

(新聞発表用)

1	販売名	アラベル内用剤 1.5g、アラグリオ内用剤 1.5g
2	一般名	アミノレブリン酸塩酸塩
3	申請者名	ノーベルファーマ株式会社、SBIファーマ株式会社
4	成分・含量	1バイアル中、アミノレブリン酸塩酸塩を1.5g含有する。
5	用法・用量	通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20 mg/kgを、手術時の麻酔導入前3時間（範囲：2～4時間）に、水に溶解して経口投与する。
6	効能・効果	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化
7	備考	本剤は、アミノレブリン酸塩酸塩を有効成分とする凍結乾燥製剤であり、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中に腫瘍組織を可視化する経口診断薬である。 希少疾病用医薬品

アラベル内用剤 1.5g

添付文書（案）

ノーベルファーマ株式会社

処方せん医薬品^{注)}アラベル[®]内用剤 1.5gAlabel[®] Oral 1.5g
(アミノレブリン酸塩酸塩)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年9月

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤又はポルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
3. 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤: テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤、ヒペリシン(セイヨウオトギリソウ抽出物)等、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	アラベル内用剤 1.5g
成分・含量	1バイアル中アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g
添加物	なし
性状	白色又はわずかに灰色を帯びた白色の塊で、水に溶かすとき、澄明で無色ないし微黄色の液

【効能・効果】

悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化

【用法・用量】

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、手術時の麻酔導入前3時間(範囲:2~4時間)に、水に溶解して経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 心血管系疾患のある患者〔収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。〕
 - (2) 肝機能又は腎機能障害のある患者〔使用経験がない。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤を用いた診断では、神経機能に関する情報は得られないことを考慮して切除範囲の決定の参考とすること。
 - (2) 本剤を用いた診断において偽陰性及び偽陽性を示す部位が生じる可能性があることを考慮し、他の方法による診断や残すべき神経機能も踏まえて切除範囲を決定すること。
 - (3) 本剤投与後少なくとも48時間は、強い光(手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等)への眼及び皮膚の曝露を避け、照度500ルクス以下^{注1)}

の室内で過ごさせること。

注1: 日本工業規格の照度基準(JIS Z 9110)では、病室の照度について、病室100~200ルクス、一般検査室・食堂200~500ルクス、診察室・薬局300~750ルクスと規定している。

- (4) 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うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経膠腫の手術の豊富な経験を持つ医師の管理のもとに使用すること。

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
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤: テトラサイクリン系抗生物質 スルホンアミド系製剤 ニューキノロン系抗菌剤 ヒペリシン(セイヨウオトギリソウ抽出物)等	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後2週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。
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		

(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
バルビツール酸系全身麻酔剤 チオペンタール	ポルフィリン合成が促進され、肝障害があらわれるおそれがある。	アミノレブリン酸(5-ALA)合成酵素を誘導し、ヘム生合成を増強する。

4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において、安全性を評価した45例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現例数は11例(24.4%)で、悪心3例(6.7%)、嘔吐2例(4.4%)、発熱2例(4.4%)、肝機能異常2例(4.4%)、LDH増加1例(2.2%)、γ-GTP増加1例(2.2%)、リンパ球数減少1例(2.2%)、血小板数減少1例(2.2%)、血尿1例(2.2%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

肝機能障害： γ -GTP (6.7%)、AST (GOT) (4.4%)、ALT (GPT) (4.4%)、Al-P (2.2%) の増加等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うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

頻度 分類	5%以上	2~5%未満	頻度不明 ^{注2}
一般・全身		発熱	悪寒
血液			貧血
精神・神経			脳浮腫、感覚鈍麻、片麻痺、失語症、痙攣、半盲
心・血管			低血圧、血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	悪心	嘔吐	下痢
皮膚・皮下組織			光線過敏性反応、光線性皮膚症、紅斑
腎・尿路		血尿	
臨床検査		LDH 増加、リンパ球数減少、血小板数減少	白血球数増加、血中ビリルビン増加、血中アマラーゼ増加

注2: 海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠ラットに投与した場合、胎児の発育遅延が、また、マウス、ラットの妊娠子宮及び胎児に直接照射した場合、胎児毒性が生じるとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与後 24 時間は、授乳を避けさせること。〔乳汁移行について動物試験を実施していない。〕

6. 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

症例: 外国の臨床試験において、1例で過量投与 (38mg/kg) により、術中に呼吸不全が生じた。
処置: 人工呼吸器による処置後、回復した。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。
- (2) 調製方法
本剤 1 バイアルに水 50mL を加えて溶解後、24 時間以内に使用する。24 時間を過ぎた溶解液は廃棄する。
- (3) 診断
1) 本剤による診断の原理は、本剤投与後に体内で代謝されて生成したプロトポルフィリン IX (PPIX) が腫瘍組織に集積し、青色光線 (400~410nm) によ

り励起され PPIX が赤色蛍光を発することを利用して、腫瘍組織を可視化することにある。

- 2) PPIX が赤色蛍光を発することにより、通常での白色光では見分けられない腫瘍組織を認識し切除できるが、偽陰性及び偽陽性を示す場合がある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

9. その他の注意

- (1) 動物試験 (ラット、イヌ) で代謝物 (PPIX) による肝臓障害が報告されている。
- (2) 動物細胞に 5-ALA を曝露後、光照射すると遺伝毒性を示すことが報告されている。
- (3) マウスへの静脈内投与後に紫外線照射すると光毒性 (死亡、炎症性皮膚反応) を生ずることが報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

日本人患者 6 例に本剤 20mg/kg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 0.83 時間に最高濃度 34.0 mg/L を示し、消失半減期は 2.27 時間であった。薬物動態パラメータを表 1 に示した。

表 1 本剤 20mg/kg を経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

C _{max} (mg/L)	AUC _∞ (mg·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
34.0 ± 12.7	77.1 ± 40.7	0.83 ± 0.26	2.27 ± 2.35

2. 血漿蛋白結合率²⁾

限外ろ過法により測定した 5-ALA のヒト血漿蛋白結合率は、500~5,000 μ g/L の濃度で 12% であった。

3. 代謝¹⁾

本剤の投与後、体内で PPIX に代謝される。血漿中 PPIX 濃度は本剤投与後 6.17 時間に最高濃度 351 μ g/L を示し、消失半減期は 4.91 時間であった。

4. 排泄³⁾

外国健康成人において、本剤投与後 12 時間までに投与量の 30.6% が尿中に排泄された。

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験 (非盲検試験)¹⁾

外科的腫瘍切除の適応である悪性神経膠腫患者を対象に、非盲検下で本剤 20mg/kg を麻酔導入前 3 時間に経口投与した。本剤を投与した 45 例中、WHO グレードⅢ・Ⅳ以外の 4 例及び腫瘍本体に蛍光が認められなかった 3 例を除いた有効性評価症例 38 例において、主要評価項目である蛍光組織の陽性診断率 (患者割合) は 65.8% (25/38 例)、蛍光の強/弱別での強蛍光領域及び弱蛍光領域では、それぞれ 94.4% (34/36 例) 及び 65.8% (25/38 例) であった。また、蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率は 85.6% (190/222 検体)、強蛍光領域及び弱蛍光領域では、それぞれ 94.4% (102/108 検体) 及び 77.2% (88/114 検体) であった。

【薬効薬理】

In vitro における悪性腫瘍細胞及び正常細胞を用いた

5-ALA 添加時の PPIX 生成量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞では顕著に増加し、高い蓄積が認められている⁴⁾。また、担癌ウサギに 5-ALA を耳静脈内投与した時の PPIX の脳内分布を検討した試験では、白質、灰白質より腫瘍部で多く認められている⁵⁾。

この作用機序として、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成までの酵素活性が高いこと及び PPIX からヘムを触媒する酵素活性が低いことから、腫瘍細胞では正常細胞に比べてより多くの PPIX が蓄積すると考えられている^{6, 7)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：アミノレブリン酸塩酸塩

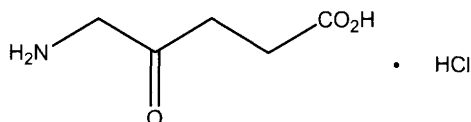
英名：Aminolevulinic Acid Hydrochloride

化学名：5-Amino-4-oxopentanoic acid hydrochloride

分子式： $C_5H_9NO_3 \cdot HCl$

分子量：167.59

構造式：



性状：白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融点：約 153°C (分解)

【承認条件】

本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

アラベル内用剤 1.5g：1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：第Ⅲ相試験
- 2) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験
- 3) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
- 4) Iinuma S, et al.: Br J Cancer. 1994; 70: 21-28
- 5) Lilje L, et al.: J Clin Laser Med Surg. 1998; 16: 81-91
- 6) Navone NM, et al.: Int J Biochem. 1990;22:1407-1411
- 7) Kondo M, et al.: Cell Biol Toxicol. 1993; 9: 95-105

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10
TEL:03-5651-1329

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 12 番地 10

Ⓞ：ノーベルファーマ株式会社 登録商標

アラグリオ内用剤 1.5g

添付文書（案）

SBI ファーマ株式会社

処方せん医薬品^(注)

アラグリオ®内用剤 1.5g

ALAGLIO® Oral 1.5g
(アミノレブリン酸塩酸塩)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年9月

貯法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤又はボルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. ボルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
3. 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	アラグリオ内用剤 1.5g
成分・含量	1バイアル中アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g
添加物	なし
性状	白色又はわずかに灰色を帯びた白色の塊で、水に溶かすとき、澄明で無色ないし微黄色の液

【効能・効果】

悪性神経腫瘍の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化

【用法・用量】

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、手術時の麻酔導入前3時間（範囲：2～4時間）に、水に溶解して経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 心血管系疾患のある患者〔収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。〕
 - (2) 肝機能又は腎機能障害のある患者〔使用経験がない。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤を用いた診断では、神経機能に関する情報は得られないことを考慮して切除範囲の決定の参考とすること。
 - (2) 本剤を用いた診断において偽陰性及び偽陽性を示す部位が生じる可能性があることを考慮し、他の方法による診断や残すべき神経機能も踏まえて切除範囲を決定すること。
 - (3) 本剤投与後少なくとも48時間は、強い光（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等）への眼及び皮膚の曝露を避け、照度 500ルクス以下^{注1}

の室内で過ごさせること。

注1：日本工業規格の照度基準（JIS Z 9110）では、病院の照度について、病室 100～200ルクス、一般検査室・食堂 200～500ルクス、診察室・薬局 300～750ルクスと規定している。

- (4) 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うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- (5) 脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経腫瘍の手術の豊富な経験を持つ医師の管理のもとに使用すること。

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
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤： テトラサイクリン系抗生物質 スルホンアミド系製剤 ニューキノロン系抗菌剤 ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後2週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。
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		

(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
バルビツール酸系全身麻酔剤 チオペンタール	ボルフィリン合成が促進され、肝障害があらわれるおそれがある。	アミノレブリン酸（5-ALA）合成酵素を誘導し、ヘム生合成を増強する。

4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において、安全性を評価した45例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は11例（24.4%）で、悪心3例（6.7%）、嘔吐2例（4.4%）、発熱2例（4.4%）、肝機能異常2例（4.4%）、LDH増加1例（2.2%）、γ-GTP増加1例（2.2%）、リンパ球数減少1例（2.2%）、血小板数減少1例（2.2%）、血尿1例（2.2%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

肝機能障害： γ -GTP (6.7%)、AST (GOT) (4.4%)、ALT (GPT) (4.4%)、Al-P (2.2%) の増加等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うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

頻度 分類	5%以上	2~5%未満	頻度不明 ^{注2}
一般・全身		発熱	悪寒
血液			貧血
精神・神経			脳浮腫、感覚鈍麻、片麻痺、失語症、痙攣、半盲
心・血管			低血圧、血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	悪心	嘔吐	下痢
皮膚・皮下組織			光線過敏性反応、光線性皮膚症、紅斑
腎・尿路		血尿	
臨床検査		LDH 増加、リンパ球数減少、血小板数減少	白血球数増加、血中ビリルビン増加、血中アマラーゼ増加

注2: 海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠ラットに投与した場合、胎児の発育遅延が、また、マウス、ラットの妊娠子宮及び胎児に直接照射した場合、胎児毒性が生じるとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与後 24 時間は、授乳を避けさせること。〔乳汁移行について動物試験を実施していない。〕

6. 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

症例: 外国の臨床試験において、1例で過量投与 (38mg/kg) により、術中に呼吸不全が生じた。
処置: 人工呼吸器による処置後、回復した。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。
- (2) 調製方法
本剤 1 バイアルに水 50mL を加えて溶解後、24 時間以内に使用する。24 時間を過ぎた溶解液は廃棄する。
- (3) 診断
1) 本剤による診断の原理は、本剤投与後に体内で代謝されて生成したプロトポルフィリン IX (PPIX) が腫瘍組織に集積し、青色光線 (400~410nm) によ

り励起され PPIX が赤色蛍光を発することを利用して、腫瘍組織を可視化することにある。

- 2) PPIX が赤色蛍光を発することにより、通常での白色光では見分けられない腫瘍組織を認識し切除できるが、偽陰性及び偽陽性を示す場合がある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

9. その他の注意

- (1) 動物試験 (ラット、イヌ) で代謝物 (PPIX) による肝臓障害が報告されている。
- (2) 動物細胞に 5-ALA を曝露後、光照射すると遺伝毒性を示すことが報告されている。
- (3) マウスへの静脈内投与後に紫外線照射すると光毒性 (死亡、炎症性皮膚反応) を生ずることが報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

日本人患者 6 例に本剤 20mg/kg を経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 0.83 時間に最高濃度 34.0 mg/L を示し、消失半減期は 2.27 時間であった。薬物動態パラメータを表 1 に示した。

表 1 本剤 20mg/kg を経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

C _{max} (mg/L)	AUC _∞ (mg·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
34.0 ± 12.7	77.1 ± 40.7	0.83 ± 0.26	2.27 ± 2.35

2. 血漿蛋白結合率²⁾

限外ろ過法により測定した 5-ALA のヒト血漿蛋白結合率は、500~5,000 μ g/L の濃度で 12% であった。

3. 代謝¹⁾

本剤の投与後、体内で PPIX に代謝される。血漿中 PPIX 濃度は本剤投与後 6.17 時間に最高濃度 351 μ g/L を示し、消失半減期は 4.91 時間であった。

4. 排泄³⁾

外国健康成人において、本剤投与後 12 時間までに投与量の 30.6% が尿中に排泄された。

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験 (非盲検試験)¹⁾

外科的腫瘍切除の適応である悪性神経膠腫患者を対象に、非盲検下で本剤 20mg/kg を麻酔導入前 3 時間に経口投与した。本剤を投与した 45 例中、WHO グレードⅢ・Ⅳ以外の 4 例及び腫瘍本体に蛍光が認められなかった 3 例を除いた有効性評価症例 38 例において、主要評価項目である蛍光組織の陽性診断率 (患者割合) は 65.8% (25/38 例)、蛍光の強/弱別での強蛍光領域及び弱蛍光領域では、それぞれ 94.4% (34/36 例) 及び 65.8% (25/38 例) であった。また、蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率は 85.6% (190/222 検体)、強蛍光領域及び弱蛍光領域では、それぞれ 94.4% (102/108 検体) 及び 77.2% (88/114 検体) であった。

【薬効薬理】

In vitro における悪性腫瘍細胞及び正常細胞を用いた

5-ALA 添加時の PPIX 生成量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞では顕著に増加し、高い蓄積が認められている⁴⁾。また、担癌ウサギに 5-ALA を耳静脈内投与した時の PPIX の脳内分布を検討した試験では、白質、灰白質より腫瘍部で多く認められている⁵⁾。

この作用機序として、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成までの酵素活性が高いこと及び PPIX からヘムを触媒する酵素活性が低いことから、腫瘍細胞では正常細胞に比べてより多くの PPIX が蓄積すると考えられている^{6, 7)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：アミノレブリン酸塩酸塩

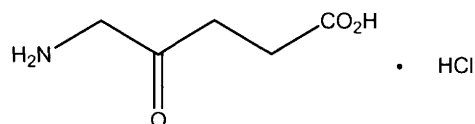
英名：Aminolevulinic Acid Hydrochloride

化学名：5-Amino-4-oxopentanoic acid hydrochloride

分子式： $C_5H_9NO_3 \cdot HCl$

分子量：167.59

構造式：



性状：白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融点：約 153°C (分解)

【承認条件】

本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

アラグリオ内用剤 1.5g：1 パイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：第Ⅲ相試験
- 2) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験
- 3) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
- 4) Iinuma S, et al.: Br J Cancer. 1994; 70: 21-28
- 5) Lilje L, et al.: J Clin Laser Med Surg. 1998; 16: 81-91
- 6) Navone NM, et al.: Int J Biochem. 1990; 22: 1407-1411
- 7) Kondo M, et al.: Cell Biol Toxicol. 1993; 9: 95-105

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

SBI ファーマ株式会社 お問い合わせ窓口

〒106-6020 東京都港区六本木一丁目 6 番 1 号

TEL: 03-6229-0095

製造販売元 SBI ファーマ株式会社

〒106-6020 東京都港区六本木一丁目 6 番 1 号

®: SBI ファーマ株式会社 登録商標

様式 3

(報道発表用)

1	販売名	スチバーガ錠 40mg
2	一般名	レゴラフェニブ水和物
3	申請者名	バイエル薬品株式会社
4	成分・含量	1 錠中、レゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する。
5	用法・用量	通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
7	備考	本剤は、キナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。 本申請は優先審査である。

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示劇 薬
処方せん医薬品[※]抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
スチバーガ錠 40mg
(レゴラフェニブ錠)

日本標準商品分類番号 874291	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2012年9月



Stivarga 40mg

(案)

D O

■ 警告

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」、「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）

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

■ 組成・性状

販売名	スチバーガ錠 40mg
成分・含量	1錠中、レゴラフェニブ 40mg（レゴラフェニブ水和物として 41.49mg）を含有する。
添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン
色・剤形	淡赤色楕円形のフィルムコーティング錠
外形（識別コード）	
長径 (mm)	16
短径 (mm)	7
厚さ (mm)	5.6
重さ (mg)	472.00

■ 効能・効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「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。
- 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

■ 用法・用量

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1

サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤と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。
- 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体の C_{max} 及び AUC の低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物の C_{max} 及び AUC の低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。[「薬物動態」の項参照]
- 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回80mgを下限とすること）。

手足症候群

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
グレード2	1回目： 本剤の投与量を40mg（1錠）減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。 7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。 4回目： 本剤の投与を中止する。
グレード3	1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。 3回目： 本剤の投与を中止する。

肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。 2回目： 本剤の投与を中止する。 ^{注1)}

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の 20 倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の 3 倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の 2 倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)} ジルベール症候群 ^{注2)} の患者において ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定する ALT (GPT) 又は AST (GOT) の基準に従う。

注 1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。

注 2) 本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。

高血圧

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード 2 (無症候性)	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を 40mg (1錠) 減量する。 ^{注3)}
グレード 2 (症候性)	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を 40mg (1錠) 減量する。 ^{注3)}
グレード 3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を 40mg (1錠) 減量する。 ^{注3)} 投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに 40mg (1錠) 減量する。
グレード 4	本剤の投与を中止する。

注 3) 血圧コントロールの基準は、拡張期血圧 100mmHg 以下とした。

その他の副作用

グレード 3 以上の副作用発現時は、グレード 2 以下に軽快するまで休薬し、投与量を 40mg (1錠) 減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 に準じる。

■ 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) 重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がない。「薬物動態」の項参照]
- (2) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (3) 脳転移のある患者 [脳出血があらわれるおそれがある。]
- (4) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者 [心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑等の皮膚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適切な処置を行うこと。必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。

[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照]

- (2) AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。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。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (3) 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照]
- (4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
- (5) 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 及びグルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A9 により代謝される。また、定常状態における未変化体及び活性代謝物 (N-オキサイド体である M-2 及び N-オキサイドアミド体である M-5) の血漿中濃度は、UGT1A1、UGT1A9、乳糖耐性蛋白 (BCRP)、P-糖蛋白 (P-gp)、CYP2C9、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害する濃度に達する可能性がある。 [「薬物動態」の項参照]

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導薬 (リファンピシン等)	本剤単回投与とリファンピシンの併用により、未変化体の AUC 及び Cmax がそれぞれ 50% 及び 20% 減少した。M-2 の Cmax は 1.6 倍に増加し、M-5 の AUC 及び Cmax はそれぞれ 3.6 倍及び 4.2 倍増加したが、M-2 の AUC は変化しなかった。 CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。
CYP3A4 阻害薬 (ケトコナゾール等)	本剤単回投与とケトコナゾールの併用により、未変化体の AUC 及び Cmax はそれぞれ 33% 及び 40% 増加した。M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 94% 及び 93% 減少し、Cmax はそれぞれ 97% 及び 94% 減少した。 CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、C _{max} はそれぞれ22%増加及び9%減少した。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。

4. 副作用

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、500例中（日本人65例を含む）465例（93.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群225例（45.0%）、下痢169例（33.8%）、食欲減退152例（30.4%）、疲労145例（29.0%）、発声障害142例（28.4%）、高血圧139例（27.8%）、発疹113例（22.6%）等であった。（承認時）副作用の頻度は、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した。この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 手足症候群（45.0%）：手足症候群があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.2%）、多形紅斑（0.8%）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝不全（0.4%）、肝機能障害（2.8%）、黄疸（0.6%）：AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、肝不全により死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 出血（10.8%）：消化管出血（1.0%）、喀血（0.4%）、肺出血（0.4%）、腹腔内出血（0.2%）、腔出血（0.2%）、脳出血（頻度不明）、鼻出血（7.4%）、血尿（1.2%）等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血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。
- 5) 血栓塞栓症：心筋虚血（0.2%）、心筋梗塞（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 高血圧（27.8%）、高血圧クリーゼ（0.2%）：高血圧があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼ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。
- 7) 可逆性後白質脳症（頻度不明）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中

止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

- 8) 消化管穿孔（頻度不明）、消化管瘻（0.2%）：消化管穿孔、消化管瘻があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、不眠、失声症	傾眠、振戦
感覚器		味覚異常、耳鳴	
消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、腹痛、リパーゼ上昇、口内乾燥、アミラーゼ上昇、口唇炎、肛門の炎症、歯周病、痔核	消化不良、胃腸炎、胃食道逆流、鼓腸
循環器		頻脈	QT延長、動悸
呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻炎、鼻漏
血液	血小板減少	貧血、ヘモグロビン減少、INR上昇、好中球減少、リンパ球減少	白血球減少
肝臓		高ビリルビン血症、AST（GOT）上昇、Al-P上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇	γ-GTP上昇、肝機能異常
腎臓		蛋白尿、血中クレアチニン上昇	高尿酸血症、BUN上昇、総蛋白減少
筋・骨格系		筋骨格硬直、関節痛、筋力低下	
皮膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、紅斑、そう痒、爪の障害、ざ瘡、剥脱性発疹、皮膚亀裂、蕁麻疹、皮膚肥厚	多汗症、皮膚毒性、皮膚剥脱
その他	疲労、無力症、疼痛、粘膜炎、体重減少、発熱	感染、低リン酸血症、低カルシウム血症、浮腫、甲状腺機能低下症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、甲状腺機能検査値異常、脱水、低マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症	ほてり、悪寒、尿潜血

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女性には、投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。ウサギの胚・胎児毒性試験（0.4mg/kg～1.6mg/kgを器官形成期に経口投与）において、着床後胚死亡及び胎児奇形（内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている¹⁾。〕
- (2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験はない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。〕

8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は，220mg 1日1回である。この際に観察された副作用は主として皮膚障害，発声障害，下痢，粘膜炎，口内乾燥，食欲減退，高血圧及び疲労であった。過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を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

- (1) 本剤投与後にケラトアカントーマ，皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。
- (2) 反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）の病理組織学的検査において，精巣（精細管萎縮，成熟遅延，巨細胞），卵巣（萎縮，嚢胞状黄体），子宮（萎縮）の形態学的変化が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

■ 薬物動態

1. 血漿中濃度

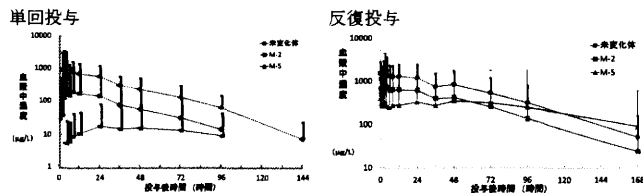
(1) 単回及び反復投与

日本人固形がん患者に本剤 160mg を 1日1回，単回（15例）又は 21日間反復投与（12例）した際の血漿中未変化体濃度は，投与約 4 時間後に明瞭なピークを示し，続いて 48 時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移したことから，本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆された³⁾。定常状態における未変化体，M-2 及び M-5 の血漿中濃度の C_{max} の蓄積比はそれぞれ 2.0，4.8 及び 36 であり，AUC(0-24)の蓄積比はそれぞれ 2.1，5.2 及び 37 であった。

日本人固形がん患者に本剤 160mg を単回（N=15）又は 1日1回，21日間反復（N=12）経口投与した際の未変化体，M-2 及び M-5 の薬物動態学的パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕

		AUC (mg·h/L)	AUC(0-24) (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ²⁾ (h)	t _{1/2} (h)
単 回 投 与	未変化体	34.6 (84.2)	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4.0 (1.9-8.1)	27.4 (29.9)
	M-2	7.82 (301)	3.70 (341)	0.273 (389)	4.3 (2.8-24.0)	24.8 (27.7)
	M-5	3.44 (112)	0.380 (164)	0.0311 (167)	24.0 (2.8-71.3)	60.8 (78.2)
反 復 投 与	未変化体	—	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	3.6 (0.6-47.9)	30.4 (26.2)
	M-2	—	15.6 (213)	1.04 (214)	4.3 (0.6-47.9)	29.5 (24.1)
	M-5	—	7.12 (459)	0.515 (414)	35.6 (0.6-73.2)	57.5 (33.7)

注) t_{max}：中央値（範囲）



日本人固形がん患者に本剤 160mg を単回（N=15）又は 1日1回，21日間反復（N=12）経口投与した際の未変化体，M-2 及び M-5 の血漿中濃度推移（幾何平均値/幾何標準偏差，片対数表示）

外国人固形がん患者に本剤 120～220mg 投与時の定常状態における未変化体の AUC(0-24)は用量に伴い増加したが，その増加は用量比を下回るものであった。C_{max} は増量による上昇はみられなかった。（注：本剤の承認用量は 160mg/日である。）

(2) 食事の影響

外国人健康男性に本剤 160mg を低脂肪食（約 319kcal，脂肪含量 8.2g）摂取後に単回経口投与したとき，空腹時と比較して，未変化体，M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 136，140 及び 123%，C_{max} はそれぞれ 154，130 及び 112% となった。また，高脂肪食（約 945kcal，脂肪含量 54.6g）摂取後に単回経口投与したとき，空腹時と比較して，未変化体，M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 148，80 及び 49%，C_{max} はそれぞれ 173，72 及び 41% となった。

2. 分布

In vitro 試験において，未変化体，M-2 及び M-5 の血漿蛋白結合率は，それぞれ 99.5，99.8 及び 99.95% であった。

3. 代謝・排泄

In vitro 試験において，本剤は，CYP3A4 によって酸化的に代謝され，また，未変化体と同様の薬理活性を有する M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。さらに，*in vitro* 試験において，本剤は UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されている。

外国人健康男性 4 例に ¹⁴C レゴラフェニブ 120mg を経口投与した際，投与量の 90% が投与後 12 日以内に排泄され，71%（未変化体 47%，代謝物 24%）が糞中に，19% がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。

4. 肝機能障害患者における薬物動態

本剤 100mg を単回投与した際の臨床成績（外国人）では，軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A，Child-Pugh 分類 B）のある患者の未変化体，M-2 及び M-5 の AUC 及び C_{max} は，肝機能が正常な患者と類似していた。（注：本剤の承認用量は 160mg/日である。）重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者の薬物動態は検討していない。

5. 腎機能障害患者における薬物動態

軽度腎機能障害（eGFR 60～89mL/min/1.73m²）のある患者（日本人を含む）に本剤 160mg を 1日1回，21日間反復投与した際の定常状態における未変化体，M-2 及び M-5 の AUC 及び C_{max} は，腎機能が正常な患者と類似していた。中等度腎機能障害（eGFR 30～59mL/min/1.73m²）のある患者の成績は限られている。また，重度の腎機能障害のある患者（eGFR <30 mL/min/1.73m²）又は末期腎疾患の患者における薬物動態は検討していない。eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過量）は MDRD 式により算出した。

6. 薬物相互作用

In vitro 試験の結果から、本剤 160mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態において未変化体は CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP3A4 を、M-2 は CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 及び CYP3A4 を、M-5 は CYP2C8 を阻害する可能性が示唆された。また、*in vitro* 試験の結果から、本剤 160mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態において未変化体及び M-2 は UGT1A1 及び UGT1A9 を介するグルクロン酸抱合を阻害し、M-5 は UGT1A1 を阻害する可能性が示唆された。さらに、*in vitro* 試験の結果から、本剤 160mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態において未変化体は P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された。

外国人固形がん患者を対象に本剤併用投与が CYP プロープ基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりロシグリタゾン (CYP2C8 基質)、ワルファリン (CYP2C9 基質)、及びミダゾラム (CYP3A4 基質) の AUC はそれぞれ 102, 125 及び 112%, Cmax はそれぞれ 99.1, 126 及び 128% となった。また、オメプラゾール (CYP2C19 基質) については、本剤併用投与により投与 6 時間後の血漿中 5-OH オメプラゾール/オメプラゾール濃度比は 96.1% となった。

■ 臨床成績

国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験 (CORRECT 試験)⁴⁾

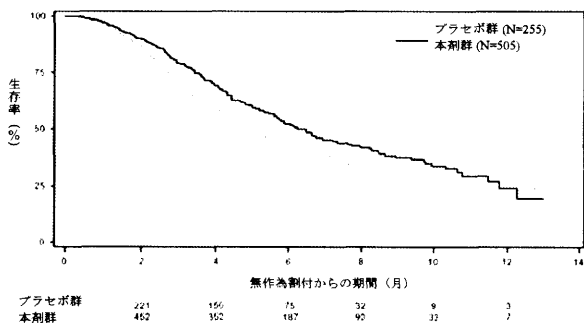
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン^{注 1)}、イリノテカン及びベパシズマブ、並びに腫瘍組織における KRAS 遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療後に病勢進行した、若しくはこれらの治療法が適応とならない遠隔転移を有する結腸・直腸癌の患者 760 例 (Performance Status: 全身状態の指標 0 又は 1, 日本人 100 例を含む) を対象に、至適支持療法の併用下で本剤 160mg 1 日 1 回食事 (総熱量に占める脂肪の割合は 30% 未満) 摂取後に 3 週間投与+1 週間休薬 (本剤群) とプラセボ投与 (プラセボ群) を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた。

注 1) 術後補助化学療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後 6 ヶ月以内に病勢進行した患者は、遠隔転移後にオキサリプラチンが投与されていなくても対象とした。

有効性解析の結果

評価項目	本剤群 (N=505) ^{注 2)}	プラセボ群 (N=255) ^{注 2)}	P 値 (片側検定)	ハザード比
全生存期間 中央値 (日) (95%信頼区間)	196 (178, 222)	151 (134, 177)	0.005178	0.774 (0.636, 0.942)

注 2) 日本人例数は本剤群 67 例、プラセボ群 33 例であった。



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

■ 薬効薬理

1. 抗腫瘍効果^{5, 6)}

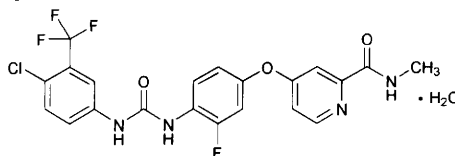
レゴラフェニブは、結腸・直腸癌由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で腫瘍増殖を抑制した。

2. 作用機序^{5, 7)}

レゴラフェニブは、腫瘍血管新生 (VEGFR1~3, TIE2), 腫瘍微小環境 (PDGFR, FGFR) 及び腫瘍形成 (KIT, RET, RAF-1, BRAF) に関わるキナーゼを阻害する (*in vitro*)。レゴラフェニブは、腫瘍を移植したマウス又はラットにおいて、腫瘍血管新生を抑制し、腫瘍細胞増殖のシグナル伝達経路を阻害した。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate) JAN (regorafenib) INN

化学名: 4-[4-([4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl)amino]-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

分子式: C₂₁H₁₆ClF₄N₄O₃ · H₂O

分子量: 500.83

性状: 本品は白色～微淡赤色又は微帯褐色の粉末である。本品はエタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■ 包装

錠剤 PTP 包装 28 錠 (4 錠×7)

■ 主要文献

- Langewische FW: バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (2009)
- Sandmann S: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁中分泌に関する試験] (2011)
- Christensen O: バイエル薬品社内資料 [日本人進行固形がん患者を対象とした国内第 I 相臨床試験] (2011)
- Wagner A: バイエル薬品社内資料 [転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験] (2012)
- Wilhelm SM et al.: Int J Cancer 129, 245 (2011)
- Fichtner I: バイエル薬品社内資料 [ヒト結腸癌異種移植モデルにおけるレゴラフェニブ及び代謝物の作用に関する試験] (2011)
- Jackson L: バイエル薬品社内資料 [キナーゼ阻害に関する試験] (2010)

■ 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。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元(輸入) バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

(新聞発表用)

1	販売名	スタリビルド配合錠
2	一般名	エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
3	申請者名	日本たばこ産業株式会社
4	成分・含量	1錠中にエルビテグラビル 150 mg, コビスタット 150 mg, エムトリシタビン 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300 mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245 mg) を含有する錠剤
5	用法・用量	通常, 成人には 1 回 1 錠 (エルビテグラビルとして 150 mg, コビスタットとして 150 mg, エムトリシタビンとして 200 mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300 mg を含有) を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。
6	効能・効果	HIV-1 感染症
7	備考	添付文書 (案) を別紙として添付 本剤は, インテグラーゼ阻害剤のエルビテグラビル, 薬物動態学的増強因子のコビスタット並びに核酸系逆転写酵素阻害剤のエムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の配合錠である。

20**年**月作成（第1版）

●薬
処方せん医薬品^{注1)}

抗ウイルス化学療法剤 スタリビルド®配合錠

Stribild® Combination Tab.

(エルビテグラビル/コビススタット/エムトリシタビン/
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠)

日本標準商品分類番号

87625

承認番号	
薬価収載	20**年**月
販売開始	20**年**月
国際誕生	2012年8月

貯法等：乾燥剤を同封した気密容器、室温保存

開栓後は湿気を避けて保存すること

使用期限：2年（外箱及びラベルに表示の使用期限を参照のこと）

注1）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

ソプロキシルフマル酸塩を含む製剤と併用しないこと。

2. 投与開始時にクレアチニンクリアランスが70mL/min以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。

【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〔中等度及び重度の腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。〕
 - 重度の肝機能障害のある患者〔エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
 - 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化についてはすべて担当医に報告すること。
 - 本剤の長期投与による影響については現在のところ不明であること。
 - 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていないこと。
 - 担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
 - 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。
- 本剤は、CYP3Aの選択的阻害薬であるコビススタットを含有するため、CYP3Aにより主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。
- 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗HIV薬と併用しないこと。また、コビススタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤、及びエムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。
- エムトリシタビン又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。
- 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候群のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシステス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、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、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シンバスタチン、ピモジド、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル（アドシルカ）、プロナセリン、アゼルニジピン、リパーロキサパン、トリアゾラム、ミダゾラム（「相互作用」の項参照）

【組成・性状】

有効成分 (1錠中)	エルビテグラビル 150mg、コビススタット 150mg、エムトリシタビン 200mg 及び テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg (テノホビル ジソプロキシルとして 245mg)
添加物	二酸化ケイ素、クロスカルメロース Na、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、セルロース、ラウリル硫酸 Na、ステアリン酸 Mg、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、青色 2 号、マクロゴール、三酸化鉄、酸化チタン、タルク
性状・剤形	緑色のフィルムコーティング錠
外形	
サイズ	長径 約 20.0mm、短径 約 10.0mm、重量 約 1390mg
識別コード	GSI - 1

【効能・効果】

HIV-1 感染症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人には 1 回 1 錠（エルビテグラビルとして 150mg、コビススタットとして 150mg、エムトリシタビンとして 200mg 及び テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として 300mg を含有）を 1 日 1 回食事中又は食直後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤は、エルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン及び テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の 4 成分を含有した配合錠である。本剤の有効成分であるエムトリシタビン又は テノホビル ジ

があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

- (6) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 本剤の臨床試験で、96週投与の結果において、腰椎と大腿骨頭部の骨密度の減少が認められている。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の144週投与の結果においても、腰椎と大腿骨頭部の骨密度の減少及び骨代謝マーカー（骨型アルカリホスファターゼ、血清オステオカルシン、血清Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド及び尿中Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド）の増加が認められ、骨代謝回転の亢進が示唆されている。また、血清副甲状腺ホルモン及び1,25ビタミンDの増加も認められている。病的骨折の既往のある患者又はその他の慢性骨疾患を有する患者では、十分な観察を行い、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。
- (8) アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、 C_{max} の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。
- (9) 抗HIV薬の使用により、**体脂肪の再分布／蓄積**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (10) エムトリシタビン製剤の試験において**皮膚変色**が発現し、その発現頻度は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。

3. 相互作用

エルビテグラビル：CYP3Aで代謝され、CYP2C9に対する弱い誘導作用を有する¹⁾。

コピシタット：CYP3A及び一部がCYP2D6で代謝され、CYP3A及びCYP2D6を阻害し²⁾、またP-糖蛋白、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3を含むトランスポーターを阻害する³⁾。

テノホビル及びエムトリシタビン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される⁴⁾⁵⁾。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩はCYP1Aをわずかに阻害する⁶⁾。

- (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン） 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	エルビテグラビル及びコピシタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	これら薬剤はCYP3Aを誘導するため。
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（ジヒデルゴット） エルゴタミン酒石酸塩（クリアミン） エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリン） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メテルギン）	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管れん縮、四肢及びその他組織の虚血等）が起こる可能性がある。	コピシタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
シンバスタチン（リポバス）	シンバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な有害事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。	
ピモジド（オーラップ）	ピモジドの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）が起こる可能性がある。	

シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（アドシルカ）	これら薬剤の血中濃度が上昇し、視覚障害、低血圧、持続勃起及び失神等の有害事象が起こる可能性がある。
プロナセリン（ロナセン） アゼルニジピン（カルブロック） リバーロキサバン（イグザレルト）	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象が起こる可能性がある。
トリアゾラム（ハルシオン） ミダゾラム（ドルミカム）	これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（鎮静作用の延長や増強又は呼吸抑制等）が起こる可能性がある。

- (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
アミオダロン塩酸塩 ベプリジル塩酸塩水和物 ジソピラミド フレカイニド酢酸塩 リドカイン塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	コピシタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス		
クロナゼパム エトスクシミド	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
パロキセチン塩酸塩水和物 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
コルヒチン	コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性があるため、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。	
アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ペラパミル塩酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
フルチカゾンプロピオン酸エステル（吸入剤、点鼻剤）	フルチカゾンの血中濃度が上昇し、血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は、他剤への変更を考慮すること。	

アトルバスタチンカルシウム水和物	アトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタチンカルシウム水和物と併用する場合は、最少量から投与し、安全性を観察しながら増量すること。	
サルメテロールキシナホ酸塩	サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT延長、動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性がある。	
ペルフェナジンリスベリドン	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。	
シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
クロラゼパ酸ナカリウム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ゾルピデム酒石酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。また、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	
ダサチニブ水和物 ラパチニブチル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピソフマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	エルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、カルバマゼピンの血中濃度が上昇する可能性があるため、他の抗てんかん薬等への変更を考慮すること。	これら薬剤はCYP3Aを誘導するため。また、カルバマゼピンの血中濃度が上昇は、コピシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンは、CYP3Aを誘導するため。
クラリスロマイシン テリスロマイシン	これら薬剤及びコピシスタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコピシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
イトラコナゾール ポリコナゾール	エルビテグラビル、コピシスタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコピシスタットのCYP3A等に対する阻害作用が考えられる。

酒石酸トルテロジン デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	コピシスタットのCYP3A及びCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
メトプロロール酒石酸塩 チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察し、減量等の措置を考慮すること。	コピシスタットのCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が低下又は上昇する可能性があるためINRのモニタリングを行うことが望ましい。	機序不明。
マグネシウム/アルミニウム含有制酸剤	エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため、2時間以上間隔をあけて投与することが望ましい。	エルビテグラビル50mg及びリトナビル100mg投与2時間前又は2時間後にマグネシウム/アルミニウム含有制酸剤を投与した場合、エルビテグラビルのAUC、 C_{max} 及び C_{min} がそれぞれ10~20%程度低下した ⁷⁾ 。
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある。	本剤とノルゲステチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオールとの併用により、エチニルエストラジオールのAUCが25%、 C_{min} が44%低下した ⁸⁾ 。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	コピシスタット150mgとジゴキシン0.5mgの併用により、ジゴキシンの C_{max} が41%上昇した ⁹⁾ 。
リファブチン	エルビテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	エルビテグラビル150mg、コピシスタット150mg及びリファブチン150mgの併用により、エルビテグラビルとコピシスタットの C_{min} が70%程度低下した。また、エルビテグラビルのAUCが21%低下した。リファブチンの25-脱アセチル体代謝物の C_{max} が384%、AUCが525%及び C_{min} が394%上昇した ¹⁰⁾ 。

アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル 塩酸塩	これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延し、これら薬剤、エムトリシタピン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。
---	------------------------------	--

4. 副作用

外国における抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者を対象とした本剤の臨床試験(96 週時)において、701 例中 330 例(47.1%)に副作用(臨床検査値異常除く)が認められた。主な副作用は、悪心 110 例(15.7%)、下痢 85 例(12.1%)、異常な夢 61 例(8.7%)、頭痛 50 例(7.1%)等であった。

臨床検査値異常では、CK (CPK) 増加 46 例(6.6%)が多かった。

(1) 重大な副作用

1) 腎不全又は重度の腎機能障害 (<1%)

腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、臨床検査値に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。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。

2) 肺炎(頻度不明)^{注2)}

肺炎があらわれることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 乳酸アシドーシス(頻度不明)^{注2)}

乳酸アシドーシスがあらわれることがあるので、このような場合には、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

下記の副作用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は適切な処置を行うこと。

頻度 種類	2%以上	2%未満
代謝及び 栄養障害		食欲減退、高コレステロール血症、高脂血症、インスリン抵抗性、アルコール不耐性、ビタミンD欠乏、高トリグリセリド血症、食欲亢進
精神障害	異常な夢、不眠症	睡眠障害、不安、うつ病、リビド一減退、悪夢、気分動揺、自殺念慮、パニック発作、怒り、多幸気分、失見当識、妄想症、不安障害、感情不安定
神経系障 害	頭痛、浮動性めまい	傾眠、味覚異常、注意力障害、錯感覚、片頭痛、精神的機能障害、記憶障害、協調運動異常、振戦、感覚鈍麻、知覚過敏、嗅覚錯誤、認知障害、嗜眠、運動失調、緊張性頭痛
眼障害		黄疸眼、視力障害、眼そう痒症、流涙増加、眼乾燥、眼瞼痙攣
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐、鼓腸	消化不良、便秘、腹痛、腹部膨満、腹部不快感、口内乾燥、胃食道逆流性疾患、口唇炎、口の感覚鈍麻、上腹部痛、肛門周囲痛、心窩部不快感、腸炎、嚥下障害、排便回数増加、便意切迫、口唇乾燥、流涎過多、舌障害
皮膚及び 皮下組織 障害		発疹、そう痒症、全身性そう痒症、掻汗、多汗症、紅斑、斑状丘疹状皮疹、光線過敏性反応、皮膚色素過剰、剥脱性皮膚炎、湿疹、皮膚疼痛、好酸球性膿疱性毛包炎、丘疹性皮疹、皮膚炎、脂肪肥大症

筋骨格系 及び結合 組織障害		筋肉痛、顎関節症候群、重感、筋骨格痛、四肢不快感、筋痙攣、骨粗鬆症、関節痛
腎及び尿 路障害		血尿、蛋白尿、頻尿、腎仙痛、ミクロアルブミン尿、腎結石症
一般・全身 障害及び 投与部位 の状態	疲労	異常感、無力症、発熱、熱感、易刺激性、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、空腹、悪寒、宿酔、脂肪増加
臨床検査 ^{注3)}	CK (CPK) 増加、尿中赤血球陽性、アミラーゼ増加、AST (GOT) 増加、好中球数減少	ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加、リパーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖増加、血中ビリルビン増加、血中尿酸増加、血小板数減少、尿中蛋白陽性、血中ブドウ糖減少、血中アルブミン減少、血中クレアチニン増加、血中リン減少、血中トリグリセリド増加、ヘモグロビン減少、血中カリウム増加
その他		勃起不全、しゃっくり、高血圧、ほてり、パーキトリンパ腫、挫傷、薬物過敏症、回転性めまい、肝損傷、低比重リポ蛋白増加、体重減少、右脚ブロック、肝炎、鼻炎、糸球体濾過率異常

注2) エムトリシタピン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフルマール酸塩製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。

注3) グレード3及び4の臨床検査値異常を示した。

5. 高齢者への投与

本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[エルビテグラビル及びコピシスタットのヒト乳汁への移行は不明であるが、エムトリシタピン及びテノホビルのヒト乳汁への移行が報告されている¹¹⁾。動物実験(ラット)においてエルビテグラビル、コピシスタット及びテノホビルの乳汁への移行が報告されている。また、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。

8. 過量投与

本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用(「副作用」の項参照)について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタピン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコピシスタットは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析による除去は有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

粉砕時の安定性データは得られていないため、本剤を粉砕して使用しないこと。

10. その他の注意

(1) テノホビル ジソプロキシルフルマール酸塩のマウスを用いたがん原性試験(2年間)において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の10倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。

(2) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能(GFR)に及ぼすコピシスタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算クレアチンクリアランス及び24時間内因性クレアチンクリアランスはプラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量を測定したところ、変化はなかった。

【薬物動態】

＜外国人における成績＞

1. 吸収及びバイオアベイラビリティ

HIV-1 感染症患者に本剤を食直後に投与した結果、エルビテグラビル、コピシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの血漿中濃度は、それぞれ4時間後、3時間後、3時間後及び2時間後に最高値に達した。それぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

表1 本剤反復経口投与時のエルビテグラビル、コピシスタット、エムトリシタビン及びテノホビルの薬物動態パラメータ

	エルビテグラビル ^{注4)}	コピシスタット ^{注5)}	エムトリシタビン ^{注5)}	テノホビル ^{注5)}
C _{max} (µg/mL)	1.7±0.4 [0.4:3.7]	1.1±0.4 [0.1:2.1]	1.9±0.5 [0.6:3.6]	0.45±0.2 [0.2:1.2]
AUC _{tau} (µg·hr/mL)	23.0±7.5 [4.4:69.8]	8.3±3.8 [0.5:18.3]	12.7±4.5 [5.2:34.1]	4.4±2.2 [2.1:18.2]
C _{trough} (µg/mL)	0.45±0.26 [0.05:2.34]	0.05±0.13 [0.01:0.92]	0.14±0.25 [0.04:1.94]	0.10±0.08 [0.04:0.58]

平均値±標準偏差 [最小値:最大値]

注4) 母集団薬物動態解析結果, N=419

注5) ノンコンパートメント解析結果, N=61~62, コピシスタット C_{trough}のみ N=53

2. 食事の影響¹²⁾

本剤を空腹時に投与した場合、軽食(373kcal, 20%が脂肪由来)摂取時と比較してエルビテグラビル及びテノホビルの AUC_{inf} は、それぞれ平均26%及び19%低下した。コピシスタット及びエムトリシタビンの AUC_{inf} は、それぞれ平均3%低下及び5%上昇した。また、高脂肪食(800kcal, 50%が脂肪由来)摂取時と比較してエルビテグラビル及びテノホビルの AUC_{inf} は、それぞれ平均46%及び19%低下した。コピシスタット及びエムトリシタビンの AUC_{inf} は、それぞれ平均21%及び5%上昇した。

3. 分布

エルビテグラビル: ヒト血漿蛋白に対する結合率は、1ng/mL~1.6µg/mLの濃度範囲において濃度に依存せず98~99%であった。エルビテグラビルの血中濃度/血漿中濃度比は0.73(平均値)であった。¹³⁾
コピシスタット: ヒト血漿蛋白に対する結合率は97~98%であり¹⁴⁾、血中濃度/血漿中濃度比は0.5(平均値)であった。²⁾
エムトリシタビン: ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.02~200µg/mLの濃度範囲において濃度に依存せず4%未満であった。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩: ヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.01~25µg/mLの濃度範囲において濃度に依存せず0.7%未満であった。

4. 代謝

エルビテグラビル: 肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、主に CYP3A により代謝され、また UGT1A1/3 によりグルクロン酸抱合を受けた¹⁾。
コピシスタット: 肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、主に CYP3A により代謝され、一部 CYP2D6 で代謝された²⁾。また、*in vivo* 試料中にグルクロン酸抱合体は検出されなかった²⁾。
エムトリシタビン: *in vitro* 試験及び *in vivo* 試料中で代謝物はほとんど検出されなかった¹⁵⁾¹⁸⁾。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩: 経口投与後速やかにテノホビルに代謝され、その後細胞内でテノホビルニリン酸に代謝された。また、*in vitro* 試験から、テノホビル ジソプロキシル及びテノホビルはいずれも CYP の基質ではないことが示された¹⁶⁾。

5. 排泄

エルビテグラビル: 健康被験者に本剤反復投与後のエルビテグラビルの消失半減期は約12.9時間(中央値)であった¹⁷⁾。¹⁴C-エルビテグラビル 50mg をリトナビル 100mg でブーストして投与したところ、投与量の94.8%が糞中に、6.7%が尿中に排泄された¹³⁾。
コピシスタット: 健康被験者に本剤反復投与後のコピシスタットの消失半減期は約3.5時間(中央値)であった¹⁷⁾。コピシスタット 150mg を6日間反復投与した後に¹⁴C-コピシスタット 150mg を経口投与したところ、投与量の86.2%が糞中に、8.2%が尿中に排泄された²⁾。
エムトリシタビン: 健康被験者にエムトリシタビン 200mg 単回投与後の消失半減期は約10時間であった。健康被験者にエムトリシタビン 200mg 反復投与後¹⁴C-エムトリシタビンを単回投与したところ、放射能量の86%は尿中に、14%は糞中に完全に回収された¹⁸⁾。腎ク

リアランスが推定クレアチニンクリアランスを上回ったことから、糸球体ろ過と尿管への能動輸送の両方による排泄が示唆された⁴⁾。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩: HIV-1 感染症患者にテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 単回投与時のテノホビルのβ相半減期は約17時間であった。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 300mg 日1回食後反復経口投与した際、投与量の32%(テノホビル換算)が24時間以内に尿中に回収され、テノホビルを静脈内投与した場合は、投与量の70~80%が72時間までに、テノホビルとして尿中に回収された⁵⁾。腎クリアランスは推定クレアチニンクリアランスを超えていると考えられたことから、糸球体ろ過と尿管への能動輸送による腎排泄が示唆された¹⁹⁾。

6. 腎機能障害患者

エルビテグラビル及びコピシスタット: クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の重度の腎機能障害を有する被験者において、エルビテグラビル 150mg 及びコピシスタット 150mg 投与時の薬物動態を検討した。健康被験者に対し重度の腎機能障害を有する被験者の AUC_{tau} は、エルビテグラビルで約25%低下し、コピシスタットで約25%上昇した²⁰⁾。
エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩: クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の被験者では、クレアチニンクリアランスが80mL/min超の被験者に対しエムトリシタビンの C_{max} 及び AUC は1.3倍及び3.0倍上昇し、テノホビルの C_{max} 及び AUC は1.7倍及び6.6倍上昇した²¹⁾。

7. 肝機能障害患者

エルビテグラビル及びコピシスタット: 中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス B)を有する被験者において、エルビテグラビル 150mg 及びコピシスタット 150mg 投与時の薬物動態を検討した。健康被験者に対し中等度の肝機能障害を有する被験者の AUC_{tau} は、エルビテグラビルで35%上昇し、コピシスタットでは変化が認められなかった²²⁾。
エムトリシタビン: 肝機能障害を有する被験者におけるエムトリシタビンの薬物動態は未検討である。しかし、エムトリシタビンは肝臓の薬物代謝酵素によりほとんど代謝されないため肝機能障害の影響は受けにくいと考えられる¹⁵⁾。
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩: テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を中等度から重度の肝機能障害を有する被験者に投与したときのテノホビルの薬物動態を検討した。健康被験者に対し重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス C)を有する被験者の場合では、C_{max} 及び AUC はそれぞれ1.4倍及び1.4倍上昇した²¹⁾。

8. 薬物相互作用

併用薬投与時のエルビテグラビルの薬物動態への影響を表2に、併用薬投与時のコピシスタットの薬物動態への影響を表3に、エルビテグラビル製剤、エルビテグラビル製剤+コピシスタット製剤、コピシスタット製剤及び本剤投与時の併用薬の薬物動態への影響を表4に示す。
すべての薬物相互作用試験は健康被験者を対象として実施した。

表2 併用薬投与時のエルビテグラビルの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の用量・投与方法 ^{注6)}	エルビテグラビルの用量	コピシスタット又はリトナビルの用量	例数	エルビテグラビルの薬物動態パラメータ比: 平均値(90%信頼区間) 影響なし=1.00		
					C _{max}	AUC	C _{trough}
マグネシウムアルミニウム含有制酸剤 ⁷⁾	20mL 4h前単回	50mg 単回	リトナビル 100mg 単回	8	0.95 (0.84, 1.07)	0.96 (0.88, 1.04)	1.04 (0.93, 1.17)
	20mL 4h後単回				0.98 (0.88, 1.10)	0.98 (0.91, 1.06)	1.00 (0.90, 1.11)
	20mL 2h前単回				0.82 (0.74, 0.91)	0.85 (0.79, 0.91)	0.90 (0.82, 0.99)
	20mL 2h後単回				0.79 (0.71, 0.88)	0.80 (0.75, 0.86)	0.80 (0.73, 0.89)
ファモジン ²³⁾	40mg 12h後 1日1回	150mg 1日1回	コピシスタット 150mg 1日1回	10	1.02 (0.89, 1.17)	1.03 (0.95, 1.13)	1.18 (1.05, 1.32)
	40mg 同時 1日1回				1.00 (0.92, 1.10)	1.03 (0.98, 1.08)	1.07 (0.98, 1.17)
ケトコゾール ²⁴⁾	200mg 同時 1日2回	150mg 1日1回	リトナビル 100mg 1日1回	18	1.17 (1.04, 1.33)	1.48 (1.36, 1.62)	1.67 (1.48, 1.88)

オメプラゾール ²³⁾	40mg 2h前 1日1回	50mg 1日1回	リトナビル 100mg 1日1回	9	0.93 (0.83, 1.04)	0.99 (0.91, 1.07)	0.94 (0.85, 1.04)
	20mg 2h前 1日1回	150mg 1日1回	コピシ スタット 150mg 1日1回	11	1.16 (1.04, 1.30)	1.10 (1.02, 1.19)	1.13 (0.96, 1.34)
	20mg 12h後 1日1回			11	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (0.93, 1.18)	1.10 (0.92, 1.32)
リファブチン ¹⁰⁾	150mg 隔日1回	150mg 1日1回	コピシ スタット 150mg 1日1回	12	0.91 (0.84, 0.99)	0.79 (0.74, 0.85)	0.33 (0.27, 0.40)
ロスバスタチン ¹⁰⁾	10mg 同時 単回	150mg 1日1回	コピシ スタット 150mg 1日1回	10	0.94 (0.83, 1.07)	1.02 (0.91, 1.14)	0.98 (0.83, 1.16)

注6) エルビテグラビル製剤投与からの時間 (h: 時間)

表3 併用薬投与時のコピシスタットの薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の 用量・ 投与方法 (注6)	エルビ テグラ ビルの 用量	コピシ スタット の用量	例数	コピシスタットの 薬物動態パラメータ比: 平均値 (90%信頼区間) 影響なし=1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ファモチジン ²³⁾	40mg 12h後 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	10	1.04 (0.99, 1.08)	1.05 (1.02, 1.08)	1.15 (1.06, 1.26)
	40mg 同時 1日1回			16	1.06 (0.99, 1.13)	1.03 (0.97, 1.11)	1.11 (1.00, 1.24)
オメプラ ゾール ²³⁾	20mg 2h前 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	11	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.85, 1.01)	0.93 (0.74, 1.17)
	20mg 12h後 1日1回			11	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.89, 1.09)	1.02 (0.82, 1.28) ^{注7)}

注7) C_{min}のみ N=10

表4 エルビテグラビル製剤, エルビテグラビル製剤+コピシスタット製剤, コピシスタット製剤及び本剤投与時の併用薬の薬物動態パラメータ比

併用薬	併用薬の 用量	エルビ テグラ ビルの 用量	コピシ スタット の用量	例数	併用薬の薬物動態 パラメータ比: 平均値 (90%信頼区間) 影響なし=1.00		
					C _{max}	AUC	C _{min}
ブプレ ノルフィン ²⁵⁾	16~24mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	17	1.12 (0.98, 1.27)	1.35 (1.18, 1.55)	1.66 (1.43, 1.93)
ノルブ レノルフィン ²⁵⁾					1.24 (1.03, 1.49)	1.42 (1.22, 1.67)	1.57 (1.31, 1.88)
デシブラ ミン (国内 未承認) ⁹⁾	50mg 単回	NA	150mg 1日1回	8	1.24 (1.08, 1.44)	1.65 (1.36, 2.02)	NC
ジゴキシ ン ⁹⁾	0.5mg 単回	NA	150mg 1日1回	22	1.41 (1.29, 1.55)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
ナロキシ ン ²⁵⁾	4~6mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	17	0.72 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.87)	NC
ノルゲス チメート 及び エチニル エストラ ジオール ⁸⁾	0.180/ 0.215/ 0.250mg ノルゲス チメート 1日1回 0.025mg エチニル エストラ ジオール 1日1回	150mg 1日1回 注8)	150mg 1日1回 注8)	13	2.08 (2.00, 2.17)	2.26 (2.15, 2.37)	2.67 (2.43, 2.92)
R-メサ ドン ²⁵⁾	80~ 120mg 1日1回				150mg 1日1回	150mg 1日1回	11
S-メサ ドン ²⁵⁾	80~ 120mg 1日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	11	1.01 (0.91, 1.13)	1.07 (0.96, 1.19)	1.10 (0.95, 1.28)
					0.96 (0.87, 1.06)	1.00 (0.89, 1.12)	1.02 (0.89, 1.17)

リファブチン ¹⁰⁾	150mg 隔日1回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	12	1.09 (0.98, 1.20) 注9)	0.92 (0.83, 1.03) 注9)	0.94 (0.85, 1.04) 注9)
					4.84 (4.09, 5.74) 注9)	6.25 (5.08, 7.69) 注9)	4.94 (4.04, 6.04) 注9)
ロスバスタチン ¹⁰⁾	10mg 単回	150mg 1日1回	150mg 1日1回	10	1.89 (1.48, 2.42)	1.38 (1.14, 1.67)	NC

NA: 投与せず, NC: 未算出

注8) 本剤を用いた薬物動態試験

注9) リファブチン 300mg 1日1回投与時との比較

【臨床成績】

<外国人における成績>

1. 236-0102 試験: 本剤とエファピレンツ/エムトリシタピン/テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩配合錠 (EFV/FTC/TDF) との比較試験²⁶⁾

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 700 例を対象とした本剤の多施設共同二重盲検試験を実施した。試験開始時の患者のクレアチニンクリアランスは、70mL/min 以上であり、患者の平均年齢は 38 歳、89%が男性、63%が白人、28%が黒人及び 2%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は、386cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.8 log₁₀copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が ≤200cells/mm³ の患者は 13%、血漿中 HIV-1 RNA 量が >100,000copies/mL の患者は 33%であった。

2. 236-0103 試験: 本剤とリトナビルでブーストしたアタザナビル硫酸塩 (ATV/r) +エムトリシタピン/テノホビル ジンプロキシルフマル酸塩配合錠 (FTC/TDF) との比較試験²⁷⁾

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者 708 例を対象とした本剤の多施設共同二重盲検試験を実施した。試験開始時の患者のクレアチニンクリアランスは、70mL/min 以上であり、患者の平均年齢は 38 歳、90%が男性、74%が白人、17%が黒人及び 5%がアジア人であった。試験開始時の平均 CD4 リンパ球数は、370cells/mm³、血漿中 HIV-1 RNA 量の平均値は 4.8 log₁₀copies/mL であった。試験開始時の CD4 リンパ球数が ≤200cells/mm³ の患者は 13%、血漿中 HIV-1 RNA 量が >100,000copies/mL の患者は 41%であった。

236-0102 試験の試験開始後 48 週及び 96 週の結果を表 5 に示す。また、236-0103 試験の試験開始後 48 週及び 96 週の結果を表 6 に示す。

表5 236-0102 試験の結果 (48 週及び 96 週評価)

	48週		96週	
	本剤 投与群 (N=348)	EFV/FTC/TDF 投与群 (N=352)	本剤 投与群 (N=348)	EFV/FTC/TDF 投与群 (N=352)
ウイルス学的 効果 HIV-1 RNA量 <50copies/mL	305 (88%)	296 (84%)	293 (84%)	287 (82%)
差 (95%信頼区間)	3.6% (-1.6%~8.8%)		2.7% (-2.9%~8.3%)	
ウイルス学的 失敗例 ^{注10)}	25 (7%)	25 (7%)	22 (6%)	27 (8%)

例数 (%)

表6 236-0103 試験の結果 (48 週及び 96 週評価)

	48週		96週	
	本剤 投与群 (N=353)	ATV/r+FTC/TDF 投与群 (N=355)	本剤 投与群 (N=353)	ATV/r+FTC/TDF 投与群 (N=355)
ウイルス学的 効果 HIV-1 RNA量 <50copies/mL	316 (90%)	309 (87%)	294 (83%)	292 (82%)
差 (95%信頼区間)	2.7% (-2.1%~7.5%)		1.1% (-4.5%~8.7%)	
ウイルス学的 失敗例 ^{注10)}	19 (5%)	18 (5%)	24 (7%)	26 (7%)

例数 (%)

注 10) 試験開始後 48 週又は 96 週の血漿中 HIV-1 RNA 量が ≥ 50copies/mL の症例、治療効果の欠如及び減弱により早期に中止した症例、有害事象、死亡、治療効果の欠如又は減弱以外の理由で中止した症例のうち、中止時の血漿中 HIV-1 RNA 量が ≥50copies/mL であった症例

236-0102 試験において試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加

量は、本剤投与群で 230cells/mm³、EFV/FTC/TDF 投与群で 193cells/mm³であった。また、試験開始後 96 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で 278cells/mm³、EFV/FTC/TDF 投与群で 247cells/mm³であった。

236-0103 試験において試験開始後 48 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で 202cells/mm³、ATV/r+FTC/TDF 投与群で 201cells/mm³であった。また、試験開始後 96 週の CD4 リンパ球数の平均増加量は、本剤投与群で 242cells/mm³、ATV/r+FTC/TDF 投与群で 240cells/mm³であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

エルビテグラビル：エルビテグラビルは、HIV-1 インテグラーゼの阻害薬である。インテグラーゼの阻害により、HIV-DNA の宿主 DNA への組み込みを抑え、HIV-1 プロウイルスの形成及びウイルス増殖を阻止する。エルビテグラビルは、ヒトトポイソメラーゼ I 及び II をいづれも阻害しない²⁸⁾。

コピシタット：コピシタットは、GYP3A の選択的な阻害薬である²⁹⁾。

エムトリシタピン：エムトリシタピンは、シチジンの合成ヌクレオシド誘導体であり、細胞内酵素によりリン酸化されエムトリシタピン 5'-三リン酸となる²⁹⁾。エムトリシタピン 5'-三リン酸は HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシシチジン 5'-三リン酸と競合すること及び新生ウイルス DNA に取り込まれた後に、DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する³⁰⁾。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α、β、ε 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するエムトリシタピン 5'-三リン酸の阻害作用は弱い。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は、アデノシン-リン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル誘導体である。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩からテノホビルへの変換にはジエステルの加水分解が必要であり、その後細胞内酵素によりリン酸化を受け、テノホビルニリン酸となる³¹⁾。テノホビルニリン酸は、HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV-1 逆転写酵素の活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α、β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するテノホビルニリン酸の阻害作用は弱い³²⁾。

2. 抗ウイルス作用 (in vitro)

培養細胞を用いた in vitro 併用試験では、エルビテグラビル、エムトリシタピン及びテノホビルの 3 薬併用による拮抗作用はなく、コピシタットを加えても影響は認められなかった。

エルビテグラビル：ヒト T リンパ芽球様細胞、単球/マクロファージ及び末梢血リンパ球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエルビテグラビルの抗ウイルス活性を評価した。エルビテグラビルの 50%阻害濃度 (EC₅₀ 値) は 0.02~1.7nM の範囲であった³³⁾。

コピシタット：コピシタットは、HIV-1、HBV 及び HCV に対する抗ウイルス活性を有さず、またエルビテグラビル、エムトリシタピンあるいはテノホビルの抗ウイルス活性に対する拮抗作用は認められなかった³⁴⁾。

エムトリシタピン：ヒト T リンパ芽球様細胞株、MAGI-COR5 細胞株及び末梢血単核球初代培養細胞を用いて、HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するエムトリシタピンの抗ウイルス活性を評価した。エムトリシタピンの EC₅₀ 値は、0.0013~0.64µM の範囲であった^{35) 36)}。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：ヒト T リンパ芽球様細胞株、単球/マクロファージ初代培養細胞及び末梢血リンパ球を用いて HIV-1 の実験室株及び臨床分離株に対するテノホビルの抗ウイルス活性を評価した。テノホビルの EC₅₀ 値は、0.04~8.5µM の範囲であった。

3. 薬剤耐性

(1) in vitro 試験

エルビテグラビル：in vitro 試験で誘導されたエルビテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株には、インテグラーゼの T66A/I、E92G/Q、S147G 及び Q148R が主要変異として認められた。また主要変異を認めた HIV-1 分離株には、D10E、S17N、H51Y、F121Y、S153F/Y、E157Q、D232N、R263K 及び V281M も認められた。

エムトリシタピン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：エムトリシタピン又はテノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 株を誘導した。エムトリシタピンに対する感受性低下は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I 変異と関連が認められた³⁷⁾。テノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 株では、K65R 変異が発現しており、EC₅₀ 値の野生株との比である fold-change (FC 値) は 2~4 倍に上昇した³⁸⁾。

(2) 臨床試験

抗 HIV 薬による治療経験のない HIV-1 感染症患者：236-0102 試験、236-0103 試験において、ウイルス学的失敗と判定された被験者のうち、48 週後、96 週後又は早期に試験中止となった時点の血漿中 HIV-1 RNA 量が >400copies/mL であった被験者の HIV-1 分離株を解析し、36 例 (5%, 36/701 例) の遺伝子型及び表現型解析結果が得られた。遺伝子型解析結果から、エルビテグラビル、エムトリシタピン又はテノホビルの 1 つ以上の主要耐性関連変異は、16 例 (44%, 16/36 例) に認められた。16 例のうち 13 例は試験開始後 48 週間に認められ、3 例は試験開始後 49 週から 96 週間に認められた。最も高頻度で認められた変異は、HIV-1 逆転写酵素の M184V/I (15 例)、エルビテグラビルの主要耐性関連変異であるインテグラーゼの T66I (2 例)、E92Q (9 例)、Q148R (3 例) 及び N155H (5 例) であった。HIV-1 逆転写酵素の K65R (5 例) も認められた。エルビテグラビルの主要耐性関連変異を認めた HIV-1 株では、副変異としてインテグラーゼの H51Y、L68I/V、G140C、S153A、E157Q、V165I 及び H183P も認められた。遺伝子型解析結果でエルビテグラビルの主要耐性関連変異を認めた 14 例の HIV-1 株は、表現型解析結果でエルビテグラビルに対する感受性が低下し、FC 値 (中央値) が野生株及び各被験者の本剤投与前の HIV-1 分離株に対してそれぞれ 64 倍 (範囲：6 倍から 198 倍超) 及び 50 倍 (範囲：4 倍から 122 倍超) に上昇した。インテグラーゼの変異を認めた被験者の多く (13 例) は、HIV-1 逆転写酵素の M184I/V も認められ、エルビテグラビル及びエムトリシタピンに対する感受性が低下した。表現型解析の結果、13 例 (36%, 13/36 例) にエルビテグラビルに対する感受性が低下した HIV-1 が認められた。また、エムトリシタピン及びテノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 は、それぞれ 15 例 (42%, 15/36 例) 及び 2 例 (6%, 2/36 例) 認められた。

4. 交差耐性

本剤の治療失敗例から分離した HIV-1 株は、インテグラーゼ阻害薬及び核酸系逆転写酵素阻害薬に対し様々な交差耐性を示し、その程度は特定のアミノ酸置換に応じて変化した。これらの HIV-1 株は、すべての非核酸系逆転写酵素阻害薬及びプロテアーゼ阻害薬に対して感受性を維持していた。

エルビテグラビル：インテグラーゼ阻害薬の間で交差耐性が認められた。培養細胞系においてエルビテグラビル耐性ウイルスは、ラルテグラビルに対し様々な交差耐性を示し、その程度は HIV-1 インテグラーゼのアミノ酸置換の数や種類に応じて変化した。本剤のウイルス学的治療失敗例から検出された 4 種類のエルビテグラビルの主要耐性関連変異のうち、E92Q、Q148R 及び N155H の個々の変異は、エルビテグラビル及びラルテグラビルに対する感受性の低下を示し、FC 値はそれぞれ 32 倍以上及び 5 倍以上に上昇した。T66I は、エルビテグラビルに対する感受性が低下し、FC 値が 14 倍以上に上昇したが、ラルテグラビルに対する FC 値は 3 倍以下であった。3 種類のラルテグラビル主要耐性関連変異 (Y143H/R、Q148H/K/R 及び N155H) のうち、Y143H を除くすべての変異がエルビテグラビルに対する感受性の低下を示し、FC 値は 5 倍以上に上昇した。

エムトリシタピン：核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。HIV-1 逆転写酵素の M184V/I を有する HIV-1 株は、ラミブジンに対して交差耐性を示した。また、アバカビル、ジダノシン及びテノホビルにより in vivo で出現した K65R 変異を有する HIV-1 株では、エムトリシタピンに対する感受性の低下が確認された。

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩：核酸系逆転写酵素阻害薬の間で交差耐性が認められた。テノホビルにより出現した K65R 変異を持つ HIV-1 株は、アバカビル又はジダノシンが投与された患者においても出現することがある。K65R 変異を持つ HIV-1 株は、エムトリシタピン及びラミブジンに対する感受性も低下したため、K65R 変異ウイルスを有する患者では、これらの核酸系逆転写酵素阻害薬に対し交差耐性を示す可能性がある。平均 3 ヶ所のジドブジン関連変異 (M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F 又は K219Q/E/N) を有する HIV-1 臨床分離株 (20 例) では、テノホビルに対する感受性が低下し、FC 値は 3.1 倍に上昇した³⁹⁾。ジドブジン耐性関連変異がなく、L74V 変異ウイルスを有する患者 (8 例) では、テノホビルの治療効果が低下した。Y115F 変異 (3 例)、Q151M 変異 (2 例) 又は T69 挿入変異 (4 例) を持つ患者のデータは限られているが、全例でテノホビルの感受性が低下していた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エルビテグラビル Elvitegravir

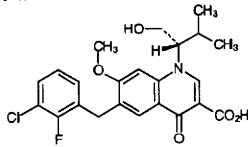
化学名：

6-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

分子式：C₂₃H₂₃ClFNO₅

分子量：447.88

化学構造式：



性状：白色～微黄色の粉末であり、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）にやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約163°C
分配係数：LogD = 4.5 (pH6.8)

一般名：コビシスタット Cobicistat

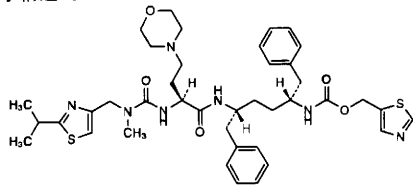
化学名：

1,3-Thiazol-5-ylmethyl {[2*R*,5*R*]-5-[(2*S*)-2-(3-methyl-3-[[2-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]ureido)-4-(morpholin-4-yl)butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate

分子式：C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

分子量：776.02

化学構造式：



性状：白色～微黄色の固体であり、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

融点：ガラス転移温度35°C，約200°C（分解）
分配係数：4.3（1-オクタノール/pH8.5のリン酸塩緩衝液）

一般名：エムトリシタビン Emtricitabine

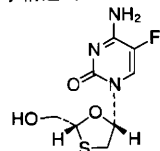
化学名：

4-Amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

分子式：C₈H₁₀FN₃O₃S

分子量：247.25

化学構造式：



性状：白色～帯黄白色の粉末であり、水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、酢酸イソプロピルに極めて溶けにくい。

融点：約155°C
分配係数：-0.43（オクタノール/水）

一般名：テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩
Tenofovir Disoproxil Fumarate

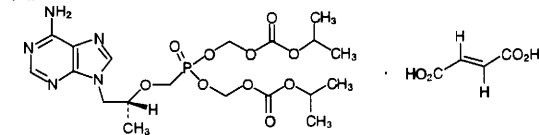
化学名：

Bis(isopropoxycarbonyloxymethyl)[{(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phosphonate monofumarate

分子式：C₁₉H₃₀N₅O₁₀P・C₄H₄O₄

分子量：635.51

化学構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末であり、メタノール、エタノール（95）にやや溶けやすく、アセトン、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：114～118°C
分配係数：1.25（1-オクタノール/pH6.5のリン酸塩緩衝液）

【承認条件】

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

【包装】

スタリビルド*配合錠：30錠/瓶

【主要文献】

- 1) Ramanathan S. et al.: Clin Pharmacokinet. 50(4):229-44, 2011
- 2) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2025）
- 3) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2072）
- 4) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討（社内資料 FTC-101）
- 5) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 901, 701 試験）
- 6) テノホビルの薬物動態に関する検討（社内資料 V990172-104）
- 7) マグネシウム/アルミニウム含有制酸剤との相互作用の検討（社内資料 183-0119）
- 8) エチルエストロジオールとの相互作用の検討（社内資料 236-0106）
- 9) ジゴキシン、デシプラミンとの相互作用の検討（社内資料 216-0112）
- 10) リファブチン、ロスバスタチンとの相互作用の検討（社内資料 216-0123）
- 11) Benaboud S. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 55(3):1315-1317, 2011
- 12) 食事の影響の検討（社内資料 236-0105）
- 13) エルビテグラビルの薬物動態に関する検討（社内資料 183-0126）
- 14) コビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 216-2026）
- 15) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討（社内資料 15396）
- 16) Kearney B.P. et al.: Clin Pharmacokinet. 43(9):595-612, 2004
- 17) エルビテグラビル及びコビシスタットの薬物動態に関する検討（社内資料 236-0110）
- 18) エムトリシタビンの薬物動態に関する検討（社内資料 FTC-106）
- 19) Ray A.S. et al.: Abstract. Antimicrobial. Agents and Chemotherapy., Oct. 2006, p.3297-3304
- 20) エルビテグラビル及びコビシスタットの腎機能障害患者における薬物動態に関する検討（社内資料 216-0124）
- 21) Kearney B.P. et al.: Clin Pharmacokinet. 45(11):1115-1124, 2006
- 22) エルビテグラビル及びコビシスタットの肝機能障害患者における薬物動態に関する検討（社内資料 183-0133）
- 23) ファモチジン、オメプラゾールとの相互作用の検討（社内資料 216-0120, 0122）
- 24) ケトコナゾールとの相互作用の検討（社内資料 183-0146）
- 25) メサドン、ブプレノルフィン、ナロキソンとの相互作用の検討（社内資料 216-0125）
- 26) Sax P.E. et al.: Lancet. 379(9835):2439-2448, 2012
- 27) DeJesus E. et al.: Lancet. 379(9835):2429-2438, 2012
- 28) エルビテグラビルの薬効薬理に関する検討（社内資料 303-001, 002, 004）
- 29) Paff M.T. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38(6):1230-1238, 1994
- 30) Feng J.Y. et al.: FASEB J. 13(12):1511-1517, 1999
- 31) Robbins B.L. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42(3):612-617, 1998
- 32) Cihlar T. et al.: Antivir. Chem. Chemother. 8(3):187-195, 1997
- 33) エルビテグラビルの抗ウイルス作用に関する検討（社内資料 303-010）
- 34) コビシスタットの抗ウイルス作用に関する検討（社内資料 216-2001）
- 35) Jeong L.S. et al.: J. Med. Chem. 36(2):181-195, 1993
- 36) Schinazi R.F. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 36(11):2423-2431, 1992
- 37) Tisdale M. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 90(12):5653-5656, 1993
- 38) Margot N.A. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 50(12):4087-4095, 2006
- 39) Miller M.D. et al.: Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 20(4-7):1025-1028, 2001

【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。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号

製造販売元

日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号

販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町 3-4-1

提携

GILEAD

希少疾病用医薬品の指定について

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	モガムリズマブ(遺伝子組み換え)	<p>末梢性T細胞リンパ腫(PTCL) 皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)</p> <p>※ 末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)及び皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)は、T細胞由来の悪性リンパ腫であり、リンパ節又は非リンパ系臓器に病変が現れるものがPTCL、皮膚に病変が現れるものがCTCLと呼ばれ、多岐にわたる病変を示し、その中には予後不良のものが含まれている。</p> <p>厚生労働省の患者統計調査等から、今回申請のあった適応に該当する患者数は10000人程度(PTCL:約9000人、CTCL:約1000人)と推計される。</p> <p>また、PTCLの5年生存率は一部の病型において7~49%程度、CTCLの生存期間の中央値は病期IIIB~IV期において3年程度であり、いずれも予後不良である。国内におけるPTCL、CTCLの治療法は限られており、いずれも標準治療として確立しているとは言えないことから、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>現在、米国において第I/II相試験が実施されており、また、国内においても後期第II相試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p> <p>なお、本剤は、抗CCR4モノクローナル抗体のため、対象患者におけるCCR4発現の有無による効果の違いについては、今後検討する予定。</p>	協和発酵キリン株式会社

2 Bexarotene	<p>皮膚T細胞性リンパ腫</p> <p>※ 皮膚T細胞リンパ腫は、主に皮膚で悪性化したT細胞が増殖・進展する皮膚病変を特徴とするリンパ腫である。</p> <p>厚生労働省の患者統計調査等から、今回申請のあった適応に該当する患者数は1000人程度と推計される。CTCLの生存期間の中央値は、病期IIB～IVにおいて、3年程度と予後不良と考えられる。</p> <p>また、本効能・効果について国内で承認されている医薬品は、唯一、平成23年7月に承認されたポリノスタットがあるが、当該医薬品は平成24年12月の申請時点において学会の治療指針でも言及されておらず、標準治療としては確立されていない状態であると考えられる。したがって、本剤の医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>海外では、本剤の本効能・効果について第Ⅱ/Ⅲ相試験が実施され、米国、欧州においてすでに承認されており、国内においても、第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施中であることから、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p>	株式会社ミノファーゲン製薬
--------------	--	---------------

3	ipilimumab	<p>悪性黒色腫</p> <p>※悪性黒色腫は、メラニン色素を産生するメラノサイトの癌化によって生じる悪性腫瘍であり、主に皮膚、眼窩内組織、口腔粘膜上皮等に発生する。皮膚癌のうち、発生割合は4%であるものの、死亡割合は80%と極めて予後不良な疾患である。</p> <p>厚生労働省による2011年の患者調査結果によると、患者数は約4,000人とされている。</p> <p>治療方法としては、外科的切除及びリンパ節郭清(必要な場合)を行い、術後補助療法として高用量インターフェロン アルファ-2b投与等が行われる。切除不能な場合に行われる化学療法としては、ダカルバジン単独投与やシクロホスファミド、インターフェロン ベータが用いられるが、延命効果は示されておらず、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>海外において単独療法、併用療法の臨床試験が実施され、全生存期間の延長が認められるなどし、2011年3月に米国、2011年7月にEUで承認を取得している。本邦においても、根治切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対する第Ⅱ相試験が実施中であり、また、根治切除後の悪性黒色腫患者に対する臨床試験の実施も検討されており、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p>	<p>ブリistol・マイヤーズ株式会社</p>
---	------------	---	--------------------------

(新聞発表用)

1	販 売 名	プラリア皮下注 60mg シリンジ
2	一 般 名	デノスマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 シリンジ (1 mL) 中にデノスマブ (遺伝子組換え) 60 mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 60 mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。
6	効 能 ・ 効 果	骨粗鬆症
7	備 考	添付文書案を添付

貯法	遮光、凍結を避け2～8℃で保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

プラリア®皮下注60mgシリンジ

PRALIA® SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

デノスマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2010年5月

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 低カルシウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照)
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

1 シリンジ中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
プラリア皮下注60mgシリンジ	デノスマブ(遺伝子組換え) ^(注) 60mg/1mL	D-ソルビトール 47mg、 ポリソルベート20 0.1mg、 氷酢酸、pH調節剤

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて製造される。

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
プラリア皮下注60mgシリンジ	5.0～5.5	1.0～1.2	無色～淡黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液 ^(注)

注)蛋白質性の粒子を含むことがある。

【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、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している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(使用経験が少ない。「臨床成績」の項参照)。

【用法・用量】

通常、成人にはデノスマブ(遺伝子組換え)として60mgを6ヵ月に1回、皮下投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 低カルシウム血症を起こすおそれのある患者[低カルシウム血症が発現するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- (2) 重度の腎機能障害のある患者[使用経験が少ない。低カルシウム血症を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はランマークと同一成分(デノスマブ)を含むため、本剤投与中の患者にはランマークの投与を避けること。
- (2) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。
- (3) 本剤投与により低カルシウム血症があらわれることがあるため、カルシウム及びビタミンDの摂取状況を含む患者の状態及び臨床検査値に応じて適切にカルシウム及びビタミンDを補充すること。また、投与後早期及びその後も定期的に血清カルシウム値を測定し、血清補正カルシウム値の変動や、痙攣、しびれ、失見当識等の症状に注意すること。

なお、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUのビタミンDが補充された(「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照)。また、本剤の海外市販後の自発報告において、重篤な低カルシウム血症が認められている。このうち、発現日が確認できた症例の約半数は、初回投与から7日以内の発現であった。

(4) 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。

(5) 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拔牙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、本剤の休業等を考慮すること。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(「重大な副作用」の項参照)。

(6) 本剤又はビスホスホ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、本剤の投与開始後に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。

(7) 本剤のシリンジ注射針カバーは、天然ゴム(ラテックス)を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応が起こることがあるので注意すること。

3. 副作用

骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例881例中159例(18.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、低カルシウム血症7例(0.8%)、背部痛7例(0.8%)、 γ -GTP上昇7例(0.8%)、高血圧7例(0.8%)、湿疹6例(0.7%)、関節痛5例(0.6%)等であった。

〔承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 低カルシウム血症(0.8%)：痙攣、しびれ、失見当識等の臨床症状を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの補充に加えて、緊急時には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。

- 2) 顎骨壊死・顎骨髄炎(0.1%)：顎骨壊死・顎骨髄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。
- 3) アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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^{注1)})：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)。
- 5) 重篤な皮膚感染症(頻度不明^{注1)})：重篤な蜂巣炎等の皮膚感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発赤、腫脹、疼痛、発熱等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用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、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
皮膚	湿疹		
循環器	高血圧		
消化器	上腹部痛、 口腔ヘルペス、 口内炎		
筋骨格系	背部痛、関節痛	四肢痛	
肝臓	γ-GTP上昇、 ALT(GPT)上昇、 肝機能異常	AST(GOT) 上昇	
腎臓	尿蛋白陽性		
その他		白内障	薬物過敏症

注)海外において認められている副作用のため頻度不明。

4. 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。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[動物実験では、サルに妊娠20日から分娩時まで本剤(50mg/kg/4週)を皮下投与した結果、死産の増加、出生児の分娩後死亡の増加、骨・歯の異常、末梢リンパ節の欠損が認められた。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されている。]

5. 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)。[本剤を投与した若齢サルにおいて、骨端成長板の異常が認められた。RANKL^{注)}を阻害すると、ラット新生児の骨成長及び歯の萌出が抑制されることが示されている。]

注)RANKL：receptor activator for nuclear factor-κB ligand

6. 過量投与

骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験では、本剤210mg(6ヶ月に1回投与)までの用量で投与されている。本用量において認められた主な症状は、本剤の承認用量で認められたものと同様であった。

7. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：皮下注射は、上腕、大腿又は腹部に行うこと。
- (3) 前処置：
1) 患者への投与前に冷蔵保存(2~8℃)下から室温に戻した後、使用すること。
2) 薬液中に気泡がみられることがあるが無害であり、薬剤の損失を防ぐために注射前にシリンジから気泡を抜かないこと。
- (4) 投与时：注射針が血管内に刺入していないことを確認すること。

8. その他の注意

承認時までの国内外臨床試験において、10,895例中41例(0.4%)で本剤に対する結合抗体が認められたが、中和抗体の産生は認められなかった。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康な日本人閉経後女性に本剤0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを表に示す。デノスマブは0.03~3.0mg/kgの用量範囲で非線形の薬物動態を示したが、1.0及び3.0mg/kgではC_{max}及びAUCはほぼ用量に比例して増加した。本剤1.0mg/kgを単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移を図に示す。

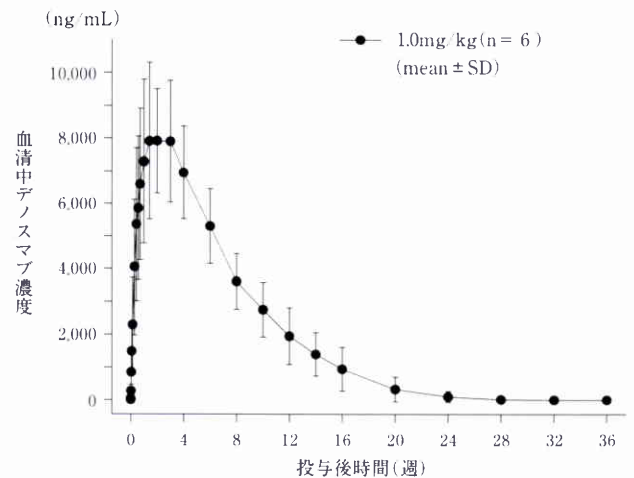
血清中デノスマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (H)	AUC _{0-t} (μg・H/mL)
0.03	6	99.6 ± 25.8	7.00 (7~10)	2.06 ± 0.53
0.1	6	492 ± 166	12.0 (7~21)	15.2 ± 6.7
0.3	6	1,910 ± 658	14.0 (7~21)	84.3 ± 20.1
1.0	6	8,690 ± 2,170	14.0 (10~21)	481 ± 131
3.0	6	27,400 ± 7,880	14.0 (14~42)	1,790 ± 650

a) 中央値(最小値~最大値)

mean ± SD

健康な日本人閉経後女性に本剤1.0mg/kgを単回皮下投与したときの血清中デノスマブ濃度推移



注)本剤の承認された用法・用量は、60mgを6ヶ月に1回皮下投与である。

(2) 反復投与²⁾

日本人閉経後女性の骨粗鬆症患者に本剤60mgを6ヶ月に1回、計2回皮下投与したとき、血清中デノスマブ濃度に累積は認められなかった。

2. 吸収³⁾

健康な成人、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者に本剤を皮下投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約62%であった(母集団薬物動態解析による推定値)。

(日本人及び外国人データ)

3. 分布、代謝、排泄(参考：サル)^{4,5)}

サルに¹²⁵I標識した本剤1mg/kgを単回皮下投与したとき、組織中の放射活性は、投与部位と腋窩リンパ節を除き、血清中より低かった。血清に次いで鼠径リンパ節、脾臓、卵巣及び肺に高い放射活性が認められた。分布に関する明らかな性差は認められなかった。投与された放射能は投与後56日までに77.9%が尿中に排泄された。

本剤はヒトIgG2サブクラスに属するモノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に生体内での異化により消失すると推察される。

4. 腎機能障害患者⁶⁾

腎機能正常者12例及び腎機能障害患者43例(軽度腎疾患13例、中等度腎疾患13例、重度腎疾患9例、透析の必要な末期腎不全患者8例)に本剤60mgを単回皮下投与したとき、血清中デノスマブのC_{max}及びAUCに、腎機能障害の程度による明らかな差異は認められなかった。(外国人データ)

【臨床成績】⁷⁾

1. 骨折発生率

原発性骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験において、デノスマブ群[472例(女性449例、男性23例)]及びプラセボ群[480例(女性456例、男性24例)]の椎体骨折発生率(累積)はそれぞれ3.6%、10.3%であり(相対リスク減少率66%)、プラセボに対して有意な骨折抑制効果が確認された(p=0.0001)。さらに1年間延長して実施された継続試験において、3年間投与によるデノスマブ群(472例)の椎体骨折発生率(累積)は、3.8%であった。3年間投与時の1年ごとの椎体骨折粗発生率は1年目1.9%、2年目1.6%、3年目0.3%であった。なお、本試験では、全ての患者に対して、治験期間中に毎日少なくとも600mgのカルシウム及び400IUのビタミンDが補充された。

国内第Ⅲ相臨床試験における骨折発生率

	骨折発生率		相対リスク減少率 (95%信頼区間)	p値
	デノスマブ群 (n=472)	プラセボ群 (n=480)		
椎体骨折 ^{a)}	3.6%	10.3%	66% (39%, 81%)	0.0001
新規椎体骨折 ^{b)}	2.2%	8.6%	74% (48%, 87%)	<0.0001
2椎体以上の椎体骨折 ^{c)}	0.4%	2.5%	83% (24%, 96%)	0.0124
骨粗鬆症による主な非椎体骨折 ^{d)}	1.6%	3.7%	57% (-6%, 82%)	0.0577

- a) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪(主要評価項目)
- b) 新規椎体骨折のみ
- c) 新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪が2椎体以上
- d) 骨盤、大腿骨、脛骨(足関節を除く)、鎖骨・肋骨、上腕骨(肘を除く)、前腕骨の非椎体骨折

2. 骨密度

原発性骨粗鬆症患者を対象とした2年間の第Ⅲ相二重盲検試験において、2年間投与によるデノスマブ群の腰椎(L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部及び橈骨遠位端1/3の骨密度変化率のプラセボとの差は、それぞれ9.0%、5.7%、5.1%及び2.3%であった(すべての部位でp<0.0001)。

国内第Ⅲ相臨床試験における骨密度変化率

	腰椎		大腿骨近位部		大腿骨頸部		橈骨遠位端1/3	
	デノスマブ n=472	プラセボ n=480	デノスマブ n=472	プラセボ n=480	デノスマブ n=472	プラセボ n=480	デノスマブ n=472	プラセボ n=480
6ヵ月後	5.0%	0.8%	2.6%	0.3%	2.0%	0.2%	0.1%	-0.6%
1年後	6.6%	0.5%	3.5%	0.0%	2.8%	-0.3%	0.2%	-1.1%
2年後	9.1%	0.1%	4.6%	-1.1%	4.0%	-1.1%	0.5%	-1.8%

【薬効薬理】

デノスマブは特異的かつ高い親和性でヒトRANKLに結合するヒト型IgG2モノクローナル抗体である。

1. 骨吸収抑制⁸⁾

カニクイザルにデノスマブを単回皮下投与すると、骨吸収マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドが低下した。また、月1回の反復皮下投与により、投与期間中、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチドの低下が持続した。

2. 骨密度に対する影響

デノスマブが結合するキメラ型RANKLを発現させた遺伝子組換えマウス(ヒトRANKLノックインマウス)にデノスマブを10mg/kgの用量で週1回、3週間反復皮下投与すると、骨吸収マーカーである血清中TRAP5b濃度が有意に低下し、骨密度が増加した⁹⁾。また、卵巣摘出カニクイザルにデノスマブを25又は50mg/kgの用量で月1回、16ヵ月間反復皮下投与すると、海綿骨及び皮質骨の骨密度及び骨強度が増加し、骨量と骨強度には正の相関関係が認められた¹⁰⁾。

3. 骨折治療に及ぼす影響¹¹⁾

ヒトRANKLノックインマウスに大腿骨閉鎖性骨折を施しデノスマブを10mg/kgの用量で週2回、21日又は42日間反復皮下投与すると、仮骨のリモデリングは遅延したが骨折部位の骨強度は低下しなかった。

4. 作用機序

RANKLは膜結合型あるいは可溶性として存在し、骨吸収を司る破骨細胞及びその前駆細胞の表面に発現する受容体であるRANK¹²⁾を介して破骨細胞の形成、機能及び生存を調節する必須の蛋白質である¹²⁾。デノスマブはRANK/RANKL経路を阻害し、破骨細胞の形成を抑制することにより骨吸収を抑制する¹³⁾。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられる^{9,10,14)}。

注)RANK: receptor activator for nuclear factor- κ B

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: デノスマブ(遺伝子組換え)

Denosumab(Genetical Recombination)

本質: 遺伝子組換え抗NF- κ B活性化受容体リガンド(抗RANKL)ヒトIgG2モノクローナル抗体であり、その軽鎖及び重鎖をコードするcDNAを導入したCHO細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなる重鎖(γ 2鎖)2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖(κ 鎖)2分子で構成される糖蛋白質である。

分子量: 約150,000

【包装】

ブラリア皮下注60mgシリンジ (1mL) 1本

【主要文献】

- 1) Kumagai Y, et al.: Bone. 2011;49(5):1101-1107
- 2) 社内資料: 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の薬物動態
- 3) 社内資料: 健康被験者、低骨密度又は骨粗鬆症の閉経後女性及びがん患者におけるデノスマブの母集団薬物動態解析
- 4) 社内資料: ¹²⁵I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおける吸収、分布及び排泄
- 5) 社内資料: ¹²⁵I 標識デノスマブを単回皮下投与したカニクイザルにおけるQWBA試験
- 6) Block GA, et al.: J Bone Miner Res. 2012;27(7):1471-1479
- 7) 社内資料: ビタミンDとカルシウムにて併用治療している原発性骨粗鬆症患者を対象としたデノスマブのプラセボ対照無作為化二重盲検による検証的試験
- 8) 社内資料: カニクイザルにおけるデノスマブ投与試験
- 9) Kostenuik PJ, et al.: J Bone Miner Res. 2009;24(2):182-195
- 10) Ominsky MS, et al.: Bone. 2011;49(2):162-173
- 11) Gerstenfeld LC, et al.: J Bone Miner Res. 2009;24(2):196-208
- 12) Lacey DL, et al.: Cell. 1998;93(2):165-176
- 13) 社内資料: デノスマブのRANKLに対する結合試験
- 14) Kostenuik PJ, et al.: Bone. 2011;49(2):151-161

【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は下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL: 0120-189-132

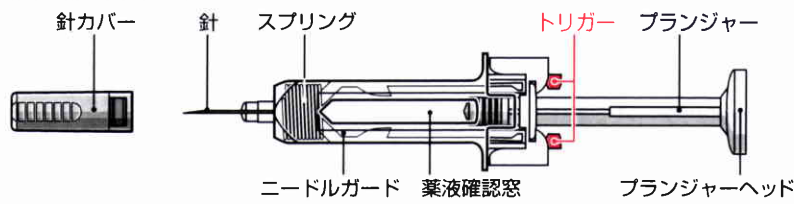
製造販売元



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

プラリア® 針刺し防止機能付きシリンジの取扱い方法

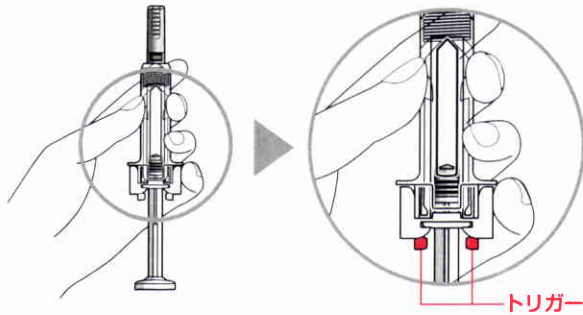
【各部名称】



- プラリア®のプレフィルドシリンジは針刺し防止機能が付いております。針刺し防止機能の誤作動を防ぐために、取扱う際は「トリガー」に触れないようご注意ください。
- 針カバーにはアレルギー反応を起こす可能性がある天然ゴム(ラテックス)が含有されています。

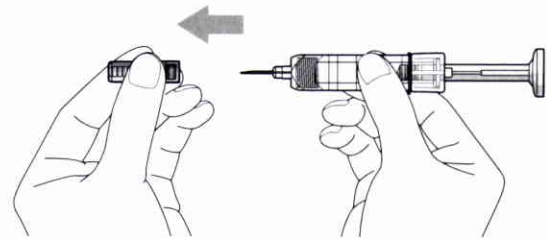
【取扱い方法】

1 シリンジ・薬液確認



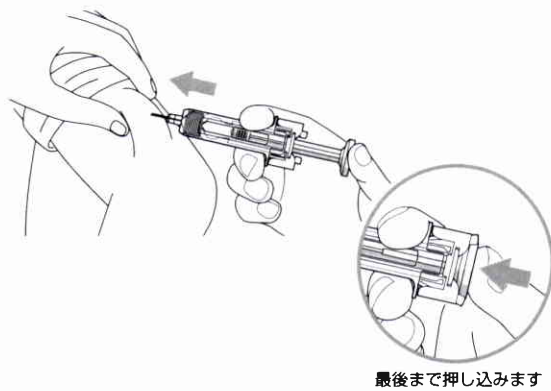
- 針カバーを上にした状態で、トリガー部分に触れないようにしっかり持ちます。
 - シリンジが壊れていたり、薬液が濁っていたり、変色あるいは異物が混入している場合は使用を中止してください。
- *薬液は無色～淡黄色です。
*薬剤の損失を防ぐためにシリンジから気泡を抜かないでください。
*室温に戻した後、使用してください。

2 針カバーの取り外し



- 投与準備が整ったら、針カバーをシリンジ本体からまっすぐに引き離します。
- 取り外す際、針、プランジャーやプランジャーヘッドには触れないでください。
- 投与前にニードルガードが起動してしまった場合は、使用を中止してください。

3 薬液投与の開始



- 人差し指と中指で挟むようにニードルガードを持ち、親指をプランジャーヘッドに添えます。
- 皮膚に針が挿入されている間は、最後までプランジャーヘッドを押し込みます。

4 薬液投与の完了



- 薬液が全量投与されたことを確認したら、プランジャーヘッドを押しのまま、針を皮膚から抜きます。
 - 完全に皮膚から針が抜けたら安全な方向に針を向けて、プランジャーヘッドからゆっくり指を離します。ニードルガードが起動し、針が収納されます。
- *ニードルガードが起動しない場合は、薬液が全量投与されていない可能性があります。
*投与後、針が収納されていない場合は十分注意してください。

※使用後は、分解せずにそのまま適切に廃棄してください。

(新聞発表用)

1	販 売 名	リリカ [®] カプセル 25 mg リリカ [®] カプセル 75 mg リリカ [®] カプセル 150 mg
2	一 般 名	プレガバリン
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	リリカ [®] カプセル 25 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 25.00 mg 含有 リリカ [®] カプセル 75 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 75.00 mg 含有 リリカ [®] カプセル 150 mg : 1 カプセル中, プレガバリン 150.00 mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	末梢性神経障害性疼痛 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 600 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 線維筋痛症に伴う疼痛 通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、その後 1 週間以上かけて 1 日用量として 300 mg まで漸増した後、300~450 mg で維持する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 450 mg を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。 (取消し線部今回削除)
6	効 能 ・ 効 果	末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛 (取消し線部今回削除)
7	備 考	本剤は疼痛治療剤（神経障害性疼痛・線維筋痛症）であり、本申請は「末梢性神経障害性疼痛」の効能・効果を「神経障害性疼痛」とする承認事項一部変更承認申請である。 添付文書（案）を別紙として添付

日本標準商品分類番号
871190

201●年●月改訂 (第●版)

疼痛治療剤 (神経障害性疼痛・線維筋痛症)

処方せん医薬品^(注)

リリカ[®]カプセル 25 mg

リリカ[®]カプセル 75 mg

リリカ[®]カプセル 150 mg

Lyrica[®] Capsules 25 mg・75 mg・150 mg

プレガバリンカプセル

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

貯法：室温保存

使用期限：3年 (最終年月を外箱等に記載)

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中：

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

2. 性状

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

【効能・効果】

神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

【用法・用量】

神経障害性疼痛

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

線維筋痛症に伴う疼痛

通常、成人には初期用量としてプレガバリン 1 日 150 mg を 1

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

神経障害性疼痛

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

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

線維筋痛症に伴う疼痛

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

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]
- (2) 重度のうっ血性心不全の患者 [心血管障害を有する患者において、うっ血性心不全があらわれることがある。 (「副作用」の項参照)]
- (3) 高齢者 [「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 血管浮腫の既往がある患者 [「副作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与によりめまい、傾眠、意識消失等があらわれ、自動車事故に至った例もあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こした例があるため、十分に注意すること。
- (2) 本剤の急激な投与中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、不安及び多汗症等の症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること。
- (3) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (4) 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 [「その他の注意」の項参照]
- (5) 本剤による神経障害性疼痛の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 オピオイド系鎮 痛剤	呼吸不全、昏睡がみられたとの報告がある。	機序不明
オキシコドン ロラゼパム アルコール (飲酒)	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による
血管浮腫を引き起	血管浮腫との関連性が示されて	機序不明

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

4. 副作用

帯状疱疹後神経痛

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

糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛

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

脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛及び多発性硬化症に伴う疼痛

脊髄損傷後疼痛患者を対象とした国際共同二重盲比較試験及び脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛を対象とした国内長期投与試験において、本剤150~600 mg/日を1日2回で投与された安全性評価対象例215例中165例 (76.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠87例 (40.5%)、浮動性めまい43例 (20.0%) 及び浮腫40例 (18.6%) であった。(承認時までの調査の集計)

線維筋痛症

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

(1) 重大な副作用

- 1) **めまい (20%以上)、傾眠 (20%以上)、意識消失 (0.3%未満)** : めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等に至ったとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止又は減量するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **心不全 (0.3%未満)、肺水腫 (頻度不明²⁾)** : 心不全、肺水腫があらわれるとの報告がある (特に心血管障害を有する患者)。心不全のリスクがある患者では、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **横紋筋融解症 (頻度不明²⁾)** : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
- 4) **腎不全 (0.1%未満)** : 腎不全があらわれるとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **血管浮腫 (頻度不明²⁾)** : 血管浮腫等の過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **低血糖 (0.3%未満)** : 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、意識障害等の低血糖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。

7) **間質性肺炎 (頻度不明^注)** : 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) **ショック (頻度不明^注)、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満)** : 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、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^注)、多形紅斑 (頻度不明^注)** : 皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 : 自発報告及び海外での症例のため頻度不明

(2) その他の副作用

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

	1%以上	0.3%以上 1%未満	0.3%未満	頻度不明 ^注
血液及びリンパ系障害		好中球減少症、白血球減少症	血小板減少症	
代謝及び栄養障害		食欲不振、食欲亢進、高脂血症	高血糖	
精神障害	不眠症	錯乱、失見当識、多幸気分、異常な夢、幻覚	うつ病、落ち着きのなさ、気分動揺、抑うつ気分、無感情、不安、リビドー消失、睡眠障害、思考異常	離人症、無オルガズム症、激越、喚語困難、リビドー亢進、パニック発作、脱抑制
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、平衡障害、運動失調	振戦、注意力障害、感覚鈍麻、嗜眠、構語障害、記憶障害、健忘、錯覚、協調運動異常	鎮静、認知障害、ミオクローヌス、反射消失、ジスキネジー、精神運動亢進、体位性めまい、知覚過敏、味覚異常、灼熱感、失神、精神的機能障害、会話障害	昏迷、嗅覚錯誤、書字障害
眼障害	霧視、複視、視力低下	視覚障害、網膜出血	視野欠損、眼部腫脹、眼痛、眼精疲労、流涙増加、光視症、斜視、眼乾燥、眼振	眼刺激、散瞳、動揺視、深径覚の変化、視覚の明るさ、角膜炎
耳及び迷路障害	回転性めまい	耳鳴	聴覚過敏	
心臓障害		動悸	第一度房室ブロック、頻脈、洞性不整脈、洞性徐脈、心室性期外収縮	洞性頻脈
血管障害		高血圧、低血圧、ほてり		
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難	鼻咽頭炎、咳嗽、いびき、鼻出血、鼻炎	鼻乾燥、鼻閉、咽喉絞扼感
胃腸障害	便秘、悪心、下痢、腹痛、嘔吐	腹部膨満、消化不良、鼓腸、胃炎、胃不快感、口内炎	流涎過多、胃食道逆流性疾患、膵炎、舌腫脹	腹水、嚥下障害
皮膚及び皮下組織障害	発疹	そう痒症、湿疹、眼窩周囲浮腫	多汗症、冷汗、尋麻疹、脱毛	丘疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下、筋痙縮、関節腫脹、四肢痛、背部痛	筋肉痛、重感、関節痛、筋骨格硬直	
腎及び尿路障害		尿失禁、排尿困難	尿閉	乏尿
生殖系及び乳房障害			乳房痛、勃起不全、女性化乳房	射精遅延、性功能不全、無月経、乳房分泌、月経困難症、乳房肥大
全身障害及び投与局所機	浮腫、口渴、疲労、異常感	無力症、疼痛、圧痕浮腫、倦怠感、胸痛	発熱、冷感、悪寒、易刺激性、酷熱感	胸部絞扼感

	歩行障害、顔面浮腫			
傷害、中毒及び処置合併症	転倒・転落			
肝胆道系障害		肝機能異常		
臨床検査	体重増加	血中CPK (CK) 増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加	体重減少、血中尿酸増加	血中カリウム減少

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

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど、慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照] また、高齢者ではめまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こした例があるため、十分に注意すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦¹⁾

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

(2) 授乳婦²⁾

授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はラットの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³⁾

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

8. 過量投与

(1) 症状

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

(2) 処置

対症療法を行う。本剤は血液透析により除去されることから、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く (抗てんかん薬服用群 : 0.43%、プラセボ群 : 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された (95%信頼区間 : 0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ

1000人あたり2.4人多いと計算されている¹⁾。

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

- (2) 2年間のマウスがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の6倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、用量依存的に血管肉腫の発生率が増加したとの報告がある⁴⁾。
- (3) 2年間のラットがん原性試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の5倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、加齢アルビノラットに通常認められる網膜萎縮の発現率が増加したとの報告がある⁴⁾。また、ラットを用いた組織分布試験において、水晶体での¹⁴C-プレガバリン由来放射能の消失は血液及びほとんどの組織にくらべ緩徐であったが、ラット13及び52週間反復投与毒性試験では水晶体に対する影響は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、神経障害性疼痛を対象とした13~16週間投与のプラセボ対照試験(3試験併合)のプラセボ群では3.8%に対し、本剤群(150~600 mg/日)で10.6%、長期投与試験(3試験併合)では10.2%、線維筋痛症を対象とした16週間投与のプラセボ対照試験のプラセボ群では2.8%に対し、本剤群(300~450 mg/日)で9.2%、長期投与試験では9.4%であった。
- (4) 雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、最大臨床用量での平均ヒト曝露量の28倍以上の曝露量に相当する本薬の投与により、胎児異常の発生頻度が増加したとの報告がある¹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁵⁾

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

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

絶食時投与、各 6 例、平均値 (標準偏差)

C_{max} : 最高血漿中濃度

T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

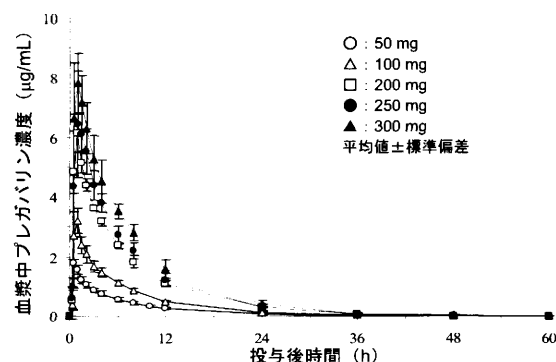
$AUC_{0-\infty}$: 血漿中濃度-時間曲線下面積

$T_{1/2}$: 血漿中濃度半減期

CL/F: 見かけの全身クリアランス

Vd/F: 見かけの分布容積

Ae (%): 単回投与後 60 時間までの未変化体の尿中排泄率

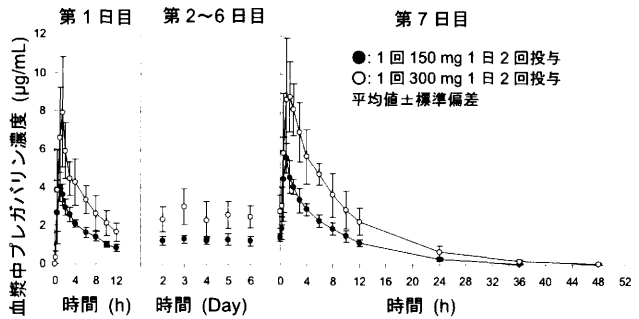


(2) 反復投与⁶⁾

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

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

平均値 (標準偏差)、各 7 例



2. 食事の影響⁷⁾

日本人健康成人 19 例において、絶食時及び食後にプレガバリンを 150 mg 単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 4.95 及び 3.22 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 0.947 及び 3.37 時間、 AUC_{0-48} はそれぞれ 31.2 及び 28.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。食後投与において C_{max} は約 35% 低く、 T_{max} は約 2.4 時間延長したが、 AUC_{0-48} の低下は約 8% であった。〔「臨床成績」の項参照〕

3. 分布^{5), 8), 9)}

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

4. 代謝^{8), 10)}

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

5. 排泄⁵⁾

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

6. 相互作用 (外国人データ)

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

(1) ガバペンチン¹¹⁾

本剤とガバペンチンの薬物相互作用について、健康成人 11 例を対象にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 300 mg を単回投与した試験、及び健康成人 18 例にプレガバリン 100 mg 及びガバペンチン 400 mg を反復投与 (投与間隔: 8 時間) した試験を実施して検討した。その結果、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、

本剤の併用によってガバペンチンの薬物動態は変化しなかった。また、プレガバリンの吸収速度はガバペンチン併用によってわずかに低下したが、吸収量には影響がなかった。

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

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

(3) ロラゼパム¹³⁾

健康成人 12 例を対象にプレガバリン (1 回 300 mg 1 日 2 回) を反復経口投与後、ロラゼパム (1 mg) を併用投与した時、ロラゼパムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、プレガバリン非併用時と比較してそれぞれ 6% 及び 8% 増加し、プレガバリンはロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ロラゼパム併用時のプレガバリンの C_{max} は、ロラゼパム非併用時より 2% 増加し、 AUC_{0-12} は 1.8% 低く、ロラゼパムはプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。プレガバリンとロラゼパムの併用により、認知機能及び粗大運動機能における反応速度や正答率等が、単剤投与時に比べて相加的に低下する傾向が認められた。

(4) オキシコドン¹⁴⁾

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

(5) エタノール¹⁵⁾

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

(6) フェニトイン¹⁶⁾

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

(7) カルバマゼピン¹⁶⁾

カルバマゼピン単剤を維持投与されている成人てんか

ん患者 12 例を対象にプレガバリン (1 回 200 mg 1 日 3 回) を反復経口投与した時、プレガバリンはカルバマゼピン及びその代謝物 (10,11-エポキシド体) の血漿中濃度 (トラフ値) に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもプレガバリンの薬物動態に影響を与えなかった。

(8) バルプロ酸¹⁶⁾

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

(9) ラモトリギン¹⁶⁾

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

7. 高齢者¹⁷⁾

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

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
健康	3.24 (0.55)	1.4 (0.5)	26.6 (4.3)	6.32 (0.82)	3.82 (0.65)
高齢者	3.56 (0.67)	0.75 (0.27)	20.4 (1.3)	5.66 (0.59)	4.93 (0.35)

絶食時投与、各 6 例、平均値 (標準偏差)

8. 腎機能障害患者

(1) 外国人データ¹⁸⁾

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

クレアチニン クリアランス	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
≥ 60 mL/min (n=11)	1.86 (0.39)	1.00 (0.224)	15.9 (4.4)	9.11 (2.83)	56.5 (17.6)	44.9 (23.6)
≥ 30 - < 60 mL/min (n=7)	1.53 (0.29)	1.29 (0.393)	28.2 (5.0)	16.7 (4.1)	30.6 (7.3)	15.4 (7.7)
≥ 15 - < 30 mL/min (n=7)	1.90 (0.62)	1.93 (1.48)	52.3 (11.7)	25.0 (6.7)	16.7 (3.9)	9.23 (3.37)
< 15 mL/min (n=1)	1.69	1.00	101	48.7	8.30	4.30

投与量: 50 mg (単回)、平均値 (標準偏差)

CLr: 腎クリアランス

(2) 日本人データ (母集団薬物動態解析)¹⁹⁾

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

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

($AUC_{0-12,ss}$) のモデルによる推定値は、CLcr が 60 mL/min 以上の患者にプレガバリン 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与 (600 mg/日) したときと同じであった。CLcr が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の患者におけるプレガバリン

のクリアランスは、CLcr が 60 mL/min 以上の患者の約半分であった。

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

平均値 (標準偏差)

9. 血液透析患者 (外国人データ) ¹⁸⁾

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

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

(1) 国内プラセボ対照試験 ^{20), 21), 22)}

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b) 投与群を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

(2) 国内長期投与試験 ^{23), 24), 25), 26)}

帯状疱疹後神経痛患者 126 例、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛患者 123 例、線維筋痛症患者 106 例又は中枢性神経障害性疼痛 (脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛) 患者 103 例を対象とした長期投与試験 (いずれも 52 週) における痛みの強度 (0~100 mm の Visual Analog Scale で値が大きいほど強い痛みを示す) の平均値は下表のとおりであった。

評価 時点	痛みの強度 (mm) ^{a)}			
	帯状疱疹後神経痛		糖尿病性末梢神経 障害に伴う疼痛	
	評価 例数	平均値± 標準偏差	評価 例数	平均値± 標準偏差
投与前	126	62.0±19.0	123	52.8±21.7
12 週	116	35.3±22.3	119	30.0±23.0
24 週	105	34.0±23.0	112	27.7±22.0
52 週	94	28.3±22.9	97	24.8±20.8

評価 時点	痛みの強度 (mm) ^{a)}			
	線維筋痛症		中枢性神経障害性疼痛	
	評価 例数	平均値± 標準偏差	評価 例数	平均値± 標準偏差
投与前	106	61.8±23.5	103	67.1±16.6
12 週	104	48.9±23.3	98	44.3±26.9
28 週	101	48.3±23.8	92	46.3±27.1
52 週	87	47.1±24.8	85	44.9±27.0

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

2. 国際共同臨床試験成績 ²⁷⁾

脊髄損傷後疼痛患者を対象とした 16 週間投与の二重盲検比較試験において、主要評価項目である治療期の疼痛スコアは下表のとおりであり、プレガバリン群 (150~600mg/日) でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

投与群 ^{a)}	疼痛スコア ^{b) c)}			
	症例数	治療期のベースラインからの平均変化量 最小二乗平均 ±標準誤差	プラセボとの差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	106	-1.07±0.149	-	-
プレガバリン 150-600 mg/日	105	-1.66±0.157	-0.59[-0.98, -0.20]	0.0032

a) 治療薬の投与は、150 mg/日から開始し、第 2 週より適宜増減を行い、第 4 週終了時に決定した至適用量にて第 5 週から第 16 週まで維持することとした。

b) 被験者が毎日記載する痛みの口誌 [0 (痛みなし) から 10 (これ以上ない痛み) の 11 段階で評価され、スコアが大きいほど強い痛みを示す。] から算出した治療期 (16 週間) の疼痛スコアのベースラインからの平均変化量を投与期間で調整した。
治療期のベースラインからの平均変化量 =

[治療期 (16 週間) の平均疼痛スコア - ベースラインの平均疼痛スコア] × [各被験者の投与期間 / 投与期間 (16 週間)]

c) 投与群および施設を因子、ベースラインの疼痛スコアおよび痛みに関する思考の評価の総スコアを共変量とする共分散分析

3. 外国臨床試験成績

(1) 外国プラセボ対照試験 ²⁸⁾

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

臨床試験 (評価 期間)	投与群	症例数	最終評価時の疼痛スコア ^{a) b)}		
			最小二乗 平均±標 準誤差	プラセボと の差 [95%信 頼区間]	p 値
外国用量反応試験					
1 (13 週間)	プラセボ	93	6.14±0.23	-	-
	プレガバリン 150 mg/日	87	5.26±0.24	-0.88 [-1.53, -0.23]	0.0077
	プレガバリン 300 mg/日	98	5.07±0.23	-1.07 [-1.70, -0.45]	0.0016
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	4.35±0.24	-1.79 [-2.43, -1.15]	0.0003
外国第Ⅱ/Ⅲ相試験					
2 (5 週間)	プラセボ	87	5.59±0.21	-	-
	プレガバリン 75 mg/日	83	5.46±0.21	-0.14 [-0.71, 0.43]	0.7999
	プレガバリン 150 mg/日	82	5.52±0.22	-0.07 [-0.64, 0.50]	0.7999
3 (8 週間)	プラセボ	81	6.33±0.22	-	-
	プレガバリン 150 mg/日	81	5.14±0.22	-1.20 [-1.81, -0.58]	0.0002
	プレガバリン 300 mg/日	76	4.76±0.23	-1.57 [-2.20, -0.95]	0.0002
4 (8 週間)	プラセボ	84	5.29±0.24	-	-
	プレガバリン 600 mg/日 ^{c)}	88	3.60±0.24	-1.69 [-2.33, -1.05]	0.0001

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

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

試験 2 及び 3: 投与群及び施設を因子、ベースラインの疼痛スコアを共変量とする共分散分析

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

(2) 外国長期投与試験²⁰⁾

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

評価 時点	痛みの強度 (mm) ^{a)}			
	長期投与試験 1		長期投与試験 2	
	評価 例数	平均値± 標準偏差	評価 例数	平均値± 標準偏差
投与前	154	69.4±18.7	275	67.3±17.9
12 週	114	42.8±26.1	211	40.3±25.4
24 週	91	40.5±25.1	173	41.4±24.9
52 週	63	38.3±24.6	122	35.7±24.2
104 週	32	36.8±23.2	78	32.5±24.1

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

3. 食事の影響試験

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

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{30), 31), 32), 33), 34), 35)}

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

(1) 慢性絞扼神経損傷 (CCI) モデルにおける抗アロディニア*作用³⁰⁾

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

(2) 脊髄神経結紮 (SNL) モデルにおける抗アロディニア作用³⁰⁾

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

(3) ストレプトゾシン (STZ) 糖尿病モデルにおける抗アロディニア作用³¹⁾

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

(4) 脊髄損傷後疼痛モデルにおける抗アロディニア作用³²⁾

プレガバリンは、マウス脊髄への錘落下による脊髄損傷モデルにおいて発生する静的アロディニアを抑制した。

(5) 慢性筋骨格系疼痛モデルにおける抗アロディニア作用³³⁾

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

(6) ホルマリンテストにおける自発痛に対する鎮痛作用³⁴⁾

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

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

2. 作用機序^{36), 37), 38), 39), 40)}

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

【有効成分に関する理化学的見聞】

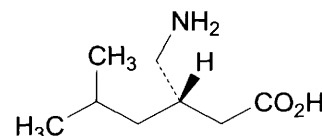
一般名: プレガバリン (Pregabalin)

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

分子式: $C_8H_{17}NO_2$

分子量: 159.23

構造式:



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

【包 装】

リリカカプセル 25 mg : 30、100 カプセル (PTP)
リリカカプセル 75 mg : 100、700 カプセル (PTP)
リリカカプセル 150 mg : 100 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 社内資料: 生殖発生毒性試験
- 社内資料: 授乳ラットにおける組織分布
- 社内資料: 幼若動物を用いた毒性試験
- 社内資料: がん原性試験
- 社内資料: 健康成人における薬物動態 (単回投与)
- 社内資料: 健康成人における薬物動態 (反復投与)
- 社内資料: 食事の影響
- 社内資料: 放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝
- 社内資料: 血漿蛋白結合
- 社内資料: ヒト cytochrome P450 に対する阻害作用
- 社内資料: ガバペンチンとの薬物相互作用
- 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用
- 社内資料: ロラゼパムとの薬物相互作用
- 社内資料: オキシコドンとの薬物相互作用
- 社内資料: エタノールとの薬物相互作用
- Brodie, M.J. et al. : Epilepsia 46(9) :1407, 2005
- 社内資料: 高齢者における薬物動態
- 社内資料: 腎機能障害患者及び血液透析患者における薬

物動態

- 19) 社内資料：健康被験者、帯状疱疹後神経痛患者、糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛を有する患者及び線維筋痛症患者における母集団薬物動態
- 20) 小川節郎ほか：日本ペインクリニック学会誌 17(2)：141, 2010
- 21) 社内資料：国内第Ⅲ相検証試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）
- 22) 社内資料：国内第Ⅲ相検証試験（線維筋痛症）
- 23) 社内資料：国内長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）
- 24) 社内資料：国内長期投与試験（糖尿病性末梢神経障害に伴う疼痛）
- 25) 社内資料：国内長期投与試験（線維筋痛症）
- 26) 社内資料：国内長期投与試験（脊髄損傷後疼痛、脳卒中後疼痛、多発性硬化症に伴う疼痛）
- 27) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（脊髄損傷後疼痛）
- 28) 社内資料：外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相プラセボ対照試験（帯状疱疹後神経痛）
- 29) 社内資料：外国長期投与試験（帯状疱疹後神経痛）
- 30) Field, M.J. et al. : Pain 83(2) : 303, 1999
- 31) Field, M.J. et al. : Pain 80(1-2) : 391, 1999
- 32) Tanabe, M. et al. : Eur J Pharmacol 609(1-3) : 65, 2009
- 33) 社内資料：慢性筋骨格系疼痛モデルにおける薬効薬理試験
- 34) Field, M.J. et al. : Br J Pharmacol 121(8) : 1513, 1997
- 35) Field, M.J. et al. : J Pharmacol Exp Ther 282(3) : 1242, 1997
- 36) Bauer, C.S. et al. : J Neurosci 29(13) : 4076, 2009
- 37) Fink, K. et al. : Neuropharmacology 42(2) : 229, 2002
- 38) Maneuf, Y.P. et al. : Pain 93(2) : 191, 2001
- 39) Tanabe, M. et al. : J Neurosci Res 86(15) : 3258, 2008
- 40) Bee, L.A. et al. : Pain 140(1) : 209, 2008

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

エーザイ株式会社
お客様ホットライン 0120-419-497

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

【販売提携】

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

(新聞発表用)

1	販 売 名	ネオキシテープ 73.5mg
2	一 般 名	オキシブチニン塩酸塩
3	申 請 者 名	久光製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 枚中オキシブチニン塩酸塩 73.5mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。
6	効 能 ・ 効 果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
7	備 考	添付文書（案）は別紙として添付

2013年3月作成

- ◆貯 法：室温保存
- ◆使用期限：18カ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号	87259
承認番号	XXX
薬価収載	XXX
販売開始	XXX

経皮吸収型過活動膀胱治療剤
ネオキシテープ 73.5mg
 NEOXY[®] TAPE 73.5mg

オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

1. 尿閉を有する患者 [抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
2. 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
3. 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起こし心臓の仕事量が増加するおそれがある。]
4. 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
5. 胃アトニー又は腸アトニーのある患者 [抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。]
6. 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。]
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
8. 授乳婦 [動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。]（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ネオキシテープ 73.5mg
有効成分	オキシブチニン塩酸塩
有効成分含量	本剤1枚中にオキシブチニン塩酸塩 73.5mgを含有する。
添加物	脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、その他3成分
外観・性状	淡褐色～褐色の支持体に膏体が展延されたテープ剤である。本品からライナーを取り除き、直ちに観察するとき、膏体は半透明で特

外形 (模式図)	断面図	
	平面図	
大きさ	59.9mm × 59.9mm	
面積	35cm ²	
識別コード	HP319T	

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人に対し本剤 1日 1回、1枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24時間毎に貼り替える。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。[臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。]（「副作用」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者 [抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。]
- (3) うっ血性心不全の患者 [代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。]
- (4) 不整脈のある患者 [頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。]
- (5) 潰瘍性大腸炎の患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。]
- (6) 高温環境にある患者 [抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇するおそれがある。]
- (7) 重篤な肝障害のある患者 [主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。]
- (8) 重篤な腎障害のある患者 [腎排泄が遅延するおそれがある。]
- (9) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 [症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。]
- (10) 認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 眼調節障害（視力障害、霧視等）、めまい、眠気があらわれることがあるので、本剤使用中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意させること。

- (2) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤使用前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。使用後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。
- (3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の使用対象とはならない。
- (4) 本剤使用により効果が認められない場合には、漫然と使用せず、適切な治療を考慮すること。
- (5) 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝される（【薬物動態】の項参照）。
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難、目のかすみ等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
CYP3A4を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

4. 副作用

総症例 1169 例中、743 例（63.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。
その主なものは適用部位皮膚炎 545 例（46.6%）、口内乾燥 98 例（8.4%）、適用部位紅斑 53 例（4.5%）、適用部位そう痒感 29 例（2.5%）、便秘 25 例（2.1%）、好酸球百分率増加 36 例（3.1%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が

認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 2) 麻痺性イレウス（頻度不明）：麻痺性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、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 尿閉（頻度不明）：尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	
	5%以上	0.1%以上 5%未満
消化器	口内乾燥	便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛
精神神経系		傾眠、浮動性めまい
泌尿器・腎臓		排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性
皮膚	適用部位皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害
循環器		心室性期外収縮
過敏症 ^(注)		蕁麻疹、湿疹
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇
血液		好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加
その他		倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加

注) このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の使用に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。

動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されているので授乳中の女性には使用しないこと。

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等

処置：本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

貼付部位

- (1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避けること。
- (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- (3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔な皮膚に本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

貼り替え時

- (1) 本剤を剥離する際は皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に剥離すること。
- (2) 本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。
- (3) 皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。

保管・廃棄

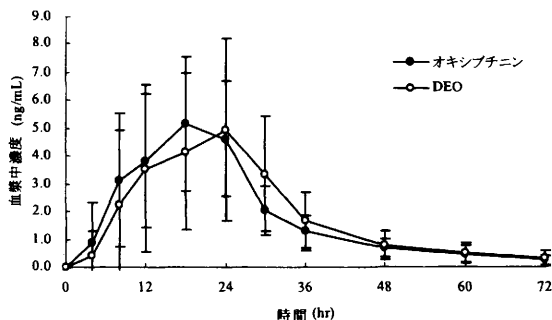
- (1) 本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。
- (2) 高温を避けて保管すること。
- (3) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与（健康成人）¹⁾

健康成人男女に本剤（オキシブチニン塩酸塩として73.5mg）を下腹部に24時間単回貼付したとき、オキシブチニン及び活性代謝物である*N*-デスエチルオキシブチニン（DEO）の血漿中濃度はそれぞれ貼付後18.0及び24.0時間に最高に達し、 C_{max} はそれぞれ5.2及び5.0ng/mLであった。また、剥離後の半減期はそれぞれ15.3及び15.4時間であった。



オキシブチニン及びDEOの血漿中濃度推移（下腹部貼付時）
（平均値 ± 標準偏差）

薬物動態パラメータ（下腹部貼付時）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
オキシブチニン	5.2 ± 2.4	133.7 ± 68.6	139.9 ± 71.4	18.0	15.3 ± 2.9
DEO	5.0 ± 3.3	135.9 ± 96.6	144.4 ± 104.3	24.0	15.4 ± 4.4

平均値 ± 標準偏差 (n = 16)

a) : t_{max} の最頻値

なお、本剤を腰部及び大腿部に貼付したとき、オキシブチニンの AUC_{0-t} は下腹部貼付時に比べ腰部で約1.37倍、大腿部で約1.48倍に上昇した。

(2) 反復投与（健康成人）²⁾

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩 52.5 及び 105mg を含有する経皮製剤を下腹部に1日1回7日間反復貼付したとき、オキシブチニン及び DEO の薬物動態パラメータ ($AUC_{0-23.5}$ 及び C_{max}) は、52.5mg と 105mg との間で線形であると考えられた。また、反復貼付時は2回目貼付時よりほぼ定常状態に達していると考えられた。

注) 本剤の承認された用量は73.5mgである。

貼付7回目の薬物動態パラメータ

	投与量	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-23.5}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
オキシブチニン	52.5mg	4.8 ± 1.3	98.6 ± 31.2	23.5	15.1 ± 3.4
	105mg	9.6 ± 4.8	198.2 ± 98.7	12.0	19.0 ± 7.4
DEO	52.5mg	4.3 ± 1.7	88.3 ± 36.6	23.5	17.6 ± 7.2
	105mg	9.4 ± 5.0	185.5 ± 104.8	23.5	18.8 ± 6.3

平均値 ± 標準偏差 (n = 8)

a) : t_{max} の最頻値

(3) 反復投与（過活動膀胱患者）³⁾

過活動膀胱患者に本剤（オキシブチニン塩酸塩として73.5mg）を下腹部、腰部、大腿部のいずれかに1日1回52週間反復貼付したときの平均血漿中オキシブチニン及びDEO濃度は、貼付後12、28及び52週でそれぞれほぼ一定であった。また、過活動膀胱患者における血漿中濃度はおおむね健康成人における単回貼付時の薬物動態から予測される範囲内であったことから、健康成人と過活動膀胱患者の体内動態は大きく異ならないと考えられた。

2. 分布

(1) 組織分布（参考：ラット）^{4,5)}

SD系雄性ラットの背部皮膚に $[^{14}C]$ オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤を48時間単回貼付したとき、放射能は組織に広く分布し、その中で特に貼付部位皮膚、ハーダー腺、白色脂肪及び肝臓で高濃度を示した。製剤剥離後、各組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に減少した。また、反復貼付による投与部位皮膚への蓄積性も認められなかった。

(2) 胎児移行（参考：ラット）⁶⁾

妊娠ラットに $[^{14}C]$ オキシブチニン塩酸塩を経口投与したとき、胎児の組織中に分布が認められたが、その濃度は母動物の血中濃度より低いことが報告されている。

(3) 血漿蛋白結合⁷⁾

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率はオキシブチニン及びDEOのいずれも99%以上（血漿中濃度400ng/mL）であることが報告されている。

3. 代謝（参考：*in vitro*）^{8,9)}

オキシブチニンは主に肝臓で代謝され、活性代謝物で

ある DEO などに代謝される。また、ヒト肝ミクロゾームを用いた検討により、オキシブチニンの代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与していることが報告されている。

4. 排泄²⁾

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩 52.5mg を含有する経皮製剤を下腹部に 1 日 1 回 7 日間反復貼付したとき、貼付開始後 144~168 時間 (貼付 7 回目) の尿中排泄率 (オキシブチニン及び 4 種の代謝物) は、投与量に対して 1.4% であった。また、その内訳は 3.8% がフェニルシクロヘキシルグリコール酸、30.8% が 4-水酸化 *N*-デスエチルオキシブチニン、65.4% が 4-水酸化フェニルシクロヘキシルグリコール酸であり、オキシブチニン及び DEO はほとんどみられなかった。105mg を含有する経皮製剤貼付時においても同様の傾向が認められた。

注) 本剤の承認された用量は 73.5mg である。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験¹⁰⁾

過活動膀胱患者を対象に本剤 1 日 1 回、1 枚 (オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg) を 12 週間貼付した結果、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、プラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。また、平均尿意切迫感回数の変化量においても同様にプラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。

投与群 (例数)	投与前値	最終評価時	変化量	プラセボとの比較 (t 検定)
1 日あたりの平均排尿回数				
プラセボ群 (373)	11.31 ± 2.37	9.87 ± 2.44	-1.44 ± 2.23	p = 0.0015
オキシブチニン群 (555)	11.18 ± 2.37	9.29 ± 2.38	-1.89 ± 2.04	
1 日あたりの平均尿意切迫感回数				
プラセボ群 (373)	3.68 ± 2.43	2.17 ± 2.52	-1.51 ± 2.33	p = 0.0069
オキシブチニン群 (555)	3.66 ± 2.34	1.74 ± 2.22	-1.92 ± 2.21	
1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数				
プラセボ群 (373)	1.13 ± 1.56	0.52 ± 1.13	-0.61 ± 1.32	p = 0.3409
オキシブチニン群 (555)	1.04 ± 1.30	0.35 ± 0.87	-0.69 ± 1.14	

平均値 ± 標準偏差

単位: 回/day

2. 長期投与試験³⁾

過活動膀胱患者を対象に本剤 1 日 1 回、1 枚 (オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg) を 52 週間貼付した結果、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、貼付前のベースラインに対する改善効果が認められ、その効果は減弱することなく 52 週間持続した。また、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても同様に貼付前のベースラインに対する改善効果が認められた。

評価項目	例数	投与前値	最終評価時	変化量
1 日あたりの平均排尿回数	422	11.21 ± 2.31	8.91 ± 2.28	-2.31 ± 2.35
1 日あたりの平均尿意切迫感回数	422	3.95 ± 2.49	1.51 ± 1.87	-2.43 ± 2.45
1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数	317	1.64 ± 1.33	0.42 ± 1.09	-1.22 ± 1.30

平均値 ± 標準偏差

単位: 回/day

【薬効薬理】

1. 排尿機能に対する作用¹¹⁾

ラットの膀胱内圧測定試験 (シストメトリー) において、本剤は用量依存的に排尿までの時間を延長させた。

2. 作用機序

(1) ムスカリン受容体に対する親和性 (*in vitro*)¹²⁾

ヒトムスカリン受容体 (M₁、M₂、M₃、M₄ 及び M₅) を用いた結合実験において、オキシブチニンは [³H]*N*-メチルスコポラミン結合を競合的に阻害し、ムスカリン M₃ 及び M₄ 受容体に対して高い親和性を示した。

(2) 摘出平滑筋に対する作用 (*in vitro*)¹³⁻¹⁶⁾

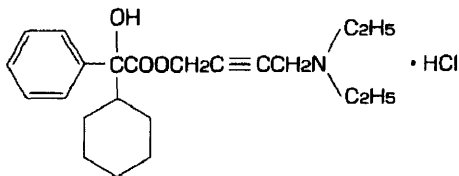
ラット、モルモット及びヒトの摘出膀胱平滑筋を用いた試験で、オキシブチニンはアセチルコリン及びカルバコールによる収縮を抑制し (抗コリン作用)、また、高用量でカリウム収縮を抑制した (膀胱平滑筋直接作用)。代謝物である DEO はオキシブチニンと同様に抗コリン作用及び膀胱平滑筋直接作用を示した。本剤は主として膀胱のムスカリン受容体を遮断することにより排尿筋過活動の改善効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オキシブチニン塩酸塩 (Oxybutynin hydrochloride)

化学名：4-diethylamino-2-butynyl(±)- α -cyclohexyl-
 α -phenylglycolate hydrochloride

構造式：



分子式：C₂₂H₃₁NO₃ · HCl

分子量：393.95

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→50)は旋光性を示さない。

融点：124～129℃

【包装】

ネオキシテープ 73.5mg：70枚(1枚/1袋 × 70袋)
280枚(1枚/1袋 × 280袋)

【主要文献】

- 1) 久光製薬社内資料(第Ⅱ相貼付部位検討試験)
- 2) 久光製薬社内資料(第Ⅰ相反復投与試験)
- 3) 久光製薬社内資料(第Ⅲ相長期投与試験)
- 4) 久光製薬社内資料(ラットにおける単回投与組織分布試験)
- 5) 久光製薬社内資料(ラットにおける反復投与組織分布試験)
- 6) 秋本義雄 他：医薬品研究, 15, 519-535, 1984
- 7) Mizushima, H., et al. : Xenobiotica, 37, 59-73, 2007
- 8) Lukkari, E., et al. : Pharmacology & Toxicology, 82, 161-166, 1998
- 9) Yaich, M., et al. : Pharmacogenetics, 8, 449-451, 1998
- 10) 久光製薬社内資料(第Ⅲ相比較試験)
- 11) 久光製薬社内資料(シストメトリー法を用いたラット排尿機能評価)
- 12) Maruyama, S., et al. : J. Urol., 175, 365-369, 2006
- 13) Uchida, M., et al. : J. Pharmacol. Sci., 94, 122-128, 2004
- 14) Mizushima, H., et al. : Biol. Pharm. Bull., 30, 955-962, 2007

15) Smith, E.R., et al. : Arzneimittelforschung, 48, 1012-1018, 1998

16) Waldeck, K., et al. : J. Urol., 157, 1093-1097, 1997

【文献請求先】

主要文献欄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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町 408

(新聞発表用)

1	販売名	アリセプトドライシロップ 1%
2	一般名	ドネペジル塩酸塩
3	申請者名	エーザイ株式会社
4	成分・含量	1 g 中にドネペジル塩酸塩 10 mg を含有
5	用法・用量	通常，成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg (本剤 0.3 g) から開始し，1～2 週間後に 5 mg (本剤 0.5 g) に増量し，経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には，5 mg (本剤 0.5 g) で 4 週間以上経過後，10 mg (本剤 1.0 g) に増量する。なお，症状により適宜減量する。
6	効能・効果	アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
7	備考	申請区分：医療用医薬品（8の2）（剤型追加） 毒薬指定状況：原体は毒薬、製剤は劇薬には該当する。 添付文書（案）を別紙として添付する。

別紙

アルツハイマー型認知症治療剤

アリセプト[®]ドライシロップ1% Aricept[®]

〈ドネペジル塩酸塩製剤〉

【貯法】 室温保存

バラ包装は開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存すること。(光により含量が低下することがある。また、湿気により吸湿することがある。なお、分包はアルミフィルムを使用している。)

【使用期限】 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

【注意】 「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22500AMX00067000
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	1996年11月

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	成分・含量 (1g中)	添加物	剤形	性状
アリセプト ドライシロップ 1%	ドネペジル 塩酸塩10mg	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、スクラロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール	ドライシロップ剤	淡黄色

【効能・効果】

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

…………… 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 ……………

1. アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
3. アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg (本剤0.3g) から開始し、1～2週間後に5mg (本剤0.5g) に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg (本剤0.5g) で4週間以上経過後、10mg (本剤1.0g) に増量する。なお、症状により適宜減量する。

…………… 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 ……………

1. 3mg (本剤0.3g) /日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。
2. 10mg (本剤1.0g) /日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

【使用上の注意】**1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。

- (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者
〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕
- (3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕
- (4) 錐体外路障害 (パーキンソン病、パーキンソン症候群等) のある患者
〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、徐脈、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、QT延長等があらわれることがあるので、特に心疾患 (心筋梗塞、弁膜症、心筋症等) を有する患者や電解質異常 (低カリウム血症等) のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。
- (2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (3) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- (4) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬 (ガランタミン等) と併用しないこと。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロロム塩化物 ピタネコリン塩化物 アクトニコムナバジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピロスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
トラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) 阻害作用による。
キノジ酸塩水和物等		併用薬剤のチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用による。

(裏面につづく)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェニバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘチン塩酸塩 マザチコール 塩酸塩水和物 メキセン塩酸塩 ピペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

4. 副作用

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例457例中、48例 (10.5%) の副作用が報告されている。また、98例 (21.4%) の臨床検査値異常変動が報告されている。(承認時)

使用成績調査において、総症例3,240例中、346例 (10.7%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(再審査終了時)

高度のアルツハイマー型認知症

承認時までの臨床試験において、総症例386例中、171例 (44.3%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) 失神、徐脈、心ブロック、QT延長、心筋梗塞、心不全

失神 (0.1%未満)、徐脈 (0.1~1%未満)、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、QT延長、心筋梗塞、心不全 (各0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血

本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍) (0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 肝炎、肝機能障害、黄疸 肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1~1%未満)、黄疸 (頻度不明) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 脳性発作、脳出血、脳血管障害 脳性発作 (てんかん、痙攣等) (0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害 (各0.1%未満) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 錐体外路障害 (0.1~1%未満) 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

7) 横紋筋融解症 (頻度不明) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

8) 呼吸困難 (0.1%未満) 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 急性肺炎 (頻度不明) 急性肺炎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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 急性腎不全 (0.1%未満) 急性腎不全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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 原因不明の突然死 (0.1%未満)

(2) その他の副作用

	1~3%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動	リビドー亢進、多弁、躁状態、抑うつ、錯乱、無感情	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-Pの上昇		
循環器		動悸、血圧上昇	血圧低下	心房細動
泌尿器		BUNの上昇	尿失禁、頻尿	尿閉
血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血	血小板減少	
その他		CK (CPK)、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒	顔面紅潮、脱力感、胸痛、筋痛	発汗、顔面浮腫、発熱

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。



【薬物動態】

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療で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。

[動物実験(ラット経口10mg/kg)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。]

(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。

[ラットに¹⁴C-ドネベジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

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

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱及び痙攣等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

(2)処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

服用時

本剤は、服用直前に水で懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。

9. その他の注意

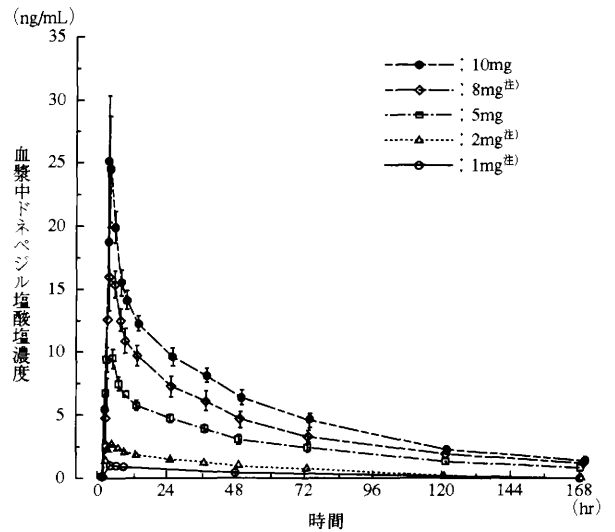
(1)外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症(本適応は国内未承認)と診断された患者を対象(アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外)に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.0%(2/198例)、ドネベジル塩酸塩10mg群2.4%(5/206例)及びプラセボ群3.5%(7/199例)であった。2番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.9%(4/208例)、ドネベジル塩酸塩10mg群1.4%(3/215例)及びプラセボ群0.5%(1/193例)であった。3番目の試験の死亡率はドネベジル塩酸塩5mg群1.7%(11/648例)及びプラセボ群0%(0/326例)であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネベジル塩酸塩(5mg及び10mg)群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

(2)動物実験(イヌ)で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネベジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

1. 血中濃度

(1)単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量の増加に依存して高くなった。5mg又は10mg単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移(錠剤)
(Mean ± S.E., n = 6)

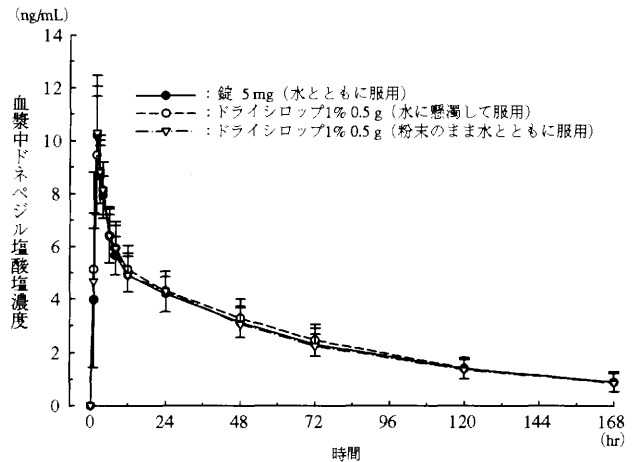
健康成人男子に5mg又は10mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ(錠剤)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5 mg	9.97 ±2.08	3.00 ±1.10	591.72 ±155.87	89.3 ±36.0	0.141 ±0.040
10mg	28.09 ±9.81	2.42 ±1.24	1098.40 ±304.63	75.7 ±17.3	0.153 ±0.043

CL/F: 総クリアランス

(Mean ± S.D., n = 6)

健康成人男子を対象に、ドライシロップ1% 0.5g、錠5mgを絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。なお、ドライシロップ1% 0.5gは、水に懸濁して服用した場合と、粉末のまま水とともに服用した場合で検討した。



健康成人男子にドライシロップ1% 0.5g及び錠5mgを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

(Mean ± S.D., n=12、ただし錠5mgの投与後72hrではn=10、ドライシロップ1% 0.5g(粉末のまま水とともに服用)の投与後72hrではn=11)

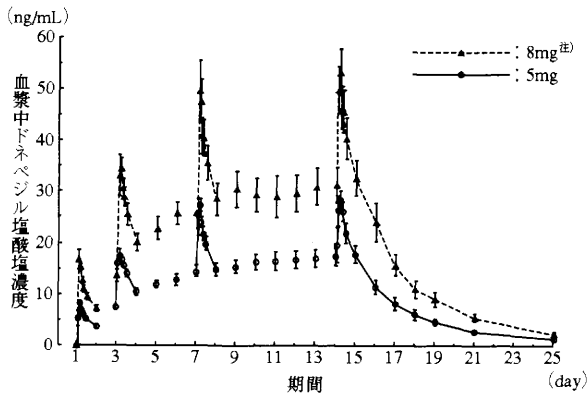
健康成人男子に5mg単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（ドライシロップ剤及び錠剤）

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-18h} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ1% 0.5g (水に懸濁して服用)	9.97 ±1.64	2.0 (2.0-3.0)	443.35 ±90.73	65.43 ±10.71
ドライシロップ1% 0.5g (粉末のまま水とともに服用)	10.55 ±1.78	2.0 (1.0-3.0)	428.09 ±80.41	68.86 ±12.96
錠5mg	10.36 ±1.70	2.0 (2.0-3.0)	429.80 ±75.58	68.47 ±13.09

(Mean±S.D., ただしt_{max}は中央値(最小値-最大値), n=12)

(2) 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤5mg又は8mg^(注)を1日1回14日間反復経口投与した。図に示すように、反復投与後の血漿中濃度は投与後約2週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。



健康成人男子に5mg又は8mg^(注)を1日1回14日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移(錠剤)
(Mean±S.E., n=6)

(3) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg^(注)で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

(4) 生物学的同等性

健康成人男子12名を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、ドライシロップ1%0.5g、錠5mgは生物学的に同等であることが確認された。

2. 蛋白結合

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率は88.9%であり、*in vivo*での血清蛋白結合率は92.6%であった。

3. 代謝

主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された。(①)

4. 排泄

健康成人男子を対象に錠2mg^(注)を単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%であり、代謝物を含めると29.6%であった。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%であり、糞中排泄率は8.4%であった。

5. 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

(1) 高齢者

高齢者を対象に錠2mg^(注)を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、C_{max}、t_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

(2) 肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者(米国)を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者のC_{max}が1.4倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった。(②)

(3) 腎機能障害患者

腎機能障害患者(英国)を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった。(③)

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mg(本剤0.3g)から開始し、1~2週間後に5mg(本剤0.5g)に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg(本剤0.5g)で4週間以上経過後、10mg(本剤1.0g)に増量する。なお、症状により適宜減量する。」である。

【臨床成績】

1. 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者268例を対象にアリセプト錠5mg(3mg/日を1週間投与後、5mg/日を23週間投与)又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において5mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は5mg群17%、プラセボ群13%、「軽度悪化」以下の割合は5mg群17%、プラセボ群43%であった。

最終全般臨床症状評価

投与群	判定	判定							合計	
		著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化		
5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	1	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分%		(17)	(34)	(31)		(17)			
プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%		(13)	(9)	(36)		(43)			

認知機能を評価するADAS-Jcog得点の経時変化を表に示す(最終解析対象:205例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の5mg群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は2.44点であった。

ADAS-Jcogの経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{※1}	
		平均値±S.E.(n)	変化量の群間比較 平均差 ^{※2}
12週	5mg	-3.03±0.47(106)	-
	プラセボ	-0.84±0.50(101)	2.19
24週	5mg	-3.07±0.50(96)	-
	プラセボ	-0.11±0.56(86)	2.96
最終 ^{※3}	5mg	-2.70±0.48(107)	-
	プラセボ	-0.26±0.52(98)	2.44

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度であるCDRの経時変化を表に示す(最終解析対象:228例)。投与開始時との得点差の平均では、投与12週後より5mg群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(④)

(裏面につづく)

CDR 合計点の経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量※1		変化量の群間比較	
		平均値±S.E.(n)		平均差※2	
12週	5 mg	-0.12±0.08(113)		-	
	プラセボ	0.23±0.10(109)		0.35	
24週	5 mg	-0.14±0.13(104)		-	
	プラセボ	0.72±0.17 (95)		0.86	
最終※3	5 mg	-0.10±0.12(116)		-	
	プラセボ	0.75±0.15(112)		0.85	

(マイナス値は改善を示す。)

※1:[各評価時期の値]-[0週時の値]

※2:[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

-[5mg群の0週からの変化量の平均値]

※3:最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

2. 高度のアルツハイマー型認知症

高度のアルツハイマー型認知症患者302例を対象にアリセプト錠10mg (3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与)、5mg (3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与)又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus (全般的臨床症状評価)において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた(最終解析対象:287例)。

最終時の CIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
10mg		0	7	35	20	19	9	0	0	90
		(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	
5mg		0	4	27	26	30	9	0	0	96
		(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ		0	6	18	30	34	11	1	1	101
		(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

認知機能を評価する SIB 得点の最終時の変化量を表に示す(最終解析対象:288例)。投与開始時との得点差の平均では、5mg群、10mg群それぞれ、6.7点、9.0点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。(⑤)

最終時※1の SIB

投与群	0週からの変化量※2		変化量の群間比較	
	平均値±S.E.(n)		平均差※3	
10mg	4.7±1.1 (92)		9.0	
5mg	2.5±1.0 (95)		6.7	
プラセボ	-4.2±1.0(101)		-	

(プラス値は改善を示す。)

※1:最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2:[最終の値]-[0週時の値]

※3:[各投与群の0週からの変化量の平均値]

-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

【薬効薬理】

1. 作用機序

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン(ACh)を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する。

(⑥⑦⑧⑨)

2. AChE 阻害作用及び AChE に対する選択性

*In vitro*でのAChE阻害作用のIC₅₀値は6.7nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC₅₀値は7,400nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した。(⑥)

3. 脳内 AChE 阻害作用及び ACh 増加作用

経口投与により、ラット脳のAChEを阻害し、また脳内AChを増加させた。(⑦⑧)

4. 学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル(内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット)において、経口投与により学習障害改善作用を示した。(⑨)

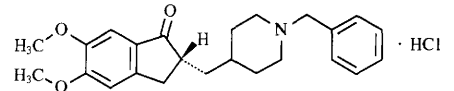
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ドネペジル塩酸塩(Donepezil Hydrochloride)

化学名:(2*R*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one monohydrochloride分子式:C₂₄H₂₉NO₃·HCl

分子量:415.95

構造式:



及び鏡像異性体

物理化学的性状:ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点:223.5℃(分解)

分配係数:log P=4.27(1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

白い粉末がみられることがあるが、本剤由来のものである。

【包装】

アリセプトドライシロップ1%…8.4g(分包0.3g×2×14)
28g(分包0.5g×2×28)
70g(分包0.5g×2×70)
56g(分包1g×2×28)
100g

【主要文献】

文献請求番号

- ① 松井賢司ら:薬物動態, 15, 101 (2000) ART-0258
- ② Tiseo, P. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46(S.1), 51 (1998) ART-0032
- ③ Tiseo, P. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 46(S.1), 56 (1998) ART-0033
- ④ Homma, A. et al.: Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 11, 299 (2000) ART-0247
- ⑤ Homma, A. et al.: Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 25, 399 (2008) ART-1700
- ⑥ 山西嘉晴ら:薬理と治療, 26, S-1277 (1998) ART-0011
- ⑦ 山西嘉晴ら:薬理と治療, 26, S-1283 (1998) ART-0012
- ⑧ 小笹貴史ら:薬理と治療, 26, S-1303 (1998) ART-0014
- ⑨ 小倉博雄ら:薬理と治療, 26, S-1313 (1998) ART-0015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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



製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D34242-1

CODE DI-T-AC400

(新聞発表用)

1	販 売 名	ファミル錠 250mg
2	一 般 名	ファミクロビル
3	申 請 者 名	旭化成ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中にファミクロビルとして 250mg 含有する錠剤
5	用 法 ・ 用 量	<u>単純疱疹</u> 通常、成人にはファミクロビルとして 1回 250mg を 1日 3回 経口投与する。 <u>帯状疱疹</u> 通常、成人にはファミクロビルとして 1回 500mg を 1日 3回 経口投与する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	<u>単純疱疹</u> <u>帯状疱疹</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付。 本剤は、抗ヘルペスウイルス剤であり、今回単純疱疹に関する効能及び効果の追加について申請したものである。

抗ヘルペスウイルス剤

処方せん医薬品⁽¹⁾

ファムビル[®]錠250mg

Famvir[®] Tab.

ファムシクロビル 錠

承認番号	22000AMY00003000
薬価収載	2008年6月
販売開始	2008年7月
**効能追加	2013年2月
国際誕生	1993年12月

貯 法：室温保存
使用期限：包装箱に表示




注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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

血液透析患者

血液透析患者には本剤250mgを透析直後に投与する。なお、次回透析前に追加投与は行わない。

〔組成・性状〕

成分・含量 (1錠中)	ファムシクロビル……………250mg		
添 加 物	ヒドロキシプロピルセルロース、無水乳糖、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン		
性 状	白色円形のフィルムコート錠		
外 形	表 面	裏 面	側 面
			
サ イ ズ 量	直径：約 10.1mm 厚さ：約 4.6mm 質量：約 339mg		
識別コード	FAMVIR 250 (PTPシートに表示)		

〔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) 腎機能障害のある患者〔腎クリアランスの低下に伴い、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔をあけて減量するなど注意すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照〕
- (2) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- ** (1) 本剤の投与は、発病初期に近いほど効果が期待できるので、早期に投与を開始すること。なお、目安として、帯状疱疹の治療においては皮疹出現後5日以内に投与を開始することが望ましい。
- ** (2) 本剤は、原則として単純疱疹の治療においては5日間、また、帯状疱疹の治療においては7日間使用すること。改善の兆しが見られないか、あるいは悪化する場合には、速やかに他の治療に切り替えること。
- (3) 本剤は、免疫機能の低下(造血幹細胞移植、臓器移植、HIV感染による)を伴う患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

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
プロベネシド	本剤の活性代謝物であるペンシクロビルはプロベネシドと併用した場合、排泄が抑制され、ペンシクロビルの血漿中濃度半減期の延長及び血漿中濃度曲線下面積が増加するおそれがある。	本剤の活性代謝物であるペンシクロビルは主として腎臓の尿管分泌により排泄されることから、プロベネシドによりペンシクロビルの排泄が抑制される可能性がある。

4. 副作用

- ** 単純疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例706例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは63例(8.9%)であった。その主なものは、頭痛8例(1.1%)、ALT(GPT)増加7例(1.0%)、傾眠7例(1.0%)、CK(CPK)増加5例(0.7%)、下痢5例(0.7%)等であった。(効能追加時)
- 帯状疱疹を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例599例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは74例(12.4%)であった。その主なものは、ALT(GPT)増加17例(2.8%)、AST(GOT)増加12例(2.0%)、CK(CPK)増加9例(1.5%)、頭痛7例(1.2%)等であった。(承認時)

****〔効能・効果〕**

単純疱疹
帯状疱疹

****〔用法・用量〕**

単純疱疹

通常、成人にはファムシクロビルとして1回250mgを1日3回経口投与する。

帯状疱疹

通常、成人にはファムシクロビルとして1回500mgを1日3回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

****腎機能障害患者**

腎機能障害のある患者では投与間隔をあけて減量することが望ましい。腎機能に応じた本剤の投与量及び投与間隔の目安は下表のとおりである。〔「慎重投与」、「高齢者への投与」、「過量投与」及び〔薬物動態〕「5. 腎機能障害者における薬物動態」の項参照〕

腎機能に応じた本剤の減量の目安⁽¹⁾

クレアチニンクリアランス (mL/分)	単純疱疹の治療	帯状疱疹の治療
≥60	1回250mgを1日3回	1回500mgを1日3回
40-59	1回250mgを1日2回	1回500mgを1日2回
20-39	1回250mgを1日1回	1回500mgを1日1回
<20	1回250mgを1日1回	1回250mgを1日1回

注) 外国人における成績^{(1)~(3)}をもとに設定した。

**** (1) 重大な副作用**

- 1) **精神神経症状**(頻度不明⁽¹⁾)：錯乱、幻覚、意識消失などの精神神経症状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。錯乱は主に高齢者であらわれることが報告されている。
- 2) **重篤な皮膚障害**(頻度不明⁽¹⁾)：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の重篤な皮膚反応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。
- 3) **急性腎不全**(頻度不明⁽¹⁾)：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **横紋筋融解症**(頻度不明⁽¹⁾)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

注) 自発報告又は外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。

**** (2) 重大な副作用(類薬)**

類薬で、以下の副作用が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) **アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状**(呼吸困難、血管浮腫等)
- 2) **汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、播種性血管内凝固症候群(DIC)、血小板減少性紫斑病**
- 3) **精神神経症状**：意識障害(昏睡)、せん妄、妄想、痙攣、てんかん発作、麻痺、脳症等。
- 4) **呼吸抑制、無呼吸**
- 5) **間質性肺炎**
- 6) **肝炎、肝機能障害、黄疸**
- 7) **急性膵炎**

**** (3) その他の副作用**

次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
精神神経系	頭痛、傾眠、めまい、せん妄	鎮静、失見当識、意識障害	
腎臓	尿中蛋白陽性、BUN増加、尿中血陽性	尿失禁、血中クレアチニン増加、尿円柱、尿中白血球、尿中赤血球	
血液	白血球数増加、白血球数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加、血小板数増加	血小板減少症、好中球減少、好中球増加、単球増加、リンパ球増加、リンパ球減少、ヘマトクリット増加	
肝臓	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、LDH増加、尿中ウロビリノーゲン増加、 γ -GTP増加、ALP増加	黄疸	

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾
消化器	下痢、悪心、腹部不快感、腹痛、口渇、嘔吐、口唇乾燥	胃炎、白色便、便秘、口内炎、食欲減退	
過敏症 ⁽²⁾	発疹	蕁麻疹	そう痒症
循環器		高血圧、動悸	
その他	CK(CPK)増加、血中カリウム増加、倦怠感、発熱、尿糖陽性	浮腫、総蛋白減少、咳嗽、異常感、筋力低下、CK(CPK)減少、口腔咽頭痛	

注1) 自発報告又は外国において発現した副作用であるため、頻度不明とした。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、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) 授乳婦に対しては、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

**** 8. 過量投与**

ファムシクロピルの過量投与に関する情報は少ない。過量投与した場合には、適宜、対症療法及び支持療法を行うこと。腎機能低下の程度に応じ適切な減量を行わなかった腎機能障害患者において、急性腎不全が報告されている。なお、活性代謝物であるペンシクロピル(血漿中では大部分がペンシクロピルとして存在する)は透析可能であり、4時間の血液透析により血漿中濃度は約75%減少する¹⁾。

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。)

服用時：本剤は主薬の苦味を防ぐため、コーティングを施しているため、錠剤をつぶすことなく服用させること。

10. その他の注意

- (1) ラット及びイヌにそれぞれ10週間、6ヶ月間経口投与した結果、ラットでは500mg/kg/日以上での投与で、イヌでは150mg/kg/日以上での投与で、精子濃度の低下、精巣の重量減少・萎縮が認められた³⁾⁶⁾。また、ヒトにおいて行われた、1回250mg 1日2回18週間反復投与試験では、精子に対する影響は認められていない⁷⁾。
- (2) ラット及びマウスに2年間経口投与した結果、600mg/kg/日投与で雌ラットに乳腺腺がんの出現率の増加がみられた³⁾⁹⁾。

(3)ペンシクロビルは、マウスリンパ腫培養細胞を用いた試験で、1000 μ g/mL以上で染色体異常の頻度を有意に増加させ¹⁰⁾、ヒトリンパ球を用いた試験では、250 μ g/mL以上で染色体異常の頻度を増加させた¹¹⁾。また、マウスの小核試験では、骨髄毒性を示す500mg/kg以上を静脈内投与したときに、小核を有する多染性赤血球の出現率を増加させた¹²⁾¹³⁾。

〔薬物動態〕

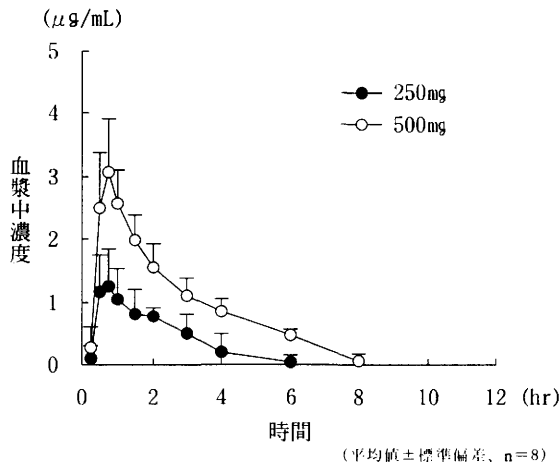
ファミシクロビルは、経口投与後、脱アセチル化により6-デオキシペンシクロビルを経て、ペンシクロビルに酸化され、ペンシクロビルとして抗ウイルス作用を発現する。

1. 吸収

** (1) 血漿中濃度

健康成人にファミシクロビル250、500、1000mg¹¹⁾を単回経口投与したとき、ファミシクロビルは速やかに代謝され、血漿中には活性代謝物であるペンシクロビルが検出された(図参照)。血漿中ペンシクロビルの薬物速度論的パラメータは下記の通りであった(表参照)。ペンシクロビルのCmax及びAUCは投与量の増加に伴って、用量相関的に増加した。また、ファミシクロビル750mg¹¹⁾を1日3回5日間反復経口投与したとき、反復による蓄積性は認められず、薬物動態に変化は認められなかった¹⁴⁾。

図 健康成人にファミシクロビル250mg、500mgを単回経口投与したときの血漿中ペンシクロビルの濃度推移



健康成人にファミシクロビル250、500、1000mgを単回経口投与したときのペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	例数 (例)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
250	8	1.45 ± 0.36	0.91 ± 0.55	3.84 ± 1.32	1.84 ± 0.57
500	8	3.21 ± 0.62	0.78 ± 0.31	8.61 ± 1.32	1.97 ± 0.32
1000	8	5.76 ± 1.52	1.00 ± 0.42	16.5 ± 2.33	2.03 ± 0.37

(平均値 ± 標準偏差)

(2) バイオアベイラビリティ (外国人における成績)

健康成人にファミシクロビル500mgを経口投与及びペンシクロビル400mgを静脈内投与して算出した絶対的生物学的利用率は77 ± 8%であった¹⁵⁾。

(3) 食事の影響

食事により血漿中ペンシクロビルのTmaxは僅かに遅延し、Cmax及びAUCは僅かに減少したが、臨床に特に問題となる変化ではなかった¹⁶⁾。

**注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはファミシクロビルとして1回250mg(単純疱疹)又は500mg(帯状疱疹)を1日3回経口投与する。」である。

2. 代謝・排泄

健康成人にファミシクロビル500mgを単回経口投与したとき、ペンシクロビルの主な排泄経路は尿中であり、24時間以内の尿中にペンシクロビル及び6-デオキシペンシクロビルがそれぞれ投与量の59.6%及び6.4%排泄され、ファミシクロビルは検出されなかった¹⁴⁾。

ヒト肝を用いた検討において、6-デオキシペンシクロビルからペンシクロビルへの酸化的代謝活性は、ミクロゾームにはほとんど認められず、サイトゾールで高い活性を示した。またその反応にはアルデヒドオキシダーゼの関与が示唆された¹⁷⁾¹⁸⁾。

3. 分布

(1) 分布容積 (外国人における成績)

健康成人にペンシクロビル400mgを1時間静脈内投与したときの分布容積は、85.3 ± 13.7Lであった¹⁵⁾。

(2) 血漿蛋白結合率 (in vitro)

ペンシクロビル: 6.4 ~ 16.0%¹⁹⁾

(3) 血球移行性 (血液/血漿比) (in vitro)

ペンシクロビル: 1.07 ~ 1.17²⁰⁾

4. その他

<参考>

(1) 吸収部位

ラットに¹⁴C標識ファミシクロビルを投与した検討より、ファミシクロビルの吸収部位は小腸上部であり、胃からの吸収は少ないことが示唆されている²¹⁾。

(2) 乳汁及び胎児移行

授乳中ラットに¹⁴C標識ファミシクロビル40mg/kgを経口投与したとき、Tmax(投与後0.5時間)の乳汁中に、血漿中の約8倍の放射能濃度が認められたが、投与後24時間にはほとんど消失した。また、同用量を妊娠ラットに経口投与したとき、母獣の血漿中放射能濃度より低濃度であるが胎児への移行が認められた²²⁾。

** 5. 腎機能障害者における薬物動態 (外国人における成績)

腎機能障害者にファミシクロビル500mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、ペンシクロビルのCmax及びAUCの増加、t_{1/2}の延長及び尿中排泄率の減少が観察された(表参照)。クレアチニンクリアランス値の低下に従いペンシクロビルの腎クリアランスは直線的な低下を示し、ペンシクロビルの消失は腎機能低下の程度により影響を受けることが確認された¹⁾。

腎機能障害者にファミシクロビル500mgを単回経口投与したときのペンシクロビルの薬物速度論的パラメータ

	CLcr [†] (mL/min)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	
健康成人 (n=9)	92 ± 9	2.83 ± 0.28	0.89 ± 0.10	2.15 ± 0.17	
腎機能障害者 (n=6)	軽度	70 ± 6	3.26 ± 0.31	0.79 ± 0.08	2.47 ± 0.21
	中等度	43 ± 6	4.45 ± 0.64	1.38 ± 0.29	3.87 ± 0.50
	高度	18 ± 6	5.31 ± 0.41	1.13 ± 0.22	9.85 ± 3.12

	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	CLr (L/hr)	尿中排泄率 (0~24時間、投与量に対する%)	
健康成人 (n=9)	8.20 ± 1.02	31.9 ± 4.2	58.4 ± 3.5	
腎機能障害者 (n=6)	軽度	8.76 ± 0.82	27.3 ± 2.7	58.0 ± 3.3
	中等度	26.08 ± 7.62	10.8 ± 2.2 [‡]	54.1 ± 5.1 [‡]
	高度	71.03 ± 25.96	3.2 ± 0.7	37.2 ± 4.2

(平均値 ± 標準誤差、†: 平均値 ± 標準偏差、‡: n=5)

6. 肝機能障害者における薬物動態 (外国人における成績)

代償性の慢性肝疾患患者にファミシクロビル500mgを単回経口投与したとき、健康成人に比べて、ペンシクロビルのCmaxの低下、Tmaxの延長がみられたものの、t_{1/2}及びAUCには差を認めなかった²³⁾。この結果から、肝障害のある患者における用量調節は必要ないと考えられた。

7. 高齢者における薬物動態

高齢者(65~73歳、クレアチニンクリアランス値平均85mL/min)にファミシクロビル250mg¹⁵⁾を単回経口投与したとき、ペンシクロビルのCmax及びAUCは健康成人(20~27歳、クレアチニンクリアランス値平均89mL/min)に比べて高かったものの、その変化の程度は小さかったことから年齢のみの理由によってファミシクロビルの用法・用量を調節する必要はないと考えられた²³⁾。

**注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはファミシクロビルとして1回250mg(単純疱疹)又は500mg(帯状疱疹)を1日3回経口投与する。」である。



8. 薬物相互作用(外国人における成績)

ファムシクロビルと、アロプリノール、テオフィリン又はジゴキシンとの併用投与により、ファムシクロビル及びこれら併用薬剤の薬物動態に臨床的に有意な変化は認められなかった。また、ファムシクロビルとシメチジン、プロメタジンとの併用投与により、ファムシクロビルの薬物動態に臨床的に有意な変化は認められなかった²⁴⁻²⁹⁾。

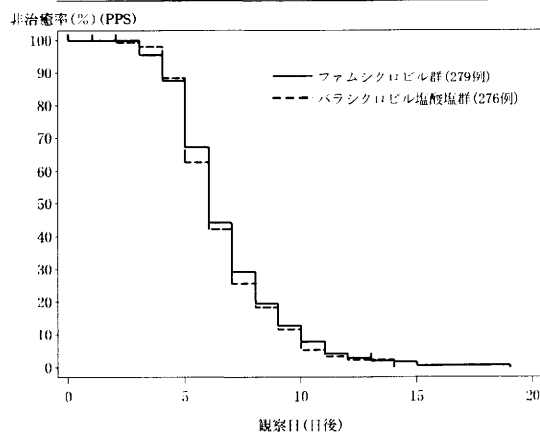
** [臨床成績]

1) 単純疱疹

国内で実施されたバラシクロビル塩酸塩対照二重盲検比較試験(計71施設、555例)において、「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」で、本剤(1回250mg 1日3回投与)のバラシクロビル塩酸塩(1回500mg 1日2回投与)に対する非劣性が検証された(ハザード比0.918、信頼区間0.774~1.008)。

また、Kaplan-Meier曲線の比較では、本剤とバラシクロビル塩酸塩の「全ての単純疱疹の病変部位の治癒率」の推移は概して相似しており、「全ての単純疱疹の病変部位が治癒するまでの日数」の50%点はいずれも6日であった(図参照)³⁰⁾。

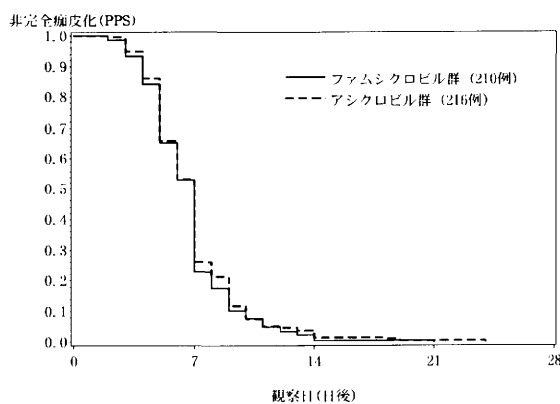
図 治癒までの日数に関するKaplan-Meier Plot



2) 帯状疱疹

国内で実施されたアシクロビル対照二重盲検比較試験(計50施設、471例)において、病変部位が完全痲皮化するまでの日数で、本剤(1回500mg 1日5回投与)のアシクロビル(1回800mg 1日5回投与)に対する非劣性が検証された(ハザード比1.080、信頼区間0.888~1.312)。また、Kaplan-Meier曲線の比較では、本剤とアシクロビルの完全痲皮化率の推移は概して相似しており、完全痲皮化までの日数の50%点はいずれも7日であった(図参照)³¹⁾。

図 完全痲皮化までの日数に関するKaplan-Meier Plot



** [薬効薬理]

1. 作用機序

ファムシクロビルは、服用後速やかに代謝を受け活性代謝物ペンシクロビルに変換される。ペンシクロビルはヘルペス群ウイルス感染細胞内において、ウイルス由来のチミジンキナーゼにより一リン酸化され、更に宿主細胞由来キナーゼにより三リン酸化体(PCV-TP)となる^{32,33)}。感染細胞内において、PCV-TPはウイルスDNAポリメラーゼの基質の一つであるデオキシグアノシン三リン酸化体

(dGTP)と競合的に拮抗することにより、ウイルスDNAポリメラーゼ阻害作用を示す^{33,34)}。また、ウイルスDNAポリメラーゼの基質としてウイルスDNAに取り込まれることにより、ウイルスDNA鎖伸長阻害作用を示す³³⁾。以上の作用によりウイルスの増殖を抑制すると考えられる。ペンシクロビルリン酸化の第一段階である一リン酸化は感染細胞内に存在するウイルス由来チミジンキナーゼによるため、ウイルス非感染細胞に対する影響は少ないものと考えられる。

また、単純ヘルペスウイルス1型及び2型感染細胞内におけるPCV-TPの半減期はそれぞれ10時間及び20時間^{32,33)}、水痘・帯状疱疹ウイルス感染細胞内におけるPCV-TPの半減期は9.1時間³⁴⁾であった。

2. 抗ウイルス作用

活性代謝物ペンシクロビルは単純ヘルペスウイルス1型及び2型、水痘・帯状疱疹ウイルスに対して抗ウイルス作用(培養細胞におけるウイルス増殖抑制作用)を示し、そのIC₅₀値は単純ヘルペスウイルス1型及び2型に対してはそれぞれ0.4~0.6μg/mL及び1.1~2.4μg/mL、水痘・帯状疱疹ウイルスに対しては1.9~5.1μg/mLであった³⁵⁻⁴⁰⁾。

[有効成分に関する理化学的知見]

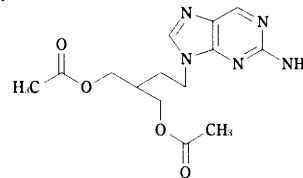
一般名：ファムシクロビル(famciclovir)

化学名：[2-(acetyloxymethyl)-4-(2-aminopurine-9-yl)-butyl]acetate

分子式：C₁₁H₁₉N₅O₄

分子量：321.33

構造式：



融点：102~105℃

性状：ファムシクロビルは白色~微黄色の結晶性の粉末である。

アセトニトリル、メタノール、エタノール(95)又はN,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくい。

[包装]

PTP：42錠(6錠×7)

[主要文献]

- 1) Boike, S. C., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 418-26, 55(4)(1994)
- 2) Davy, M., et al. : A study to determine the pharmacokinetics of penciclovir following single and repeat dosing with famciclovir in healthy subjects and subjects with varying degrees of renal impairment. (社内資料)
- 3) Jorkasky, D. K., et al. : A study to determine the pharmacokinetics of penciclovir following single and repeat dosing with famciclovir in healthy subjects and subjects with varying degrees of renal impairment. (社内資料)
- 4) Pratt, S. K., et al. : ペンシクロビルの腎機能障害者における薬物動態(社内資料)
- 5) Ridings, J. E. : ファムシクロビルの生殖毒性試験(社内資料)
- 6) Fennell, S. W. : ファムシクロビルのイヌ反復経口投与試験(社内資料)
- 7) Bax, R. : ファムシクロビルの再発性器ヘルペス感染患者での試験(社内資料)
- 8) Greenhill, R. W. : ファムシクロビルのラットがん原性試験(社内資料)
- 9) Smith, P. J. : ファムシクロビルのマウスがん原性試験(社内資料)
- 10) Rees, R. W. : ペンシクロビルの突然変異試験(社内資料)
- 11) Carlton, J. B. : ペンシクロビルの染色体異常試験(社内資料)
- 12) Gilbert, P. J. : ペンシクロビルの小核試験(社内資料)
- 13) Carlton, J. B. : ペンシクロビルの小核閾値試験(社内資料)
- 14) 工藤 忍他 : 薬物動態, 547-55, 11(6)(1996)
- 15) Schubert, C., et al. : ファムシクロビルの健康成人における生物学的利用率(社内資料)

- 16) 工藤 忍他：薬理と治療, 117-27, 24(7) (1996)
- 17) Clarke, S., et al. : Drug Metab. Dispos., 251-4, 23(2) (1995)
- 18) Harrell, A. W., et al. : Drug Metab. Dispos., 18-23, 21(1) (1993)
- 19) Pratt, S. K. : ペンシクロビルの血漿タンパク結合(社内資料)
- 20) Yeulet, S. E. et al. : ペンシクロビルの血球移行性(社内資料)
- 21) Filer, C. W., et al. : 薬理と治療, 159-83, 24(8) (1996)
- 22) Boike, S. C., et al. : J. Clin. Pharmacol., 1199-207, 34(1994)
- 23) 工藤 忍他：ファムシクロビルの高齢者における薬物動態(社内資料)
- 24) Davy, M., et al. : シメチジン併用時におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
- 25) Prince, W. T., et al. : アロプリノール併用時におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
- 26) Daniels, S., et al. : テオフィリン併用時におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
- 27) Glenn, H., et al. : ジゴキシンの薬物動態に対するファムシクロビル併用投与の影響(社内資料)
- 28) Haveresch, L., et al. : 定常状態におけるジゴキシンの薬物動態に対するファムシクロビル併用投与の影響(社内資料)
- 29) Kelly, J. : プロメタジン併用投与におけるファムシクロビルの薬物動態(社内資料)
- 30) AK-120の単純疱疹を対象とした第Ⅲ相臨床試験(社内資料)
- 31) 本田 まりこ他：臨床医薬, 825-48, 24(9) (2008)
- 32) Vere Hodge, R. A., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 223-9, 33(2) (1989)
- 33) Earnshaw, D. L., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 2747-57, 36(12) (1992)
- 34) Bacon, T. H., et al. : Antivir. Chem. Chemother., 71-8, 7(2) (1996)
- 35) Boyd, M. R., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1238-42, 31(8) (1987)
- 36) Bacon, T. H., et al. : 英国臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
- 37) Standring-Cox, R., et al. : 英国及び米国臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
- 38) Standring-Cox, R., et al. : 英国、米国及びベルギー臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
- 39) 山西 弘一：本邦臨床分離株に対するペンシクロビルの抗ウイルス作用(社内資料)
- 40) Boyd, M. R., et al. : Antivir. Chem. Chemother., 3-11, 4(S1) (1993)

〔文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

®登録商標

販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売

旭化成ファーマ株式会社
東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

提携

ノバルティス ファーマAG

 **NOVARTIS**

(報道発表用)

1	販 売 名	アクテムラ皮下注162mg シリンジ アクテムラ皮下注162mg オートインジェクター
2	一 般 名	トシリズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アクテムラ皮下注162mg シリンジ： 1シリンジ0.9 mL 中にトシリズマブ (遺伝子組換え) 162 mg を含有 アクテムラ皮下注162mg オートインジェクター： 1オートインジェクター0.9 mL 中にトシリズマブ (遺伝子組換え) 162 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常，成人には，トシリズマブ (遺伝子組換え) として1回162 mg を2週 間隔で皮下注射する。
6	効 能 ・ 効 果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
7	備 考	<ul style="list-style-type: none">● 本薬は，IgG1 サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン6 (IL-6) レセプターモノクローナル抗体製剤であり，今回，皮下注製剤を追加するために申請したものである。● 添付文書 (案) を別紙として添付する。

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注1)}

貯 法：遮光、2～8℃保存

使用期限：2年（外箱、ラベル
に表示の使用期限
内に使用すること）

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

アクテムラ[®]皮下注162mgシリンジアクテムラ[®]皮下注162mgオートインジェクターACTEMRA[®]

トシリズマブ（遺伝子組換え）注

	シリンジ	オートイン ジェクター
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2005年4月	



【警告】

1. 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

3. 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬の使用を十分勧告すること。また、本剤についての十分な知識と関節リウマチの治療経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が悪化するおそれがある。]
2. 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
3. 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		アクテムラ 皮下注 162 mg シリンジ	アクテムラ 皮下注 162 mg オートインジェクター
成分・ 含有量 [1 シリン ジ (0.9mL) 又はオー トインジ ェクター (0.9mL) 中]	有効成分	トシリズマブ（遺伝子組換え） ^{注2)}	162 mg
	添加物	ポリソルベート80 L-アルギニン L-アルギニン塩酸塩 L-メチオニン L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.18 mg 0.132 mg 18.8 mg 4.03 mg 1.40 mg 1.90 mg
剤形	注射剤 (シリンジ又はオートインジェクター)		
性状	無色～淡黄色の液		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）		

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。また、細胞培養工程の培地成分として、ウシの乳由来のガラクトースを使用している。

【効能・効果】

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人には、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 162 mg を 2 週間隔で皮下注射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 1 回に本剤の全量を使用すること。
3. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
4. 注射部位反応が報告されているので、投与毎に注射部位を変えらるること。（「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者 [感染症が悪化するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治療所見のある患者）[結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 易感染性の状態にある患者 [感染症を誘発するおそれがある。]
- (4) 間質性肺炎の既往歴のある患者 [間質性肺炎が増悪又は再発することがある。]（「重大な副作用」の項参照）
- (5) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照）
- (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者 [白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化する

おそれがある。】（「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- (2) 本剤投与により、投与時反応（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤投与後、注射部位反応（紅斑、痒痒感、血腫、腫脹、出血、疼痛等）が発現することが報告されていることから、投与にあたっては、注射部位反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (4) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、関節リウマチの臨床症状（発熱、けん怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。
 - 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として $500/\mu\text{L}$ ）は、投与を開始しないこと。
 - 3) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。
- (5) 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (6) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。
- (7) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定され

る陰影を有する患者

- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
本剤投与中は、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先すること。
- (8) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (9) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。
- (10) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- (11) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。
- (12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。
- (13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- (14) 本剤の有効性は点滴静注用製剤と比較し低い可能性があることから、本剤で十分な効果が認められない場合には、点滴静注用製剤等への切り替えを考慮すること（【臨床成績】の項参照）。
- (15) 自己投与における注意
 - 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - 2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の

発現が疑われる場合は、医療機関へ連絡するよう患者に指導を行うこと。

- 3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導の徹底を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

3. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験における安全性解析対象症例 346 例のうち、初回投与 24 週後までに、皮下投与群 173 例中 149 例 (86.1%)、点滴静注群 173 例中 144 例 (83.2%) に副作用が認められた。皮下投与群の主な副作用は、上気道感染 55 例 (31.8%)、コレステロール増加 31 例 (17.9%)、LDL 増加 24 例 (13.9%)、注射部位反応 21 例 (12.1%)、トリグリセリド増加 18 例 (10.4%) 等であった。点滴静注群の主な副作用は、上気道感染 55 例 (31.8%)、コレステロール増加 33 例 (19.1%)、LDL 増加 30 例 (17.3%)、発疹 19 例 (11.0%)、トリグリセリド増加 17 例 (9.8%)、ALT (GPT) 上昇 17 例 (9.8%) 等であった。(承認時)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、点滴静注用製剤の国内臨床試験 783 例 (キャッスルマン病：35 例、関節リウマチ：601 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例、全身型若年性特発性関節炎：128 例)、特定使用成績調査 (全例調査) 8,080 例 (関節リウマチ：7,901 例、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：179 例) 及び皮下注製剤の国内臨床試験 (関節リウマチ) 378 例の結果を合わせて算出した。

※本剤の効能・効果は関節リウマチである。

(1) 重大な副作用

- 1) **アナフィラキシーショック (0.1%未満)、アナフィラキシー様症状 (0.1%)**：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。
- 2) **感染症**：肺炎 (2.0%)、带状疱疹 (1.6%)、感染性胃腸炎 (0.6%)、蜂巣炎 (1.0%)、感染性関節炎 (0.3%)、敗血症 (0.2%)、非結核性抗酸菌症 (0.2%)、結核 (0.1%未満)、ニューモシスチス肺炎 (0.2%) 等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺炎 (0.4%)**：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、CT 及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 (β-D-グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行うなど、注意すること。

- 4) **腸管穿孔 (0.1%)**：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状 (腹痛、発熱等) が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 5) **無顆粒球症 (0.1%未満)、白血球減少 (4.7%)、好中球減少 (1.9%)、血小板減少 (2.1%)**：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、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の適切な処置を行うこと。
- 6) **心不全 (0.1%未満)**：心不全の報告があるので、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の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

項目名	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
抵抗機構		ヘルペスウイルス感染、インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎	創傷感染
呼吸器	上気道感染 [鼻咽頭炎、上気道炎等] (10.7%)、気管支炎、咽喉頭疼痛	咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、喘息、胸膜炎、咽頭不快感	咯血、咽頭紅斑、鼻出血、鼻閉、気管支拡張症
代謝	コレステロール増加 (6.2%)、トリグリセリド増加、LDL 増加、高脂血症、高コレステロール血症	LDH 上昇、HDL 増加、高トリグリセリド血症、CK (CPK) 上昇、血中尿酸増加、糖尿病増悪、総蛋白減少	血中カリウム減少、血糖増加、血清フェリチン減少、血中リン増加・減少、血中カルシウム減少
肝臓	肝機能異常、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、γ-GTP 上昇	ビリルビン増加、AI-P 上昇、脂肪肝	胆石症
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T波逆転・振幅減少、上室性・心室性期外収縮	ST部分上昇・下降、T波振幅増加

血液・凝固	リンパ球数減少	貧血、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、白血球数増加、好中球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、Dダイマー〕増加、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹	ヘマトクリット減少、赤血球数減少、TAT増加
消化器	口内炎、胃腸炎、下痢、腹痛	便秘、悪心、嘔吐、口唇炎、腹部不快感、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、腹部膨満、食欲不振	消化不良、舌炎、胃潰瘍、口渇、急性膵炎
		歯周病、齦歯、歯肉炎、歯痛	歯根膜感染
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症	末梢性ニューロパシー
耳		中耳炎、眩暈	耳鳴、外耳炎、突発難聴、耳不快感
眼		結膜炎、麦粒腫、結膜出血、眼乾燥、霰粒腫	白内障、硝子体浮遊物、網膜出血、眼瞼炎
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、瘙癢症、白癬、皮膚感染	膿瘍、爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、角化症、脱毛症、嵌入爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱	皮膚嚢腫
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、骨粗鬆症、頸部痛、四肢痛、骨密度減少	若年性関節炎増悪
泌尿器		膀胱炎、尿路感染、尿中赤血球陽性、BUN増加、尿糖、腎盂腎炎、尿蛋白	腎結石、NAG増加、頻尿、尿中白血球陽性
生殖器		陰感染	性器出血、子宮頸管ポリープ
その他	発熱	浮腫、注射部位反応〔紅斑、瘙癢感、腫脹、出血、血腫、疼痛等〕、けん怠感、免疫グロブリンG減少、悪寒、季節性アレルギー、胸痛、CRP増加、アレルギー性鼻炎、胸部不快感、気分不良、体重増加、ほてり、潮紅	抗核抗体陽性 ^{注3)} 、血栓性静脈炎、DNA抗体陽性 ^{注3)} 、リウマチ因子陽性、発汗障害

注3) 点滴静注用製剤における関節リウマチ第III相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例(4.6%)、陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例(11.1%)、陽性化18例(8.3%)である。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。〔本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

皮下にのみ投与すること。

(2) 投与前

1) 室温に戻しておくこと。

2) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。

(3) 投与時

1) 注射部位は、腹部、大腿部又は上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等)には注射しないこと。

3) 他の薬剤と混合しないこと。

(4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(5) 注射器を分解しないこと。

(6) アクテムラ皮下注162mgオートインジェクターの使用にあたっては、必ず添付の使用説明書を読むこと。

8. その他の注意

(1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある(皮下注製剤の国内臨床試験(皮下投与群):205例中37例(18.0%)、点滴静注用製剤の国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ:601例中18例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎^{注4)}:19例中1例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎^{注4)}:128例中11例(8.6%)、キャッスルマン病^{注4)}:35例中1例(2.9%)。)

(2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬(DMARD)との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALT(GPT)あるいはAST(GOT)上昇の発現頻度は、DMARD併用療法:8mg/kg+DMARD群103/1582例(6.5%)、プラセボ+DMARD群18/1170例(1.5%)、単剤療法:8mg/kg群6/288例(2.1%)、MTX単剤群14/284例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。

(3) 本剤の臨床試験は、国内では80週(投与期間2~92週の中央値)までの期間で実施されており、これら

の期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。なお、点滴静注用製剤の国内の臨床試験では2.9年（投与期間0.1～8.1年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では4.6年（投与期間0.0～5.8年の中央値）までの期間で実施されている。

- (4) ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素 (CYPs) 発現を抑制することが報告されていることから^{11) - 13)}、ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった¹¹⁾。また、炎症反応を有する患者では、IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある⁵⁾、⁶⁾。関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤による臨床試験において、投与後に IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6 によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない⁷⁾。
- (5) 動物実験 (マウス) において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている⁸⁾。gp130 を介してシグナル伝達に参与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。
- (6) 本薬はヒトとカンクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (7) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、8 mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重 100 kg を超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における 1 回投与量の上限は 800 mg とされている。
- (8) 関節リウマチを対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験において、因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。

注4) 本剤では承認外である。

【薬物動態】

関節リウマチ患者での薬物動態

1. 単回投与試験⁹⁾

関節リウマチ患者を対象にトシリズマブ 81 mg 又は 162 mg を腹部に皮下投与した。血清中トシリズマブ濃度推移を図1、薬物動態パラメータを表1に示した。

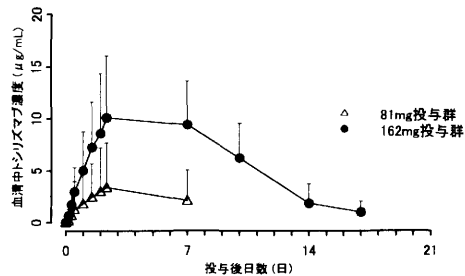


図1 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ単回皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値±SD)

(81 mg 投与群: n=8、162 mg 投与群: n=12 又は 8 (投与後17日目のみ))

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	T _{max} (day)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} ^(注5) (day)	AUC _{finite} (µg·day/mL)
81	8	2.7 ± 1.4	3.4 ± 4.3	N.A.	21.4 ± 33.3
162	12	4.6 ± 2.4	10.9 ± 5.6	1.6 ± 0.2 [#]	96.7 ± 53.7

(平均値±SD、N.A.: 算出せず、#: n=11)

注5) トシリズマブの体内動態は非線形性であり、血清中トシリズマブ濃度が低下した消失速度が速い相での消失半減期を算出した。

※本剤の承認用量は1回162 mgを2週間隔で皮下注射である (「用法・用量」の項参照)。

2. 反復投与試験¹⁰⁾

関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験において、トシリズマブ 162 mg/2週皮下注 (皮下投与群) 及びトシリズマブ 8 mg/kg/4週点滴静注 (点滴静注群) の24週までの血清中トシリズマブのトラフ濃度推移を図2に示した。初回投与24週後の血清中トシリズマブ濃度は10.6 ± 7.8 µg/mL (皮下投与群、平均値±SD) 及び12.4 ± 7.9 µg/mL (点滴静注群) であった。

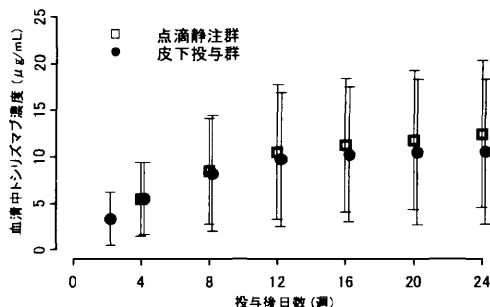


図2 関節リウマチ患者におけるトシリズマブ反復投与時の血清中トラフ濃度推移 (平均値±標準偏差)

(皮下投与群：n=141、点滴静注群：n=147 (24 週時))

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験¹¹⁾

1 剤以上の DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ 162 mg/2 週皮下注(皮下投与群)又はトシリズマブ 8 mg/kg/4 週点滴静注(点滴静注群)を24週間投与する二重盲検比較試験(非劣性試験)を実施した。二重盲検比較試験終了後、162 mg/2 週皮下注を非盲検下で継続投与した。成績は以下のとおりであった。

(1) 症状の緩和(点滴静注用製剤との比較)

初回投与24週後の ACR 基準^{#1} 20%、50%及び70%改善頻度を下記の表 2 に示す。ACR 基準20%改善頻度は、皮下投与群で79.2%であったのに対し、点滴静注群で88.5%であった。(群間差^{注6)}：-9.4%、95%信頼区間：-17.6%、-1.2%、非劣性の限界値：-18%)

表 2 初回投与24週後のACR基準20%、50%及び70%改善頻度

	点滴静注群	皮下投与群	群間差 ^{注6)} [95%信頼区間]
例数	156	159	
ACR20	88.5%	79.2%	-9.4% [-17.6; -1.2]
ACR50	67.3%	63.5%	-4.3% [-14.7; 6.0]
ACR70	41.0%	37.1%	-3.8% [-14.5; 6.8]

注6) 群間差(皮下投与群一点滴静注群)は登録時の体重(60 kg未満、60 kg以上)と抗TNF製剤の前治療の有無を層別因子とし、Mantel-Haenszel法を用いて調整した。

(2) 長期投与による症状の緩和

本剤の非盲検下での継続投与(例数：147例^{#2})において、初回投与72週後の ACR 基準^{#1} 20%、50%及び70%改善頻度はそれぞれ89.1%、73.5%及び56.5%であった。

#1 アメリカリウマチ学会(ACR)の臨床的改善の評価基準

#2 本試験にて皮下投与群に割付けられ初回投与72週後に有効性評価できた症例

2. 海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験¹²⁾

1 剤以上の DMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、DMARD 併用下でトシリズマブ 162 mg/2 週皮下注(例数：437例)又はプラセボ(例数：219例)を24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

(1) 症状の緩和

初回投与24週後の ACR 基準20%改善頻度は、プラセボ群31.5%に対し、本剤投与群で60.9%と有意に高かった(P<0.0001)。

(2) 関節の構造的損傷の防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果、Total スコアにおいて、プラセボ群で1.23悪化したのに対し、本剤投与群は0.62であり、有意に関節破壊の進行が抑制された(P=0.0149、van Elteren 解析)。

3. (参考) 第Ⅲ相無作為割付並行群間比較試験¹³⁾：点滴静注用製剤

DMARD あるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ 8 mg/kg/4 週の点滴静注又は既存治療(DMARD あるいは免疫抑制剤の治療)を52週間継続する無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足の X 線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果を下表に示す。Total スコアにおいて、既存治療で6.12悪化したのに対して、本剤投与群は2.34であり、有意に関節破壊の進行が抑制された(P=0.001)。

表 3 投与52週後のModified Sharp法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P 値
例数	143	157	
骨びらん	3.21(1.0)	0.85(0.0)	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91(1.0)	1.49(0.0)	0.024
Total	6.12(2.5)	2.34(0.5)	0.001

() 内は中央値

4. 海外臨床試験(点滴静注用製剤)における悪性腫瘍発現頻度¹⁴⁾

海外の関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験における悪性腫瘍の発現率は、本剤投与群では1.60/100人・年(95%信頼区間：1.04-2.37、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：2,644例、延べ投与：1,560人・年)、比較対照薬投与群(メトトレキサートあるいはDMARD)では1.48/100人・年(95%信頼区間：0.74-2.65、投与期間の中央値：0.5年、被験者数：1,454例、延べ投与：743人・年)であった。二重盲検比較試験を含む海外長期継続投与試験における悪性腫瘍の発現率は、1.62/100人・年(投与期間の中央値：4.6年、被験者数：4,009人、延べ投与：14,994人・年)であった。

【薬効薬理】

1. 本薬は *in vitro* において、可溶性及び膜結合性 IL-6 レセプターに結合してそれらを介した IL-6 の生物活性の発現を抑制した¹⁵⁾。
2. 本薬は、カニクイザルに投与されたヒト IL-6 の活性発現を抑制した¹⁶⁾。
3. 本薬は、カニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した^{17)、18)}。
4. 抗マウス IL-6 レセプター抗体は、IL-6 トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高 γ グロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名：トシリズマブ(遺伝子組換え)

(Tocilizumab (Genetical Recombination)) (JAN)

構造式：アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448 (主成分) 又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質

分子式：軽鎖 (C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆)
重鎖 (C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅：主成分)
分子量：約 148,000

【取扱い上の注意】

光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。また、外箱開封後も光を遮り保存すること。

【包装】

アクテムラ皮下注 162 mg シリンジ：1 シリンジ
アクテムラ皮下注 162 mg オートインジェクター：1 オートインジェクター

【主要文献】

- 1) Abdel-Razzak Z, et al. : Mol Pharmacol : **44**, 707 (1993)
- 2) Muntane-Relat J, et al. : Hepatology : **22**, 1143 (1995)
- 3) Pascussi JM, et al. : Biochem Biophys Res Commun : **274**, 707 (2000)
- 4) 社内資料：ヒト肝細胞での薬物代謝酵素発現
- 5) Rivory LP, et al. : Br J Cancer : **87**, 277 (2002)
- 6) Warren GW, et al. : J Interferon Cytokine Res. : **21**, 821 (2001)
- 7) 寺尾 公男, 他 : 臨床薬理, **38** Suppl, S236 (2007)
- 8) Hirota H, et al. : Cell : **97**, 189 (1999)
- 9) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第 I/II 相臨床試験 (MRA227JP 試験) における薬物動態
- 10) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験 (MRA229JP 試験) における薬物動態
- 11) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験 (MRA229JP 試験)
- 12) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした海外第 III 相二重盲検並行群間比較試験 (NA25220 試験)
- 13) Nishimoto N, et al. : Ann Rheum Dis. : **66**, 1162 (2007)
- 14) 社内資料：海外臨床試験 (点滴静注用製剤) における悪性腫瘍発現頻度
- 15) Mihara M, et al. : Int Immunopharmacol : **5**, 1731 (2005)
- 16) Shinkura H, et al. : Anticancer Res : **18**, 1217 (1998)
- 17) Mihara M, et al. : Clin Immunol : **98**, 319 (2001)
- 18) Uchiyama Y, et al. : Biol Pharm Bull : **31**, 1159 (2008)
- 19) Katsume A, et al. : Cytokine : **20**, 304 (2002)

【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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

(新聞発表用)

1	販売名	アドエア 100 ディスカス 28 吸入用 アドエア 100 ディスカス 60 吸入用 アドエア 250 ディスカス 28 吸入用 アドエア 250 ディスカス 60 吸入用 アドエア 500 ディスカス 28 吸入用 アドエア 500 ディスカス 60 吸入用 アドエア 50 エアゾール 120 吸入用 アドエア 125 エアゾール 120 吸入用 アドエア 250 エアゾール 120 吸入用
2	一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル
3	申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成分・含量	アドエア 100 ディスカス 28 吸入用、及び同 60 吸入用： 1 ブリスター中サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μ g 含有 アドエア 250 ディスカス 28 吸入用、及び同 60 吸入用： 1 ブリスター中サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g 含有 アドエア 500 ディスカス 28 吸入用、及び同 60 吸入用： 1 ブリスター中サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 500 μ g 含有 アドエア 50 エアゾール 120 吸入用： 1 回噴霧中サルメテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μ g 含有 アドエア 125 エアゾール 120 吸入用： 1 回噴霧中サルメテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125 μ g 含有 アドエア 250 エアゾール 120 吸入用： 1 回噴霧中サルメテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g 含有
5	用法・用量	気管支喘息： 成人 通常、成人には 1 回サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μ g を 1 日 2 回吸入投与する。 ・アドエア 100 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 50 エアゾール 1 回 2 吸入 なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。1 回サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 250 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 125 エアゾール 1 回 2 吸入 1 回サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 500 μ g を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 500 ディスカス 1 回 1 吸入 ・アドエア 250 エアゾール 1 回 2 吸入 小児 小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。 1 回サルメテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 μ g を 1 日 2 回吸入投与 ・アドエア 50 エアゾール 1 回 1 吸入 1 回サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルと

		<p>して100μgを1日2回吸入投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア100ディスカス 1回1吸入 ・アドエア50エアゾール 1回2吸入 <p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解： 成人には、1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μgを1日2回吸入投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア250ディスカス 1回1吸入 ・アドエア125エアゾール 1回2吸入
6	効能・効果	<p>気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）</p>
7	備考	<p>本剤は、長時間作動型β_2刺激剤であるサルメテロールキシナホ酸塩及び吸入ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルの2つの有効成分を含有する配合剤である。アドエア（100、250、500）ディスカス28吸入用及び同60吸入用は連用式吸入用散剤で、アドエア（50、125、250）エアゾール120吸入用は定量噴霧式吸入剤であり、今回、再審査期間の延長について申請したものである。</p> <p>添付文書を別紙として添付。</p>

規制区分:

処方せん医薬品
 (注意一医師等の処方せん
 により使用すること)

喘息・COPD治療配合剤

アドエア[®]250ディスク[®]28吸入用
アドエア[®]250ディスク[®]60吸入用
 ※ **アドエア[®]125エアゾール120吸入用**

Adoair[®]Diskus[®]/Aerosol

サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダーインヘラー・エアゾール

喘息治療配合剤

アドエア[®]100ディスク[®]28吸入用
アドエア[®]100ディスク[®]60吸入用
アドエア[®]500ディスク[®]28吸入用
アドエア[®]500ディスク[®]60吸入用
アドエア[®]50エアゾール120吸入用
 ※ **アドエア[®]250エアゾール120吸入用**

Adoair[®]Diskus[®]/Aerosol

貯法:

室温保存

使用期限:

包装に表示

注意:

「取扱い上の注意」

の項参照

	ディスク						エアゾール		
	100		250		500		50	125	250
承認番号	22100AMX00671	22100AMX00672	22100AMX00669	22100AMX00670	22100AMX00673	22100AMX00674	22100AMX01520	22200AMX00006	22200AMX00007
薬価収載	2009年9月						2010年4月		
販売開始	2007年6月(28吸入用)、2008年7月(60吸入用)						2009年4月	2010年4月	
効能追加	—		2009年1月		—		—		
国際誕生	1998年9月						—		

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

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

【組成・性状】

1. アドエアディスク

	100	250	500
		28吸入用 60吸入用	28吸入用 60吸入用
1ブリスター中のサルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル含量	72.5µg(サルメテロールとして50µg)/100µg	72.5µg(サルメテロールとして50µg)/250µg	72.5µg(サルメテロールとして50µg)/500µg
添加物	乳糖水和物 ^{※1}		
性状	定量式吸入用散剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。		

※1 夾雑物として乳蛋白を含む

※2. アドエアエアゾール

		50	125	250
1缶中の重量		12.0g		
サルメテロールキシナホ酸塩含量	1缶中	5.8mg (サルメテロールとして4.0mg)		
	1回噴霧中	36.3µg (サルメテロールとして25µg)		
フルチカゾンプロピオン酸エステル含量	1缶中	8.0mg	20.0mg	40.0mg
	1回噴霧中	50µg	125µg	250µg
1缶の保証噴霧回数		120回		
添加物		1,1,1,2-テトラフルオロエタン		
性状		用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入用エアゾール剤である。		

※【効能・効果】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
 (参考)

ディスク	100	250	500
エアゾール	50	125	250
気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	○	○	○
慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	—	○	—

○: 効能あり、—: 効能なし

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 気管支喘息

(1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。

(2) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、次の注意を与えること。

本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を使用すること。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

※【用法・用量】

気管支喘息:

成人

通常、成人には1回サルメテロールとして50µg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100µgを1日2回吸入投与する。

・アドエア100ディスク 1回1吸入

・アドエア50エアゾール 1回2吸入

なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア250ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア125エアゾール 1回2吸入
 1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア500ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア250エアゾール 1回2吸入
 (参考)

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回	アドエア100ディスカス	1回1吸入 1日2回
	アドエア50エアゾール	1回2吸入 1日2回
1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回	アドエア250ディスカス	1回1吸入 1日2回
	アドエア125エアゾール	1回2吸入 1日2回
1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μ gを1日2回	アドエア500ディスカス	1回1吸入 1日2回
	アドエア250エアゾール	1回2吸入 1日2回

小児

小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして25 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア50エアゾール 1回1吸入
 1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回吸入投与
 ・アドエア100ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア50エアゾール 1回2吸入
 (参考)

1回サルメテロールとして25 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μ gを1日2回	アドエア50エアゾール	1回1吸入 1日2回
1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回	アドエア100ディスカス	1回1吸入 1日2回
	アドエア50エアゾール	1回2吸入 1日2回

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：

成人には、1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与する。

・アドエア250ディスカス 1回1吸入
 ・アドエア125エアゾール 1回2吸入
 (参考)

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回	アドエア250ディスカス	1回1吸入 1日2回
	アドエア125エアゾール	1回2吸入 1日2回

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

- 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること(サルメテロールキナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。
- 喘息患者において、症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- 小児の用法・用量が承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア100ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア50エアゾールのみである。
- 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

【使用上の注意】

※※ 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]
- 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を増悪するおそれがある]
- 高血圧の患者[α 及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそれがある]
- 心疾患の患者[β_1 作用により症状を増悪するおそれがある]
- 糖尿病の患者[グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。
- 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は投与しないこと。
- 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。
- 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの β_1 作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。
- 喘息患者において、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

- そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。
- 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。

なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

- 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用(クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む)が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。

- 喘息患者において本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

- (12) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。
- (13) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用(クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等)が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること(「相互作用」の項参照)。
- (14) 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。
- (15) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。また、肺炎と慢性閉塞性肺疾患の増悪は共通の臨床症状を呈することがあるので、慢性閉塞性肺疾患の増悪が疑われる場合には肺炎の可能性についても十分に考慮し、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用3」)、「その他の注意(2)」の項参照)

3. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主として肝チトクロームP-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強いCYP3A4阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。
	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起す可能性がある。 経口剤(経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールのCmaxが1.4倍、AUCが15倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。

※ 4. 副作用

気管支喘息

成人：国内臨床試験において、調査症例432例中、75例(17.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声30例(6.9%)、口腔カンジダ症16例(3.7%)であった(承認時)。

海外臨床試験において、調査症例1111例中、153例(13.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声25例(2.3%)、頭痛24例(2.2%)、口腔咽頭カンジダ症19例(1.7%)、咽喉刺激感18例(1.6%)であった(承認時)。

小児：国内臨床試験において、調査症例91例中、2例(2.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は、振戦、肝機能検査異常各1例(1.1%)であった(承認時)。

海外臨床試験において、調査症例428例中、10例(2.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、鼻炎2例(0.5%)であった(承認時)。

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)(アドエア500ディスクス*)を使用した試験を含む)

国内臨床試験において、調査症例352例中、116例(33.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声51例(14.5%)、口腔カンジダ症32例(9.1%)、口腔及び咽喉刺激感18例(5.1%)であった(承認時)。

海外臨床試験において、調査症例4344例中、653例(15.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔咽頭カンジダ症195例(4.5%)、口腔及び咽喉刺激感112例(2.6%)、嘔声101例(2.3%)であった(承認時)。

* 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスクス製剤ではアドエア250ディスクスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある(頻度不明^{※1)})ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血清カリウム値低下：サルメテロールを含む β_2 刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている(頻度不明^{※1)})。また、 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。
- 肺炎：慢性閉塞性肺疾患患者において本剤との関連性が否定できない肺炎が報告されている(3.3%、アドエア500ディスクス*)を使用した52週間の国内臨床試験における頻度)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「その他の注意(2)」の項参照)

* 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスクス製剤ではアドエア250ディスクスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%~10%未満	1%未満	頻度不明 ^{※1)}
過敏症 ^{※2)}		発疹、蕁麻疹、血管浮腫	
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声、口腔及び咽喉刺激感(異和感、疼痛、不快感等)、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支痙攣 ^{※3)}
循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈 ^{※4)}	脈拍増加
精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害	
消化器		悪心、腹痛	
その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷(皮下出血等)

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

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注4) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔 β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩(経口：10mg/kg/日)及びフルチカゾンプロピオン酸エステル(皮下：100 μ g/kg/日)をラットに併用投与したときに催奇形作用(臍ヘルニア)及び胎児の発育抑制が報告されている〕。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること〔サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル10 μ g/kgをラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている〕。

7. 小児等への投与

(1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過を観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。なお、小児等に対しては国内での24週間を超える使用経験はない。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

(1) サルメテロールの過量投与(用法・用量を超える量)により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、 β 刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性 β 遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

(2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与(通常用法・用量を超える量等)により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全が発現が報告されている。

副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

(2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること(口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

※10. その他の注意

(1) 本剤の有効成分の1つであるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験¹⁾において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール(エアゾール剤)群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいてもサルメテロール群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア250ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は4~12週間投与の国内臨床試験で2.6%、8~52週間投与の海外臨床試験で3.2%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ0%及び0.1%未満であった。アドエア500ディスカス²⁾投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は52週間投与の国内臨床試験で15.6%、13~156週間投与の海外臨床試験で9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ3.3%及び0.1%未満であった。156週間投与の海外臨床試験²⁾では、プラセボ投与群(7%)及びサルメテロール50 μ g投与群(9%)に比べてアドエア500ディスカス³⁾投与群(13%)で、肺炎(本剤との関連性が否定された症例も含む)の発現率が高かった。

なお、国内外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Indexの低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。

*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

【薬物動態】

※1. 血中濃度

(1) 気管支喘息

成人の気管支喘息患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)を1日2回、2週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

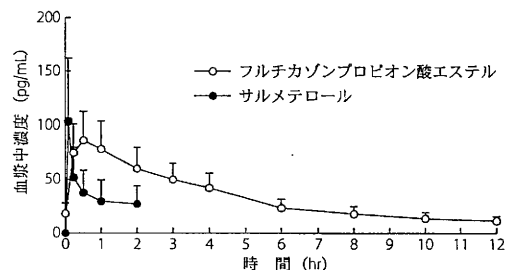


図-1 気管支喘息患者における血漿中薬物濃度の推移(平均値±標準偏差)

表-1 気管支喘息患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr·pg/mL)
アドエア250 ディスカス	サルメテロール	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2
	フルチカゾンプロ ピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4

(2) 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

成人の慢性閉塞性肺疾患患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル500 μ g^{*)})を1日2回、4週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

表-2 慢性閉塞性肺疾患患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (hr·pg/mL)
アドエア500 ディスカス [*]	サルメテロール	66.0±25.0	0.49±0.59	158.2±82.0
	フルチカゾンプロ ピオン酸エステル	124.6±38.6	1.29±1.28	903.5±303.7

*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

2. 代謝

健康成人に¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩を経口投与時の主要代謝物は糞中では水酸化体、尿中ではカルボキシル体である(外国人のデータ)。

健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17 β -カルボン酸体であり、尿中では17 β -カルボン酸体及びそのグルクロン酸

抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び 17β -カルボン酸体である(外国人のデータ)。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共にCYP3A4によって代謝を受ける^{31, 4)}。

3. 排泄

健康成人に ^{14}C -サルメテロールキシナホ酸塩 1mgを経口投与した場合、投与後72時間までに投与量の57%が糞中に、23%が尿中に排泄される(外国人のデータ)。健康成人に ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステル 1mgを経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の87~97%を占め、尿中排泄率は5%以下であり、その大部分は投与後48時間までに排泄される(外国人のデータ)。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: サルメテロール-98%以上、フルチカゾンプロピオン酸エステル-81~95%(外国人のデータ)³⁾

【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) 国内臨床試験成績(成人)

1) テオフィリン徐放製剤服用中の成人気管支喘息患者382例(うち368例(96.3%)が吸入ステロイド剤を併用)に対する二重盲検比較試験¹⁰⁾において、アドエアディスク(サルメテロール50 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg)、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg とテオフィリン徐放製剤200mgの併用をそれぞれ1日2回、8週間投与した時の結果は下表のとおりであった。

表-3 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

	変化量*	群間差 [95%信頼区間]
アドエアディスク(サルメテロール50 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg) (n=194)	29.8 \pm 2.80	13.4 [6.00, 20.86]
フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg とテオフィリン徐放製剤200mgの併用 (n=188)	16.3 \pm 2.83	

*: 調整済み平均値±標準誤差

2) 成人気管支喘息患者151例を対象にした長期投与試験¹¹⁾において、アドエアディスク(サルメテロール50 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg)で開始し、症状に応じて適宜増減可)を52週間投与した時の結果は下図のとおりであった。

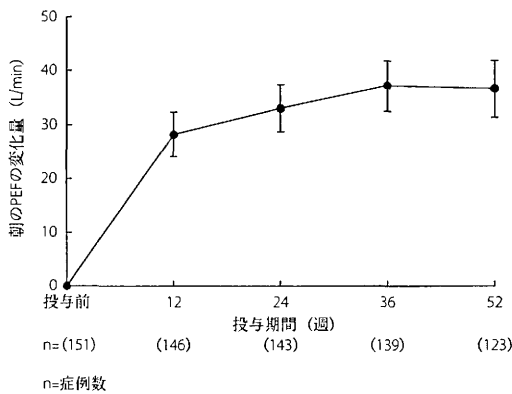


図-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量の推移(平均値±標準誤差)

(2) 国内臨床試験成績(小児)

1) フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg /日服用中の小児気管支喘息患者48例に対する交叉比較試験¹²⁾において、アドエアアゾール(サルメテロール25 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg) 1吸入、又はサルメテロール25 μg とフルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg の併用をそれぞれ1日2回、4週間投与した時の結果は下表のとおりであった。さらに、交叉比較試験終了後、アドエアアゾール(サルメテロール25 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg)を1吸入、1日2回、20週間延長投与した結果、交叉比較試験終了時にみられた朝のピークフロー値の改善は投与期間を通して維持された。

表-4 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

	変化量*	群間差 [95%信頼区間]
アドエアアゾール(サルメテロール25 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg) (n=48)	14.3 \pm 4.53	2.8 [-9.10, 14.69]
サルメテロール25 μg ロタディスク [®] とフルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg ロタディスク [®] の併用 (n=48)	17.1 \pm 4.53	

*: 調整済み平均値±標準誤差

2) 小児気管支喘息患者40例に対する長期投与試験¹³⁾において、アドエアアゾール(サルメテロール25 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル50 μg) 2吸入、1日2回、24週間投与した時の血漿コルチゾール値、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に変動はみられなかった。また、朝のピークフロー値の投与前値からの変化量は32.9L/minであった。

(3) 海外臨床試験成績(成人)

1) 成人気管支喘息患者に対する二重盲検比較試験^{10)~12)}において、アドエアディスクはサルメテロールの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルの単独投与に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量: 朝のピークフロー値35~53.5L/min増加)。

2) 吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル1000 μg 等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者3416例を対象にアドエアディスクを52週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の7項目¹⁴⁾(喘息症状、発作治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用)のうち6項目以上達成した患者(well-controlled)は71%、7項目全て達成した患者(total control)は41%であった。¹³⁾

注) Global Initiative for Asthma及びNational Institutes of Health(米国)ガイドラインを参考に事前に定義した。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

(1) 国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者227例に対する二重盲検比較試験において、サルメテロール50 μg を1日2回、4~12週間投与した後にアドエアディスク(サルメテロール50 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg)を1日2回、4~12週間投与した結果、サルメテロール投与時をベースラインとした本剤投与4週時における朝のFEV₁の改善量(平均値±標準誤差[95%信頼区間])は0.022 \pm 0.1133L[0.0068, 0.0364]であり、有意な改善が認められた。

(2) 海外臨床試験成績

1) 慢性閉塞性肺疾患患者723例に対する24週間の二重盲検比較試験¹⁵⁾において、アドエアディスク(サルメテロール50 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg)はプラセボ、サルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善: 朝のFEV₁ 0.060L増加)。また、アドエアディスク及びサルメテロールにおいて呼吸困難(Baseline dyspnea indexとTransition dyspnea indexを用いて評価)の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

2) 慢性閉塞性肺疾患患者1050例に対する24週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスク(サルメテロール50 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg)はサルメテロールに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善: 朝のFEV₁ 0.060L増加)。また、アドエアディスク及びサルメテロールにおいて呼吸困難(Baseline dyspnea indexとTransition dyspnea indexを用いて評価)の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

3) 慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験2試験において、アドエアディスク(サルメテロール50 μg /フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μg)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率: 30.4%、30.5%)。(表-5)

表-5 慢性閉塞性肺疾患の増悪¹⁶⁾に対する効果

海外臨床試験	薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
			発現頻度(回/年)	リスク比 ¹⁷⁾ [95%信頼区間] (p値)
試験1	アドエア250 ディスク	385	1.10	0.696 [0.583, 0.831] (p<0.001)
	サルメテロール	393	1.59	
試験2	アドエア250 ディスク	391	1.06	0.695 [0.582, 0.830] (p<0.001)
	サルメテロール	385	1.53	

注1) 経口ステロイド剤又は抗菌剤を必要とした増悪あるいは入院を必要とした増悪を中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪と定義した。

注2) アドエア/サルメテロール比

【薬効薬理】

1. 抗喘息作用

- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。
- サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった。¹⁵⁾
- フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約7倍であった。

2. 慢性閉塞性肺疾患における抗炎症作用

- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復吸入投与により、モルモットにおけるタバコ煙誘発気道抵抗増加を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好中球及びマクロファージ増加に対して抑制作用を示した。
- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復鼻腔内投与により、マウスにおけるタバコ煙によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球及び上皮細胞増加に対して抑制作用を示した。

<サルメテロールキシナホ酸塩>

1. 気管支拡張作用

- モルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩させた。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった。¹⁵⁾
- 気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50 μg)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した。^{16)~18)}

2. β_2 -受容体選択性 一心脈管系に対する作用¹⁹⁾

- モルモットの摘出心房に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、 β_2 -受容体に対する選択性が高かった。

3. 気道クリアランスに対する作用¹⁹⁾

- 麻酔ウツラの気管粘液繊毛輸送は筋肉内投与により促進される。
- ラット肺胞II型上皮細胞培養細胞からの肺表面活性物質の分泌を促進させる。

<フルチカゾンプロピオン酸エステル>

抗炎症作用

- ヒト血管収縮作用²⁰⁾
フルチカゾンプロピオン酸エステルはMcKenzieらの方法による健康成人皮膚における血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)においてベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約1.9倍、ベタメタゾン吉草酸エステルの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の局所抗炎症作用を示した。
- 急性炎症モデルに対する作用²¹⁾
ラットにおけるカラゲン足腫浮腫抑制作用は、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、皮下投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。

(3) 亜急性・慢性炎症モデルに対する作用¹⁷⁾

ラットを用いたcotton pellet法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。また、ラットのadjuvant関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

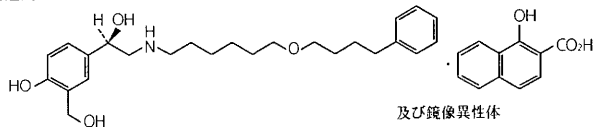
一般名：サルメテロールキシナホ酸塩 (Salmeterol Xinafoate)

化学名：(RS)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy) hexylamino] ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

分子式：C₂₅H₃₇NO₄・C₁₁H₈O₂

分子量：603.75

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品のジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。

分配係数(logP)：2.0(pH7.4、1-オクタノール/水系)

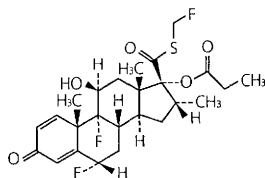
一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)

化学名：5-Fluoromethyl 6α, 9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propionyloxyandrost-1, 4-diene-17β-carbothioate

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数(logP)：4.6(pH7.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

1. アドエアディスク

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
(2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

2. アドエアエアゾール

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
(2) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスプレー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。
(3) 用時振盪
(4) 保管上の注意
1) 内側のポンペをアダプターから外さないこと。
2) 噴霧口のつまりを避けるため、少なくとも週1回以上アダプターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管すること。
3) ポンペは絶対に濡らさないこと(噴射口が曇る原因となる)。
4) 30℃以上の場所に保管しないこと。
5) ポンペは火中に投入しないこと。
6) 地方自治体により定められたポンペの廃棄処理法に従うこと。

※【包装】

- アドエア100ディスクス28吸入用：28ブリスター×1, 10
アドエア100ディスクス60吸入用：60ブリスター×1, 10
アドエア250ディスクス28吸入用：28ブリスター×1, 10
アドエア250ディスクス60吸入用：60ブリスター×1, 10
アドエア500ディスクス28吸入用：28ブリスター×1, 10
アドエア500ディスクス60吸入用：60ブリスター×1, 10
アドエア50エアゾール120吸入用：12.0g×1
アドエア125エアゾール120吸入用：12.0g×1
アドエア250エアゾール120吸入用：12.0g×1

【主要文献】

1) Nelson, H. S., et al. : Chest, 129, 15-26 (2006)
2) Calverley, P. M. A., et al. : N Engl J Med, 356, 775-789 (2007)
3) Manchee, G. R., et al. : Drug Metab Dispos, 24, 555-559 (1996)
4) Meibohm, B., et al. : Rev Contemp Pharmacother, 9, 535-549 (1996)
5) Daniel, M. J., et al. : 基礎と臨床, 26, 2011-2030 (1992)
6) 足立 満ほか：アレルギー・免疫, 12, 922-936 (2005)
7) 大田 健ほか：アレルギー・免疫, 14, 635-647 (2007)
8) 西岡三寿ほか：日本小児アレルギー学会誌, 22, 293-296 (2008)
9) 西牟田敬之ほか：日本小児アレルギー学会誌, 22, 379-390 (2008)
10) Kavuru, M., et al. : J Allergy Clin Immunol, 105, 1108-1116 (2000)
11) Shapiro, G., et al. : Am J Respir Crit Care Med, 161, 527-534 (2000)
12) Aubier, M., et al. : Respir Med, 93, 876-884 (1999)
13) Bateman, E. D., et al. : Am J Respir Crit Care Med, 170, 836-844 (2004)
14) Hanania, N. A., et al. : Chest, 124, 834-843 (2003)

15) 武田憲三ほか：基礎と臨床, 28, 1361-1379 (1994)

16) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9 (Suppl. 4), 23-48 (1993) (2002年改訂)

17) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 9 (Suppl. 4), 219-241 (1993) (2002年改訂)

18) 川合 満ほか：臨床医薬, 19, 497-506 (2003)

19) 甲斐広文ほか：応用薬理, 45, 119-124 (1993)

20) Philipps, G. H. : Respir Med, 84 (Suppl. A), 19-23 (1990)

21) 藤原 肇ほか：基礎と臨床, 26, 1271-1295 (1992)

【資料請求先】

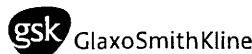
グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047 (24時間受付)



製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

http://www.glaxosmithkline.co.jp

「生物学的製剤基準の一部を改正する件（案）」の概要

1. 制度の概要

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

2. 改正の概要

今回の改正の主な内容は以下のとおり。

○ 通則

- ◇ 通則8においてバイオアッセイ単位 (Leucocyte promoting unit: LPU)の削除。
- ◇ 通則17においてシードロットシステムの説明を追記。
- ◇ 通則40（用法及び用量）の削除。
- ◇ 通則42のうち、添付文書記載事項等の削除。

○ 医薬品各条

- ◇ 上記の通則40及び通則42の改正に伴う記載整備を行う。
- ◇ 個別の医薬品各条における試験法の削除等の必要な改正を行う。

【インフルエンザHAワクチン】

- ・ 小分製品の試験から分画試験の削除及びそれに伴う記載整備。

【乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン】

- ・ シードロットシステムを反映するための改正。
- ・ 有効期間の記載の変更。

【ジフテリアトキソイド】、【沈降ジフテリアトキソイド】、【成人用沈降ジフテリアトキソイド】、【ジフテリア破傷風混合トキソイド】、【沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド】

- ・ 小分け製品の試験におけるモルモット試験の削除。

【水痘抗原】

- ・ 有効期間の記載の変更。

【乾燥弱毒生水痘ワクチン】

- ・ 有効期間の記載の変更。

【痘そうワクチン（痘苗）】

- ・ ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液の記載修正。

【細胞培養痘そうワクチン】

- ・ 最終バルクの試験に規定されているマーカー試験を原液の試験に変更。
- ・ ゼラチン加リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液の記載修正。

【乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン】

- ・ 動物を使わない力価試験法への改正。

【沈降はぶトキソイド】

- ・ 医薬品各条からの削除。

【組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）】

- ・ 異常毒性否定試験の実施回数に関する規定の追加。

【乾燥BCG膀胱内用（コンノート株）】

- ・ 「菌の培養と採取」、「有毒結核菌否定試験」の項の記載の修正。
- ・ 溶剤として生理食塩水を追加。

【沈降精製百日せきワクチン】

- ・ マウス体重減少試験の削除。

【沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン】

- ・ マウス体重減少試験の削除。
- ・ 有効期間の記載の変更。

【乾燥弱毒生風しんワクチン】

- ・ シードロットシステムを反映するための改正。
- ・ 有効期間の記載の変更。

【乾燥弱毒生麻しんワクチン】

- ・ シードロットシステムを反映するための改正。

【乾燥弱毒麻しん風しん混合ワクチン】

- ・ 有効期間の記載の変更。

【人全血液】

- ・ 血漿の分離に関する記述の削除。
- ・ 変法チオグリコール酸培地の追加。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【人赤血球濃厚液】

- ・ 名称から「濃厚」を除き、「人赤血球液」とする。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【洗浄人赤血球浮遊液】

- ・ 名称から「浮遊」を除き、「洗浄人赤血球液」とする。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【白血球除去人赤血球浮遊液】

- ・ 医薬品各条から削除。

【解凍人赤血球濃厚液】

- ・ 名称から「濃厚」を除き、「解凍人赤血球液」とする。
- ・ ヘモグロビン含量試験に自動測定装置による測定を追記。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備

【新鮮凍結人血漿】

- ・ 凝固試験に自動測定装置による測定等を追記。
- ・ 有効期間の記載の変更。
- ・ 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【人血小板濃厚液】

- ・ 新鮮凍結人血漿3. 3との整合をとり、無菌試験の記載を整備。
- ・ 交差適合試験用血漿（セグメントチューブ）の表示事項の記載整備。

【抗破傷風人免疫グロブリン】、【乾燥抗破傷風人免疫グロブリン】、【ポリエチレン・グリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン】、【乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン】

- ・ 破傷風抗毒素価測定法におけるマウスの観察期間の短縮。

【乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ】

- ・ 力価試験に自動測定装置による測定を追記。

○ 一般試験法

◇現状に合わせた記載整備を行う。

【試験法】

- ・ 異常毒性否定試験の判定の項に実施回数に関する記載を追加。
- ・ マイコプラズマ否定試験の改正。
- ・ 麻しん抗体価測定法のうち中和試験法の改正。
- ・ 麻しん抗体価測定法の記載整備。
- ・ 無菌試験法について、日本薬局方改正に伴う記載の変更。

【標準品、参照品、試験毒素及び単位】

- ・ 分析技術の進歩に伴う改正及びその他記載整備。

【試薬・試験等】

- ・ 分析技術の進歩に伴う改正及びその他記載整備。

【緩衝液及び培地】

- ・ マイコプラズマ否定試験用培地の記載整備。

○ その他

◇必要な記載整備を行う。

3. 適用日

公布日（平成25年4月～5月を予定）

4. 経過措置

公布日より一定期間、なお従前の例によることができることとする予定。