

(新聞発表用)

1	販 売 名	① アクトネル錠 75mg (味の素製薬株式会社) ② ベネット錠 75mg (武田薬品工業株式会社)
2	一 般 名	リセドロン酸ナトリウム水和物
3	申 請 者 名	① 味の素製薬株式会社 ② 武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	① アクトネル錠 75mg (1錠中リセドロン酸ナトリウムとして75mg含有) ② ベネット錠 75mg (1錠中リセドロン酸ナトリウムとして75mg含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして75mgを月1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。
6	効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
7	備 考	本剤は、月1回投与のビスフォスフォネート製剤である。 添付文書(案)を別紙として添付。

添付文書（案）  
骨粗鬆症治療剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>注</sup>

日本標準商品分類番号  
873999

# 日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

## アクトネル<sup>®</sup>錠 75mg Actonel<sup>®</sup> Tab. 75mg

【貯 法】 室温保存

【使用期限】 外箱等に表示

【注】 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1998年3月

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者  
【本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。】
2. 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 低カルシウム血症の患者  
【血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。】
4. 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
6. 高度な腎障害のある患者  
【クレアチニンクリアランス値が約30mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。<sup>1)</sup>】（【薬物動態】の項参照）



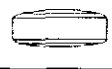
### 【組成・性状】

#### 1. 組成

本剤は1錠中リセドロン酸ナトリウム75mg（リセドロン酸ナトリウム水和物として86.1mg）を含有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

添加物として、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄を含有する。

#### 2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
アクト ネル錠 75mg	フィルムコー ティング錠				微黄色
	アクトネル 75	長径(mm)・短径(mm)・質量(g)・厚さ(mm) 約10.2 約5.2 約0.21 約4.0			

### 【効能・効果】

#### 骨粗鬆症

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。
2. 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

### 【用法・用量】

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして75mgを

月1回、起床時に十分量（約180mL）の水とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

1. 水以外の飲料（Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
2. 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量（約180mL）の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。
3. 就寝時又は起床前に服用しない。
4. 口腔咽頭刺激の可能性があるので嘔まずに、なめずに服用する。
5. 食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には主治医に連絡する。
6. 本剤は月1回服用する薬剤であり、原則として毎月同じ日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた日に服用すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者〔食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。（「相互作用」の項参照）
- (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。

（裏面につづく）

- (3) 本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。
- また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう指導すること。
- (4) ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数カ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

**併用注意(併用に注意すること：同時に摂取・服用しないこと)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳、乳製品などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等)含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等	同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。

### 4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では月1回リセドロン酸ナトリウムとして75mgが投与された422例中93例(22.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(5.0%)、胃不快感(3.1%)、発熱(2.8%)、上腹部痛(2.4%)、胃炎(2.1%)等であった。なお、初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用を急性期反応と定義し、該当する副作用を集計すると422例中22例(5.2%)に認

められ、その内訳は発熱(1.9%)、背部痛(1.2%)、頭痛(0.9%)、嘔吐(0.7%)、悪心、倦怠感(各0.5%)、関節痛、筋肉痛、四肢痛、無力症(各0.2%)であった。比較試験対照群である1日1回2.5mg投与群428例では急性期反応は認められなかった。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 上部消化管障害** (いずれも頻度不明)<sup>注)</sup>：食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(【禁忌】、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 2) 肝機能障害、黄疸** (いずれも頻度不明)<sup>注)</sup>：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎** (頻度不明)<sup>注)</sup>：顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折** (頻度不明)<sup>注)</sup>：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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。(「重要な基本的注意」の項参照)

注) 1日1回投与製剤及び週1回投与製剤での報告あるいは外国からの報告。

#### (2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
消化器	下痢	胃不快感、胃炎、上腹部痛	悪心 <sup>*</sup> 、嘔吐 <sup>*</sup> 、便秘、消化不良(胸やけ)、腹部膨満感	口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹
過敏症			蕁麻疹	紅斑、痒痒症、発疹、皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
肝臓			$\gamma$ -GTP増加	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加、血中アルカリホスファターゼ増加
眼				眼痛、霧視、ぶどう膜炎
血液			白血球数減少	貧血、好中球数減少、リンパ球数増加

精神神経系		頭痛*		めまい、感覚減退（しびれ）、耳鳴、傾眠
筋・骨格系		筋・骨格痛*（関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等）		血中カルシウム減少
その他		発熱*	倦怠感*、BUN増加、無力症*（疲労、脱力等）、浮腫（顔面、四肢等）	尿潜血陽性、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中リン減少、ほてり、動悸、脱毛、血圧上昇

注) 1日1回投与製剤及び週1回投与製剤での報告あるいは外国からの報告。

\* 急性期反応（初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用であり、高用量投与において発現している）に該当する副作用を含む。これらの副作用は2回目以降の投与時に発現することや、繰り返し発現することもある。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[他のビスフォスフォネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児の骨化遅延等がみられている。]
- (2) ビスフォスフォネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[全身循環への放出量はビスフォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスフォスフォネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]
- (3) 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。[母動物（ラット）へ投与後授乳された乳児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

### (1) 徴候・症状

過量投与により血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。

### (2) 処置

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

## 8. 適用上の注意

### 薬剤交付時

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

### 【薬物動態】

#### 1. 単回投与

健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウムとして75mgを絶食下单回投与した時の血清中濃度のパラメータ及び投与後168時間までの累積尿中排泄率は下記のとおりである。

年齢(歳)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-6h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2(0max-6h)</sub> (h)	累積尿中排泄率(%)
58.3 ±3.3	58.46 ±36.25	119.54 ±59.88	197.01 ±112.17	0.875	1.56 ±0.40	0.82 ±0.47

(n=8、平均値±標準偏差、AUC<sub>0-72h</sub>は投与後72時間までのAUC、t<sub>1/2(0max-6h)</sub>はT<sub>max</sub>から投与後6時間までの半減期)

#### 2. 食事の影響<sup>2)</sup>

健康成人男性にリセドロン酸ナトリウムとして5mgを単回経口投与した時、食後投与では絶食時投与と比較してC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は大きく減少し、本剤の吸収は食事の影響を大きく受けることが示唆されている。

投与条件	血漿中濃度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
絶食時投与		2.85±1.46	10.42±6.20
食前30分投与		2.11±1.25	3.83±2.27
食後30分投与		0.19±0.13	0.67±0.51
食後3時間投与		0.38±0.23	1.52±1.50

(n=11、平均値±標準偏差)

(本剤の国内における承認用量は月1回75mgである。)

#### 3. 飲料の影響

リセドロン酸ナトリウムをジュース、コーヒー又は紅茶に溶解すると、それぞれ38～45%、20%又は68%の割合で不溶性の錯体を形成することが確認されている(*in vitro*)。

また、類薬でオレンジジュースやコーヒーとともに服用したときに生物学的利用率が低下することが報告されている。

#### 4. 腎障害時の動態<sup>1)</sup>

腎機能の程度が異なる外国人成人21例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして30mgを単回経口投与した試験の結果、クレアチニンクリアランス(CL<sub>CR</sub>)と腎クリアランス(CL<sub>r</sub>)の間には相関関係が認められ、CL<sub>CR</sub>の低下にしたがってCL<sub>r</sub>は低下した。この相関関係より高度な腎障害(CL<sub>CR</sub><30mL/分)の患者ではCL<sub>r</sub>が70%以上減少すると推定される。

(本剤の国内における承認用量は月1回75mgである。)

### 【臨床成績】

#### 1. 骨密度に対する効果

骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検比較試験(12ヵ月、裏面に つづく)

月)\*の結果、リセドロン酸ナトリウム1日1回2.5mg投与群、月1回75mg投与群における治療期終了時の腰椎平均骨密度(L<sub>2-4</sub>BMD)増加率はそれぞれ5.69%(n=408)、5.98%(n=392)であり、月1回75mg投与は、1日1回2.5mg投与に劣らないことが確認された。

※基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして200mgを経口投与

## 2. 骨折発生頻度に対する効果<sup>3)</sup>

骨粗鬆症患者を対象に、1日1回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した二重盲検比較試験(96週間)\*において、本剤投与群(163例)での非外傷性の椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)発生頻度は12.3%であった。本試験により、椎体骨折抑制効果が確認された。

※基礎治療薬として1日1回朝食後にカルシウムとして200mgを経口投与

(本剤の国内における承認用量は月1回75mgである。)

## 【薬効薬理】

### 1. 骨代謝回転の亢進及び骨量減少に対する影響

- (1) 骨代謝回転の亢進した骨減少モデル(卵巣摘除ラット)において、骨代謝回転の亢進を抑制することで、骨形成速度及び骨梁単位活性化率の増加、骨密度及び骨強度の低下、尿中デオキシピリジノリン/クレアチニンの上昇をそれぞれ抑制する。
- (2) リモデリング動物モデル(卵巣摘除ミニブタ)において、骨密度上昇率の低下を抑制し、骨強度を増加させる。また、尿中N-テロペプチド/クレアチニン、血清オステオカルシンを共に抑制する。
- (3) 不動化により骨減少が生じるラット後肢固定モデル(不動化ラット)において、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。<sup>4)</sup>

### 2. 骨の質に対する影響

- (1) 卵巣摘除ラット及び卵巣摘除ミニブタにおいて、骨密度と骨強度との間の正の相関関係の維持が認められている。
- (2) 卵巣摘除ラット、卵巣摘除ミニブタ及び不動化ラットにおいて、類骨幅への影響は認められていない。<sup>4)</sup>
- (3) 成長期ラットにおいて、骨吸収抑制作用が認められているが、骨石灰化抑制の指標となる成長板肥厚作用は認められていない。

### 3. 骨折治癒に対する影響

ビーグル犬骨折治癒モデルにおいて、1.0mg/kg/日投与により骨折治癒の遅延が認められているが、0.1mg/kg/日\*投与では骨折治癒の遅延は認められていない。

※0.1mg/kg/日:体表面積換算で国内臨床用量2.5mg/回/日に相当する。

### 4. 作用機序

以下の種々の作用により、破骨細胞の機能阻害作用を示し、骨吸収を抑制して骨代謝回転を抑制すると考えられる。

- (1) マウス頭頂骨器官培養系において、骨吸収抑制作用

が認められている。

- (2) 鶏の単離破骨細胞を用いた骨吸収評価系においても抑制作用が認められている。
- (3) 破骨細胞類縁のマクロファージ系細胞を用いた検討において、アポトーシスの誘導、蛋白のプレニル化阻害が認められている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リセドロン酸ナトリウム水和物

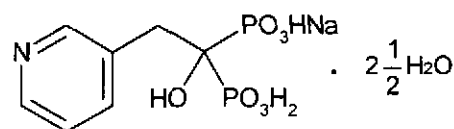
(Sodium Risedronate Hydrate) [JAN]

化学名: Monosodium trihydrogen 1-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethane-1,1-diylidiphosphonate hemipentahydrate

分子式: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>·2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O

分子量: 350.13

構造式:



性状: リセドロン酸ナトリウム水和物は白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。薄めた希水酸化ナトリウム試液(1→20)に溶ける。

## 【包装】

日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

アクトネル錠 75mg

患者さん用パッケージ付 PTP

2錠 (1錠カード×2)、5錠 (1錠カード×5)

## 【主要文献】

- 1) D. Y. Mitchell et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., **49**:215 (2000) ACL-0001
- 2) Y. Ogura et al.:J. Bone Miner. Metab., **22**:120 (2004) ACL-0086
- 3) K. Kushida et al.:J. Bone Miner. Metab., **22**:469 (2004) ACL-0094
- 4) LI. Mosckilde et al.:Bone, **27**:639 (2000) ACL-0008

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

AJINOMOTO  
製造販売元 味の素製薬株式会社  
東京都中央区入船二丁目1番1号

販売元



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

劇薬 処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

## 日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

ベネット<sup>®</sup>錠 75 mg

「タケダ」

BENEF<sup>®</sup> Tablets 75 mg.

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


承認番号	薬価収載	販売開始

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 食道狭窄又はアカラシア(食道弛緩不能症)等の食道通過を遅延させる障害のある患者[本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。]
- (2) 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 低カルシウム血症の患者[血清カルシウム値が低下し低カルシウム血症の症状が悪化するおそれがある。]
- (4) 服用時に立位あるいは坐位を30分以上保てない患者
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (6) 高度な腎障害のある患者[クレアチニンクリアランス値が約30 mL/分未満の患者では排泄が遅延するおそれがある。<sup>1)</sup>](【薬物動態】の項参照)

## 【組成・性状】

本剤は日本薬局方リセドロン酸ナトリウム錠で、1錠中リセドロン酸ナトリウム75 mg(リセドロン酸ナトリウム水和物として86.1 mg)を含有する微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

識別コード	形状			長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)
	上面	下面	側面			
⊕312	⊕312	75		10.2	5.2	約4.2

添加物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

## 【効能・効果】

骨粗鬆症

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。
- (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

## 【用法・用量】

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして75 mgを月1回、起床時に十分量(約180 ml.)の水とともに経口投与する。

なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1) 水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2) 食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量(約180 ml.)の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。
- (3) 就寝時又は起床前に服用しない。
- (4) 口腔咽頭刺激の可能性があるので嘔まずに、なめずに服用する。
- (5) 食道疾患の症状(嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等)があらわれた場合には主治医に連絡する。
- (6) 本剤は月1回服用する薬剤であり、原則として毎月同じ日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた日に服用すること。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 嚥下困難がある患者又は食道、胃、十二指腸の潰瘍又は食道炎等の上部消化管障害がある患者[食道通過の遅延又は上部消化管粘膜刺激による基礎疾患の悪化をきたすおそれがある。]
- (2) 腎障害のある患者[排泄が遅延するおそれがある。]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 患者の食事によるカルシウム、ビタミンDの摂取が不十分な場合は、カルシウム又はビタミンDを補給すること。ただし、カルシウム補給剤及びカルシウム、アルミニウム、マグネシウム含有製剤は、本剤の吸収を妨げることがあるので、服用時刻を変えて服用させること。(「相互作用」の項参照)
- (2) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。
- (3) 本剤を含むビスフォスフォネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所

注1) 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

感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

(4) ビスフォスフォネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること:同時に摂取・服用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
水以外の飲料、食物 特に牛乳、乳製品 などの高カルシウム含有飲食物 多価陽イオン(カルシウム、マグネシウム、鉄、アルミニウム等)含有製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等	同時に服用すると本剤の吸収が妨げられることがあるので、起床後、最初の飲食前に本剤を服用し、かつ服用後少なくとも30分は左記の飲食物や薬剤を摂取・服用しないよう、患者を指導すること。	カルシウム等と錯体を形成する。

### 4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では月1回リセドロン酸ナトリウムとして75mgが投与された422例中93例(22.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢(5.0%)、胃不快感(3.1%)、発熱(2.8%)、上腹部痛(2.4%)、胃炎(2.1%)等であった。なお、初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用を急性期反応と定義し、該当する副作用を集計すると422例中22例(5.2%)に認められ、その内訳は発熱(1.9%)、背部痛(1.2%)、

頭痛(0.9%)、嘔吐(0.7%)、悪心、倦怠感(各0.5%)、関節痛、筋肉痛、四肢痛、無力症(各0.2%)であった。比較試験対照群である1日1回2.5mg投与群428例では急性期反応は認められなかった。

#### (1) 重大な副作用

1) 上部消化管障害(いずれも頻度不明)<sup>注2)</sup>

食道穿孔、食道狭窄、食道潰瘍、胃潰瘍、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。(【禁忌】、<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)

2) 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)<sup>注2)</sup>

AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎(頻度不明)<sup>注2)</sup>

顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折(頻度不明)<sup>注2)</sup>

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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。(「重要な基本的注意」の項参照)

注2) 1日1回投与製剤及び週1回投与製剤での報告あるいは外国からの報告

#### (2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>
1) 消化器	下痢	胃不快感、胃炎、上腹部痛	悪心 <sup>*</sup> 、嘔吐 <sup>*</sup> 、便秘、消化不良(胸やけ)、腹部膨満感	口内炎、口渇、食欲不振、軟便、おくび、舌炎、十二指腸炎、鼓腸、味覚異常、歯肉腫脹
2) 過敏症			蕁麻疹	紅斑、掻痒症、発疹、皮膚炎(水疱性を含む)、血管浮腫
3) 肝臓			$\gamma$ -GTP増加	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、LDH増加、血中アルカリホスファターゼ増加
4) 眼				眼痛、霧視、ぶどう膜炎
5) 血液			白血球数減少	貧血、好中球数減少、リンパ球数増加

6) 精神神経系		頭痛*		めまい、感覚減退(しびれ)、耳鳴、傾眠
7) 筋・骨格系		筋・骨格痛* (関節痛、背部痛、骨痛、筋痛、頸部痛等)		血中カルシウム減少
8) その他		発熱*	倦怠感*、BUN増加、無力症* (疲労、脱力等)、浮腫(顔面、四肢等)	尿潜血陽性、尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中リン減少、ほてり、動悸、脱毛、血圧上昇

注3) 1日1回投与製剤及び週1回投与製剤での報告あるいは外国からの報告。

※急性期反応(初回投与3日以内に発現し7日以内に回復するインフルエンザ様症状等の副作用であり、高用量投与において発現している)に該当する副作用を含む。これらの副作用は2回目以降の投与時に発現することや、繰り返し発現することもある。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[他のビスフォスフォネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児の骨化遅延等がみられている。]
- ビスフォスフォネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[全身循環への放出量はビスフォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスフォスフォネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]
- 授乳中の婦人に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。[母動物(ラット)へ投与後授乳された乳児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

- 徴候・症状:** 過量投与により血清カルシウムが低下し、低カルシウム血症の症状・徴候があらわれる可能性がある。
- 処置:** 吸収を抑えるために、多価陽イオンを含有する制酸剤あるいは牛乳を投与する。また、未吸収薬剤を除去するために胃洗浄を考慮する。必要に応じ、カルシウムの静脈内投与等の処置を行う。

## 8. 適用上の注意

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

### 【薬物動態】

#### 1. 単回投与

健康閉経後女性にリセドロン酸ナトリウムとして75 mgを絶食下单回投与した時の血清中濃度のパラメータ及び投与後168時間までの累積尿中排泄率は下記のとおりである。

年齢(歳)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2(max-6h)</sub> (h)	累積尿中排泄率(%)
58.3 13.3	58.46 ±36.25	119.54 ±59.88	197.01 ±112.17	0.875	1.56 ±0.40	0.82 ±0.47

(n=8、平均値±標準偏差、AUC<sub>0-72</sub>は投与後7日目までのAUC、t<sub>1/2(max-6h)</sub>はT<sub>max</sub>から投与後6時間までの半減期)

#### 2. 食事の影響<sup>2)</sup>

健康成人男性にリセドロン酸ナトリウムとして5 mgを単回経口投与した時、食後投与では絶食時投与と比較してC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は大きく減少し、本剤の吸収は食事の影響を大きく受けることが示唆されている。

投与条件	血漿中濃度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
絶食時投与		2.85±1.46	10.42±6.20
食前30分投与		2.11±1.25	3.83±2.27
食後30分投与		0.19±0.13	0.67±0.51
食後3時間投与		0.38±0.23	1.52±1.50

(n=11、平均値±標準偏差)

(本剤の国内における承認用量は月1回75 mgである。)

#### 3. 飲料の影響

リセドロン酸ナトリウムをジュース、コーヒー又は紅茶に溶解すると、それぞれ38~45%、20%又は68%の割合で不溶性の錯体を形成することが確認されている(*in vitro*)。

また、類薬でオレンジジュースやコーヒーとともに服用したときに生物学的利用率が低下することが報告されている。

#### 4. 腎障害時の動態<sup>1)</sup>

腎機能の程度が異なる外国人成人21例を対象に、リセドロン酸ナトリウムとして30 mgを単回経口投与した試験の結果、クレアチニンクリアランス(CL<sub>CR</sub>)と腎クリアランス(CL<sub>r</sub>)の間には相関関係が認められ、CL<sub>CR</sub>の低下にしたがってCL<sub>r</sub>は低下した。この相関関係より高度な腎障害(CL<sub>CR</sub><30 mL/分)の患者ではCL<sub>r</sub>が70%以上減少すると推定される。

(本剤の国内における承認用量は月1回75 mgである。)



## 【臨床成績】

### 1. 骨密度に対する効果

骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検比較試験(12ヵ月)<sup>※</sup>の結果、リセドロン酸ナトリウム1日1回2.5mg投与群、月1回75mg投与群における治療終了時の腰椎平均骨密度(L<sub>2-4</sub>BMD)増加率はそれぞれ5.69%(n=408)、5.98%(n=392)であり、月1回75mg投与は、1日1回2.5mg投与に劣らないことが確認された。  
※基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして200mgを経口投与

### 2. 骨折発生頻度に対する効果<sup>3)</sup>

骨粗鬆症患者を対象に、1日1回起床時にリセドロン酸ナトリウムとして2.5mgを経口投与した二重盲検比較試験(96週間)<sup>※</sup>において、本剤投与群(163例)での非外傷性の椎体骨折(既存骨折の増悪を含む)発生頻度は12.3%であった。本試験により、椎体骨折抑制効果が確認された。

※基礎治療薬として1日1回夕食後にカルシウムとして200mgを経口投与  
(本剤の国内における承認用量は月1回75mgである。)

## 【薬効薬理】

### 1. 骨代謝回転の亢進及び骨量減少に対する影響

- (1) 骨代謝回転の亢進した骨減少モデル(卵巣摘除ラット)において、骨代謝回転の亢進を抑制することで、骨形成速度及び骨梁単位活性化率の増加、骨密度及び骨強度の低下、尿中デオキシピリジノリン/クレアチニンの上昇をそれぞれ抑制する。
- (2) リモデリング動物モデル(卵巣摘除ミニプタ)において、骨密度上昇率の低下を抑制し、骨強度を増加させる。また、尿中N-テロペプチド/クレアチニン、血清オステオカルシンを共に抑制する。
- (3) 不動化により骨減少が生じるラット後肢固定モデル(不動化ラット)において、骨密度及び骨強度の低下を抑制する。<sup>4)</sup>

### 2. 骨の質に対する影響

- (1) 卵巣摘除ラット及び卵巣摘除ミニプタにおいて、骨密度と骨強度との間の正の相関関係の維持が認められている。
- (2) 卵巣摘除ラット、卵巣摘除ミニプタ及び不動化ラットにおいて、類骨幅への影響は認められていない。<sup>4)</sup>
- (3) 成長期ラットにおいて、骨吸収抑制作用が認められているが、骨石灰化抑制の指標となる成長板肥厚作用は認められていない。

### 3. 骨折治癒に対する影響

ビーグル犬骨折治癒モデルにおいて、1.0mg/kg/日投与により骨折治癒の遅延が認められているが、0.1mg/kg/日<sup>\*</sup>投与では骨折治癒の遅延は認められていない。

※0.1mg/kg/日:体表面積換算で国内臨床用量2.5mg/回/日に相当する。

### 4. 作用機序

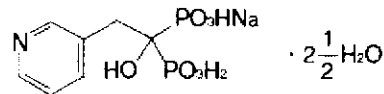
以下の種々の作用により、破骨細胞の機能阻害作用を示し、骨吸収を抑制して骨代謝回転を抑制すると考えら

る。

- (1) マウス頭頂骨器官培養系において、骨吸収抑制作用が認められている。
- (2) 鶏の単離破骨細胞を用いた骨吸収評価系においても抑制作用が認められている。
- (3) 破骨細胞類縁のマクロファージ系細胞を用いた検討において、アポトーシスの誘導、蛋白のプレニル化阻害が認められている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: リセドロン酸ナトリウム水和物  
(Sodium Risedronate Hydrate) [JAN]  
化学名: Monosodium trihydrogen 1-hydroxy-2-(pyridin-3-yl) ethane-1, 1-diylidiphosphonate hemipentahydrate

分子式: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NNaO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>·2½H<sub>2</sub>O

分子量: 350.13

性状: リセドロン酸ナトリウム水和物は白色の結晶性の粉末である。水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。薄めた希水酸化ナトリウム試液(1→20)に溶ける。

## 【包装】

患者さん用パッケージ付PTP  
2錠(1錠シート×2)

## 【主要文献】

- 1) D. Y. Mitchell et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 49:215, 2000.
- 2) Y. Ogura et al.: J. Bone Miner. Metab., 22:120, 2004.
- 3) K. Kushida et al.: J. Bone Miner. Metab., 22:469, 2004.
- 4) LI. Mosekilde et al.: Bone, 27:639, 2000.

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室  
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号  
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

様式3

( 報道発表用 )

1	販 売 名	ホスリボン配合顆粒
2	一 般 名	リン酸二水素ナトリウム一水和物/無水リン酸水素二ナトリウム
3	申 請 者 名	ゼリア新薬工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	本剤は1包 ( 0.48 g ) 中に、リンとして100 mg、成分としてリン酸二水素ナトリウム一水和物330 mg及び無水リン酸水素二ナトリウム119 mgを含有する。
5	用 法 ・ 用 量	通常、リンとして1日あたり20 ~ 40 mg/kgを目安とし、数回に分割して経口投与する。以後は患者の状態に応じて適宜増減するが、上限はリンとして1日あたり3,000 mgとする。
6	効 能 ・ 効 果	低リン血症
7	備 考	<p>取扱区分：新効能医薬品、新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）</p> <p>「添付文書（案）」は、別紙として添付</p> <p>本剤は、リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウムからなる経口リン製剤である。</p>

## 経口リン酸製剤

処方せん医薬品<sup>※</sup>ホスリボン<sup>®</sup>配合顆粒

### Phosribbon<sup>®</sup> Combination Granules

貯 法 室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること。

使用期限 包装に表示の使用期限内に使用すること。

注) 注意 医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号

87322

承認番号	
薬価収載年月	
販売開始年月	
国際誕生年月	

#### ■ 警告

本剤と同一成分である腸管洗浄剤「ビヅクリア<sup>®</sup>」配合錠で、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）が報告されている。本剤の用法・用量はビヅクリア<sup>®</sup>配合錠の用法・用量とは異なるものの、腎不全、リン酸腎症の発現に注意すること。

特に、重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合には、くる病・骨軟化症の治療に十分な知識を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ使用すること（「1. 効能・効果」に関連する使用上の注意、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」の項参照）。

#### ■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

#### ■ 組成・性状

販売名	ホスリボン配合顆粒
成分・含量	本剤は1包（0.48g）中に、リンとして100mg、成分としてリン酸二水素ナトリウム一水和物330mg及び無水リン酸水素二ナトリウム119mgを含有する。
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色～微黄白色の顆粒剤
識別コード	ZP●●●

#### ■ 効能・効果

低リン血症

##### < 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- くる病や骨軟化症をきたす低リン血症の患者（原発性低リン血症性くる病・骨軟化症、Fanconi症候群、腫瘍性骨軟化症、未熟児くる病等）に投与すること。
- 本剤の投与により腎不全、リン酸腎症が生じる可能性があるため、重度の腎機能障害を有する患者への投与にあたっては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### ■ 用法・用量

通常、リンとして1日あたり20～40mg/kgを目安とし、数回に分割して経口投与する。以後は患者の状態に応じて適宜増減するが、上限はリンとして1日あたり3,000mgとする。

##### < 用法・用量に関連する使用上の注意 >

- 血清リン濃度は服用1～2時間後に最高に達し、その後急激に低下することから、血清リン濃度を保つためには本剤の投与を分割し、1日あたりの投与回数を増やすことが望ましい。
- 血清リン値、血清及び尿中カルシウム値、血清ALP値、血清PTH値、血清クレアチニン値等を定期的に測定し、年齢、体重、患者の状態（食事量、食事内容、臨床症状、臨床検査値、併用薬等）を十分に考慮して、用法・用量の調節を行うこと。
- 胃腸障害が出現した場合には、1回あたりの投与量を減量し、投与回数を増やすことを考慮すること。

#### ■ 使用上の注意

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 腎機能障害のある患者〔本剤の投与により腎臓に石灰化が生じる可能性がある（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。〕
  - 副甲状腺機能亢進症の患者〔本剤の投与により悪化する可能性がある。〕
  - ナトリウム摂取制限を要する患者〔本剤1包中にナトリウムを94mg含有するため、本剤投与により、血清ナトリウムが上昇する可能性がある。〕
- 重要な基本的注意
  - 本剤の投与により、腎臓に石灰化が生じる可能性があるため、必要に応じて超音波検査等を実施することが望ましい。

### 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
アルミニウム含有製剤	同時に服用することにより、本剤の効果を減弱させるおそれがある。	アルミニウムは消化管内においてリンと結合し、その吸収を阻害すると考えられる。

### 4. 副作用

国内 4 施設で原発性低リン血症性くる病患者 16 例を対象に実施した臨床試験において、2 例（12.5%）に副作用が認められ、その内訳は腹痛 1 例（6.3%）2 件、下痢 1 例（6.3%）1 件、及びアレルギー性皮膚炎が 1 例（6.3%）1 件であった。（申請時）

#### (1) その他の副作用

以下の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。

分類/頻度	5%以上
過敏症	アレルギー性皮膚炎
消化器	腹痛、下痢

### 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。[使用経験はない。]

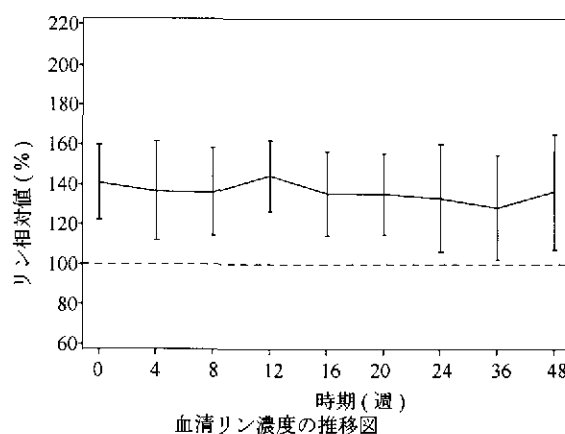
### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

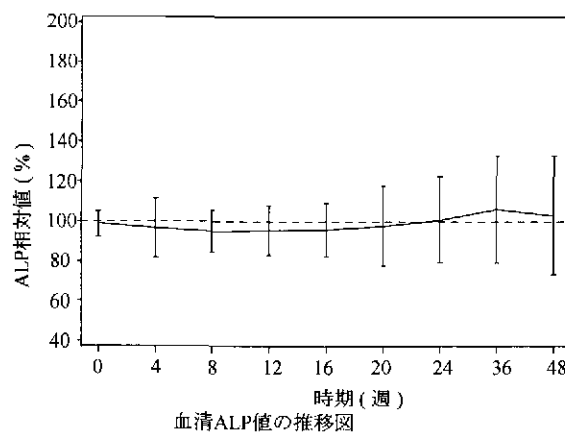
### ■ 臨床成績<sup>1)</sup>

国内 4 施設で原発性低リン血症性くる病患者 16 例（3～14 歳：平均 8.1 歳）を対象に実施した臨床試験において、1 日投与量として 20～40 mg/kg/日を目安として 300～3,000 mg を 3 回又は

4 回に分けて 48 週間経口投与した。その結果、血清リン濃度（平均値）は 3.70 mg/dL 以上の値で推移し、観察期の平均値である 2.86 mg/dL を上回った。また、観察期に測定した本剤投与前値を 100%とした場合の相対値の平均値 [95%信頼区間] は、128.52 [114.46, 142.58] ～144.31 [134.89, 153.73]% で推移した。血清 ALP 値（平均値）について、観察期に測定した本剤投与前値を 100%とした場合の相対値の平均値 [95%信頼区間] は、95.19 [89.68, 100.69] ～106.21 [91.86, 120.55] % で推移した。なお、治験薬の 1 日あたりの投与量は治験期間を通じて 400～2,000 mg であった。



血清リン濃度の推移図



血清ALP値の推移図

### ■ 薬効薬理

低リン血症改善作用<sup>2), 3), 4)</sup>

家族性（遺伝性）低リン血症性くる病の動物モデルとして知られる Hypophosphatemic マウス（Hyp マウス）の低リン血症の改善作用を示した。またそれに伴い、骨形成障害の改善作用が認められた。

## ■ 有効成分に関する理化学的知見

1. 化学名：リン酸二水素ナトリウム一水和物  
Monobasic sodium phosphate monohydrate  
分子式： $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$   
分子量：137.99  
性状：無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、水に溶けやすく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。本品は潮解性がある。
2. 化学名：無水リン酸水素二ナトリウム  
Dibasic sodium phosphate anhydrous  
分子式： $\text{Na}_2\text{HPO}_4$   
分子量：141.96  
性状：白色の粉末で、水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。水溶液(1→100)のpHは9.0～9.4で、吸湿性がある。

## ■ 承認条件

国内の臨床試験成績は限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## ■ 包装

200包(2包×20枚×5)

## ■ 取扱い上の注意

1. アルミ包装開封後は、防湿に留意すること。[本剤は吸湿性があるため。]
2. アルミ包装中で凝集することがあるが、成分等に影響はない。

## ■ 主要文献


- 1) Z-521の原発性低リン血症性くる病患者を対象とした治療的使用試験(社内資料)
- 2) Eicher EM et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 1976 Dec;73(12):4667-71.
- 3) Ecarot B et al. : J Bone Miner Res. 1992 May;7(5):523-30.
- 4) Marie PJ et al. : J Clin Invest. 1981 Mar;67(3):911-4.

## ■ 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室  
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町 10-11  
TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352  
受付時間 9:00～17:50(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

 **ゼリア新薬工業株式会社**  
ZERIA 東京都中央区日本橋小舟町10-11

(新聞発表用)

1	販売名	ミニリンメルト OD錠 60 µg ミニリンメルト OD錠 120 µg ミニリンメルト OD錠 240 µg
2	一般名	デスマプレシン酢酸塩水和物
3	申請者名	フェリング・ファーマ株式会社
4	成分・含量	ミニリンメルト OD錠 60 µg (1錠中デスマプレシンとして 60 µg 含有) ミニリンメルト OD錠 120 µg(1錠中デスマプレシンとして 120 µg 含有) ミニリンメルト OD錠 240 µg(1錠中デスマプレシンとして 240 µg 含有)
5	用法・用量	<u>・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症</u> 通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして 120 µg から経口投与し、 効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシンとして 240 µg に増量することができる。 <u>・中枢性尿崩症</u> 通常、デスマプレシンとして1回 60~120 µg を1日1~3回経口投与 する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増 減するが、1回投与量は 240 µg までとし、1日投与量は 720 µg を超え ないこと。 (下線部は今回追加)
6	効能・効果	尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症 <u>中枢性尿崩症</u> (下線部は今回追加)
7	備考	取扱い区分 60 µg 製剤：新効能医薬品、新用量医薬品、剤形追加に係る医薬品 120 µg 製剤、240 µg 製剤：新効能医薬品、新用量医薬品 添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、ペプチド系の抗利尿ホルモン剤であり、今回、中枢性尿崩症に 関する効能・効果について申請したものである。

ペプチド系抗利尿ホルモン用剤

創薬、処方せん医薬品<sup>注</sup>

ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 60 µg

ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 120 µg

ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 240 µg

MINIRINMELT<sup>®</sup> OD Tablet 60 µg / 120 µg / 240 µg

デスマプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠

貯法：室温保存  
使用期限：（最終年月を外箱に記載）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

	60 µg	120 µg	240 µg
承認番号		22400AMX00662	22400AMX00663
薬価収載		2012年5月	
販売開始		2012年5月	
国際誕生		1972年12月	

【警告】

デスマプレシン酢酸塩水和物を夜尿症に対し使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する可能性があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 低ナトリウム血症の患者〔低ナトリウム血症を増悪させるおそれがある。〕
2. 習慣性又は心因性多飲症の患者（尿生成量が40 mL/kg/24時間を超える）〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕
3. 心不全の既往歴又はその疑いがあり利尿薬による治療を要する患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕
4. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕
5. 中等度以上の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50 mL/分未満）〔血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められる。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 60 µg	ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 120 µg	ミニリンメルト <sup>®</sup> OD錠 240 µg	
成分・含量	デスマプレシン酢酸塩水和物 66 µg 〔デスマプレシンとして60 µg〕	デスマプレシン酢酸塩水和物 133 µg 〔デスマプレシンとして120 µg〕	デスマプレシン酢酸塩水和物 266 µg 〔デスマプレシンとして240 µg〕	
添加物	ゼラチン、D-マンニトール、無水クエン酸			
性状・剤形	白色の口腔内崩壊錠			
外形	上面			
	側面			
	下面			
大きさ	直径	12mm	12mm	12mm
	厚さ	3mm	3mm	3mm

【効能・効果】

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症
- ・中枢性尿崩症

＜参考＞

効能・効果	OD錠 60 µg	OD錠 120 µg	OD錠 240 µg
夜尿症	○	○	○
中枢性尿崩症	○	○	○

○：効能あり、—：効能なし

【用法・用量】

- ・尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症  
通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして120 µgから経口投与し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前にデスマプレシンとして240 µgに増量することができる。
- ・中枢性尿崩症  
通常、デスマプレシンとして1回60~120 µgを1日1~3回経口投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減するが、1回投与量は240 µgまでとし、1日投与量は720 µgを超えないこと。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 低ナトリウム血症の発現を防止するため、低用量から本剤の投与を開始すること。また、投与量の増量は慎重に行うこと。
2. 小児の中枢性尿崩症の治療において本剤60 µg投与で過量投与が懸念される場合は、デスマプレシン経鼻製剤の使用を考慮すること。〔「小児等への投与」の項参照〕
3. 本剤を食後投与から食前投与に変更した場合、投与後に血漿中デスマプレシン濃度が高くなり有害事象の発現リスクが上昇する可能性があることに留意して、患者ごとに本剤の投与と食事のタイミングを検討すること。〔【薬物動態】の項参照〕
4. 食直後投与では目的とする有効性が得られない可能性があるため、食直後の投与は避けることが望ましい。〔【薬物動態】の項参照〕
5. 夜尿症及び中枢性尿崩症の治療における水分摂取管理の重要性を考慮し、本剤は水なしで飲むこと。なお、本剤は口の中（舌下）に入れると速やかに溶ける。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1) 高血圧を伴う循環器疾患、高度動脈硬化症、冠動脈血栓症、狭心症の患者〔血圧上昇により症状を悪化させるおそれがある。〕
  - (2) 下垂体前葉不全を伴う患者〔低ナトリウム血症が発現しやすい。〕
  - (3) 軽度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが50~80 mL/分）〔血中半減期の延長、血中濃度の増加が認められる。〕
2. 重要な基本的注意
 

【夜尿症】

  - (1) 本剤投与中に水中毒症症状を来すことがあるので、次の点に注意すること。
    - 1) 過度の飲水を避け、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。
    - 2) 本剤による治療を1週間以上続ける場合には、血漿浸透圧及び血清ナトリウム値の検査を実施すること。
    - 3) 本剤投与中は定期的（1ヵ月毎）に患者の状態を観察し、水中毒症を示唆する症状（倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等）の発現に十分注意すること。
  - (2) 水中毒症の発現を予防するために患者及びその家族に次の点

について十分説明・指導すること。

- 1) 投与の 2~3 時間前(夕食後)より翌朝迄の飲水は極力避けること。過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。水分や電解質のバランスが崩れ、水分補給が必要となる急性疾患(全身性感染症、発熱、胃腸炎等)を合併している場合は本剤の投与を中止すること。
  - 2) 就眠前の排尿を徹底し、指示された投与量を厳守すること。
  - 3) 水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。
  - 4) 他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。
- (3) 本剤使用前に観察期を設け、起床時尿を採取し、夜尿翌朝尿浸透圧の平均値が 800 mOsm/L 以下あるいは尿比重の平均値が 1.022 以下を目安とし、尿浸透圧あるいは尿比重が低下していることを確認すること。
- (4) 本疾患は年齢とともに自然に軽快、治癒する傾向がみられるので、定期的(3ヵ月前後)に治療を1~2週間中止して患者の夜尿状況を観察するなど、漫然と本剤の投与を継続しないこと。
- (5) 本剤は原則として6歳以上の患者に使用すること。

#### 【中枢性尿崩症】

- (1) 多飲・多尿・低比重尿を示す疾患として中枢性尿崩症(バソプレシン感受性尿崩症)・心因性多飲症・腎性尿崩症・高カルシウム血症に基づく多尿症がある。これら各種疾患に基づく多尿を鑑別し、バソプレシン欠乏による尿崩症のみに使用する。
- (2) 口渇中枢異常を伴う症候性尿崩症の患者では水出納のバランスがくずれやすいので、本剤投与中は血清ナトリウム値に十分注意すること。
- (3) 本剤投与中に水中毒症状を来すことがあるので、次の点に注意すること。
- 1) 過度の飲水を選び、点滴・輸液による水分摂取にも注意すること。
  - 2) 適正な飲水量及び適正な用法の習得並びに維持量を決定するまで、入院するなど必要な処置をとることが望ましい。
  - 3) 本剤投与中は患者の状態を観察し、水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)の発現に十分注意すること。
  - 4) 水中毒の発現を予防するために患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること。
    - 1) 指示された飲水量、用法・用量を厳守すること。
    - 2) 過度に飲水してしまった場合は本剤の投与を行わないこと。発熱、喘息等の飲水が増加する疾患を合併している場合は特に注意すること。
    - 3) 水中毒を示唆する症状(倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等)があらわれた場合には直ちに投与を中断し、速やかに医師に連絡すること。
    - 4) 他院や他科を受診する際には、本剤投与中である旨を担当医師に報告すること。
  - 5) 尿量が自然に減少する患者がいるので観察を十分にし、漫然と投与しないこと。

### 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
二環系抗うつ剤 (イミプラミン塩酸塩等) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (フルボキサミンマレイン酸塩等) その他の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を惹起する薬剤 (クロルプロマジン、カルバマゼピン、クロルプロバミド等)	低ナトリウム血症性の虚脱発作の報告があるの で、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。	抗利尿ホルモンを分泌し、水分貯留のリスクを増すことがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (インドメタシン等)	水中毒が発現しやすい可能性があるので、浮腫等の発現に注意すること。	水分貯留のリスクを増すことがある。

ロベラミド塩酸塩	本剤の血中濃度が増加し、薬効が延長する可能性がある。	抗利尿作用が持続することで、水分貯留/低ナトリウム血症のリスクを増す可能性がある。
----------	----------------------------	---

### 4. 副作用

【夜尿症】本剤の国内で実施された臨床試験において45例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1例(発現率2.2%)、2件で、腹痛、倦怠感各1件(2.2%)であった。

【中枢性尿崩症】本剤の国内で実施された臨床試験において20例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は8例(発現率40.0%)、10件で、低ナトリウム血症・血中ナトリウム減少7件(35.0%)、頭痛、口渇、肝機能異常各1件(5.0%)が主なものであった。

<参考: 本剤と有効成分が同一の経鼻製剤において報告された副作用>

【夜尿症】国内で実施された臨床試験において315例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は31例(発現率9.8%)、54件であった。主な副作用は、頭痛、食欲不振各4件(1.3%)、悪心、顔面浮腫各3件(1.0%)、嘔吐、腹痛、発熱、不眠各2件(0.6%)等であった。また、主な臨床検査値異常はヘモグロビン減少5件(1.6%)、尿蛋白陽性化2件(0.6%)、ヘマトクリット減少2件(0.6%)、BUN上昇2件(0.6%)、AST(GOT)上昇1件(0.3%)、ALT(GPT)上昇1件(0.3%)等であった。

【中枢性尿崩症】国内で実施された臨床試験において55例中、副作用の発現例は3例(発現率5.5%)、めまい2件(3.6%)、頭痛、腹痛各1件(1.8%)であった。また、臨床検査値異常の発現例は4例(発現率7.3%)で血中ナトリウム減少2件(3.6%)、AST(GOT)上昇1件(1.8%)、ALT(GPT)上昇1件(1.8%)、WBC増加1件(1.8%)、トリグリセライド上昇1件(1.8%)であった。

#### (1) 重大な副作用

脳浮腫、昏睡、痙攣等を伴う重篤な水中毒があらわれることがあるので、過量な水分の摂取には十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。(頻度不明)

#### (2) その他の副作用

下記のような副作用(口腔内崩壊錠、点鼻液、スプレー2.5、スプレー10)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	0.5~5%未満	0.1~0.5%未満	頻度不明*
代謝	浮腫、低ナトリウム血症		
精神神経系	頭痛	強直性痙攣、眠気、めまい、不眠	情動障害、攻撃性、悪夢、異常行動
過敏症		全身そう痒感、発疹、顔面浮腫、蕁麻疹**	
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、腹痛	
循環器		顔面蒼白、のぼせ	
その他		発汗、全身倦怠感、発熱、口渇、肝機能異常	

\* 海外自発報告等からの報告 \*\* 0.1%未満

### 5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下しているので症状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<sup>1)</sup>

(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のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する観察研究において、新生児]例に奇形が認められ、また、文献報告にて、新生児6例に本剤投与と直接的な影響は考えにくい低出生体重児・先天性奇形等の異常が認められている。]



- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい。  
[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児及び6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

## 8. 過量投与

**症状:** 過量投与(用法・用量を超える量)により水分貯留並びに低ナトリウム血症のリスクが高まり、頭痛、冷感、悪心、痙攣、意識喪失等があらわれることがある。

**処置:** 投与を中止して、水分摂取を制限し、必要な場合は対症療法を行うなど、患者の状況に応じて処置すること。また、症状の改善がみられない場合には専門的な知識を有する医師による治療を考慮すること。

## 9. 適用上の注意

- (1) 本剤はプリスター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。)
- (2) 本剤は開封したとき水分と光に不安定なため、使用直前にプリスターシートから取り出すこと。
- (3) プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全片服用すること。(錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。)

## 10. その他の注意

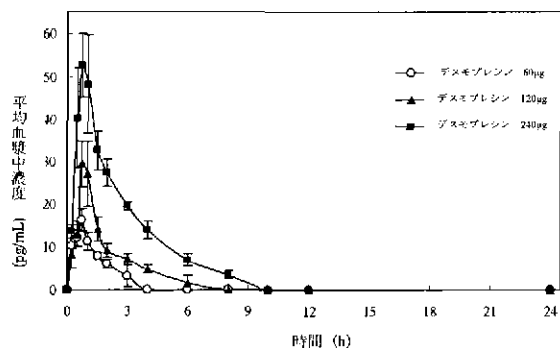
動物実験(ラット)で泌乳低下(母乳の出が悪くなる)の可能性が示唆されている。

## 【薬物動態】

### 1. 吸収

#### 単回投与試験<sup>2)</sup>

日本人健康成人に本剤 60, 120, 240 µg (各 6 人) を水負荷の条件下で単回経口投与したときの血漿中デスマプレシン濃度推移は下図のとおりである。



また、薬物動態パラメータは表のとおりであり、投与量 60, 120, 240 µg では用量に応じた AUC 及び C<sub>max</sub> の増加が認められた。

#### 薬物動態パラメータ

パラメータ	60 µg	120 µg	240 µg
AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	23.25 ± 4.48	50.84 ± 7.46	139.90 ± 10.99
AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)	35.61 ± 9.01	61.95 ± 9.96	150.24 ± 14.17
C <sub>max</sub> (pg/mL)	16.57 ± 2.52	33.26 ± 1.46	56.80 ± 8.80
T <sub>max</sub> (hr)	0.71 ± 0.10	0.88 ± 0.14	0.79 ± 0.19
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.63 ± 0.56	2.13 ± 0.66	2.00 ± 0.15

本剤を水を用いずに舌下で溶解して投与 (mean±S.D.)

## 2. 分布

### 体組織への分布 (参考: ラットでの試験データ)<sup>3)</sup>

ラットに<sup>125</sup>Iで標識したデスマプレシン0.2 µgを点鼻投与し、30分後に放射能濃度を測定したところ、甲状腺>膀胱>腎臓>肝臓の順での分布が認められた。

### 蛋白結合率 (限外通過法)<sup>4)</sup>

添加濃度 (pg/mL)	2	50	100
血清蛋白結合率 (%)	76.3 ± 3.3	74.2 ± 2.8	74.0 ± 3.4

(mean ± S.D.)

## 3. 代謝<sup>5), 6)</sup>

ヒト及びラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験においてデスマプレシンは肝臓では CYP450 による代謝はほとんどないことが示されていることから、*in vivo* においてヒト肝ミクロソームで代謝される可能性は低いと考えられた。一方、ラット肝臓組織ホモジネートを用いた *in vitro* 試験においては、デスマプレシンの代謝物の生成が認められており、本剤の一部は肝臓で代謝されると考えられる。

## 4. 排泄<sup>7), 8)</sup>

デスマプレシンの総クリアランスは 7.6 L/hr であった。健康成人被験者において、52% (44%~60%) が未変化体として排泄された。

## 5. 食事の影響

日本人健康成人 (16 人) に本剤 120 µg をクロスオーバー法にて空腹時及び食後に経口投与したとき、平均 AUC<sub>0-24</sub> は 44.94 及び 12.03 pg·h/mL、平均 C<sub>max</sub> は 14.89 及び 3.90 pg/mL であった。

## 6. 腎機能障害患者 (外国人データ、静脈内投与)<sup>8)</sup>

デスマプレシン 2 µg 静脈内単回投与時の PK に対する腎機能障害の影響を腎機能 (クレアチニンクリアランス) に基づき、被験者を腎機能正常 (>80 mL/分)、腎機能障害が軽度 (50~80 mL/分)、中等度 (30~49 mL/分) 及び高度 (5~29 mL/分) の 4 群に層別し検討したところ、腎機能障害の重症度に応じて全身クリアランスが低下し、中等度及び高度の腎機能障害患者では、腎機能正常者と比較して統計学的な有意差が認められた。腎機能正常者の AUC は 186.1 ± 64.1 pg·h/mL (平均値 ± SD) であったが、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者では、それぞれ 280.8 ± 31.7、453.3 ± 174.7 及び 681.5 ± 226.1 pg·h/mL に増加した。分布相の半減期 (t<sub>1/2β</sub>) は腎機能障害の程度に影響されなかった。一方、消失相の半減期 (t<sub>1/2γ</sub>) は、腎機能正常者で 2.77 時間であったのに対し、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者ではそれぞれ 3.99、6.57 及び 8.74 時間に延長した。

## 7. 薬物相互作用 (外国人データ)<sup>9)</sup>

ロベラミド投与後にデスマプレシン 400 µg を含有する錠剤 (デスマプレシン錠: 国内未承認) を経口投与した場合、デスマプレシン錠を単独で投与した場合と比較して、デスマプレシンの AUC、AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub> がそれぞれ 3.1 倍 (95%CI: 2.3~4.2)、3.2 倍 (2.3~4.4)、2.3 倍 (1.6~3.2) 上昇した。また、エリスロマイシン投与後にデスマプレシン錠を投与した場合には、デスマプレシンの AUC、AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub> に有意な変化は認められなかった。

## 【臨床成績】

1) 夜尿症患児 (夜尿翌朝の起床時尿の平均尿浸透圧 800 mOsm/L 以下あるいは平均尿比重 1.022 以下) を対象とし、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験において、年齢 8.1 ± 1.5 歳 (平均 ± 標準偏差)、年齢範囲 6~11 歳の患児に対して、1 日 1 回就寝前に、120 µg (又はプラセボ) を 2 週間投与した。十分な効果が認められた場合 (ベースラインからの夜尿日数減少率が 75% 以上の場合) は同用量を更に 2 週間継続し、十分な効果が認められない場合 (ベースラインからの夜尿日数減少率が 75% 未満の場合) は 240 µg (又はプラセボ) を 2 週間投与した。主要評価項目である投与第 3~4 週の 14 日間あたりの夜尿日数のベースラインからの減少量は、本剤が 3.3 日、プラセボが 1.5

日であったことから、本剤はプラセボに比べ有意に夜尿日数を減少させることが確認された (P=0.009)。

	投与前14日間の夜尿日数 (ベースライン値)	投与後3.4週目の14日間の 夜尿日数の減少
本剤 (n=44)	12.2日	3.3日 (95%信頼区間: 2.1~4.4)
プラセボ (n=44)	12.4日	1.5日 (95%信頼区間: 0.3~2.6)

本剤を水を用いず舌下で溶解して投与

2) デスマプレシン点鼻液又はスプレー剤の治療により尿崩症の症状がコントロールされている中枢性尿崩症の成人患者 16 例及び 8 歳~17 歳の小児患者 4 例を対象として、第Ⅲ相オープン試験を実施した。本剤に切替えた投与後 4 週目の 24 時間尿量は、点鼻液又はスプレー剤の治療時と同様にコントロールされており、本剤投与による 24 時間尿量、1 時間当たりの尿量、尿浸透圧及び尿比重は、点鼻液又はスプレー剤の治療時と同様にコントロールされていた。また、19 例 (成人 15 例及び小児 4 例) の患者は 12 ヶ月の長期安全性評価を実施し、問題は認められなかった。

#### 本剤及び点鼻液又はスプレー剤の比較

	平均 24 時間尿量 (mL)		
	点鼻液又はスプレー剤 成人 (16 例)	2219.6 ± 1165.3	1325.5 ± 334.1
本剤 成人 (15 例)	1854.0 ± 1102.1	1225.0 ± 554.5	1721.6 ± 1032.1 全体 (19 例) *
	尿浸透圧 (mOsm/kg)		
	点鼻液又はスプレー剤 成人 (16 例)	544.8 ± 176.1	806.5 ± 237.6
本剤 成人 (15 例)	687.3 ± 193.7	803.3 ± 217.7	711.7 ± 198.6 全体 (19 例) *
	尿比重		
	点鼻液又はスプレー剤 成人 (16 例)	1.0139 ± 0.0053	1.0233 ± 0.0076
本剤 成人 (15 例)	1.0173 ± 0.0058	1.0253 ± 0.0092	1.0189 ± 0.0072 全体 (19 例) *

\*成人 1 例は中止のため、データは 19 例にて集計 (mean±S.D.)

#### 【薬効薬理】

##### 1. 抗利尿作用<sup>(1)</sup>

ラットに蒸留水を 25 mL/kg 経口投与した後、デスマプレシンを皮下投与し、デスマプレシン投与後 5 時間までの尿量を測定したところ、0.1 ng/kg 以上で用量の増加に伴い尿量は減少した。

##### 2. 作用機序

###### (1) バソプレシン V<sub>2</sub> 受容体に対する作用<sup>(11),(12)</sup>

デスマプレシンのラットにおけるバソプレシン V<sub>1</sub>、V<sub>2</sub> 受容体及びオキントシン受容体に対する結合親和性 (K<sub>i</sub>) はそれぞれ 1748, 1.04, 481 nmol/L であり、バソプレシン V<sub>2</sub> 受容体に選択的な結合親和性を示した (K<sub>i</sub>: 1.04 nmol/L)。またムスカリン受容体 (M1, M2, M3) への結合親和性はほとんど認められなかった (K<sub>i</sub> > 1×10<sup>5</sup> nmol/L)。

###### (2) 水及び尿素透過性亢進作用<sup>(13)</sup>

単離したゴールデンハムスター腎髄質内層部集合管において、管腔側から基底膜側への水及び尿素の透過性を、デスマプレシンはそれぞれ 0.01 nmol/L 以上、0.1 nmol/L 以上の濃度で亢進した。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: デスマプレシン酢酸塩水和物

(Desmopressin Acetate Hydrate)

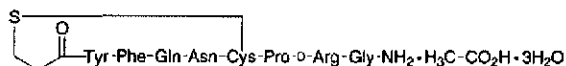
化学名: 1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate

略名: DDAVP

分子式: C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O

分子量: 1183.31

構造式:



性状: 白色の粉末である。

水、エタノール(99.5)、酢酸(100)にやや溶けやすく、酢酸エチル、アセトンにほとんど溶けない。

#### 【包装】

ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 60µg 100錠 (10錠×10: プリスター)

ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 120µg 100錠 (10錠×10: プリスター)

ミニリンメルト<sup>®</sup> OD錠 240µg 100錠 (10錠×10: プリスター)

#### 【主要文献】

- 1) Ray JG. Obstet Gynecol Surv. 53, (7) :450-5, (1998)
- 2) 社内資料: 健康成人における薬物動態及び薬力学的検討
- 3) 西垣淳子, 他: 基礎と臨床, 29, (10) ,2517, (1995)
- 4) 社内資料: <sup>125</sup>I-KW-8008 の *in vitro* 蛋白結合
- 5) 社内資料: ヒト及びラット肝ミクロソームにおける代謝試験
- 6) 社内資料: 組織ホモジネートにおける代謝物の構造
- 7) 社内資料: 絶対的生物学的利用率
- 8) 社内資料: 腎機能障害における薬物動態への影響
- 9) 社内資料: ロベラミド及びエリスロマイシンとの薬物動態における相互作用の検討
- 10) 社内資料: 尿排泄量に対する作用 (ラット)
- 11) 社内資料: KW-8008 の受容体結合能測定試験
- 12) 社内資料: KW-8008 の Oxytocin 受容体に対する親和性の検討
- 13) 社内資料: 水及び尿素透過性亢進作用

#### 【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下さい。

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

虎ノ門2丁目タワー 10階

電話: 03-3596-1109 ファックス: 03-3596-1107

#### 製造販売元

フェリング・ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

(新聞発表用)

1	販売名	①アフィニトール錠 2.5mg, ②同錠 5 mg ③アフィニトール分散錠 2mg, 同分散錠 3mg
2	一般名	エベロリムス
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成分・含量	①・②1錠中にエベロリムスを 2.5mg 又は 5 mg 含有する錠剤 ③1錠中にエベロリムスを 2 mg 又は 3 mg を含有する分散錠
5	用法・用量	①・② <u>腎細胞癌, 膵神経内分泌腫瘍, 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合</u> 通常, 成人にはエベロリムスとして1日1回 10mg を経口投与する。 なお, 患者の状態により適宜減量する。 <u>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合</u> 通常, エベロリムスとして 3.0mg/m <sup>2</sup> を1日1回経口投与する。なお, 患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。 (下線部は今回追加) ③通常, エベロリムスとして 3.0mg/m <sup>2</sup> を1日1回, 用時, 水に分散して経口投与する。なお, 患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
6	効能・効果	①・② 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 <u>結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫</u> <u>結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫</u> (下線部は今回追加) ③結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
7	備考	「添付文書(案)」を別紙として添付。 本剤は mTOR 阻害剤である。

貯法：

室温保存

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤

(mTOR阻害剤)

剤薬、処方せん医薬品

(任意一医師等の処方せんにより使用すること)

**アフィニトール錠2.5mg**  
**アフィニトール錠5mg**

**AFINITOR® tablets**

エベロリムス錠

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	2.5mg:22400AMX01370000 5mg: 22200AMX00246000	
	2.5mg	5mg
薬価収載	2012年11月	2010年4月
販売開始		2010年4月
国際誕生	2009年3月	
効能追加	2012年11月	

**NOVARTIS**




**【警告】**

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

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

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

**【組成・性状】**

アフィニトール錠 2.5mg	成分・含量	1錠中エベロリムス2.5mg		
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスホビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			

アフィニトール錠 5mg	識別コード	NVR I.C.I.		
	大きさ(約)	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g		
	成分・含量	1錠中エベロリムス5mg		
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスホビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム		
	性状	白色～微黄白色の素錠		
	外形			
	識別コード	NVR 5		
	大きさ(約)	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g		

**【効能又は効果】**

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2. 腭神経内分泌腫瘍
3. 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
4. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

**〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉**

- (1)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
  - 1) スニチニブ又はゾラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
  - 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- (2)腭神経内分泌腫瘍
 

臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (3)結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫
 

臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

**【用法及び用量】**

**腎細胞癌、腭神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合**

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

**結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の場合**  
**通常、エベロリムスとして3.0mg/m<sup>2</sup>を1日1回経口投与する。**  
**なお、患者の状態やトランプ濃度により適宜増減する。**

**<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 食後に本剤を投与した場合、C<sub>max</sub>及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- (3) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤の全血中濃度を測定し、トランプ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。トランプ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、【薬物動態】の項参照）
- (4) 本剤とアフィニートール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニートール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトランプ濃度を測定すること。（【薬物動態】の項参照）
- (5) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

**間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準**

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

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- (6) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、本剤のトランプ濃度に基づいて投与量を調節すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕（<用法及び用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照）
- (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

- (5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。（<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

**1) 投与開始前**

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

**2) 投与開始後**

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

- (2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

**3. 相互作用**

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

併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤のトラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(赤枠)

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

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

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

4. 副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与274例 (日本人15例を含む) 中、副作用は248例 (90.5%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 120例 (43.8%)、発疹81例 (29.6%)、貧血77例 (28.1%)、疲労68例 (24.8%)、下痢65例 (23.7%)、無力症63例 (23.0%)、食欲減退57例 (20.8%)、高コレステロール血症54例 (19.7%)、悪心53例 (19.3%)、粘膜の炎症48例 (17.5%)、嘔吐48例 (17.5%)、末梢性浮腫46例 (16.8%)、高トリグリセリド血症44例 (16.1%)、咳嗽41例 (15.0%)、そう痒症39例 (14.2%)、感染症39例 (14.2%)、皮膚乾燥36例 (13.1%)、鼻出血34例 (12.4%)、呼吸困難28例 (10.2%)、味覚異常28例 (10.2%) 等であった。(試験終了時の集計)  
 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与204例 (日本人23例を含む) 中、副作用は195例 (95.6%) にみられた。主な副作用は、口内炎 (口腔内潰瘍等を含む) 131例 (64.2%)、発疹99例 (48.5%)、下痢70例 (34.3%)、疲労66例 (32.4%)、感染症49例 (24.0%)、末梢性浮腫45例 (22.1%)、悪心41例 (20.1%)、食欲減退41例 (20.1%)、頭痛40例 (19.6%)、鼻出血36例 (17.6%)、貧血35例 (17.2%)、味覚異常35例 (17.2%)、体重減少34例 (16.7%)、嘔吐31例 (15.2%)、

そう痒症30例(14.7%)、高血糖28例(13.7%)、血小板減少症27例(13.2%)、無力症26例(12.7%)、爪の障害26例(12.7%)、肺臓炎25例(12.3%)、発熱24例(11.8%)、咳嗽23例(11.3%)、高コレステロール血症21例(10.3%)、皮膚乾燥21例(10.3%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)  
進行性胃癌(未承認)患者を対象とした第II相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例(98.1%)にみられた。主な副作用は、口内炎38例(71.7%)、食欲不振25例(47.2%)、発疹23例(43.4%)、疲労22例(41.5%)、悪心13例(24.5%)、そう痒症10例(18.9%)、味覚異常9例(17.0%)、血小板減少症8例(15.1%)、下痢8例(15.1%)、肺臓炎8例(15.1%)、発熱6例(11.3%)等であった。

(試験終了時の集計)  
結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫(孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認)患者を対象とした第III相国際共同臨床試験において、本剤投与79例(日本人7例を含む)中、副作用は76例(96.2%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)59例(74.7%)、感染症33例(41.8%)、高コレステロール血症18例(22.8%)、ご瘡12例(15.2%)、疲労10例(12.7%)、貧血8例(10.1%)、LDH増加8例(10.1%)、白血球減少症8例(10.1%)、悪心8例(10.1%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)  
副作用の頻度については、承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

## (1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患(12.4%)**：間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胸膜炎、肺出血、肺毒性等を含む)があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、<用法及び用量に関連する使用上の注意>、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **感染症(21.7%)**：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症(肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) **腎不全(1.3%)**：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、

観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- 4) **高血糖(9.5%)、糖尿病の発症又は増悪(3.9%)**：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 5) **貧血(21.5%)、ヘモグロビン減少(3.2%)、白血球減少(5.7%)、リンパ球減少(7.7%)、好中球減少(5.2%)、血小板減少(10.1%)**：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査(血球数算定等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 6) **口内炎(55.7%)**：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー様症状(頻度不明)**：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **急性呼吸窮迫症候群(0.2%)**：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **肺塞栓症(0.7%)、深部静脈血栓症(頻度不明)**：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍(二次発症)(0.2%)**：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍(特に皮膚)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)**：進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **BKウイルス腎症(頻度不明)**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **血栓性微血管障害(頻度不明)**：溶血性尿毒症症候群(HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少、微血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする)等の血栓性微血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) **肺胞蛋白症** (頻度不明) : 肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

15) **心嚢液貯留** (0.2%) : 心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
血液・リンパ	-	-	リンパ球減少症	-
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白(LDL)増加
精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、癌變
眼	-	-	眼瞼浮腫	結膜炎
心血管系	-	-	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	咽頭の炎症	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	喀血
消化器	-	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸	胃炎
肝臓	-	-	AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹(紅斑、丘疹、斑状丘疹、全身性皮疹、斑状皮疹)、皮膚乾燥、そう痒症	手足症候群、ぎ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	-
筋骨格系	-	-	関節痛	-
腎臓・泌尿器	-	-	血中クレアチニン増加、昼間頻尿、蛋白尿	-
生殖系	無精子症	-	不規則月経、無月経	膣出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下(テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加)
全身症状	-	疲労、無力症、末梢性浮腫	発熱、粘膜炎の炎症、体重減少	胸痛、創傷治癒不良、易刺激性、歩行障害

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
その他	血中フィブリノーゲン減少、血中IgG減少、高クレアチン血症	-	LDH増加	出血(網膜出血、メラナ、血尿等) <sup>注2)</sup> 、APTT延長

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

5. **高齢者への投与**

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

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験(ラット及びウサギ)で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. **小児等への投与**

腎細胞癌、腓神経内分泌腫瘍、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者において、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)。

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. **過量投与**

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

9. **適用上の注意**

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

10. **その他の注意**

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

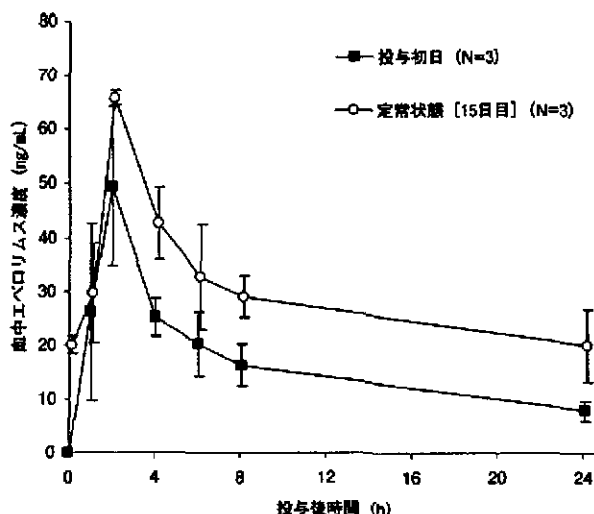
【薬物動態】

1. **血中濃度**

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1~2時間で最高濃



度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態のAUC<sub>0-24h</sub>比から計算した累積率は1.6~2.6であった。<sup>1)</sup>



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

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

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

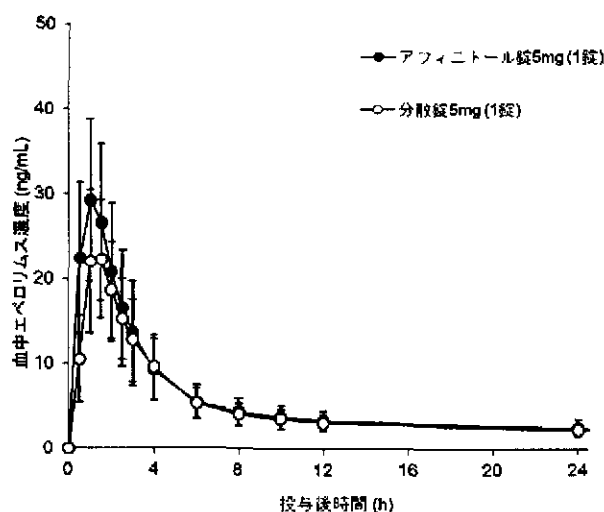
T<sub>max</sub>は中央値（最小値~最大値）、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2~48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1~41.5ng/mL、トラフ濃度の中央値は6.6~7.8ng/mLであった。<sup>2)</sup>

#### 本剤（アフィニートール錠）と分散錠の比較

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、AUC<sub>0-144h</sub>の幾何平均比の90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC<sub>0-144h</sub>は10%低く、C<sub>max</sub>は20%低かった。<sup>3)</sup>

(外国人のデータ)



健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニートール錠(N=53)	分散錠(N=53)	幾何平均比* (90%信頼区間)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	32.0	25.8	0.80(0.75,0.86)
AUC <sub>0-144h</sub> (ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90(0.85,0.95)

数値は幾何平均値

\* アフィニートール錠に対する分散錠の幾何平均比

#### 2. 食事の影響

健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのT<sub>max</sub>は、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、C<sub>max</sub>は54%低下し、AUC<sub>0-inf</sub>は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、T<sub>max</sub>は空腹時に比べて1時間遅延し、C<sub>max</sub>は42%低下、AUC<sub>0-inf</sub>は32%低下した。T<sub>1/2</sub>は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。<sup>4)</sup>  
(外国人のデータ)

#### 3. 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*のデータ）。<sup>2)</sup>本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。<sup>5)</sup>  
(外国人のデータ)

#### 4. 代謝

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

## 5. 排泄

腎移植患者に<sup>14</sup>C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。<sup>8)</sup> (外国人のデータ)

## 6. 肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときのAUC<sub>0-inf</sub>は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。<sup>9)</sup>

(外国人のデータ)

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

## 7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178ml/min) は本剤の見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。<sup>10)</sup>

(外国人のデータ)

## 8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。<sup>10)</sup>

(外国人のデータ)

## 9. 小児での薬物動態

小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者 (3~17歳) に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量 (1.5~14.6 mg/m<sup>2</sup>) とトラフ濃度 (0.5~20.8 ng/mL) の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。<sup>11)</sup>

(外国人のデータ)

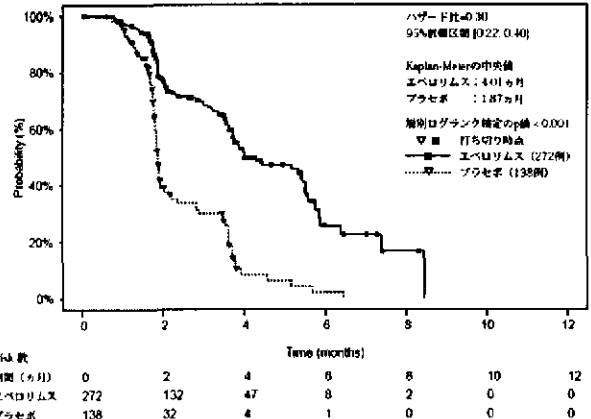
### 【臨床成績】

#### 1. 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界10カ国で実施された二重盲検比較試験)<sup>12,13)</sup>

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

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

(第2回中間解析時のデータ: 2007年10月カットオフ)



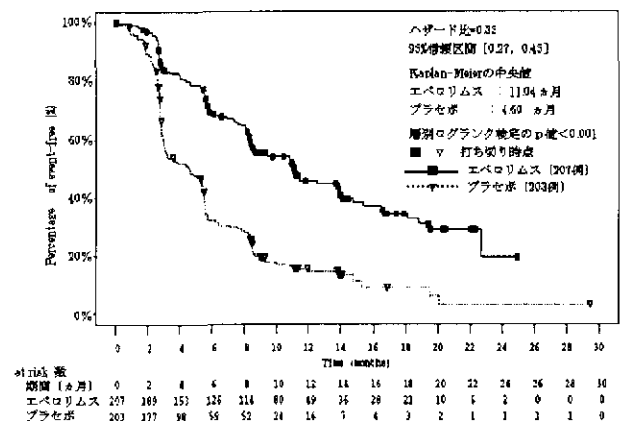
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

#### 2. 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界18カ国で実施された二重盲検比較試験)<sup>14,15)</sup>

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

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

(最終主要解析時データ: 2010年2月カットオフ)



治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

#### 3. 結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫<sup>注3)</sup>患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本を含めた世界11カ国で実施された二重盲検比較試験)<sup>2)</sup>

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例 (日本人患者10例を含む) がエベロリムス群 (79例) 又はプラセボ群 (39例) に無作為割付けされた。年齢

の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 $p<0.0001$ ）。

（注3：孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）

#### 4. 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験

##### (1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）<sup>11)</sup>

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、本剤（開始用量 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ の1日1回又は隔日投与、トラフ濃度を測定し $5\sim 15\text{ng}/\text{mL}$ を目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲 $1.25\text{mg}\sim 17.5\text{mg}/\text{日}$ ）。合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値 $1.74$ （範囲： $0.49\sim 14.23$ ） $\text{cm}^3$ であったのに対し、6ヵ月時点は中央値 $0.93$ （範囲： $0.31\sim 7.98$ ） $\text{cm}^3$ であり、中央値で $0.80$ （範囲： $0.06\sim 6.25$ ） $\text{cm}^3$ の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 $p<0.001$ ）。

##### (2) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（世界10カ国で実施された二重盲検比較試験）<sup>16)</sup>（参考）

結節性硬化症に伴う長径 $1\text{cm}$ 以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠 $1\text{mg}$ <sup>注4</sup>（開始用量 $4.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ <sup>注5</sup>、トラフ濃度を測定し $5\sim 15\text{ng}/\text{mL}$ を目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲 $1\sim 22\text{mg}/\text{日}$ ）。合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は $9.5$ （範囲： $0.8\sim 26.6$ ）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群 $34.6\%$ 、プラセボ群 $0\%$ であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 $p<0.0001$ ）。

（注4：本試験で使用された臨床試験錠 $1\text{mg}$ とアフィニートル錠との薬物動態を比較する試験は実施されていない。）

（注5：本剤の承認された開始用量は、 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ である。【用法及び用量】の項参照）

#### 【薬効薬理】

##### 1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。<sup>17-20)</sup>また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス<sup>21-32)</sup>、同系腫瘍移植マウス<sup>33)</sup>及び同系腫瘍移植ラット<sup>34,35)</sup>の腫瘍増殖を抑制した。

##### 2. 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍

帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。<sup>36)</sup>また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。<sup>37)</sup>*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。<sup>38)</sup>B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。<sup>39)</sup>

##### 3. TSC遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis (TSC) 遺伝子のうち、TSC1遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。<sup>38)</sup>また、エベロリムスは、TSC2遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。<sup>39)</sup>

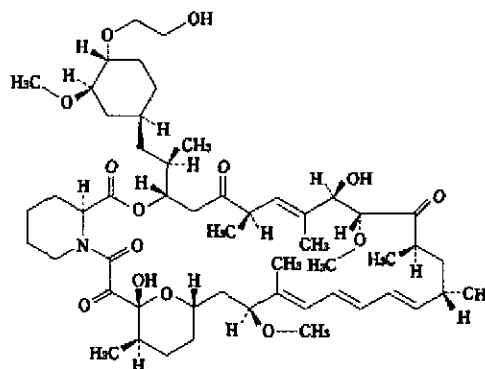
##### 4. 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP (FK506 binding protein) 12に結合した。<sup>40)</sup>エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。

エベロリムスを投与された担癌マウス<sup>41)</sup>及び担癌ラット<sup>32)</sup>の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。<sup>34)</sup>

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： エベロリムス (Everolimus)

化学名： (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-((1R)-2-((1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式： C<sub>53</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>14</sub>

分子量： 958.22

性状： 白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

### 【承認条件】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

腎細胞癌の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

腓神経内分泌腫瘍

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

2. 腓神経内分泌腫瘍の診断、化学療法に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

### 【包装】

アフィニートール錠2.5mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

アフィニートール錠5mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

### 【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1),17,2010 [CERJ00122]
- 2) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (M2302試験) [CERU00063]
- 3) 社内資料：アフィニートール錠5mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00066]
- 4) 社内資料：食事の影響 (2120試験) [CERU00025]
- 5) 社内資料： $^3\text{H}$ -エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 6) Kovarik, J.M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5),425,2001 [CERM00127]
- 7) 社内資料：In vitro代謝 [CERU00026]
- 8) 社内資料：維持期腎移植患者における $^{14}\text{C}$ -エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 9) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [CERU00054]
- 10) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- 11) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485試験) [CERU00065]
- 12) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2240試験) [CERU00028]
- 13) Motzer, R.J. et al. : Lancet 372(9637),449,2008 [CERM00841]
- 14) 社内資料：国際共同臨床試験の結果 (2324試験) [CERU00055]
- 15) Yao, J.C. et al. : N Engl J Med 364(6),514,2011

[CERM01678]

16) 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301試験)

[CERU00064]

17) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル)

[CERU00029]

18) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株)

[CERU00030]

19) Missiaglia E. et al. J.: Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010

[CERM01243]

20) 社内資料：In vitro腫瘍増殖抑制作用 (腓神経内分泌腫瘍BON細胞株)

[CERU00056]

21) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (膵臓癌細胞株)

[CERU00031]

22) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB31細胞株)

[CERU00032]

23) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株)

[CERU00033]

24) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株)

[CERU00034]

25) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株)

[CERU00035]

26) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株)

[CERU00036]

27) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB-8511細胞株)

[CERU00037]

28) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織)

[CERU00038]

29) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織)

[CERU00039]

30) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株)

[CERU00040]

31) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (腓神経内分泌腫瘍BON細胞株)

[CERU00057]

32) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株)

[CERU00058]

33) Lane, H. A. et al.: Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009

[CERM00998]

34) Boulay, A. et al.: Cancer Res. 64(1), 252, 2004

[CERM00235]

35) 社内資料：In vivo腫瘍増殖抑制作用 (下垂体癌GH3細胞株)

[CERU00041]

36) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用

[CERU00042]

37) 社内資料：In vivo 血管新生阻害作用 [CERU00043]

38) Meikle, L. et al.: J Neurosci. 28(21):5422, 2008

[CERM00816]

39) Pollizzi, K. et al. : Mol Cancer. 8:38, 2009

[CERM01073]

40) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能

[CERU00044]

41) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響

[CERU00045]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレク  
ト  
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30  
NOVARTIS DIRECT  
0120-003-293

製造販売  
ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30

## 貯法：

室温保存  
光及び湿気を避けるため、  
PTP包装のまま保存すること

## 使用期限：

包装に表示の使用期限内に  
使用すること

抗悪性腫瘍剤  
(mTOR阻害剤)

脚薬、処方せん医薬品

(注意：副作用等の処方せんにより使用すること)

アフィニトール<sup>®</sup>分散錠 2mg

アフィニトール<sup>®</sup>分散錠 3mg

AFINITOR<sup>®</sup> Dispersible Tablets

エベロリムス分散錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2009年3月

 NOVARTIS

## 【警告】







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

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

## 【組成・性状】

アフィニトール分散錠 2mg	成分・含量	1錠中エベロリムス 2mg
	添加物	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒドロメロース、クロスホビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
	性状	白色～微黄白色の素錠

アフィニトール分散錠 2mg	外形				
	識別コード	NVR D2			
	大きさ(約)	直径：9.1mm 厚さ：3.6mm 質量：0.25g			
	成分・含量	1錠中エベロリムス 3mg			
アフィニトール分散錠 3mg	添加物	乳糖、D-マンニトール、セルロース、ヒドロメロース、クロスホビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム			
	性状	白色～微黄白色の素錠			
	外形				
	識別コード	NVR D3			
大きさ(約)	直径：10.1mm 厚さ：4.4mm 質量：0.375g				

## 【効能又は効果】

## 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫

## 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

## 【用法及び用量】

通常、エベロリムスとして3.0mg/m<sup>2</sup>を1日1回、用時、水に分散して経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

## 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の使用は、原則として、アフィニトール錠の服用ができない場合とすること。
- (2) 食後にアフィニトール錠を投与した場合、C<sub>max</sub>及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。（【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）
- (3) 本剤の全血中濃度を測定し、トラフ濃度が5～15ng/mlとなるように投与量を調節すること。トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。（「1. 慎重投与」、「3. 相

相互作用)、【薬物動態】の項参照)

- (4)本剤とアフィニートール錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニートール錠の切り換えに際しては、切り換えから2週間後を目安にトラフ濃度を測定すること。(【薬物動態】の項参照)
- (5)間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

**間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準**

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

注1) NCI-CTCAE v.3.0

- (6)肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、本剤のトラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。(「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1)肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕
- (2)感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕
- (3)肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕(＜用法及び用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照)
- (4)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (5)肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

**2. 重要な基本的注意**

- (1)間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意>、「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

**1)投与開始前**

胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

**2)投与開始後**

定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医

学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査(肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等)及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

- (2)本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (3)重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素(BUN)等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。
- (4)高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。
- (5)ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。

**3. 相互作用**

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

**(1)併用禁忌(併用しないこと)**

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

(赤枠)

**(2)併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファブテン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。	これらの薬剤の代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素(CYP3A4等)の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIV プロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されることが考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害す

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	飲食を避けること。	ることによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素(CYP3A4等)の競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
ミダゾラム (経口剤；国内未販売) 等	ミダゾラム (経口剤；国内未販売) との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

#### 4. 副作用

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第III相海外臨床試験において、アフィニートル錠投与78例中、副作用は67例(85.9%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む)47例(60.3%)、感染症23例(29.5%)等であった。

(アフィニートル錠の効能又は効果の一変承認時までの集計)

副作用の頻度については、アフィニートル錠の承認効能・効果に係る日本人を含む臨床試験に基づき記載した。また、これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

##### (1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患 (12.4%)**：間質性肺疾患(肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む)があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 感染症 (21.7%)**：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症(肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等)や口内見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。(【警告】、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 腎不全 (1.3%)**：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 4) 高血糖 (9.5%)、糖尿病の発症又は増悪 (3.9%)**：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるの



で、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

- 5) **貧血 (21.5%)、ヘモグロビン減少 (3.2%)、白血球減少 (5.7%)、リンパ球減少 (7.7%)、好中球減少 (5.2%)、血小板減少 (10.1%)**：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 6) **口内炎 (55.7%)**：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **アナフィラキシー様症状 (頻度不明)**：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **急性呼吸窮迫症候群 (0.2%)**：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **肺塞栓症 (0.7%)、深部静脈血栓症 (頻度不明)**：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **悪性腫瘍 (二次発癌) (0.2%)**：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)**：進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **BKウイルス腎症 (頻度不明)**：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **血栓性微小血管障害 (頻度不明)**：溶血性尿毒症症候群 (HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **肺胞蛋白症 (頻度不明)**：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 15) **心嚢液貯留 (0.2%)**：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
血液・リンパ	—	—	リンパ球減少症	—
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症	鉄欠乏、低血糖症、低比重リポ蛋白 (LDL) 増加
精神・神経系	激越	味覚異常、頭痛	不眠症	味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	—	—	眼瞼浮腫	結膜炎
心血管系	—	—	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	咽頭の炎症	咳嗽、鼻出血	呼吸困難	喀血
消化器	—	下痢、悪心、嘔吐	口内乾燥、腹痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸	胃炎
肝臓	—	—	AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP の増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹 (紅斑、丘疹、斑状丘疹) 皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状皮膚疹)、皮膚乾燥、そう痒症	手足症候群、さび、爪の障害、さび様皮膚炎	—
筋骨格系	—	—	関節痛	—
腎臓・泌尿器	—	—	血中クレアチニン増加、昼間頻尿、蛋白尿	—
生殖器	無精子症	—	不規則月経、無月経	膣出血、月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下 (テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加)
全身症状	—	疲労、無力症、末梢性浮腫	発熱、粘膜の炎症、体重減少	胸痛、創傷治癒不良、歩行障害
その他	血中フィブリノーゲン減少、血中	—	LDH 増加	出血 (網膜出血、メレナ、血尿等) <sup>14)</sup> 、APTT 延

	頻度不明	10%以上	1%~10%未満	1%未満
	IgG 減少、 高クレア チン血症			長

注2) 出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

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

## 9. 適用上の注意

(1) **服用時**：コップ等を使用する場合は、本剤を約25mLの水に分散して服用し、コップ等の底に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。シリンジを使用する場合は、シリンジ内で約5mLの水に分散して服用すること。シリンジ内に本剤が残った場合は、再度同量の水で分散して服用すること。なお、本剤を噛み砕いたり、丸ごと飲み込んだりしないこと。

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

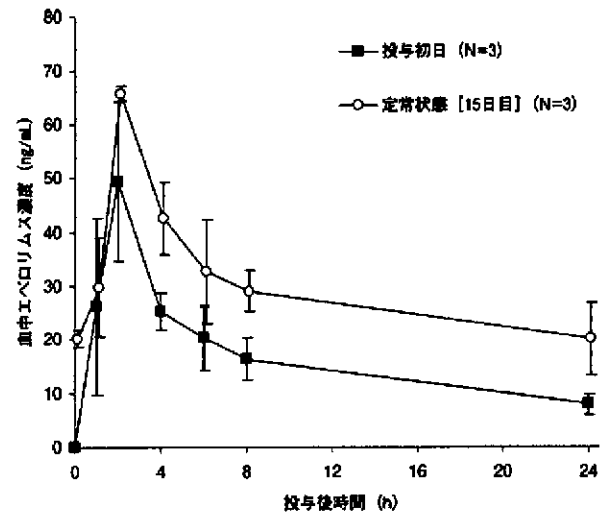
## 10. その他の注意

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

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

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



進行性固形癌患者にアフィニートール錠を用い、10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

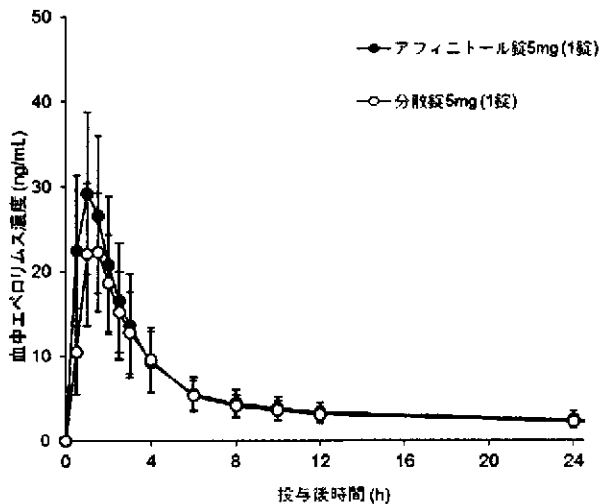
進行性固形癌患者にアフィニートール錠を用い、2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

Tmaxは中央値（最小値~最大値）、他は平均値±標準偏差

#### アフィニートール錠と分散錠の比較

健康成人にアフィニートール錠5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、AUC<sub>0-144h</sub>の幾何平均比の90%信頼区間は0.8~1.25の範囲内であったが、分散錠のAUC<sub>0-144h</sub>は10%低く、Cmaxは20%低かった。<sup>2)</sup>（外国人のデータ）



### 健康成人にアフィニートール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

### 健康成人にアフィニートール錠5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニートール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	32.0	25.8	0.80(0.75,0.86)
AUC <sub>0-144h</sub> (ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90(0.85,0.95)

数値は幾何平均値

\*アフィニートール錠に対する分散錠の幾何平均比

### 臨床試験錠1mgと分散錠の比較

健康成人に臨床試験錠1mg又は分散錠5mg (国内における承認規格は2及び3mgである。)を単回経口投与した結果、分散錠のAUC<sub>0-144h</sub>は14%低く、Cmaxは36%低かった。<sup>3)</sup>

(外国人のデータ)

タ)

### 健康成人に臨床試験錠1mg (×5錠)又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠 (N=51)	分散錠 (N=51)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	39.8	25.4	0.64(0.60,0.68)
AUC <sub>0-144h</sub> (ng·h/mL)	239.2	205.2	0.86(0.79,0.93)

数値は幾何平均値

\*臨床試験錠に対する分散錠の幾何平均比

### 2. 食事の影響

健康成人にアフィニートール錠を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、AUC<sub>0-inf</sub>は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、AUC<sub>0-inf</sub>は32%低下した。T<sub>1/2</sub>は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。<sup>4)</sup>

(外国人のデータ)

### 3. 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した (*in vitro*のデータ)。<sup>5)</sup>アフィニートール錠を用いて10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。<sup>6)</sup>

(外国人のデータ)

### 4. 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される (*in vitro*のデータ)。<sup>7)</sup>腎移植患者に<sup>14</sup>C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラク톤の加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。<sup>8)</sup>

(外国人のデータ)

### 5. 排泄

腎移植患者に<sup>14</sup>C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。<sup>8)</sup>

(外国人のデータ)

### 6. 肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害を有する被験者にアフィニートール錠を用いて10mgを単回経口投与したときのAUC<sub>0-inf</sub>は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ 1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。<sup>9)</sup>

(外国人のデータ)

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

### 7. 腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス (25~178mL/min) はエベロリムスの見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。<sup>10)</sup>

(外国人のデータ)

### 8. 高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢 (27~85歳) はエベロリムスのCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。<sup>10)</sup>

(外国人のデータ)

### 9. 小児での薬物動態

小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者 (3~17歳) にアフィニートール錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量 (1.5~14.6 mg/m<sup>2</sup>) とトラフ濃度 (0.5~20.8 ng/mL) の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。<sup>11)</sup>

(外国人のデータ)

【臨床成績】

## 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験（参考）

### (1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）<sup>11)</sup>

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、アフィニートール錠<sup>注3)</sup>（開始用量3.0mg/m<sup>2</sup>の1日1回又は隔日投与、本剤のトラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25~17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3~34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49~14.23）cm<sup>3</sup>であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31~7.98）cm<sup>3</sup>であり、中央値で0.80（範囲：0.06~6.25）cm<sup>3</sup>の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank 検定p<0.001）。

（注3：本試験で使用されたアフィニートール錠と分散錠の生物学的同等性は示されていない。）

### (2) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）<sup>12)</sup>

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg<sup>注4)</sup>（開始用量4.5mg/m<sup>2</sup>/日<sup>注5)</sup>、トラフ濃度を測定し5~15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲1~22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8~26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定p<0.0001）。

（注4：本試験で使用された臨床試験錠1mgとアフィニートール分散錠との生物学的同等性は示されていない。）

（注5：本剤の承認された開始用量は、アフィニートール錠と同じ3.0mg/m<sup>2</sup>である。【用法及び用量】の項参照）

## 【薬効薬理】

### 1. 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。<sup>13~16)</sup>また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス<sup>17~28)</sup>、同系腫瘍移植マウス<sup>29)</sup>及び同系腫瘍移植ラット<sup>30,31)</sup>の腫瘍増殖を抑制した。

### 2. 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。<sup>32)</sup>また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。<sup>29)</sup>*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンパー内の血管新生を阻害した。<sup>33)</sup>B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロ

リムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。<sup>29)</sup>

### 3. TSC遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis (TSC) 遺伝子のうち、TSC1遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。<sup>34)</sup>また、エベロリムスは、TSC2遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。<sup>35)</sup>

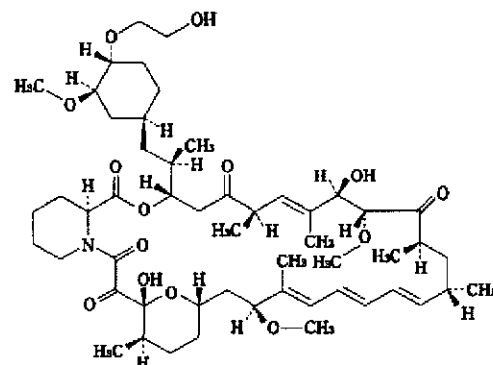
### 4. 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した。<sup>36)</sup>エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。

エベロリムスを投与された担癌マウス<sup>37)</sup>及び担癌ラット<sup>30)</sup>の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。<sup>30)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： エベロリムス (Everolimus)

化学名： (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroxy-12-((1R)-2-((1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl)-1-methylethyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式： C<sub>53</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>14</sub>

分子量： 958.22

性状： 白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

## 【承認条件】

結節性硬化症の診断、治療に精通した医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬

局のもとでのみ用いられるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

### 【包装】

アフィニートール分散錠2mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)  
アフィニートール分散錠3mg 30錠 (両面アルミニウムPTP)

### 【主要文献】

- 1) Okamoto, I. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1),17,2010 [CERU00122]
- 2) 社内資料：アフィニートール錠5mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00066]
- 3) 社内資料：臨床試験錠1mgと分散錠の生物学的同等性 [CERU00067]
- 4) 社内資料：食事の影響 (2120試験) [CERU00025]
- 5) 社内資料： $[^3\text{H}]$ -エベロリムスの血中分布に関する検討 [CERU00005]
- 6) Kovarik, J.M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 70(5),425,2001 [CERM00127]
- 7) 社内資料：*In vitro*代謝 [CERU00026]
- 8) 社内資料：維持期腎移植患者における $[^{14}\text{C}]$ -エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 [CERU00006]
- 9) 社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 [CERU00054]
- 10) 社内資料：母集団薬物動態解析 [CERU00027]
- 11) 社内資料：海外臨床試験の結果 (C2485試験) [CERU00065]
- 12) 社内資料：海外臨床試験の結果 (M2301試験) [CERU00064]
- 13) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (腫瘍細胞株のパネル) [CERU00029]
- 14) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (乳癌、非小細胞肺癌、腎癌細胞株) [CERU00030]
- 15) Missiaglia E. et al. J.: Clin. Oncol. 28(2), 245, 2010 [CERM01243]
- 16) 社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用 (脳神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00056]
- 17) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (膵臓癌細胞株) [CERU00031]
- 18) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB31細胞株) [CERU00032]
- 19) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (大腸癌HCT116細胞株) [CERU00033]
- 20) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌A549細胞株) [CERU00034]
- 21) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H596細胞株) [CERU00035]
- 22) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (肺癌NCI-H520細胞株) [CERU00036]
- 23) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (類上皮腫KB-8511細胞株) [CERU00037]
- 24) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腫瘍組織) [CERU00038]
- 25) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (ヒト腎細胞癌組織) [CERU00039]
- 26) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (腎癌Caki-1細胞株)

- [CERU00040]
- 27) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (脳神経内分泌腫瘍BON細胞株) [CERU00057]
- 28) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株) [CERU00058]
- 29) Lane, H. A. et al.: Clin. Cancer Res. 15(5), 1612, 2009 [CERM00998]
- 30) Boulay, A. et al.: Cancer Res. 64(1), 252, 2004 [CERM00235]
- 31) 社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用 (下垂体癌GH3細胞株) [CERU00041]
- 32) 社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 [CERU00042]
- 33) 社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用 [CERU00043]
- 34) Meikle, L. et al.: J Neurosci. 28(21):5422, 2008 [CERM00816]
- 35) Pollizzi, K. et al. : Mol Cancer. 8:38, 2009 [CERM01073]
- 36) 社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能 [CERU00044]
- 37) 社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 [CERU00045]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト  
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30  
NOVARTIS DIRECT  
0120-003-293

製造販売  
ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30

(新聞発表用)

1	販売名	ディレグラ配合錠
2	一般名	フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン
3	申請者名	サノフィ・アベンティス株式会社 (現 サノフィ株式会社)
4	成分・分量	1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩 30mg 及び塩酸プソイドエフェドリン 60mg を含有
5	用法・用量	通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠(フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg)を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。
6	効能・効果	アレルギー性鼻炎
7	備考	取扱い区分：医療用医薬品(2)新医療用配合剤 ・添付文書(案)を別紙として添付 ・本剤は、抗ヒスタミン薬であるフェキソフェナジン塩酸塩とα交感神経刺激薬である塩酸プソイドエフェドリンの配合錠である。

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

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

## アレルギー性疾患治療剤

**ディレグラ<sup>®</sup>配合錠**  
*dellegra*

フェキソフェナジン塩酸塩/塩酸プソイドエフェドリン配合錠



承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1997年9月

SANOFI 

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分及び塩酸プソイドエフェドリンと化学構造が類似する化合物（エフェドリン塩酸塩又はメチルエフェドリン塩酸塩を含有する製剤）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害剤を投与中又は投与中止後14日以内の患者〔併用により、急激に血圧が上昇するおそれがある。〔3. 相互作用〕の項参照〕
3. 重症の高血圧の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
4. 重症の冠動脈疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
5. 狭隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
6. 尿閉のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
7. 交感神経刺激薬による不眠、めまい、脱力、振戦、不整脈等の既往歴のある患者〔塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用が強くあらわれるおそれがある。〕

### 【組成・性状】

販売名	ディレグラ配合錠
有効成分（1錠中）	日局フェキソフェナジン塩酸塩30mg及び塩酸プソイドエフェドリン60mg
添加物	カルナウバロウ、ステアリン酸、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコート錠
外形	
大きさ(mm)	長径17.5、短径7.8
厚さ(mm)	6
重量(mg)	388
識別コード	 H

### 【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎

#### 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

鼻閉症状が中等症以上の場合に本剤の使用を検討すること。〔【臨床成績】の項参照〕

### 【用法及び用量】

通常、成人及び12歳以上の小児には1回2錠（フェキソフェナジン塩酸塩として60mg及び塩酸プソイドエフェドリンとして120mg）を1日2回、朝及び夕の空腹時に経口投与する。

#### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

塩酸プソイドエフェドリンは主として腎臓を経て尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者では適宜減量すること。〔排泄が遅延し、作用が強くあらわれるおそれがある。〔1. 慎重投与〕及び【薬物動態】の項参照〕

### 【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1) 糖尿病の患者〔血糖値が上昇するおそれがある。〕
  - (2) 高血圧の患者〔血圧が上昇するおそれがある。〕
  - (3) 虚血性心疾患の患者〔虚血性心疾患が悪化するおそれがある。〕
  - (4) 眼圧上昇のある患者〔眼圧が上昇するおそれがある。〕
  - (5) 甲状腺機能亢進症の患者〔交感神経刺激作用が増強するおそれがある。〕
  - (6) 前立腺肥大のある患者〔排尿困難が悪化するおそれがある。〕
  - (7) 腎機能障害のある患者〔〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照〕
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤の使用は鼻閉症状が強い期間のみの最小限の期間にとどめ、鼻閉症状の緩解がみられた場合には、速やかに抗ヒスタミン剤単独療法等への切り替えを考慮すること。〔本剤を2週間を超えて投与したときの有効性及び安全性は検討されていない。【臨床成績】の項参照〕
  - (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

### 3. 相互作用

#### (1)併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン (エフビー)	急激な血圧上昇が起こるおそれがある。	MAO阻害剤の投与を受けている患者では、ノルアドレナリンの蓄積が増大しているため、塩酸プソイドエフェドリンとの併用により急激な血圧上昇が起こるおそれがある。

#### (2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 (水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)	フェキソフェナジン塩酸塩の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。 【薬物動態】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジン塩酸塩を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。
エリスロマイシン	フェキソフェナジン塩酸塩の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。 【薬物動態】の項参照	P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジン塩酸塩のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
交感神経系に対し抑制的に作用する降圧剤 メチルドパ レセルピン	降圧作用が減弱することがある。	塩酸プソイドエフェドリンの交感神経刺激作用により、交感神経抑制作用を減弱する。
交感神経刺激薬	塩酸プソイドエフェドリンの心血管に対する作用が増強されることがある。	共に交感神経刺激作用を有するため。

### 4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、フェキソフェナジン塩酸塩と塩酸プソイドエフェドリンの配合剤が投与された患者で副作用が報告されたのは347例中5例(1.4%)であり、頭痛2例(0.6%)、発疹2例(0.6%)、疲労1例(0.3%)、口渇1例(0.3%)であった。(承認時)

#### (1)重大な副作用 (いずれも頻度不明<sup>(注1)</sup>)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏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) 痙攣…痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸…AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認

められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2)その他の副作用

	頻度不明 <sup>(注1)</sup>	0.1~5%未満
精神神経系	しびれ感、眠気、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害、中枢神経刺激、激越、落ち着きのなさ、脱力、恐怖、不安、緊張、振戦、幻覚	頭痛、疲労
消化器	便秘、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、虚血性大腸炎	口渇
過敏症 <sup>(注2)</sup>	血管浮腫、そう痒、蕁麻疹、潮紅	発疹
肝臓 <sup>(注3)</sup>	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
腎臓・泌尿器	頻尿、排尿困難	
循環器	頻脈、動悸、血圧上昇、高血圧、不整脈、循環虚脱	
その他	味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、食欲不振、蒼白	

注1) 海外で認められている本剤の副作用又はフェキソフェナジン塩酸塩もしくは塩酸プソイドエフェドリンで認められている副作用のため頻度不明。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注3) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

### 5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。【薬物動態】4. 高齢者での体内動態、5. 腎機能障害患者における体内動態】の項参照

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[塩酸プソイドエフェドリンでは、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、フェキソフェナジン塩酸塩では、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

フェキソフェナジン塩酸塩は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3~5日前から本剤の投与を中止すること。

### 9. 過量投与

(1)フェキソフェナジン塩酸塩の過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例(1800~3600mg)では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。フェキソフェナジン塩酸塩の最大耐用量は確立していない。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対



症的、補助的療法を検討すること。なお、フェキソフェナジン塩酸塩は血液透析によって除去できない。

(2)塩酸プソイドエフェドリンの急性過量投与に関する報告は市販後の情報に限られているが、交感神経刺激薬を大量に投与すると、めまい感、頭痛、悪心、嘔吐、発汗、口渇、頻脈、前胸部痛、動悸、高血圧、排尿困難、筋力低下及び筋緊張、不安、落ち着きのなさ、不眠症などがみられることがある。妄想や幻覚を伴う中毒性精神病がみられる患者も多い。また、不整脈、循環虚脱、痙攣、昏睡、呼吸不全がみられることもある。塩酸プソイドエフェドリンの排泄は、尿pHが低下すると増加する。なお、塩酸プソイドエフェドリンが血液透析によって除去できるかどうかは不明である。

## 10. 適用上の注意

### (1)薬剤交付時

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

### (2)服用時

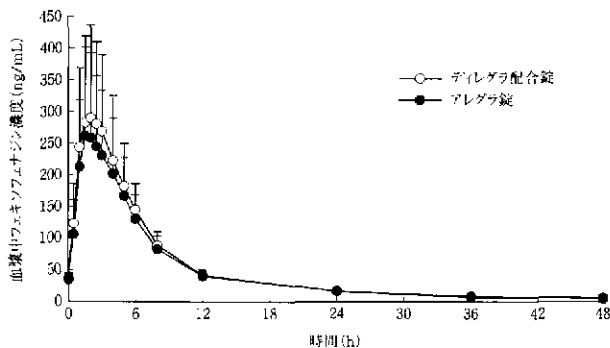
- 1)本剤は徐放層を含む錠剤であるため、噛んだり、砕いたりせず、水と一緒にそのまま服用すること。
- 2)糞便中に、有効成分放出後の殻錠が排泄されることがある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

日本人健康成人男子28例にディレグラ配合錠2錠を反復経口投与したとき、初回投与後の血漿中フェキソフェナジン及び血漿中プソイドエフェドリンの最高血漿中濃度到達時間(中央値)はそれぞれ1.75時間及び5時間、最高血漿中濃度(平均)はそれぞれ315ng/mL及び251ng/mLであった。また、定常状態における血漿中フェキソフェナジン及び血漿中プソイドエフェドリンの最高血漿中濃度到達時間(中央値)はそれぞれ1.75時間及び5時間、最高血漿中濃度(平均)はそれぞれ328ng/mL及び371ng/mL、血漿中濃度半減期はそれぞれ18.4時間及び6.39時間であった。

クロスオーバー法により、日本人健康成人男子28例にディレグラ配合錠2錠又はアレグラ錠60mg1錠を1日2回5日間反復投与したときのフェキソフェナジンのバイオアベイラビリティは同様であった。

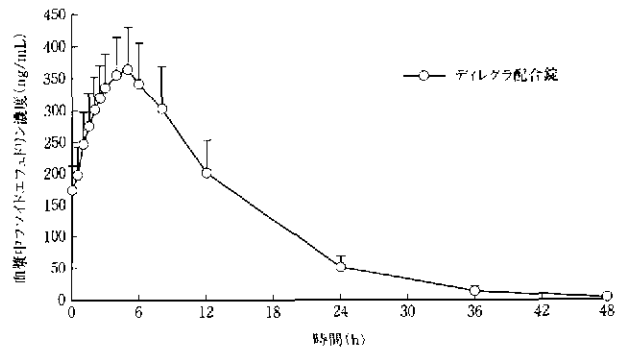


ディレグラ配合錠2錠又はアレグラ錠60mg1錠を1日2回5日間反復投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度推移

血漿中フェキソフェナジン濃度パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2α</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
アレグラ錠60mg1錠	207±92.5	1120±345	2.00(1.00-6.00)	-	-
ディレグラ配合錠2錠	315±126	1690±580	1.75(1.00-5.00)	-	-
1日2回5日間反復投与後					
アレグラ錠60mg1錠	286±133	1610±589	1.50(1.00-4.00)	15.3±10.7	41.7±13.7
ディレグラ配合錠2錠	328±148	1790±613	1.75(1.00-4.00)	18.4±8.58	37.6±12.9

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)



ディレグラ配合錠2錠を1日2回5日間反復投与したときのプソイドエフェドリンの血漿中濃度推移

血漿中プソイドエフェドリン濃度パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2α</sub> (hr)	CL/F (L/hr)
初回投与後					
ディレグラ配合錠2錠	251±34.7	2240±339	3.00(3.00-6.00)	-	-
1日2回5日間反復投与後					
ディレグラ配合錠2錠	371±64.0	3500±635	3.00(2.50-6.02)	6.39±1.40	35.4±6.3

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

### 2. 吸収・代謝・排泄

日本人健康成人男子8例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mgを単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積回収率は11.1%であった<sup>2)</sup>。外国人健康成人男子に<sup>14</sup>C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液60mgを単回経口投与したとき、投与後11日までの尿及び糞中の回収率は91.5%で、放射能を示す分画のほとんどはフェキソフェナジンであり、糞中に約80%、尿中に約11.5%排泄された<sup>3)</sup>。

プソイドエフェドリンは、1%以下が肝臓でN-脱メチル化され、活性代謝物のノルプソイドエフェドリンへと代謝されることが報告されている<sup>4)</sup>。

プソイドエフェドリンは、投与後24時間以内に、投与量の43~96%が未変化体として尿中に排泄される<sup>4)</sup>。消失半減期は、尿中pHが6未満で短縮し、8を超えると延長する可能性があることが報告されている<sup>5)</sup>。

### 3. 蛋白結合率

フェキソフェナジンの*in vivo*における血漿蛋白との結合率は、13~7359ng/mLの濃度範囲で60~82%(69.4±5.9%)であった<sup>6)</sup>。

プソイドエフェドリンの*in vivo*における血漿蛋白との結合率は、0.2~1.8μg/mLの濃度範囲で79.4±7.3%であった<sup>7)</sup>。

### 4. 高齢者での体内動態(外国人データ)<sup>8)</sup>

65歳以上の健康高齢者20例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したときのフェキソフェナジンのAUC<sub>0-∞</sub>は2906ng·hr/mL、C<sub>max</sub>は418ng/mL、t<sub>1/2β</sub>は15.2hrであった。これらの値は健康若年者におけ

る値のそれぞれ1.6、1.6、1.1倍であった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

#### 5. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)

成人の腎機能障害患者29例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、クレアチニンクリアランス41~80mL/min及び11~40mL/minの患者におけるフェキソフェナジンの $C_{max}$ は健康成人に比し、それぞれ1.5倍及び1.7倍高く、平均消失半減期はそれぞれ1.6倍及び1.8倍長かった。また、透析患者(クレアチニンクリアランス:10mL/min以下)におけるフェキソフェナジンの $C_{max}$ は健康成人に比し、1.5倍高く、平均消失半減期は1.4倍長かった。なお、忍容性は良好であった<sup>9)</sup>。

(注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

#### 6. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)<sup>10)</sup>

成人の肝機能障害患者17例(アルコール性肝硬変10例、ウイルス肝炎5例、その他2例)にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、肝機能障害患者におけるフェキソフェナジンの薬物動態は、被験者間の分散も大きく、肝障害の程度による体内動態の差はみられなかった。Child-Pugh分類でB又はC1であった患者のフェキソフェナジンの $AUC_{0-∞}$ は2176ng·hr/mL、 $C_{max}$ は281ng/mL、 $t_{1/2}$ は16.0hrであった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.2、1.1、1.2倍であった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

#### 7. 食事の影響<sup>11)</sup>

日本人健康成人男子にディレグラ配合錠2錠を単回経口投与したとき、絶食時に対する食後投与時の血漿中ブソイドエフェドリンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-72}$ の幾何平均比の90%両側信頼区間はそれぞれ0.96~1.10及び0.90~1.00であったのに対し、血漿中フェキソフェナジンではそれぞれ0.29~0.43及び0.33~0.43であった。

#### 8. 薬物相互作用

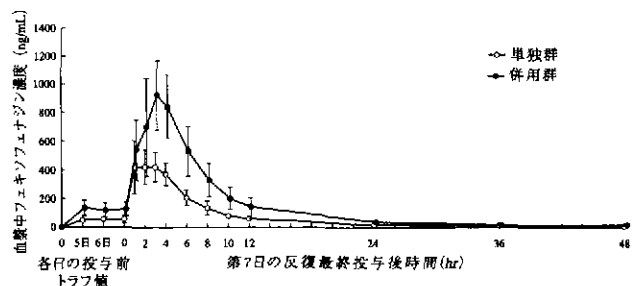
外国人健康成人男子22例に、クロスオーバー法でフェキソフェナジン塩酸塩60mg錠、塩酸ブソイドエフェドリン120mg錠(徐放剤)及び両剤を併用して反復経口投与したとき、定常状態における、単回投与時に対する併用投与時のフェキソフェナジン及びブソイドエフェドリンの血漿中 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-12}$ はほぼ同様であった(外国人データ)<sup>12)</sup>。

(フェキソフェナジン塩酸塩)

健康成人男子を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約2倍に上昇した場合においてもQTcなどの心電図を含め安全性に問題はみられなかった。 $C_{max}$ が承認用量投与時の10倍以上となる条件下での検討<sup>13)</sup>も行われたが、同様に心電図への影響はなく、有害事象の増加も認められず、薬物相互作用による血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇に起因する安全性への影響はないと考えられた。

#### (1) エリスロマイシン<sup>14,15)</sup>

健康成人男子18例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠1回120mg1日2回とエリスロマイシン1回300mg1日4回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジンの $C_{max}$ はフェキソフェナジン塩酸塩単回投与時の約2倍に上昇した。一方、血漿中エリスロマイシン濃度には、併用による影響はなかった。海外における同様の試験(n=19)でも、同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇が見られた。この血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序は動物試験から、P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジンのクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定された。



健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠120mg1日2回とエリスロマイシン300mg1日4回7日間併用して反復経口投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度

#### (2) ケトコナゾール<sup>16)</sup>

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル1回120mg1日2回とケトコナゾール錠400mg1日1回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度はフェキソフェナジン塩酸塩単回投与時の約2倍に上昇したが、血漿中ケトコナゾール濃度には、併用による影響はなかった(外国人データ)。血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序はエリスロマイシンと同様と推定された。

#### (3) オメプラゾール<sup>17)</sup>

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mgの投与11時間前と1時間前にオメプラゾールカプセルをそれぞれ40mg及び20mgを単回投与したとき、フェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態に影響はなかった(外国人データ)。

#### (4) 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤<sup>17)</sup>

健康成人男子22例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mgの投与15分前に水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤を単回投与したとき、フェキソフェナジンの $AUC_{0-30}$ 及び $C_{max}$ はフェキソフェナジン塩酸塩単回投与時の約40%減少した(外国人データ)。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジンを一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定された。

(注) 成人におけるフェキソフェナジン塩酸塩の承認された用量は1回60mg、1日2回である。なお、【薬物動態】の項に示したフェキソフェナジン塩酸塩カプセル又は円形錠とフェキソフェナジン塩酸塩錠60mgは生物学的に同等であった。

## 【臨床成績】

季節性アレルギー性鼻炎患者（12歳以上）を対象に、フェキソフェナジン塩酸塩60mg/塩酸プソイドエフェドリン60mg（FEX60/PSE60群）、フェキソフェナジン塩酸塩60mg/塩酸プソイドエフェドリン120mg（FEX60/PSE120群）又はフェキソフェナジン塩酸塩60mg（FEX60群）を1日2回2週間投与した国内二重盲検比較試験の結果、投与前からの鼻閉スコアの変化量について、FEX60/PSE120群のFEX60群に対する優越性が検証された<sup>18)</sup>。

鼻閉スコア

投与群	症例数	投与前	期間平均スコア	鼻閉スコア変化量	FEX60群との対比較
FEX60	173	2.40±0.42	2.26±0.55	-0.14±0.55	-
FEX60/PSE60	173	2.43±0.42	2.20±0.57	-0.23±0.59	p=0.2993
FEX60/PSE120	174	2.46±0.45	2.15±0.57	-0.31±0.59	p=0.0201

平均値±標準偏差

鼻汁スコア、くしゃみスコア、眼症状スコア

投与群	鼻汁スコア変化量	くしゃみスコア変化量	眼症状スコア変化量
FEX60	-0.17±0.64	-0.35±0.62	-0.34±0.68
FEX60/PSE60	-0.23±0.62	-0.31±0.62	-0.41±0.62
FEX60/PSE120	-0.23±0.61	-0.38±0.65	-0.34±0.68

平均値±標準偏差

## 【薬効薬理】

### 〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

フェキソフェナジン塩酸塩は、主な作用として選択的ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用を有し、さらに炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用及びケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する薬剤である。

#### 1. ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗作用<sup>19)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体においてヒスタミンと拮抗し、モルモット摘出回腸標本及び気管標本におけるヒスタミン誘発収縮を抑制した(10<sup>-7</sup>~3×10<sup>-6</sup>M)。また、全身投与でモルモット・ヒスタミン誘発気道収縮及び皮膚反応を抑制した。なお、フェキソフェナジン塩酸塩にはアドレナリン、アセチルコリン、セロトニン及びタキキニンの各受容体並びにL型カルシウムチャネルに対する親和性は認められていない。

#### 2. I型アレルギー病態モデル動物に対する作用<sup>19)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎、ラット受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応、ラット抗原誘発全身性アナフィラキシー反応及びモルモット抗原誘発即時型喘息反応を抑制した。

#### 3. 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用<sup>20)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発されるヒト好酸球の遊走を10<sup>-6</sup>M以上で抑制した。また、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養したときに培養上清中に遊離される炎症性サイトカインであるIL-8及びGM-CSFをそれぞれ10<sup>-6</sup>M以上及び10<sup>-9</sup>M以上で抑制し、細胞接着分子であるsICAM-1を10<sup>-9</sup>M以上で減少させた。

#### 4. ケミカルメディエーター遊離抑制作用<sup>19)</sup>

フェキソフェナジン塩酸塩は、健康成人の末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球からの抗ヒトIgE抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した(10<sup>-6</sup>~10<sup>-5</sup>M)。また、モルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液(BALF)中のロイコトリエン量を減少させた。

#### 〈塩酸プソイドエフェドリン〉

塩酸プソイドエフェドリンは、α受容体を刺激し、鼻粘膜の血管平滑筋を収縮させ、血流を減少させることにより、鼻粘膜の充血や腫脹を軽減し、強い鼻閉改善効果を示す<sup>21)~23)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

### 〈フェキソフェナジン塩酸塩〉

一般名：フェキソフェナジン塩酸塩

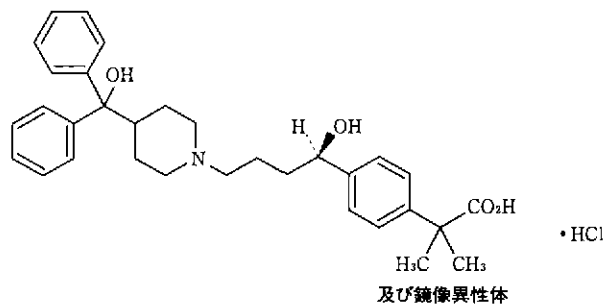
(Fexofenadine Hydrochloride)

化学名：2-(4-(1*RS*)-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl)phenyl)-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>·HCl

分子量：538.12

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。本品のメタノール溶液(3→100)は旋光性を示さない。

分配係数：2.0 (pH7、水-オクタノール系)

### 〈塩酸プソイドエフェドリン〉

一般名：塩酸プソイドエフェドリン

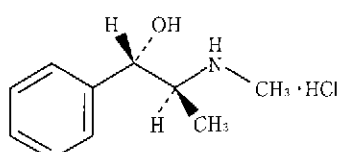
(Pseudoephedrine Hydrochloride)

化学名：(1*S*,2*S*)-2-methylamino-1-phenylpropan-1-ol monohydrochloride

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO·HCl

分子量：201.69

構造式：



性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は、水、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、無水酢酸にほとんど溶けない。

## 【 承認条件 】

## 【 包装 】

100錠 [10錠(PTP)×10]

## 【 主要文献 】

- 1) 社内資料：FEX/PSE配合錠反復投与時のアレグラ錠に対する相対的バイオアベイラビリティ及び安全性並びに忍容性の検討
- 2) 社内資料：健康成人における薬物動態 [ALE-04]
- 3) 社内資料：健康成人における代謝 [ALE-17]
- 4) Kanfer, I., et al.: *Pharmacotherapy*, **13**(6), 116, 1993
- 5) Kuntzman, R. G., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **12**, 62, 1971
- 6) 社内資料：健康成人における蛋白結合 [ALE-14]
- 7) Till, A. E., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **211**(3), 555, 1979
- 8) 社内資料：高齢者における薬物動態 [ALE-05]
- 9) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [ALE-06]
- 10) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [ALE-07]
- 11) 社内資料：FEX/PSE配合錠を単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響の検討
- 12) 社内資料：フェキソフェナジンとブソイドエフェドリンの薬物動態学的相互作用の検討
- 13) 社内資料：健康成人における高用量の心電図の試験 [ALE-03]
- 14) 浦江明憲 他：*臨床薬理*, **31**(5), 639, 2000 [ALE-0011]
- 15) 社内資料：エリスロマイシンとの相互作用 [ALE-10]
- 16) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用 [ALE-12]
- 17) 社内資料：オメプラゾール及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムとの相互作用 [ALE-13]
- 18) 大久保公裕：*アレルギー・免疫*, **19**(11), 1770, 2012 [ALE1500]
- 19) 社内資料：薬効薬理の検討 [ALE-08]
- 20) Abdelaziz, M. M., et al.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, **101**, 410, 1998 [ALE0010]
- 21) Koss, M. C., et al.: *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.*, **47**, 11, 2002
- 22) Koss, M. C., et al.: *Am. J. Rhinol.*, **16**, 49, 2002
- 23) Erickson, C. H., et al.: *Am. J. Rhinol.*, **15**, 83, 2001
- 24) Rudolph, K., et al.: *Am. J. Rhinol.*, **17**, 227, 2003
- 25) Tiniakov, R. L., et al.: *J. Appl. Physiol.*, **94**, 1821, 2003

## 【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

(新聞発表用)

1	販売名	ベルケイド注射用3mg
2	一般名	ボルテゾミブ
3	申請者名	ヤンセンファーマ株式会社
4	成分・分量	1バイアル中ボルテゾミブ 3mg 含有
5	用法・用量	<p>1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬 (33～42日目) する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬 (30～42日目) する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。</p> <p>2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を週2回、2週間 (1、4、8、11日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬 (12～21日目) する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間 (1、8、15、22日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬 (23～35日目) する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。</p> <p>(下線部は今回追加、変更)</p>
6	効能・効果	多発性骨髄腫
7	備考	本剤はプロテアソーム阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、今回、新投与経路として皮下投与追加について申請した。

2011年9月改訂(第6版)を元に作成。変更箇所:下線部

貯 法: 遮光・室温保存(「取扱上の注意」の項参照)

使用期限: 包装に表示

日本標準商品分類番号

874291

抗悪性腫瘍剤(プロテアソーム阻害剤)

毒薬  
処方せん医薬品\*

## ベルケイド®注射用3mg(案)

VELCADE® Injection

注射用ボルテゾミブ

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21800AMX10868000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
国際誕生	2003年5月
効能追加	2011年9月

## 【警告】

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。
3. 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎)による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害(間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等)がより高頻度に発生する可能性があるため(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)、特に以下の事項に十分注意すること。
  - 1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。
  - 2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]
4. 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

販売名	ベルケイド注射用3mg
成分・含量	1バイアル中ボルテゾミブ3mg含有
添加物	D-マンニトール 30mg
剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0～7.0 (本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき)

## 【効能・効果】

多発性骨髄腫

## 《効能・効果に関連する使用上の注意》

「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 【用法・用量】

1. 未治療の多発性骨髄腫  
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を1、4、8、11、22、25、29、32日に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休業(33～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を

繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休業(30～42日目)する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫  
通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m<sup>2</sup>(体表面積)を週2回、2週間(1、4、8、11日目)静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休業(12～21日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間(1、8、15、22日目)静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休業(23～35日目)する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤の投与については、以下の表に従って、適切に減量、休業又は投与中止の判断を行うこと。
  - 1) Grade 3/4\*の副作用の場合(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く)  
Grade 3以上の非血液毒性(末梢性ニューロパシー・神経障害性疼痛を除く)又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休業する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量(0.7mg/m<sup>2</sup>)でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4の副作用(末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く)に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3 mg/m <sup>2</sup>	1.0 mg/m <sup>2</sup>
1.0 mg/m <sup>2</sup>	0.7 mg/m <sup>2</sup>
0.7 mg/m <sup>2</sup>	投与中止

\*NCI-CTCAE v4.0

- 2) 末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛について  
本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休業又は中止すること。

末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade* (症状)	用法・用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1(症状がない; 深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2(中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限)	1.3 mg/m <sup>2</sup> の場合1.0 mg/m <sup>2</sup> へ減量 又は1.0 mg/m <sup>2</sup> の場合0.7 mg/m <sup>2</sup> へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3(高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休業。症状が回復した場合は、0.7 mg/m <sup>2</sup> に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4(生命を脅かす; 緊急処置を要する)	投与中止

\*NCI-CTCAE v4.0

## 5. 注射液の調製法

- 1) 静脈内投与  
1バイアルを日局生理食塩液 3.0 mLで溶解して使用すること。
- 2) 皮下投与  
1バイアルを日局生理食塩液 1.2 mLで溶解して使用すること。

## 注射液の調製法

投与経路	ポルテゾミブ (mg/バイアル)	日馬生理食塩液	ポルテゾミブ 最終濃度
静脈内投与	3.0 mg	3.0 mL	1.0 mg/mL
皮下投与	3.0 mg	1.2 mL	2.5 mg/mL

## 【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) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者〔投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。
- 2) 肝障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

## 1) 肺障害

- (1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており<sup>1), 2)</sup>、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。
- (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラピンの24時間持続点滴（2000 mg/m<sup>2</sup>/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。

- 2) 心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。〔「重大な副作用」の項参照〕

- 3) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパシーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパシーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパシーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や微候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパシーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパシーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。また、末梢性ニューロパシーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕。末梢性ニューロパシーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。

- 4) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

- 5) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤の投与を休止し、減量した上で投与を再開すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験における重症の出血（Grade 3以上）の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。血小板数の最低値の平均は、投与前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫

を対象とした外国第Ⅲ相試験における投与前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。〔「重大な副作用」の項参照〕

外国第Ⅲ相試験における投与前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与前の血小板数 <sup>1)</sup>	患者数 (n=331) <sup>2)</sup>	10,000/μL未満 の患者数 (%)	10,000~25,000/μL の患者数 (%)
75,000/μL以上	309	8 (3%)	36 (12%)
50,000/μL以上 75,000/μL未満	14	2 (14%)	11 (79%)
10,000/μL以上 50,000/μL未満	7	1 (14%)	5 (71%)

注1) 投与前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。  
注2) 投与前のデータが1例で不明

- 6) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。

- 7) AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

- 8) 低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパシーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパシー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

- 9) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

## 3. 相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ポルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

外国臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。  
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール <sup>注)</sup> 等	ケトコナゾール（400 mg/日を4日間反復経口投与）と併用したとき、ポルテゾミブの AUC は 35% 増加した。 <sup>3)</sup>	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン 等	リファンピシン（600 mg/日を7日間反復経口投与）と併用したとき、ポルテゾミブの AUC は 45% 低下した。 <sup>4)</sup>	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注) 国内では外用剤のみ発売

## 4. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133例中133例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用〔30%以上を記載〕は、リンパ球減少〔131例98.5%〕、白血球減少〔128例96.2%〕、好中球減少〔127例95.5%〕、血小板減少〔126例94.7%〕、貧血〔88例66.2%〕、食欲不振〔75例56.4%〕、下痢〔75例56.4%〕、発疹〔75例56.4%〕、便秘〔69例51.9%〕、悪心〔67例50.4%〕、LDH増加〔67例50.4%〕、CRP増加〔66例49.6%〕、発熱〔52

例 39.1%）、体重減少 [52 例 39.1%]、末梢性ニューロパシー [52 例 39.1%]、低ナトリウム血症 [51 例 38.3%]、Al-P 増加 [51 例 38.3%]、倦怠感 [50 例 37.6%]、嘔吐 [47 例 35.3%]、肝機能異常 [47 例 35.3%]、高血糖 [44 例 33.1%]、高カリウム血症 [41 例 30.8%] であった。（効能追加承認時）  
 静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例（95.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用 [10%以上を記載] は、血小板減少 [689 例 68.2%]、白血球減少 [328 例 32.5%]、発熱 [287 例 28.4%]、貧血 [222 例 22.0%]、感覚減退 [200 例 19.8%]、下痢 [180 例 17.8%]、便秘 [179 例 17.7%]、好中球減少 [178 例 17.6%]、末梢性ニューロパシー [175 例 17.3%]、LDH 増加 [140 例 13.9%]、CRP 増加 [132 例 13.1%]、帯状疱疹 [129 例 12.8%]、発疹 [116 例 11.5%]、悪心 [113 例 11.2%]、リンパ球減少 [107 例 10.6%] であった。（第 7 回安全性定期報告時）  
 前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第Ⅲ相臨床試験において、147 例中 124 例 84%に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用 [10%以上を記載] は、末梢性感覚ニューロパシー [51 例 35%]、血小板減少 [44 例 30%]、好中球減少 [34 例 23%]、神経痛 [34 例 23%]、貧血 [28 例 19%]、下痢 [28 例 19%]、白血球減少 [26 例 18%]、悪心 [24 例 16%]、発熱 [18 例 12%] であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58%に認められた。（用法追加承認時）

1) 重大な副作用<sup>1)</sup>

- (1) 肺障害: 間質性肺炎 (3.2%)、胸水 (1.9%)、急性肺水腫 (0.4%)、急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。
- (2) 心障害: うっ血性心不全 (2.5%)、心嚢液貯留 (0.5%)、心肺停止、心停止、心原性ショック (いずれも頻度不明) があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。外国臨床試験において QT 間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。
- (3) 末梢神経障害: 末梢性ニューロパシー (19.9%)、感覚減退 (18.6%)、末梢性感覚ニューロパシー (2.7%)、神経障害性疼痛 (1.5%)、末梢性運動ニューロパシー (1.1%)、錯覚 (0.5%)、灼熱感 (0.5%) があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 51%で認められた。また、外国第Ⅱ相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 73%で認められた。
- (4) 骨髄抑制: 血小板減少 (71.3%)、白血球減少 (39.9%)、貧血 (27.1%)、好中球減少 (26.7%)、リンパ球減少 (20.8%)、発熱性好中球減少症 (1.5%)、汎血球減少 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症 (敗血症性ショック等) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。
- (5) イレウス (3.2%) : イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 肝機能障害: AST (GOT) の増加 (10.4%)、ALT (GPT) の増加 (11.1%)、γ-GTP の増加 (0.8%)、Al-P の増加 (12.9%) 及び血中ビリルビンの増加 (1.8%) 等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 低血圧: 低血圧 (3.8%)、起立性低血圧 (2.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

- (8) 腫瘍崩壊症候群 (5.3%) : 腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (9) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) 発熱 (29.7%) : 本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1~2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。
- (11) 可逆性後白質脳症症候群 (0.1%) : 可逆性後白質脳症症候群 (症状: 痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等) があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (12) 進行性多巣性白質脳症 (頻度不明) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用<sup>2)</sup>

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	帯状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性肺炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少	
電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症	
精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、朝眠、嗅覚錯乱、嗜眠	痙攣
眼			結膜炎、眼節腫脹、霧視、ドライアイ、角膜炎、眼瞼出血、後天性涙腺炎	
循環器			期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧	心房細動
呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽頭不快感、鼻淵、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、咯血
消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、膵肉炎、膵炎、歯肉炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング
肝臓		肝機能異常	肝障害	



皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群)
筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙攣	
腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害 (尿閉、神経因性膀胱等)、蛋白尿、 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常	
全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇	
その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腰痛熱、注射部位反応、総蛋白減少、 $PO_2$ 低下、 $PO_2$ 上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重碳酸塩減少、血中重碳酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎	

注) 頻度は静脈内投与患者における国内臨床試験及び特定使用成績調査の集計結果による。ただし、市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

### 5. 高齢者への投与

外国臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験(039試験)の本剤群においては50歳以下で64% (27/42例)、51~64歳で78% (128/165例)、65歳以上で75% (93/124例)であった。また、外国第Ⅱ相試験(024試験及び025試験)においては50歳以下で74% (29/39例)、51~65歳で80% (104/130例)、66歳以上で85% (74/87例)であった。

### 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、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05 mg/kg (0.6 mg/m<sup>2</sup>) 投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。
- 授乳中の婦人に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中止させること。[安全性が確立していない。]
- 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。

### 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

### 8. 過量投与

徴候、症状:

推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

処置:

本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧 (輸液、昇圧薬又は強心薬などにより) 及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

### 9. 適用上の注意

#### 1) 投与経路

静脈内又は皮下にのみ投与すること。

#### 2) 調製時

本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

#### 3) 投与時

本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

#### (1) 静脈内投与

他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後

速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

#### (2) 皮下投与

繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

### 10. その他の注意

- 動物 (サル及びイヌ) を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2~3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った<sup>5), 6)</sup>。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた<sup>7)</sup>。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた<sup>5), 7)</sup>。
- 動物実験 (ラット) において、0.20及び0.15 mg/kg (1.20及び0.90 mg/m<sup>2</sup>) 群で精巢-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた<sup>8)</sup>。
- チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125 µg/mL以上で染色体異常誘発性 (構造的染色体異常) を示した<sup>9)</sup>。

### 【薬物動態】

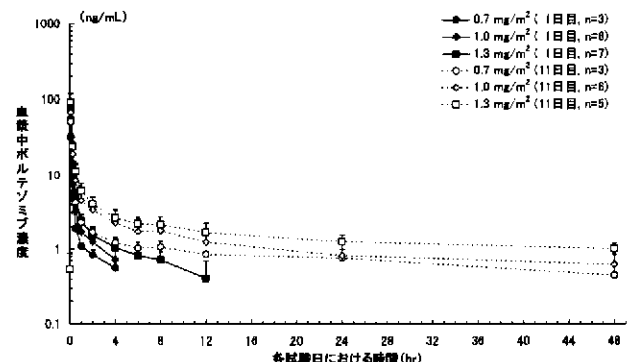
#### 1. 血漿中濃度<sup>10), 11)</sup>

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3 mg/m<sup>2</sup> (各n=3、6又は5~7) を単独で、1日1回、週2回、2週間 (1、4、8、11日目) 静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積 (V<sub>d</sub>) より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) の延長、全身クリアランス (CL) の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度 (C<sub>0</sub>) 並びに血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C<sub>0</sub>に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きい、用量相関性が認められた。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3 mg/m<sup>2</sup>で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

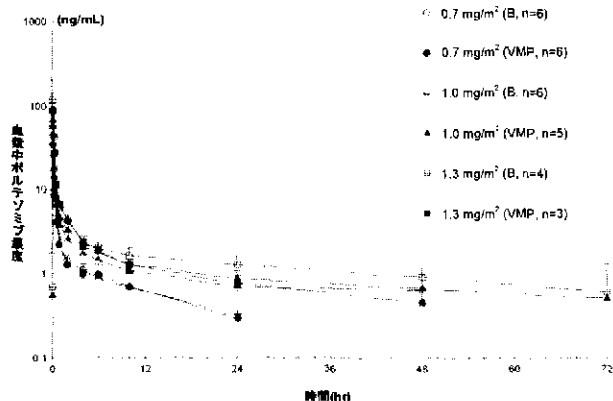
薬物動態パラメータ	試験日	0.7 mg/m <sup>2</sup> (n=3)		1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=6)		1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=5~7) <sup>a)</sup>	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C <sub>0</sub> (ng/mL)	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC (ng·hr/mL)	1	14.04	0.70	28.58	24.88	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
t <sub>1/2</sub> (hr)	1	3.31	0.88	6.81	8.81	18.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL (L/hr)	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V <sub>d</sub> (L)	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

注) 1日目: n=7、11日目: n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3 mg/m<sup>2</sup>で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移 (平均値±SD)

- 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3 mg/m<sup>2</sup> (各n=6、5~6又は3~4) を単独又はメルファラン及びブレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びブレドニゾン併用で大きく異ならなかった。



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤 0.7、1.0 又は 1.3 mg/m<sup>2</sup> を単独 (B) 又はメルファラン及びプレドニゾン併用 (VMP) で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移 (平均値±SD) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤 0.7、1.0 又は 1.3 mg/m<sup>2</sup> を単独又はメルファラン及びプレドニゾン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	投与方法	0.7 mg/m <sup>2</sup> (n=6)		1.0 mg/m <sup>2</sup> (n=5~6) <sup>注1)</sup>		1.3 mg/m <sup>2</sup> (n=3~4) <sup>注2)</sup>	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C <sub>0,obs</sub> (ng/mL)	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	単独	28.82	14.54	62.56	24.80	115.0	28.67
	併用	26.89	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1) 本剤単独投与時: n=6, メルファラン及びプレドニゾン併用時: n=5  
注2) 本剤単独投与時: n=4, メルファラン及びプレドニゾン併用時: n=3

3) 前治療歴のある多発性骨髄腫患者 (外国人) に、本剤 1.3 mg/m<sup>2</sup> を単独で、1日1回、週2回、2週間 (1、4、8、11日目) 皮下投与 (n=17) 及び静脈内投与 (n=14) したとき11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤皮下投与時の C<sub>max</sub> は静脈内投与時の約 1/10 であったが、AUC<sub>0-72</sub> は両投与方法で大きく異ならなかった<sup>12)</sup>。

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤 1.3 mg/m<sup>2</sup> を皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ (解析法: ノンコンパートメントモデル)

薬物動態パラメータ	皮下投与 (n=17)		静脈内投与 (n=14)	
	平均値	SD	平均値	SD
C <sub>max</sub> (ng/mL)	20.4	8.87	223	101
t <sub>max</sub> (h) <sup>注)</sup>	0.50	(0.08~1.00)	0.03	(0.03~0.08)
AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	155	56.8	151	42.9

注) 中央値 (最小値~最大値)

2. 血漿蛋白結合率<sup>123)</sup>

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は 78.9~85.7% であった (in vitro、限外過法、10~1000ng/mL)。

3. 代謝<sup>124)、125)</sup>

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験より、ボルテゾミブが主にチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。チトクローム P450 2D6 及び 2C9 の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2、2C9、2D6 及び 3A4 への阻害能は弱い (IC<sub>50</sub> >30 μmol/L、>11.5 μg/mL)、チトクローム P450 2C19 に対する阻害能 (IC<sub>50</sub>=18 μmol/L、6.9 μg/mL) が示されているため、本剤の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験より、ボルテゾミブによるチトクローム P450 1A2 及び 3A4 の明確な誘導能は認められなかった。代謝物の活性の有無: 脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。

4. 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

5. 腎機能障害 (外国人)<sup>126)</sup>

クレアチニンクリアランス値 (CrCl) で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤 0.7~1.3 mg/m<sup>2</sup> を週 2 回静脈内投与したときの 8 日目のボルテゾミブのクリアランス (CL) は以下の通りであった。

腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの CL (8 日目)

腎機能の程度 (CrCl)	≥60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	40~59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	20~39 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	<20 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	透析群
n <sup>注)</sup>	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1

注) 薬物動態評価対象例数

6. 肝機能障害 (外国人)<sup>127)</sup>

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤 0.5~1.3 mg/m<sup>2</sup> を週 2 回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化した AUC は以下の通りであった。

肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化した AUC (8 日目)

肝機能の程度 (ビリルビン値)	施設基準値以下	施設基準値の >1.0~1.5 倍	施設基準値の >1.5~3 倍	施設基準値の >3 倍
n <sup>注)</sup>	11	9	6	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数 (%)	25.7	30.7	26.6	57.1

注) 薬物動態評価対象例数

【臨床成績】

1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相比較試験 (039 試験) における成績概要は以下のとおりであった<sup>128)</sup>。

1~3 回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では 1.3 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、デキサメタゾン群の 3.5 カ月 (中央値) に対して、本剤群で 6.2 カ月 (中央値) であった。生存期間のハザード比は、0.57 (95%信頼区間 0.40, 0.81; p<0.05) であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で 16.6 カ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。

海外第Ⅲ相比較試験 (039 試験) における有効性解析の要約

評価項目	全患者		前治療回数 1 回のみ		前治療回数 >1 回	
	本剤 n=333	デキサメタゾン n=336	本剤 n=132	デキサメタゾン n=119	本剤 n=200	デキサメタゾン n=217
TTP						
イベント数 (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
中央値 (月)	6.2	3.5	7.0	5.6	4.9	2.9
(95%信頼区間)	(4.9, 6.9)	(2.9, 4.2)	(6.2, 8.8)	(3.4, 6.3)	(4.2, 6.3)	(2.8, 3.5)
ハザード比		0.55		0.55		0.54
(95%信頼区間)		(0.44, 0.69)		(0.38, 0.81)		(0.41, 0.72)
p 値 <sup>注1)</sup>		<0.0001		0.0019		<0.0001
生存期間						
死亡患者数 (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
ハザード比		0.57		0.39		0.65
(95%信頼区間)		(0.40, 0.81)		(0.19, 0.81)		(0.43, 0.97)
p 値 <sup>注1)</sup>		<0.05		<0.05		<0.05

注1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

2) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (MMY3002 試験) における成績概要は以下のとおりであった<sup>129)、130)</sup>。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン 9 mg/m<sup>2</sup> とプレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup> の併用療法 (MP 療法) と MP 療法に本剤 (静脈内投与) 1.3 mg/m<sup>2</sup> を上乗せした VMP 療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間 (TTP) は、MP 群の 15.0 カ月 (中央値) に対して、VMP 群で 20.7 カ月 (中央値) であった。生存期間は、MP 群の 43.1 カ月 (中央値) に対して、VMP 群では推定不能であった。

海外第Ⅲ相臨床試験 (MMY3002 試験) における有効性解析の要約

	VMP n=344	MP n=338
TTP		
イベント数 (%)	101 (29)	152 (45)
中央値 (月) (95%信頼区間)	20.7 (17.6, 24.7)	15.0 (14.1, 17.9)
ハザード比 (95%信頼区間)		0.54 (0.42, 0.70)
p 値 <sup>注1)</sup>		0.000002
生存期間		
死亡患者数 (%)	109 (32)	148 (44)
中央値 (月) (95%信頼区間)	NE (46.2, NE)	43.1 (34.8, NE)
ハザード比 (95%信頼区間)		0.65 (0.51, 0.84)
p 値 <sup>注1)</sup>		0.00084

注1) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定での p 値

- 3) 前治療歴のある多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (MMY3021 試験)における成績概要は以下のとおりであった<sup>12)</sup>。  
1~3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の皮下投与群及び静脈内投与群では本剤 1.3 mg/m<sup>2</sup>を投与した。主要評価項目であるサイクル4までの全奏効率 (ORR) は、皮下投与群、静脈内投与群ともに42%であり、非劣性が検証された。副次評価項目である腫瘍増殖抑制期間 (TTP) 及び1年生存率は、静脈内投与群で9.4ヵ月 (中央値) 及び76.7%、皮下投与群で10.4ヵ月 (中央値) 及び72.6%であった。

#### 海外第Ⅲ相臨床試験 (MMY3021 試験) における有効性解析の要約

	本剤静脈内投与	本剤皮下投与
サイクル4までの全奏効率 (ORR <sup>注1)</sup> )		
群例数	73	145
全奏効例数	31	61
ORR (%)	42	42
p値 <sup>注2)</sup>	0.00201	
ORR比 (95%信頼区間)	0.99(0.71, 1.37)	
TTP		
群例数	74	148
中央値 (月) (95%信頼区間)	9.4 (7.6, 10.6)	10.4 (8.5, 11.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.839 (0.564, 1.249)	
p値 <sup>注3)</sup>	0.38657	
1年生存率 (%) (95%信頼区間)	76.7 (64.1, 85.4)	72.6 (63.1, 80.0)

注1) CR+PR

注2) 非劣性検定でのp値

注3) 無作為化の層別因子により調整した Log-rank 検定でのp値

### 【薬効薬理】

#### 1. 薬理作用<sup>20), 21), 22)</sup>

- ボルテゾミブは、*in vitro* 試験において、骨髄腫細胞株又は多発性骨髄腫患者から分離した骨髄腫細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキシソビシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。
- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した。

#### 2. 作用機序<sup>20), 22), 24)</sup>

- ボルテゾミブは、骨髄腫細胞等のがん細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する。
- ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を阻害する。
- ボルテゾミブは、NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6 等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

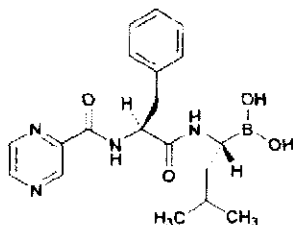
一般名：ボルテゾミブ (JAN)、Bortezomib (JAN)

化学名：{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl}boronic acid

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：384.24

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末又は塊

溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。

分配係数： $k_0=100.87$  (pH 1~8)

$k_1<0.1$  (pH 8.5 以上)

(1-オクタノール/水)

### 【取扱い上の注意】

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

### 【包装】

ベルケイド注射用 3mg：1 バイアル

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 〈主要文献〉

- 1) ベルケイド適正使用ガイド (肺障害発現例の情報含む)
- 2) 向井陽美, 他: 臨床血液, 52, 1859, 2011
- 3) Venkatakrishnan, K. et al.: Clin. Ther., 31, 2444, 2009
- 4) Heilmann, A., et al.: Clin Pharmacokinet., 50, 781, 2011
- 5) Sutton, A.: ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 6) Hassler, C. R., et al.: ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 7) Hawk, M. A., et al.: ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 8) Pouliot, L., et al.: ボルテゾミブの毒性試験 (社内資料)
- 9) Gudi, R., et al.: ボルテゾミブの染色体異常試験 (社内資料)
- 10) Ogawa, Y., et al.: Cancer Sci., 99, 140, 2008
- 11) 吉田武: ボルテゾミブの国内第 I/II 相臨床試験 (社内資料)
- 12) Moreau P., et al.: Lancet Oncol., 12, 431, 2011
- 13) Fathulla, R., et al.: ボルテゾミブの蛋白結合率の検討 (社内資料)
- 14) Uttamsingh, V.: ボルテゾミブの代謝の検討 (社内資料)
- 15) Read, M.: ボルテゾミブ代謝物の活性の検討 (社内資料)
- 16) 腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験 (社内資料)
- 17) LoRusso, P. M., et al.: Clin Cancer Res., 18, 2954, 2012
- 18) Richardson, P. G., et al.: N. Engl. J. Med., 352, 2487, 2005
- 19) San Miguel J. F., et al.: N. Engl. J. Med., 359, 906, 2008
- 20) Mateos, M. V., et al.: J. Clin. Oncol., 28, 2259, 2010
- 21) Hideshima, T., et al.: Cancer Res., 61, 3071, 2001
- 22) Neumeier, H., et al.: ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)
- 23) LeBlanc, R., et al.: Cancer Res., 62, 4996, 2002
- 24) McCormack, T.: ボルテゾミブの薬理作用 (社内資料)

#### 〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 コールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-23-6299

FAX 03-4411-5031

受付時間 9:00~17:40 (土・日・祝日を除く)

Janssen

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

ベルケイド®、VELCADE®は、ミレニウム ファーマシューティカルズ インク. の登録商標です。

EN

(新聞発表用)

1	販売名	①ストナリニ Z ②コンタック鼻炎Z、コンタック鼻炎24
2	一般名	セチリジン塩酸塩
3	申請者名	①佐藤製薬株式会社 ②グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・分量	1日量(1錠)中 セチリジン塩酸塩 10mg
5	用法・用量	成人(15歳以上)1回1錠を1日1回就寝前に服用する。
6	効能・効果	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和:くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
7	備考	本剤はセチリジン塩酸塩を一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品である。 取扱い区分:一般用医薬品区分(4) ・添付文書(案)を別紙として添付

## 添付文書（案）

## 第1類医薬品

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

鼻炎用持続性内服薬（日本薬局方 セチリジン塩酸塩錠）

## ストナリニ Z

（製品の特長を記載）



使用上の注意

## してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります）

## 1. 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤又は本剤の成分、ペペラジン誘導体（レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む）によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 次の診断を受けた人。  
腎臓病
- (3) 15歳未満の小児。

## 2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください

他のアレルギー用薬（皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等）及びテオフィリン、リトナビル又はビルシカイニド塩酸塩水和物を含有する内服薬

## 3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください

（眠気等があらわれることがあります。）

## 4. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください

## 5. 服用前後は飲酒しないでください

## 相談すること

## 1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 次の診断を受けた人。  
肝臓病、てんかん
- (3) けいれん発作を起こしたことがある人。
- (4) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (5) 高齢者。
- (6) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- (8) 気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人。

## 2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性がありますので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

関係部位	症 状
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感、不眠、ふるえ、抑うつ、自殺願望、興奮、攻撃性、無力感、知覚異常、幻覚、意志に反する体の動き、意識消失、健忘
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、口唇の乾燥感、味覚異常、口内炎、腹部膨満感、食欲亢進、舌のはれ
循環器	動悸、血圧上昇、不整脈
皮膚	発疹・発赤、じんましん、むくみ、かぶれ、かゆみ、水ぶくれ
目	充血、かすみ、異常な眼球の動き、まぶたのはれ
呼吸器	息苦しさ、せき
泌尿器	尿蛋白、尿糖、頻尿、血尿、排尿困難、尿失禁
その他	耳なり、月経異常、胸痛、ほてり、関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、体重増加、筋肉痛、発熱

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

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
けいれん	
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください  
口のかわき、便秘、下痢、眠気

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

【用法・用量】 .....  
下記の1回服用量を就寝前に服用します。

年齢	1回服用量	1日服用回数
成人（15歳以上）	1錠	1回
15歳未満	服用しないでください	

<用法・用量に関連する注意>

- 定められた用法・用量を厳守してください。
- 花粉など季節性アレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が始めたら、症状の軽い早い時期からの服用が効果的です。
- 1週間服用しても症状の改善がみられない場合又は症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください。
- 錠剤の取り出し方  
右図のように錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。（誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。）



【成分・分量と働き】1錠中.....

成分	分量	働き（記載例）
セチリジン塩酸塩	10 mg	花粉、ハウスダストなどによるくしゃみ、鼻みず、鼻づまりを抑えます。

添加物として、乳糖、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴールを含有します。

<保管及び取扱い上の注意>

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

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

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

佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口  
電話 03 (5412) 7393

受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日を除く）

製造販売元

佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂1丁目5番27号

## ＜コンタック鼻炎Z 添付文書＞

## 第1類医薬品

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

鼻炎用持続性内服薬（日本薬局方 セチリジン塩酸塩錠）

## コンタック鼻炎Z

（製品の特長を記載）



## 使用上の注意

## してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

## 1. 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤又は本剤の成分、ピペラジン誘導体（レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む）によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (2) 次の診断を受けた人。  
腎臓病
- (3) 15歳未満の小児。

## 2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください

他のアレルギー用薬（皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等）及びテオフィリン、リトナビル又はピルシカイニド塩酸塩水和物を含有する内服薬

## 3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください

（眠気等があらわれることがあります。）

## 4. 授乳中の方は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください

## 5. 服用前後は飲酒しないでください

## 相談すること

## 1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 次の診断を受けた人。  
肝臓病、てんかん
- (3) けいれん発作を起こしたことがある人。
- (4) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (5) 高齢者。
- (6) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- (8) 気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人。

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

関係部位	症状
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感、不眠、ふるえ、抑うつ、自殺願望、興奮、攻撃性、無力感、知覚異常、幻覚、意志に反する体の動き、意識消失、健忘
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、口唇の乾燥感、味覚異常、口内炎、腹部膨満感、食欲亢進、舌のはれ
循環器	動悸、血圧上昇、不整脈
皮膚	発疹・発赤、じんましん、むくみ、かぶれ、かゆみ、水ぶくれ
目	充血、かすみ、異常な眼球の動き、まぶたのはれ
呼吸器	息苦しき、せき
泌尿器	尿蛋白、尿糖、頻尿、血尿、排尿困難、尿失禁
その他	耳なり、月経異常、胸痛、ほてり、関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、体重増加、筋肉痛、発熱

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

症状の名称	症状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しき、動悸、意識の混濁等があらわれる。
けいれん	
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください  
口のかわき、便秘、下痢、眠気

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

【用法・用量】 .....  
下記の1回量を水又はお湯と一緒に服用してください。

年齢	1回量	1日服用回数
成人（15歳以上）	1錠	1回（就寝前）
15歳未満の小児	服用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>

- 定められた用法・用量を厳守してください。
- 花粉など季節性アレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早い時期からの服用が効果的です。
- 1週間服用しても症状の改善がみられない場合又は症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。
- 錠剤の取り出し方：右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押し、裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。  
（誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。）



【成分・分量と働き】1錠中.....

成分	分量	働き（記載例）
セチリジン塩酸塩	10 mg	花粉、ハウスダストなどによるくしゃみ、鼻みず、鼻づまりを抑えます。

添加物：乳糖、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール

<保管及び取扱い上の注意>

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

【お問い合わせ先】

- 購入した薬局・薬店
- グラクソ・スミスクライン株式会社  
コンシューマーヘルスケア事業本部 お客様相談室  
【電話】03-5786-6315  
【受付時間】9:00～17:00(土、日、祝日を除く)

製造販売元  
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丁目6番15号



(新聞発表用)

1	販売名	セレキノンス セノレックスS
2	一般名	トリメブチンマレイン酸塩
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・分量	1日量(3錠中) トリメブチンマレイン酸塩 300mg
5	用法・用量	次の量を食前又は食後に水又はお湯でかまわずに服用してください。 成人(15才以上) 1回1錠 1日3回 15才未満の小児 服用しないでください
6	効能・効果	過敏性腸症候群の次の諸症状の緩和：腹痛又は腹部不快感を伴い、繰り返し又は交互に現れる下痢及び便秘（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る。）
7	備考	本剤はトリメブチンマレイン酸塩を有効成分とする新一般用効能医薬品である。 取扱い区分：一般用医薬品 区分(5)-②  ・添付文書(案)を別紙として添付。

添付文書（案）

この添付文書は、本剤の服用前に必ずお読みください。  
また、必要なときに読めるよう大切に保管してください。

セレキノンS・セノレックスS

第1類医薬品 胃腸薬

特徴：



使用上の注意



してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります）

1. 次の人は服用しないでください。
  - (1) 医師から過敏性腸症候群の診断を受けたことがない人。
  - (2) 過敏性腸症候群の再発かどうかよくわからない人（たとえば、今回の症状は、以前に過敏性腸症候群の診断・治療を受けた時と違う）。
  - (3) 就寝中などの夜間にも、排便のためにトイレに行きたくなったり、腹痛がある人。
  - (4) 発熱がある人。
  - (5) 関節痛がある人。
  - (6) 粘血便（下血）がある人。
  - (7) 繰り返すひどい下痢がある人。
  - (8) 急性の激しい下痢がある人。
  - (9) 排便によってよくなる腹痛がある人。
  - (10) 嘔吐がある人。
  - (11) 6ヵ月以内に、体重が3kg以上、予期せず減少した人。
  - (12) 大腸がん・炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎等）の既往がある人。
  - (13) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
  - (14) 15才未満の小児。
2. 長期連用しないでください。



相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください。
  - (1) 医師の治療を受けている人。
  - (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
  - (3) 授乳中の人。
  - (4) 50才以上の人。
  - (5) 貧血がある人。
  - (6) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
  - (7) 次の診断を受けた人。 肝臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、副甲状腺機能亢進症
  - (8) 大腸がん・炎症性腸疾患の家族がいる人。
  - (9) 腹痛、便秘がひどい人。

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

関係部位	症 状
皮 膚	発疹、かゆみ、じんましん
消化器	便秘、下痢、おなかが鳴る、口のかわき、口内しびれ感、吐き気、嘔吐
精神神経系	眠気、めまい、倦怠感、頭痛
その他	動悸、排尿困難、尿閉

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

症状の名称	症 状
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。

3. 1 週間服用しても症状がよくなりません場合又は症状の改善がみられても 2 週間を超えて服用する場合は、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。ただし、2 週間を超えて服用する場合は最大 4 週間までにしてください。

#### 効 能

過敏性腸症候群の次の諸症状の緩和：腹痛又は腹部不快感を伴い、繰り返し又は交互に現れる下痢及び便秘（以前に医師の診断・治療を受けた人に限る。）

#### 用法・用量

次の量を食前又は食後に水又はお湯でかまずに服用してください。

年齢	1 回量	1 日服用回数
成人（15 才以上）	1 錠	3 回
15 才未満の小児	服用しないでください	

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 用法・用量を厳守してください。
- (2) 錠剤の取り出し方 ⇒ 図を挿入  
図のように錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。（誤ってそのまま飲み込んだりすると、食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる場合があります。）

#### 成分・分量（1 日量 3 錠中）

有効成分：トリメブチンマレイン酸塩 300 mg

添加物：エチルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000

#### 保管及び取扱い上の注意

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

社章

製造販売元  
田辺三菱製薬株式会社  
大阪市中央区北浜 2-6-18

本品のお問い合わせは、お買い求めのお店、又は下記にお願いいたします。  
田辺三菱製薬株式会社「くすり相談センター」



: 0120 - 54 - 7080 受付時間：弊社営業日の 9:00～17:30

ホームページ [www.mt-pharma.co.jp](http://www.mt-pharma.co.jp)

副作用被害救済制度の問合せ先

(独) 医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

## 様式 2

(新聞発表用)

1	販売名	エパデールT、エパアルテ
2	一般名	イコサペント酸エチル
3	申請者名	持田製薬株式会社
4	成分・含量	1日量(3包中) イコサペント酸エチル 1800mg
5	用法・用量	成人(20歳以上) 1回1包、1日3回、食後すぐに服用してください。
6	効能・効果	健康診断等で指摘された、境界領域の中性脂肪値の改善
7	備考	本剤は平成20年8月28日付薬食審査発第0828001号通知「医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用について」により医療用医薬品で高脂血症治療に用いられているイコサペント酸エチルを転用した新一般用医薬品である。 取扱い区分：一般用医薬品 区分(4) 添付文書(案)を別紙として添付

服用前にこの文書を必ずお読みください。  
また必要な時に読めるよう保管してください。

中性脂肪異常改善薬 イコサペント酸エチル

エパデールT<sup>®</sup>

第1類医薬品

- ◆エパデールTは、医療用成分のイコサペント酸エチルを主成分とし、健康診断等で指摘された境界領域の中性脂肪値を改善するお薬です。
- ◆中性脂肪異常は、脂質代謝のバランスが崩れて血中の中性脂肪が異常に増えた状態であり、中性脂肪異常の改善は、生活習慣病や心血管疾患等の動脈硬化性疾患を発症するリスクの軽減につながります。
- ◆イコサペント酸エチルには、肝臓での過剰な中性脂肪合成を抑え、血中の余分な中性脂肪の代謝をはやくして中性脂肪の高値を改善する作用があります。また、その他の作用として、動脈のしなやかな弾力性を保持する作用や、血小板の凝集をおさえ血流をスムーズな状態に導く作用があります。

○中性脂肪異常の改善には、生活習慣の改善（食事・運動・禁煙）をあわせておこなうことが大切です。

## 使用上の注意

マーク

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります）

### 1. 次の人は服用しないでください

- (1) 20才未満の人。
- (2) 出血している人。  
（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等にて出血している場合、止血が困難となることがあります）
- (3) 出血しやすい人。（出血を助長することがあります）
- (4) 手術を予定している人。（出血を助長することがあります）
- (5) 次の医薬品を服用している人。  
ワルファリン等の抗凝血薬、アスピリンを含有するかぜ薬・解熱鎮痛薬・抗血小板薬、インドメタシンを含有する鎮痛消炎薬、チクロピジン塩酸塩やシロスタゾール等の抗血小板薬  
（出血傾向が強くなることがあります）
- (6) 脂質異常症（高脂血症）、糖尿病又は高血圧症と診断され現在医師の治療を受けている人、あるいは健康診断等で医師の治療を勧められた人。
- (7) 親、兄弟姉妹に原発性高脂血症と診断された人がいる人。
- (8) 狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがある人。
- (9) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (10) 授乳中の人。（動物試験で乳汁中への移行が認められています）

マーク

## 相談すること

### 1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人又は他の医薬品を服用している人。
- (2) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

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

関係部位	症 状
皮膚	発疹、かゆみ
消化器	吐き気、腹部不快感、腹痛、嘔吐、食欲不振、口内炎、腹部膨満感、胸やけ
呼吸器	咳、息苦しさ、息切れ
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき、不眠、眠気、しびれ
肝臓	全身のだるさ、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）等
腎臓	顔のむくみ、眼がはれぼったい、尿量が減る、頻尿
血液	皮下出血、出血しやすくなる（歯ぐきの出血、鼻血、血尿等）、眼底出血（視力の低下、明るい壁面を見たとき蚊が飛んでいるように感じる）、消化管出血（血を吐く、血が混じった便等）、貧血症状（めまい、頭痛、耳なり等）
循環器	動悸
その他	ほてり、顔面がほてって赤くなる、発熱、関節痛、むくみ、全身のだるさ、女性化乳房（男性にみられる女性のような乳房）

### 3. 服用後、生理の経血量が多くなったり、出血が長く続く場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

### 4. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください 下痢、便秘、口のかわき

効能、用法・用量、成分、保管及び取扱い上の注意については、裏面をよくご覧ください。

5. 服用3～6ヵ月後の血液検査で中性脂肪値の改善がみられない場合は、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

### 効能

●健康診断等で指摘された、境界領域<sup>※</sup>の中性脂肪値の改善

※「境界領域」：健康診断などにおいて中性脂肪が正常値よりもやや高めの値（150mg/dL以上300mg/dL未満）を指す。

[注意]

狭心症、心筋梗塞、脳卒中と診断されたことがある人、脂質異常症（高脂血症）、糖尿病、高血圧症で治療中の人や医師の治療を勧められた人は、この薬を服用しないでください。

### 用法・用量

次の量を食後すぐに服用してください。

年齢	20才以上	20才未満
1回量	1包	服用しないこと ×
服用回数	1日3回 食後すぐ	

[注意]

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 空腹時に服用すると成分の吸収が悪くなるので、食後すぐに服用してください。
- (3) かまずに服用してください。（軟カプセルのため、かむと油状の成分がでてしまいます）
- (4) 中性脂肪異常値改善のためには4週間以上、服用を続けていただく必要があります。
- (5) 本剤の服用期間の目安（効果が安定する）は、3～6ヵ月です。
- (6) 本剤の服用3ヵ月後には、健康診断等で血液検査を行い、中性脂肪値の改善を確認することをお勧めいたします。

### 成分

1包中

成分	分量
イコサペント酸エチル	600mg

添加物：トコフェロール、ゼラチン、D-ソルビトール、グリセリン、パラベン

### 保管及び取扱い上の注意

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

連絡先 ○○○製薬株式会社  
電話 03-△△△-△△△

発売元

○○○製薬株式会社  
（住所）××××××××××

製造販売元

持田製薬株式会社  
東京都新宿区四谷1丁目7番地

「エパテール<sup>®</sup>」は持田製薬株式会社の登録商標です。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先

（独）医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>  
電話：0120-149-931（フリーダイヤル）

(新聞発表用)

1	販 売 名	エバステルAL
2	一 般 名	エバスチン
3	申 請 者 名	興和株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1日量 (1錠中) エバスチン 5mg
5	用 法 ・ 用 量	成人(15歳以上)、1回1錠、1日1回就寝前に服用する。
6	効 能 ・ 効 果	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和:くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
7	備 考	本剤は、新一般用成分としてエバスチンを配合したアレルギー専用鼻炎薬である。 取扱い区分:一般用医薬品 区分(4) 添付文書(案)を別紙として添付



添付文書(案)

してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないでください

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

2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください

他のアレルギー用薬(皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む)、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等(かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等)

3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください

(眠気等があらわれることがあります。)

4. 授乳中の方は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください

(動物試験で薬剤の乳汁中への移行が認められています。)

5. 服用前後は飲酒しないでください

相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 高齢者。
- (4) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (5) 次の診断を受けた人。

肝障害、気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎

(6) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

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

関係部位	症 状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
消化器	胃部不快感、吐き気・嘔吐、腹痛、舌炎
精神神経系	だるさ、頭痛、めまい、しびれ感、不眠
循環器	動悸、血圧上昇
泌尿器	排尿困難、頻尿、尿糖
その他	鼻腔内乾燥、胸部圧迫感、ほてり、体重増加、月経異常、脱毛、味覚異常、むくみ

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

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

口のかわき、下痢、眠気

<効能・効果>

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

<用法・用量>

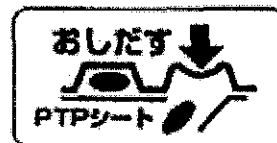
下記の量を就寝前に服用してください。

年齢	1回量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1錠	1回
15歳未満の小児	服用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>

- (1)用法・用量を厳守してください。
- (2)花粉などによる季節性アレルギー性鼻炎の症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めた、症状の軽い早めの時期からの服用が効果的です。
- (3)1週間位服用しても症状がよくなる場合は、医師又は薬剤師に相談してください。また、症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください。
- (4)錠剤の取り出し方:

右図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



<成分・分量(1錠中)>

エバスチン 5mg

[添加物] 乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク

<保管及び取扱い上の注意>

- (1)高温をさげ、直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わります。)
- (4)PTPのアルミ箔が破れたり、中身の錠剤が破損したりしないように、保管及び携帯に注意してください。
- (5)使用期限(外箱に記載)をすぎた製品は服用しないでください。

※なお、本添付文書(案)においては、本剤の承認審査に直接関与しないと思われる記載項目(添付文書の必読及び保管に関する事項、販売名及び薬効名、製品の特徴、成分・分量中の成分の働き、消費者相談窓口、製造販売業者等の氏名又は名称及び住所)を省略した。

(新聞発表用)

1	販売名	ロートアルガードプレテクト ロートアルフィットEX
2	一般名	トラニラスト
3	申請者名	ロート製薬株式会社
4	成分・分量	100mL 中 トラニラスト 0.5g
5	用法・用量	成人（15歳以上）及び7歳以上の小児：1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方、就寝前）点眼する。
6	効能・効果	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）
7	備 考	本剤は、抗アレルギー剤トラニラストを配合した「目のアレルギー症状の緩和」に効果を発揮する新一般用医薬品である。 取り扱い区分 一般用医薬品 区分（4） ・添付文書（案）を別紙として添付

使用前にこの説明書を必ずお読みください。また、必要なときに読めるよう保管してください。

## ロートアルガードプレテクト

抗アレルギー点眼薬

使用上の注意 

**してはいけないこと**（マーク）

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

1. 次の人は使用しないこと

本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人

**相談すること**（マーク）

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- (1) 医師の治療を受けている人
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人
- (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人
- (4) 減感作療法など、アレルギーの治療を受けている人
- (5) アトピー性皮膚炎や喘息等のアレルギー体質をもつ小児
- (6) 次の症状のある人

はげしい目の痛み、強い異物感

- (7) 眼球乾燥症候群（ドライアイ）の診断を受けた人又はその恐れがある人
- (8) コンタクトレンズを装着している人
- (9) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人

とくに次のような場合はアレルギー以外の原因による症状の可能性があるので、使用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- ・ 片方の目だけに症状がある場合
- ・ 目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合
- ・ 視力が低下した場合
- ・ 目やにの多い場合

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

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤
目	充血, かゆみ*, はれ*, 刺激感・しみる*, 痛み*

\*目のまわりを含む

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

目のかすみが改善されない場合

#### 効能・効果

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）

#### 用法・用量

成人（15歳以上）及び7歳以上の小児：1回1～2滴，1日4回（朝，昼，夕方及び就寝前）点眼してください。

##### [用法・用量に関連する注意]

- (1) 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (2) 目の周囲に流れ出た液はすぐにふきとってください。
- (3) 容器の先を目やまぶた、まつ毛に触れさせないでください。（汚染や異物混入（目やにやホコリなど）の原因となる）また、混濁したものは使用しないでください。
- (4) 点眼用에만使用してください。
- (5) 用法・用量を厳守してください。
- (6) 花粉など季節性のアレルギーによる症状に使用する場合は、花粉飛散開始の1～2週間前から、又は花粉の飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。
- (7) 1週間位使用しても症状がよくなる場合、また、症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

#### 成分・分量

トラニラスト 0.5%

添加物として、ホウ酸、ホウ砂、ポビドン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸Naを含有する。

#### 保管取り扱い上の注意

- (1) 高温を避け、直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管してください。  
※冷蔵庫での保管は避けてください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わる）
- (4) 他の人と共用しないでください。

- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。なお、使用期限内であっても一度開封した後は、なるべく早くご使用ください。

<お問い合わせ先：お客さま安心サポートデスク>

この商品をお使いになってのご意見・ご要望、またご不満な点などをお聞かせいただけますか。  
「あなたに応えたい」サポートデスクです。

電話番号 東京 (03) 5442-6020, 大阪 (06) 6758-1230

受付時間 9:00~18:00 (土, 日, 祝日を除く)

製造販売元：ロート製薬株式会社

大阪市生野区巽西1-8-1

(新聞発表用)

1	販売名	①ペミラストンAG点眼薬 ②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 ③ノアールPガード点眼液
2	一般名	ペミロラストカリウム
3	申請者名	①アルフレッサ ファーマ株式会社 ②ロート製薬株式会社 ③佐藤製薬株式会社
4	成分・分量	100mL中 ペミロラストカリウム0.1g
5	用法・用量	成人(15歳以上)及び7歳以上の小児:1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼する。
6	効能・効果	花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような目のアレルギー症状の緩和:目の充血、目のかゆみ、目のかすみ(目やにの多いときなど)、なみだ目、異物感(コロコロする感じ)
7	備考	本剤は、抗アレルギー剤ペミロラストカリウムを配合した「目のアレルギー症状の緩和」に効果を発揮する新一般用医薬品である。 取り扱い区分 一般用医薬品 区分(4) ・添付文書(案)を別紙として添付

使用前にこの説明書を必ずお読みください。また、必要なときに読めるよう保管してください。

## ペミラストンAG点眼薬

### 製品の特徴

本品は、抗アレルギー剤「ペミロラストカリウム」を配合した「目のアレルギー症状の緩和」に効果を発揮する目薬です。花粉シーズン中の症状軽減を目的とした場合、症状があらわれていなくても花粉飛散開始の1～2週間前からの使用をおすすめします。

### 使用上の注意（マーク）

#### してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる）

1. 次の人は使用しないでください

本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

#### 相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (4) 減感作療法など、アレルギーの治療を受けている人。
- (5) アトピー性皮膚炎や喘息等のアレルギー体質をもつ小児。
- (6) 次の症状のある人：はげしい目の痛み、強い異物感
- (7) 眼球乾燥症候群(ドライアイ)の診断を受けた人又はその恐れのある人。
- (8) コンタクトレンズを装用している人。
- (9) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

とくに次のような場合はアレルギー以外の原因による症状の可能性があるので、使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- ・片方の目だけに症状がある場合
- ・目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合
- ・視力が低下した場合
- ・目やにの多い場合



2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤
目	充血，刺激感・しみる <sup>*</sup> ，目やに，かゆみ <sup>*</sup> ，痛み <sup>*</sup>

<sup>\*</sup>目のまわりを含む

3. 次の場合は、使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください  
目のかすみが改善されない場合

### 効能又は効果

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血，目のかゆみ，目のかすみ（目やにの多いときなど），なみだ目，異物感（コロコロする感じ）

### 用法及び用量

成人（15歳以上）及び7歳以上の小児：1回1滴，1日2回（朝，夕）点眼する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- （1）小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- （2）目の周囲に流れ出た液はすぐにふきとってください。
- （3）容器の先を目やまぶた，まつ毛に触れさせないでください〔汚染や異物混入（目やにやホコリなど）の原因となる〕。また，混濁したものは使用しないでください。
- （4）点眼用にのみ使用してください。
- （5）用法・用量を厳守してください。
- （6）花粉など季節性のアレルギーによる症状に使用する場合は，花粉飛散開始の1～2週間前から，又は花粉飛散期に入って症状が出始めたら，症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。
- （7）1週間位使用しても症状がよくなる場合，また，症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合は，医師又は薬剤師にご相談ください。

### 成分及び分量

有効成分 ペミロラストカリウム 0.1%

添加物として，グリセリン，リン酸水素 Na，リン酸二水素 Na，ベンザルコニウム塩化物を含有する。

### 保管及び取扱い上の注意

- （1）直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管してください。
- （2）小児の手の届かない所に保管してください。
- （3）他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わる）
- （4）他の人と共用しないでください。
- （5）使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。なお，使用期限内であっても一度開封した後は，なるべく早くご使用ください。

問合せ先：お客様相談室

電話 0120-060334

9：00～12：00, 13:00～17:00（土、日、祝日を除く）

アルフレッサ ファーマ株式会社

大阪府中央区石町二丁目2番9号

使用前にこの説明書を必ずお読みください。また、必要なときに読めるよう保管してください。

## ロートアルガードプロ12

### 製品の特徴

本品は、抗アレルギー剤「ペミロラストカリウム」を配合した「目のアレルギー症状の緩和」に効果を発揮する目薬です。花粉シーズン中の症状軽減を目的とした場合、症状があらわれていなくても花粉飛散開始の1～2週間前からの使用をおすすめします。

### 使用上の注意（マーク）

#### してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる）

#### 1. 次の人は使用しないでください

本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

#### 相談すること

#### 1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (4) 減感作療法など、アレルギーの治療を受けている人。
- (5) アトピー性皮膚炎や喘息等のアレルギー体質をもつ小児。
- (6) 次の症状のある人：はげしい目の痛み、強い異物感
- (7) 眼球乾燥症候群(ドライアイ)の診断を受けた人又はその恐れのある人。
- (8) コンタクトレンズを装用している人。
- (9) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

とくに次のような場合はアレルギー以外の原因による症状の可能性があるので、使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- ・片方の目だけに症状がある場合
- ・目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合
- ・視力が低下した場合
- ・目やにの多い場合

2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤
目	充血、刺激感・しみる <sup>1</sup> 、目やに、かゆみ <sup>2</sup> 、痛み <sup>3</sup>

\*目のまわりを含む

3. 次の場合は、使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください  
目のかすみが改善されない場合

#### 効能又は効果

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）

#### 用法及び用量

成人（15歳以上）及び7歳以上の小児：1回1滴，1日2回（朝，夕）点眼する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- (1) 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (2) 目の周囲に流れ出た液はすぐにふきとってください。
- (3) 容器の先を目やまぶた、まつ毛に触れさせないでください。〔汚染や異物混入（目やにやホコリなど）の原因となる〕また、混濁したものは使用しないでください。
- (4) 点眼用のみ使用してください。
- (5) 用法・用量を厳守してください。
- (6) 花粉など季節性のアレルギーによる症状に使用する場合は、花粉飛散開始の1～2週間前から、又は花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。
- (7) 1週間位使用しても症状がよくなる場合、また、症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

#### 成分及び分量

有効成分 ペミロラストカリウム 0.1%

添加物として、グリセリン、リン酸水素 Na、リン酸二水素 Na、ベンザルコニウム塩化物を含有する。

#### 保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わる）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。なお、使用期限内であっても一度開封した後は、なるべく早くご使用ください。

問合せ先：お客さま安心サポートデスク

東京：03-5442-6020 大阪：06-6758-1230

9:00~18:00（土、日、祝日を除く）

ロート製薬株式会社

大阪市生野区巽西1-8-1

## 添付文書（案）

第1類医薬品

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

# ノアールPガード点眼液

本品は、抗アレルギー剤「ペミロラストカリウム」を配合した「目のアレルギー症状の緩和」に効果を発揮する目薬です。花粉シーズン中の症状軽減を目的とした場合、症状があらわれていなくても花粉飛散開始の1~2週間前からの使用をおすすめします。



### 使用上の注意

#### してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります）

#### 1. 次の人は使用しないでください

本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

#### 相談すること

#### 1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (4) 減感作療法など、アレルギーの治療を受けている人。
- (5) アトピー性皮膚炎や喘息等のアレルギー体質をもつ小児。
- (6) 次の症状のある人。

はげしい目の痛み、強い異物感

- (7) 眼球乾燥症候群（ドライアイ）の診断を受けた人又はそのおそれのある人。
- (8) コンタクトレンズを装用している人。
- (9) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

とくに次のような場合はアレルギー以外の原因による症状の可能性があるので、使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- ・片方の目だけに症状がある場合
- ・目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合
- ・視力が低下した場合
- ・目やにの多い場合

#### 2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤
目	充血、刺激感・しみる*、目やに、かゆみ*、痛み*

\*目のまわりを含む

#### 3. 次の場合は、使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

目のかすみが改善されない場合

【効 能】 .....  
花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：  
目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）

【用法・用量】 .....  
成人（15歳以上）及び7歳以上の小児：1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する。

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (2) 目の周囲に流れ出た液はすぐにふきとってください。
- (3) 容器の先をまぶた、まつ毛に触れさせないでください。〔汚染や異物混入（目やにやホコリなど）の原因となる〕また、混濁したものは使用しないでください。
- (4) 点眼用にのみ使用してください。
- (5) 用法・用量を厳守してください。
- (6) 花粉など季節性アレルギーによる症状に使用する場合は、花粉飛散開始の1～2週間前から、又は花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。
- (7) 1週間位使用しても症状がよくなる場合、また、症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

【成分・分量】 .....  
.....

成 分	分 量
ペミロラストカリウム	0.1%

添加物として、グリセリン、リン酸水素Na、リン酸二水素Na、ベンザルコニウム塩化物を含有します。

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。（誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。）
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限をすぎた製品は、使用しないでください。なお、使用期限内であっても一度開封した後は、なるべく早くご使用ください。

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

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

製造販売元  
佐藤製薬株式会社  
東京都港区元赤坂1丁目5番27号