(57)	-0.52±0.765(62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.825(56)	2.81±0.765(62)	-0.88±0.687(56)	-0.43±0.718(62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829(57)	2.78±0.804(61)	-0.91±0.733(57)	-0.47±0.712(61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.735(54)	2.82±0.758(61)	-0.82±0.660(54)	-0.43±0.676(61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866(54)	2.84±0.750(61)	-0.56±0.685(54)	-0.40±0.583(61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.91±0.694(107)	2.45±0.618(92)	2.41±0.593(58)
投与4週後	1.95±0.699(105)	1.76±0.643(91)	1.85±0.635(58)
投与8週後	1.95±0.636(103)	1.88±0.631(89)	1.87±0.502(55)
投与12週後	2.23±0.730(104)	2.09±0.712(88)	1.90±0.556(55)

平均値±標準偏差(例数)

4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

※※5. 原発性腋窩多汗症における臨床試験成績

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたブラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はブラセボを複数の部位(10~15ヵ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率は、下表のとおりであり、ブラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001、Fisherの直接確率検定)。

*レスポンス率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

	レスポンス率		群間差 [95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	ブラセボ群		
投与4週後	96.2(75/78)	45.9(34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001

レスポンス率(%) (レスポンス例数/評価例数)

p値：Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンス率は、93.9%(93/99例)であった。

【薬効薬理】

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用¹⁰⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2. 筋弛緩作用¹¹⁾

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3. α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用¹²⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

4. 神経再生による機能的除神経からの回復¹³⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。

※※5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。
 また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜるとき、白濁する。

※【承認条件】

1. 再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。¹⁴⁾
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

注)片側顔面痙攣及び痙攣斜頸の適応に限る。

【包装】

ボトックス注用 50単位：50単位×1バイアル

ボトックス注用100単位：100単位×1バイアル

※※【主要文献】

- 1) 田中智子ほか：日皮会誌, 120(8), 1607-1625(2010)
- 2) 社内資料：分布に関する試験
- 3) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668(1995)
- 4) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, 89(3), 340-344(1995)
- 5) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(8), 749-754(1995)
- 6) 目崎高広ほか：脳と神経, 51(5), 427-432(1999)
- 7) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(9), 857-862(1995)
- 8) Kaji R, et al.: Curr Med Res Opin, 26, 1983-1992(2010)
- 9) Kaji R, et al.: J Neurol, 257, 1330-1337(2010)
- 10) 社内資料：薬効薬理試験
- 11) Aoki R, et al.: Eur J Neurol, 2, 3-9(1995)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験
- 13) Campanati A, et al.: Clin Ther, 25(1), 298-308(2003)

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

グラクソ・スミスクライン株式会社

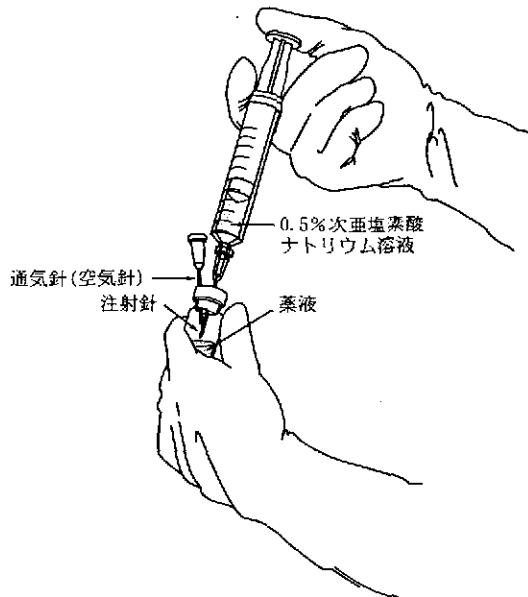
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

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)

・ボトックス注用50単位/100単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

gsk GlaxoSmithKline

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

http://www.glaxosmithkline.co.jp

®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	マキュエイド硝子体内注用40mg
2	一般名	トリアムシノロンアセトニド
3	申請者名	わかもと製薬株式会社
4	成分・含量	1バイアル中にトリアムシノロンアセトニド 40mg 含有
5	用法・用量	<p><u><硝子体手術時の硝子体可視化></u></p> <p>通常、本剤1バイアルに4 mLの生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が10 mg/mLになるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして0.5~4 mg (懸濁液として0.05~0.4 mL) を硝子体内に注入する。</p> <p>なお、懸濁液のトリアムシノロンアセトニド濃度は、術式、患者の状態等に応じて適宜増減できるが、40 mg/mLを超えないこと。</p> <p><u><糖尿病黄斑浮腫></u></p> <p>通常、本剤1バイアルに1 mLの生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が40 mg/mLになるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして4 mg (懸濁液として0.1 mL) を硝子体内に投与する。</p> <p>(下線部追加)</p>
6	効能・効果	<p>硝子体手術時の硝子体可視化</p> <p><u>糖尿病黄斑浮腫</u> (下線部追加)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付。</p> <p>本剤は、ステロイド系の薬剤であり、今回、糖尿病黄斑浮腫に関する効能を追加したものである。</p>

※2012年11月改訂(第3版)
2011年7月改訂

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱、容器に記載あり(使用期間: 3年)

眼科手術補助剤、硝子体内注用副腎皮質ホルモン剤
<トリアムシノロンアセトニド>製剤
処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	薬価収載	販売開始
22200AMX00955	2010年12月	2010年12月
*効能追加	2012年11月	

マキュエイド® 硝子体内注用40mg

MaQaid® intravitreal injection 40mg

※【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

【共通】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【糖尿病黄斑浮腫】

1. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。]
2. コントロール不良の緑内障の患者[症状が悪化することがある。]

【組成・性状】

販売名	マキュエイド硝子体内注用40mg
性状・剤形	白色の結晶性の粉末で、用時懸濁して用いる注射剤(バイアル)。
成分・含量 (1バイアル中)	トリアムシノロンアセトニド40mgを含有する。
pH*	4.0~7.0
浸透圧比*	0.9~1.1(生理食塩液に対する比)

*本品1gに生理食塩液25mLを加えて5分間振り混ぜた後ろ過した液

※【効能・効果】

- 硝子体手術時の硝子体可視化
- 糖尿病黄斑浮腫

※【用法・用量】

【硝子体手術時の硝子体可視化】

通常、本剤1バイアルに4mLの生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が10mg/mLになるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして0.5~4mg(懸濁液として0.05~0.4mL)を硝子体内に注入する。

なお、懸濁液のトリアムシノロンアセトニド濃度は、術式、患者の状態等に応じて適宜増減できるが、40mg/mLを超えないこと。

【糖尿病黄斑浮腫】

通常、本剤1バイアルに1mLの生理食塩液又は眼灌流液を注入してトリアムシノロンアセトニド濃度が40mg/mLになるように用時懸濁し、トリアムシノロンアセトニドとして4mg(懸濁液として0.1mL)を硝子体内に投与する。

<用法・用量に関する使用上の注意>

【糖尿病黄斑浮腫】

1. 長期投与時の有効性及び安全性は確立していない。長期投与により、白内障のリスクが高くなるおそれがあることから、継続的な長期投与は避けること。再投与は、患者の状態をみながら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、3ヵ月以上の間隔をあげ、トリアムシノロンアセトニド粒子の消失を細隙灯顕微鏡等で確認した後にを行うこと。
2. 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

【使用上の注意】

※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

【共通】

- (1) 緑内障・高眼圧症の患者[本剤により眼圧が上昇することがある。]
- (2) 白内障の患者[白内障が悪化するおそれがある。]

【硝子体手術時の硝子体可視化】

眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者[免疫機能抑制作用により感染症が増悪するおそれがある。]

※2. 重要な基本的注意

【共通】

- (1) 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体手術あるいは硝子体内注射に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を使用すること。
- (2) 眼内炎等が発現するおそれがあるため、本剤投与後、十分な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

【硝子体手術時の硝子体可視化】

- (1) 硝子体切除後、灌流及び吸引により本剤を除去すること。本剤が眼内に残存した場合は、本剤の消失が認められるまで定期的に観察すること。硝子体切除後に本剤を眼内に残存させた場合に、無菌性眼内炎を発現した症例が報告されている。
- (2) 眼圧が上昇することがあるので、本剤投与後、眼圧の管理を適切に行うこと。
- (3) 白内障等が発現するおそれがあるため、本剤投与後、十分な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

【糖尿病黄斑浮腫】

(1) 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技による有害事象として結膜出血、結膜充血及び結膜浮腫等の有害事象が多く報告されているので注意すること。

- 1) 硝子体内注射に際し、使用される薬剤(消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等)への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

- 2)硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
- 3)本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(広域抗菌点眼剤は本剤投与前から投与後3日まで投与すること。)
- (2)白内障が発症あるいは悪化することがあり、投与後6ヵ月以降に発症あるいは悪化した例も報告されている。特に白内障手術の既往のない眼では、本剤投与後、定期的な観察を行うこと。また、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- (3)眼圧が上昇することがあるので、本剤投与直後に視神経乳頭又は網膜血流の確認(眼底観察又は間接的な視機能の確認)を行うとともに、翌日以降も眼圧の定期的な管理を適切に行うこと。
- (4)本剤投与後、霧視、飛蚊症等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。また、国内臨床試験では投与後3ヵ月時点で約半数の患者の眼内に本剤の残存が認められているので、本剤の消失が認められるまで定期的に観察すること。
- (5)糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

※3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド等 インスリン製剤	これらの薬剤(錠剤・注射剤)の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合は患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。

※4.副作用

【硝子体手術時の硝子体可視化】

硝子体手術患者を対象とした国内臨床試験において、総症例32例中2例(6.3%)に副作用が認められ、眼圧上昇1例(3.1%)及び術中低血圧1例(3.1%)であった。(承認時における集計)

	5%未満
眼	眼圧上昇
その他	術中低血圧

【糖尿病黄斑浮腫】

糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした国内臨床試験において、総症例45例中27例(60.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、副作用の内訳は、眼圧上昇9例(20.0%)、白内障8例(17.8%)、飛蚊症5例(11.1%)、視力低下4例(8.9%)、硝子体内薬物拡散4例(8.9%)、血中ブドウ糖増加3例(6.7%)、血中カリウム増加2例(4.4%)、血中トリグリセリド増加2例(4.4%)、血中乳酸脱水素酵素増加2例(4.4%)、尿中ブドウ糖陽性2例(4.4%)、霧視1例(2.2%)、眼の異物感1例(2.2%)、好塩基球数増加1例(2.2%)、好酸球数増加1例(2.2%)、血小板数減少1例(2.2%)、糖尿病の悪化1例(2.2%)であった。(効能追加時における集計)

(1)重大な副作用

眼障害 白内障(17.8%)、眼圧上昇(20.0%)、眼内炎(頻度不明)があらわれ、外科的処置を必要とすることがあるので、観察を十分に行い、症状・異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	5%以上	5%未満
眼	後眼部	硝子体内薬物拡散
	その他	飛蚊症、視力低下
		霧視、眼の異物感

	5%以上	5%未満
代謝異常	血中ブドウ糖増加	糖尿病の悪化、血中トリグリセリド増加、尿中ブドウ糖陽性
血液		好塩基球数増加、好酸球数増加、血小板数減少
体液・電解質		血中カリウム増加
その他		血中乳酸脱水素酵素増加

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

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のみ投与すること。[動物実験(マウス、ラット、サル)で催奇形作用が報告されており、また、新生児に奇形、低出生体重、副腎不全を起こすことがある。]

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.適用上の注意

(1)投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2)使用方法

【共通】

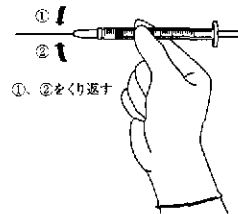
- 1)本剤は保存剤を含有していないため、用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- 2)1バイアルを複数の患者に使用しないこと。また、残薬は廃棄すること。

【硝子体手術時の硝子体可視化】

- 1)本剤1バイアルに1mL以上(トリアムシノロンアセトニド濃度10mg/mLの場合、4mL)の生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、必要量を吸引する。
- 2)硝子体内注入直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して硝子体内に注入する。

【糖尿病黄斑浮腫】

- 1)本剤1バイアルに1mLの生理食塩液又は眼灌流液を加え、10秒間激しく振盪して均一な懸濁液とした後、0.1mL以上を吸引する。
- 2)硝子体内投与直前にシリンジを図のように10秒間再攪拌して0.1mLを硝子体内に投与する。



【薬物動態】

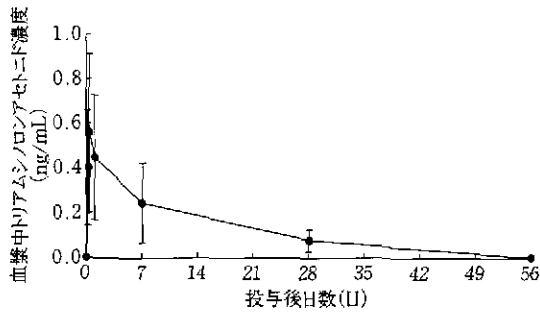
血漿中濃度

1.硝子体手術時の硝子体可視化

硝子体手術が施行される日本人患者32例に本剤0.5~3.8mgを硝子体内に注入し、硝子体手術時に可能な限り除去したとき、血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度(平均値)は、投与後4時間で0.062ng/mL、投与後(術後)7日では定量限界(0.020ng/mL)未満であった¹⁾。

※2.糖尿病黄斑浮腫

日本人糖尿病黄斑浮腫患者11例に本剤4mgを硝子体内投与した時の血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度(平均値)は、投与後8時間が最高濃度で0.557ng/mLを示し、以後28日目には0.076ng/mLまで漸減し、56日目より84日目では定量限界(0.020ng/mL)未満であった²⁾。



本剤 4mg硝子体内投与後の血漿中トリアムシノロンアセトニド濃度推移

【参考】

※1. 眼組織内濃度

- 白色ウサギの前眼部を除去した摘出眼球の硝子体にトリアムシノロンアセトニド0.15及び1.3mg(ヒト硝子体容積に対する0.5及び4.0mg相当)を投与し、可能な限り除去したとき、眼内残存量は投与量の1%未満であった⁹⁾。
- 白色ウサギにトリアムシノロンアセトニド1.2mgを単回硝子体内投与したとき、投与後のトリアムシノロンアセトニドは投与部位である硝子体に長時間留まり、投与後91日まで残存した。網・脈絡膜では、投与初期からほぼ一定の濃度が持続し、投与後56日まで組織内に残存した。前眼部組織(虹彩・毛様体、角膜及び房水)への移行は少なく、結膜ではすべての測定時点で定量限界未満であった⁹⁾。

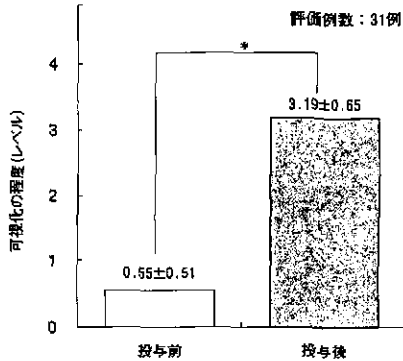
※2.メラニン親和性

*In vitro*におけるトリアムシノロンアセトニドの合成メラニンへの結合率は陽性対照薬のチモロールと比較して低値を示し、陰性対照薬のプロスタグランジン(PG)F_{2α}とほぼ同程度であった⁹⁾。

【臨床成績】

1. 硝子体手術時の硝子体可視化

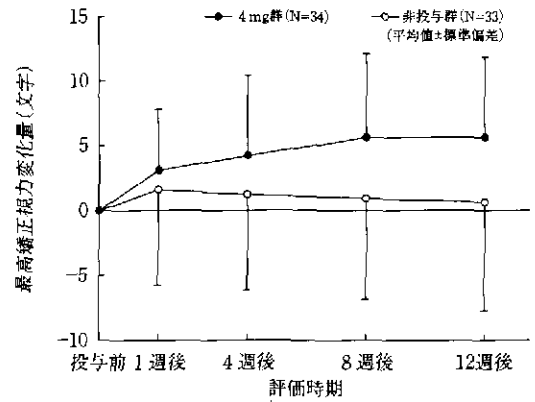
硝子体手術が施行される日本人患者32例を対象とした非盲検非対照の第Ⅲ相試験において、硝子体手術時に本剤を0.5~3.8mgを投与し、中央判定により5段階(レベル0~4)で評価した可視化の程度は下図のとおりであり、投与前後で統計学的に有意差が認められた(*: p<0.0001, Wilcoxon符号付順位和検定)¹⁾。



後部硝子体皮質の可視化の程度の評価

※2. 糖尿病黄斑浮腫

日本人糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした単遮蔽(患者遮蔽)無作為化並行群間比較試験において、本剤を単回硝子体内投与した結果、最終評価時のETDRS視力検査表による最高矯正視力スコアについて、4mg群において非投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた(p<0.05, スクリーニング時の値を共変量とした共分散分析)²⁾。



本剤 4mg硝子体内投与後の最高矯正視力の推移

【薬効薬理】

1. 硝子体手術時の硝子体可視化

ブタ摘出眼の硝子体内にトリアムシノロンアセトニド0.1、0.5及び1.0mg/眼を注入し、硝子体の可視化を目視にて評価した結果、0.5mg/眼以上で10例全例に硝子体の可視化が確認された⁹⁾。

※2. 炎症性分子産生に対する作用

(1) *In vitro*試験において、トリアムシノロンアセトニドはリポポリサッカライド(LPS)刺激によるマウスマクロファージからの炎症性メディエーター(PGE₂及び腫瘍壊死因子-α(TNF-α))産生を抑制した¹⁰⁾。また、LPS刺激によるヒト単球からの炎症性メディエーター(ロイコトリエンB₄、トロンボキサンB₂、インターロイキン-1β及びTNF-α)産生を抑制することが示されている¹⁰⁾。

(2) *In vivo*試験において、トリアムシノロンアセトニド硝子体内投与は、ラットSTZ誘発糖尿病モデルで生じる硝子体中血管内皮増殖因子(VEGF)濃度の上昇を抑制した¹¹⁾。また、糖尿病ラットの網膜中VEGF、TNF-α及び細胞間接着分子-1の発現を抑制することが示されている¹¹⁾。

※3. 血液網膜関門破綻に対する作用

トリアムシノロンアセトニド硝子体内投与は、家兎コンカナバリンA(ConA)誘発眼内炎症モデルで生じる血液網膜関門の破綻を抑制した¹¹⁾。また、ラットSTZ誘発糖尿病モデル及び家兎VEGF誘発網膜血管透過性亢進モデルで生じる血液網膜関門の破綻を抑制することが示されている¹¹⁾。

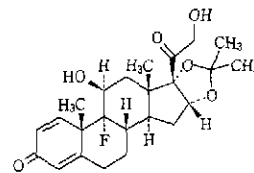
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 トリアムシノロンアセトニド

(Triamcinolone Acetonide) (JAN)

化学名 9-Fluoro-11β, 21-dihydroxy-16α, 17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-diene-3,20-dione

構造式



分子式 C₂₄H₃₄FO₆

分子量 434.50

性状

本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。本品はエタノール(99.5)、アセトン又は1,4-ジオキサンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 約290℃(分解)。

旋光度

[α]_D²⁰: +100~+107°(乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)。

〔包装〕

マキユエイド硝子体内注用40mg 1バイアル、10バイアル

※〔主要文献〕

- 1) 眼科手術補助剤マキユエイド硝子体内注用40mgの臨床試験(社内資料)
- 2) 糖尿病黄斑浮腫に対するマキユエイド硝子体内注用40mgの第Ⅱ/Ⅲ相試験(社内資料)
- 3) 眼科手術補助剤マキユエイド硝子体内注用40mgの白色ウサギにおける眼内残存量の評価(社内資料)
- 4) マキユエイド硝子体内注用40mgの白色ウサギにおける眼組織及び血中移行性評価(社内資料)
- 5) マキユエイド硝子体内注用40mgの*in vitro*メラニン親和性評価(社内資料)
- 6) 眼科手術補助剤マキユエイド硝子体内注用40mgの豚硝子体可視化試験(社内資料)
- 7) LPS誘発RAW264.7細胞からのPGE₂産生及びTNF- α 産生に対するマキユエイド硝子体内注用40mgの効果(社内資料)
- 8) Juergens, U. R. et al. : Eur. J. Med. Res. 9(8), 383, 2004
- 9) 糖尿病ラットモデルの硝子体中VEGF濃度に対するマキユエイド硝子体内注用40mgの薬効評価(社内資料)
- 10) Kim, Y. H. et al. : Life Sci. 81(14), 1167, 2007
- 11) ウサギConcanavalin A誘発後眼部炎症モデルを用いたマキユエイド硝子体内注用40mgの薬効評価(社内資料)
- 12) Edelman, J. L. et al. : Exp. Eye Res. 80(2), 249, 2005

〔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。

わかもと製薬株式会社 医薬学術部

〒103-8330 東京都中央区日本橋本町2丁目1番6号

TEL 03-3279-0379

FAX 03-3279-1272

製造販売元(輸入品)



わかもと製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目1番6号

®登録商標

®-1 2012.11

WPIc-06

(新聞発表用)

1	販 売 名	ライゾデグ配合注 フレックスタッチ、ライゾデグ配合注 ペンフィル
2	一 般 名	インスリン デグルデク (遺伝子組換え) / インスリン アスパルト (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1筒又は1カートリッジ3mL中、インスリン デグルデク (遺伝子組換え) を 1260 nmol (210 単位)、インスリン アスパルト (遺伝子組換え) を 540 nmol (90 単位) 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>ライゾデグ配合注 フレックスタッチ</p> <p>本剤は、超速効型インスリン (インスリン アスパルト) と持効型インスリン (インスリン デグルデク) を 3:7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。</p> <p>通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 1~2 回皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。</p> <p>ライゾデグ配合注 ペンフィル</p> <p>本剤は、超速効型インスリン (インスリン アスパルト) と持効型インスリン (インスリン デグルデク) を 3:7 のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。</p> <p>通常、成人では、初期は 1 回 4~20 単位を 1 日 1~2 回、専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常 1 日 4~80 単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。</p>
6	効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
7	備 考	なし

承認番号	薬価収載	販売開始

劇薬
処方せん医薬品^特

ライゾデグ[®]配合注 フレックスタッチ[®] RYZODEG[®] FlexTouch[®]
インスリン デグルデク/インスリン アスパルト配合 溶解インスリンアナログ注射液

貯 法:凍結を避け、2-8°Cに遮光して保存する。
 使用期限:製造後30ヵ月(外箱及び本体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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
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】

1筒(3mL)中

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	210 単位 (1260 nmol) ^(*)
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	90 単位 (540 nmol) ^(*)
添加物	
フェノール	4.50 mg
m-クレゾール	5.16 mg
濃グリセリン	57.0 mg
塩化ナトリウム	1.74 mg
酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	82.2 µg
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
識別(注入ボタンの色)	スカイブルー
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH	7.00~7.80
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.2

(*)インスリン デグルデク及びインスリン アスパルトの1単位は6 nmolに相当する。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリン(インスリン アスパルト)と持効型インスリン(インスリン デグルデク)を3:7のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。
 通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日1~2回皮下注射する。1日1回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1日2回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、作用発現が速いため、食事の直前に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては、本剤の作用時間や患者の病状に留意すること。他のインスリン製剤と同様に、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- (3) 1日1回投与の場合には、朝食、昼食又は夕食のうち主たる食事の直前に投与する。いずれの食事の直前に投与するかは毎日一定とすること。
- (4) インスリン依存状態にある患者(1型糖尿病患者等)には、他のインスリン製剤と併用して本剤は1日1回投与とすること(【臨床成績】の項参照)。
- (5) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
- (6) 1日1回又は1日2回投与の間間型又は持効型インスリン製剤あるいは混合製剤によるインスリン治療から本剤に変更

する場合、患者の状態に応じて用量を決定するなど慎重に本剤の投与を開始すること。目安として1日投与量は前治療におけるインスリン製剤の1日投与量と同単位で投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上行うこと(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。

- (7) インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。
- (8) 本剤の投与開始時及びその後の数週間血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。併用する他の糖尿病用薬の投与量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

【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)インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1)手術、外傷、感染症等の患者
 - 2)妊婦(「6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照)
- (2)次に掲げる低血糖を起こしやすいため患者又は状態
 - 1)重篤な肝又は腎機能障害
 - 2)下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4)飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5)激しい筋肉運動
 - 6)過度のアルコール摂取者
 - 7)高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照)
 - 8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用(「3.相互作用」の項参照)
- (3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行つたうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(「4.副作用」の項参照)。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。

(7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、本剤と異なる作用動態を持つ無色澄明なインスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグuanイド系薬剤 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 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低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観察しながら投与すること(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン ユテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β遮断剤 プロプラノロール 塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
タマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明 インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
サルファ剤		臓器でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベングリニコハク酸塩 ジソヒラミド ピルメノール塩酸塩 水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシノロン	併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺 成長ホルモン ソマトロピン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。 抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン 経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
濃グリセリン		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
イソニアジド		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
ダナゾール		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
フェニトイン		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
蛋白質同化ステロイド メスタノロン ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)。又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)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観察しながら投与すること。	機序不明 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。

4. 副作用

日本人が参加した臨床試験において、安全性評価対象症例480例中45例(9.4%)に56件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。当該試験に参加した日本人症例319例においては、29例(9.1%)に37件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症7例(1.5%)、体重増加6例(1.3%)、注射部位反応3例(0.6%)及び頭痛3例(0.6%)であった(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 低血糖**：低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。
- アナフィラキシーショック(頻度不明)**：アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.5~5%未満
過敏症	アレルギー、痒疹、そう痒感	
神経系		頭痛
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	注射部位反応 ^(注) (疼痛、そう痒、硬結等)

(注) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児における有効性及び安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

低血糖が起こることがある〔2.重要な基本的注意〕の項(3)及び〔4.副作用〕の項参照。

(2) 処置

低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと〔4.副作用〕の項参照。

9. 適用上の注意

(1) 投与時

本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。

(2) 保存時

使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

(3) 投与経路

静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4) 投与部位

皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2-3cm離して注射すること。

(5) その他

1)本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。〔本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペン・ needlesで行っている。〕

2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

3)インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。

4)注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

5)液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

6)インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

7)本のフレックスタッチを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹¹⁾。

(2)インスリンとピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

1. 薬物動態プロファイル

本剤は、2つの画分(インスリン デグルデクとインスリン アスパルト)の作用プロファイルを併せ持つ製剤である〔【薬効薬理】の項参照〕。

1) 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後のインスリン アスパルトのプロファイル²⁾

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

インスリン アスパルトの速やかに血中に吸収される特性は本剤においても認められた。インスリン アスパルトは投与後10分に血中に認められ、投与後72分に最高血中濃度に達した。

2) 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクのプロファイル³⁾

1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

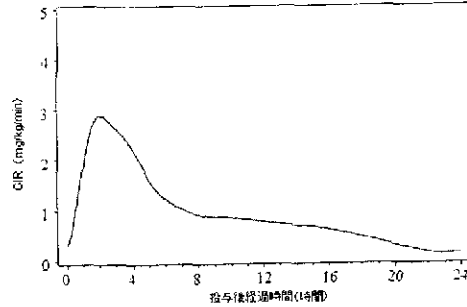
効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

インスリン デグルデクの血中濃度は投与後2~3日で定常状態に達した。定常状態のインスリン デグルデクの半減期は約18時間であった。

2. 薬力学的プロファイル

1) 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的プロファイル²⁾

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、本剤の薬力学的プロファイル[24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイル]を検討した。本剤の血糖降下作用は、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)とインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の作用プロファイルを反映した2つの画分に区別された(図参照)。本剤は、投与後速やかに作用を発現し、約2時間後にGIRが最大に達した。本剤の単回投与後の作用持続時間は24時間を超えていた。



本剤0.5単位/kg:インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当

2) 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬力学的プロファイル³⁾

1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬力学的プロファイルを検討した。定常状態におけるインスリン デグルデクの24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイルから、インスリン デグルデクの血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。1回の投与間隔(24時間)でのインスリン デグルデクの血糖降下作用は、投与開始後~12時間及び投与後12時間以降で同様であった。インスリン デグルデクの作用持続時間は長く、検討したすべての患者において26時間を超えていた。

3. 高齢者における薬物動態プロファイル(参考:海外臨床試験)

1) 本剤単回投与後のインスリン アスパルトの薬物動態プロファイル⁴⁾

若年(19~33歳:平均年齢25.4歳)及び高齢(65~79歳:平均年齢68.2歳)の1型糖尿病患者に本剤0.5単位/kgを単回投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

本剤 0.5 単位/kg
AUC _{0-12h, 50%} 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.27 [0.97; 1.65]

本剤 0.5 単位/kg:インスリン アスパルト0.15 単位/kg 及びインスリン デグルデク0.35 単位/kg に相当

若年者 n=13、高齢者 n=14

2) インスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル⁵⁾

若年(19~34歳:平均年齢27.1歳)及び高齢(65~78歳:平均年齢67.8歳)の1型糖尿病患者にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の定常状態における薬物動態を検討した。インスリン デグルデクの平坦で安定した薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

インスリン デグルデク 0.4 単位/kg
AUC _{0-24h, 50%} 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.04 [0.73; 1.47]

若年者 n=13、高齢者 n=13

4. 小児における本剤単回投与後のインスリン アスパルト及びインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル(参考: 海外臨床試験)⁹⁾

小児(8~11歳;平均年齢10.3歳)、青年期(12~17歳;平均年齢14.7歳)及び成人(18~57歳;平均年齢25.1歳)の1型糖尿病患者に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。成人患者において認められたインスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、小児及び青年期患者においても認められた。インスリン アスパルトの曝露量及び最高血中濃度は成人患者より小児患者において大きく、成人患者と青年期患者で同様であった。また、成人患者で認められたインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の長い薬物動態プロファイルは小児及び青年期患者においても認められた。単回投与後のインスリン デグルデクの総曝露量は成人患者より小児及び青年期患者において大きかった。

インスリン アスパルト画分	AUC _{0-12h} , SD 比 [95%信頼区間]	C _{max} , SD 比 [95%信頼区間]
小児/成人	1.69 [1.02; 2.80]	1.66 [1.10; 2.51]
青年/成人	1.14 [0.76; 1.69]	1.16 [0.84; 1.61]

インスリン デグルデク画分	AUC _{0-∞} , SD 比 [95%信頼区間]	C _{max} , SD 比 [95%信頼区間]
小児/成人	1.42 [0.94; 2.16]	1.38 [1.09; 1.76]
青年/成人	1.23 [0.96; 1.58]	1.16 [0.95; 1.42]

本剤0.5単位/kg(インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当)
小児 n=12、青年 n=13、成人 n=13

5. 腎機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態(参考: 海外臨床試験)⁷⁾

腎機能障害の異なる患者[クレアチニンクリアランス (mL/min)に基づく分類、軽度(50以上80以下)、中等度(30以上50未満)、重度(30未満)、末期(血液透析を必要とする患者)]にインスリン デグルデク0.4単位/kgを単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	AUC _{0-120h} , SD 比 [90%信頼区間]
軽度/正常	1.12 [0.77; 1.63]
中等度/正常	1.12 [0.78; 1.60]
重度/正常	1.20 [0.83; 1.74]
末期/正常*	1.02 [0.74; 1.40]

* 末期腎疾患を有する患者については、投与後68時間までの測定に基づき算出した AUC_{0-∞}, SD
正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6、末期 n=6

6. 肝機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態(参考: 海外臨床試験)⁸⁾

肝機能障害の異なる患者[Child-Pugh scoresに基づく分類、軽度: Grade A(5~6ポイント)、中等度: Grade B(7~9ポイント)、重度: Grade C(10~15ポイント)]にインスリン デグルデク0.4単位/kgを単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。肝機能障害患者と健康成人のインスリン デグルデクの薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	AUC _{0-120h} , SD 比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.95 [0.77; 1.16]
中等度/正常	1.00 [0.82; 1.22]
重度/正常	0.92 [0.74; 1.14]

正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6

【臨床成績】

1. インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者における試験: 本剤の1日1回投与²⁾

インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者296例(本剤群: 147例、インスリン グラルギン群: 149例)を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン グラルギンを単独療法又は2剤までの経口糖尿病薬(スルホニル尿素薬、DPP-4阻害薬及びグリニド薬を除く)の併用下で1日1回投与した。本剤は主たる食事(最も食事量の多い食事等)の直前に、インスリン グラルギンは承認用法・用量に従って投与を行った。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性(非劣性マージン: 0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン グラルギン)の推定値[95%信頼区間]: -0.28% [-0.46; -0.10])。空腹時血糖値(FPG)の低下量は両群で同様であった。

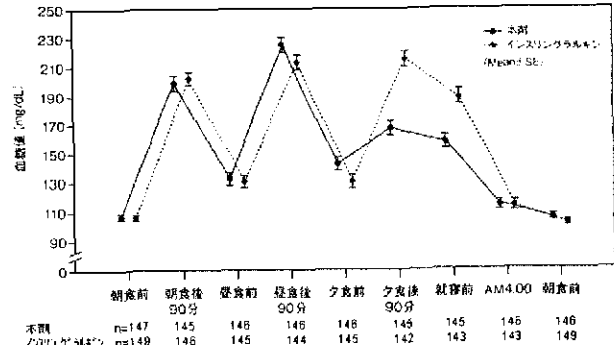
有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤 (n=147)		インスリン グラルギン (n=149)		差(本剤-インスリン グラルギン) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.31±0.8	6.96±0.8	8.51±0.8	7.29±0.9	-0.28 [-0.46; -0.10]
FPG (mg/dL)	161.4±29.0	102.90±38.0	163.67±33.6	100.25±33.6	2.77 [-5.24; 10.77]
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン グラルギン) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	1.91 (44.2%)		2.71 (44.3%)		0.73 [0.50; 1.08]
夜間低血糖	0.39 (8.2%)		0.53 (16.1%)		0.75 [0.34; 1.64]

HbA1c(NGSP)及びFPG: Mean±SD

低血糖: 血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖: 0.01から5.59に発現した低血糖

投与後26週の1日9点血糖測定値プロファイル



2. 2型糖尿病患者における試験: 本剤の1日2回投与(アジア共同試験)¹⁰⁾

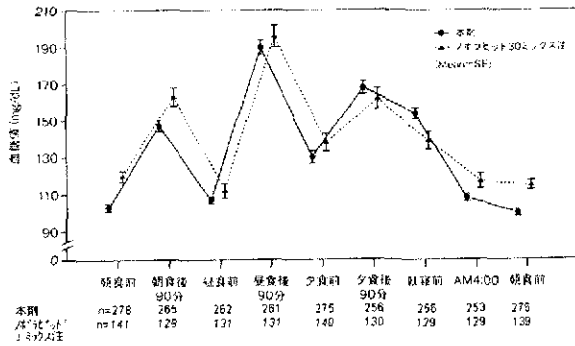
メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン製剤の1日1回又は2回投与で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者424例(本剤群: 282例(日本人118例)、ノボラピッド30ミックス注群: 142例(日本人60例))を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤は前治療の1日投与量と同量で切り替えた。本剤又はノボラピッド30ミックス注を1日2回、朝食直前及び夕食直前に投与した。試験実施中、本剤及びノボラピッド30ミックス注の投与量は、平均朝食前/夕食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のノボラピッド30ミックス注に対する非劣性(非劣性マージン: 0.4%)が検証された(群差(本剤-ノボラピッド30ミックス注)の推定値[95%信頼区間]: 0.05% [-0.10; 0.20])。FPGの低下量は、ノボラピッド30ミックス注と比較して本剤群で大きかった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤 (n=280)		ノボラピッド 30 ミックス注 (n=142)		差(本剤-ノボラピッド 30 ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.45±0.8	7.07±0.8	8.44±0.9	7.02±0.8	0.05 [-0.10; 0.20]
FPG (mg/dL)	143.08±45.0	97.19±32.7	142.79±45.6	116.30±35.0	-19.15 [-25.69; -12.62]
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/ノボラピッド 30 ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	9.56 (71.5%)		9.52 (73.9%)		1.00 [0.76; 1.32]
夜間低血糖	1.11 (25.1%)		1.55 (31.2%)		0.67 [0.43; 1.06]

HbA1c(NGSP)及びFPG: Mean±SD

低血糖: 血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖: 0.01から5.59に発現した低血糖

投与後26週間の1日9点血糖測定値プロフィール



3.1 型糖尿病患者における試験(参考: 海外臨床試験)¹¹⁾¹²⁾

1型糖尿病患者 548例(本剤群: 366例、インスリン デテミル群: 182例)を対象とし、52週間(26週間+26週間)投与試験を実施した。本剤の1日1回食前投与に加え、他の2回の食事の直前にノボラピッド注を投与する投与方法と、インスリン デテミルの1日1回投与に加えすべての食事の直前にノボラピッド注を投与する投与方法を比較検討した。Basal-Bolus療法で治療していた患者は、本剤の Basal 画分が前治療の Basal インスリンと同量となる投与量で切り替えた。混合型インスリンで治療していた患者は、前治療の70%の投与量で本剤を1日1回、30%の投与量でノボラピッド注を残りの食事時に投与した。本剤及びインスリン デテミルの投与量は、平均朝食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。本剤は主たる食事の直前に投与するが、他の食事の直前に変更することを可とした(投与タイミング変更回数別の被験者の割合: 変更なし61%、変更1回14%、変更2回14%、変更3回3%、変更4回以上8%)。インスリン デテミルは夕食開始時から就寝前までに投与するが、投与後8週以降、必要に応じて1日2回投与を可とした。

HbA1cを指標とした長期血糖コントロールの改善は、投与後26週及び52週において本剤のインスリン デテミルに対する非劣性(非劣性マージン: 0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン デテミル)の推定値[95%信頼区間]: -0.05%[-0.18; 0.08])。FPGの低下量は両群で同様であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤 (n=366)		インスリン デテミル (n=182)		差(本剤-インスリン デテミル)推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.30±0.8	7.65±0.9	8.28±0.7	7.72±0.9	-0.10 [-0.24; 0.03]
FPG (mg/dL)	185.62±85.2	152.66±72.9	198.15±86.4	154.91±73.5	-1.19 [-1.25; 11.86]
低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年)及び低血糖を発現した患者の割合(%)					比(本剤/インスリン デテミル)推定値[95%信頼区間]
低血糖	31.83 (9.0%)	36.73 (9.9%)	0.95 [0.79; 1.14]		
夜間低血糖	3.09 (61.0%)	5.41 (75.0%)	0.62 [0.48; 0.79]		

HbA1c(NGSP)及びFPG: Mean±SD、52週投与後の結果
低血糖: 血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖: 0.01から5.59に発現した低血糖

【薬効薬理】

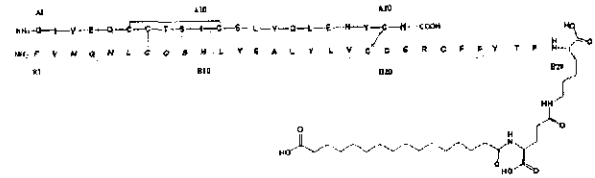
作用機序

本剤は持効型のインスリン デグルデクと超速効型のインスリン アスパルトを含有するインスリン製剤である。本剤は、製剤中でインスリン デグルデクが可溶性で安定なジヘキサマー、インスリン アスパルトが可溶性で安定なヘキサマーとして存在するよう最適化されている。インスリン アスパルトヘキサマーは、投与後ただちに皮下組織においてモノマーに解離し、速やかに毛細血管に吸収される。インスリン デグルデクジヘキサマーは、投与後毛細血管に吸収されない分子サイズの可溶性マルチヘキサマーを皮下で形成する。マルチヘキサマーは一時的に皮下組織にとどまり、そこからインスリン デグルデクモノマーが解離し、緩徐にかつ持続的に皮下組織から循環血中へ移行する。さらに、持続化への寄与の程度は小さいが、脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合する¹³⁾。これにより、本剤の Bolus 画分(インスリン アスパルト)と Basal 画分(インスリン デグルデク)の作用が明らかに区別される。本剤の主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。本剤を含むインスリン製剤は、インスリンレセプターに結合し、特異的な作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白

質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

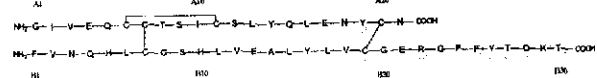
一般名: インスリン デグルデク(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Insulin Degludec (Genetical Recombination) [命名法: JAN]
分子式: C₂₇₄H₄₁₁N₆₅O₈₁S₆
分子量: 6,103.97
構造式:



性状: 白色又はほぼ白色の粉末

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
insulin aspart (genetical recombination) [命名法: JAN]

分子式: C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₉S₆
分子量: 5,825.54
構造式:



性状: 白色又はほぼ白色の粉末

【包装】

1筒 3mL(100単位/mL)
ライゾデグ配合注 フレックスタッチ: 2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1983) (社内資料)
- 3) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1996) (社内資料)
- 4) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1981) (社内資料)
- 5) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
- 6) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1982) (社内資料)
- 7) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
- 8) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
- 9) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3896) (社内資料)
- 10) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3597) (社内資料)
- 11) Hirsch I et al.: Diabetes Care epub ahead of print (2012)
- 12) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3645) (社内資料)
- 13) Jonassen I. et al.: Pharm Res, 29, 2104 (2012)
- 14) Rhodes C.J. et al.: Eur J Clin Invest, 32, suppl. 3 (2002)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付:月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)午前9時~午後6時

ライゾデグ®, Ryndog®, フレックスタッチ®, FlexTouch®, トレシーバ®, ノボラピッド®及びペンニン®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp



承認番号	薬価収載	販売開始
------	------	------

劇薬

処方せん医薬品¹⁾

ライゾデグ®配合注 ペンフィル® RYZODEG® Penfill®
インスリン デグルデク/インスリン アスパルト配合 溶解インスリンアナログ注射液

貯 法:凍結を避け、2~8°C に遮光して保存する。
 使用期限:製造後 30 ヶ月(外箱及びカートリッジ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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 低血糖症状を呈している患者
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】

1カートリッジ(3mL)中

インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	210 単位 (1260 nmol) ²⁾
インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	90 単位 (540 nmol) ²⁾
フェノール	4.50 mg
m-クレゾール	5.16 mg
濃グリセリン	57.0 mg
塩化ナトリウム	1.74 mg
酢酸亜鉛(亜鉛含量として)	82.2 µg
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
識別(カラー帯の色)	スカイブルー
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。
pH	7.00~7.80
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.2

注)インスリン デグルデク及びインスリン アスパルトの1単位は6nmolに相当する。

【効能・効果】

インスリン療法が適応となる糖尿病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

【用法・用量】

本剤は、超速効型インスリン(インスリン アスパルト)と持効型インスリン(インスリン デグルデク)を3:7のモル比で含有する溶解インスリン製剤である。
 通常、成人では、初期は1回4~20単位を1日1~2回専用のインスリンペン型注入器を用いて皮下注射する。1日1回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、毎日一定とする。1日2回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。投与量は症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、維持量は通常1日4~80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、作用発現が速いため、食事の直前に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- (2) 適用にあたっては、本剤の作用時間や患者の病状に留意すること。他のインスリン製剤と同様に、患者の病状が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること。
- (3) 1日1回投与の場合には、朝食、昼食又は夕食のうち主たる食事の直前に投与する。いずれの食事の直前に投与するかは毎日一定とすること。
- (4) インスリン依存状態にある患者(1型糖尿病患者等)には、他のインスリン製剤と併用して本剤は1日1回投与とすること(【臨床成績】の項参照)。
- (5) 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。
- (6) 1日1回又は1日2回投与の中間型又は持効型インスリン製剤あるいは混合製剤によるインスリン治療から本剤に変更

する場合、患者の状態に応じて用量を決定するなど慎重に本剤の投与を開始すること。目安として1日投与量は前治療におけるインスリン製剤の1日投与量と同単位で投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性を考慮の上行うこと(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。
 (7) インスリン以外の他の糖尿病用薬から本剤に切り替える場合又はインスリン以外の他の糖尿病用薬と併用する場合は、低用量から開始するなど、本剤の作用特性を考慮の上慎重に行うこと(【薬物動態】及び【臨床成績】の項参照)。
 (8) 本剤の投与開始時及びその後の数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。併用する他の糖尿病用薬の投与量や投与スケジュールの調整が必要となることがある。

【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)インスリン需要の変動が激しい患者
 - 1)手術、外傷、感染症等の患者
 - 2)妊婦(【6.妊婦・産婦・授乳婦等への投与】の項参照)
- (2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
 - 1)重篤な肝又は腎機能障害
 - 2)下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 4)飢餓状態、不規則な食事摂取
 - 5)激しい筋肉運動
 - 6)過度のアルコール摂取者
 - 7)高齢者(【5.高齢者への投与】の項参照)
 - 8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用(【3.相互作用】の項参照)
- (3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者(高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)

2. 重要な基本的注意

- (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。本剤の皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の使用説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
- (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行つたうえで適用を考慮すること。
- (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態が続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰(中枢神経系の不可逆的障害、死亡等)をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること(【4.副作用】の項参照)。
- (4) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態が続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渴、頻尿、脱水、食欲減退、呼吸のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるため、適切な処置を行うこと。
- (5) 他のインスリン製剤で肝機能障害があらわれるとの報告があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合はインスリン製剤を変更するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害(主として有痛性)があらわれることがあるので注意すること。
- (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、本剤と異なる作用動態を

持つ無色澄明なインスリン製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

[併用注意]併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビッグナイド系薬剤 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 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 等	血糖降下作用の増強による低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観察しながら投与すること(「4. 副作用」の項参照)。	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩 等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド 水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
β遮断剤 プロプラノロール 塩酸塩 アテノロール ビンドロール		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状(振戦、動悸等)をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム クロラムフェニコール ベザフィブラート		機序不明
サルファ剤		機序不明
シベンゾリン系ホク酸塩 ジソピラミド ヒルメノール塩酸塩 水和物		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド シクロペンチアジド		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
副腎皮質ステロイド プレドニゾン トリアムシロン		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
アドレナリン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、筋グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシン ナトリウム水和物 乾燥甲状腺		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
成長ホルモン ソマトコピン 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
結合型エストロゲン		
経口避妊薬 ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。
イソニアジド		炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状(「4. 副作用」の項参照)。又は減弱による高血糖症状(「2. 重要な基本的注意」の項参照)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観察しながら投与すること。	機序不明
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩		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。

4. 副作用

日本人が参加した臨床試験において、安全性評価対象症例480例中45例(9.4%)に56件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。当該試験に参加した日本人症例319例においては、29例(9.1%)に37件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。全集団における主な副作用は、糖尿病網膜症7例(1.5%)、体重増加6例(1.3%)、注射部位反応3例(0.6%)及び頭痛3例(0.6%)であった(承認時)。

(1)重大な副作用

- 低血糖**：低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合には、低血糖の初期の自覚症状(冷汗、振戦等)が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内に投与すること。低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。本剤の作用は持続的であるため、他の基礎インスリンの補充に用いる製剤と同様に、低血糖症状の回復が遅延するおそれがある。
- アナフィラキシーショック(頻度不明)**：アナフィラキシーショック(呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	副作用発現頻度	
	頻度不明	0.5-5%未満
過敏症	アレルギー、蕁麻疹、そう痒感	
神経系		頭痛
眼		糖尿病網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	リポディストロフィー(皮下脂肪の萎縮・肥厚等)	注射部位反応 ^{注)} (疼痛、そう痒、硬結等)

注) 注射部位反応の症状の多くは軽度であり、治療の継続中に軽快又は消失している。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血

糖が起りやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。

7. 小児等への投与

小児における有効性及び安全性は確立していない。

8. 過量投与

- (1) 徴候・症状
低血糖が起こることがある(「2.重要な基本的注意」の項(3)及び「4.副作用」の項参照)。
- (2) 処置
低血糖の起こる時間はインスリンの種類、量等により異なるため、低血糖が発現しやすい時間帯に特に経過を観察し、適切な処置を行うこと(「4.副作用」の項参照)。

9. 適用上の注意

- (1) 投与时
本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の薬剤を混合しないこと。
- (2) 保存時
使用中は冷蔵庫に入れず、室温に保管し、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。
- (3) 投与経路
静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。
- (4) 投与部位
皮下注射は、腹部、上腕、大腿に行う。投与部位により吸収速度が異なるので部位を決め、その中で注射場所を毎回変えること。前回の注射場所より2-3cm離して注射すること。
- (5) その他
 - 1) 本剤は専用のインスリンペン型注入器、また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。]
 - 2) 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
 - 3) インスリンカートリッジにインスリン製剤を補充してはならない。
 - 4) 注射後、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。
 - 5) 液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。
 - 6) インスリンカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
 - 7) 本剤のインスリンカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある¹⁾。
- (2) インスリンとピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【薬物動態】

1. 薬物動態プロファイル

本剤は、2つの画分(インスリン デグルデクとインスリン アスパルト)の作用プロファイルを併せ持つ製剤である(【薬効薬理】の項参照)。

1) 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後のインスリン アスパルトのプロファイル²⁾

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。インスリン アスパルトの速やかに血中に吸収される特性は本剤においても認められた。インスリン アスパルトは投与後10分に血中に認められ、投与後72分に最高血中濃度に達した。

2) 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクのプロファイル³⁾

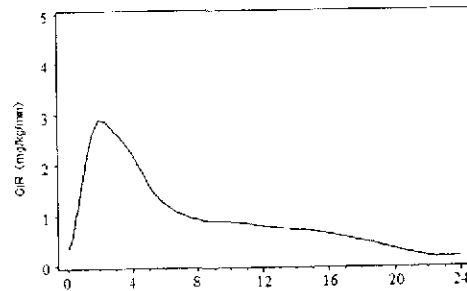
1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態プロファイルを検討した。

インスリン デグルデクの血中濃度は投与後2~3日で定常状態に達した。定常状態のインスリン デグルデクの半減期は約18時間であった。

2. 薬力学的プロファイル

1) 日本人1型糖尿病患者における本剤単回投与後の薬力学的プロファイル⁴⁾

1型糖尿病患者21例に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、本剤の薬力学的プロファイル(24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイル)を検討した。本剤の血糖降下作用は、インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)とインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の作用プロファイルを反映した2つの画分に区別された(図参照)。本剤は、投与後速やかに作用を発現し、約2時間後にGIRが最大に達した。本剤の単回投与後の作用持続時間は24時間を越えていた。



24時間グルコースクランプ実験時のデータ
本剤0.5単位/kg：インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当

2) 日本人1型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬力学的プロファイル⁵⁾

1型糖尿病患者22例にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間皮下投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬力学的プロファイルを検討した。定常状態におけるインスリン デグルデクの24時間平均グルコース注入速度(グルコースクランプにおけるGIR)推移プロファイルから、インスリン デグルデクの血糖降下作用は一定であり、平坦で安定していることが示された。1回の投与間隔(24時間)でのインスリン デグルデクの血糖降下作用は、投与開始後~12時間及び投与後12時間以降で同様であった。インスリン デグルデクの作用持続時間は長く、検討したすべての患者において26時間を越えていた。

3. 高齢者における薬物動態プロファイル(参考：海外臨床試験)

1) 本剤単回投与後のインスリン アスパルトの薬物動態プロファイル⁶⁾

若年(19~33歳：平均年齢25.4歳)及び高齢(65~79歳：平均年齢68.2歳)の1型糖尿病患者に本剤0.5単位/kgを単回投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。インスリン アスパルト(本剤の超速効型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

本剤 0.5 単位/kg
AUC _{0-12h,SS} 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.27 [0.97; 1.65]

本剤 0.5 単位/kg：インスリン アスパルト 0.15 単位/kg 及びインスリン デグルデク 0.35 単位/kg に相当

若年者 n=13、高齢者 n=14

2) インスリン デグルデク反復投与後の定常状態でのインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル⁷⁾

若年(19~34歳：平均年齢27.1歳)及び高齢(65~78歳：平均年齢67.8歳)の1型糖尿病患者にインスリン デグルデク0.4単位/kgを1日1回6日間投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の定常状態における薬物動態プロファイルは高齢者においても認められ、若年者及び高齢者の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

インスリン デグルデク 0.4 単位/kg
AUC _{c,ss} 比 (高齢者/若年者)[95% 信頼区間]
1.04 [0.73; 1.47]

若年者 n=13、高齢者 n=13

4. 小児における本剤単回投与後のインスリン アスパルト及びインスリン デグルデクの薬物動態プロファイル(参考: 海外臨床試験)⁶⁾

小児(8~11歳:平均年齢10.3歳)、青年期(12~17歳:平均年齢14.7歳)及び成人(18~57歳:平均年齢25.1歳)の1型糖尿病患者に本剤0.5単位/kgを単回皮下投与し、本剤投与後の薬物動態を検討した。成人患者において認められたインスリン アスパルト(本剤の超速型画分)の速やかに血中に吸収される特性は、小児及び青年期患者においても認められた。インスリン アスパルトの曝露量及び最高血中濃度は成人患者より小児患者において大きく、成人患者と青年期患者で同様であった。また、成人患者で認められたインスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の長い薬物動態プロファイルは小児及び青年期患者においても認められた。単回投与後のインスリン デグルデクの総曝露量は成人患者より小児及び青年期患者において大きかった。

インスリン アスパルト画分	AUC _{0-12h} , SD 比 [95%信頼区間]	C _{max} , SD 比 [95%信頼区間]
小児/成人	1.69 [1.02; 2.80]	1.66 [1.10; 2.51]
青年/成人	1.14 [0.76; 1.69]	1.16 [0.84; 1.61]

インスリン デグルデク画分	AUC _{0-24h} , SD 比 [95%信頼区間]	C _{max} , SD 比 [95%信頼区間]
小児/成人	1.42 [0.94; 2.16]	1.38 [1.09; 1.76]
青年/成人	1.23 [0.96; 1.58]	1.16 [0.95; 1.42]

本剤0.5単位/kg(インスリン アスパルト0.15単位/kg及びインスリン デグルデク0.35単位/kgに相当)
小児 n=12、青年 n=13、成人 n=13

5. 腎機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態(参考: 海外臨床試験)⁷⁾

腎機能障害の程度の異なる患者[クレアチニンクリアランス(mL/min)に基づく分類。軽度(50以上80以下)、中等度(30以上50未満)、重度(30未満)、末期(血液透析を必要とする患者)]にインスリン デグルデク0.4単位/kgを単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。腎機能障害患者と健康成人の薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	AUC _{0-24h} , SD 比 [90%信頼区間]
軽度/正常	1.12 [0.77; 1.63]
中等度/正常	1.12 [0.78; 1.60]
重度/正常	1.20 [0.83; 1.74]
末期/正常*	1.02 [0.74; 1.40]

* 末期腎疾患を有する患者については、投与後68時間までの測定に基づき算出した AUC_{0-24h}, SD
正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6、末期 n=6

6. 肝機能障害患者におけるインスリン デグルデク単回投与後のインスリン デグルデクの薬物動態(参考: 海外臨床試験)⁸⁾

肝機能障害の程度の異なる患者[Child-Pugh scoresに基づく分類。軽度: Grade A(5~6ポイント)、中等度: Grade B(7~9ポイント)、重度: Grade C(10~15ポイント)]にインスリン デグルデク0.4単位/kgを単回投与し、インスリン デグルデク(本剤の持効型画分)の薬物動態を比較した。肝機能障害患者と健康成人のインスリン デグルデクの薬物動態プロファイルに違いは認められなかった。

	AUC _{0-24h} , SD 比 [90%信頼区間]
軽度/正常	0.95 [0.77; 1.16]
中等度/正常	1.00 [0.82; 1.22]
重度/正常	0.92 [0.74; 1.14]

正常 n=6、軽度 n=6、中等度 n=6、重度 n=6

【臨床成績】

1. インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者における試験: 本剤の1日1回投与⁹⁾

インスリン治療歴のない日本人2型糖尿病患者296例(本剤群: 147例、インスリン グラルギン群: 149例)を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤又はインスリン グラルギンを単独療法又は2剤までの経口糖尿病薬(スルホニル尿素薬、DPP-4阻害薬及びグリニド薬を除く)の併用下で1日1回投与した。本剤は主たる食事(最も食事量の多い食事)の直前に、インスリン グラルギンは承認用法・用量に従って投与を行った。試験実施中、本剤及びインスリン グラルギンの投与量は、平均朝食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性(非劣性マージン: 0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン グラルギン)の推定値[95%信頼区間]: -0.28% [-0.46; -0.10])。空腹時血糖値(FPG)の低下量は両群で同様であった。

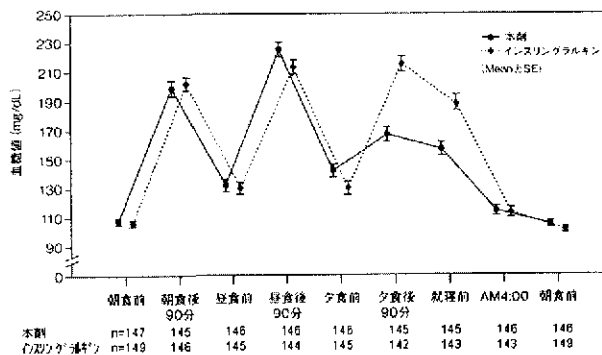
有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤 (n=147)		インスリン グラルギン (n=149)		差(本剤-インスリン グラルギン) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量				
HbA1c (%)	8.31±0.8	6.96±0.8	8.51±0.8	7.29±0.9	-0.28 [-0.46; -0.10]
FPG (mg/dL)	161.41±29.0	102.90±38.0	163.67±33.6	100.25±33.6	2.77 [-5.24; 10.77]
	低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)				比(本剤/インスリン グラルギン) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	1.91 (44.2%)				0.73 [0.50; 1.08]
夜間低血糖	0.39 (8.2%)				0.75 [0.34; 1.64]

HbA1c(NGSP)及びFPG: Mean±SD

低血糖: 血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖: 0.01から5.59に発現した低血糖

投与後26週間の1日9点血糖測定プロファイル



2. 2型糖尿病患者における試験: 本剤の1日2回投与(アジア共同試験)¹⁰⁾

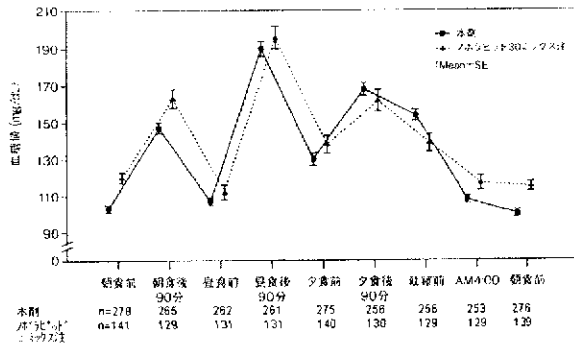
メトホルミン併用又は非併用下でのインスリン製剤の1日1回又は2回投与で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者424例(本剤群: 282例(日本人118例)、ノボラピッド30ミックス注群: 142例(日本人60例))を対象とし、26週間投与試験を実施した。本剤は前治療の1日投与量と同量で切り替えた。本剤又はノボラピッド30ミックス注を1日2回、朝食直前及び夕食直前に投与した。試験実施中、本剤及びノボラピッド30ミックス注の投与量は、平均朝食前/夕食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。HbA1cを指標とした血糖コントロールについて、本剤のノボラピッド30ミックス注に対する非劣性(非劣性マージン: 0.4%)が検証された(群差(本剤-ノボラピッド30ミックス注)の推定値[95%信頼区間]: 0.05% [-0.10; 0.20])。FPGの低下量は、ノボラピッド30ミックス注と比較して本剤群で大きかった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤 (n=280)		ノボラピッド30ミックス注 (n=142)		差(本剤-ノボラピッド30ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
	変化量				
HbA1c (%)	8.45±0.8	7.07±0.8	8.44±0.9	7.02±0.8	0.05 [-0.10; 0.20]
FPG (mg/dL)	143.08±45.0	97.19±32.7	142.79±45.6	116.30±35.0	-19.15 [-25.69; -12.62]
	低血糖の患者あたりの年間発現件数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)				比(本剤/ノボラピッド30ミックス注) 推定値[95%信頼区間]
低血糖	9.56 (73.5%)				1.00 [0.76; 1.32]
夜間低血糖	1.11 (25.1%)				0.67 [0.43; 1.06]

HbA1c(NGSP)及びFPG: Mean±SD

低血糖: 血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖: 0.01から5.59に発現した低血糖

投与後26週の日9点血糖測定値プロフィール



3. 1型糖尿病患者における試験(参考: 海外臨床試験¹¹⁾¹²⁾

1型糖尿病患者 548例(本剤群: 366例、インスリン デテミル群: 182例)を対象とし、52週間(26週間+26週間)投与試験を実施した。本剤の1日1回食直前投与に加え、他の2回の食事の直前にノボラピッド注を投与する投与方法と、インスリン デテミルの1日1回投与に加えすべての食事の直前にノボラピッド注を投与する投与方法を比較検討した。Basal-Bolus療法で治療していた患者は、本剤のBasal画分が前治療のBasalインスリンと同量となる投与量で切り替えた。混合型インスリンで治療していた患者は、前治療の70%の投与量で本剤を1日1回、30%の投与量でノボラピッド注を残りの食事時に投与した。本剤及びインスリン デテミルの投与量は、平均朝食前血糖値(SMPG)に基づいて継続的に調節した。本剤は主たる食事の直前に投与するが、他の食事の直前に変更することを可とした(投与タイミング変更回数別の被験者の割合: 変更なし61%、変更1回14%、変更2回14%、変更3回3%、変更4回以上8%)。インスリン デテミルは夕食開始時から就寝前までに投与するが、投与後8週以降、必要に応じて1日2回投与を可とした。

HbA1cを指標とした長期血糖コントロールの改善は、投与後26週及び52週のいずれにおいても両群で同様であり、投与後26週において本剤のインスリン デテミルに対する非劣性(非劣性マージン: 0.4%)が検証された(群差(本剤-インスリン デテミル)の推定値[95%信頼区間]: -0.05%[-0.18, 0.08])。FPGの低下量は両群で同様であった。有害事象及びその他の安全性評価項目に群間で明らかな違いは認められなかった。

	本剤 (n=366)		インスリン デテミル (n=182)		差(本剤-インスリン デテミル) 推定値[95%信頼区間]
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c (%)	8.30±0.8	7.65±0.9	8.28±0.7	7.72±0.9	-0.10 [-0.24, 0.03]
FPG (mg/dL)	185.62±85.2	152.66±72.9	198.15±86.4	154.91±73.5	-1.19 [-14.25, 11.86]
低血糖の患者あたりの年間発現回数(件/人・年) 及び低血糖を発現した患者の割合(%)	31.83 (95.0%)		36.73 (93.9%)		0.95 [0.79, 1.14]
夜間低血糖	3.09 (61.0%)		5.41 (75.0%)		0.62 [0.48, 0.79]

HbA1c(NGSP)及びFPG Mean ± SD、52週投与後の結果
低血糖: 血糖値が56 mg/dL未満であった低血糖及び第三者による処置が必要な低血糖
夜間低血糖: 0.01 から 5.59 に発現した低血糖

【薬効薬理】

作用機序

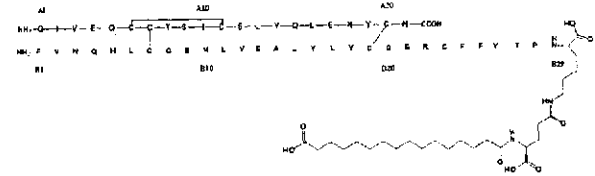
本剤は持効型のインスリン デグルデクと超速効型のインスリン アスパルトを含有するインスリン製剤である。本剤は、製剤中でインスリン デグルデクが可溶性で安定なジヘキサマー、インスリン アスパルトが可溶性で安定なヘキサマーとして存在するよう最適化されている。

インスリン アスパルトヘキサマーは、投与後ただちに皮下組織においてモノマーに解離し、速やかに毛細血管に吸収される。インスリン デグルデクジヘキサマーは、投与後毛細血管に吸収されない分子サイズの可溶性マルチヘキサマーを皮下で形成する。マルチヘキサマーは一時的に皮下組織にとどまり、そこからインスリン デグルデクモノマーが解離し、徐々にかつ持続的に皮下組織から循環血中へ移行する。さらに、持続化への寄与の程度は小さいが、脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合する¹³⁾。これにより、本剤のBolus画分(インスリン アスパルト)とBasal画分(インスリン デグルデク)の作用が明らかに区別される。

本剤の主な薬理作用は、グルコース代謝の調節である。本剤を含有するインスリン製剤は、インスリンレセプターに結合し、特異的な作用を発現する。インスリンレセプターに結合したインスリンは、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を低下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する¹⁴⁾。

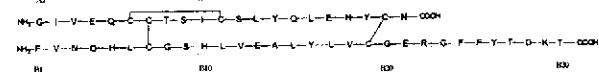
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: インスリン デグルデク(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Insulin Degludec (Genetical Recombination) [命名法: JAN]
分子式: C₂₇₄H₄₁₁N₆₅O₈₁S₆
分子量: 6,103.97
構造式:



性状: 白色又はほぼ白色の粉末

一般名: インスリン アスパルト(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
insulin aspart (genetical recombination) [命名法: JAN]
分子式: C₂₅₆H₃₈₁N₆₅O₇₅S₆
分子量: 5,825.54
構造式:



性状: 白色又はほぼ白色の粉末

【包装】

1 カートリッジ 3mL (100 単位/mL)
ライゾデグ配合注 ペンフィル: 2本

【主要文献】

- 1) Herings, R.M.C. et al.: Lancet, 345, 1195 (1995)
- 2) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1983) (社内資料)
- 3) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1996) (社内資料)
- 4) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1981) (社内資料)
- 5) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1994) (社内資料)
- 6) ライゾデグ配合注 第1相試験 (NN5401-1982) (社内資料)
- 7) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1990) (社内資料)
- 8) トレシーバ注 第1相試験 (NN1250-1989) (社内資料)
- 9) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3896) (社内資料)
- 10) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3597) (社内資料)
- 11) Hirsch J et al.: Diabetes Care epub ahead of print (2012)
- 12) ライゾデグ配合注 第3相試験 (NN5401-3645) (社内資料)
- 13) Jonassen I. et al.: Pharm Res, 29, 2104 (2012)
- 14) Rhodes C.J. et al.: Eur J Clin Invest, 32, suppl. 3 (2002)

【文献請求先及び問い合わせ先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイヤル)
受付: 月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)午前9時-午後6時

ライゾデグ®, Ryozodex®, ペンフィル®, Penfill®, トレシーバ®, ノボラピッド®及びペンニートン®は Novo Nordisk A/S の登録商標です。

製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

