

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品リクスミア皮下注300 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.1)
- 議題2 医薬品ボンピバ静注1mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.2)
- 議題3 医薬品イルトラ配合錠LD及び同配合錠HDの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
(資料No.3)
- 議題4 医薬品プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」及びプレセデックス静注液200 μ g「マルイシ」の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.4)
- 議題5 医薬品エピリファイ錠3mg、同錠6mg、同錠12mg、同OD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg、同散1%及び同内用液0.1%の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.5)
- 議題6 医薬品トラマールカプセル25mg及び同カプセル50mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.6)
- 議題7 医薬品ペンレステープ18mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
(資料No.7)
- 議題8 アンプリセンタンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.8)
- 議題9 乾燥スルホ化人免疫グロブリンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
(資料No.9)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.10)
- 議題2 医薬品アダラートCR錠10mg、同CR錠20mg及び同CR錠40mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.11)
- 議題3 医薬品メインテート錠2.5mg及び同錠5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
(資料No.12)
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について
(ロサルタンカリウム) (資料No.13-1)
(テルミサルタン) (資料No.13-2)
(インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)) (資料No.13-3)
(A型ボツリヌス毒素) (資料No.13-4)

4. その他

5. 閉会

平成25年5月24日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	リクスミア皮下注300 μ g	サノファイ株	製販	承認	リキシセナチド	2型糖尿病(ただし、①または②のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る;①食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビッグアナイド系薬剤との併用を含む)を使用、②食事療法、運動療法に加えて持続型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用を含む)を使用)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	ボンビバ静注1mgシリンジ	中外製薬株	製販	承認	イバンドロン酸ナトリウム水和物	骨粗鬆症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	イルトラ配合錠LD 同 配合錠HD	塩野義製薬株	製販	承認	イルベサルタン、トリクロルメチアミド	高血圧症を効能・効果とする新医療用配合剤	-	6年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	(1)プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」 (2)プレセデックス静注液200 μ g「マルイシ」	(1)ホスピーラ・ジャパン株 (2)丸石製薬株	製販	変	デクスメデトミジン塩酸塩	局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静を追加とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:毒薬 製剤:劇薬
審議	エビリファイ錠3mg 同 錠6mg 同 錠12mg 同 OD錠3mg 同 OD錠6mg 同 OD錠12mg 同 散1% 同 内用液0.1%	大塚製薬株	製販	変	アリピプラゾール	うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	トラマールカプセル25mg 同 カプセル50mg	日本新薬株	製販	変	トラマドール塩酸塩	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な①軽度から中等度以上の疼痛を伴う各種と②慢性疼痛における鎮痛の効能・効果を追加とする新効能医薬品	-	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	ペンシステープ18mg	日東電工株	製販	変	リドカイン	皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL	アヅワイ合同会社	製販	変	アダリムマブ(遺伝子組換え)	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	残余 (平成29年5月15日まで)	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	アダラートCR錠10mg 同 CR錠20mg 同 CR錠40mg	バイエル薬品株	製販	変	ニフェジピン	高血圧症を効能・効果とする新用量医薬品	-	-	原体:劇薬 製剤:劇薬
報告	メインテート錠2.5mg 同 錠5mg	田辺三菱製薬株	製販	変	ピソプロロール fumarate 塩	頻脈性心房細動の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	-	原体:劇薬 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

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	アンブリゼンタン	<p>慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)</p> <p>※慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)は、慢性的に肺動脈に存在する器質化した血栓により肺動脈内腔が狭窄・閉塞した結果、肺血管抵抗が増加し、息切れ等の臨床症状が現れる疾患である。</p> <p>本邦における平均肺動脈圧が50 mmHgを超えるCTEPH患者の推定平均生存年数は診断後6.8年との報告があり、特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されている。2011年度末時点におけるCTEPHの特定疾患医療受給者証所持者数は1590人であり、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での対象患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>CTEPHの治療では、手術や適応外の薬物療法が行われているが、当該適応を有する薬剤は国内外に存在しないことから、医療上の必要性は高いと考えられる。</p> <p>本剤は、肺動脈性肺高血圧症(PAH)の治療薬として平成22年7月に承認されており、同様の病態を示すCTEPHに対しても有効であることが期待され、実際、海外におけるPAH患者を対象として実施された臨床試験に組み入れられた29例のCTEPH患者において、本剤の投与により症状が改善する傾向が認められた。さらに2013年よりCTEPH患者を対象とする第Ⅲ相国際共同治験が開始され、本剤の開発の可能性は高いと考えられる。</p>	グラクソ・スミス・クライン株式会社

	<p>2 乾燥スルホ化人免疫グロブリン</p>	<p>視神経炎(ステロイド剤が効果不十分な場合)</p> <p>※ 視神経炎は、視神経を構成する細胞が炎症により障害を受けて起こる脱髄性の視機能障害であり、その一部は多発性硬化症に合併して生じることが知られている。</p> <p>本邦における視神経炎の患者数は、平成20及び23年度の厚生労働省による患者調査に基づき、それぞれ2,000及び3,000人/年と推定されている。また、1992年4月から1993年3月における本邦の大学病院及び総合病院の眼科を対象としたアンケートによる視神経炎に関する実態調査において、年間発症率は人口10万人あたり1.03人と推定されており、本邦の総人口を保守的に約1億3,000万人として算出した患者数は約1339人と推定される。以上より、本邦において1年間に視神経炎患者数は2,000～3,000人/年と推定され、希少疾病用医薬品の指定要件である本邦での患者数5万人未満を満たしていると考えられる。</p> <p>視神経炎の治療には、通常、ステロイドパルス療法が実施されているが、ステロイドパルス療法に反応しない一定数の視神経炎患者が報告され、視力回復が得られないまま失明する例もあり、ステロイド薬による治療が効果不十分な場合には、薬事承認されている治療薬は存在せず、優れた治療薬が望まれている。本剤は、人免疫グロブリンの鎖間ジスルフィド結合を選択的にスルホ化した静注用免疫グロブリン製剤であり、炎症、免疫系に対して調節作用を有することが明らかになっており、医療上の必要性はあると考えられる。</p> <p>現在、ステロイドパルス療法で効果不十分な視神経炎患者を対象に、国内臨床研究成績を踏まえて、第Ⅲ相ステロイド剤対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験を実施中であり、対象疾病に対する本剤の開発の可能性はあると考えられる。</p>	<p>一般財団法人化学及血清療法研究所 帝人ファーマ株式会社</p>
--	-------------------------	--	--

平成25年5月24日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	①ニューロタン錠25mg ②ニューロタン錠50mg ③ニューロタン錠100mg	MSD株式会社	ロサルタンカリウム	高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症	①② 4年 ③ ①②の残余期間(平成21年1月14日～平成22年4月19日)	①② 平成18年4月20日 ③ 平成21年1月14日
2	①ミカルディス錠20mg ②ミカルディス錠40mg ③ミカルディス錠80mg	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	テルミサルタン	高血圧症	①② ミカルディスカプセル20mg及び同カプセル40mgの残余期間(平成16年8月27日～平成22年10月7日) ③ ①②の残余期間(平成22年6月9日～平成22年10月7日)	①② 平成16年8月27日 ③ 平成22年6月9日
3	ベタフェロン皮下注用960万国際単位	バイエル薬品株式会社	インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制	10年	平成12年9月22日
4	①ボトックス注用50単位 ②ボトックス注用100単位	グラクソ・スミスクライン株式会社	A型ボツリヌス毒素	痙性斜頸	① ②の残余期間(平成20年10月6日～平成23年6月19日) ② 10年	① 平成20年10月6日 ② 平成13年6月20日

(新聞発表用)

1	販売名	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
2	一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アッヴィ合同会社
4	成分・含量	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL (1 シリンジ 0.8mL 中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 含有)
5	用法・用量	<p>関節リウマチ</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) として、体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>クローン病</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p><u>潰瘍性大腸炎</u></p> <p><u>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>尋常性乾癬、関節症性乾癬</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p><u>中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>
7	備考	<p>本剤は、ヒト型抗ヒト TNFα モノクローナル抗体製剤であり、今回、既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請したものである。</p> <p>別紙：添付文書案</p>

(案)

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品[※]

ヒュミラ[®]皮下注20mg シリンジ0.4mL

生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品[※]

ヒュミラ[®]皮下注40mg シリンジ0.8mL

(皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤)

承認番号	
20mg:	22300AMX00614000
40mg:	22000AMX01598000
薬価収載	
20mg:	2011年9月
40mg:	2008年6月
販売開始	
20mg:	2011年9月
40mg:	2008年6月
効能追加	2012年8月
国際誕生	2002年12月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

◎登録商標

HUMIRA[®]

■警告

- 本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 感染症
 - 重篤な感染症
 敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。
 - 結核
 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診，胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
- 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗-TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと。
- 関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勧奨すること。また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勧奨すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。
- 強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勧奨すること。また，本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勧奨すること。また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）。
- クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステ

ロイド，免疫調節剤等の使用を十分勧奨すること。また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

9. 潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勧奨すること。また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

■組成・性状

販売名	ヒュミラ皮下注	20mg シリンジ0.4mL	40mg シリンジ0.8mL
有効成分・含量 (1シリンジ中)	アダリムマブ（遺伝子組換え）	20mg	40mg
添加物 (1シリンジ中)	D-マンニトール	4.8mg	9.6mg
	クエン酸水和物	0.522mg	1.044mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.122mg	0.244mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.612mg	1.224mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.344mg	0.688mg
	塩化ナトリウム	2.466mg	4.932mg
	ポリソルベート 80	0.4mg	0.8mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）		
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液		
pH:	4.9～5.5		
濁度	約1(生理食塩液に対する比)		

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。マスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している（「重要な基本的注意」の項参照）。

■効能・効果

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患
 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬
 強直性脊椎炎
 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分

な場合に限る)

(参考)

	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
関節リウマチ	—	○
尋常性乾癬, 関節症性乾癬	—	○
強直性脊椎炎	—	○
多関節に活動性 を有する若年性 特発性関節炎	○	○
クローン病	—	○
潰瘍性大腸炎	—	○

<効能・効果に関連する使用上の注意>

関節リウマチ

(1) 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

(2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1) 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。

(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。

クローン病

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

潰瘍性大腸炎

(1) 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること（「国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照））。

(2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。

■用法・用量

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。

(2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。

(3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

(6) クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

(7) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

(8) 本剤は1回に全量を使用すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(2) 結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治療所見のある患者〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

(4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕

(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまで

は投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

- (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査、インターフェロニン応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 1) 胸部画像検査で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ニン応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
 特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。
- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。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。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。

- (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。
- (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量は行わないこと。
 - (11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、クローン病6.1%及び潰瘍性大腸炎7.8%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。
 - (12) 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のち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
 - 2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
 - (13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。
 - (14) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。
 - (15) 本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム（ラテックス）が含有されているため、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を起こすことがあるので注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎の国内の臨床試験において、安全性評価対象1,204例中1,029例(85.5%)に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎374例(31.1%)、注射部位紅斑125例(10.4%)、注射部位反応108例(9.0%)、発疹97例(8.1%)、上気道感染80例(6.6%)等であった。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ(本剤単独投与)、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎の臨床試験において、本剤総症例数6,130例中3,079例(50.2%)に認められた主な副作用は、注射部位反応312例(5.1%)、頭痛298例(4.9%)、鼻咽頭炎286例(4.7%)、注射部位疼痛229例(3.7%)、上気道感染198例(3.2%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 敗血症(0.3%)、肺炎(2.8%)等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症(細菌、真菌(ニューモシスティス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 2) 結核(0.3%)：結核(肺外結核(胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む)があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核(胸膜、リンパ節等)もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) ループス様症候群(0.1%)：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 4) 脱髄疾患(頻度不明[※])：脱髄疾患(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等)の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5) 重篤なアレルギー反応(頻度不明[※])：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 重篤な血液障害(汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症)(頻度不明[※])：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症(血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等)があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎(0.7%)：肺線維症を含む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注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断(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、定期的な問診を行うなど、注意すること。
- 8) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明[※])：劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観

察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。

[※] 海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 [※]
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害(錯覚を含む)、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性)(17.7%)	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子(RF)増加、血中 β -D-グルカンの増加、リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)、単球数異常(百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素上昇、体重増加、高血糖、CK(CPK)上昇、CRP上昇、体重減少、高脂血症、糖尿	血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK(CPK)減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎、眼の異常感、麦粒腫、難聴	耳鳴、眼瞼浮腫、中耳炎、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜炎、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
循環器		高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンドダイマー増加、頸脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽喉炎等)(58.1%)、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫
消化器	下痢	腹痛、嘔吐、便秘、悪心、口内炎、腸炎、歯痛、嘔吐、胃炎、胃不快感、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス、ウイルス性胃腸炎、イレウス	痔核、食道炎、歯痛(歯知覚過敏を含む)、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫痛、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲腫痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部腫痛、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、口便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲腫痛、歯髄炎、脾臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘻痕ヘルニア、岸径ヘルニア、胃酸過多、脾腫大、急性痔炎、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うつ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃
皮膚	発疹、そう痒症、湿疹、白癬感染	紅斑、毒麻疹、毛包炎、皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、皮膚真菌感染、皮膚乳頭腫、皮下出血、帯状疱疹、ざ瘡、脱毛症	爪囲炎、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮膿胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚膿腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性癬癩、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
筋骨格系		骨折、背部痛、関節痛、四肢痛、筋痛	骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、椎間板腫瘍、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管狭窄、筋痙攣、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頸部腫痛、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副甲状腺腫	甲状腺障害
泌尿器・生殖器		血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、血中尿素増加、尿沈渣陽性	尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、陰分泌物、尿pH上昇、陰嚢水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、陰嚢腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創傷敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腫腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等)(27.1%)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

注2) 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の

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) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。
- (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。

7. 小児等への投与

- (1) 若年性特発性関節炎
4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
- (2) 若年性特発性関節炎以外
小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与时：
 - 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。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) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等の部位)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。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (3) 海外の臨床試験において、抗核抗体(ANA)陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。
- (4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (5) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

■薬物動態

1. 血中濃度

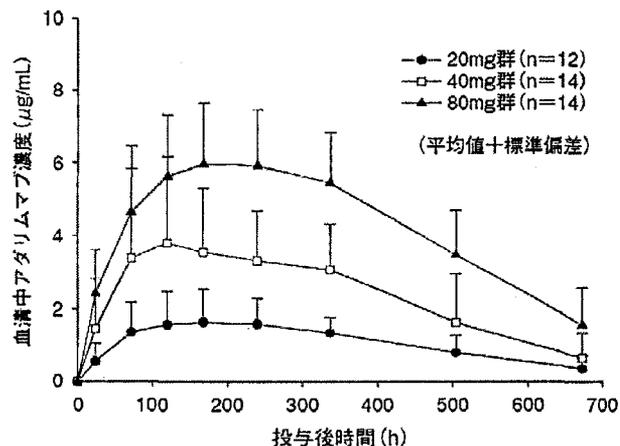
(1) 関節リウマチ

1) 単回投与

(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg、40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血中濃度推移及び

薬物動態パラメータを以下に示す。血中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg 群 (n=12)	40mg 群 (n=14)	80mg 群 (n=14)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	1.805±0.833	4.265±2.411	6.390±1.504
T_{max} (h)	206±92	204±82	210±85
AUC_{0-336h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	465.8±217.8	1039.1±530.7	1697.2±455.8
AUC_{0-672h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	740.0±324.7	1620.8±814.9	2864.1±735.4
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6	298.0±88.9	265.6±64.0
CL/F (mL/h)	18.0±6.2	22.1±13.9	24.1±8.7

(平均値±標準偏差)

(外国人における成績)

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ $4.7\pm 1.6\mu\text{g/mL}$ 及び 131 ± 56 時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は64%であった。

2) 反復投与 (日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 $3\mu\text{g/mL}$ であった(メトトレキサート非併用時)。20mg、40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

反復投与 (日本人における成績)

日本人乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 $4\mu\text{g/mL}$ であった。

(3) 強直性脊椎炎

反復投与 (日本人における成績)

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約 $12\mu\text{g/mL}$ 、メトトレキサート非併用時で約 $8\mu\text{g/mL}$ であった。

(4) 若年性特発性関節炎

反復投与 (日本人における成績)

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約 $7\sim 10\mu\text{g/mL}$ であった。

(5) クロウン病

反復投与 (日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約 $12\mu\text{g/mL}$ 、4週目以降に40mgを隔週皮下

投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 5~7 μ g/mL であった。

(6) 潰瘍性大腸炎

反復投与（日本人における成績）

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ 160mg を初回投与し、2 週目に 80mg、4 週目以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 6~9 μ g/mL であった。

2. 分布（外国人における成績）

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、溶液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の 31~96% の範囲であった。

3. 代謝・排泄（参考：サル）

アダリムマブは、ヒト IgG₁ 骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。サルにアダリムマブ 214.8mg/kg を反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験¹⁾

1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 24 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。24 週後の ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた ($p < 0.05$)。

	プラセボ	40mg 隔週	80mg 隔週
ACR20	14%(12/87 例)	44% [§] (40/91 例)	51% [§] (44/87 例)

[§] $p < 0.05$ 対プラセボ群

2) 国内臨床試験

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が 2 年以内の関節リウマチ患者を対象とし、基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における 26 週後の X 線スコア (mTSS (modified Total Sharp Score)) で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく ($p < 0.001$)、関節破壊の進展防止効果が確認された。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	13.76	14.22
26 週時での変化量 (平均値)	2.38 ± 3.195	1.48 ± 6.065 [§]

[§] $p < 0.001$ 対プラセボ群

また、26 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた ($p < 0.001$)。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	56.4%(92/163 例)	75.4% [§] (129/171 例)

[§] $p < 0.001$ 対プラセボ群

(3) 海外臨床試験

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験²⁾

1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 26 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。26 週後の ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた ($p < 0.05$)。

	プラセボ	40mg 隔週	40mg 毎週
ACR20	19%(21/110 例)	46% [§] (52/113 例)	53% [§] (55/103 例)

[§] $p < 0.05$ 対プラセボ群

(4) 海外臨床試験

関節破壊の進展防止^{3), 4)}

過去にメトトレキサートの使用経験がなく、罹病期間が 3 年未満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 52 週後の X 線スコア (mTSS (modified Total Sharp Score)) で評価した結果を下表に示す (試験 I)。また、メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検比較試験における 52 週後の X 線スコア (mTSS) で評価した結果を下表に示す (試験 II)。いずれの試験においても、ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群が、メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく ($p < 0.001$)、関節破壊の進展防止効果が確認された。

試験 I：メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg 隔週	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	21.8	18.1	18.8
52 週時での変化量 (平均値)	5.7 ± 12.7	1.3 ± 6.5 [§]	3.0 ± 11.2

[§] $p < 0.001$ 対メトトレキサート併用 プラセボ群

試験 II：メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	66.4	72.1
52 週時での変化量 (平均値)	2.7 ± 6.8	0.1 ± 4.8 [§]

[§] $p < 0.001$ 対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1) 国内臨床試験⁵⁾

中等症又は重症の尋常性乾癬患者 (慢性局面型皮疹が体表面積 (BSA) の 10% 以上、かつ PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが 12 以上) を対象とした 24 週間投与二重盲検試験における PASI 反応率 (16 週) 結果を下表に示す。本剤投与群の PASI 75 反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた ($p < 0.001$)。

	プラセボ	40 mg	40 mg+L ^a	80 mg
PASI75	4.3% (2/46 例)	57.9% [§] (22/38 例)	62.8% [§] (27/43 例)	81.0% [§] (34/42 例)

[§] $p < 0.001$ 対プラセボ群

a: 80mg 初回負荷投与あり

(2) 海外臨床試験 (参考)

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者 (腫脹関節数が 3 関節以上、疼痛関節数が 3 関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合) を対象とした 24 週間投与二重盲検試験における「ACR 改善基準における有効率」(12 週) を下表に示す。(患者の約 50% はメトトレキサートを併用。) 本剤投与群の ACR20 はプラセボ群に比べて有意に優れていた ($p < 0.001$)。

	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	14% (23/162 例)	58% [§] (87/151 例)

[§] $p < 0.001$ 対プラセボ群

また、24 週の関節破壊進展を手足の X 線スコア (Modified Sharp Score) で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった ($p < 0.001$)。

	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	19.0	22.6
24 週時での変化量 (平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62 [§]

[§] p<0.001 対 プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1) 国内臨床試験

I 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与 12 週後の改善率 (ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) 20) は、40mg 隔週投与で 73.2% (30/41 例) を示した。

(2) 海外臨床試験⁶⁾

活動性強直性脊椎炎患者 (NSAIDs で効果不十分な患者) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 12 週後の改善率 (ASAS 20) を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べて ASAS 20 に達した割合が有意に優れていた。

	プラセボ	40mg 隔週
ASAS 20	21% (22/107 例)	58% [§] (121/208 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

4. 若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与 16 週後改善率 (ACR Pedi 30 反応率) はメトトレキサート併用例 90.0% (18/20 例)、非併用例 100% (5/5 例)、全体では 92.0% (23/25 例) を示した。

(2) 海外臨床試験⁷⁾

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与 16 週後改善率 (ACR Pedi 30 反応率) はメトトレキサート併用例 94.1% (80/85 例)、非併用例 74.4% (64/86 例)、全体では 84.2% (144/171 例) を示した。

また、非盲検導入期 (16 週) で ACR Pedi 30 反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与 48 週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった。

	メトトレキサート 非併用		メトトレキサート 併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28 例)	43.3% [§] (13/30 例)	64.9% (24/37 例)	36.8% [§] (14/38 例)

[§] p<0.05 対プラセボ群

5. クロウン病

(1) 国内臨床試験⁸⁾

1) 導入療法

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI 値: 220~450) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 4 週後の寛解率 (CDAI 値が 150 未満) を下表に示す。4 週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	160mg (初回) /80mg (2 週)
寛解率	13% (3/23 例)	33% (11/33 例)

2) 維持療法

国内導入療法の試験で、4 週後に CR-70 (CDAI 値が 70 以上減少) を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与 52 週後の寛解率を下表に示す。52 週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ

高かった。

	プラセボ	40mg 隔週
寛解率	9% (2/22 例)	38% (8/21 例)

(2) 海外臨床試験

1) 導入療法⁹⁾

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI 値: 220~450、抗 TNF 製剤未治療) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 4 週後の寛解率 (CDAI 値が 150 未満) を下表に示す (試験 I)。また、インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI 値: 220~450、インフリキシマブ不応例を除く) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 4 週後の寛解率を下表に示す (試験 II)。

いずれの試験においても、4 週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。 (P<0.001)

	試験 I		試験 II	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74 例)	36% [§] (27/76 例)	7% (12/166 例)	21% [§] (34/159 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

2) 維持療法¹⁰⁾

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI 値: 220~450) に導入療法 (初回 80mg、2 週後 40mg) を行い、4 週後に CR-70 を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、26 週、56 週後の寛解率を下表に示す。26 週及び 56 週後の寛解率は、本剤 40mg 隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。 (P<0.001)

		プラセボ	40mg 隔週
寛解率	26 週	17% (29/170 例)	40% [§] (68/172 例)
	56 週	12% (20/170 例)	36% [§] (62/172 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

6. 潰瘍性大腸炎

(1) 国内臨床試験

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 (Mayoスコア 6~12、内視鏡検査サブスコア 2~3、抗 TNF 製剤未治療) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 8 週及び 52 週後の寛解率を下表に示す。寛解率 (主要評価項目) で、8 週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52 週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8 週後における改善率^{*)} (副次評価項目) は、プラセボ群 35% (34/96 例)、160mg (初回) /80mg (2 週) 群で 50% (45/90 例) であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

注) Mayoスコアがベースラインから 3 かつ 30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが 1 以下又はベースラインから 1 以上減少

		プラセボ	160mg (初回) /80mg (2 週)
寛解率 ^{a)} (主要評価項目)	8 週	11% (11/96 例)	10% (9/90 例)
	52 週 ^{b)}	7% (7/96 例)	20% (18/90 例)

a: Mayoスコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下

b: 8 週時以降、効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ、移行例は非寛解とされた

(2) 海外臨床試験

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 (Mayoスコア 6~12、内視鏡検査サブスコア 2~3) を対象^{*)} としてプラセボ対照二重盲検比較試験 (試験 I、試験 II) における 8 週及び 52 週後の寛解率を下表に示す。いずれの試験においても、8 週及

び52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

注) 試験Iは抗TNF製剤未治療の患者のみが対象とされ、試験IIでは抗TNF製剤で効果が消失した(二次無効)又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった(一次無効)患者は除外された。

	試験I		試験II	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率 ^a (8週)	9% (12/130例)	18% [§] (24/130例)	9% (23/246例)	17% [§] (41/248例)
寛解率 ^a (52週)	=	=	9% (21/246例)	17% [§] (43/248例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

a: Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

7. 悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験) 3), 4), 6), 10)~16)

海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験(曝露期間中央値約0.6年、被験者数23036例、延べ投与34000人年以上)において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者(特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性暴露の患者)では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。

■薬効薬理

- アダリムマブは *in vitro* 試験において、TNF α に選択的に結合し以下の作用を示した。
 - ヒト TNF α に対して高い親和性を示した。
 - TNF α 受容体 (TNF RI 及び TNF RII) に対する TNF α の結合を阻害した (IC₅₀ 値: 1.26~1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L)。
 - L929 細胞に対するヒト TNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した (IC₅₀ 値: 1.4~3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L)。
- アダリムマブは *in vivo* 試験において、ヒト TNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した¹⁷⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: アダリムマブ (遺伝子組換え) (JAN)
Adalimumab (Genetical Recombination)

本質: ヒト抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である IgG₁ の重鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; 分子量: 49,318.95, C末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; 分子量: 49,190.78 を含む) からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; 分子量: 23,407.82) からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質
分子量: 約148,000

■承認条件

関節リウマチ

大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

強直性脊椎炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背

景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

■包装

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL : 20mg \times 1 シリンジ
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL : 40mg \times 1 シリンジ

■主要文献

- Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators : Mod Rheumatol., 18 : 252 (2008)
- van de Putte LBA, et al. : Ann Rheum Dis., 63 : 508 (2004)
- Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 26 (2006)
- Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum., 50 : 1400 (2004)
- Asahina A, et al. : J Dermatol., 37 : 299 (2010)
- van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 2136 (2006)
- Lovell DJ, et al. : N Engl J Med., 359 : 810 (2008)
- Watanabe M, et al. : J Crohns Colitis, 6 : 160 (2012)
- Sandborn WJ, et al. : Ann Intern Med, 146 : 829 (2007)
- Colombel JF, et al. : Gastroenterology., 132 : 52 (2007)
- Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum., 48 : 35 (2003)
- Furst DE, et al. : J Rheumatol., 30 : 2563 (2003)
- Gladman DD, et al. : Ann Rheum Dis., 66 : 163 (2007)
- Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., 56 : 476 (2007)
- Hanauer SB, et al. : Gastroenterology., 130 : 323 (2006)
- Sandborn WJ, et al. : Gut., 56 : 1232 (2007)
- Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum., 41 : S57 (1998)

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

abbvie

製造販売(輸入)元 アヅヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

販売元

 エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

(新聞発表用)

1	販 売 名	アダラート CR 錠 10mg、アダラート CR 錠 20mg、アダラート CR 錠 40mg
2	一 般 名	ニフェジピン
3	申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
4	成 分 ・ 含 量	アダラート CR 錠 10mg (1 錠中、ニフェジピン 10mg 含有) アダラート CR 錠 20mg (1 錠中、ニフェジピン 20mg 含有) アダラート CR 錠 40mg (1 錠中、ニフェジピン 40mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>・高血圧症： 通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1 日 40mg で効果不十分な場合には、1 回 40mg 1 日 2 回まで増量できる。</p> <p>・腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症： 通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。</p> <p>・狭心症、異型狭心症： 通常、成人にはニフェジピンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 60mg とする。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>・高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症</p> <p>・狭心症、異型狭心症</p>
7	備 考	添付文書(案)：別紙として添付 本剤は、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬である。

201X年〇月改訂(第△版)
2011年6月改訂

貯法: 室温, 気密容器に
保存
使用期限: 外箱に表示

劇薬
処方せん医薬品[※]

持続性Ca拮抗剤(高血圧・狭心症治療剤)

アダラート[®]CR錠10mg
アダラート[®]CR錠20mg
アダラート[®]CR錠40mg

(ニフェジピン徐放錠)

(案)

日本標準商品分類番号 872171	
承認番号	10mg 21000AMZ00571
	20mg 21000AMZ00572
	40mg 21000AMZ00573
薬価収載	10mg 1998年6月
	20mg 1998年6月
	40mg 1998年6月
販売開始	10mg 1998年6月
	20mg 1998年6月
	40mg 1998年6月
再審査結果	10mg 2008年10月
	20mg 2008年10月
	40mg 2008年10月



Adalat[®]CR10 / Adalat[®]CR20 / Adalat[®]CR40

■ 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦(妊娠20週未満)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]
- (3) 心原性ショックの患者[血圧低下により症状が悪化するおそれがある.]

■ 組成・性状

販売名	アダラートCR錠10mg	アダラートCR錠20mg	アダラートCR錠40mg
成分・含量	1錠中, 日局ニフェジピン10mg含有	1錠中, 日局ニフェジピン20mg含有	1錠中, 日局ニフェジピン40mg含有
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, 三酸化鉄, アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS, ヒプロメロース, マクロゴール4000, 酸化チタン		
	乳糖水和物	その他2成分	乳糖水和物
色・剤形	帯赤灰色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤褐色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	9.2	7.1	8.1
厚さ(mm)	5.5	4.3	5.0
重さ(mg)	312	151	237

■ 効能・効果

- ・高血圧症, 腎実質性高血圧症, 腎血管性高血圧症
- ・狭心症, 異型狭心症

■ 用法・用量

・高血圧症:

通常, 成人にはニフェジピンとして20~40mgを1日1回経口投与する。ただし, 1日10~20mgより投与を開始し, 必要に応じ漸次増量する。なお, 1日40mgで効果不十分な場合には, 1回40mg 1日2回まで増量できる。

・腎実質性高血圧症, 腎血管性高血圧症:

通常, 成人にはニフェジピンとして20~40mgを1日1回経口投与する。ただし, 1日10~20mgより投与を開始し, 必要に応じ漸次増量する。

・狭心症, 異型狭心症:

通常, 成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお, 症状に応じ適宜増減するが, 最高用量は1日1回60mgとする。

■ 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) 大動脈弁狭窄, 僧帽弁狭窄のある患者, 肺高血圧のある患者[血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。]
- (2) 過度に血圧の低い患者[更に血圧が低下するおそれがある。]
- (3) 血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者[過度に血圧が低下するおそれがある。]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者[急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。]
- (6) うっ血性心不全(特に高度の左室収縮機能障害)のある患者[心不全が悪化するおそれがある。]
- (7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき, 症状が悪化した症例が報告されているので, 本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し, 観察を十分に行うこと。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2) まれに過度の血圧低下を起こし, ショック症状や一過性の意識障害, 脳梗塞があらわれることがあるので, そのような場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- (3) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので, 高所作業, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主にチトクローム P-450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 レセルピン, メチルドパ水 和物, プラゾ シン塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し, 過度の血圧低下が認められた場合, 本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 アテノロー ル、アセプト ロール塩酸 塩、プロプラ ノロール塩酸 塩等	相互に作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。 ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等)が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合、本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミクロームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝(チトクロームP-450 酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝(チトクロームP-450 酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。 患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素(チトクロームP-450)が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。 患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害等の症状が認められた場合、タクロリムスの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの肝代謝(チトクロームP-450 酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
シクロスポリン	歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある。 患者の状態を注意深く観察し、歯肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、両剤の相加的な作用によるものと考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル、 リトナビル等	本剤のAUCが上昇することが予想される。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ(CYP3A4)であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。
キヌプリスチン・ ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	キヌプリスチン・ダルホプリスチンが、CYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。
硫酸マグネシウム 水和物(注射剤)	過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある。 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	併用により降圧作用や神経筋伝達遮断作用が増強されると考えられている。
グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。またグレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝(チトクロームP-450 酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

4. 副作用^{注1)}

承認時及び使用成績調査での調査症例 5,745 例中 639 例(11.1%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は頭痛・頭重感 159 例(2.8%)、顔面潮紅・顔のほてり 130 例(2.3%)、動悸 75 例(1.3%)であった。(再審査終了時)

40mg 1日1回で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に40mgを1日1回又は1日2回投与した二重盲検比較試験において、40mg 1日2回投与群では177例中16例

(9.0%)に、40mg 1日1回投与群では175例中17例(9.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。40mg 1日2回投与群での主な副作用は、頭痛3例(1.7%)、便秘2例(1.1%)等であった。二重盲検比較試験対象症例のうち、継続して40mg 1日2回投与の長期投与試験の対象となった120例では、投与開始後52週までに21例(17.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は浮腫7例(5.8%)、貧血2例(1.7%)、Al-P上昇2例(1.7%)等であった。また、40mg 1日1回とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤の併用投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に40mg 1日2回を他の降圧剤と併用投与した長期併用投与試験において、投与開始後52週までに72例中21例(29.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻脈5例(6.9%)、歯肉肥厚3例(4.2%)等であった。(用法・用量の一部変更承認時)

(1) 重大な副作用 (0.1%未満)

次のような副作用があらわれることがある。このような副作用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。

1) 紅皮症 (剥脱性皮膚炎)

2) 無顆粒球症, 血小板減少

3) 肝機能障害, 黄疸: AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 意識障害: 他のニフェジピン製剤で、血圧低下に伴う一過性の意識障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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、症状に応じ適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ -GTP上昇, Al-P上昇, LDH上昇	黄疸
腎 臓	BUN上昇	クレアチニン上昇
循 環 器	顔面潮紅, 熱感, のぼせ, 潮紅, 動悸, 血圧低下, 起立性低血圧, 浮腫(下肢, 顔面等)	胸部痛, 頻脈, 頻尿, 発汗, 悪寒
精神神経系	頭痛, めまい, 倦怠感	眠気, 不眠, 脱力感, 筋痙攣, 四肢しびれ感, 異常感覚, 振戦
消 化 器	悪心・嘔吐, 便秘	上腹部痛, 下痢, 腹部不快感, 口渇, 胸やけ, 食欲不振, 鼓腸
過 敏 症	発疹, 痒疹	光線過敏症, 紫斑, 血管浮腫
口 腔		歯肉肥厚
代 謝 異 常		高血糖
血 液		血小板減少, 貧血, 白血球減少

	0.1~5%未満	0.1%未満
呼 吸 器		呼吸困難, 咳嗽, 鼻出血, 鼻閉
そ の 他		女性化乳房, 視力異常(霧視等), 眼痛, 筋肉痛, 関節痛, 関節腫脹, 勃起不全

注1) 発現頻度は、ニフェジピン製剤の承認時までの臨床試験(ただし、本剤の用法・用量の一部変更承認時の臨床試験を除く)及び使用成績調査の成績等に基づく。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)ので、高血圧症の高齢者に使用する場合には低用量(10mg/日)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

なお、国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者での副作用は206例中21例にみられた。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、投与された19例のうち4例に副作用が認められた。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。]

(2) 妊娠20週以降の妊婦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。]

投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照しつつ、急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること。また、母体や胎児及び新生児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[妊婦への投与例において、過度の血圧低下等が報告されている。]

(3) 硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を注意深くモニタリングすること。[併用により、過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある。]

(4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候と症状: 過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。
処置: 本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは催吐, 下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上, また必要に応じて輸液, カルシウムの静注, 昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿, 血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

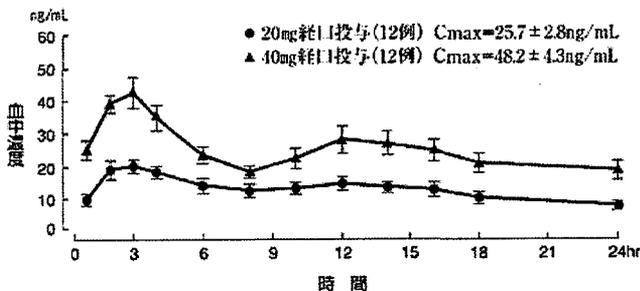
9. 適用上の注意

- 服用時：本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用させること。[割ったり、かみ砕いたりして服用すると、血中濃度が高くなり、頭痛、顔面潮紅等の副作用が発現しやすくなる可能性がある。]
- 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。]

■ 薬物動態

1. 吸収・排泄¹⁾

健康成人に 20, 40mg を単回経口投与したときの血中未変化体濃度の推移は図のとおりである。尿中には未変化体は検出されず、投与後 60 時間までに約 60% が代謝物として排泄された。



本態性高血圧症患者に 40mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 2 週間経口投与したときのトラップ時血中未変化体濃度は、1 日 1 回投与で 26.7ng/mL、1 日 2 回投与で 68.1ng/mL であった²⁾。

軽～中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者に経口投与したとき、腎障害のない本態性高血圧症患者と比較して Cmax 及び AUC が約 1.4 倍であり、代謝物の尿中排泄がやや遅延した³⁾。

(参考) 分布^{4,5)}

ラットに ¹⁴C-ニフェジピンを 1 回 1mg/kg 経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後 2 日以内に放射活性の 97% 以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか 0.4% 以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに ¹⁴C-ニフェジピンを 1 回 3mg/kg 静脈内投与した実験では血中濃度の 1/2～1/4 の濃度で乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■ 臨床成績

二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである⁶⁻¹¹⁾。

1. 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症

- 本態性高血圧症に対する 10～40mg 1 日 1 回投与時 (漸増法) の有効率は 89.8% (386/430) であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
- 40mg を 1 日 1 回 4～6 週間投与後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者 351 例を 2 群に分けて、40mg を 1 日 2 回又は 1 日 1 回 8 週間投与したときの収縮期及び拡張期血圧のベースライン (1 日 2 回投与群：148.7/95.3mmHg、1 日 1 回投与群：146.4/95.6mmHg) からの変化量の最小二乗平均値は、1 日 2 回投与群で 11.1/7.7mmHg の低下、1 日 1 回投与群で

3.7/3.6mmHg の低下であり、両群間に統計学的に有意な差がみられた。さらに、継続して 40mg を 1 日 2 回通算して 52 週間投与した長期投与試験の有効解析対象となった 119 例では、収縮期及び拡張期血圧のベースライン (147.8/96.4mmHg) からの変化量の平均値は、16.8/12.0mmHg の低下を示した。

- 40mg を 1 日 1 回とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤を 2 週間併用投与した後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者 71 例に 40mg を 1 日 2 回と他の降圧剤を 52 週間併用投与したとき、収縮期及び拡張期血圧のベースライン (150.6/93.5mmHg) からの変化量の平均値は、19.1/13.1mmHg の低下を示した。
- 腎実質性高血圧症に対する有効率は 73.0% (27/37)、腎血管性高血圧症に対する有効率は 77.8% (7/9) であった。

2. 狭心症、異型狭心症

- 狭心症に対する有効率は 73.4% (94/128) であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
- 異型狭心症に対する有効率は 88.2% (45/51) であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

3. 高齢者への投与

65 歳以上の高齢者における有効例は、高血圧症で 127/138 例 (92.0%)、狭心症で 51/69 例 (73.9%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は 21/206 例 (10.2%) であった。75 歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、有効例は高血圧症で 8/10 例 (80.0%)、狭心症で 6/8 例 (75.0%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は 4/19 例 (21.1%) で、頭痛、めまい、総コレステロールの上昇、AST (GOT)・ALT (GPT)・LDH の上昇が各 1 例にみられた。

■ 薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質である Ca の血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。
- ATP、CP 等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内 Ca 過負荷による動脈壁への Ca 沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

1. 血圧に及ぼす作用

- 軽・中等症本態性高血圧症患者 43 例に 1 回 20～40mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧は投与前の 169/101mmHg より、投与後 2 週目には 149/89mmHg、4 週目には 143/88mmHg、6 週目には 144/86mmHg、8 週目には 141/85mmHg と、有意な降圧が認められている¹²⁾。
- 軽・中等症本態性高血圧症患者 27 例に 1 回 20～40mg を 1 日 1 回経口投与した場合、血圧日内変動のパラメータである血圧の日内較差及び標準偏差に影響を及ぼすことなく、24 時間にわたり有意な降圧が持続する¹³⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5 μ g/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない¹⁴⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

・麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1~5 μ g/kgで、3 μ g/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300 μ g/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する¹⁵⁾。

・正常成犬に1日60mgを4~5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈間吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する¹⁶⁾。

4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

・麻酔開胸犬に1, 3, 10 μ g/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する¹⁷⁾。

・家兎に2mg/kgを1日2回、4~5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物(ATP, CP)が保持される¹⁸⁾。

5. 血管・臓器に及ぼす作用

・高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50~150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される¹⁹⁾。

・Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や線維壊死の発生を抑制するとともに修復する²⁰⁾。

6. その他の作用

・血小板

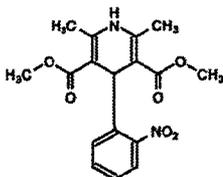
麻酔犬に1分間当たり4 μ g/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での¹¹¹In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する²¹⁾。

・房室伝導

麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3 μ g/kgから10 μ g/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30 μ g/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない²²⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: ニフェジピン(Nifedipine) JAN (Nifedipine INN)

化学名: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式: C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量: 346.33

融点: 172~175°C

性状: 本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品はアセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって変化する。

■ 包装

錠剤

10mg PTP包装: 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)

20mg PTP包装: 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50), 700錠(14錠×50)

バラ包装: 500錠

40mg PTP包装: 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50), 700錠(14錠×50)

バラ包装: 500錠

■ 主要文献

- 1) 中道 昇他: 薬理と治療, 23(Suppl. 2), 7(1995)
- 2) 梶川麻里子他: バイエル薬品社内資料 [40mg 1日1回投与で効果不十分な高血圧症患者を対象とした臨床薬理試験] (2009)
- 3) 島本和明他: 薬理と治療, 23(Suppl. 2), 173(1995)
- 4) Duhm, B. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(1), 42(1972)
- 5) Duhm, B. et al.: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁排泄] (1971)
- 6) 石井當男他: 薬理と治療, 25(7), 121(1997)
- 7) Paulson, D.: バイエル薬品社内資料 [40mg 1日1回投与で効果不十分な高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験] (2012)
- 8) Paulson, D.: バイエル薬品社内資料 [二重盲検比較試験から継続の長期継続投与試験] (2012)
- 9) Paulson, D.: バイエル薬品社内資料 [長期併用投与試験] (2012)
- 10) 加藤和三他: 薬理と治療, 25(7), 195(1997)
- 11) 加藤和三他: 薬理と治療, 25(7), 227(1997)
- 12) 石井當男他: 薬理と治療, 25(7), 69(1997)
- 13) 石井當男他: 薬理と治療, 25(7), 81(1997)
- 14) Hayase, S. et al.: *Jpn. Circulation J.*, 35(8), 903(1971)
- 15) 橋本虎六他: 心臓, 3(11), 1294(1971)
- 16) Kanazawa, T. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 24(9), 1267(1974)
- 17) Vater, W.: *In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium*, p. 77(1975)
- 18) Nayler, W. G. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 46, 242(1980)
- 19) Fleckenstein, A. et al.: *In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium*, p. 36(1983)
- 20) Kazda, S. et al.: *In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium*, p. 133(1983)
- 21) Pumphrey, C. W. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 51(3), 591(1983)
- 22) Taira, N. et al.: *In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium*, p. 40(1975)

■ 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 **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	メインテート錠 2.5mg, メインテート錠 5mg
2	一般名	ビソプロロールフマル酸塩
3	申請者名	田辺三菱製薬株式会社
4	成分・含量	メインテート錠 2.5mg : 1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有 メインテート錠 5mg : 1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 5mg 含有
5	用法・用量	<p>本態性高血圧症 (軽症～中等症) , 狭心症, 心室性期外収縮</p> <p>通常, 成人にはビソプロロールフマル酸塩として, 5 mg を 1 日 1 回経口投与する. なお, 年齢, 症状により適宜増減する.</p> <p>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</p> <p>通常, 成人にはビソプロロールフマル酸塩として, 1 日 1 回 0.625 mg 経口投与から開始する. 1 日 1 回 0.625 mg の用量で 2 週間以上経口投与し, 忍容性がある場合には, 1 日 1 回 1.25 mg に増量する. その後忍容性がある場合には, 4 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し, 忍容性がない場合は減量する. 用量の増減は 1 回投与量を 0.625, 1.25, 2.5, 3.75 又は 5 mg として必ず段階的に行い, いずれの用量においても, 1 日 1 回経口投与とする. 通常, 維持量として 1 日 1 回 1.25～5 mg を経口投与する.</p> <p>なお, 年齢, 症状により, 開始用量は更に低用量に, 増量幅は更に小さくしてもよい. また, 患者の本剤に対する反応性により, 維持量は適宜増減するが, 最高投与量は 1 日 1 回 5mg を超えないこと.</p> <p><u>頻脈性心房細動</u></p> <p><u>通常, 成人にはビソプロロールフマル酸塩として, 1 日 1 回 2.5mg 経口投与から開始し, 効果が不十分な場合には 1 日 1 回 5mg に増量する. なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 最高投与量は 1 日 1 回 5mg を超えないこと.</u></p> <p><u>(下線部は今回追加)</u></p>
6	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・本態性高血圧症 (軽症～中等症) ・狭心症 ・心室性期外収縮 ・次の状態で, アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬, 利尿薬, ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ・<u>頻脈性心房細動</u> <p><u>(下線部は今回追加)</u></p>

7	備考	<p>取扱い区分：医療用医薬品 区分 1- (4) 新効能医薬品, 1- (6) 新用量医薬品</p> <p>「添付文書 (案) 」は別紙として添付する。</p> <p>本剤はアドレナリンβ受容体遮断薬である。今回「頻脈性心房細動」に関する効能追加について申請した。</p>
---	----	---

添付文書（案）

201●年●月改訂（第●版）

日本標準商品分類番号

872123

貯法：室温保存
 使用期限：外箱，容器に使用期限を表示
 規制区分：処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

	錠 0.625mg	錠 2.5mg	錠 5mg
承認番号	22400AMX00052000	22400AMX00053000	22400AMX00054000
薬価収載	2012年6月		
販売開始	2011年6月	1990年11月	
再審査結果	1998年3月		
効能追加	20●年●月		

選択的β₁アンタゴニスト

日本薬局方

ビソプロロールフマル酸塩錠

メインテート®錠 0.625mg

メインテート®錠 2.5mg

メインテート®錠 5mg

MAINTATE® Tablets 0.625mg・Tablets 2.5mg・Tablets 5mg

【警告】

- 慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。
- 慢性心不全患者に使用する場合には、投与初期及び増量時に症状が悪化することに注意し、慎重に用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「その他の注意」の項参照〕

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（II, III度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。〕
- 心原性ショックのある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
- 非代償性の心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
- 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 未治療の褐色細胞腫の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 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〕
- 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	メインテート錠 0.625mg	メインテート錠 2.5mg	メインテート錠 5mg
成分・含量 (1錠中)	日局 ビソプロロールフマル酸塩 0.625 mg 2.5 mg 5 mg		
添加物	ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、D-マンニトール		
剤形	素錠（割線入）		
色調	白色		
外形			
サイズ (mm)	長径：7.0 短径：4.0 厚さ：2.35	直径：7.0 厚さ：2.7	直径：7.5 厚さ：2.5
重さ (g)	0.06	0.12	0.14
識別コード	TA11	TA201	TA202

【効能・効果】

- 本態性高血圧症（軽症～中等症）
- 狭心症
- 心室性期外収縮
- 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
- 頻脈性心房細動

<参考>

効能・効果	錠 0.625	錠 2.5	錠 5
本態性高血圧症 (軽症～中等症)	—	○	○
狭心症	—	○	○
心室性期外収縮	—	○	○
虚血性心疾患又は拡張型 心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○
頻脈性心房細動	—	○	○

○：効能あり —：効能なし

【用法・用量】

- 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮**
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5 mg を1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全**
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625 mg 経口投与から開始する。1日1回0.625 mg の用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25 mg に増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみなから段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625, 1.25, 2.5, 3.75又は5 mg として必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5 mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mg を超えないこと。
- 頻脈性心房細動**
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mg を超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. **褐色細胞腫の患者**では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。
2. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者、心室性期外収縮又は頻脈性心房細動のある患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。
3. **慢性心不全の場合**
 - 1) 慢性心不全患者に投与する場合には、**必ず1日1回0.625mg又は更に低用量から開始**し、忍容性を基に患者毎に維持量を設定すること。〔「その他の注意」の項参照〕
 - 2) 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、**観察を十分に行い、忍容性を確認**すること。
 - 3) 本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の**投与前に体液貯留の治療を十分に行う**こと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来した場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。
 - 4) 本剤の投与を急に中止した場合、心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、**本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として徐々に減量し中止**すること。
 - 5) **2週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、**「用法・用量」の項に従って、**低用量から開始し、段階的に増量**すること。
4. 頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者又は心室性期外収縮のある患者に投与する場合、頻脈性心房細動の用法・用量は1日1回2.5mgから開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 気管支喘息、気管支癒れんのおそれのある患者〔気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある。〕
- 2) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者〔低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
- 3) 甲状腺中毒症の患者〔頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕
- 5) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 6) 徐脈、房室ブロック（I度）のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 7) 過度に血圧の低い患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- 8) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがあ

る。〕

9) 乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者〔症状を悪化又は誘発させるおそれがある。〕

10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 投与が長期にわたる場合は、**心機能検査**（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。**徐脈又は低血圧**の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じてアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- 2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の**狭心症患者で急に投与を中止**したとき、症状が悪化したり、**心筋梗塞**を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
- 3) **甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止**すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。
- 4) **手術前48時間は投与しない**ことが望ましい。
- 5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には**自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意**させること。

6) 頻脈性心房細動の場合

・ 心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるので、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。

7) 慢性心不全の場合

- ・ 慢性心不全患者に投与する場合には、本剤の**投与初期及び増量時は、入院下で投与**することが望ましい。
- ・ **重症慢性心不全患者**に対する本剤の投与では特に慎重な管理を要するので、**投与初期及び増量時は入院下で投与**すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン等）	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤（インスリン製剤、トルブタミド等）	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがある。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca拮抗剤（ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等）	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。

ジギタリス製剤 (ジゴキシン、 メチルジゴキシン)	徐脈、房室ブロック等が あらわれることがある。 定期的に心電図検査を行 い、異常が認められた場 合には、両剤の減量若し くは投与を中止する。	相加的に作用(心刺 激生成・伝導抑制作 用)を増強させる。 特にCa拮抗剤との 3剤併用時には注 意を要する。
クロニジン塩酸 塩、 グアナベンズ酢 酸塩	クロニジン、グアナベン ズ投与中止後のリバウン ド現象(急激な血圧上昇) が増強することがある。 クロニジンを中止する場 合は、あらかじめ本剤の 投与中止等適切な処置を 行う。	クロニジンを中止 した場合、血中ノル アドレナリンが上 昇する。β遮断剤と 併用している場合、 クロニジンの中止 により、α作用が強 調され、より急激な 血圧上昇を起こす。 グアナベンズも作 用機序から同様な 反応が予測される。
クラスI抗不整 脈剤(リン酸ジ ソピラミド、ブ ロカインアミド 塩酸塩、アジマ リン等)及びク ラスIII抗不整 脈剤(アミオダ ロン塩酸塩)	過度の心機能抑制(徐脈、 低血圧等)があらわれる ことがある。 臨床症状を観察し、異常 が認められた場合には本 剤の減量若しくは投与を 中止する。	相加的に作用(交感 神経抑制作用)を増 強させる。
非ステロイド性 抗炎症剤 (インドメタシ ン等)	本剤の降圧作用が減弱す ることがある。	非ステロイド性抗 炎症剤は、血管拡張 作用を有するプロ スタグランジンの 合成・遊離を阻害す る。
降圧作用を有す る薬剤(降圧剤、 硝酸剤)	降圧作用が増強すること がある。 定期的に血圧を測定し、 両剤の用量を調節する。	相加的に作用(降圧 作用)を増強させ る。

4. 副作用

本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮

臨床試験(承認時まで)：総症例数 969 例中、副作用が報告されたのは 99 例(10.22%)であり、その主なものは、徐脈 15 例(1.55%)、心胸比増大 14 例(1.44%)、倦怠感 12 例(1.24%)、ふらつき 9 例(0.93%)、めまい 7 例(0.72%)等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、AST (GOT) 上昇 15 例(1.55%)、ALT (GPT) 上昇 13 例(1.34%)等であった。

使用成績調査(再審査期間終了時)：総症例数 8,818 例中、副作用が報告されたのは 215 例(2.44%)であり、その主なものは、徐脈 84 例(0.95%)、めまい 13 例(0.15%)、浮腫 11 例(0.12%)、房室ブロック 10 例(0.11%)等であった。

慢性心不全

臨床試験(承認時まで)：

<国内臨床試験>(プラセボ対照二重盲検比較試験)
国内の臨床試験では、総症例数 100 例中、副作用が報告されたのは 57 例(57.0%)であった(平均投与期間約 543 日(ブライント期間))。その主なものは、倦怠感 10 例(10.0%)、浮動性めまい 9 例(9.0%)、AST (GOT) 上昇 9 例(9.0%)、ALT (GPT) 上昇 8 例(8.0%)、心不全 7 例(7.0%)、体位性めまい 7 例(7.0%)等であった。

<海外臨床試験>(プラセボ対照二重盲検比較試験)
欧州で実施された中等症～重症の慢性心不全患者を

対象とした第III相試験(CIBIS II)において、本剤 1.25～10 mg を投与された 1,328 例中に報告された主な副作用は、心不全 207 例(15.6%)、徐脈 200 例(15.1%)、浮動性めまい 171 例(12.9%)、呼吸困難 162 例(12.2%)、低血圧 146 例(11.0%)、疲労 116 例(8.7%)等であった。

頻脈性心房細動

臨床試験(承認時まで)：総症例数 78 例中、副作用が報告されたのは 9 例(11.5%)であり、その内訳は、γ-GTP 上昇 2 例(2.6%)、肝機能検査値異常 2 例(2.6%)、心室性期外収縮 1 例(1.3%)、頭痛 1 例(1.3%)、腹部不快感 1 例(1.3%)、尿中ブドウ糖陽性 1 例(1.3%)、頻尿 1 例(1.3%)であった。

(1) 重大な副作用

心不全(高血圧症等の場合：0.1%未満、慢性心不全の場合：7.0%)、**完全房室ブロック**、**高度徐脈**、**洞不全症候群**(高血圧症等の場合：0.1%未満、慢性心不全の場合：頻度不明)があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又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

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動>

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧	動悸、心房細動、心室性期外収縮、胸痛	
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい、ふらつき	立ちくらみ、眠気、不眠、悪夢	
消化器			悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇		ビリルビン、LDH、Al-P、γ-GTP の上昇	肝腫大
腎臓・泌尿器			尿酸、クレアチニン、BUN の上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器			呼吸困難、気管支痙攣	
過敏症			発疹、皮膚そう痒感	
眼				霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫		脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、血清脂質の上昇、CK (CPK) の上昇	糖尿病増悪

注) 発現頻度は本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮の国内臨床試験、市販後調査及び頻脈性心房細動の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。自発報告及び慢性心不全の国内臨床試験のみでみられた副作用は頻度不明とした。

<慢性心不全>

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器		徐脈	心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、胸痛	心房細動、心室性期外収縮
精神		めまい、立ちくら	頭痛・頭重感、ふ	悪夢

神経系	み	らつき、眠気、不眠	
消化器		悪心、腹部不快感、食欲不振	嘔吐、胃部不快感、下痢
肝臓	AST (GOT), ALT (GPT) の上昇	肝腫大、ビリルビン、LDH、Al-P、 γ -GTP の上昇	
腎臓・泌尿器	尿酸、クレアチニンの上昇	BUN の上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器	呼吸困難		気管支癒れん
過敏症		発疹	皮膚そう痒感
眼		霧視	涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫、血清脂質の上昇	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、しびれ感、CK (CPK) の上昇、糖尿病増悪	悪寒

注) 発現頻度は慢性心不全の国内臨床試験より算出し、本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動の国内臨床試験、市販後調査及び自発報告のみでみられた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等がおこるおそれがある。〕
- 2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。
- 3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。〕
- 2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

症状：

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支癒れん等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。

処置：

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

- 1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用すること。
- 2) 心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。
- 3) 低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
- 4) 気管支癒れん：イソプレナリン塩酸塩、 β_2 刺激薬又はアミノフィリン水和物等の気管支拡張剤を投与すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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) β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。
- 2) 日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法・用量とは異なる用量調節方法(1日1回0.625, 1.25, 2.5又は5mgの段階で用量を増減)で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」において本剤のプラセボに対する優越性は示されなかった[イベント発現例数：本剤群 13/100例、プラセボ群 14/100例、ハザード比(95%信頼区間)：0.93(0.44-1.97)]。このうち「心不全悪化による入院」は本剤群 12例、プラセボ群 9例、「心血管系の原因による死亡」は本剤群 1例、プラセボ群 5例であった。¹⁾

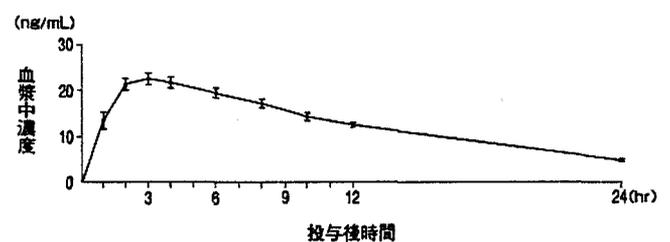
【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にビソプロロールフマル酸塩 5 mg を単回経口投与した場合、 3.1 ± 0.4 時間で最高血漿中濃度 (23.7 ± 1.0 ng/mL) に達し、半減期は 8.6 ± 0.3 時間であった。

²⁾ (n=10)

反復経口投与においては、血漿中濃度は3~4日で定常状態に達した。



2. 代謝・排泄

(参考)

外国人のデータでは健康成人に ^{14}C -ビソプロロールフマル酸塩 20 mg を単回経口投与したとき、投与72時間までに尿中へ投与量の $90.0 \pm 6.0\%$ が排泄された。未変化体は $47.8 \pm 10.5\%$ で残りは代謝産物(アルキル側鎖の開裂体及びその酸化体)であった。³⁾ (n=5)

【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮

本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮 に対して、二重盲検比較試験を含む臨床試験で本剤の有効性が認められた。

疾患名	有効率 (有効以上症例数/症例数)
本態性高血圧症	72.6% (316/435)
狭心症 (労作性・労作兼安静)	70.9% (139/196)
心室性期外収縮	53.3% (73/137)

血圧、心拍数は有意に低下したが努力肺活量、1秒量、1秒率など呼吸機能は変化しなかった。⁹⁾

2) 頻脈性心房細動

慢性(持続性・永続性)心房細動患者を対象に、本剤2.5mg/日を2週間投与(第1期:非盲検・非対照)、その後、増量が必要と判断された被験者に対し本剤2.5mg/日、5mg/日のいずれかに割付け、更に2週間投与した(第2期:ランダム化・二重盲検・並行群間比較)。

本剤2.5mg/日において、第1期終了時の24時間ホルター心電図の平均心拍数(Mean±SD)は、投与開始前と比較して有意な低下が見られた。

増量が必要と判断された被験者の治療期間(第1期及び第2期)における本剤5mg/日投与群の24時間ホルター心電図の平均心拍数は、第1期投与開始前と比較して第2期終了時では有意な低下が見られた。⁴⁾

24時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量: 第1期 2.5mg/日投与

	n	平均心拍数 (Mean±SD)
登録時	74	94.6±14.0 拍/分
第1期終了時	74	82.4±12.4 拍/分
変化量	74	-12.2±9.1 拍/分 (p<0.001 paired t検定)

増量が必要と判断された被験者における24時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量: 2.5mg/日継続投与(第1期, 第2期ともに2.5mg/日投与), 5mg/日投与(第1期2.5mg/日, 第2期5mg/日投与)

	平均心拍数 (Mean ± SD)	
	2.5mg/日継続投与 (n=24)	5mg/日投与 (n=24)
登録時	97.9±12.9 拍/分	99.8±16.8 拍/分
第1期終了(割付)時	87.3±13.3 拍/分	85.1±12.1 拍/分
第2期終了時	86.5±11.2 拍/分	82.5±10.7 拍/分
登録時から第2期終了時までの変化量	-11.4±7.4 拍/分 (p<0.001 paired t検定)	-17.3±12.9 拍/分 (p<0.001 paired t検定)
	LSmeanに基づく投与群間差の推定値 (95%CI) : -5.0 (-9.5~-0.4) 拍/分	
第1期終了(割付)時から第2期終了時までの変化量	-0.8±6.6 拍/分 (p=0.565 paired t検定)	-2.6±6.0 拍/分 (p=0.045 paired t検定)

2. 高齢者への投与

使用成績調査8,818例中、65歳以上の高齢者における副作用発現率は3.29%(97/2951)であり、成人(15歳以上~65歳未満)のそれは2.02%(118/5848)であった。

【薬効薬理】

選択性が高いβ₁アンタゴニストでISA(内因性交感神経刺激作用)はなく、降圧作用、抗狭心症作用、抗不整脈(心室性期外収縮)作用を示す。

1. β₁受容体選択性

1) β受容体に対する親和性の比較において、ビソプロロールのβ₁受容体(イヌ心室筋)に対する親和性はβ₂受容体(イヌ肺)に比し23倍強く、アテノロールは4.4倍、メトプロロールは5.1倍であり、ビソプロロールが最もβ₁選択性が高かった。⁵⁾

2) 慢性閉塞性肺疾患に5mg単回経口投与したとき、

2. 降圧作用

1) 本態性高血圧症に1日1回5mg連続経口投与したところ、投与2日目より収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な低下を示した。⁷⁾

2) 本態性高血圧症に1日1回5mg、7日間連続経口投与し、血圧日内変動に及ぼす影響をみたところ、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は24時間において有意な低下が認められたが、血圧日内変動リズムには差が認められなかった。⁷⁾

3. 抗狭心症作用

1) 労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に1日1回5mg、2週間連続経口投与したところ、心拍数・血圧(心筋酸素消費)が有意に低下するとともに、狭心症発作回数と即効性硝酸剤使用量の有意な減少が認められた。⁸⁾

2) 安定労作性狭心症患者に1日1回5mg、2週間連続経口投与し、運動負荷試験をしたところ、投与後ST下降(1mm)及び運動中止までの時間の有意な延長が認められた。⁸⁾

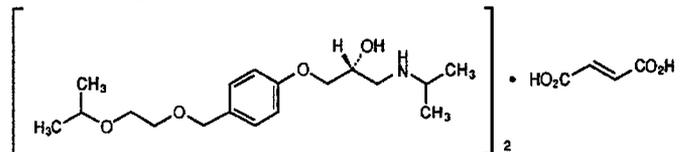
4. 抗不整脈作用

心室性期外収縮患者に1日1回5mg、3週間以上連続経口投与したところ、心拍数の減少、PQ時間の延長とともに、期外収縮数の減少が認められた。¹⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名: ビソプロロールフマル酸塩
(Bisoprolol Fumarate)

○化学名: (2RS)-1-(4-[[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemifumarate



2C₁₈H₃₁NO₄ · C₄H₄O₄; 766.96

及び鏡像異性体

○性状:

- ・ 白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- ・ 水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。
- ・ 水溶液(1→10)は旋光性を示さない。
- ・ 融点: 101~105°C

【包装】

メインテート錠 0.625mg:
100錠(10錠×10),
140錠(14錠×10),
500錠(バラ)

メインテート錠 2.5mg:
100錠(10錠×10),
500錠(10錠×50),
560錠(14錠×40),
500錠(バラ)

メインテート錠 5mg:
100錠(10錠×10),
300錠(10錠×30),
500錠(10錠×50),
560錠(14錠×40),
280錠(14錠×20)

【主要文献】

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書： ビソプロロー
ルフマル酸塩 慢性心不全の追加
- 2) 野田和夫 他：田辺製薬研究報告 1990; 27-33
- 3) Leopold, G. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8 (Suppl.
11) : S16-S20
- 4) 田辺三菱製薬(株)：慢性心房細動患者に対する第
III相試験に関わる資料(社内資料)
- 5) Manalan, A. S. et al. : Circ. Res. 1981; 49 (2) : 326-336
- 6) 田口 治 他：循環器科 1989; 25 (3) : 296-304
- 7) 池田正男 他：基礎と臨床 1989; 23 (3) : 981-989
- 8) 加藤和三 他：臨床と研究 1989; 66 (7) : 2285-2294
- 9) 加藤和三 他：基礎と臨床 1989; 23 (6) : 2395-2407
- 10) 杉本恒明 他：新薬と臨床 1988; 37 (11) : 2033-2045

【文献請求先】

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