

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

	配合錠 LD	配合錠 HD
承認番号		
薬価収載		
販売開始		

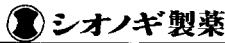
長時間作用型 ARB／利尿薬合剤
処方せん医薬品^{注1)}

イルトラ[®]配合錠 LD

イルトラ[®]配合錠 HD

イルベサルタン／トリクロルメチアジド配合錠

litra[®]



注1) 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. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]
4. 無尿の患者又は透析中の患者〔トリクロルメチアジドの効果が期待できない。〕
5. 急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
6. 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者〔トリクロルメチアジドは低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。〕
7. アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

【用法・用量】

成人には1日1回1錠（イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして100mg/1mg又は200mg/1mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

原則として、イルベサルタン100mgで効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド100mg/1mgの投与を、イルベサルタン200mg、又はイルベサルタン／トリクロルメチアジド100mg/1mgで効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド200mg/1mgの投与を検討すること。

【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (2) 血清カリウム値異常の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
 - (3) 重篤な腎障害のある患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。〕
 - (4) 肝疾患、肝障害のある患者〔肝機能を更に悪化させるおそれがある。イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。トリクロルメチアジドは進行した肝硬変症のある患者では肝性昏睡を誘発することがある。〕
 - (5) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔トリクロルメチアジドによる急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
 - (6) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕
 - (7) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者〔トリクロルメチアジドにより高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。〕
 - (8) 下痢、嘔吐のある患者〔トリクロルメチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。〕
 - (9) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者〔トリクロルメチアジドにより血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕
 - (10) ギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者〔「相互作用」の項参照〕
 - (11) 減塩療法時の患者〔トリクロルメチアジドにより低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。〕
 - (12) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - (13) 交感神経切除後の患者〔トリクロルメチアジドの降圧作用が

【組成・性状】

1. 組成

販売名	イルトラ配合錠 LD	イルトラ配合錠 HD
成分・含量 (1錠中)	イルベサルタン 100mg トリクロルメチアジド 1mg	イルベサルタン 200mg トリクロルメチアジド 1mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	イルトラ配合錠 LD	イルトラ配合錠 HD
性状・剤形	淡赤色のだ円形のフィルムコーティング錠である。	淡赤色のだ円形のフィルムコーティング錠である。
外形	表面 141 裏面 100/1 側面	表面 142 裏面 200/1 側面
大きさ	長径 約 11.0mm 短径 約 5.7mm 厚さ 約 4.0mm	長径 約 14.0mm 短径 約 7.3mm 厚さ 約 4.9mm
重量	約 0.22g	約 0.43g
識別コード	① 141 : 100/1	① 142 : 200/1

【効能・効果】

高血圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

増強される。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はイルベサルタン100mgあるいは200mgとトリクロルメチアジド1mgの配合剤であり、イルベサルタンとトリクロルメチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) イルベサルタンは両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者において、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けること。
- (3) 血清クレアチニン値が2.0mg/dLを超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けること。
- (4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (5) トリクロルメチアジドは低カリウム血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。
- (6) トリクロルメチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) イルベサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。
- (8) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- (9) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、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。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。
 - 1) 利尿降圧剤投与中の患者
 - 2) 嚴重な減塩療法中の患者
- (10) イルベサルタンを含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (11) 降圧作用に基づくめまい、ふらつき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。
- (12) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- (13) トリクロルメチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (14) 連用する場合、トリクロルメチアジドによる電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- (15) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	イルベサルタン： 機序：アルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	イルベサルタン： 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	イルベサルタン： 血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により、本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が低下している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	イルベサルタン： プロスタグランジンの合成阻害により、腎血流量が低下するためと考えられる。
	利尿降圧作用が減弱されることがある。	トリクロルメチアジド： 非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用による腎内プロスタグランジンの減少が、水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし、利尿剤の作用と拮抗する。
バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	トリクロルメチアジド： これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。
昇圧アミン ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。	トリクロルメチアジド： 併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが、動物試験で報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	トリクロルメチアジド： 利尿剤による血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。
他の降圧剤 ACE阻害剤、β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により、降圧作用が増強されるとの報告がある。
ジギタリス剤 ジゴキシン、ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値、ジギタリス血中濃度等に注意すること。	トリクロルメチアジド： チアジド系利尿剤による血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋Na ⁺ -K ⁺ ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	トリクロルメチアジド： 共にカリウム排泄作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	トリクロルメチアジド：これらの薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあり、本剤との併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 SU剤、インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	トリクロルメチアジド：機序は明確ではないが、チアジド系利尿剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
リチウム 炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒（振戦、消化器愁訴等）が増強される。 措置方法：血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	トリクロルメチアジド：チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが、長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム、リチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇する。
コレステラミン	利尿降圧作用が减弱される。	トリクロルメチアジド：コレステラミンの吸着作用により、利尿剤の吸収が阻害される。

4. 副作用

承認時における副作用（自覚症状及び臨床検査値異常変動）は、安全性評価対象例562例中81例（14.4%）に認められた。主な副作用は、血中尿酸値上昇32例（5.7%）、ALT（GPT）上昇9例（1.6%）、高尿酸血症5例（0.9%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **血管浮腫（頻度不明）**：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **ショック、失神、意識消失（頻度不明）**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
- 3) **高カリウム血症（頻度不明）**：重篤な高カリウム血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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 4) **低ナトリウム血症（頻度不明）**：倦怠感、食欲不振、嘔吐、嘔吐、痙攣、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）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、直ちに適切な処置を行うこと。
- 5) **腎不全（頻度不明）**：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）**：AST（GOT）、ALT（GPT）、A1-P、γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **低血糖（頻度不明）**：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害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。
- 8) **横紋筋融解症（頻度不明）**：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、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 9) **再生不良性貧血（0.1%未満）**：再生不良性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

(2) 重大な副作用（類薬）

間質性肺炎、肺水腫：トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで、間質性肺炎、肺水腫があらわれることが報告されている^{1)~3)}。

(3) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹、そう痒、顔面潮紅	発疹、光線過敏症
循環器	血圧低下、頻脈、徐脈、心室性期外収縮、心房細動	動悸、起立性低血圧
精神神経系	もうろう感、眠気、不眠、知覚異常	めまい、しびれ感、頭痛
消化器	悪心、嘔吐、便秘、下痢、胸やけ、食欲不振、口渇、腹部不快感、肺炎、唾液腺炎	腹痛
肝臓	LDH上昇、A1-P上昇	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP上昇
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿沈渣異常、尿中蛋白陽性	
血液	白血球増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、紫斑	好酸球増加、赤血球減少、白血球減少
代謝異常	血中尿酸値上昇（5.7%）、低カリウム血症、低クロール性アルカローシス、血中カルシウムの上昇等の電解質失調、コレステロール上昇、高血糖症	血清脂質増加、高尿酸血症、血清カリウム上昇
眼	視力異常（霧視等）、黄視症	
その他	胸痛、倦怠感、ほてり、浮腫、味覚異常、発熱、関節痛、筋痛、背部痛、筋力低下、総蛋白減少、CRP上昇、性機能異常、鼻閉、全身性紅斑性狼瘡の悪化、筋痙攣	咳嗽、CK（CPK）上昇、頻尿

注1：血中尿酸値上昇以外はイルベサルタン又はトリクロルメチアジド単剤で報告されている副作用

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

- (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ので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (2) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (3) 特に心疾患等のある高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (4) 高齢者では、トリクロルメチアジドによる低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。[妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシンII受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では、新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることが

ある。]

- (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[イルベサルタンの動物試験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。また、イルベサルタンの動物試験(ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)の50mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで母乳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. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリクロルメチアジドは甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。

9. 過量投与

徴候、症状: 著しい血圧低下、頻脈が主な症状と考えられる。
処置: イルベサルタンにおいては十分に観察のうえ、催吐又は胃洗浄を行うこととされている。なお、イルベサルタンは血液透析では除去できない。トリクロルメチアジドの過量投与に関する情報は得られていない。

10. 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。)

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 本態性高血圧症患者

本態性高血圧症患者 14 例にイルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 200mg/1mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したときの投与 1 日目及び 8 日目のイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを図 1-1、1-2・表 1 に示す⁴⁾。両成分の薬物動態に及ぼす反復投与の影響はみられなかった。

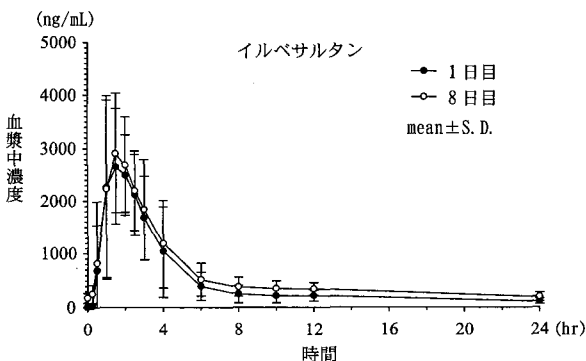


図 1-1 イルトラ 配合錠 HD 投与時のイルベサルタンの血漿中濃度

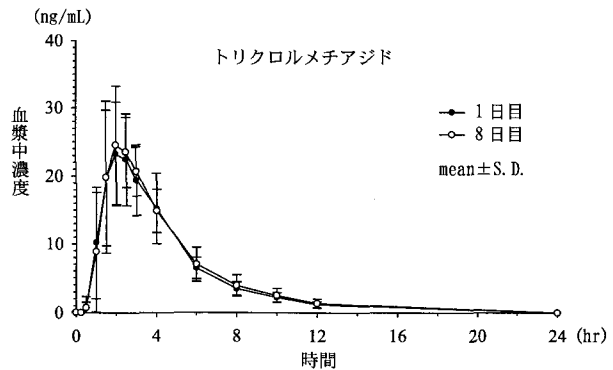


図 1-2 イルトラ 配合錠 HD 投与時のトリクロルメチアジドの血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

測定成分名	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{注1} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	T _{1/2,α} (hr)
イルベサルタン	1 日目	3420±773	1.5(1.0-4.0)	13340±3486	—
	8 日目	3500±790	1.5(1.0-3.0)	14360±3887 ^{注2}	14.4±5.4
トリクロルメチアジド	1 日目	27.3±5.17	2.0(1.5-4.0)	102.7±18.13	—
	8 日目	27.5±6.01	2.0(1.5-3.0)	102.4±19.72 ^{注2}	2.40±0.34

注 1: 中央値 (最小値 - 最大値)

注 2: 8 日目の AUC は AUC₀₋₇

(測定法: LC/MS/MS) (mean±S. D., n=14)

(2) 食事の影響

健康成人 20 例にイルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 200mg/1mg をクロスオーバー法にて単回経口投与(食後及び空腹時)したとき、イルベサルタンの Cmax は食事の影響を受けなかったが、空腹時投与に比べ食後投与でイルベサルタンの AUC_{0-inf} は 22% 低下し、トリクロルメチアジドの Cmax, AUC_{0-inf} はそれぞれ 28%, 25% 低下した⁵⁾。

(3) 腎機能障害患者

イルベサルタンとして、以下の報告がある。
軽・中等度 (9 例)、高度 (10 例) の腎機能障害患者にイルベサルタン 100mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき、腎機能正常者と比較して Cmax, AUC に有意な差はみられなかった。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された⁶⁾。(外国人によるデータ)

(4) 肝機能障害患者

イルベサルタンとして、以下の報告がある。
軽・中等度の肝硬変患者 10 例に、イルベサルタン 300mg (承認外用量) を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して Cmax, AUC に有意な差はみられなかった。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された⁷⁾。(外国人によるデータ)

(5) 高齢者

本態性高血圧症患者 14 例 [高齢者 7 例 (65~70 歳) と非高齢者 7 例 (54~64 歳)] にイルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 200mg/1mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの Cmax 及び AUC に年齢の影響は認められなかった⁴⁾。

2. 代謝

イルベサルタンは、主として CYP2C9 による酸化的代謝とグルクロン酸抱合により代謝された^{8), 9)}。トリクロルメチアジドは、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験系ではほとんど代謝を受けなかった¹⁰⁾。

3. 排泄

(1) 本態性高血圧症患者 14 例にイルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 200mg/1mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき、最終投与の投与後 24 時間までの未変化体尿

中排泄率の算術平均値は、イルベサルタンは0.287%、トリクロルメチアジドは68.7%であった⁴⁾。

- (2) イルベサルタンとして、以下の報告がある。
健康成人に¹⁴C-標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約20%は尿中に排泄され、約54%は糞中に排泄された¹¹⁾。(外国人によるデータ)

4. 薬物相互作用

- (1) 健康成人男性にイルベサルタン 200mg 及びトリクロルメチアジド 1mg を併用単回投与したときのイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、イルベサルタンとトリクロルメチアジドの間には薬物動態学的相互作用は認められなかった¹²⁾。
- (2) ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、CYP1A2, CYP2D6 及び CYP2E1 に対しては阻害せず、CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP3A4 に対して阻害作用が認められたものの、いずれも阻害の程度は弱かった¹³⁾。
- (3) ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対するトリクロルメチアジドの阻害作用について検討した結果、CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4 /5 に対して阻害しなかった¹⁰⁾。

5. 蛋白結合率

蛋白結合率はイルベサルタンで約97% (ヒト血清)、トリクロルメチアジドで85% (イヌ血漿) であった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較 (イルベサルタン効果不十分例対象) 試験

イルベサルタン 100mg で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100mg/1mg, 100mg/0.5mg, 又は 100mg/0mg を 1 日 1 回 8 週間投与した結果は表 2 のとおりであった¹⁴⁾。

表 2 二重盲検比較 (イルベサルタン効果不十分例対象) 試験

投与量 (イルベサルタン /トリクロルメチ アジド)	n	トラフ時坐位血圧 (mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
100mg/1mg	131	155.00 ±10.26	-12.87 ±1.11	97.77 ±5.74	-8.85 ±0.77
100mg/0.5mg	131	154.45 ±9.20	-6.88 ±1.11	97.08 ±5.96	-6.24 ±0.79
100mg/0mg	133	153.86 ±9.52	-4.27 ±1.10	97.37 ±5.63	-4.96 ±0.79

投与前値: 平均値±標準偏差, 変化量: 調整平均±標準誤差

2. 二重盲検比較 (優越性検証) 試験

本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 200mg/1mg, 100mg/1mg, 又は 200mg/0mg を 1 日 1 回 8 週間投与した結果は表 3 のとおりであった¹⁵⁾。

表 3 二重盲検比較 (優越性検証) 試験

投与量 (イルベサルタン /トリクロルメチ アジド)	n	トラフ時坐位血圧 (mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
200mg/1mg	140	160.72 ±9.16	-23.54 ±1.16	101.46 ±5.86	-14.79 ±0.79
100mg/1mg	139	161.60 ±9.93	-21.64 ±1.17	100.97 ±5.64	-13.12 ±0.80
200mg/0mg	141	161.49 ±10.38	-18.13 ±1.16	101.72 ±6.08	-11.43 ±0.79

投与前値: 平均値±標準偏差, 変化量: 調整平均±標準誤差

3. 長期投与試験

本態性高血圧症患者 135 例を対象に、イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100mg/1mg 又は 200mg/1mg を 1 日 1 回 52 週間投与したとき、耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された¹⁶⁾。

【薬効薬理】

1. 高血圧自然発症ラット (SHR) における降圧作用

雄性 SHR に、イルベサルタン単独、トリクロルメチアジド単独、その両者併用又は媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果、イルベサルタン単独投与群は安定した降圧作用を示したが、トリクロルメチアジド単独投与群は媒体投与群と比較して有意な降圧作用を示さなかった。また、イルベサルタン及びトリクロルメチアジド併用投与群は、各単独投与群と比較して、有意な降圧作用を示した¹⁷⁾。

2. 高血圧自然発症ラット (SHR) における利尿作用

雄性 SHR に、イルベサルタン単独、トリクロルメチアジド単独、その両者併用又は媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の利尿作用を検討した。その結果、トリクロルメチアジド単独投与群では、尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量が、媒体投与群と比較して増加したが、イルベサルタン単独投与群では変化しなかった。また、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドを併用投与しても、イルベサルタンはトリクロルメチアジドによって増加した尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量を低下させなかった¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般的名称: イルベサルタン (JAN)

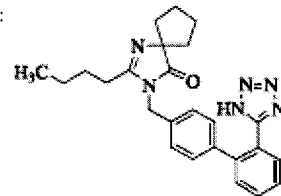
Irbesartan

化学名: 2-Butyl-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one

分子式: C₂₅H₂₈N₆O

分子量: 428.53

化学構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末である。

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にくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点: 182.4~184.6°C

分配係数: 約 10.1 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

2. 一般的名称: トリクロルメチアジド (JAN) [日局]

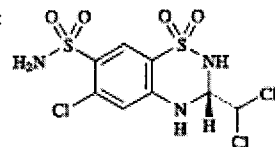
Trichlormethiazide

化学名: (3*RS*)-6-Chloro-3-dichloromethyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式: C₈H₈Cl₃N₃O₄S₂

分子量: 380.66

化学構造式:



及び鏡像異性体

性状: 白色の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (95) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

アセトン溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

融点: 約 270°C (分解)

分配係数: 3.63 [pH6.5, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

- イルトラ配合錠 LD : 瓶 500 錠
PTP100 錠 (10 錠×10),
PTP500 錠 (10 錠×50),
PTP700 錠 (14 錠×50)
- イルトラ配合錠 HD : 瓶 500 錠
PTP100 錠 (10 錠×10),
PTP500 錠 (10 錠×50),
PTP700 錠 (14 錠×50)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) Beaudry, C. et al. : Ann. Intern. Med., 1973, **78**(2), 251
[197300335]
- 2) Kaufman, A. et al. : Ann. Intern. Med., 1973, **79**(2), 282
[197300334]
- 3) Steinberg, A. D. : JAMA, 1968, **204**(9), 825 [196800091]
- 4) 社内資料(高血圧症患者における薬物動態試験) [20XXXXXXX]
- 5) 社内資料(食事による薬物動態への影響) [20XXXXXXX]
- 6) 社内資料(イルベサルタンの腎機能障害患者における薬物動態試験) [200800826]
- 7) 社内資料(イルベサルタンの肝硬変患者における薬物動態試験) [200800827]
- 8) 社内資料(イルベサルタンのヒト肝ミクロソームを用いた酸化代謝における CYP2C9 の関与) [200800829]
- 9) 社内資料(イルベサルタンのグルクロン酸抱合の種差) [200800830]
- 10) 社内資料(トリクロルメチアジドのヒト *in vitro* 代謝及びヒト CYP 阻害の検討) [20XXXXXXX]
- 11) 社内資料(イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験) [200800832]
- 12) 社内資料(イルベサルタンとトリクロルメチアジドの薬物間相互作用) [20XXXXXXX]
- 13) 社内資料(イルベサルタンのヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害の検討) [200800831]
- 14) 社内資料(イルベサルタン効果不十分例対象試験) [20XXXXXXX]
- 15) 社内資料(優越性検証試験) [20XXXXXXX]
- 16) 社内資料(長期投与試験) [20XXXXXXX]
- 17) 社内資料(SHR における降圧作用及び利尿作用) [20XXXXXXX]

【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。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

提携 **SANOFI** 

製造販売元
塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

※: 登録商標

IRT 1 AS

様式3

(報道発表用)

1	販 売 名	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」
2	一 般 名	デクスメデトミジン塩酸塩
3	申 請 者 名	①ホスピーラ・ジャパン株式会社 ②丸石製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル中デクスメデトミジンとして 200 μ g含有
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静</u> 通常、成人には、デクスメデトミジンを 6μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。また、維持投与から開始することもできる。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。</p> <p><u>2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静</u> 通常、成人には、デクスメデトミジンを 6μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。 (下線部は今回追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静</p> <p><u>局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静</u> (下線部は今回追加)</p>
7	備 考	「添付文書（案）」は、別紙として添付 本剤は中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動性の鎮静薬であり、今回局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静に関する効能効果について申請したものである。

貯 法：室温保存
使用期限：製造後3年（最終使用年月をラベル，ケースに表示）

劇薬
習慣性医薬品^{注1)}
処方せん医薬品^{注2)}

α_2 作動性鎮静剤
プレセデックス[®] 静注液200 μ g
「ホスピーラ」
〈デクスメトミジン塩酸塩〉

日本標準商品分類番号

871129

承認番号
21600AMY00007000
薬価収載
2006年3月
販売開始
2006年3月
国際誕生
1999年12月

※※効能追加
2013年X月

®登録商標（オゾン・コーポレーション所有）

注1) 注意 - 習慣性あり

注2) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

Precedex[®]

※※【警告】

- (1) 本剤の投与により低血圧，高血圧，徐脈，心室細動等があらわれ，心停止にいたるおそれがある。したがって，本剤は，患者の呼吸状態，循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し，緊急時に十分な措置が可能な施設で，本剤の薬理作用を正しく理解し，集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 迷走神経の緊張が亢進しているか，急速静注，単回急速投与等，通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈，洞停止等があらわれたとの報告があるので，本剤は定められた用法・用量に従い，緩徐に持続注入することを厳守し，患者の状況を慎重に観察するとともに，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。〔「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

■組成・性状

販 売 名	プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」
有 効 成 分	デクスメトミジン塩酸塩
含 量 (1バイアル2mL中)	200 μ g（デクスメトミジンとして）
添 加 物	塩化ナトリウム 18mg
性 状	無色澄明の液
剤 形	注射剤（バイアル）
pH	4.5～7.0
浸透圧比	約1（生理食塩塩に対する比）

※※【効能・効果】

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

〔局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〕
全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

※※【用法・用量】

1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

通常，成人には，デクスメトミジンを6 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)，続いて患者の状態に合わせて，至適鎮静レベルが得られる様，維持量として0.2～0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また，維持投与から開始することもできる。なお，患者の状態に合わせて，投与速度を適宜減速すること。

2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

通常，成人には，デクスメトミジンを6 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)，続いて患者の状態に合わせて，至適鎮静レベルが得られる様，維持量として0.2～0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。なお，患者の状態に合わせて，投与速度を適宜減速すること。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

【共通】

- (1) 本剤は患者の循環動態が安定し，循環動態，呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。
- (2) 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には，初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。〔本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。〕
- (3) 鎮静の維持開始速度は0.4 μ g/kg/時の速度を目安とし，初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また，維持速度は0.7 μ g/kg/時を超えないこと。〔海外臨床試験において，0.7 μ g/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系，精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。〕
- (4) 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプ等を用いて，緩徐に持続的に投与すること。
- (5) 本剤を使用するときは本剤2mLに生理食塩液48mLを加え，50mL(4 μ g/mL)とすること。〔「適用上の注意」の項参照〕

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

本剤は人工呼吸中，離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが，本剤の持続投与期間が120時間(5日間)を超える使用経験は少ないので，それを超えて鎮静が必要な場合には，患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

※※【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) 心血管系障害のある患者
〔低血圧，徐脈があらわれやすくなる。患者の全身状態十分に観察しながら投与速度を調節すること。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与，ペースメーカーの使用を考慮すること。〕
- (2) 心機能が低下している患者
〔本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり，予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので，投与速度の急激な変更は避け，常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また，必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら，慎重に投与し，適切な循環動態の維持を行うこと。〕
- (3) 循環血流量が低下している患者
〔低血圧があらわれやすくなる。本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い，患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は，肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。このような場合は特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (4) 肝機能障害のある患者
〔肝機能障害の程度が重度になるに当たって本剤の消失が遅延し，鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので，投与速度の減速を考慮し，特に重度の肝機能障害患者に対しては，患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。〔「薬物動態」，「臨床成績」の項参照〕〕

- (5) 腎機能障害のある患者
〔鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。〔薬物動態〕、〔臨床成績〕の項参照〕
- (6) 高齢者
〔生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。〔高齢者への投与〕、〔臨床成績〕の項参照〕
- (7) 血液浄化を受けている患者
〔頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。〕
- (8) 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

【共通】

- (1) 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- (2) 本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。
- (3) 本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。
- (4) 本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- (5) 本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分にいき、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。〔重大な副作用〕の項参照
- (6) 本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。
- (7) 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。
- (8) 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- (1) 本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。
- (2) 人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

- (1) 本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。
- (2) 局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者をおいて、手術・処置中の患者を観察すること。
- (3) 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。
- (4) 硬膜外・脊髄も膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。
- (5) 全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 〔ミダゾラム、ジアゼム等〕 全身麻酔剤 〔プロポフォール、セボフルラン等〕 局所麻酔剤 〔リドカイン塩酸塩等〕 中枢神経系抑制剤 〔モルヒネ塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、バルビツール酸誘導体等〕	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるので、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量する等の注意が必要である。	相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強するため

4. 副作用

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時：

国内で実施されたブリッジング試験（本剤投与期間：24時間まで）において安全性が評価された86例中31例（36.0%）に副作用が認められ、その主なものは高血圧9例（10.5%）、低血圧11例（12.8%）、嘔気4例（4.7%）であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022例中464例（45.4%）に副作用が認められ、その主なものは低血圧210例（20.5%）、高血圧94例（9.2%）、嘔気61例（6.0%）、徐脈60例（5.9%）、口内乾燥33例（3.2%）であった。国内で実施された長期投与試験（本剤投与期間：24時間を超えて最長28日間）において安全性が評価された75例中30例（40.0%）の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧12例（16.0%）、低血圧15例（20.0%）、徐脈3例（4.0%）であった。臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時：

国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された206例中166例（80.6%）に副作用が認められ、その主なものは呼吸抑制85例（41.3%）、低血圧84例（40.8%）、徐脈60例（29.1%）、高血圧24例（11.7%）、低酸素症21例（10.2%）であった。臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

【共通】

(1) 重大な副作用

- 低血圧（5%以上）：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 高血圧（5%以上）：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 徐脈（5%以上）：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。
- 心室細動（0.1～1%未満）：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。
- 心停止（0.1～1%未満）、洞停止（頻度不明[※]）：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 低酸素症（1～5%未満）、無呼吸、呼吸困難（0.1～1%未満）、呼吸抑制（5%以上）、舌根沈下（0.1～1%未満）：低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。

注）安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

(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。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系	激越	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄、傾眠、落ち着きのなさ	うつ病、錯覚、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛、下痢	おくび
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、咯血、肺炎、肺うっ血、呼吸障害
感覚器		視覚異常	複視、光視症、耳不快感
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球增多症
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ -GTP上昇、黄疸、肝機能異常
皮膚		多汗	紅斑性皮疹
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、BNP上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症、異常感

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身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) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。〔動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。〕
- (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。〕

7. 小児等への投与

18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与(血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍)された健康被験者に、第Ⅰ度AVブロック及び第Ⅱ度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止(臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与)等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、又はドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2) バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3) 本剤2mLに生理食塩液48mLを加えて50mLとし、静かに振盪し十分に混和する。

4) バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。

5) 希釈後は48時間以内に使用すること。

(2) 投与時

- 1) 本剤は静脈内投与のみとすること。
- 2) 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。

(3) 配合変化

本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること。²⁾

アムホテリシンB、ジアゼパム

本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。

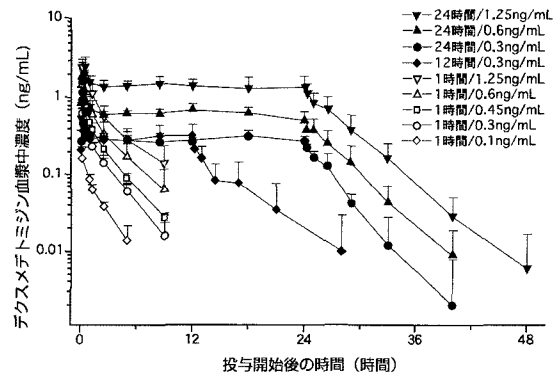
リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオペンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、バンクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

■薬物動態

1. 血中濃度^{3),4)}

日本人の健康成人男女(54例：6例9群、平均体重：約66kg)に、目標血漿中濃度が0.1~1.25ng/mLとなるように、本剤を1~6 μ g/kg/時で10~35分間投与後、維持用量として0.056~0.7 μ g/kg/時で50分~24時間持続投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態学的パラメータ	平均値 \pm S.D.
$t_{1/2}$ (hr)	2.39 \pm 0.71
CL(L/hr)	35.47 \pm 11.95
Vss(L/kg)	1.54 \pm 0.983



2. 代謝及び排泄⁵⁾

健康成人男子に³H]デクスメドミジン塩酸塩2.0 μ g/kgを単回静脈内投与すると、2種のN-グルクロン酸抱合体として主に代謝され、血漿中総放射能の約41%を占めた。代謝物は主に尿中に排泄され、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された。72時間後までに、投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかであった。尿中に未変化体のデクスメドミジンは検出されなかった。なお、デクスメドミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。

3. 分布

ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ、本剤の蛋白結合率は高く、94%以上であった。本剤の結合性は、0.85~85ng/mLの濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

4. 肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び軽度、中等度及び重度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類⁶⁾によるGrade A, B, Cに対応)に0.6 μ g/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に相関して有意に延長し、遊離体クリアランス(CL)は重症度に相関して低下し、それぞれ健康被験者の約59%, 51%, 32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (N=18)	肝機能障害患者		
		軽度 (N=6)	中等度 (N=7)	重度 (N=6)
総投与量 (μg)	39.9 ± 6.7	36.9 ± 9.0	38.8 ± 11.7	45.2 ± 5.1
蛋白結合率 (%) †	89.7 ± 1.6	87.9 ± 0.9	86.5 ± 2.0	82.1 ± 3.8
C _{max} (ng/mL)	0.901 ± 0.487	0.930 ± 0.319	0.877 ± 0.498	0.760 ± 0.244
C _{max,t} (ng/mL) †	0.103 ± 0.016	0.120 ± 0.025	0.123 ± 0.090	0.136 ± 0.027
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.02 ± 0.28	1.30 ± 0.42	1.74 ± 0.59	2.03 ± 0.26
t _{1/2} (hr)	2.45 ± 0.47	3.87 ± 1.70	5.39 ± 2.19	7.45 ± 1.44
CL (L/hr)	41.9 ± 12.7	31.0 ± 11.4	27.0 ± 12.8	22.4 ± 2.4
CL _r (L/hr) †	417.7 ± 160.5	247.9 ± 85.5	211.7 ± 140.6	132.9 ± 34.6
V _{ss} (L)	119.6 ± 41.1	102.0 ± 17.5	103.4 ± 35.3	209.2 ± 40.0
V _{ss,t} (L) †	1238.7 ± 488.6	776.0 ± 172.1	741.0 ± 338.3	1166.9 ± 217.1

平均値 ± S.D.

†:健康被験者, 軽度, 中等度, 重度の肝機能障害患者のそれぞれN=12, 3, 6, 5例から各パラメータを算出

5. 腎機能障害患者における薬物動態

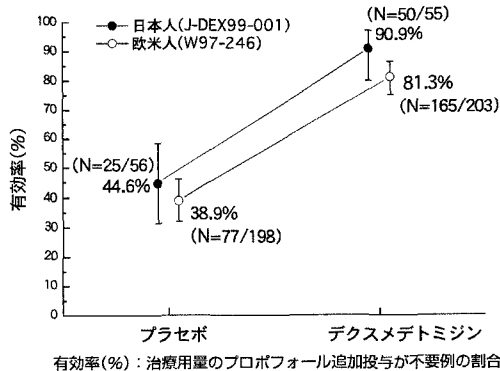
重度腎機能障害患者 (CrCL: <30mL/min) におけるデクスメトミジンの薬物動態 (C_{max}, T_{max}, AUC, t_{1/2}, CL, V_{ss}) に, 健康被験者との顕著な差は認められなかった。しかし, 腎機能障害患者におけるデクスメトミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。代謝物は主に尿中排泄されることから, 腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性がある。

※※ 臨床成績 (7~11)

<集中治療室での鎮静における有効性>

第 I 相試験において, 本剤の鎮静作用 (Ramsay 鎮静スコア及びVAS 鎮静スコア) 及び薬物動態は, 日本人と欧米人で同様であることが確認された。

術後集中治療室に収容された患者 (日本人111例) を対象としたプラセボ対照二重盲検ブリッジング試験において, 本剤を6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し, 続いて0.2~0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき (投与時間は最長24時間), 鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は, 本剤投与群では90.9% (50/55), プラセボ群では44.6% (25/56) となり, 本剤投与群で有意に高かった (p<0.0005)。本試験成績は, 欧米人における成績と類似していた。また, 挿管中のモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合については, 本剤投与群では87.3% (48/55), プラセボ群では75.0% (42/56) となり, 本剤投与群で有意に高かった (p=0.032)。



挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001)			検定
	デクスメトミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)		
プロポフォール				
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)		<0.0005 ^{a)}
>0mg~50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)		
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)		
モルヒネ				
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)		0.032 ^{b)}
あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)		
挿管中の追加投与	海外Phase III 試験 (W97-246)			検定
	デクスメトミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)		
プロポフォール				
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)		<0.0001 ^{a)}
>0mg~50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)		
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)		
モルヒネ				
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)		0.0001 ^{b)}
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)		

a) 施設で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定 (scores=MODRIDIT)
b) 施設で調整したMantel-Haenszel検定 (scores=MODRIDIT)

<集中治療室での長期投与鎮静における有効性及び安全性>

集中治療室にて24時間を超える鎮静を要する患者 (日本人75例) を対象とした非盲検非対照試験において, 本剤を0.2~0.7μg/kg/時の範囲で24時間を超えて最長28日間静脈内投与したとき, 主要評価項目である低血圧, 高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり, いずれの事象も投与開始後24時間以内と24時間超で統計学的な有意差は認められなかった (スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベル Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) ≤0を維持した時間の割合は, 投与開始後24時間までは95.5%, 24時間以降は70%以上で推移した。

副作用	24時間以内			24時間超			発現時期別の比較 ^{b)} (p値)
	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	
低血圧	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
高血圧	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
徐脈	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) 発現件数をのべ投与日数 (各症例の投与日数の合計値: 24時間以内75.00, 24時間超276.08) で除した値 (単位: 件/人日)
b) 投与開始後24時間以内と24時間超の発現率の比較 (スコア検定)

<局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静における有効性>

手術・処置の予定時間が30分を超えると予想される患者を対象に, プラセボ対照二重盲検比較試験を2試験実施した。

局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験 (DEX-301試験: 162例) では, 本剤を3又は6μg/kg/時で10分間の初期負荷投与後, 0.2~0.7μg/kg/時の範囲で維持投与した。目標鎮静レベルはOAA/Sスコア=3~4とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール, 追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できることとし, カテーテルアブレーション症例では, 電気的除細動及び焼灼前のフェンタニル投与を必須とした。その結果, 治療薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は, プラセボ群で1.9% (1/53), 初期負荷3μg/kg/時群で52.8% (28/53), 初期負荷6μg/kg/時群で57.1% (32/56) であり, プラセボ群に対し, 初期負荷3μg/kg/時群及び6μg/kg/時群で有意に高かった (いずれも p<0.001)。

局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験 (DEX-301)			
治療薬投与中のプロポフォール追加投与	プラセボ群 (N=53)	初期負荷 3μg/kg/時群 (N=53)	初期負荷 6μg/kg/時群 (N=56)
なし	1 (1.9%)	28 (52.8%)	32 (57.1%)
あり	52 (98.1%)	25 (47.2%)	24 (42.9%)
検定 ^{a)}		<0.001	<0.001

a) 手術・処置タイプで調整した Mantel-Haenszel 検定 (閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303試験: 119例) では, 本剤を1.5, 3又は6μg/kg/時で10分間の初期負荷投与後, 0.2~0.7μg/kg/時の範囲で維持投与した。また, 0.4μg/kg/時の維持投与速度で10分間の初期投与後, 0.2~0.7μg/kg/時の範囲で維持投与を行う群も設定した。目標鎮静レベルはOAA/Sスコア=3~4とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール, 追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できることとした。その結果, 治療薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は, プラセボ群で22.7% (5/22), 初期投与0.4μg/kg/時群で13.0% (3/23), 初期負荷1.5μg/kg/時群で45.8% (11/24), 初期負荷3μg/kg/時群で68.0% (17/25), 初期負荷6μg/kg/時群で80.0% (20/25) であり, プラセボ群に対し, 初期負荷3μg/kg/時群及び6μg/kg/時群で有意に高かった (それぞれ p=0.003, p<0.001)。

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303)					
治療薬投与中のプロポフォール追加投与	プラセボ群 (N=22)	初期投与 0.4μg/kg/時群 (N=23)	初期負荷 1.5μg/kg/時群 (N=24)	初期負荷 3μg/kg/時群 (N=25)	初期負荷 6μg/kg/時群 (N=25)
なし	5 (22.7%)	3 (13.0%)	11 (45.8%)	17 (68.0%)	20 (80.0%)
あり	17 (77.3%)	20 (87.0%)	13 (54.2%)	8 (32.0%)	5 (20.0%)
検定 ^{b)}		=	0.086	0.003	<0.001

b) 麻酔方法で調整したMantel-Haenszel検定 (閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

<高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績>
 高齢者(>65歳)及び非高齢者(18～65歳)を対象に第Ⅰ相試験を海外で実施した。その結果、高齢者と非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用(鎮静作用等)にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった。
 肝機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、肝機能障害の程度が重度になるに従い、本剤の消失が遅延し、鎮静深度が深くなり、鎮静状態の持続が認められた。有害事象の発現例数は、健康被験者(20例中8例)に比べ肝機能障害患者(20例中16例)で多かった。
 腎機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、重度腎機能障害患者と健康被験者の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。
 海外の健康成人を対象に、鎮静剤(ミダゾラム、プロポフォール)、鎮痛剤(アルフェentanil)、吸入麻酔剤(イソフルラン)との相互作用を検討したところ、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、鎮静、鎮痛、麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤(ロクロニウム)との明らかな相互作用は認められなかった。

■薬効薬理^{12)～17)}

1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α_2 アドレナリン受容体を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

2. α 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α_1 受容体に比して α_2 アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性 α_1 、 α_2 アドレナリン受容体に対する親和性(pKi値)は、 α_2 :9.27、 α_1 :6.16であり、本剤の α_2 受容体への親和性は α_1 受容体への親和性よりも約1300倍高かった。

3. 鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用(自発運動の低下、正向反射の消失、催眠脳波の出現等)が認められた。

■有効成分に関する理化学的知見

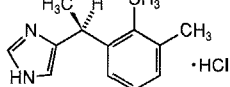
一般名：デクスメトミジン塩酸塩(JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

化学名：(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride

分子式及び分子量：C₁₃H₁₆N₂・HCl：236.74

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすい。

融点：約157℃

■包装

プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」：2mL(200 μ g)×5バイアル

※※※主要文献

- 1) Fragen R.J. et al.: J. Clin. Anesth. 11: 466-470, 1999
- 2) Trissel L.A. et al.: Int. J. Pharm. Comp. 6: 230-233, 2002
- 3) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 4) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 5) 社内資料：A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of ³H- Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 6) Pugh R.N. et al.: Br. J. Surg. 60: 646-649, 1973

- 7) 社内資料：A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 8) 社内資料：術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としてのDA-9501のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 9) 社内資料：DA-9501の長期投与における安全性および有効性を検討する第Ⅲ相非盲検長期投与試験, 2009
- 10) 社内資料：モニタリング監視下での非挿管手術時及び非挿管処置時の鎮静におけるDA-9501の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 11) 社内資料：モニタリング監視下での硬膜外麻酔又は脊髄くも膜下麻酔による非挿管手術時の鎮静におけるDA-9501の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 12) 社内資料：Gillon J.-Y. et al.: RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 13) Macdonald E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 259: 848-854, 1991
- 14) Sabbe M.B. et al.: Anesthesiology 80: 1057-1072, 1994
- 15) Cornelis J.J.G. Bol et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 283: 1051-1058, 1997
- 16) 社内資料：ROUX S. et al.: CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 17) Takano Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 258: 438-446, 1991

■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。

ホスピーラ・ジャパン株式会社
 カスタマーサービス部 カスタマーケア担当
 〒540-6026 大阪市中央区城見1-2-27
 TEL 0120-999-256 FAX 06-4560-2011

 Hospira

製造販売元

ホスピーラ・ジャパン株式会社
 大阪市中央区城見1-2-27

** 20XX年X月改訂 (第X版)
* 2010年8月改訂

日本標準商品分類番号

871129

貯 法：室温保存
使用期限：3年 (ラベル等に表示の使用期限を参照すること)

承認番号 21600AMY00010

薬価収載 2004年 4月

販売開始 2004年 5月

国際誕生 1999年12月

** 効能追加 2013年X月

α₂作動性鎮静剤

劇薬・習慣性医薬品^{注1)}・処方せん医薬品^{注2)}

プレセデックス® 静注液 200μg「マルイシ」

<デクスメドミジン塩酸塩>

PRECEDEX®

®登録商標
(オゾン・コーポレーション所有)

注1) 注意—習慣性あり、注2) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

**【警告】(改訂箇所：_____)

- (1) 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。〔4. 副作用 (1) 重大な副作用〕の項参照)
- (2) 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、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。〔4. 副作用 (1) 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

【組成・性状】

販売名	プレセデックス静注液200μg「マルイシ」
有効成分	デクスメドミジン塩酸塩
含量 (1バイアル2mL中)	200μg (デクスメドミジンとして)
添加物	塩化ナトリウム 18mg
性状	無色澄明の液
剤形	注射剤 (バイアル)
pH	4.5~7.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】(改訂箇所： _____、* _____)

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

【効能・効果に関連する使用上の注意】

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】
全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】(改訂箇所： _____、* _____)

1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
通常、成人には、デクスメドミジンを6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得ら

れる様、維持量として0.2~0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静
通常、成人には、デクスメドミジンを6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2~0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【共通】

- (1) 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。
- (2) 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。〔本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。〕
- (3) 鎮静の維持開始速度は0.4μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は0.7μg/kg/時を超えないこと。〔海外臨床試験において、0.7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。〕
- (4) 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプ等を用いて、緩徐に持続的に投与すること。
- (5) 本剤を使用するときは本剤2mLに生理食塩液48mLを加え、50mL(4μg/mL)とすること。〔9. 適用上の注意〕の項参照)

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が120時間(5日間)を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

【使用上の注意】(改訂箇所： _____、* _____)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心血管系障害のある患者
〔低血圧、徐脈があらわれやすくなる。患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。〕
- (2) 心機能が低下している患者
〔本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘

発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。]

- (3) 循環血流量が低下している患者
[低血圧があらわれやすくなる。本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は、肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。このような場合は特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。] (「薬物動態」の項参照)]
- (4) 肝機能障害のある患者
[肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。] (「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)]
- (5) 腎機能障害のある患者
[鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。] (「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)]
- (6) 高齢者
[生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。] (「5. 高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)]
- (7) 血液浄化を受けている患者
[頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。]
- (8) 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

【共通】

- (1) 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- (2) 本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。
- (3) 本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。
- (4) 本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに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(2)」の項参照)
- (5) 本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。] (「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)
- (6) 本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。
- (7) 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。
- (8) 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- (1) 本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確

保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。

- (2) 人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

- (1) 本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。
- (2) 局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、手術・処置中の患者を観察すること。
- (3) 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。
- (4) 硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。
- (5) 全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 (ミダゾラム、ジアゼパム等)	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがある。	相互に作用(鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用)を増強するため。
全身麻酔剤 (プロポフォール、セボフルラン [®] 等)	他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が増強するおそれがある。	他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が増強するおそれがある。
局所麻酔剤 (リドカイン塩酸塩等)	他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が増強するおそれがある。	他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が増強するおそれがある。
中枢神経系抑制剤 (モルヒネ塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、バルビツール酸誘導体等)	他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が増強するおそれがある。	他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が増強するおそれがある。

4. 副作用

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時：

国内で実施されたブリッジング試験(本剤投与期間：24時間まで)において安全性が評価された86例中31例(36.0%)に副作用が認められ、その主なものは高血圧9例(10.5%)、低血圧11例(12.8%)、嘔気4例(4.7%)であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022例中464例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧210例(20.5%)、高血圧94例(9.2%)、嘔気61例(6.0%)、徐脈60例(5.9%)、口内乾燥33例(3.2%)であった。

国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間：24時間を超えて最長28日間)において安全性が評価された75例中30例(40.0%)の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧12例(16.0%)、低血圧15例(20.0%)、徐脈3例(4.0%)であった。

臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時：

国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された206例中166例(80.6%)に副作用が認められ、その主なものは呼吸抑制85例(41.3%)、低血圧84例(40.8%)、徐脈60例(29.1%)、高血圧24例(11.7%)、低酸素症21例(10.2%)であった。

臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

【共通】

(1) 重大な副作用

- 1) 低血圧(5%以上)：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行

うこと。

- 2) **高血圧**(5%以上)：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 3) **徐脈**(5%以上)：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。
- 4) **心室細動**(0.1~1%未満)：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。
- 5) **心停止**(0.1~1%未満)、**洞停止**(頻度不明^注)：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6) **低酸素症**(1~5%未満)、**無呼吸**、**呼吸困難**(0.1~1%未満)、**呼吸抑制**(5%以上)、**舌根沈下**(0.1~1%未満)：低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。

注)安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

(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。

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
精神神経系	激越	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄、傾眠、 <u>落ち着きのなさ</u>	うつ病、錯覚、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛、 <u>下痢</u>	おくび
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、咯血、肺炎、肺うっ血、呼吸障害
感覚器		視覚異常	複視、光視症、 <u>耳不快感</u>
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球增多症
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、黄疸、肝機能異常
皮膚		多汗	紅斑性皮疹
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉
代謝栄養	口渴	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、 <u>感染</u> 、 <u>敗血症</u> 、 <u>異常感</u>

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身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) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。[動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている]
- (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。]

7. 小児等への投与

18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。

海外における臨床試験において過量投与(血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍)された健康被験者に、第I度AVブロック及び第II度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止(臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与)等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、又はドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2) バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3) 本剤2mLに生理食塩液48mLを加えて50mLとし、静かに振盪し十分に混和する。
- 4) バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。
- 5) 希釈後は48時間以内に使用すること。

(2) 投与时

- 1) 本剤は静脈内投与のみとすること。
- 2) 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。
- 3) 配合変化

本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること²⁾。

アムホテリシンB、ジアゼパム

本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。

リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオベンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、パンクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルコエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

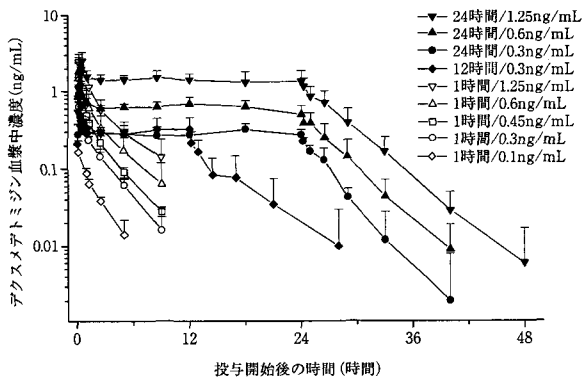
【薬物動態】

1. 血中濃度^{3),4)}

日本人の健康成人男女(54例：6例9群、平均体重：約66kg)に、目標血漿中濃度が0.1~1.25ng/mLとなるように、本剤を1~6μg/kg/時で10~35分間投与後、維持用量として0.056~0.7μg/kg/時で50分~24時間持続投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パ

ラメータは以下のとおりであった。

薬物動態学的パラメータ	平均値 ± S.D.
t _{1/2} (hr)	2.39 ± 0.71
CL(L/hr)	35.47 ± 11.95
V _{ss} (L/kg)	1.54 ± 0.983



2. 代謝及び排泄⁵⁾

健康成人男子に[³H]デクスメドミジン塩酸塩2.0μg/kgを単回静脈内投与すると、2種のN-グルクロン酸抱合体として主に代謝され、血漿中総放射能の約41%を占めた。代謝物は主に尿中に排泄され、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された。72時間後までに、投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかであった。尿中に未変化体のデクスメドミジンは検出されなかった。なお、デクスメドミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。

3. 分布

ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ、本剤の蛋白結合率は高く、94%以上であった。本剤の結合性は、0.85～85ng/mLの濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

4. 肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び軽度、中等度及び重度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類⁶⁾によるGrade A、B、Cに対応)に0.6μg/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に相関して有意に延長し、遊離体クリアランス(CL_D)は重症度に相関して低下し、それぞれ健康被験者の約59%、51%、32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者(N=18)	肝機能障害患者		
		軽度(N=6)	中等度(N=7)	重度(N=6)
総投与量(μg)	39.9 ± 6.7	36.9 ± 9.0	38.8 ± 11.7	45.2 ± 5.1
蛋白結合率(%)†	89.7 ± 1.6	87.9 ± 0.9	86.5 ± 2.0	82.1 ± 3.8
C _{max} (ng/mL)	0.901 ± 0.487	0.930 ± 0.319	0.877 ± 0.498	0.760 ± 0.244
C _{max,f} (ng/mL)†	0.103 ± 0.016	0.120 ± 0.025	0.123 ± 0.090	0.136 ± 0.027
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1.02 ± 0.28	1.30 ± 0.42	1.74 ± 0.59	2.03 ± 0.26
t _{1/2} (hr)	2.45 ± 0.47	3.87 ± 1.70	5.39 ± 2.19	7.45 ± 1.44
CL(L/hr)	41.9 ± 12.7	31.0 ± 11.4	27.0 ± 12.8	22.4 ± 2.4
CL _f (L/hr)†	417.7 ± 160.5	247.9 ± 85.5	211.7 ± 140.6	132.9 ± 34.6
V _{ss} (L)	119.6 ± 41.1	102.0 ± 17.5	103.4 ± 35.3	209.2 ± 40.0
V _{ss,f} (L)†	1238.7 ± 488.6	776.0 ± 172.1	741.0 ± 338.3	1166.9 ± 217.1

平均値 ± S.D.

†: 健康被験者、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のそれぞれN=12、3、6、5例から各パラメータを算出

5. 腎機能障害患者における薬物動態

重度腎機能障害患者(CrCL: <30mL/min)におけるデクスメドミジンの薬物動態(C_{max}, T_{max}, AUC, t_{1/2}, CL, V_{ss})に、健康被験者との顕著な差は認められなかった。しかし、腎機能障害患者におけるデクスメドミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性がある。

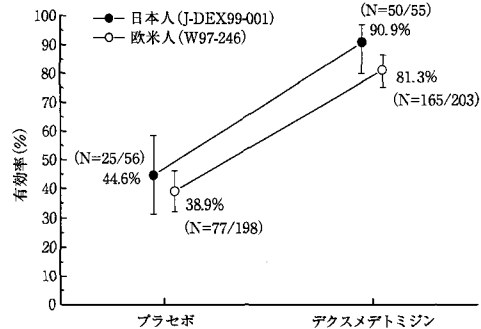
** 【臨床成績】^{7)~11)} (改訂箇所: ** _____、* _____)

【集中治療室の鎮静における有効性】

第I相試験において、本剤の鎮静作用(Ramsay鎮静スコア及びVAS鎮静スコア)及び薬物動態は、日本人と欧米人で同様であることが確認された。

術後集中治療室に収容された患者(日本人111例)を対象にしたプラセボ対照二重盲検ブリッジング試験において、本剤を6μg/kg/時の

投与速度で10分間静脈内へ持続注入し、続いて0.2～0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき(投与時間は最長24時間)、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォール追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤投与群では90.9%(50/55)、プラセボ群では44.6%(25/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p<0.0005)。本試験成績は、欧米人における成績と類似していた。また、挿管中のモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では87.3%(48/55)、プラセボ群では75.0%(42/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p=0.032)。



有効率(%): 治療用量のプロポフォール追加投与が不要例の割合

挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験(J-DEX-99-001)		
	デクスメドミジン群(N=55)	プラセボ群(N=56)	検定
プロポフォール			
0mg	47(85.5%)	21(37.5%)	<0.0005 ^{a)}
>0mg~50mg	3(5.5%)	4(7.1%)	
>50mg	5(9.1%)	31(55.4%)	
モルヒネ			
なし	48(87.3%)	42(75.0%)	0.032 ^{b)}
あり	7(12.7%)	14(25.0%)	
挿管中の追加投与	海外Phase III試験(W97-246)		
プロポフォール			
0mg	122(60.1%)	47(23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0mg~50mg	43(21.2%)	30(15.2%)	
>50mg	38(18.7%)	121(61.1%)	
モルヒネ			
なし	93(45.8%)	48(24.2%)	<0.0001 ^{b)}
あり	110(54.2%)	150(75.8%)	

a) 施設で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定(scores=MODRIDIT)
b) 施設で調整したMantel-Haenszel検定(scores=MODRIDIT)

【集中治療室の長期投与鎮静における有効性及び安全性】

集中治療室にて24時間を超える鎮静を要する患者(日本人75例)を対象にした非盲検非対照試験において、本剤を0.2～0.7μg/kg/時の範囲で24時間を超えて最長28日間静脈内投与したとき、主要評価項目である低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり、いずれの事象も投与開始後24時間以内と24時間超で統計学的な有意差は認められなかった(スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベルRichmond Agitation-Sedation Score(RASS) ≤ 0を維持した時間の割合は、投与開始後24時間までは95.5%、24時間以降は70%以上で推移した。

副作用	24時間以内			24時間超			発現時期別の比較 ^{b)} (p値)
	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	
低血圧	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
高血圧	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
徐脈	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) 発現件数をのべ投与日数(各症例の投与日数の合計値: 24時間以内75.00、24時間超276.08)で除した値(単位: 件/日)

b) 投与開始後24時間以内と24時間超の発現率の比較(スコア検定)

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静における有効性】

手術・処置の予定時間が30分を超えると予想される患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を2試験実施した。局所浸潤麻酔、伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301試験: 162例)では、本剤を3又は6μg/kg/時で10分間の初期負荷投与後、0.2～0.7μg/kg/時の範囲で維持投与した。目標鎮静レ

ベルはOAA/Sスコア=3~4とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとし、カテーテルアブレーション症例では、電気的除細動及び焼灼前のフェンタニル投与を必須とした。その結果、治療薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プラセボ群で1.9% (1/53)、初期負荷3 μ g/kg/時群で52.8% (28/53)、初期負荷6 μ g/kg/時群で57.1% (32/56)であり、プラセボ群に対し、初期負荷3 μ g/kg/時群及び6 μ g/kg/時群で有意に高かった(いずれも $p < 0.001$)。

治療薬投与中のプロポフォール追加投与	プラセボ群 (N=53)	初期負荷3 μ g/kg/時群 (N=53)	初期負荷6 μ g/kg/時群 (N=56)
なし	1 (1.9%)	28 (52.8%)	32 (57.1%)
あり	52 (98.1%)	25 (47.2%)	24 (42.9%)
検定 ^{a)}		<0.001	<0.001

a) 手術・処置タイプで調整したMantel-Haenszel検定 (閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303試験: 119例) では、本剤を1.5、3又は6 μ g/kg/時で10分間の初期負荷投与後、0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で維持投与した。また、0.4 μ g/kg/時の維持投与速度で10分間の初期投与後、0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で維持投与を行う群も設定した。目標鎮静レベルはOAA/Sスコア=3~4とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとし、その結果、治療薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プラセボ群で22.7% (5/22)、初期投与0.4 μ g/kg/時群で13.0% (3/23)、初期負荷1.5 μ g/kg/時群で45.8% (11/24)、初期負荷3 μ g/kg/時群で68.0% (17/25)、初期負荷6 μ g/kg/時群で80.0% (20/25)であり、プラセボ群に対し、初期負荷3 μ g/kg/時群及び6 μ g/kg/時群で有意に高かった(それぞれ $p=0.003$ 、 $p < 0.001$)。

治療薬投与中のプロポフォール追加投与	プラセボ群 (N=22)	初期投与0.4 μ g/kg/時群 (N=23)	初期負荷1.5 μ g/kg/時群 (N=24)	初期負荷3 μ g/kg/時群 (N=25)	初期負荷6 μ g/kg/時群 (N=25)
なし	5 (22.7%)	3 (13.0%)	11 (45.8%)	17 (68.0%)	20 (80.0%)
あり	17 (77.3%)	20 (87.0%)	13 (54.2%)	8 (32.0%)	5 (20.0%)
検定 ^{b)}		-	0.086	0.003	<0.001

b) 麻酔方法で調整したMantel-Haenszel検定 (閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

【高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績】

高齢者 (>65歳) 及び非高齢者 (18~65歳) を対象に第I相試験を海外で実施した。その結果、高齢者と非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用 (鎮静作用等) にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった。

肝機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、肝機能障害の程度が重度になるに従い、本剤の消失が遅延し、鎮静深度が深くなり、鎮静状態の持続が認められた。有害事象の発現例数は、健康被験者 (20例中8例) に比べ肝機能障害患者 (20例中16例) で多かった。

腎機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、重度腎機能障害患者と健康被験者の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。

海外の健康成人を対象に、鎮静剤 (ミダゾラム、プロポフォール)、鎮痛剤 (アルフェンタニル)、吸入麻酔剤 (イソフルラン) との相互作用を検討したところ、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、鎮静、鎮痛、麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤 (ロクロニウム) との明らかな相互作用は認められなかった。

【薬効薬理】^{12)~17)}

1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α_2 アドレナリン受容体を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

2. α 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α_1 受容体に比して α_2 アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性 α_1 、 α_2 アドレナリン受容体に対する親和性(pKi値)は、 α_2 : 9.27、 α_1 : 6.16であり、本剤の α_2 受容体への親和性は α_1 受容体への親和性よりも約1300倍高かった。

3. 鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用 (自発運動の低下、正向反射の消失、催眠眠波の出現等) が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

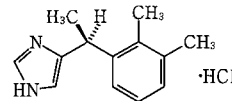
一般名: デクスメトミジン塩酸塩 (JAN)

(dexmedetomidine hydrochloride)

化学名: (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride

分子式及び分子量: $C_{15}H_{16}N_2 \cdot HCl$: 236.74

構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすい。

融点: 約157℃

【包装】

5バイアル (2mL × 5バイアル)

**【主要文献】

- 1) Fragen R.J. et al.: J.Clin.Anesth. 11: 466-470, 1999
- 2) Trissel L.A. et al.: Int.J.Pharm. Comp. 6: 230-233, 2002
- 3) 丸石製薬株式会社 社内資料: Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 4) 丸石製薬株式会社 社内資料: Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 5) 丸石製薬株式会社 社内資料: A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of ³H-Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 6) Pugh R.N. et al.: Br.J.Surg. 60: 646-649, 1973
- 7) 丸石製薬株式会社 社内資料: A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 8) 丸石製薬株式会社 社内資料: 術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としてのDA-9501のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 9) 丸石製薬株式会社 社内資料: DA-9501の長期投与における安全性及び有効性を検討する第III相非盲検長期投与試験, 2009
- 10) 丸石製薬株式会社 社内資料: モニタリング監視下での非挿管手術及び非挿管処置時の鎮静におけるDA-9501の有効性及び安全性を検討する第III相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 11) 丸石製薬株式会社 社内資料: モニタリング監視下での硬膜外麻酔又は脊髄くも膜下麻酔による非挿管手術時の鎮静におけるDA-9501の有効性及び安全性を検討する第III相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 12) 丸石製薬株式会社 社内資料: Gillon J.-Y. et al.: RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 13) Macdonald E. et al.: J.Pharmacol. Exp. Ther. 259: 848-854, 1991
- 14) Sabbe M.B. et al.: Anesthesiology 80: 1057-1072, 1994
- 15) Cornelis J.J. G. Bol et al.: J.Pharmacol. Exp. Ther. 283: 1051-1058, 1997
- 16) 丸石製薬株式会社 社内資料: ROUX S. et al.: CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 17) Takano Y. et al.: J.Pharmacol. Exp. Ther. 258: 438-446, 1991

【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。

丸石製薬株式会社 学術情報グループ

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

TEL. 0120-014-561

製造販売元

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2

(新聞発表用)

1	販 売 名	エビリファイ錠 3mg、エビリファイ錠 6mg、エビリファイ錠 12mg、エビリファイ OD 錠 3mg、エビリファイ OD 錠 6mg、エビリファイ OD 錠 12mg、エビリファイ散 1%、エビリファイ内用液 0.1%
2	一 般 名	アリピプラゾール
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	エビリファイ錠 3mg (1錠中にアリピプラゾールを 3mg 含有) エビリファイ錠 6mg (1錠中にアリピプラゾールを 6mg 含有) エビリファイ錠 12mg (1錠中にアリピプラゾールを 12mg 含有) エビリファイ OD 錠 3mg (1錠中にアリピプラゾールを 3mg 含有) エビリファイ OD 錠 6mg (1錠中にアリピプラゾールを 6mg 含有) エビリファイ OD 錠 12mg (1錠中にアリピプラゾールを 12mg 含有) エビリファイ散 1% (1g 中にアリピプラゾールを 10mg 含有) エビリファイ内用液 0.1% (1mL 中にアリピプラゾールを 1mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	統合失調症 通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善 通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。 <u>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り）</u> <u>通常、成人にはアリピプラゾールとして3mg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が、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、 <u>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り）</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、ドパミン D ₂ 受容体部分アゴニスト作用、ドパミン D ₃ 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT _{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT _{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ非定型抗精神病薬である。

抗精神病薬

劇薬、処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

エビリファイ錠3mg
エビリファイ錠6mg
エビリファイ錠12mg
エビリファイ散1%
アリピプラゾール製剤
ABILIFY.

貯 法：室温保存

(エビリファイ錠 プラスチックボトル包装品：使用の都度キャップをしっかりと締めること。)

(エビリファイ錠 PTP包装品：アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。)

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

HD77B2B00

	エビリファイ錠3mg	エビリファイ錠6mg	エビリファイ錠12mg	エビリファイ散1%
承認番号	21800AMZ10013	21800AMZ10014	21900AMX0907	21800AMZ10012
薬師記載	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
販売開始	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
効能追加	●年●月			
国際誕生	2002年7月			

【警告】

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、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とし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)」、「6」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】




1. 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
3. アドレナリンを投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ錠3mg	1錠中 アリピプラゾール 3mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠6mg	1錠中 アリピプラゾール 6mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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
エビリファイ錠12mg	1錠中 アリピプラゾール 12mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ散1%	1g中 アリピプラゾール 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

2.製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
エビリファイ錠3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72
エビリファイ錠6mg	白色の素錠		7	2.7	約135	OG71
エビリファイ錠12mg	黄色の素錠		8	2.8	約180	OG70
エビリファイ散1%	白色の散剤					

【効能・効果】

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- 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り)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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り)の場合
 - (1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
 - (2)抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。(「10.その他の注意(5)」の項参照)

【用法・用量】

- 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6~12mgを開始用量、1日6~24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- 双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして12~24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- 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り)
通常、成人にはアリピプラゾールとして3mg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が、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 全効能共通
本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。(【薬物動態】の項参照)
- 統合失調症の場合
(1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。【臨床成績】の項参照)
(2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。
- 双極性障害における躁症状の改善の場合
躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

- 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)の場合
本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。[臨床成績]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)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2)心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]
- (3)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- (4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]([警告]の項、[2. 重要な基本的注意(4)、(6)]の項及び[4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡]の項参照)
- (5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)高齢者([5. 高齢者への投与]の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2)統合失調症の場合、前治療薬からの切り替えの際、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行いながら前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。なお、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (3)急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。
- (4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([警告]の項、[1. 慎重投与(4)]の項及び[4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡]の項参照)
- (5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖]の項参照)
- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。([警告]の項、[1. 慎重投与(4)]の項及び[4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖]の項参照)
- (7)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (8)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (9)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。([4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症]の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。([薬物動態]の項参照)

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスマミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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
中枢神経抑制剤 バルビツール 誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ([薬物動態]の項参照)
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、ケトコナゾール等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ([薬物動態]の項参照)
肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 ([薬物動態]の項参照)

4. 副作用

統合失調症

国内臨床試験において安全性解析の対象となった743例中、副作用が452例(60.8%)に認められた。主な副作用は、不眠(27.1%)、神経過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。(承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

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り)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%)

無動減黙、強度の筋強剛、嚔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。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低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

長期投与により、口周部等の不随意運動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は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

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。

5) 横紋筋融解症(0.1%)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

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、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(5)、(6)」の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣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。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(11)」の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

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

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣	記憶障害、びくびく感
錐体外路症状	アカシジア、振戦	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、流涎	嚔下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作、眼球回旋	
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、口の錯覚	肺炎
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、好酸球増多、単球減少、血小板減少、血小板増多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	脂肪肝、ALP低下、LDH低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
腎臓		BUN上昇、 BUN低下、 蛋白尿、尿沈 渣異常	クレアチニン上昇、 尿糖、尿ウロビリ ノーゲン上昇、尿ピ ルビン上昇、尿中 NAG上昇、尿比重 上昇、尿比重低下、 血中尿素減少、血 中尿酸減少、尿量 減少	
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、 膀胱炎、尿閉、頻 尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性 反応、湿疹、紅斑、 癢疹症、酒さ	血管浮腫、 蕁麻疹
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮 膚乾燥、皮膚剥脱、 乾皮症、色素沈着 障害	
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渇、コレステ ロール低下、 HDL-コレステ ロール上昇、 トリグリセリ ド上昇、リ ン脂質低下	多飲症、高血糖、水 中毒、高尿酸血症、 高脂血症、脂質代 謝障害、コレステ ロール上昇、HDL- コレステロール低 下、トリグリセリ ド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ 糖変動
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気 管支炎、気管支痙 攣、咽喉頭症状、 しゃっくり、鼻乾 燥	嚔下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視 力障害、調節障害、 羞明、眼の異常感、 眼痛	眼のチカチ カ
その他	体重減少、 体重増加	倦怠感、脱力 感、発熱、多 汗、総蛋白減 少、クロプリ ン分画異常、 ナトリウム低 下、カリウム 低下、クロー ル低下	疲労、ほてり、熱感、 灼熱感、背部痛、四 肢痛、関節痛、筋痛、 頸部痛、肩こり、筋 痙攣、悪寒、末梢冷 感、生殖器出血、流産、 胸痛、腰痛、菌さし り、睡眠時驚愕、鼻 出血、末梢性浮腫、 挫傷、気分不良、味 覚異常、耳鳴、寝汗、 四肢不快感、薬剤離 脱症候群、顔面浮腫、 握力低下、転倒、総 蛋白上昇、A/G上昇、 A/G低下、アルブミ ン上昇、アルブミン 低下、ナトリウム上 昇、カリウム上昇、 クロール上昇	脱毛、低体 温、疼痛、 無オルガス ム症

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されているが、死亡例はない。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現したが、死亡例はない。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である。〔薬物動態〕の項参照。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

9. 適用上の注意

エビリファイ錠3mg、6mg、12mg

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)本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

(2)げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。

(3)サル(反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間~52週間試験の25mg/kg/日以上(用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上(用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。

(4)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳;56~99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に關与するとの報告がある。

(5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人20例にアリピラゾール錠6mgを空腹時単回経口投与した場合、最終相半減期は約61時間であった(図1、表1)②。

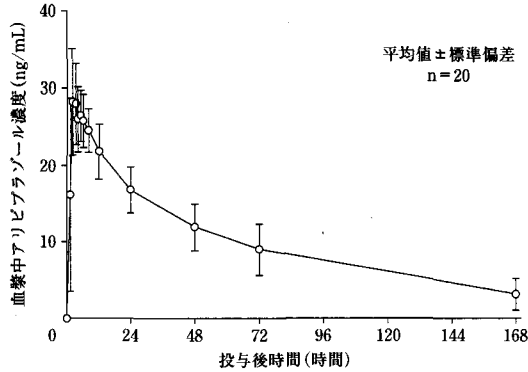


図1 健康成人におけるアリピラゾール錠6mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピラゾール錠6mg単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _(0-∞) (ng·hr/mL)
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

(平均値±標準偏差、n=20)

健康成人15例にアリピラゾール錠3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)②。

表2 アリピラゾール錠3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

投与	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
投与1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	-	159.0±95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	-	8.2±8.2
投与14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(-: 算出せず、平均値±標準偏差、n=15)

*: 活性代謝物、 **: 投与間隔間のAUC

アリピラゾール錠のC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった②。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピラゾール錠経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均のC_{max}の累積係数は3.4~6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリピラゾール錠3mg反復投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 相互作用

アリピラゾール錠の成績を以下に示す。

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピラゾール10mgの併用により、アリピラゾールのAUCは107%増加した②。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⑦)。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した②。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピラゾール15mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した②。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピラゾール30mgの併用投与により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した②。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した②。

6. その他(外国人による成績)

腎障害: 高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった②。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A~C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった②。

高齢者: 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18~64歳)よりも約20%低かった②。

性別・喫煙: 薬物動態に性差はみられなかった②。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった②。

〔臨床成績〕

アリピラゾール錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである②。

(1) 一般臨床試験

最終全般改善度を主要評価項目とした8週間投与の後期第Ⅱ相試験での、統合失調症患者53例における改善率③)は、47.2%(25/53例)であった。

(2) 二重盲検比較試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリピラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

●最終全般改善度を主要評価項目のひとつとし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率③)は表に示すとおりであった。

対象症例	改善率③)
アリピラゾール投与群	46.8%(52/111例)

●最終全般改善度を主要評価項目とし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率③)は表に示すとおりであった。

対象症例	改善率③)
アリピラゾール投与群	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3) 長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率③)は32.5%(82/252例)であった。

注) 改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

(外国人による成績)
 (4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群: -2.9(n=102)、15mg/日群: -15.5(n=99)、30mg/日群: -11.4(n=100)又はプラセボ群: -5.0(n=103)、20mg/日群: -14.5(n=98)、30mg/日群: -13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群: -2.3(n=107)、10mg/日群: -15.0(n=103)、15mg/日群: -11.7(n=103)、20mg/日群: -14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に於いて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale, YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4, -2.7]であり、統計学的な有意差が認められた($p < 0.001$ 、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4, -2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. 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)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデユロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群 $p=0.006$ 、3mg群 $p<0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール3~15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5		
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデユロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移(FAS, OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²³⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁴⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD₄、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²³⁾。*in vitro* 及び*in vivo* 試験において、ドパミン作動性神経伝達を亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{23, 25, 26)}。

(3)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾。

(4)セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてセロトニン5-HT_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁴⁾。マウス脳内のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ、ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(5)セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

セロトニン5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した²⁸⁾。また、*in vitro*試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した。

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁵⁾。

(8)血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

*in vitro*試験においてラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾。

2. 作用機序

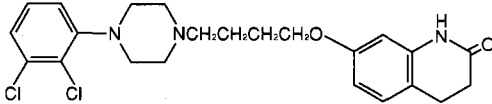
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：アリピプラゾール(Aripiprazole (JAN, INN))

化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₂H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はヘキサンにほとんど溶けない。

[包装]

- エビリファイ錠3mg : [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠
エビリファイ錠6mg : [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠
エビリファイ錠12mg : [PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠
エビリファイ散1% : [プラスチックボトル]100g、500g

[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol, 10(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, 339, b2880, 2009
- 3) 社内資料(単回経口投与試験)
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol, 68(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)

20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)

21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)

22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)

23) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 302(1), 381-389, 2002

24) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., 441(3), 137-140, 2002

25) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 274(1), 329-336, 1995

26) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 277(1), 137-143, 1996

27) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 597(1-3), 27-33, 2008

28) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., 18(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

抗精神病薬

劇薬、処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

エビリファイOD錠3mg
エビリファイOD錠6mg
エビリファイOD錠12mg
エビリファイOD錠24mg

アリピプラゾール口腔内崩壊錠
ABILIFY OD tablets

	エビリファイOD錠3mg	エビリファイOD錠6mg	エビリファイOD錠12mg	エビリファイOD錠24mg
承認番号	22400AMX00030	22400AMX00031	22400AMX00032	22400AMX00033
薬価収載	2012年4月			
販売開始	2012年5月			
効能追加	●年●月			
国際誕生	2002年7月			

貯法：室温保存

(吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること)

使用期限：製造後2年6箇月(外箱等に表示)

注意：自動分包機には適さない(通常の錠剤に比べてやわらかい)

HD95C2B00

〔警告〕

- 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、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とし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔1.慎重投与(4)〕の項、〔2.重要な基本的注意(4)、(6)〕の項及び〔4.副作用(1)重大な副作用(6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡〕の項参照)

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- バルビットル酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕
- アドレナリンを投与中の患者〔3.相互作用〕の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイOD錠3mg	1錠中 アリピプラゾール3mg	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸
エビリファイOD錠6mg	1錠中 アリピプラゾール6mg	
エビリファイOD錠12mg	1錠中 アリピプラゾール12mg	
エビリファイOD錠24mg	1錠中 アリピプラゾール24mg	

2.製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
エビリファイOD錠3mg	白色の素錠(口腔内崩壊錠)		約10	約3	約12
エビリファイOD錠6mg			約12	約3	約23
エビリファイOD錠12mg			約14	約3	約35
エビリファイOD錠24mg			約18	約5	約71

〔効能・効果〕

エビリファイOD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- 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)

エビリファイOD錠24mg

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- 効能・効果に関連する使用上の注意

- 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)の場合

(1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・フルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。

(2)抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。〔10.その他の注意(5)〕の項参照)

〔用法・用量〕

- 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- 双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- 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)
通常、成人にはアリピプラゾールとして3mg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が、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- 全効能共通
本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。〔薬物動態〕の項参照)
- 統合失調症の場合
(1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照)
(2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

- 双極性障害における躁症状の改善の場合
躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
- 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り)の場合
本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。[臨床成績]の項参照)
- 口腔内崩壊錠のみの注意事項
本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

〔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)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2)心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]
- (3)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- (4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]([警告]の項、[2. 重要な基本的注意(4)、(6)]の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2)統合失調症の場合、前治療薬からの切り替えの際、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行いながら前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。なお、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (3)急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。
- (4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([警告]の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖]の項参照)

- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。([警告]の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖」の項参照)

- (7)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (8)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (9)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。([4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症]の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。([薬物動態]の項参照)

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスマン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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
中枢神経抑制剤 バルビツール 酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱 するおそれがあるので、 投与量を調整するなど慎重 に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮 断作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用 を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用 を有する。
CYP2D6阻害作用 を有する薬剤 キニジン、パ ロキセチン等	本剤の作用が増強するお それがあるので、本剤を 減量するなど考慮するこ と。	本剤の主要代謝酵素であ るCYP2D6を阻害するた め本剤の血中濃度が上昇 するおそれがある。 ((薬物動態)の項参照)
CYP3A4阻害作用 を有する薬剤 イトラコナゾ ール、ケトコ ナゾール等	本剤の作用が増強するお それがあるので、本剤を 減量するなど考慮するこ と。	本剤の主要代謝酵素であ るCYP3A4を阻害するた め本剤の血中濃度が上昇 するおそれがある。 ((薬物動態)の項参照)
肝代謝酵素(特に CYP3A4)誘導作用 を有する薬剤 カルバマゼピン 等	本剤の作用が減弱するお それがある。	本剤の主要代謝酵素であ るCYP3A4の誘導により 本剤の血中濃度が低下す るおそれがある。 ((薬物動態)の項参照)

4. 副作用

統合失調症

国内臨床試験において安全性解析の対象となった743例中、副作用が452例(60.8%)に認められた。主な副作用は、不眠(27.1%)、神経過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。(エビリファイ錠(普通錠)承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

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り)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%)

無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。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低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

長期投与により、口周部等の不随意運動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は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

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。

5) 横紋筋融解症(0.1%)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

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、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(5)、(6)〕の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣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。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(11)〕の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

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

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、講妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣	記憶障害、びくびく感
錐体外路症状	アカシジア、振戦	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、流涎	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン病候群、眼球挙上、眼球回転発作、眼球回旋	
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、口の錯覚	肺炎

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、好酸球增多、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球增多、好塩基球減少、好塩基球增多、好酸球增多、単球減少、血小板減少、血小板增多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇	脂肪肝、ALP 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN 上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG 上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、痒疹症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害	
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重減少、体重増加	倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、クロロリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌さしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G 上昇、A/G 低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	脱毛、低体温、疼痛、無オルガズム症

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されているが、死亡例はない。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現したが、死亡例はない。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である(〔薬物動態〕の項参照)。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

- (1)プリスターシートから取り出して服用すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2)プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。〔通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。〕
- (3)吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。
- (4)寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

10. その他の注意

- (1)本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- (2)げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。
- (3)サル反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (4)外国で実施された認知症に関連した精神症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)健康成人にアリピラゾール3mg(口腔内崩壊錠又は普通錠)を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。口腔内崩壊錠3mgは水なしで投与または水とともに投与した場合のいずれにおいても普通錠3mgと生物学的に同等であった(水なし投与:図1、表1、水あり投与:図2、表2)³⁾。

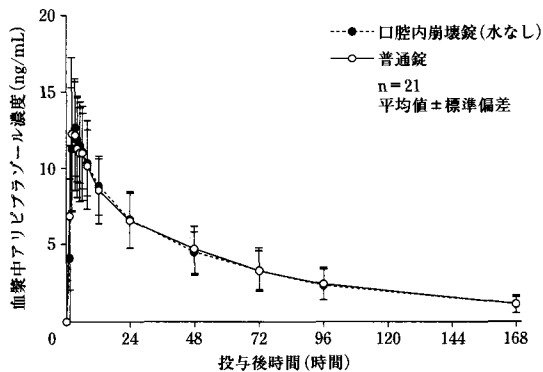


図1 健康成人におけるアリピラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水なし投与)

表1 アリピラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水なし投与)

剤形	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-168h} (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水なし)	3.14 ± 1.35	13.53 ± 3.262	59.63 ± 9.740	630.4 ± 191.3
普通錠	3.29 ± 2.45	13.52 ± 3.441	59.07 ± 9.778	637.6 ± 209.7

(平均値 ± 標準偏差, n=21)

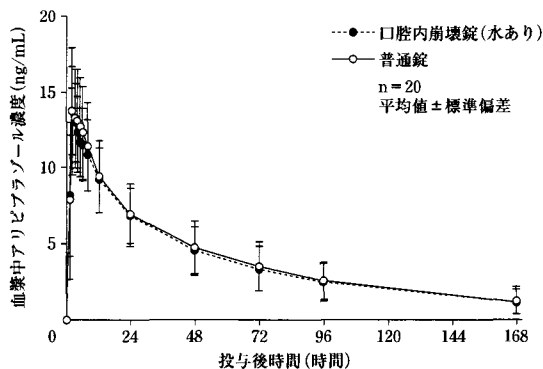


図2 健康成人におけるアリピラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水あり投与)

表2 アリピラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水あり投与)

剤形	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-168h} (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水あり)	2.70 ± 1.56	14.14 ± 2.721	60.61 ± 16.28	653.9 ± 219.2
普通錠	2.75 ± 1.25	15.11 ± 3.635	62.70 ± 18.91	678.2 ± 238.8

(平均値 ± 標準偏差, n=20)

(2)健康成人15例にアリピラゾール普通錠3mg(1錠)を食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表3)⁴⁾。

表3 アリピラゾール普通錠3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-168h} (ng·hr/mL)
投与 1日目	未変化体	3.7 ± 1.3	12.00 ± 7.96	—	159.0 ± 95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4 ± 8.6	0.63 ± 0.63	—	8.2 ± 8.2
投与 14日目	未変化体	4.2 ± 3.4	44.26 ± 29.28	64.59 ± 15.39	678.0 ± 413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2 ± 6.7	10.88 ± 6.42	110.23 ± 64.94	185.7 ± 93.4**

(—:算出せず、平均値 ± 標準偏差、n=15)
*:活性代謝物、**:投与間隔間のAUC

アリピラゾール普通錠のC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピラゾール普通錠経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均のC_{max}の累積係数は3.4~6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリピラゾール普通錠3mg反復投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 相互作用

アリピラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピラゾール10mgの併用により、アリピラゾールのAUCは107%増加した⁶⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピラゾール15mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピラゾール30mgの併用投与により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

6. その他(外国人による成績)

アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

腎障害: 高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A~C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。

高齢者: 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18~64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。

性別・喫煙: 薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

【臨床成績】

アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである¹⁶⁾。

(1)一般臨床試験

最終全般改善度を主要評価項目とした8週間投与の後期第II相試験での、統合失調症患者53例における改善率^{注)}は、47.2%(25/53例)であった。

(2)二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

●最終全般改善度を主要評価項目のひとつとし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

●最終全般改善度を主要評価項目とし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3)長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率^{注)}は32.5%(82/252例)であった。

注)改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

(外国人による成績)

(4)外国における二重盲検試験

1)急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群:-2.9(n=102)、15mg/日群:-15.5(n=99)、30mg/日群:-11.4(n=100)又はプラセボ群:-5.0(n=103)、20mg/日群:-14.5(n=98)、30mg/日群:-13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群:-2.3(n=107)、10mg/日群:-15.0(n=103)、15mg/日群:-11.7(n=103)、20mg/日群:-14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果はp<0.01)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2)プラセボ対照再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に依りて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale, YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4, -2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表4)。

表4 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0 [-9.4, -2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37		

(平均値±標準偏差, a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1)二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2)気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3)気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表7)。

表7 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. 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)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデロキサセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群 $p=0.006$ 、3mg群 $p<0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表8)。

表8 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	-
アリピプラゾール 3~15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	0.006
アリピプラゾール 3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	<0.001

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデロキサセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表9)。

表9 MADRS合計点の推移(FAS、OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²³⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁴⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD₁、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²³⁾。*in vitro* 及び*in vivo* 試験において、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{23, 25, 26)}。

(3)ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾。

(4)セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてセロトニン5-HT_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁴⁾。マウス脳内のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ、ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(5)セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

セロトニン5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した²⁸⁾。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した。

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁵⁾。

(8)血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

in vitro 試験においてラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾。

2. 作用機序

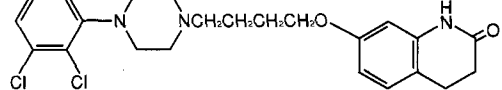
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アリピプラゾール(Aripiprazole (JAN, INN))

化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はヘキサンにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

エビリファイOD錠3mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠6mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠12mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠24mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol, 10(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, 339, b2880, 2009
- 3) 木下利彦ほか : Jpn. Pharmacol. Ther., 39(11), 949-960, 2011
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol, 68(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験 : 国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験 : 国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験 : 国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験 : 国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 302(1), 381-389, 2002
- 24) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., 441(3), 137-140, 2002
- 25) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 274(1), 329-336, 1995
- 26) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 277(1), 137-143, 1996
- 27) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 597(1-3), 27-33, 2008
- 28) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., 18(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

抗精神病薬

劇薬、処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

エビリファイ内用液0.1%

アリピプラゾール内用液

ABILIFY oral solution 0.1%

日本標準商品分類番号

87 1179

承認番号	22100AMX00006
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年4月
効能追加	●年●月
国際誕生	2002年7月

貯 法：遮光・室温保存

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

TD85X2B00

〔警告〕

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、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とし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用(6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕
3. アドレナリンを投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ内用液0.1%	1mL中 アリピプラゾール1mg	グリセリン、プロピレングリコール、乳酸、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、ステビア抽出物、香料、精製水

2.製剤の性状

本剤は無色澄明の液で、芳香がある。pHは2.7～3.5である。

〔効能・効果〕

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- 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)

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- 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)の場合
 - (1) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
 - (2) 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。(「10.その他の注意(5)」の項参照)

〔用法・用量〕

- 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mg(6～12mL)を開始用量、1日6～24mg(6～24mL)を維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg(30mL)を超えないこと。

● 双極性障害における躁症状の改善

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mg(12～24mL)を1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mg(24mL)とし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg(30mL)を超えないこと。

● 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)

通常、成人にはアリピプラゾールとして3mg(3mL)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が、増量幅は1日量として3mg(3mL)とし、1日量は15mg(15mL)を超えないこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

● 全効能共通

本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。(「薬物動態」の項参照)

● 統合失調症の場合

(1) 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照)

(2) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

● 双極性障害における躁症状の改善の場合

躁症状が改善した場合には、本剤の投与と継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

● 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)の場合

本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照)

● 内用液のみの注意事項

- 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯(約150mL)くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。
- 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。(「9.適用上の注意(3)」の項参照)
- 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。(「9.適用上の注意(3)」の項参照)
- 一部のミネラルウォーター(硬度の高いものなど)は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。(「9.適用上の注意(3)」の項参照)
- 分包品(3mL、6mL、12mL)は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。

〔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) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者
[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]

- (3)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- (4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]([警告]の項、「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2)統合失調症の場合、前治療薬からの切り替えの際、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行いながら前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。なお、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (3)急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。
- (4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([警告]の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖]の項参照)
- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。([警告]の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖」の項参照)
- (7)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

- (8)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (9)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。([4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症]の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。([薬物動態]の項参照)

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスマン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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
中枢神経抑制剤 バルビツール 酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ([薬物動態]の項参照)
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコゾール、ケトコナゾール等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ([薬物動態]の項参照)
肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 ([薬物動態]の項参照)

4. 副作用

統合失調症

国内臨床試験において安全性解析の対象となった743例中、副作用が452例(60.8%)に認められた。主な副作用は、不眠(27.1%)、神経過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。(エビリファイ錠(普通錠)承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

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)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin) (0.1%)

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、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。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低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

長期投与により、口周囲等の不随意運動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は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

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。

5) 横紋筋融解症(0.1%)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

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、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(5)、(6)」の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣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。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(11)」の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

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

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣	記憶障害、びくびく感
錐体外路症状	アカシジア、振戦	寡動、歩行異常、(ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、流涎)	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のむつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作、眼球回旋	
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、口の錯覚	肺炎
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、好酸球増多、単球減少、血小板減少、血小板増多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇	脂肪肝、ALP低下、LDH低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN上昇、BUN低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、癢疹症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害	
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動
呼吸器			鼻炎、咽喉炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重減少、体重増加	倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、クロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、盗汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	脱毛、低体温、疼痛、無オルガズム症

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている〕。

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されているが、死亡例はない。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現したが、死亡例はない。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である(〔薬物動態〕の項参照)。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

9. 適用上の注意

- 投与経路：内服用にのみ使用させること。
- 薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。
- 配合変化：
 - 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。
 - 下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。
 - 催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル(フェノバルビタール)、トリクロロロシロップ(トリクロホスナトリウム)、抗精神病薬のニューレプナル内服液(プロペリシアジン)、抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デバケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性精神安定薬のアトラックス-Pシロップ(ヒドロキシジン)
 - 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁
 - 一部のミネラルウォーター(硬度の高いものなど)は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。

10. その他の注意

- 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。
- サル(反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間~52週間試験の25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56~99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人にアリピプラゾール3mg(内服液又は普通錠)を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。内服液0.1% 3mLと普通錠3mgは生物学的に同等であることが確認された(図1、表1)²⁾。

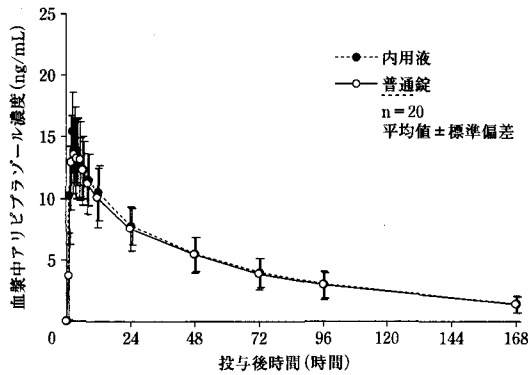


図1 健康成人におけるアリビプラゾール3mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリビプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _(0-168h) (ng·hr/mL)
内用液	2.6 ± 1.0	15.77 ± 3.313	59.21 ± 13.40	762.1 ± 188.2
普通錠	3.5 ± 1.7	15.32 ± 2.521	62.11 ± 14.17	743.1 ± 196.6

(平均値 ± 標準偏差, n=20)

健康成人15例にアリビプラゾール普通錠3mg(1錠)を食後1日1回14日間反復投与した場合、アリビプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)。

表2 アリビプラゾール普通錠3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)
投与 1日目	未変化体	3.7 ± 1.3	12.00 ± 7.96	-	159.0 ± 95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4 ± 8.6	0.63 ± 0.63	-	8.2 ± 8.2
投与 14日目	未変化体	4.2 ± 3.4	44.26 ± 29.28	64.59 ± 15.39	678.0 ± 413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2 ± 6.7	10.88 ± 6.42	110.23 ± 64.94	185.7 ± 93.4**

(-: 算出せず、平均値 ± 標準偏差, n=15)

*: 活性代謝物 ** : 投与間隔間のAUC

アリビプラゾール普通錠の C_{max} 及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリビプラゾール普通錠経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均の C_{max} の累積係数は3.4~6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリビプラゾール普通錠3mg反復投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリビプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリビプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリビプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリビプラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 相互作用

アリビプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリビプラゾール10mgの併用により、アリビプラゾールのAUCは107%増加した。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリビプラゾール3mgの併用により、アリビプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリビプラゾール3mgの併用により、アリビプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリビプラゾール15mgの併用により、アリビプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリビプラゾール30mgの併用投与により、アリビプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリビプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリビプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した。

6. その他(外国人による成績)

アリビプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

腎障害: 高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A~C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった。

高齢者: 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18~64歳)よりも約20%低かった。

性別・喫煙: 薬物動態に性差はみられなかった。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった。

(臨床成績)

アリビプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである。

(1) 一般臨床試験

最終全般改善度を主要評価項目とした8週間投与の後期第II相試験での、統合失調症患者53例における改善率^{注)}は、47.2%(25/53例)であった。

(2) 二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリビプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

●最終全般改善度を主要評価項目のひとつとし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリビプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

●最終全般改善度を主要評価項目とし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリビプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3) 長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率^{注)}は32.5%(82/252例)であった。

注) 改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

(外国人による成績)

(4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群: -2.9(n=102)、15mg/日群: -15.5(n=99)、30mg/日群: -11.4(n=100)又はプラセボ群: -5.0(n=103)、20mg/日群: -14.5(n=98)、30mg/日群: -13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群: -2.3(n=107)、10mg/日群: -15.0(n=103)、15mg/日群: -11.7(n=103)、20mg/日群: -14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に依りて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale, YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値 ± 標準偏差)はアリピプラゾール群 -12.0 ± 12.9、プラセボ群 -6.0 ± 14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4, -2.7]であり、統計学的な有意差が認められた($p < 0.001$ 、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0 ± 5.97	22.0 ± 15.23	-6.0 ± 14.41	-6.0 [-9.4, -2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3 ± 5.96	16.3 ± 13.37	-12.0 ± 12.94		

(平均値 ± 標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6 ± 7.58(42)	9.7 ± 9.55(34)	7.3 ± 10.22(26)	3.1 ± 6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4 ± 7.02(54)	3.3 ± 3.65(42)	2.6 ± 2.54(32)	1.4 ± 1.59(29)

(平均値 ± 標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5 ± 7.75(55)	11.0 ± 10.53(45)	5.1 ± 6.50(29)	3.8 ± 6.30(23)

(平均値 ± 標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2 ± 5.50(40)	8.1 ± 8.23(33)	2.3 ± 3.39(28)	1.5 ± 2.80(19)

(平均値 ± 標準偏差(評価例数))

3. 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)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデユロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群 $p = 0.006$ 、3mg群 $p < 0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5 ± 7.4	18.1 ± 9.8	-7.4 ± 8.1	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール3~15mg群	194	25.3 ± 7.3	15.8 ± 9.4	-9.6 ± 7.5		
アリピプラゾール3mg群	197	25.2 ± 7.2	14.8 ± 9.3	-10.4 ± 8.3	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

(平均値 ± 標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデユロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移(FAS, OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2 ± 9.6(155)	12.6 ± 8.7(144)	12.3 ± 9.7(136)	11.6 ± 9.3(108)	8.8 ± 8.3(84)
移行例	16.4 ± 8.9(122)	13.0 ± 8.8(118)	12.6 ± 9.9(113)	11.6 ± 9.4(95)	9.1 ± 8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8 ± 9.3(33)	10.9 ± 7.9(26)	10.7 ± 8.5(23)	11.3 ± 9.4(13)	7.3 ± 6.2(10)

(平均値 ± 標準偏差(評価例数))

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂(²³)、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}(²⁴)及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD₄、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質α₁-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2) ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した(²³)。*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した(^{23, 25, 26})。

(3) ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した(²⁷)。

(4) セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてセロトニン5-HT_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した(²⁴)。マウス脳内のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ、ラット縫核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(5) セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

セロトニン5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した(²⁸)。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した。

(7) カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった(²⁹)。

(8) 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

in vitro 試験においてラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した(²⁶)。

2. 作用機序

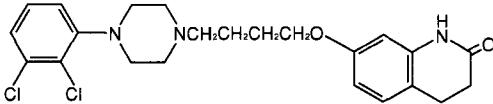
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール〔Aripiprazole (JAN, INN)〕

化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はヘキサンにはほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

小児の手の届かない所に保管すること。

〔包装〕

エビリファイ内用液0.1%：3mL×28包(7包×4)
6mL×28包(7包×4)
12mL×28包(7包×4)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 東 純一ほか：Jpn. Pharmacol. Ther., **36**(11), 1131-1139, 2008
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 24) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 25) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 26) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 27) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 28) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

(報道発表用)

1	販 売 名	トラマールカプセル 25mg、同カプセル 50mg
2	一 般 名	トラマドール塩酸塩 Tramadol Hydrochloride (JAN)
3	申 請 者 名	日本新薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25 又は 50mg を含有するカプセル剤
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはトラマドール塩酸塩として1日 100～300mg を4回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1回 100mg、1日 400mg を超えないこととする。
6	効 能 ・ 効 果	<u>非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛</u> 軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛 <u>慢性疼痛</u> (下線部今回追加、二重取消線部今回削除)
7	備 考	添付文書(案)は別紙のとおり。 本剤は、フェノールエーテル系の弱オピオイド鎮痛剤であり、今回、慢性疼痛に関する効能追加について申請したものである。

〇〇〇〇年〇月改訂（第〇版）
 〇〇〇〇年〇月改訂

日本標準商品分類番号
871149

貯 法：気密容器、室温保存
 使用期限：外箱に表示

劇薬
 処方せん医薬品[※]
 劇薬
 処方せん医薬品[※]

がん疼痛・慢性疼痛治療剤

トラマール[®]カプセル 25mgトラマール[®]カプセル 50mgTramal[®] Capsules 25mg・50mg

<トラマドール塩酸塩カプセル>

	トラマール [®] カプセル 25mg	トラマール [®] カプセル 50mg
承認番号	22200AMX00872000	22200AMX00873000
薬価収載	2010年9月	2010年9月
販売開始	2010年9月	2010年9月
効能追加	〇〇〇〇年〇月	〇〇〇〇年〇月

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アルコール、睡眠剤、鎮痛剤、オピオイド鎮痛剤又は向精神薬による急性中毒患者〔中枢神経抑制及び呼吸抑制を悪化させるおそれがある。〕
3. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、又は投与中止後 14 日以内の患者（「相互作用」の項参照）
4. 治療により十分な管理がされていないてんかん患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

組成・性状

1. 組成

トラマールカプセル 25mg

1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 25mg を含有する。
 添加物として結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを含有し、カプセル本体に酸化チタン、黄色三酸化鉄、赤色 3 号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチンを含有する。

トラマールカプセル 50mg

1 カプセル中にトラマドール塩酸塩 50mg を含有する。
 添加物として結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを含有し、カプセル本体に酸化チタン、黄色三酸化鉄、青色 1 号、黄色 5 号、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチンを含有する。

2. 製剤の性状

トラマールカプセル 25mg はだいたい色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。

トラマールカプセル 50mg は緑色と淡黄色よりなる硬カプセル剤である。

	外形	側面	識別コード	カプセル号数	全長 (mm)	外径 (mm)	重量 (mg)
トラマールカプセル 25mg	○ ⁺ 122 25	○	122	4 号	14.1	5.3	145
トラマールカプセル 50mg	○ ⁺ 123 50	○	123	4 号	14.1	5.3	145

効能・効果

非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛
 疼痛を伴う各種癌
 慢性疼痛

<効能・効果に関連する使用上の注意>

慢性疼痛患者においては、その原因となる器質的病変、心理的・社会的要因、依存リスクを含めた包括的な診断を行い、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

用法・用量

通常、成人にはトラマドール塩酸塩として 1 日 100～300mg を 4 回に分割経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。ただし 1 回 100mg、1 日 400mg を超えないこととする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 初回投与量
本剤を初回投与する場合は、1 回 25mg から開始することが望ましい。
2. 投与間隔
4～6 時間ごとの定時に経口投与すること。ただし、生活時間帯に合わせて投与間隔を調整することも可能とする。
3. 増量及び減量
本剤投与開始後は患者の状態を観察し、適切な鎮痛効果が得られ副作用が最小となるよう用量調整を行うこと。増量・減量の目安は、1 回 25 mg（1 日 100 mg）ずつ行うことが望ましい。
4. がん疼痛患者における疼痛増強時の臨時追加投与（レスキュー・ドーズ）
本剤服用中に疼痛が増強した場合や鎮痛効果が得られていない患者で突出痛が発現した場合は、直ちに本剤の臨時追加投与を行って鎮痛を図ること。本剤の臨時追加投与の 1 回投与量は、定時投与中の本剤の 1 日量の 1/8～1/4 を経口投与すること。
5. 投与の継続
慢性疼痛患者において、本剤投与開始後 4 週間を経過してもなお期待する効果が得られない場合は、他の適切な治療への変更を検討すること。また、定期的に症状及び効果を確認し、投与の継続の必要性について検討すること。
6. 投与の中止
(1) 本剤の投与を必要としなくなった場合は、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
(2) がん疼痛患者において、本剤の 1 日の定時投与量が 300mg で鎮痛効果が不十分となった場合、本剤の投与を中止し、モルヒネ等の強オピオイド鎮痛剤への変更を考慮すること。その場合には、定時投与量の 1/5 の用量の経口モルヒネを初回投与量の目安とすることが望ましい。また、経口モルヒネ以外の強オピオイド鎮痛剤に変更する場合は、経口モルヒネとの換算で投与量を求めることが望ましい。
7. 高齢者への投与
75 歳以上の高齢者では、本剤の血中濃度が高い状態で持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、1 日 300mg を超えないことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。

使用上の注意

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) オピオイド鎮痛剤を投与中の患者 [痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある (「相互作用」の項参照)。]
- (2) 腎障害又は肝障害のある患者 [高い血中濃度が持続し、作用及び副作用が増強するおそれがあるので、患者の状況を考慮し、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること (「薬物動態」の項参照)。]
- (3) てんかんのある患者、痙攣発作を起こしやすい患者又は痙攣発作の既往歴のある患者 [痙攣発作を誘発することがあるので、本剤投与中は観察を十分に行うこと。]
- (4) 薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者 [依存性を生じやすい。]
- (5) 呼吸抑制状態にある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (6) 脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を来すおそれがある。]
- (7) オピオイド鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (8) ショック状態にある患者 [循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (9) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- (2) 本剤を投与した際に、悪心、嘔吐、便秘等の症状があらわれることがある。悪心・嘔吐に対する対策として制吐剤の併用を、便秘に対する対策として緩下剤の併用を考慮し、本剤投与時の副作用の発現に十分注意すること。
- (3) 眠気、めまい、意識消失が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。なお、意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。
- (4) 鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフビー	外国において、セロトニン症候群 (錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等) を含む中枢神経系 (攻撃的行動、固縮、痙攣、昏睡、頭痛)、呼吸器系 (呼吸抑制) 及び心血管系 (低血圧、高血圧) の重篤な副作用が報告されている。モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者及び投与中止後 14 日以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与中止後にモノアミン酸化酵素阻害剤の投与を開始する場合には、2~3 日間の間隔をあけることが望ましい。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。

(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
オピオイド鎮痛剤 中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤、催眠鎮静剤等	痙攣閾値の低下や呼吸抑制の増強を来すおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
三環系抗うつ剤 セロトニン作用薬	セロトニン症候群 (錯乱、激越、発熱、発汗、運動失調、反射異常亢進、ミオクローヌス、下痢等) があらわれるおそれがある。また、痙攣発作の危険性を増大させるおそれがある。	相加的に作用が増強され、また、中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられる。
アルコール	呼吸抑制が生じるおそれがある。	本剤と相加的に作用が増強されると考えられる。
カルバマゼピン	同時あるいは前投与で本剤の鎮痛効果を下げ作用時間を短縮させる可能性がある。	本剤の代謝酵素が誘導されるため。
キニジン	相互に作用が増強するおそれがある。	機序不明
ジゴキシン	外国において、ジゴキシン中毒が発現したとの報告がある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	外国において、出血を伴うプロトロンビン時間の延長、斑状出血等の抗凝血作用への影響がみられたとの報告がある。	機序不明
オンダンセトロン塩酸塩水和物	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。	本剤の中枢におけるセロトニン作用が抑制されると考えられる。
ブプレノルフィン、 ペンタゾシン等	本剤の鎮痛作用を減弱させるおそれがある。また、退薬症候を起こすおそれがある。	本剤が作用する μ -オピオイド受容体の部分アゴニストであるため。

4. 副作用

がん疼痛を対象とした安全性評価対象例 267 例中、副作用は 181 例 (67.8%) に認められた。主なものは、便秘 (30.0%)、悪心 (29.2%)、嘔吐 (19.5%)、傾眠 (18.7%)、食欲減退 (9.4%)、浮動性めまい (8.6%) 及び頭痛 (6.4%) であった。

慢性疼痛を対象とした安全性評価対象例 762 例中、副作用は 650 例 (85.3%) に認められた。主なものは、便秘 (50.8%)、悪心 (49.2%)、傾眠 (29.5%)、嘔吐 (19.0%)、浮動性めまい (18.5%)、口渇 (9.3%)、食欲減退 (6.6%)、頭痛 (6.2%)、倦怠感 (5.6%) であった。

(承認時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー (頻度不明*)

ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、気管支痙攣、喘鳴、血管神経性浮腫等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 痙攣（頻度不明*）

痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 依存性（頻度不明*）

長期使用時に、耐性、精神的依存及び身体的依存が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本剤の投与を中止すること。本剤の中止又は減量時において、激越、不安、神経過敏、不眠症、運動過多、振戦、胃腸症状、パニック発作、幻覚、錯感覚、耳鳴等の退薬症候が生じることがあるので、適切な処置を行うこと。また、薬物乱用又は薬物依存傾向のある患者では、厳重な医師の管理下に、短期間に限って投与すること。

4) 意識消失

意識消失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。

*：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器				呼吸困難、口腔咽頭痛、咽喉乾燥	呼吸抑制
循環器				血圧上昇、ほてり、血圧低下、動悸	起立性低血圧、不整脈、顔面蒼白、胸内苦悶、頻脈、徐脈
血液凝固系				好中球増加、好酸球増加・減少、リンパ球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球増加、血小板減少	
精神神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛		振戦、不眠症	譫妄、幻覚、鎮静、体位性めまい、睡眠障害、不随意性筋収縮、感覚鈍麻、味覚異常、記憶障害、健忘、ジスキネジー、眼振、回転性めまい、疲労、耳鳴、悪夢、気分変動、うつ病、落ち着きのなさ、不安	頭重感、興奮、虚脱感、両手のしびれ感、ふらつき感、不快感、錯感覚、協調運動異常、失神、錯乱、活動低下・亢進、行動障害、知覚障害、言語障害
消化器	悪心、嘔吐、便秘、食欲減退		下痢、腹部不快感、上腹部痛	口内乾燥、口内炎、消化不良、腹痛、胃炎、口唇炎、胃食道逆流性疾患、口の錯感覚、腹部膨満感	腹鳴
肝臓			AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	ALP増加、LDH増加	
皮膚			多汗症、そう痒症、湿疹	発疹、全身性そう痒症、蕁麻疹、薬疹、冷汗	

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
腎臓及び尿路系			排尿困難	尿糖陽性、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、クレアチニン増加、BUN増加、頻尿、尿量減少、尿閉	
代謝異常				尿酸増加、トリグリセリド増加	
その他	口渇、倦怠感		無力症、異常感	CK(CPK)増加、熱感、脱水、視力障害、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格硬直、浮腫、易刺激性、末梢性浮腫、疼痛、胸部不快感、転倒、悪寒、発熱、霧視	冷感、散瞳

*：注射剤又は海外で認められた副作用であるため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、代謝・排泄が遅延し副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦、新生児に対する安全性は確立されていない。また、胎盤関門を通過し、退薬症候が新生児に起こる可能性がある。なお、動物実験で、器官形成、骨化及び出生児の生存に影響を及ぼすことが報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。〔静脈内投与（国内未承認）の場合、0.1%が乳汁中に移行することが知られている。〕

7. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、症状：中毒による典型的な症状は、縮瞳、嘔吐、心血管虚脱、昏睡に至る意識障害、痙攣、呼吸停止に至る呼吸抑制等が報告されている。

処置：緊急処置として、気道を確保し、症状に応じた呼吸管理と循環の管理を行うこと。本剤摂取後2時間以内の場合、胃内容物の吸引、胃洗浄あるいは活性炭投与等の処置が有効である。また、呼吸抑制に対してはナロキソンの投与、痙攣に対してはジアゼパムの静脈内投与を行うこと（ナロキソンは動物実験で痙攣を増悪させるとの報告がある）。本剤は透析によってはほとんど除去されず、急性中毒に対して、解毒のための血液透析、あるいは血液濾過のみの治療は不適切である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

(1) 本剤の投与にあたっては、具体的な服用方法、服用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用をしないように指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。

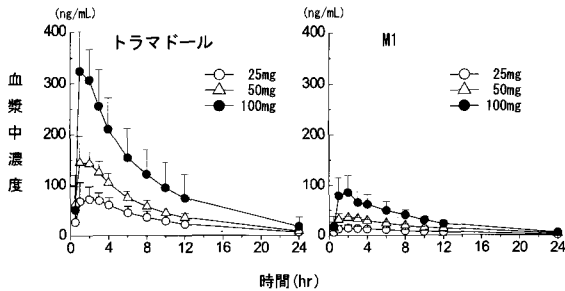
(2) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人男性 6 例にトラマドール塩酸塩カプセルを空腹時単回経口投与したとき、トラマドール及び活性代謝物モノ-*O*-脱メチル体 (M1) の血漿中濃度は投与後 2 時間までに C_{max} に達した後、それぞれ 5~6 時間及び 6~7 時間の $t_{1/2, \beta}$ で低下した。血漿中トラマドール及び M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも用量に比例して増加した¹⁾。



トラマドール塩酸塩カプセル経口投与後のトラマドール及び活性代謝物 M1 の血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

パラメータ	トラマドール		
	25mg	50mg	100mg
C_{max} (ng/mL)	87.6±21.2	161±18	342±73
t_{max} (hr)	1.8±0.8	1.3±0.5	1.5±0.8
$t_{1/2, \beta}$ (hr)	6.06±1.58	5.74±0.67	5.31±1.57
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	774±247	1287±229	2682±1182
パラメータ	M1		
	25mg	50mg	100mg
C_{max} (ng/mL)	16.4±5.3	37.7±5.2	86.8±33.7
t_{max} (hr)	2.2±1.0	1.8±0.8	2.0±1.1
$t_{1/2, \beta}$ (hr)	6.81±1.21	6.72±1.18	6.09±1.69
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	196±40	428±52	808±184

平均値±標準偏差 (n=6)

(2) 高齢者

健康高齢者 20 例 (66~82 歳) にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したときの血清中トラマドール濃度は、健康非高齢者 8 例 (22~47 歳) の結果と同様の推移を示した。一方、後期高齢者 (75 歳以上、8 例) では前期高齢者 (65 歳以上 75 歳未満、12 例) に比べ、血清中トラマドールの C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び尿中排泄量が 30~50% 増加し、 $t_{1/2, \beta}$ 及び MRT が約 1 時間延長した。(外国人によるデータ)

(3) 肝硬変患者

肝硬変患者 12 例にトラマドール塩酸塩カプセル 50mg を経口投与したとき、健康成人と比較して血清中トラマドールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は顕著に増加し、 $t_{1/2, \beta}$ は約 2.6 倍に延長した。(外国人によるデータ)

(4) 腎障害患者

腎障害患者 21 例 (クレアチニンクリアランス: 80mL/min 以下) にトラマドール塩酸塩 100mg を静脈内投与したとき、血清中トラマドールの $t_{1/2, \beta}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康成人のそれぞれ最大で 1.5 倍及び 2 倍であった。(外国人によるデータ)

2. 分布

(1) 組織への移行 (ラット)

¹⁴C-トラマドール塩酸塩を雄性ラットに 30mg/kg 経口投与した後、放射能濃度はほとんどの組織で投与後 1~2 時間で最高値に達した。投与後 1 時間の組織中濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、それぞれ血漿中濃度の約 15、13 及び 11 倍であった。脳内の放射能濃度は血漿の約 2 倍高かった。各組織からの放射能の消失は血漿と同様に速

やかであり、放射能濃度は投与後 24 時間で最高値の 10% 以下に低下した²⁾。

(2) 血漿タンパク結合 (平衡透析法)

¹⁴C-トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合率は、0.2~10 μ g/mL の範囲で 19.5~21.5% であり、結合率に濃度依存性は認められなかった³⁾。

3. 代謝

(1) トラマドールの主な代謝経路は、*O*-及び *N*-脱メチル化 (第一相反応) 並びにそれらの代謝物のグルクロン酸又は硫酸抱合 (第二相反応) であった⁴⁾。

(2) トラマドールの *O*-脱メチル化反応には CYP2D6 が、*N*-脱メチル化反応には CYP3A4 が主に関与していた⁵⁾。

4. 排泄

健康成人男性 6 例にトラマドール塩酸塩カプセル 25、50 又は 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄率に用量間で差はなく、投与量の 12~16% が未変化体として、12~15% がモノ-*O*-脱メチル体 (M1)、15~18% が M1 の抱合体として排泄された¹⁾。

臨床成績

1. がん疼痛⁶⁾

非オピオイド鎮痛剤 (非ステロイド性鎮痛剤又はアセトアミノフェン) 投与中で安静時の痛みの程度 (VAS 値) が 25mm 以上の日本人がん疼痛患者 95 例を対象とし、本剤 1 日 4 回又は対照薬 (モルヒネ硫酸塩徐放性製剤) を 1 日 1 回 (朝) 2 週間投与した第 III 相二重盲検比較試験の成績は以下のとおりであった。

主要評価項目として設定した便秘スコアは、本剤群と対照薬群との間に有意な差が認められ ($P=0.0073$)、本剤は対照薬に比べて便秘の程度が低いことが示唆された。

第 III 相二重盲検比較試験における便秘スコア
(便秘スコア解析対象 90 例)

	評価例数	便秘スコア ^{a)}						検定	
		0	1	2	3	4	5		6
本剤群	46	18 (39.1)	2 (4.3)	8 (60.9)	15 (93.5)	1 (95.7)	1 (97.8)	1 (100.0)	$P=0.0073$ (Wilcoxon 順位和 検定)
対照薬群	44	8 (18.2)	4 (27.3)	7 (43.2)	10 (65.9)	7 (81.8)	4 (90.9)	4 (100.0)	

(累積%)

a) 便秘スコア 0: 便秘なし
便秘スコア 1: 便秘あり、無処置
便秘スコア 2: 便秘あり、酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) 以下を服用
便秘スコア 3: 便秘あり、酸化マグネシウム 990mg/日 (330mg/回) を超えて服用
便秘スコア 4: 便秘あり、刺激性下剤を服用
便秘スコア 5: 便秘あり、坐剤又は浣腸を実施
便秘スコア 6: 便秘あり、排便を実施

最終評価時の安静時の痛みの程度 (VAS 値) とその変化量に基づく改善度判定により「有効」と判定された症例の割合は、本剤群 89.6% (43/48 例)、対照薬群 87.2% (41/47 例) であった。また、最終評価時の安静時の痛みの程度 (VAS 値) とその変化量及びレスキュー・ドーズの投与状況は以下のとおりであり、本剤群と対照薬群ではほぼ同様であった。

第 III 相二重盲検比較試験における最終評価時 (2 週後又は中止時) の安静時の痛みの程度 (VAS 値) とその変化量及びレスキュー・ドーズ投与状況

	本剤群	対照薬群
評価例数	48	47
治験薬投与開始前の VAS 値 (mm) ^{a)}	45.3±15.9	44.5±16.8
最終評価時の VAS 値 (mm) ^{a)}	16.5±14.4	14.1±21.3
最終評価時の VAS 値変化量 (mm) ^{a)}	-28.9±17.0	-30.5±27.0
最終評価時の レスキュー・ドーズ 投与症例の割合 (%) ^{b)}	29.2(14)	27.7(13)
レスキュー・ドーズ 投与回数 (回/日) ^{c)}	2.1±1.0	2.1±1.0

a) 平均値±標準偏差

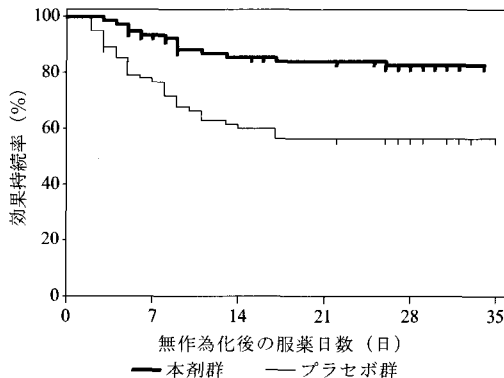
b) レスキュー・ドーズ (本剤群: 本剤、対照薬群: モルヒネ硫酸塩製剤) 投与症例の割合 (レスキュー・ドーズ投与例数)

c) レスキュー・ドーズ投与症例における平均投与回数、平均値±標準偏差

2. 慢性疼痛 ^{12~9)}**(1) ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相）**

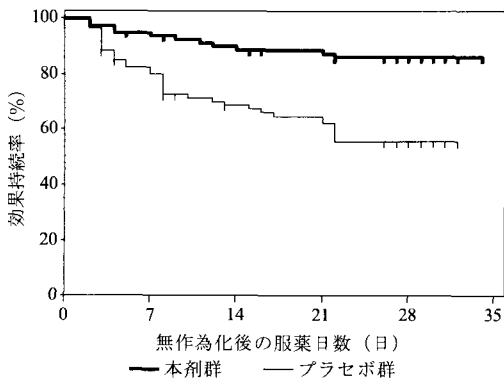
1) 変形性関節症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で1~5週間かけて100~400mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者160例に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したとき（本剤群79例、プラセボ群81例）、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった。

（ログランク検定：P=0.0002）



2) 帯状疱疹後神経痛と診断され、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン他）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない慢性疼痛患者を対象に、非盲検下で1~5週間かけて100~400mgの範囲で適宜増減した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者166例に、本剤又はプラセボをランダムに割り付けて4週間投与したとき（本剤群81例、プラセボ群85例）、二重盲検下での鎮痛効果不十分をイベントとしたイベント発生までの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意に長かった。

（ログランク検定：P<0.0001）

**(2) 非盲検長期投与試験（国内第Ⅲ相）**

各種疾患（変形性関節症、腰痛症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症、帯状疱疹後神経痛、有痛性糖尿病性神経障害、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症）に伴う慢性疼痛を有し、非オピオイド鎮痛剤（NSAIDs、プレガバリン他）の経口投与により十分な鎮痛効果が得られない患者173例を対象に、本剤を1日4回、100~400mgの範囲で適宜増減して最長52週間投与したときのVAS値の平均値は、前観察期の64.6mmに対して、28週後には34.9mmに低下し、その後52週までほぼ一定の値で推移した。

薬効薬理**1. 薬理作用に関する検討（in vivo）** ^{10), 11), 12)}

- (1) マウス及びラットを用いたライシング法、ホットプレート法及びテールフリック法による侵害刺激実験において、トラマドール塩酸塩は経口、腹腔内又は皮下投与で鎮痛効果を示した。代謝物M1の塩酸塩をラットに静脈内投与した場合、テールフリック法による侵害刺激反応をトラマドール塩酸塩よりも低用量から抑制した。
- (2) マウスを用いたテールフリック法による侵害刺激法において、トラマドール塩酸塩を腹腔内投与した時の鎮痛作用はオピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン塩酸塩で抑制された。一方、 α_2 -アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン塩酸塩及びセロトニン2型受容体拮抗薬であるリタンセリンは、マウスにトラマドール塩酸塩をくも膜下腔内に投与した時の鎮痛作用を抑制した。
- (3) ラットの坐骨神経を部分結紮した神経障害性疼痛モデルにおいて、トラマドール塩酸塩は経口投与で抗アロディニア作用を示した。

2. 作用点に関する検討（in vitro） ¹³⁾

- (1) ラット脳を用いた受容体結合実験において、トラマドール塩酸塩は δ 及び κ -オピオイド受容体よりも μ -オピオイド受容体に高い結合親和性を示した。M1塩酸塩のラット μ -オピオイド受容体に対する結合親和性は、モルヒネ塩酸塩に劣るもののトラマドール塩酸塩より高かった。
- (2) ラット脳を用いた取り込み実験において、トラマドール塩酸塩はノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込み系を抑制した。これらの再取り込み系に対するM1塩酸塩の抑制作用は、トラマドール塩酸塩と同程度あるいは弱かった。

有効成分に関する理化学的知見

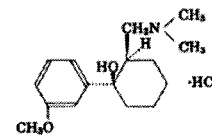
一般名：トラマドール塩酸塩（Tramadol Hydrochloride）（JAN）

化学名：(1*R*,2*R*)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydrochloride

分子式：C₁₆H₂₅NO₂・HCl

分子量：299.84

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

本品は水、メタノール、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：181~184℃

取扱い上の注意

光によりカプセルが退色することがあるが、内容物に影響はない。

包装

トラマールカプセル 25mg：PTP 100 カプセル、500 カプセル、1000 カプセル

バラ 500 カプセル

トラマールカプセル 50mg：PTP 100 カプセル、500 カプセル、1000 カプセル

バラ 500 カプセル

主要文献

- 1) 大熊誠太郎ほか：臨床医薬, 26(8), 497(2010)
- 2) トラマドール塩酸塩の組織分布試験（日本新薬社内資料）
- 3) トラマドール塩酸塩の血漿タンパク結合試験（日本新薬社内資料）
- 4) トラマドール塩酸塩のヒト尿中代謝物の検討（日本新薬社内資料）
- 5) トラマドール塩酸塩の *in vitro* 代謝試験（日本新薬社内資料）
- 6) 平賀 一陽ほか：臨床医薬, 26(8), 569(2010)
- 7) 国内第Ⅲ相試験（変形性関節症に伴う慢性疼痛）（日本新薬社内資料）
- 8) 国内第Ⅲ相試験（帯状疱疹後神経痛）（日本新薬社内資料）
- 9) 国内長期投与試験（慢性疼痛）（日本新薬社内資料）
- 10) Raffa R.B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 260(1), 275(1992)
- 11) Hennies H.H. et al. : Arzneimittelforschung, 38(Ⅱ), 877(1988)
- 12) トラマドール塩酸塩の神経障害性疼痛に対する作用（日本新薬社内資料）
- 13) Frink M.C. et al. : Arzneimittelforschung, 46(Ⅱ), 1029(1996)

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。

日本新薬株式会社 医薬情報センター
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 14

Licensed by
GRÜNENTHAL GMBH
GERMANY

(報道発表用)

1	販売名	ペンレステープ 18 mg												
2	一般名	リドカイン												
3	申請者名	日東電工株式会社												
4	成分・含量	1 枚中リドカイン 18 mg 含有												
5	用法・用量	<p>1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 本剤を 1 回 1 枚，静脈留置針穿刺予定部位に約 30 分間貼付する。</p> <p>2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和 通常，小児には本剤 1 回 2 枚までを，伝染性軟属腫摘除予定部位に約 1 時間貼付する。</p> <p>3. <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和</u> <u>通常，成人には本剤 1 回 6 枚まで，小児には下記枚数までを，レーザー照射予定部位に約 1 時間貼付する。</u></p> <table border="1"><thead><tr><th>年齢</th><th>1 回あたりの 最大貼付枚数</th></tr></thead><tbody><tr><td>3 歳以下</td><td>2 枚</td></tr><tr><td>4 歳～5 歳</td><td>3 枚</td></tr><tr><td>6 歳～7 歳</td><td>4 枚</td></tr><tr><td>8 歳～9 歳</td><td>5 枚</td></tr><tr><td>10 歳以上</td><td>6 枚</td></tr></tbody></table> <p>(下線部は今回追加)</p>	年齢	1 回あたりの 最大貼付枚数	3 歳以下	2 枚	4 歳～5 歳	3 枚	6 歳～7 歳	4 枚	8 歳～9 歳	5 枚	10 歳以上	6 枚
年齢	1 回あたりの 最大貼付枚数													
3 歳以下	2 枚													
4 歳～5 歳	3 枚													
6 歳～7 歳	4 枚													
8 歳～9 歳	5 枚													
10 歳以上	6 枚													
6	効能・効果	<p>1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和</p> <p>2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和</p> <p>3. <u>皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>												
7	備考	<ul style="list-style-type: none">添付文書（案）を別紙として添付本剤は、アミド型局所麻酔薬であるリドカインを有効成分として含有する貼付剤であり、今回皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に関する効能効果について申請したものである。												



** 年月改訂(第 版)
*2012年 6月改訂

貼付用局所麻酔剤

日本標準商品分類番号	871214
------------	--------

劇 薬

ペンレステープ18mg

Penles[®]Tape 18mg
リドカインテープ剤

承認番号	22000AMX01557000
薬価収載	2008年 6月
販売開始	1994年12月
再審査結果	2001年12月
** 効能追加	年月

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

〔禁忌(次の患者には使用しないこと)〕
本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販 売 名	ペンレステープ18mg
成分・含量 (1枚中)	リドカイン……………18mg
添 加 物	アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体
色・剤形	白色半透明の粘着テープ剤
1枚の大きさ	30.5×50.0mm
膏体の重量	30mg
識別コード	ND101

**** (効能・効果)**

1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

**** (用法・用量)**

1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
本剤を1回1枚、静脈留置針穿刺予定部位に約30分間貼付する。
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和
通常、小児には本剤1回2枚までを、伝染性軟属腫摘除予定部位に約1時間貼付する。
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
通常、成人には本剤1回6枚まで、小児には下記枚数までを、レーザー照射予定部位に約1時間貼付する。

年齢	1回あたりの最大貼付枚数
3歳以下	2枚
4歳～5歳	3枚
6歳～7歳	4枚
8歳～9歳	5枚
10歳以上	6枚

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤除去後直ちに処置等を行うこと。
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を患部に応じた適切な大きさに切って貼付すること。
3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和に使用する場合、小児における本剤の貼付枚数は、体重、患部の大きさを考慮して、必要最小限にとどめること(「小児等への投与」、「臨床成績」の項参照)。

〔使用上の注意〕

1. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及び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
クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。

**** 2. 副作用**

- ・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
総症例6,316例中、135例(2.14%)に副作用が認められた。その主なものは使用部位の発赤101件(1.60%)、そう痒34件(0.54%)、接触皮膚炎10件(0.16%)等であった。[承認時及び再審査終了時¹⁾]
- ・伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和
小児臨床試験において総症例61例中、2例(3.28%)に副作用が認められた。その内訳は適用部位皮膚炎1件(1.64%)、適用部位そう痒感1件(1.64%)であった。[効能追加時]
- ・皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
総症例148例中、5例(3.38%)に副作用が認められた。その内訳は適用部位紅斑4件(2.70%)、蕁麻疹1件(0.68%)であった。[効能追加時]

(1)重大な副作用 (頻度不明)

ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、血圧低下、顔面蒼白、脈拍の異常、意識障害等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、本剤除去後にも、同様症状を起こすことがあるので、注意すること。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

なお、貼付が長時間にわたると皮膚症状が強くあらわれるおそれがあるので注意すること。

	副作用の頻度		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発赤、そう痒、接触皮膚炎	刺激感、蕁麻疹	熱感
皮膚		色素沈着	皮膚剥離 ^{注2)}

注1)使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2)本剤除去時に起こることがあるので注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]

**** 4. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない。

[臨床試験において使用経験がない。]

**** 5. 過量投与**

局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の徴候、症状としてあらわれる。

徴候、症状：

中枢神経系の症状：初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

処置：

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1)中枢神経系及び心血管系の症状が起きたら直ちに本剤を剥離する。
- (2)呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤(チオペンタールナトリウム等)を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。

**** 6. 適用上の注意**

使用部位

- (1)湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。
- (2)損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (3)静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に使用する場合、本剤を皮膚からはがした後、穿刺部位を消毒すること。

使用時

本剤を切って使用した場合、残薬は廃棄すること。

**** 7. その他の注意**

- (1)ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。
- (2)シミ、シワ、ニキビ跡、脱毛等(半導体レーザーや炭酸ガスレーザー等を用いた皮膚レーザー照射療法)に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない(「臨床成績」の項参照)。

**** [薬物動態]**

1. 血清中濃度

(1)健康成人²⁾

健康成人男子6例の上肢内側に本剤2枚(リドカインとして36mg)を単回貼付(4時間)したとき、薬物動態パラメータは表1の通りであった。また、貼付開始24時間後の血清中リドカイン濃度は定量限界(2ng/mL)未満であった。

表1 薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
13.2±14.0	6.0	90.5±53.8	1.65

(平均±S.D.)

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

(2)伝染性軟属腫患者³⁾

6～8歳の小児伝染性軟属腫患者18例の体幹又は四肢に、本剤2枚(リドカインとして36mg)を非分割群12例又は分割群(1枚につき8分割)6例に単回貼付(2時間)した際の血清中リドカイン濃度を測定した。各時点における血清中リドカイン濃度は表2の通りであった。なお、被験者毎の測定ポイントは2点であった。

表2 血清中リドカイン濃度の推移

貼付後時間	非分割群			分割群		
	n	平均±標準偏差	最小値-最大値(中央値)	n	平均±標準偏差	最小値-最大値(中央値)
1時間	6	1.86±3.62	0.000-9.182(0.3580)	-	-	-
2時間(除去直後)	12	30.15±56.74	0.000-195.7(5.075)	6	12.52±7.99	0.9547-23.37(13.00)
4時間(除去後2時間)	6	13.85±9.73	1.457-27.31(12.98)	6	10.62±4.87	3.627-17.97(11.33)

(ng/mL)

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

(3)皮膚レーザー照射療法患者

成人の太田母斑、扁平母斑患者12例の顔面母斑患部に、本剤1枚(リドカインとして18mg)又は3枚(リドカインとして54mg)を2時間貼付したときの薬物動態パラメータ及び血清中リドカイン濃度推移は表3、図1の通りであった⁴⁾。

表3 薬物動態パラメータ

投与群	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1枚貼付群	6	25.2±22.5	2.2±0.4	112.7±86.4	3.7±0.9
3枚貼付群	6	92.4±68.8	2.2±0.4	395.9±259.0	3.7±1.0

(平均±S.D.)

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

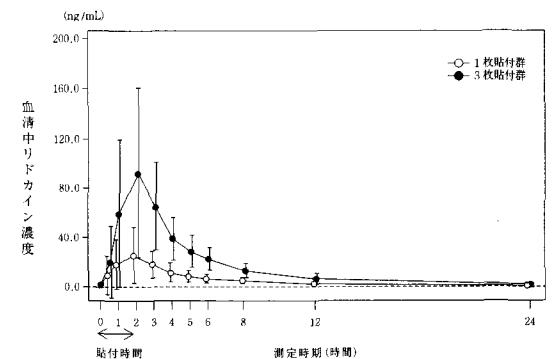


図1 血清中リドカイン濃度の経時的推移(平均±S.D., n=6)

また、成人の太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症患者58例に、本剤1枚～6枚を1時間貼付したときの血清中リドカイン濃度の最大値は144.8ng/mL(顔面3枚貼付、除去直後時)⁵⁾、1歳以上の小児及び成人血管腫患者(単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症)42例に、本剤1枚～6枚を1時間貼付したときの血清中リドカイン濃度の最大値は小児で322.1ng/mL(1歳、体重11kg、顔面2枚貼付、除去直後時)、成人で206.7ng/mL(52歳、体重46kg、顔面6枚貼付、除去直後時)であった⁶⁾。

2. 排泄²⁾

健康成人男子6例に、本剤2枚(リドカインとして36mg)を単回貼付(4時間)したとき、除去後24時間(貼付開始後28時間)までのリドカイン未変化体の累積尿中排泄率は、貼付量の0.04%であった。

注)本剤の承認用法・用量と異なる(「用法・用量」の項参照)。

**〔臨床成績〕

1. 静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
国内21施設で実施された二重盲検比較試験を含む手術予定患者における、本剤貼付部位の疼痛緩和効果の有効率(有効以上)は65.7% (140/213例)であった²⁾。
2. 伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和
国内8施設で実施された小児(4~11歳)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、本剤貼付部位の疼痛緩和効果の有効率³⁾は83.6% (51/61例)であった³⁾。
注)優劣比較判定が評価された例数において疼痛緩和効果が認められた例数の割合

3. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和

- 1) 太田母斑、扁平母斑、異所性蒙古斑、外傷性色素沈着症
国内15施設で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験における、本剤貼付部位のVAS変化率⁴⁾はプラセボと比較して有意に優った⁵⁾。
なお、本剤の最大使用枚数は、6枚であった。

表4 VAS変化率

	n	VAS変化率(%)
ベンレステープ18mg	58	-26.71±41.69
プラセボ	30	-6.74±35.08

(平均±S.D.)

($p=0.0274$ 、2標本t検定、95%信頼区間:-37.67~-2.28、VAS変化率の群間差:-19.97)

注)VAS(Visual Analogue Scale):100mmのスケールを用い痛みを評価する視覚アナログスケール。数値が大きい方が痛みは強い。
VAS変化率:-(非貼付部位のVAS値-貼付部位のVAS値)/非貼付部位のVAS値×100

- 2) 血管腫(単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症)
国内4施設で実施された1歳以上の小児及び成人患者を対象とした非盲検非対照試験において、痛みの評価が可能であった患者における本剤貼付部位の痛みは「痛くないまたはレーザー照射の感覚はあるが痛くない」が34.5% (10/29例)、「少し痛い」が58.6% (17/29例)、「痛い」が6.9% (2/29例)であり、「すごく痛い」は0% (0/29例)であった⁶⁾。
なお、本剤の最大使用枚数は、成人で6枚、小児で2枚(1歳以上、体重10.1kg以上)であった。

〔薬効薬理〕

局所麻酔作用⁹⁾

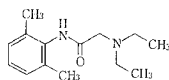
本剤は、基剤と比較して、モルモットによる背部皮膚ピンブリック法で局所麻酔作用が認められている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名:リドカイン(Lidocaine)(JAN)

化学名:2-Diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

構造式:



分子式: C₁₄H₂₂N₂O

分子量: 234.34

融点: 66~69°C

性状:本品は白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品はメタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
本品は、希塩酸に溶ける。

〔包装〕

50枚(1枚×50)

200枚(1枚×200)

**〔主要文献〕

- 1) 日東電工株式会社集計(副作用集計)
- 2) 横田秀雄, 他:基礎と臨床, 26(12):4711(1992)
- 3) 川島 眞, 他:臨床医薬, 28(6):481(2012)
- 4) 色素性皮膚病変患者における薬物動態(社内資料)
- 5) 色素性皮膚病変患者におけるレーザー照射時の疼痛緩和効果(社内資料)
- 6) 血管腫患者におけるレーザー照射時の疼痛緩和効果(社内資料)
- 7) 日東電工株式会社集計(静脈留置針穿刺時の疼痛緩和に関する臨床成績集計)
- 8) 川島 眞, 他:臨床医薬, 28(6):489(2012)
- 9) 日東電工株式会社社内資料(リドカインテープ剤の薬効)

〔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1-11-1
TEL:0120-12-2834

(報道発表用)

1	販売名	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL
2	一般名	アバタセプト (遺伝子組換え)
3	申請者名	ブリistol・マイヤーズ株式会社
4	成分・含量	1 シリンジ 1mL 中アバタセプト (遺伝子組換え) 125mg 含有
5	用法・用量	通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。
6	効能・効果	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)
7	備考	本剤は、T 細胞の活性化を選択的かつ抑制的に調節する生物製剤であり、点滴静注用製剤で承認されている。今回皮下注製剤を申請した。 別紙：添付文書案

1 添付文書（案）2013年5月

日本標準商品分類番号
873999

貯 法：遮光し、凍結を避け、2～8℃で保存
 使用期限：2年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

T細胞選択的共刺激調節剤

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
 注意-医師等の処方せんにより
 使用すること

オレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL

ORENCIA SYRINGE FOR S.C. INJECTION

アバタセプト（遺伝子組換え）製剤

【警告】

- 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。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現に注意すること。また、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まわ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、緊急時に十分に措置できる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、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 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勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

【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
- 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

成 分		1シリンジ 1mL 中の分量
有効成分	アバタセプト (遺伝子組換え)	125 mg
添加剤	精製白糖	170 mg
	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	8 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.286 mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.838 mg

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。培養工程の培地成分として、ウシの乳由来のD-ガラクトースを使用している。また、培養工程で遺伝子組換えヒトインスリンを使用しており、遺伝子組換えヒトインスリンの精製工程において、ブタ膵臓由来トリプシンを使用している。

2. 製剤の性状

外 観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
pH	6.8～7.4
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 3

【効能又は効果】

関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）

＜効能又は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。
- 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。

【用法及び用量】

通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- 負荷投与の用法及び用量は、アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の添付文書を参照すること。点滴静注が可能な患者においては、負荷投与から開始すること（「臨床成績」の項参照）。

- (2) 点滴静注から皮下注射に切り替える場合、負荷投与は行わず、次に予定している点滴静注の代わりに本剤の初回皮下注射を行うこと。
- (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。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）。

【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（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既往者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部レントゲン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) 慢性閉塞性肺疾患のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤と抗 TNF 製剤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、本薬と抗 TNF 製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、抗 TNF 製剤等の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。
- (2) 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構やワクチン接種に対する応答に影響を及ぼす可能性があるため、下記の点に注意すること。

1) 感染症

- ① 本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。感染症の再発を繰り返す患者、易感染性の状態にある患者、あるいは慢性、潜在性の感染又は局所感染がある患者に対して本剤の使用を考慮する場合、感染症の発現や増悪に十分注意すること。また、本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ② 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- (1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - (3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）などの検査により、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
- また、本剤投与中も、胸部レントゲン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しないこと。
- ③ 抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B 型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお、臨床試験では、ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。

2) 悪性腫瘍

臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている（「臨床成績」の項参照）。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。

3) 予防接種

本剤投与中及び投与中止後 3 ヶ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないこと。また、一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、予防接種の効果を低下させる可能性がある。

- (4) 慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、本薬投与により慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告があるので十分注意すること。
- (5) 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 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) 使用済みの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。

3. 副作用

副作用の概要（承認時まで）

<国内臨床試験>

国内臨床試験の二重盲検期間（6 ヶ月間）において、本剤投

与群 59 例中 31 例 (52.5%)、点滴静注用製剤投与群 59 例中 35 例 (59.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、本剤投与群では、上気道感染 10 例 (16.9%)、口内炎 5 例 (8.5%)、口腔咽頭痛 5 例 (8.5%)、点滴静注用製剤投与群では、上気道感染 14 例 (23.7%)、発疹 4 例 (6.8%)、高血圧 4 例 (6.8%) 等であった。

< 海外臨床試験 >

海外臨床試験の二重盲検期間 (6 ヶ月間) において、本剤投与群 736 例中 204 例 (27.7%)、点滴静注用製剤投与群 721 例中 210 例 (29.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、本剤投与群では、頭痛 16 例 (2.2%)、上気道感染 15 例 (2.0%)、傾眠 13 例 (1.8%)、点滴静注用製剤投与群では、頭痛 29 例 (4.0%)、下痢 16 例 (2.2%)、気管支炎 15 例 (2.1%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **重篤な感染症**：敗血症 (0.4%)、肺炎 (0.9%)、蜂巣炎 (0.4%)、局所感染 (0.2%)、尿路感染 (0.1%)、気管支炎 (0.1%)、憩室炎 (0.1%)、急性腎盂腎炎 (0.1%) 等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **重篤な過敏症** (頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。
- 3) **間質性肺炎** (1.7%)：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、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。(発現頻度は本剤又は点滴静注用製剤の海外臨床試験又は国内臨床試験の結果により算出した。)

種類\頻度	5%以上	5%未満
血液・リンパ系	白血球増加、リンパ球減少	白血球減少、血小板減少、赤芽球病、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、うつ病、不安、味覚異常、片頭痛、睡眠障害 (不眠症を含む)、脳梗塞、脳炎、末梢性ニューロパチー
眼		結膜炎、視力低下、眼乾燥、麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、角膜炎、細菌性結膜炎
耳		回転性めまい、中耳炎、耳鳴、耳不快感
循環器	血圧上昇、血圧低下、高血圧	徐脈、潮紅、動悸、頻脈、低血圧、ほてり、上室性期外収縮
呼吸器	上気道感染 (鼻咽頭炎を含む)、上気道の炎症	下気道感染 (気管支炎を含む)、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、肺炎、鼻漏、気管支痙攣、咽頭絞扼感、

種類\頻度	5%以上	5%未満
		口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、口内炎	下痢、胃炎、腹痛、消化不良、便秘、嘔吐、胃腸炎、憩室炎、アフタ性口内炎、歯感染、齲歯、歯周炎、歯周病、口腔内潰瘍形成、舌炎、胃潰瘍、口唇炎、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、逆流性食道炎、感染性腸炎、胃腸出血、歯肉炎、歯痛
皮膚	発疹 (湿疹、痒疹、紅斑を含む)	爪真菌症、感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、脱毛症、白癬感染、爪囲炎、蜂巣炎、ざ瘡、皮膚膿腫、蕁麻疹、乾癬、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破砕性血管炎、爪の障害、多汗症
筋・骨格系		関節痛、四肢痛、筋痙攣、骨髄炎、細菌性関節炎、背部痛
生殖器		無月経、月経過多
泌尿器	尿中白血球陽性	膀胱炎、膿尿、頻尿、尿中赤血球陽性、血尿、尿中血陽性、BUN 増加、尿中ブドウ糖陽性、腎盂腎炎、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、排尿困難
代謝		高脂血症、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、糖尿病、血中カリウム増加
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、胆管炎
投与部位		注射部位反応 (そう痒感、紅斑、疼痛、丘疹、発疹等)
抵抗機構		インフルエンザ様疾患、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、創傷感染、パルポウイルス感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ、水痘
その他		無力症、疲労、体重増加、異常感、胸痛、倦怠感、発熱、体重減少、総蛋白減少、低体温、季節性アレルギー、胸部不快感、末梢性浮腫、食欲不振

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し、適宜減量も考慮すること。

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まわ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（ラット及びウサギ）において本薬の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量（マウスで 300 mg/kg、ラット及びウサギで 200 mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて 200 mg/kg（ヒトに 125 mg を皮下投与した場合の全身曝露量(AUC)の25倍のAUC)で雌出生児に自己免疫様所見が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、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。動物実験（ラット）で本薬の乳汁移行が認められている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（国内での使用経験がない）。

7. 適用上の注意

- (1) **投与経路：**本剤は皮下注射にのみ使用すること。
- (2) **投与前：**
 - 1) 投与前に室温に戻しておくこと。
 - 2) 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。
- (3) **投与时：**
 - 1) 注射部位は大腿部、腹部、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) 皮膚の敏感な部位及び傷、発赤、硬結のある部位には注射しないこと。
 - 3) 本剤は 1 回に全量を使用し、再使用しないこと。

8. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では 13.9 ヶ月（投与期間 3～20 ヶ月の中央値）まで、海外では 31.2 ヶ月（投与期間 2～57 ヶ月の中央値）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。
- (2) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。
- (3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験において、投与期間中の抗体陽性率は 112 例中 4 例（3.6%）、投与後最長 168 日までの抗体陽性率は 112 例中 15 例（13.4%）であった。海外臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）¹⁾において、投与期間中の抗体陽性率は 684 例中 16 例（2.3%）、投与後最長 168 日までの抗体陽性率は 9 例中 0 例であった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない（「臨床成績」の項参照）。
- (4) マウスのがん原性試験（投与量 20、65 及び 200 mg/kg で週 1 回、雄：84 週間・雌：88 週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本薬の免疫抑制作用との関連が示唆されている。
- (5) 海外において、JC ウイルスの発現は確認されていないものの点滴静注用製剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。
- (6) 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない。

【薬物動態】

血中濃度（国内）^{2), 3)}

関節リウマチ患者 28 例に投与初日にアバセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注（負荷投与）及び本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを表 1 に示す。本剤の絶対バイオアベイラビリティは 78.4% であった。本剤 125 mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態時のトラフ濃度幾何平均値は 31～39 µg/mL であった。また、母集団薬物動態解析により推定された消失半減期は 13.2 日であった。

表 1 関節リウマチ患者にアバセプトを皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

Cmax ^a (µg/mL)	AUC ^{a, b} (µg·h/mL)
43 (28)	5889 (30)

a 幾何平均値（変動係数%）

b 1 投与間隔（7 日間）における血清中濃度曲線下面積

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績（第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験）²⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（6～8mg/週）でのランダム化二重盲検並行群間比較試験における 6 ヶ月後の ACR 改善基準 20% における有効率（ACR20）を表 2 に示す。6 ヶ月後の ACR20 は本剤投与群と点滴静注用製剤投与群で同様であった。

表 2 ACR20（国内臨床試験）

	本剤投与群 ^a	点滴静注用製剤投与群
ACR20 (%) ^b	91.5	83.1
改善例数/ 有効性評価例数	54/59	49/59
群間差 (95%信頼区間) (%) ^c	8.5 (-9.3, 26.9)	

a 1 日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量で負荷投与を行った。

b ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数とともに 20% 以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20% 以上改善した症例の割合。

c 正確な 95% 信頼区間。

2. 海外臨床試験成績（第Ⅲ相臨床試験）⁴⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下（15 mg/週以上）でのランダム化二重盲検並行群間比較試験における 6 ヶ月後の ACR20 を表 3 に示す。本剤投与群の有効性は点滴静注用製剤投与群に対して非劣性であることが検証された。

表 3 ACR20（海外臨床試験）

	本剤投与群 ^a	点滴静注用製剤投与群
ACR20 (%) ^b	76.0	75.8
改善例数/ 有効性評価例数	527/693	514/678
群間差 (95%信頼区間) (%) ^c	0.3 (-4.2, 4.8)	

a 1 日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量で負荷投与を行った。

- b ACR コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに20%以上改善し、かつ残りの5項目中3項目が20%以上改善した症例の割合。
- c 体重<60 kg 未満・60~100 kg・100 kg 超>を層とした最小リスクウェイト (Stat. Med. 19: 811-825, 2000) に基づき算出、非劣性マージン-7.5%。

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度^{5), 6)}

海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、悪性腫瘍の発現率は、本薬を投与（中央値12ヵ月）した2,111例のうち29例（1.4%）で、プラセボを投与した1,099例のうち12例（1.1%）と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において、本薬を投与した6,028例（16,671人・年）における悪性腫瘍の発現率は、100人・年当たり1.35であり、7年間ほぼ一定であった。このうち、黒色腫以外の皮膚癌が0.64、固形癌が0.62及び悪性血液疾患が0.10であった。主な固形癌は肺癌（0.14/100人・年）であり、主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.06/100人・年）であり、7年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける、悪性腫瘍全体の発現率、主な癌種別（黒色腫以外の皮膚癌、固形癌及び悪性血液疾患）の発現率、個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお、これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた。

4. 海外臨床試験における免疫原性^{7), 8)}

- (1) メトトレキサート併用下で実施した海外臨床試験において、アバタセプトの皮下投与時及び点滴静注時の免疫原性について検討した。アバタセプトに対する抗体陽性率は、皮下投与群1.1%（8/725例）、点滴静注群2.3%（16/710例）であり、点滴静注用製剤でこれまで得られた結果と同様であった。また、免疫原性による薬物動態、安全性又は有効性への明らかな影響は認められなかった。
- (2) 点滴静注用製剤による負荷投与を行わない本剤単独皮下投与時の免疫原性への影響を検討した。本剤単独群（49例）及びメトトレキサート併用群（51例）に投与開始4ヵ月時点で抗体陽性例は認められなかった。また、安全性についても、本剤の他の臨床試験で得られた結果と明らかな違いは認められなかった。
- (3) 本剤の3ヵ月間の投与中断及び再開による免疫原性への影響を検討した。本剤投与中断による抗体陽性率の上昇は、点滴静注用製剤の投与中断時に認められた結果と同様であった。最長3ヵ月間、本剤投与中断後に投与を再開した患者では、本剤投与を継続した患者と比べ、再開時の点滴静注用製剤による負荷投与の有無に係らず、効果の発現に明らかな違いは認められず、投与時反応も認められなかった。また、本試験での点滴静注用製剤による負荷投与なしの場合の安全性は、他の試験の結果と同様であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面のCD80/CD86に結合することでCD28を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果、関節リウマチの発症に関与するT細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し、さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタプロテアーゼ、炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

2. 薬理作用^{9), 10)}

アバタセプトは *in vitro* において抗原特異的なナイーブT細胞及びメモリーT細胞の増殖を減弱させ、IL-2、TNF- α 及びIFN- γ などの炎症性サイトカインの産生を抑制した。また、コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて、病態の進行、抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アバタセプト（遺伝子組換え）

Abatacept (Genetical Recombination)

本質：アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1~125番目はヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4、及び126~358番目はヒトIgG1に由来する改変型Fc領域からなり、131、137、140及び149番目のアミノ酸残基がSerに置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは358個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成される糖タンパク質（分子量：約92,000）である。

【包装】

オレンシア皮下注125mgシリンジ1mL：1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) 社内資料：メトトレキサート効果不十分の関節リウマチ患者を対象としたアバタセプト皮下投与及び点滴静脈内投与時の有効性及び安全性を比較する多施設共同、ランダム化二重盲検ダブルダミー海外第III相試験の二重盲検期間における電気化学発光法による免疫原性陽性率
- 2) 社内資料：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象としたアバタセプトの皮下注射時と点滴静注時の有効性、薬物動態、安全性及び免疫原性の類似性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検ダブルダミー第II/III相試験
- 3) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態及び曝露応答解析報告書
- 4) Genovese, M. C., et al. :Arthritis Rheum., 63(10), 2854 (2011)
- 5) 社内資料：点滴静注用製剤の海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 6) 社内資料：点滴静注用製剤及び皮下注製剤の海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 7) 社内資料：活動性関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与又は非併用投与下でのアバタセプト皮下投与時の免疫原性、定常状態のトラフ濃度及び安全性を検討する多施設共同、層別化、非盲検第III相試験
- 8) Kaine, J., et al. :Ann Rheum Dis., 71(1), 38(2012)
- 9) 社内資料：CD4陽性T細胞に対するアバタセプトの作用 (*in vitro*)
- 10) 社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用 (*in vivo*)

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。

ブリストル・マイヤーズ株式会社 メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿6-5-1
（TEL）0120-093-507

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

® : 登録商標



【製造販売元（輸入）】
ブリistol・マイヤーズ株式会社
東京都新宿区西新宿 6-5-1

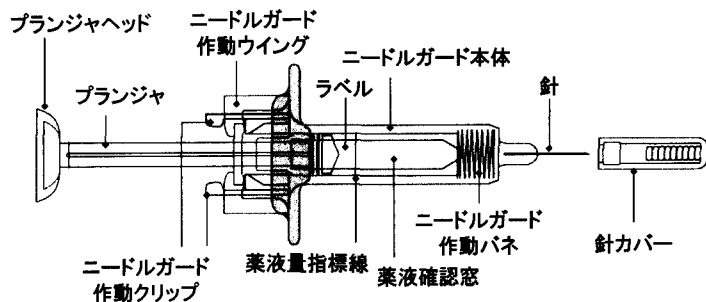


【販売元】
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

オレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL プレフィルドシリンジの取り扱い方法

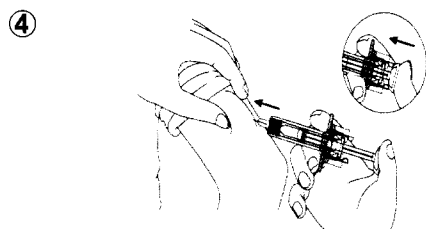
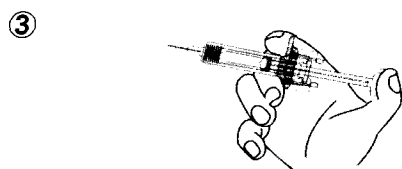
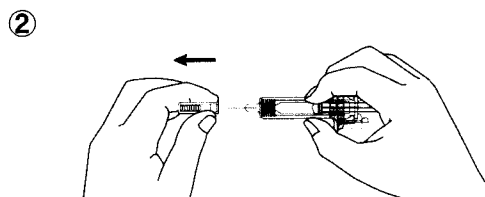
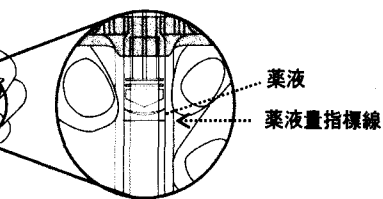
1. 各部の名称と機能

- オレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL のプレフィルドシリンジには、ニードルガード（針刺し防止機能）が付いており、注射後は針が内部に格納されます。操作中は、「ニードルガード作動クリップ」に触れないようにしてください。

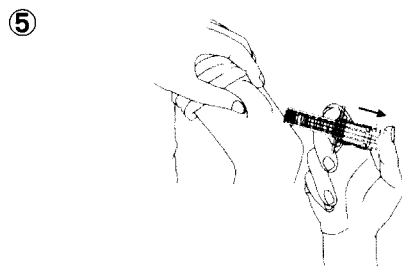


2. 操作方法

- ① **① シリンジ及び薬液を確認します**
- プレフィルドシリンジのニードルガード本体部分を、針カバーを下にした状態で持ちます。ニードルガード作動クリップには触れないでください。シリンジが壊れていないか、また、期限が過ぎていないかを確認してください。薬液確認窓から、薬液が無色～微黄色の溶液であることを確認してください。
- ・ 投与前に冷蔵庫から出して室温に戻してください。
 - ・ 薬液の濁り・変色、異物の混入が見られる場合は使用を中止してください。
 - ・ 薬液量指標線まで薬液が入っていることを確認してください。
 - ・ 薬液中に気泡が見られますが、問題はありません。
- ② **② 針カバーを取り外します**
- 投与直前まで針カバーは取り外さないでください。投与の準備が整ったら、片手で本体を持ち、もう一方の手で針カバーをまっすぐ取り外してください。
- ・ 針カバーを取り外す際、針やプランジャ、プランジャヘッドには触れないようご注意ください。
 - ・ 針カバーを取り外した後は、速やかに投与してください。
 - ・ 針の先端に薬液の滴が見られることがありますが、問題はありません。
- ③ **③ シリンジの持ち方**
- 人差し指と中指で本体を挟むようにし、親指をそっとプランジャヘッドに添えてください。なお、プランジャヘッドを押ししたり、引いたりしないでください。
- ④ **④ 薬液を皮下注射します**
- シリンジを持っていないほうの手で、あらかじめ消毒した部位を軽くつまみます。針先を皮膚に対して45度程度の角度で素早く刺入してください。次いで、プランジャヘッドをゆっくりと最後まで押し切ってください。
- ・ 皮下注射は、大腿部、腹部、上腕部のいずれかに行ってください。
 - ・ ニードルガードを作動させるには、プランジャヘッドを最後まで押し切る必要があります。
- ⑤ **⑤ 針を抜きます**
- 注射針を刺したまま、プランジャヘッドを押している圧力をゆっくりと緩めてください。ニードルガード作動バネが伸びて針が抜け、針全体が格納されます。針全体が格納されたら、皮膚からシリンジ本体を離してください。



【上腕部へ投与する場合】



使用後のプレフィルドシリンジは分解せずに、医療廃棄物として適切に廃棄してください。

(新聞発表用)

1	販 売 名	アセリオ静注液 1 0 0 0 m g
2	一 般 名	アセトアミノフェン
3	申 請 者 名	テルモ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 瓶中にアセトアミノフェン 1000mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	<p>下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。</p> <p><成人における疼痛></p> <p>通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000mg を限度とする。</p> <p>ただし、体重 50kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 15mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60mg/kg を限度とする。</p> <p><成人における発熱></p> <p>通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500mg を限度とする。</p> <p><2 歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱></p> <p>通常、2 歳以上の幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 10～15mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。</p> <p><乳児及び 2 歳未満の幼児における疼痛及び発熱></p> <p>通常、乳児及び 2 歳未満の幼児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 7.5mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 30mg/kg を限度とする。</p>
6	効 能 ・ 効 果	経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱
7	備 考	<p>・添付文書（案）は別紙として添付</p> <p>・本剤は 1 バイアル 100mL 中にアセトアミノフェン 1000mg を含有する注射剤である。</p>

2013年 9月作成 (第1版)

貯 法：室温保存
使用期限：容器、外箱に表示
注 意：取扱い上の注意の項参照

日本標準商品分類番号 871141	
承認番号	
薬価収載	薬価基準収載
販売開始	
国際誕生	2001年6月19日

解熱鎮痛剤
アセトアミノフェン静注液

劇薬
処方せん医薬品^注

アセリオ[®] 静注液 1000mg
acelio[®] Intravenous Injection 1000mg

【警告】

- (1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること〔2.重要な基本的注意(8)〕の項参照。
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること〔8.過量投与〕の項参照。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な肝障害のある患者
〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 消化性潰瘍のある患者
〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重篤な血液の異常のある患者
〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (5) 重篤な腎障害のある患者
〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (6) 重篤な心機能不全のある患者
〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕
- (7) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者
〔アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。〕

【組成・性状】**〈成分・分量〉（1バイアル100mL中）**

有効成分	(日局) アセトアミノフェン	1000mg
添加物	D-マンニトール	3850mg
	L-システイン塩酸塩水和物	25mg
	リン酸水素ナトリウム二水和物	13mg
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量

〈性状〉

性状	無色～微黄色澄明の液である。
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

経口製剤及び坐剤の投与が困難で、静注剤による緊急の治療が必要である場合等、静注剤の投与が臨床的に妥当である場合に本剤の使用を考慮すること。経口製剤又は坐剤の投与が可能になれば速やかに投与を中止し、経口製剤又は坐剤の投与に切り替えること。

【用法及び用量】

下記のとおり本剤を15分かけて静脈内投与すること。

＜成人における疼痛＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。

ただし、体重50kg未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回15mgを上限として静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。1日総量として60mg/kgを限度とする。

＜成人における発熱＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。

＜2歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱＞

通常、2歳以上の幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。

＜乳児及び2歳未満の幼児における疼痛及び発熱＞

通常、乳児及び2歳未満の幼児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回7.5mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として30mg/kgを限度とする。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の投与に際しては、投与速度を厳守すること（本剤の有効性及び安全性は本剤を15分かけて静脈内投与した臨床試験において確認されている。【臨床成績】の項参照）。なお、本剤の投与速度及び投与量により、循環動態に影響を及ぼすことが明らかに予想される患者には投与しないこと。
- (2) 乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり。（「1.慎重投与」及び「2.重要な基本的注意」の項参照）

体重	アセリオ静注液1000mg
5kg	3.75 mL
10kg	7.5～15 mL
20kg	20～30 mL
30kg	30～45 mL

- (3) 乳児、幼児及び小児に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mg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）**

- (1) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる（「3.相互作用」の項参照）。〕
- (2) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕
- (3) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕

注) 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

- (4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。〕
- (5) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕
- (6) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがある。〕
- (7) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (8) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (11) 高齢者（「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (12) 小児等（「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用は、発熱、痛みの程度を考慮し、最小限の投与量及び期間にとどめること。
- (2) 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。本剤の投与直後には経口製剤及び坐剤に比べて血中濃度が高くなることから、過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等の発現に特に留意すること。特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、疼痛または発熱の原疾患に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (8) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。1日総量1500mgを越す高用量で長期投与する場合に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。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。

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
アルコール（飲酒）	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝薬 ワルファリン	クマリン系抗凝薬の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	作用機序については、ワルファリンの酸化経路またはビタミンK依存性凝固因子合成関連酵素への作用が考えられている。
イソニアジド	イソニアジドの長期連用者において、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	イソニアジドはCYP2E1を誘導する。そのためアセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
カルバマセピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン	これらの薬剤の長期連用者において、アセトアミノフェンの血中濃度が低下するとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進され血中濃度が低下する。

4. 副作用

国内において、本剤の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身紅潮、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱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。
- 3) 喘息発作の誘発（頻度不明）：喘息発作を誘発することがある。
- 4) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 顆粒球減少症（頻度不明）：顆粒球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認めら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。
- 7) 間質性腎炎（頻度不明）、急性腎不全（頻度不明）：間質性腎炎、急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）等注）
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等
その他	過敏症注）

注）このような症状（異常）があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、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（「2. 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) 妊娠中および授乳中の投与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婦人および授乳婦への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみとすること。
- (2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- (3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている¹⁾。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

8. 過量投与

- (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。
- (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

9. 適用上の注意

投与に際し、本剤への他剤の混注は行わないこと。

10. その他の注意

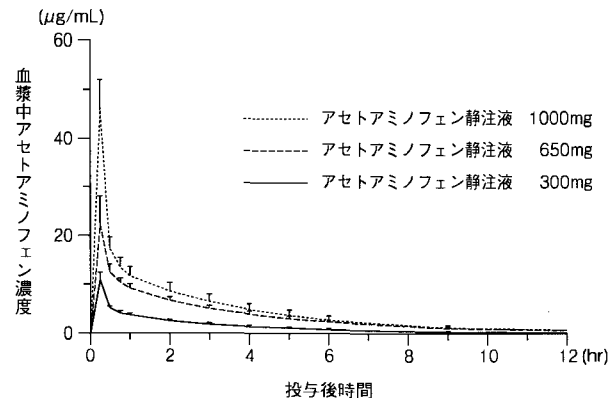
- 類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起すことがある。
- 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量1.5～27kg、服用期間4～30年）していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 本剤の単回投与（国内臨床試験）²⁾

日本人健康成人男性に本剤30, 65, 100mL（アセトアミノフェンとして300, 650, 1000mg）をいずれも15分かけて静脈内投与したとき、血漿中アセトアミノフェン濃度推移および薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。投与量にかかわらず、血漿中濃度は投与終了直後にC_{max}に達した後、約2.5時間のt_{1/2}で低下した。300mgから1000mgの用量範囲で、血漿中未変化体濃度のC_{max}およびAUCは用量に比例して増加し、線形性が認められた。



血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均±標準偏差）

血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

投与量	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
300mg	17.38(1.87)	11.6(1.37)	2.79(0.28)	0.238(0.033)	0.25(0.0)
650mg	44.29(4.15)	22.35(5.72)	2.83(0.37)	0.212(0.029)	0.25(0.0)
1000mg	59.72(10.83)	46.17(5.93)	2.59(0.20)	0.253(0.042)	0.25(0.0)

平均値（標準偏差），n=8

(2) 本剤の反復投与（国内臨床試験）³⁾

日本人健康成人男性に本剤65mL（アセトアミノフェンとして650mg）を1日6回（4時間毎）2日間反復静脈内投与（投与速度65mL/15分）又は本剤100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）を1日4回（6時間毎）2日間反復静脈内投与（投与速度100mL/15分）したときの薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。いずれも反復投与を開始後12時間までに定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

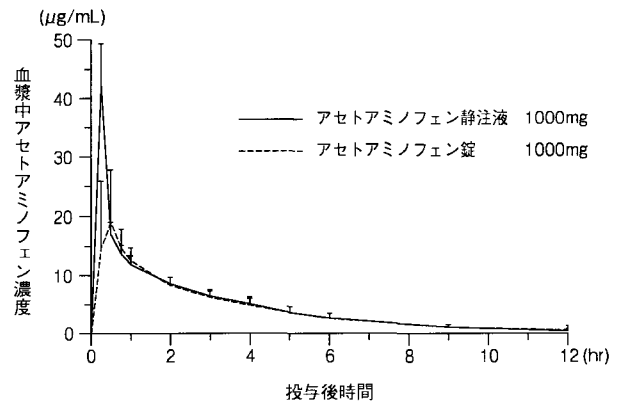
投与量	投与 (回)	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
650mg	1	30.66(1.87)	31.22(1.95)	2.53(0.32)	0.244(0.033)	0.25(0.0)
	12	44.34(6.42)	32.47(3.47)	2.61(0.21)	0.241(0.021)	0.25(0.0)
1000mg	1	52.35(5.77)	42.05(7.13)	2.39(0.14)	0.274(0.035)	0.25(0.0)
	8	64.37(11.31)	49.23(5.28)	2.65(0.32)	0.268(0.038)	0.25(0.0)

平均値（標準偏差），n=8

(3) 本剤と経口製剤の薬物動態比較（国内臨床試験）⁴⁾

日本人健康成人男性に本剤と経口製剤（いずれもアセトアミノフェンとして1000mg）をクロスオーバー法により単回投与（本剤の投与速度100mL/15分）したとき、血漿中アセトアミノフェン濃度推移および薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。C_{max}の増加、t_{max}の短縮はあったが投与後30分

以降の血漿中濃度は経口製剤と同様の推移を示し、AUCやt_{1/2}、尿中代謝物プロファイル等その他薬物動態パラメータに投与経路による違いは認められなかった。



血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均±標準偏差）

血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0-t} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
アセトアミノフェン静注液 (1000mg, 1バイアル)	19	60.01 (8.66)	43.01 (6.62)	2.72 (0.38)	0.256 (0.037)	0.25 (0.0)
アセトアミノフェン錠 (錠剤200mg, 5錠)	20	53.62 (9.87)	23.56 (8.51)	2.78 (0.47)	0.285 (0.051)	0.49 (0.24)

平均値（標準偏差）

(4) 小児（及び成人）における薬物動態パラメータ⁵⁾

本剤を小児集団（外国人）に15mg/kg及び成人（外国人）に1000mgを単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの推定値を以下に要約する。

サブ集団	平均値（標準偏差）				
	AUC (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)
新生児	62(11)	25(4)	7.0(2.7)	0.12(0.04)	1.1(0.2)
乳児	57(54)	29(24)	4.2(2.9)	0.29(0.15)	1.1(0.3)
幼児	38(8)	29(7)	3.0(1.5)	0.34(0.10)	1.2(0.3)
青年	41(7)	31(9)	2.9(0.7)	0.29(0.08)	1.1(0.3)
成人	43(11)	28(21)	2.4(0.6)	0.27(0.08)	0.8(0.2)

幼児及び青年におけるAUCは成人と同程度であるが、新生児及び乳児では成人より大きい。生後1ヶ月以上2歳未満の乳児及び28日齢までの新生児においては、投与量をそれぞれ33%及び50%減量し、投与間隔を6時間以上空けることにより、2歳以上の小児と同様のAUCが得られることが、乳児及び新生児の薬物動態データに基づいた用量シミュレーションにより示されている。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合

アセトアミノフェンの血漿蛋白結合率は低く、血漿中濃度60 µg/mLまでは結合はみられず、血漿中濃度280 µg/mLにおいても約20%であった⁶⁾。

(2) 組織への移行

妊娠した女性を対象とした試験で、アセトアミノフェンの経胎盤移行が示されている⁷⁾。

3. 代謝

アセトアミノフェンの代謝は主に肝臓で行われ、主な代謝経路には、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、チトクロムP450を介した酸化代謝経路の3つがある。チトクロムP450を介した酸化代謝経路では、主としてCYP2E1により反応性中間代謝物〔N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミン（NAPQI）〕が生成される。治療用量では、NAPQIは迅速にグルタチオン抱合を受け、その後さらに代謝されてシステインおよびメルカプツール酸との抱合体を形成する⁸⁾。

4. 排泄

アセトアミノフェン代謝物は主に尿中に排泄される。投与量の約80%が12時間以内に、90%以上が48時間以内に尿中に排泄された。アセトアミノフェン未変化体および各代謝物の尿中累積排泄率は、投与経路によらず同程度であった⁴⁾。

【臨床成績】

1. 本剤と経口製剤の薬物動態比較

日本人健康成人男性に本剤100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）を単回静脈内投与（投与速度100mL/15分）と経口製剤（アセトアミノフェンとして1000mg）を単回経口投与したとき、C_{max}の増加、t_{max}の短縮が認められたが、投与後30分以降の血漿中濃度は同様の推移を示した（【薬物動態】の項参照）。

2. 海外臨床試験

海外において、歯科治療後の疼痛、術後疼痛および小児発熱患者を対象に実施された臨床試験における有効性の主要な成績は以下の通りであった。

（注）対照薬として用いられているプロパセタモールはアセトアミノフェンのプロドラッグであり、血漿エステラーゼによって速やかにアセトアミノフェンとジエチルグリシンに変換される（プロパセタモール2000mgは約1000mgのアセトアミノフェンに変換される）。国内未承認の医薬品である。

< 歯科治療後の疼痛 >

無作為化二重盲検単回投与試験（海外試験）⁹⁾

第三臼歯抜歯後に中等度以上の疼痛を認めた患者152例を対象として、本剤1000mg、プロパセタモール2000mgまたはプラセボを単回投与（投与速度100mL/15分）した。投与後0.25～6時間までの各評価時点における本剤投与群の痛みの改善度は、いずれの時点においても、プラセボ投与群に比して有意な差が認められた（0.25～6時間の全時点でp<0.001）。

< 小児鼠蹊部ヘルニア修復術後の疼痛 >

無作為化二重盲検単回投与試験（海外試験）¹⁰⁾

鼠蹊部ヘルニア修復術を受け、術後に中等度以上の痛みを認めた小児患者185例を対象として、本剤15mg/kgまたはプロパセタモール30mg/kgを15分かけて単回投与した。投与後0.25～6時間までの各評価時点において疼痛強度をVASスケールで評価し、ベースラインからの疼痛強度の差により鎮痛効果を評価したところ、いずれの時点においても、本剤投与群とプロパセタモール投与群で同程度の疼痛強度差が認められた。

< 小児科領域における解熱 >

無作為化二重盲検実薬対照単回投与試験（海外試験）¹¹⁾

感染症による急性発熱（直腸体温38.5～41℃）のある小児患者（1ヵ月～12歳）67例を対象として、本剤15mg/kgまたはプロパセタモール30mg/kgを15分かけて単回投与した。投与後6時間の体温変化を評価したところ、ベースライン時の体温39.4℃に対し、本剤投与群の平均最大体温低下は-1.9℃であり、体温中央値は投与後2時間までに38℃以下になり、そのままの状態を3.5時間維持した。

【薬効薬理】

アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明されていないが、解熱剤としての有効性は視床下部の体温調節中枢への作用に起因するとされ、鎮痛作用は視床と大脳皮質に作用して痛覚閾値を上昇させることによると考えられている。作用機序としては、中枢神経系に作用し、プロスタグランジン（PG）合成、カンナビノイド受容体またはセロトニン作動系などに影響を及ぼすと考えられている¹²⁾。アセトアミノフェンの静脈内単回投与は、雄CD-1マウスを用いたフェニルベンゾキノン腹腔内投与による侵害受容反応に対して鎮痛作用を示した¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

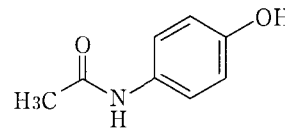
一般名：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl) acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

- 凍結保存しないこと。
- 低温下では、結晶析出の可能性があり、結晶が析出した場合は、湯煎（60℃以下）にて加温溶解後、放冷して使用すること。
- ガラス容器に破損がみられる場合や内容液が漏れている場合、あるいは内容液に混濁・浮遊物の異常が認められているときは使用しないこと。
- バイアル内部が陰圧になっているため、必ずエアークラップを先に刺すこと。
- 開封後は速やかに使用すること。
- 残液は使用しないこと。

【包装】

アセリオ静注液1000mg：100mL×12バイアル

【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか 小児科の進歩（診断と治療社）1983;2:95-101.
- 2) 社内資料（国内第I相試験、単回投与試験）
- 3) 社内資料（国内第I相試験、反復投与試験）
- 4) 社内資料（国内第I相試験、比較試験）
- 5) Ofirmev添付文書
- 6) Gazzard BG et al. J Pharm Pharmacol. 1973;25:964-967.
- 7) Naga Rani MA et al. J Indian Med Assoc. 1989;87(8):182-183.
- 8) 福本真理子 中毒研究 2003;16:285-297.
- 9) Moller PL et al. Anesthesia & Analgesia. 2005;101(1):90-96.
- 10) Murat I et al. Paediatr Anaesth. 2005;15(8):663-670.
- 11) Duhamel JF et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007 45(4):221-229.
- 12) 鈴木孝浩 ペインクリニック 2012;33(2):218-226.
- 13) 社内資料（マウス薬理試験）

【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。

テルモ株式会社 コールセンター
〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
TEL 0120-12-8195

TERUMO®

製造販売元：テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(新聞発表用)

1	販 売 名	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL, 同 400 mg/16 mL
2	一 般 名	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成分・含量	アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL : 1バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) を100 mg 含有 アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL : 1バイアル中にベバシズマブ (遺伝子組換え) を400 mg 含有
5	用法・用量	<p>[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]</p> <ul style="list-style-type: none">他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として1回5 mg/kg (体重) 又は10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として1回7.5 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。 <p>[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として1回15 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>[手術不能又は再発乳癌]</p> <p>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として1回10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p> <p>[悪性神経膠腫]</p> <p><u>通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として1回10 mg/kg (体重) を2週間間隔又は1回15 mg/kg (体重) を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</u> (下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 手術不能又は再発乳癌 悪性神経膠腫 (下線部は今回追加)
7	備 考	

抗悪性腫瘍剤/
抗VEGF^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体

アバスタチン[®]点滴静注用100mg/4mL
アバスタチン[®]点滴静注用400mg/16mL

AVASTIN[®]

ベバシズマブ(遺伝子組換え)注

日本標準商品分類番号

874291

	点滴静注用 100mg/4mL	点滴静注用 400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
薬価収載	2007年6月	2007年6月
販売開始	2007年6月	2007年6月
効能追加	20XX年X月	
国際誕生	2004年2月	

規制区分: 生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^{注2)}
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)



【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。
- 創傷治癒遅延による合併症(創し開、術後出血等)があらわれることがある。
 - 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと(「慎重投与」の項参照)。
 - 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
 - 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
- 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
- 本剤の投与により、肺出血(喀血)があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血(喀血)があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと(【禁忌】、「重大な副作用」の項参照)。
- 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。
- 高血圧性脳症又は高血圧性クレーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること(「重要な基本的

注意」、「重大な副作用」の項参照)。

- 可逆性後白質脳症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「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
- 喀血(2.5mL以上の鮮血の喀出)の既往のある患者[肺出血(喀血)があらわれ、死亡に至るおそれがある(【警告】、「重大な副作用」の項参照)。]

【組成・性状】

販売名	アバスタチン 点滴静注用 100mg/4mL	アバスタチン 点滴静注用 400mg/16mL
	4mL 中	16mL 中
成分・含有量(1バイアル中)	ベバシズマブ(遺伝子組換え) ^{注3)} 100mg	ベバシズマブ(遺伝子組換え) ^{注3)} 400mg
添加物	トレハロース 240mg、リン酸二水素ナトリウム水和物 23.2mg、無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg、ポリソルベート 20 1.6mg	トレハロース 960mg、リン酸二水素ナトリウム水和物 92.8mg、無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg、ポリソルベート 20 6.4mg
剤形	注射剤(バイアル)	
性状	透明~わずかに蛋白質特有の乳白光を呈する、無色~微褐色の液	
pH	5.9~6.3	
浸透圧比	約1(日局生理食塩液に対する比)	

注3) 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。製造工程の培地成分としてブタの胃組織由来成分(ペプトン)を使用している。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)として1回5mg/kg(体重)又は10mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)として1回7.5mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)として1回15mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
手術不能又は再発乳癌	パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

注2) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

悪性神経膠腫	通常、成人にはペバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
--------	--

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合
 - 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
 - 2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (2) 手術不能又は再発乳癌の場合
 - 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
 - 2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。
 - 3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。
- (3) 悪性神経膠腫の場合

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること（【臨床成績】の項参照）。扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。
- (5) 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。
- (6) 注射液の調製方法及び点滴時間
 - 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。初回投与時は90分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。
 - 2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行って良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者〔消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒遅延に

よる合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕

- (3) 脳転移を有する患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕
- (4) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (5) 抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕
- (6) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕
- (7) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕
- (8) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者〔うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）

2 重要な基本的注意

- (1) ショック、アナフィラキシー、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。
- (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）。
- (3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。
- (5) 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。

3 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例2,696例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19例、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評

価対象例 31 例の計 3,109 例⁴⁾中 2,083 例 (67.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 751 例 (24.2%)、白血球減少 745 例 (24.0%)、出血 597 例 (19.2%)、高血圧 556 例 (17.9%)、神経毒性 480 例 (15.4%)、疲労・けん怠感 466 例 (15.0%)、食欲減退 444 例 (14.3%)、悪心 424 例 (13.6%)、口内炎 357 例 (11.5%)、尿蛋白陽性 326 例 (10.5%)、脱毛症 326 例 (10.5%) 等であった (悪性神経腫瘍効能追加時)。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー (1.8%)

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 消化管穿孔 (0.8%)

消化管穿孔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。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

3) 瘻孔 (0.3%)

消化管瘻 (腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等) 又は消化管以外の瘻孔 (気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等) 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。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。

4) 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開 (0.5%) 及び術後出血 (0.4%) 等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 出血 (19.2%)

腫瘍関連出血を含む、消化管出血 (吐血、下血) (2.0%)、肺出血 (血痰・咯血) (1.2%)、脳出血 (0.1%) 等があらわれることがある。また、鼻出血 (15.1%)、歯肉出血 (1.4%)、腔出血 (0.1%未満) 等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血 (咯血) 又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

6) 血栓塞栓症

脳血管発作 (頻度不明⁵⁾)、一過性脳虚血発作 (0.1%未満)、心筋梗塞 (0.1%未満)、狭心症 (0.1%)、脳虚血 (頻度不明⁵⁾)、脳梗塞 (0.2%) 等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症 (0.2%)、肺塞栓症 (0.1%) 等の静脈血栓塞栓症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。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

7) 高血圧性脳症 (頻度不明⁵⁾)、高血圧性クリーゼ (頻度不明⁵⁾)

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような

患者には本剤を再投与しないこと。

8) 可逆性後白質脳症症候群 (0.1%未満)

可逆性後白質脳症症候群 (症状: 痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等) があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

9) ネフローゼ症候群 (0.1%未満)

ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症 (0.1%未満)、好中球減少 (24.2%)、白血球減少 (24.0%)、貧血 (8.0%)、血小板減少 (9.8%) があらわれることがあるので、定期的に血液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適切な処置を行うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。

11) 感染症 (8.3%)

好中球減少の有無にかかわらず肺炎 (0.6%)、敗血症 (0.2%) 等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

12) うっ血性心不全 (0.1%未満)

うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード 3 以上の左室機能不全が 2.2% の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。

13) 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、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 4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した 22 例の重複を除いた例数の合計。

注 5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	1-5%未満	1%未満
精神神経系	神経毒性 (末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等) (15.4%)	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、傾眠、痙攣
消化器	食欲減退 (14.3%)、悪心 (13.6%)、口内炎 (11.5%)、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害 ⁶⁾	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	消化不良、消化管潰瘍、胃炎、歯痛、歯周炎、痔核、齲歯、歯肉痛、腸閉塞、腸炎、逆流性食道炎、舌炎、胃腸炎、肛門周囲痛、歯の脱落
泌尿器	尿蛋白陽性 (10.5%)	尿中血陽性	BUN 増加、血中クレアチニン増加

肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 増加、LDH 増加等)	血中ビリルビン増加	
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリン D ダイマー増加	INR 増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、好中球数増加、APTT 延長、プロトロンビン時間延長
心・血管系	高血圧 (17.9%)、上室性頻脈 ^{注6)}		動悸、洞性頻脈
皮膚	脱毛症 (10.5%)、発疹、皮膚変色 ^{注6)} 、剥脱性皮膚炎 ^{注6)}	色素沈着、手足症候群、爪の障害、そう痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格痛 (肩部痛、殿部痛等)、筋骨格硬直、筋力低下、側腹部痛
呼吸器	肺高血圧症 ^{注6)}	しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、鼻炎、低酸素症
眼	眼障害 ^{注6)}		結膜炎、流涙増加、霧視
代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中リン減少、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、高カリウム血症、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、血中クロール減少、高血糖、血中ナトリウム増加、低カリウム血症
その他	疲労・けん怠感 (15.0%)、発熱、鼻中隔穿孔 ^{注6)} 、卵巣機能不全 (無月経等) ^{注6)}	上気道感染 (鼻咽頭炎等)、体重減少、Al-P 上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP 上昇、注射部位反応 (疼痛等)	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、口腔ヘルペス、脱水、カテーテル関連合併症 (感染、炎症等)、膿瘍、耳鳴、回転性めまい、毛包炎、熱感、顔面浮腫、帯状疱疹、静脈炎、感染性腸炎、耳不快感、疼痛、不規則月経、尿路感染

注 6) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること (「重大な副作用」の項参照)。

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患者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。妊娠する可能性がある患者は、本剤投与中、適切な避妊法を用いることが望ましい。また、本剤投与終了後も最低6か月間は避妊法を用いることが望ましい [本剤をウサギ (器官形成期) に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた] (「その他の注意」の項参照)。
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6か月間は授乳しないことが望ましい [ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成

長に影響を及ぼす可能性がある] (「その他の注意」の項参照)。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験はない) (「その他の注意」の項参照)。

7. 過量投与

ヒトで検討された最高用量である 20mg/kg (静脈内投与) において、重度の片頭痛が認められた。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100mL とする。

《必要抜き取り量計算式》

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{1 \text{ 回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$$

1 回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式
5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)

- 2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

- 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ペバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
- 2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと (【用法・用量】の項参照)。

9. その他の注意

- (1) ウサギの胚・胎児試験 (10~100mg/kg を器官形成期投与) において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。
- (2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与 (2~50mg/kg、週1回又は週2回投与) により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。
- (3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全 (β -HCG 妊娠検査陰性で3か月以上継続する無月経かつ FSH \geq 30MIU/mL) の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。
- (4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。
- (5) 適応外疾患に対する硝子体内 (用法・用量外) 投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている^{[1]、[2]、[3]}。

【薬物動態】

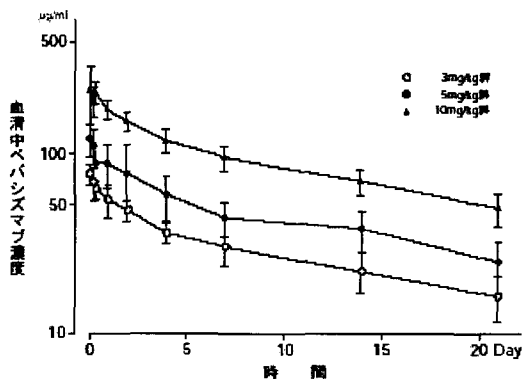
<日本人における成績>

1. 血中濃度

(1) 単回投与^[4]

結腸・直腸癌患者 18 例にペバシズマブ 3、5 又は 10mg/kg を 90 分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ペバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUC は投与量に比例して増加した。

単回投与後の血清中濃度 (N=6, mean ± SD)



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC (µg·day/mL)	Vd (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	t1/2 (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26±8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

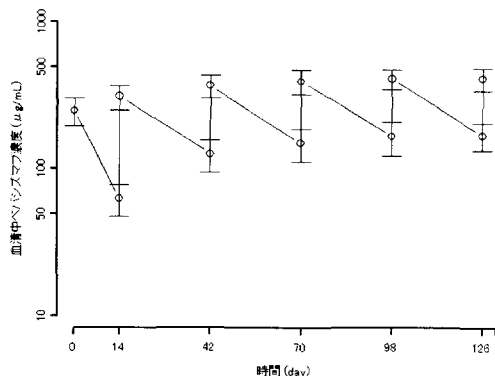
N=6, mean±SD

※本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は 1 回 5mg/kg、7.5mg/kg 及び 10mg/kg である【用法・用量】の項参照。

(2) 反復投与^{[5],[6]}

転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりペバシズマブ 10mg/kg の点滴静注を 2 週間隔で繰り返したときの血清中ペバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与 70 日後 (投与 6 回目) の最低及び最高血清中濃度は各々 149.0±37.4 (47 例) 及び 397.8±77.9 (43 例) µg/mL であり、投与 6 回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

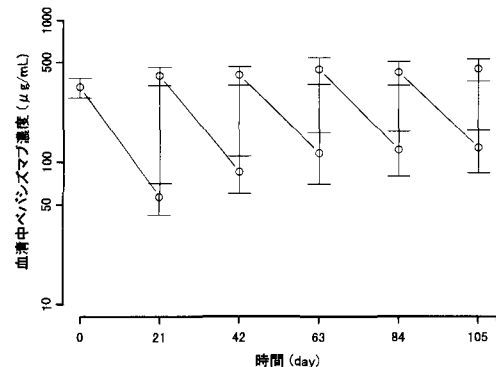
反復投与時 (10mg/kg/2 週間) の血清中濃度 (N=31-67, mean ± SD)



非小細胞肺癌患者 53 例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりペバシズマブ 15mg/kg の点滴静注を 3 週間隔で繰り返したときの血清中ペバシズマブ濃度

推移は以下のとおりであった。初回投与 63 日後 (投与 4 回目) の最低及び最高血清中濃度は各々 115.9±45.6 (20 例) 及び 450.3±97.3 (19 例) µg/mL であり、投与 4 回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した。

反復投与時 (15mg/kg/3 週間) の血清中濃度 (N=8-53, mean ± SD)



<外国人における成績 (参考)>

1. 血中濃度

491 例の患者に 1-20mg/kg の用量のペバシズマブを 1 週間隔、2 週間隔、若しくは 3 週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは 0.262L/day、女性は 0.207L/day であった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は 3.25L、女性は 2.66L であった。

(参考 動物実験の結果)

1. 分布^[7]

ウサギに ¹²⁵I 標識ペバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた。

2. 排泄^[8]

ウサギに ¹²⁵I 標識ペバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与 48 時間後の尿中に未変化体は検出されなかった。

【臨床成績】^{[9],[10]}

1. 国内臨床試験の成績

【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

○第 I / II 相試験 (JO19380 試験)^[11]

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法 (XELOX 療法) と本剤 1 回 7.5mg/kg 併用投与 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) による第 I / II 相試験を実施した。奏効率は 71.9% (PR 41/57 例) であった。無増悪生存期間の中央値は 336.0 日 (95%信頼区間: 293-380 日) であった。

○安全性確認試験 (JO18158 試験)^[12]

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4 療法) と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例^[7]には本剤 5mg/kg、既治療例^[8]には 10mg/kg の用量 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与) により実施した。奏効率は未治療例 79.4% (PR 27/34 例) で、既治療例で 47.8% (PR 11/23 例) で、全例で SD 以上であった (主治医評価)。

注 7) 未治療例: 初発進行病巣又は再発巣 (術後補助療法終了後 6 カ月以上経過して確認されたもの) に対する化学療

法を受けていない患者

注8)既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

○第I相試験 (JO18157 試験) ¹¹³⁾

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者 18 例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法 (5-FU//LV 療法) と本剤の併用投与 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与) による第 I 相試験を実施した。奏効率は 16.7% (PR 3/18 例) で、5mg/kg では 6 例全例が SD、10mg/kg では 6 例中 2 例が PR、4 例が SD であった。

【扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】

○第II相試験 (JO19907 試験) ¹¹⁴⁾

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法 (CP 療法) を対照群とし、CP 療法に本剤 15mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に、他剤投与終了後に本剤を投与) した第 II 相試験を実施した。CP 療法は両群とも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は CP 療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP 療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。

JO19907 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値(月)	ハザード比	%	P 値
CP 療法単独群 (n=58)	5.9	0.61 P=0.0090	31.0	P=0.0013
CP 療法+アバスタチン群 (n=117)	6.9		60.7	

【手術不能又は再発乳癌】

○第II相試験 (JO19901 試験) ¹¹⁵⁾

HER2 陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤 10mg/kg を併用 (28 日を 1 サイクルとし、第 1 日目、8 日目、15 日目にパクリタキセルを、第 1 日目、15 日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与) した第 II 相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は 12.9 カ月 (95% 信頼区間: 11.1-18.2 カ月)、奏効率は 73.5% (CR 5/117 例、PR 81/117 例) であった。

【悪性神経腫】

○第II相試験 (JO22506 試験) ¹¹⁶⁾

既治療の再発悪性神経腫患者 (膠芽腫 29 例、退形成性星細胞腫 1 例、退形成性乏突起星細胞腫 1 例) を対象に、本剤 10mg/kg の 2 週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者 29 例における 6 カ月無増悪生存率は 33.9%、1 年生存率は 34.5%、奏効率は 27.6% であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ 3.3 カ月及び 10.5 カ月であった。

2. 海外臨床試験の成績

【治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌】

○未治療例を対象とした第III相無作為化比較試験 (NO16966 試験) ¹¹⁷⁾

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (FOLFOX4 療法) 又は XELOX 療法に本剤又はプラセボを投与する 2×2 要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX4 療法との併用では 5mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与)、XELOX 療法との併用では 7.5mg/kg (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与に先立ち本剤を投与) とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらの FOLFOX4 療法又は XELOX 療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析の FOLFOX4 療法+本剤群と FOLFOX4 療法+プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX 療法+本剤群と XELOX 療法+プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。

NO16966 試験の有効性 (優越性検定) に関する成績

投与群	無増悪生存期間 ^{注9)}		生存期間 ^{注10)}	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
化学療法 ^{注11)} + プラセボ群 (n=701)	8.02	0.83 P=0.0023	19.91	0.89 P=0.0769
化学療法 ^{注11)} + アバスタチン群 (n=699)	9.36		21.22	
XELOX 療法+ プラセボ群 (n=350)	7.39	0.77 P=0.0026	19.19	0.84 P=0.0698
XELOX 療法+ アバスタチン群 (n=350)	9.26		21.36	
FOLFOX4 療法+ プラセボ群 (n=351)	8.57	0.89 P=0.1871	20.34	0.94 P=0.4937
FOLFOX4 療法+ アバスタチン群 (n=349)	9.40		21.16	

注9)カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注10)カットオフ日：2007年1月31日

注11)化学療法：FOLFOX4 療法又は XELOX 療法

○既治療例を対象とした第III相無作為化比較試験

(E3200 試験) ¹¹⁸⁾

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX4 療法群を対照とし、FOLFOX4 療法に本剤 10mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤に先立ち本剤を投与) を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX4 療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。

E3200 試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	% (有効例)	P 値	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
FOLFOX4 療法群 (n=292)	8.6 (25)	P < 0.0001	4.5	0.518 P < 0.0001	10.8	0.751 P = 0.0012
FOLFOX4 療法+ アバスタチン群 (n=293)	22.2 (65)		7.5		13.0	

○未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2107g 試験) ^[19]

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (IFL 療法) を対照群とし、IFL 療法に本剤 5mg/kg (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) 又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群では IFL 療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2107g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
IFL 療法+プラセボ群 (n=411)	6.28	0.577 P<0.0001	15.80	0.714 P<0.0001
IFL 療法+アバスチン群 (n=402)	10.58		20.37	

○未治療例を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験 (AVF2192g 試験) ^[20]

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法 (5-FU/LV 療法) を対照群とし、5-FU/LV 療法に本剤 5mg/kg を併用投与 (14 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV 療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

AVF2192g 試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値 (月)	ハザード比	中央値 (月)	ハザード比
5-FU/LV 療法+プラセボ群 (n=105)	5.52	0.496 P=0.0002	13.24	0.766 P=0.0942
5-FU/LV 療法+アバスチン群 (n=104)	9.17		16.56	

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした 5-FU/LV 療法に本剤を併用した、上記試験を含む 3 試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある ^[21]。

【扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌】

○未治療例を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験 (E4599 試験) ^[22]

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP 療法を対照群とし、CP 療法に本剤 15 mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は CP 療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP 療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた。

○未治療例を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験 (BO17704 試験) ^[23]

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者

者を対象に、シスプラチン・ゲムシタピン塩酸塩療法 (GC 療法)、ゲムシタピン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用) を対照群とし、GC 療法に本剤 7.5 mg/kg (未承認) 又は 15 mg/kg を併用投与 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。GC 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は GC 療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤 7.5 mg/kg 及び 15 mg/kg 併用群の両群で、GC 療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。

E4599 試験及び BO17704 試験の有効性に関する成績

評価項目	投与群	E4599 試験			BO17704 試験		
		n	中央値 (月)	ハザード比	n	中央値 (月)	ハザード比
生存期間	アバスチン非投与群 ^[22]	433	10.3	0.79 P=0.003	347	13.1	1.03 P=0.7613
	化学療法 ^[23] + アバスチン 15 mg/kg	417	12.3		351	13.4	
	化学療法 ^[23] + アバスチン 7.5 mg/kg 群	—	—		345	13.6	
無増悪生存期間	アバスチン非投与群 ^[22]	433	4.5	0.66 P<0.001	347	6.1	0.82 P=0.0301
	化学療法 ^[23] + アバスチン 15 mg/kg 群	417	6.2		351	6.5	
	化学療法 ^[23] + アバスチン 7.5 mg/kg 群	—	—		345	6.7	

注 12)アバスチン非投与群: E4599 試験は CP 療法単独群、BO17704 試験は GC 療法 + プラセボ群

注 13)化学療法: E4599 試験は CP 療法、BO17704 試験は GC 療法

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は 1 回 15 mg/kg である (【用法・用量】の項参照)。

○未治療例を対象とした第Ⅱ相無作為化比較試験 (AVF0757g 試験) ^[24]

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP 療法を対照群とし、CP 療法に本剤 7.5 mg/kg (未承認) 又は 15 mg/kg を併用 (21 日を 1 サイクルとし、第 1 日目に他剤投与終了後に本剤を投与) したときの有効性を検討した。CP 療法はいずれの群でも 6 サイクルまでとし、本剤の投与は CP 療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は 18 サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤 15 mg/kg 併用群では、CP 療法に比べ Time to disease progression (TTP) の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。

AVF0757g 試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値 (月)	ハザード比	%	P 値
CP 療法単独群 (n=25)	4.0	—	12.0	—
CP 療法+アバスチン 15mg/kg 群 (n=32)	7.4	0.41 P=0.0028	31.3	P=0.085 7
CP 療法+アバスチン 7.5mg/kg 群 (n=22)	4.3	0.85 P=0.5963	31.8	P=0.097 6

※本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15 mg/kgである（【用法・用量】の項参照）。

【手術不能又は再発乳癌】

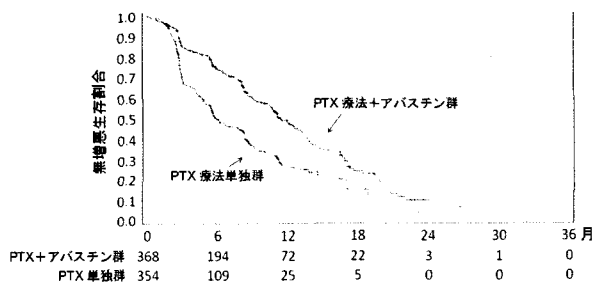
○化学療法未治療例を対象とした第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）^[25]

HER2陰性^{注14)}で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル療法（PTX療法）を対照群とし、PTX療法に本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にPTXを、第1日目、15日目にPTX投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析（2005年2月9日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった。

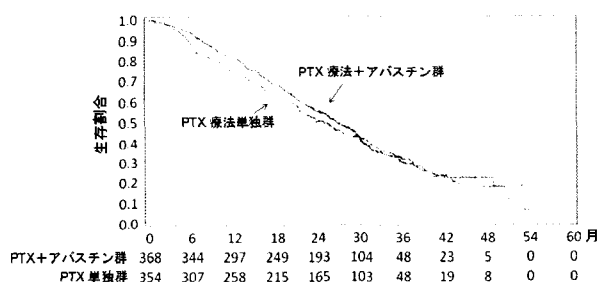
E2100試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
PTX療法単独群 (n=354)	5.8	P<0.0001	24.8	P=0.1374
PTX療法+アバスチン群 (n=368)	11.3		26.5	

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



注14)E2100試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療のHER2陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならないHER2発現不明乳癌患者も登録可能であった。

3. 国際共同臨床試験の成績

【悪性神経腫】

○初発の膠芽腫を対象とした第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990試験）^[26]

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T療法）に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1日1回連日投与）の併用期間（6週間）中は、10mg/kg（第1日目から2週間隔、4回投与）とし、テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28日を1サイクルとし、第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施）中は、本剤10mg/kg（28日を1サイクルとして、第1日目、15日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう一つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった。

BO21990試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値(月)	ハザード比	中央値(月)	ハザード比
RT/T療法+プラセボ群 (n=463) ^{注15)}	6.2	P<0.0001	16.7	P=0.0987
RT/T療法+アバスチン群 (n=458) ^{注16)}	10.6		16.8	

注15)日本人患者25例を含む

注16)日本人患者19例を含む

【薬効薬理】

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している^{[27],[28]}。

1. 抗腫瘍効果^{[29],[30],[31],[32],[33]}

ヒト癌細胞株をヌードマウスに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87MG）、卵巣癌（SKOV-3）、前立腺癌（DU145）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた。また、ヒト大腸癌（HM7）、前立腺癌（DU145）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、各々肝臓、肺への転移を抑制した。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した。

2. 作用機序^{[34],[35]}

ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ベバシズマブ (遺伝子組換え)
(Bevacizumab (Genetical Recombination)) (JAN)
構造式: アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖
2 分子からなる糖たん白質
分子式: 軽鎖 (1-214 残基) (C₁₀₃₄H₁₃₉₁N₂₇₃O₃₃₈S₆)
重鎖 (1-453 残基) (C₂₂₃₅H₃₄₁₃N₅₈₅O₆₇₈S₁₆)
分子量: 約 149,000

【包装】

アバスチン点滴静注用 100mg/4mL : 1 バイアル
アバスチン点滴静注用 400mg/16mL : 1 バイアル

【主要文献】

- 1.The CATT Research Group. N Engl J Med:364,1897 (2011).
- 2.Curtis LH et al. Arch Ophthalmol:128,1273 (2010).
- 3.Gower EW, et al. ARVO:Poster 6644, (2011).
- 4.社内資料:国内第 I 相試験(JO18157 試験)単回投与時の薬物動態.
- 5.社内資料:国内第 II 相試験(JO19901 試験)反復投与時の血中濃度.
- 6.社内資料:国内第 II 相試験(JO19907 試験)反復投与時の血中濃度.
- 7.社内資料:薬物動態試験(分布:ウサギ分布試験).
- 8.社内資料:薬物動態試験(排泄:ウサギ試験).
- 9.審査報告書.
- 10.社内資料:アバスチン点滴静注用適正使用ガイド.
- 11.社内資料:国内第 I / II 相試験(JO19380 試験).
- 12.社内資料:国内安全性確認試験(JO18158 試験).
- 13.社内資料:国内第 I 相試験(JO18157 試験).
- 14.社内資料:国内第 II 相試験(JO19907 試験).
- 15.社内資料:国内第 II 相試験(JO19901 試験).
- 16.社内資料:国内第 II 相試験(JO22506 試験).
- 17.社内資料:海外第 III 相比較試験(NO16966 試験).
- 18.社内資料:海外第 III 相比較試験(E3200 試験).
- 19.社内資料:海外第 III 相比較試験(AVF2107g 試験).
- 20.社内資料:海外第 II 相比較試験(AVF2192g 試験).
- 21.Kabbinavar FF, et al. : J Clin Oncol:23,3706 (2005).
- 22.Sandler A, et al. : N Engl J Med:355,2542 (2006).
- 23.社内資料:海外第 III 相比較試験(BO17704 試験).
- 24.社内資料:海外第 II 相比較試験(AVF0757g 試験).
- 25.社内資料:海外第 III 相比較試験(E2100 試験).
- 26.社内資料:国際共同第 III 相比較試験(BO21990 試験).
- 27.Ferrara N, et al. : Nat Med:9,669 (2003).
- 28.Ferrara N, et al. : Endocr Rev:18,4 (1997).
- 29.Gerber H - P, et al. : Cancer Res:65,671 (2005).
- 30.Yanagisawa M, et al. : Oncol Rep:22,241 (2009).
- 31.社内資料:ヒト肺癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討.
- 32.社内資料:ヒト乳癌 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討.
- 33.社内資料:ヒト膠芽腫 xenograft モデルにおける抗腫瘍効果の検討.
- 34.Presta LG, et al. : Cancer Res:57,4593 (1997).
- 35.Willett CG, et al. : Nat Med:10,145 (2004).

【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
TEL : 0120-189706
FAX : 0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



Roche ロシュグループ

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

(報道発表用)

1	販 売 名	プログラフカプセル 0.5mg プログラフカプセル 1mg
2	一 般 名	タクロリムス水和物
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	プログラフカプセル 0.5mg (タクロリムス水和物 0.51mg 含有) プログラフカプセル 1mg (タクロリムス水和物 1.02mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>腎移植の場合 通常、移植 2 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は 1 回 0.06mg/kg、1 日 2 回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>肝移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は 1 日量 0.10mg/kg を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>心移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.03~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.075~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>肺移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.05~0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>膵移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>小腸移植の場合 通常、初期にはタクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最小量で維持する。</p> <p>骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前よりタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして 1 回 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして 1 回 0.15mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。</p> <p>なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル (trough level) の血中濃度を参</p>

		<p>考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。</p> <p>重症筋無力症の場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p>関節リウマチの場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。</p> <p>ループス腎炎の場合 通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。</p> <p>潰瘍性大腸炎の場合 通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。</p> <p><u>多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合</u> <u>通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部変更)</p>
6	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植，膵移植，小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合） 6. 難治性（ステロイド抵抗性，ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限り） 7. <u>多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎</u> <p style="text-align: right;">(下線部変更)</p>
7	備考	<p>添付文書(案)を別紙として添付 本剤は免疫抑制剤である。</p>

劇薬、処方せん医薬品

注意：医師等の処方せんにより
使用すること

劇薬、処方せん医薬品

注意：医師等の処方せんにより
使用すること

免疫抑制剤

プログラフ®カプセル0.5mg

プログラフ®カプセル1mg

タクロリムス水和物カプセル

Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

日本標準商品分類番号

873999

	0.5 mg	1mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
薬価収載	1996年6月	1993年5月
販売開始	1996年8月	1993年6月
*再審査結果	2012年6月	
**効能追加	2013年X月	
国際誕生	1993年4月	

貯 法：室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存
すること。〕

使用期限：ケース等に表示(製造後3年)
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

【効能・効果】

1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植
2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
3. 重症筋無力症
4. 関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)
5. ループス腎炎(ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)
6. 難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)の活動期潰瘍性大腸炎(中等症～重症に限り)
- ** 7. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 骨髄移植時の使用に際し、HLA 適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。
- (2) 重症筋無力症では、本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[本剤の単独使用の経験は少なく、ステロイド剤未治療例における使用経験はない。]
- (3) 関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ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症状が残る場合に投与すること。
- (4) ループス腎炎では、急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- (5) 潰瘍性大腸炎では、治療指針等を参考に、難治性(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)であることを確認すること。
- (6) 潰瘍性大腸炎では、本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

【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) シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3) カリウム保持性利尿剤投与中の患者(「重要な基本的注意」及び「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】

1. 組成

	有効成分(1カプセル中)	添加物
プログラフカプセル 0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして 0.5mg)	乳糖水和物、ヒプロメ 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、ゼラチン、ラウリ ル硫酸ナトリウム
プログラフカプセル 1mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして 1mg)	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量	識別 コード
プログラフ カプセル 0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色	(5 5)	田 607
			号数 重量 5号 約93mg	
プログラフ カプセル 1mg	硬カプセル剤	白色	(5 5)	田 617
			号数 重量 5号 約93mg	

【用法・用量】

腎移植の場合

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

肝移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

心移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05~0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

肺移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

小腸移植の場合

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

骨髄移植の場合

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

重症筋無力症の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

関節リウマチの場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

ループス腎炎の場合

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

潰瘍性大腸炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10~15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし投与量を調節する。

** 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5~10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節するには全血中濃度を測定すること。
- (2) カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。
 - 1) 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。(顆粒のカプセルに対するC_{max}比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08;「薬物動態」の項参照)
 - 2) カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。
- (3) 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度(およそ投与12時間後)をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。なお、骨髄移植ではクレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。
- (4) 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性があるので注意すること。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状況及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。

(5) 肝移植、腎移植及び骨髄移植では、市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。(「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

(6) 骨髄移植では血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10~20ng/mLとすること。

(7) 重症筋無力症では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

(8) 関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

(9) ループス腎炎では、副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

(10) 肝障害あるいは腎障害のある患者では、副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

(11) 潰瘍性大腸炎では、治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。

(12) 潰瘍性大腸炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。(「臨床成績」の項(第Ⅲ相試験での用量調節法)参照)

1) 初回投与から2週間まで

・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。

・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。

・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時(3回目)の用量調節を実施する。

2) 2週以降

・投与開始後2週時(3回目)の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。

3) 用量調節にあたっては服薬時の食事条件(食後投与/空腹時投与)が同じ血中トラフ濃度を用いる。

(13) 潰瘍性大腸炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

(14) 潰瘍性大腸炎では、2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。

(15) 潰瘍性大腸炎では、通常、3カ月までの投与とすること。

** (16) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。

** (17) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への投与にあたってはカプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。

** (18) 本剤を多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に投与する場合、投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後にはステロイド剤の漸減を考慮すること。(「臨床成績」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) 肝障害のある患者[薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が

上昇する可能性がある。]

- (2) 腎障害のある患者[腎障害が悪化する可能性がある。]
- (3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (4) 感染症のある患者[感染症が悪化する可能性がある。]
- (5) 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者[間質性肺炎が悪化する可能性がある。(「副作用」の項参照)]

2. 重要な基本的注意

- (1) 腎障害の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。なお、関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。また、ループス腎炎患者では病態の進行による腎障害の悪化もみられるので特に注意すること。
- (2) 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン)の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。
- (3) 高血糖、尿糖等の**膵機能障害**の発現頻度が高い(「副作用」の項参照)ので、頻回に臨床検査(血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。
- (4) 本剤投与中に**心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害**(心機能低下、壁肥厚を含む)等が認められている(「副作用」の項参照)ので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。なお、ループス腎炎患者では、その基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。
- (5) 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
- (6) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- (7) 過度の免疫抑制により**感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生**の可能性があるので、十分注意すること。
- (8) 免疫抑制剤を投与された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による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。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やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- (9) 重症筋無力症では、胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。(本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。)
- (10) 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- (11) 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。
- (12) 潰瘍性大腸炎における本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

** (13) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者においては、本剤によりニューモシテイス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。(「薬

物動態」の項参照)

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 等	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオオーラル)	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、副作用が増強されたとの報告がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤とシクロスポリンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が上昇し、ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。	本剤とボセンタンは薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため、併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンは CYP3A4 で代謝されるとともに CYP3A4 誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA、アルマトール) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン)	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

(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
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ポリコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等		
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソパム アミオダロン		
飲食物 グレープフルーツ ジュース		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テラプレビル	テラプレビル 750mg 1日3回8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告 ²⁾ がある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン ^{**} 抗生物質 リファンピシシ	本剤の血中濃度が低下し、拒絶反応出現の可能性が有る。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進される。
飲食物 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	薬物代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるためと考えられている。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザ HAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬 (DMARD) メトトレキサート等	過度の免疫抑制が起こることがある。 (「重要な基本的注意」の項参照)	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。

※※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある(機序不明)。

4. 副作用

○移植領域

承認時までの臨床試験及び市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した肝移植症例 808 例、骨髄移植における移植片対宿主病の治療症例 236 例、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の予防症例 482 例及び腎移植症例 1,978 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症、腎障害、高血糖、肝機能異常、高尿酸血症、高カリウム血症であった。

なお、承認時までの移植領域における臨床試験において、本剤の投与を中止するに至った主な副作用・臨床検査値異常は、腎障害、高血糖及び胸痛であった(表1及び表2)。腎機能検査値異常のうち、クレアチニン上昇及びBUN上昇の多くは本剤投与4週間以内に出現した(表3)。

(肝移植・骨髄移植・腎移植再審査結果通知:2008年12月)

*承認時まで国内における心移植、肺移植、脾移植及び

小腸移植での臨床試験成績は得られていない。

市販後の調査において、本剤(カプセル・顆粒・注射液)を投与した心移植症例 20 例、肺移植症例 29 例及び脾移植症例 36 例での主な副作用・臨床検査値異常は、感染症 28.2% (24/85)、腎障害 9.4% (8/85)、高血糖 5.9% (5/85)、高コレステロール血症 5.9% (5/85)、中枢神経系障害 5.9% (5/85) であった。

(心移植・肺移植・脾移植再審査結果通知:2012年6月)

*○重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、本剤を投与した重症筋無力症患者 100 例(カプセル 100 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、鼻咽頭炎 33.0% (33/100)、白血球増多 13.0% (13/100)、高血糖 10.0% (10/100)、下痢 9.0% (9/100)、尿糖 7.0% (7/100)、リンパ球減少 6.0% (6/100) であった。市販後の調査において、本剤を投与した全身型重症筋無力症患者 841 例での主な副作用・臨床検査値異常は、高血糖 8.7% (73/841)、白血球増多 5.8% (49/841)、リンパ球減少 5.1% (43/841)、高コレステロール血症 2.5% (21/841)、下痢 2.5% (21/841) であった。

(再審査結果通知:2012年6月)

○関節リウマチ

本剤を投与した関節リウマチ患者 509 例(カプセル 509 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、BUN 上昇 13.6% (69/506)、クレアチニン上昇 9.3% (47/506) 等の腎機能検査値異常 20.8% (105/506)、腹痛 3.7% (19/508)、下痢 2.6% (13/508)、悪心 2.2% (11/508) 等の消化管障害 14.8% (75/508)、及びHbA_{1c} 上昇 6.6% (33/498)、血糖上昇 4.4% (22/495) 等の耐糖能異常 8.9% (45/505) であった。

(効能・効果追加時:2005年4月)

○ループス腎炎

本剤を投与したループス腎炎患者 65 例(カプセル 65 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、尿中β₂ミクログロブリン増加 27.3% (12/44)、尿中NAG 増加 22.2% (14/63)、鼻咽頭炎 15.4% (10/65)、高尿酸血症 14.1% (9/64)、白血球増多 14.1% (9/64)、クレアチニン上昇 12.5% (8/64)、下痢 12.3% (8/65)、血圧上昇 10.8% (7/65)、高血糖 10.9% (7/64) であった。(効能・効果追加時:2007年1月)

○潰瘍性大腸炎

本剤を最長3カ月間投与した潰瘍性大腸炎患者 137 例(カプセル 137 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、振戦 29.2% (40/137)、低マグネシウム血症 16.8% (23/137)、ほてり、尿中NAG 増加各 13.9% (19/137)、感覚異常 12.4% (17/137)、尿蛋白 8.0% (11/137)、高血糖 7.3% (10/137)、悪心 6.6% (9/137) であった。

(効能・効果追加時:2009年7月)

**○多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

本剤を投与した多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者 25 例(カプセル 25 例)での主な副作用・臨床検査値異常は、脂質異常症 60.0% (15/25)、血中免疫グロブリン減少 48.0% (12/25)、高血糖 44.0% (11/25)、肝機能障害 40.0% (10/25)、糖尿病 32.0% (8/25)、血圧上昇 32.0% (8/25)、便秘 32.0% (8/25)、腎障害 32.0% (8/25)、間質性肺炎増悪 28.0% (7/25)、振戦 28.0% (7/25) であった。

(効能・効果追加時:20●●年●月)

(1) 重大な副作用

1) 急性腎不全、ネフローゼ症候群: 急性腎不全 (0.1~5% 未満)、ネフローゼ症候群 (0.1% 未満) があらわれることがあるので、頻回臨床検査(クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中NAG、尿中β₂ミクログロブリン等)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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

2) 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害: 心筋障害 (ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等)、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留 (各 0.1~5% 未満)

があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察し、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

- 3) **可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害**：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害（0.1~5%未満）があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。
- 4) **脳血管障害**：脳梗塞、脳出血等の脳血管障害（0.1~5%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、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) **血栓性微小血管障害**：溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害（0.1~5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) **汎血球減少症、血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆**：汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1~5%未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) **イレウス**：イレウス（0.1~5%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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）**：皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- *9) **呼吸困難**：呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1~5%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。全身型重症筋無力症ではクリーゼ（0.1~5%未満^{注1)}）を起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。
- 10) **間質性肺炎**：関節リウマチ患者では、間質性肺炎（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11) **感染症**：細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症（15%以上）が発現又は増悪することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合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、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- 12) **進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 13) **BKウイルス腎症**：BKウイルス腎症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) **リンパ腫等の悪性腫瘍**：Epstein - Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（0.1~5%未満）（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に2歳未満の乳幼児例又は抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 15) **肺炎**：肺炎（0.1~5%未満）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 16) **糖尿病、高血糖**：糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1~5%未満）、高血糖（15%以上）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
- 17) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

*注1) 発現頻度は本剤の全身型重症筋無力症での市販後の調査結果に基づいている。

注2) 頻度不明：自発報告のため頻度が算出できない。

(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、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
腎臓	腎障害(BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白)(23.1%)	尿量減少、血尿、多尿	頻尿、残尿感
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、CK(CPK)上昇 ^{注1)}	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖	
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈
精神神経系	振戦、運動失調 ^{注1)} 、幻覚 ^{注2)}	しびれ、不眠、失見、当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮
消化器	胸やけ ^{注1)} 、消化管出血 ^{注1)}	腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血
脾臓		アミラーゼ上昇	

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇)		
血液	好中球減少 ^{注)}	貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛	

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
その他	疼痛 ^{注)} 、発赤 ^{注)} 、眼痛 ^{注)} 、多汗 ^{注)} 、口渴 ^{注)} 、冷感 ^{注)}	胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での成績に基づいている。

注) 頻度不明

表1 主な副作用 (移植領域)

項目	発現率 (%)			程度				処置 (タクロリムス)						
	肝移植	骨髄移植	腎移植	高度	中等度	軽度	不明	中止	休薬	減量	経路変更	継続	その他	不明
振戦	8/39 (20.5)	18/190 (9.5)	38/328 (11.6)	2	12	50	0	2	2	14	1	43	2	0
胸痛	0/39	11/190 (5.8)	34/328 (10.4)	5	11	29	0	10	2	7	1	24	1	0
ほてり	1/39 (2.6)	18/190 (9.5)	18/328 (5.5)	1	4	32	0	2	0	4	1	27	3	0
腹部膨満感	0/39	8/190 (4.2)	22/328 (6.7)	1	9	20	0	1	0	6	0	23	0	0
頭痛	0/39	22/190 (11.6)	13/328 (4.0)	2	13	20	0	2	1	13	0	18	1	0
嘔吐	2/39 (5.1)	31/190 (16.3)	9/328 (2.7)	2	19	21	0	1	2	15	1	18	5	0
腎障害	-*	-*	77/309 (24.9)	5	17	22	33	16	1	37	0	5	0	18
高血糖	-*	-*	79/309 (25.6)	4	11	3	61	10	0	17	0	50	0	2

※臨床検査値異常として集計

表2 主な臨床検査値の異常 (移植領域)

項目	発現率 (%)			悪化の程度 〔中央値 (min~max)〕	処置 (タクロリムス)				
	肝移植	骨髄移植	腎移植		中止	休薬	減量	継続	不明
クレアチニン クリアランス低下	1/1	25/40 (62.5)	-*	33.5mL/分 (6.0~56.1)	4	3	3	9	7
BUN 上昇	8/39 (20.5)	93/190 (48.9)	0/19***	41mg/dL (22~248)	24	13	22	27	15
クレアチニン上昇	3/39 (7.7)	96/190 (50.5)	0/19***	1.8mg/dL (0.9~5.5)	26	19	20	22	12
高血糖	2/37 (5.4)	49/173 (28.3)	0/18***	285mg/dL (115~670)	5	0	2	25	19
高カリウム血症	7/39 (17.9)	58/188 (30.9)	66/327 (20.2)	5.8mEq/L (4.4~7.4)	4	7	28	80	12
高尿酸血症	5/37 (13.5)	22/143 (15.4)	43/325 (13.2)	9.9mg/dL (7.0~26.0)	1	1	7	50	11

※副作用として一括集計

※※カプセルから顆粒への切り換え症例以外は副作用として集計

表3 腎機能検査異常値出現時期 (移植領域)

項目	測定例数	異常値出現例数	出現時期						異常値出現時期 (日) 〔中央値 (min~max)〕	最悪値出現時期 (日) 〔中央値 (min~max)〕
			~7日	~14日	~28日	~90日	~180日	181日~		
クレアチニン上昇	221	98	19	17	24	29	4	5	24 (2~409)	38 (2~409)
BUN 上昇	221	100	30	17	20	22	8	3	18 (1~409)	33 (1~409)
クレアチニン クリアランス低下	41	26	0	7	7	12	0	0	28 (8~86)	48 (8~86)

- ・腎移植では投与前より腎機能検査値異常が認められること及び拒絶反応との鑑別が難しいことより本集計から除外した。
- ・カプセルから顆粒への切り換え試験では同一の有効成分が試験前に投与されていることより本集計から除外した。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能 (腎機能、肝機能、免疫機能等) 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。高齢の関節リウマチ患者では、低用量 (1日1回1.5mg) から投与を開始すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：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 (ウサギ) で催奇形作用、胎児毒性が報告されている³⁾。〕

(2) 授乳婦：本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。 (「薬物動態」の項参照)〕

7. 小児等への投与

(1) 骨髄移植及び腎移植では低出生体重児、新生児、乳児、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。)

** (2) 心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等に対する安全性は確立していない。 (心移植、肺移植、脾移植、小腸移植及び

重症筋無力症では使用経験が少なく、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：BUN 上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている^{4) 5)}。

処置：胃洗浄、活性炭経口投与、フェニトイン投与などが行われているが、十分な経験はない。脂溶性が高く蛋白結合も高いため、血液透析は有用ではない。必要に応じて支持・対症療法を行う。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

- (1) 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍 (特にリンパ腫、皮膚癌等) の発生率が高いとする報告がある。
- (2) 関節リウマチ患者における本剤とメトトレキサート、他の

抗リウマチ薬あるいは抗 TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

- (3) 関節リウマチでは、国内、海外ともに1年間の臨床試験成績が得られており、こ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。
- (4) ループス腎炎患者では、28週投与によりクレアチニンクリアランスの低下がみられている。28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。
- (5) 関節リウマチでは、人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。
- (6) ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁶⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 腎移植

1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁷⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	トラフ値 ^{**} (ng/mL)	F ^{***} (%)
4.2 ± 2.9	44 ± 45	274 ± 198	16 ± 12	20 ± 17.8

※12時間後血中濃度 (平均±S.D.)

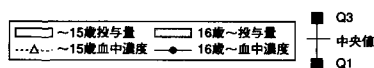
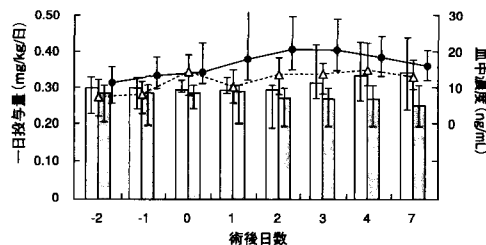
※※生体内利用率

2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例(平均年齢9歳)にプログラフ(平均投与量0.218mg/kg)を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった⁸⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	F [*] (%)
朝食1時間前	1.6 ± 0.5	51 ± 24	247 ± 85	11.9 ± 3.7
朝食直後	2.8 ± 0.8	28 ± 11	205 ± 78	10.0 ± 3.9

※生体内利用率 (平均±S.D.)

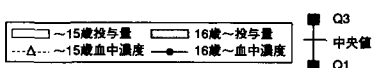
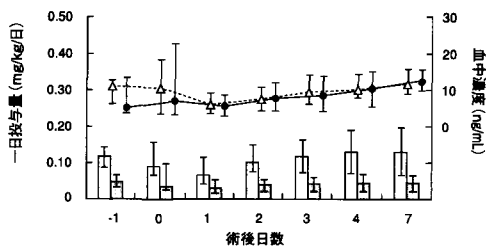
3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった⁹⁾。



(2) 肝移植

1) 小児肝移植患者(平均年齢5.3歳)においては、成人に比べ体重換算で2.7~4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた¹⁰⁾。(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ)

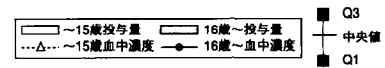
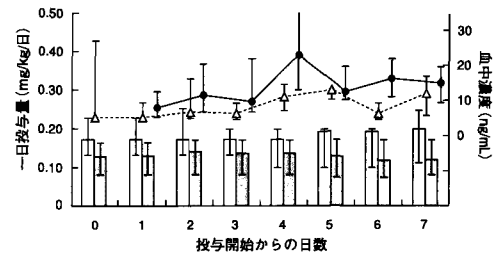
2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹¹⁾。



(3) 小腸移植(外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ) 小児小腸移植患者(平均年齢2.9歳)においては、成人に比べ体重換算で1.3~2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた¹²⁾。

(4) 骨髄移植

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹³⁾。



* (5) 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8~16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL(0.65ng/mL~22.44ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった¹⁴⁾。

市販後の調査において、プログラフ(カプセル・顆粒)3mgを経口投与した全身型重症筋無力症患者460例の使用実態下における平均血中濃度は4.76ng/mL(検出限界以下~14.2ng/mL)であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は16例であった¹⁵⁾。

(6) 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁶⁾。(外国人データ)

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	F [*] (%)
1.3 ± 0.58	19.64 ± 6.32	192.88 ± 86.42	34.89 ± 8.69	25.1 ± 14.4

※生体内利用率 (平均±S.D.)

また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した^{17) 18)}。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与8~16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

(7) ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル3mgを経口投与したときの投与8~16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL(1.70~7.30ng/mL)であった¹⁹⁾。

(8) 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者8例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²⁰⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
2.4 ± 1.4	22 ± 13	136 ± 105

(平均±S.D.)

** (9) 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL(2.52~11.40ng/mL)であった。その時の平均投与量は0.0721mg/kg/日(0.030~0.156mg/kg/日)であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった²¹⁾。

(10) プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラ

フ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²²⁾。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ± S.D.	-	-	-	-	-	1.18 ± 0.50	1.08 ± 0.51

2. 吸収

- (1) 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後 1.5 時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意に Cmax 及び AUC の低下がみられ、Tmax は延長した²³⁾。(外国人データ)
- (2) 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度をを用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の 62% と推定された²⁴⁾。

3. 分布²⁵⁾ (参考: ラットでのデータ)

ラットに¹⁴C 標識タクロリムス 0.32mg/kg を静注したところ、5 分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった。

4. 乳汁中移行²⁶⁾ (外国人データ)

肝移植後の授乳婦 6 例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた。

5. 代謝

- (1) 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。したがって、CYP3A4 で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤が CYP3A4 での代謝を阻害することにより、CYP3A4 で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は 98.8% 以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性もある。
- (2) 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²²⁾。(外国人データ)

6. 排泄(外国人データ)

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は 1% 以下であった²⁸⁾。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

【臨床成績】

1. 肝移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1991 年)において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された 24 例の 6 カ月累積生存率は 65.6% であった。このうち 8 例は救済的治療であった。拒絶反応は 4/24 例(16.7%)で延べ 7 回みられたが、いずれも軽度でそのうちの 1 回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990~1995 年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ(注射液・カプセル)が投与された 120 例の 6 カ月生存率は 81.7% であった^{29) 30)}。市販後の調査(1993~2003 年)における 6 カ月累積生存率は、成人(244 例)では 74.1%、小児(504 例)では 87.9% であ

た³¹⁾。

プログラフ顆粒を 7 例に 12 週間投与して検討した結果(1997~1998 年)、生着率は 100%、拒絶反応が発現した症例は 4/7 例(57.1%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(8 例)での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{32) 33)}。

2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

[予防投与]

承認時までの臨床試験(1991~1996 年)において、骨髄移植後の移植片対宿主病(GVHD)の予防を目的にプログラフ(注射液・カプセル)を投与した 125 例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となる grade II 以上の GVHD の発症は 18 例(14.4%)であった^{34) ~ 36)}。

市販後の調査(1999~2004 年)における grade II 以上の GVHD の累積発現率(移植後 100 日時点)は、成人(215 例)では 44.1%、小児(117 例)では 40.8% であった³⁷⁾。なお、承認時までの臨床試験では、HLA 適合同胞間移植が 64.0% を占めていたのに対し、市販後の調査では 2.1% であった。プログラフ顆粒を 9 例に投与して検討した結果(1996~1998 年)、grade II 以上の GVHD の発現率は 33.3%(3/9 例)であった³⁸⁾。

[治療投与]

承認時までの臨床試験(1990~1993 年)において、骨髄移植後の GVHD39 例に対しプログラフ(注射液・カプセル)を投与し、急性 GVHD7/13 例(53.8%)及び慢性 GVHD12/26 例(46.2%)が有効以上の効果を示した³⁹⁾。

市販後の調査(1994~2004 年)における急性 GVHD に対する有効率は、56.8%(42/74 例)であった³⁷⁾。

3. 腎移植における拒絶反応の抑制

承認時までの臨床試験(1990~1994 年)において、腎移植後の一次治療効果は、186 例で検討され、1 年累積生存率及び 1 年累積生着率はそれぞれ 97.3% 及び 93.0% であった。拒絶反応は 74/186 例(39.8%)で延べ 101 回みられた^{7) 40) 41)}。救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例 104 例にプログラフ(注射液・カプセル)が投与され、55 例(52.9%)で「有効」以上の成績が得られた⁴²⁾。

市販後の調査(1996~2006 年)における 1 年累積生存率及び 1 年累積生着率は、成人(1,233 例)ではそれぞれ 98.6% 及び 95.8%、小児(205 例)ではそれぞれ 99.3% 及び 97.3% であった⁴³⁾。

プログラフ顆粒を 17 例に 12 週間投与して検討した結果(1996~1998 年)、生着率は 94.1%(16/17 例)、拒絶反応が発現した症例は 2/17 例(11.8%)であった。プログラフカプセルからの切り換え例(19 例)での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった^{22) 44)}。

*4. 心移植における拒絶反応の抑制

外国において心移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{45) ~ 48)}。

市販後の調査における心移植一次治療症例(10 例)の 12 週累積生存率及び 12 週累積生着率はいずれも 100%、12 週累積拒絶反応発現率は 40.0% であった。また、3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 100%、3 年累積拒絶反応発現率は 50.0% であった⁴⁹⁾。

*5. 肺移植における拒絶反応の抑制

外国において肺移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{47) 50) 51)}。

市販後の調査における肺移植一次治療症例(12 例)の 3 年累積生存率及び 3 年累積生着率はいずれも 82.5%、3 年累積拒絶反応発現率は 75.0% であった⁵²⁾。

*6. 脾移植における拒絶反応の抑制

外国において脾移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{53) 54)}。

市販後の調査における腸移植一次治療症例(35例)の4年累積生存率は100%、4年累積生着率は78.3%、4年累積拒絶反応発現率は37.7%、4年累積インスリン離脱率は95.5%であった⁵⁵⁾。

7. 小腸移植における拒絶反応の抑制

外国において小腸移植におけるプログラフ(注射液・カプセル)の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{56)~58)}。

8. 重症筋無力症

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤(ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等)に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁵⁹⁾。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量(ブレドニゾロン換算量)は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった⁶⁰⁾。

ステロイド平均投与量*(mg/日)の推移

	タクロリムス群 [n=40]	プラセボ群 [n=40]	調整済みの平均の差** [95%信頼区間]
投与開始時	13.78 ± 3.958	13.88 ± 3.545	-
投与終了前 12週間	4.91 ± 4.041	6.51 ± 4.889	-1.58 [-3.342~0.184]
投与終了前 4週間	3.81 ± 4.066	7.23 ± 7.319	-3.48 [-6.010~-0.953]

*ブレドニゾロン換算量 (平均±S.D.)
**タクロリムス群-プラセボ群

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力(合計QMGスコア)の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された(中間成績)⁶¹⁾。

合計QMGスコアの推移

投与開始時 [n=10]	最終時 [n=10]	変化量 [n=10]
13.3 ± 5.17	10.6 ± 6.17	-2.7 ± 2.26

(平均±S.D.)

9. 関節リウマチ^{62)~65)}

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会(ACR)の有効性評価方法での20%改善例の割合(ACR20改善率)は、非高齢者では49.0%(50/102例)、高齢者は50.0%(27/54例)であった。

ACR20改善率(非高齢者)

試験名	一日投与量*		
	プラセボ	1.5 mg	3 mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64(14.1)	14/57(24.6)	28/58(48.3)
第Ⅲ相比較試験**	-	-	50/102(49.0)
計	9/64(14.1)	14/57(24.6)	78/160(48.8)

[改善例/症例数(%)]

*非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3mgである。

**実薬対照比較試験

ACR20改善率(高齢者)

試験名	一日投与量*		
	1.5 mg	1.5 mg 開始 3mg まで増量可	3 mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27(33.3)	-	11/25(44.0)
第Ⅲ相高齢者試験	-	27/54(50.0)	-

[改善例/症例数(%)]

*高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

10. ループス腎炎⁶⁶⁾

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験における最終時の疾患活動性合計スコア*の変化率は-32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体(C3)の実測値の変化率は各々-60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス(Ccr)の変化率は-22.0%であった。

	タクロリムス群 [n=27]	プラセボ群 [n=34]	群間差の 95%信頼区間
疾患活動性合計スコア* の変化率(%) mean ± S.D.	-32.9 ± 31.0	2.3 ± 38.2	-
1日尿蛋白量の実測値の 変化率(%) 中央値 (第1四分位、第3四分位)	-60.8 (-73.7, -37.2)	8.7 (-14.0, 90.0)	[-115.0~-48.7]
補体(C3)の実測値の 変化率(%) 中央値 (第1四分位、第3四分位)	16.4 (10.3, 27.5)	-2.8 (-11.1, 18.2)	[8.5~26.7]
Ccrの実測値の変化率(%) 中央値 (第1四分位、第3四分位)	-22.0** (-33.5, -4.2)	-1.4 (-19.3, 16.9)	[-30.5~-3.4]

*疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体(C3)の5項目のスコア(各々0-3点の4段階)からなる。

**Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

11. 潰瘍性大腸炎

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験比較試験における改善率(DAIスコアによる改善度)は表1のとおりであった⁶⁷⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、プログラフカプセルを2週間投与した第Ⅲ相試験非盲検試験における改善率(DAIスコアによる改善度)は45.5%(5/11例)であった⁶⁸⁾。両試験とも用量は1回0.025mg/kg/日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度(10~15ng/mL)となるよう用量調節した⁶⁹⁾。また、第Ⅲ相試験比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5~10ng/mLとしてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率(DAIスコアによる改善度)は、それぞれ61.9%(13/21例)⁶⁷⁾及び66.7%(6/9例)⁶⁸⁾であった。

表1 DAIスコア改善率

	改善例/症例数(%)	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAIスコアによる改善度*	16/32(50.0)	4/30(13.3)

*DAIスコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法^{67) 68)}

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件(経口食/絶食)は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目 ^{*1} 原則、投与4日目	投与1日目(12及び24時間間)	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h} + C_{24h}) / 2 \times 3)$
2回目 ^{*2} 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点(原則、投与7、8日目)で2時点	$D_{new} = D_{old} \times 12.5 / C^5$
3回目 ^{*3} 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点(原則、投与12日目)で1時点	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C^6$
3回目の調節以降 随時(必要に応じて)	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new} = D_{old} \times 7.5 / C_{rough}$

D_{old} : 調節前の投与量(投与開始時は0.025mg/kg)。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30 ≤ ~ <50.0	50.0 ≤ ~ <70.0	70.0 ≤ ~ <90.0	90.0 ≤ ~ ≤ 100.0
投与量(mg/回)	1	1.5	2	2.5

D_{new} : 調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1: C_{12h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{24h} を用いた式; $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{24h} \times 2.5)$ より、また C_{24h} が定量下限値未満又は欠測の場合、 C_{12h} を用いた式; $D_{new} = D_{old} \times 12.5 / (C_{12h} \times 4)$ より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2: 調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

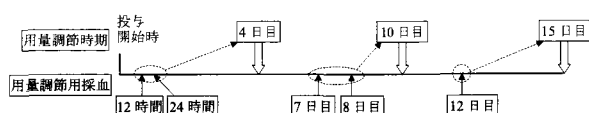
※3: C^6 が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍(=7.5/12.5倍)した用量とする。

C^5 : 1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

C^6 : 2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{rough} : 2週以降において、目標濃度域(5~10ng/mL)を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



**12. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎⁶⁹⁾

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを52週間投与した(医師主導治験)。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0%及び76.4%であった。

【薬効薬理】

- インターロイキン2並びにインターフェロン γ 等のT細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、更に、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF) α 、インターロイキン1 β 並びにインターロイキン6の産生も抑制する^{70)~72)}。
- 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、選択性が示されている^{70) 71)}。
- 動物における同所性肝移植において移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(カニクイザル⁷³⁾、イヌ⁷⁴⁾、ラット⁷⁵⁾)。
- ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{76)~78)}。
- 移植片対宿主病モデルにおいて、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる(マウス⁷⁹⁾、ラット⁸⁰⁾)。
- 腎移植モデルにおいて、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる(ヒヒ⁸¹⁾、イヌ⁸²⁾、ラット⁸³⁾)。
- ラット心移植モデル⁸⁴⁾、イヌ肺移植モデル⁸⁵⁾及びイヌ膝

移植モデル⁸⁶⁾において、移植臓器拒絶反応を明確に抑制し、生存期間を延長させる。

- ラット関節炎モデルにおいて、炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節における炎症並びに骨・軟骨病変を改善する^{87)~89)}。
- マウス腎炎モデルにおいて、抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する^{90) 91)}。
- マウス炎症性腸疾患モデルにおいて、大腸粘膜の活性化T細胞からのインターフェロン γ の産生を抑制し⁹²⁾、大腸炎病態を軽減する⁹³⁾。

** 11. 自己免疫疾患マウスの間質性肺炎モデルの肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁹⁴⁾。また、マウス及びイヌ肺傷害モデルの生存率を改善する^{95) 96)}。

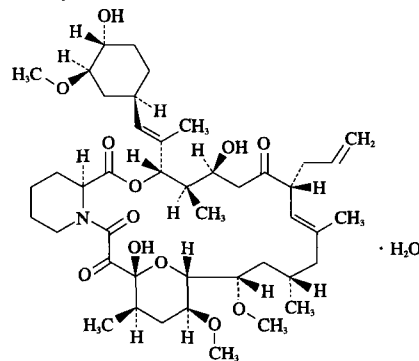
- [参考]ラット重症筋無力症モデルにおいて、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: タクロリムス水和物(Tacrolimus Hydrate)

化学名: (3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*) - 5, 19 - Dihydroxy - 3 - { (1*E*) - 2 - [(1*R*, 3*R*, 4*R*) - 4 - hydroxy - 3 - methoxycyclohexyl] - 1 - methylethenyl] - 14, 16 - dimethoxy - 4, 10, 12, 18 - tetramethyl - 8 - (prop - 2 - en - 1 - yl) - 15, 19 - epoxy - 5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a* - hexadecahydro - 3*H*-pyrido[2, 1 - *c*] [1, 4] oxazacyclotricosine - 1, 7, 20, 21 (4*H*, 23*H*) - tetrone monohydrate

構造式:



分子式: $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量: 822.03

融点: 130 ~ 133°C

分配係数: 1000以上(1-オクタノール/水系)

性状: タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

注意: 本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

カプセル0.5mg: 100カプセル(10カプセル×10)

カプセル1mg: 100カプセル(10カプセル×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- Fung, J. J. et al.: Transplant. Proc. 22(1) Suppl.1:6, 1990 [PRG - 00191]
- Garg, V. et al.: Hepatology 54(1) :20, 2011 [PRG - 28255]

- 3) Saegusa, T. et al.: 基礎と臨床 26(3) :969,1992[PRG - 01148]
- 4) Curran, C. F. et al.:Transplantation 62(9) :1376,1996[PRG - 04546]
- 5) Mrvos, R. et al.:J. Toxicol. Clin. Toxicol. 35(4) :395,1997[PRG - 05400]
- 6) 久富晃彦 他:社内報告書(ラット・生殖毒性) (DIR940072)
- 7) 石橋道男 他:移植 29(3) :294,1994[PRG - 02352]
- 8) 社内報告書(小児腎移植患者・薬物動態) (DIR080173)
- 9) 社内報告書(腎移植患者・薬物動態) (DIR080174)
- 10) McDiarmid, S. V. et al.:Transplantation 55(6) :1328,1993[PRG - 01716]
- 11) 社内報告書(肝移植患者・薬物動態) (DIR080175)
- 12) Jain, A. et al.:Transplant. Proc. 26(3) :1609,1994[PRG - 02370]
- 13) 社内報告書(骨髄移植患者・薬物動態) (DIR080176)
- 14) 社内報告書(重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR090173)
- *15) 社内報告書(重症筋無力症患者・薬物動態) (DIR120162)
- 16) 社内報告書(関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050001)
- 17) 社内報告書(関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050002)
- 18) 社内報告書(関節リウマチ患者・薬物動態) (DIR050003)
- 19) 社内報告書(ループス腎炎患者・薬物動態) (DIR070003)
- 20) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・薬物動態) (DIR090108)
- **21) 社内報告書(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態) (DIR130021)
- 22) 高原史郎 他:今日の移植 12(5) :537,1999[PRG - 08414]
- 23) Dressler, D. et al.:Clin. Pharmacol. Ther. 59(2) :151,1996[PRG - 03974]
- 24) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・薬物動態) (DIR090109)
- 25) Iwasaki, K. et al.:薬物動態 13(3) :259,1998[PRG - 06905]
- 26) Jain, A. et al.:Transplantation 64(4) :559,1997[PRG - 05533]
- 27) Christians, U. et al.:Transplant. Proc. 23(6) :2741,1991[PRG - 00688]
- 28) Venkataramanan, R. et al.:Transplant. Proc. 23(6) :2736,1991[PRG - 00687]
- 29) 上本伸二 他:臨床麻酔 17(8) :1087,1993[PRG - 01833]
- 30) Inomata, Y. et al.:Transplantation 61(2) :247,1996[PRG - 03643]
- 31) 社内報告書(肝移植患者・使用成績調査) (DIR080177)
- 32) 上本伸二 他:今日の移植 12(4) :445,1999[PRG - 08155]
- 33) 上本伸二 他:今日の移植 13(2) :185,2000[PRG - 08973]
- 34) 平岡 諒 他:今日の移植 10(4) :593,1997[PRG - 05380]
- 35) 金丸昭久 他:今日の移植 11(3) :367,1998[PRG - 06465]
- 36) 平岡 諒 他:今日の移植 11(5) :649,1998[PRG - 07196]
- 37) 社内報告書(骨髄移植患者・使用成績調査等) (DIR080179)
- 38) 平岡 諒 他:今日の移植 13(3) :277,2000[PRG - 09279]
- 39) 正岡 徹 他:今日の移植 6(3) :313,1993[PRG - 01707]
- 40) 深尾 立 他:移植 29(6) :614,1994[PRG - 02754]
- 41) 落合武徳 他:移植 29(6) :650,1994[PRG - 02756]
- 42) 高橋公太 他:移植 29(6) :682,1994[PRG - 02757]
- 43) 社内報告書(腎移植患者・使用成績調査等) (DIR080178)
- 44) 大島伸 他:移植 36(1) :20,2001[PRG - 10222]
- 45) Reichart, B. et al.:J. Heart Lung Transplant. 17(8) :775,1998[PRG - 07233]
- 46) Taylor, D. O. et al.:J. Heart Lung Transplant. 18(4) :336,1999[PRG - 07960]
- 47) Mentzer, R. M. Jr. et al.:Transplantation 65(1) :109,1998[PRG - 06237]
- 48) Pham, S. M. et al.:J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 111(4) :764,1996[PRG - 03803]
- *49) 社内報告書(心移植患者・使用成績調査等) (DIR120159)
- 50) Keenan, R. J. et al.:Ann. Thorac. Surg. 60(3) :580,1995[PRG - 03344]
- 51) Reichenspurner, H. et al.:Transplantation 68(1) :67,1999[PRG - 08173]
- *52) 社内報告書(肺移植患者・特定使用成績調査) (DIR120160)
- 53) Gruessner, R. W. G.:Clin. Transplant. 11(4) :299,1997[PRG - 05540]
- 54) Corry, R. J. et al.:Transplant. Proc. 30(2) :521,1998[PRG - 06437]
- *55) 社内報告書(膵移植患者・特定使用成績調査) (DIR120161)
- 56) Atkison, P. et al.:Pediatr. Transplant.1(2) :111,1997[PRG - 08067]
- 57) 古川博之 他:今日の移植 10(4) :527,1997[PRG - 05378]
- 58) Kareem, M. A. et al.:Ann. Surg.250(4) :567,2009[PRG - 25785]
- 59) 社内報告書(全身型重症筋無力症患者・前期第II相試験) (DIR090168)
- 60) 社内報告書(重症筋無力症患者・第III相比較試験) (DIR090170)
- 61) 社内報告書(重症筋無力症患者・第III相非盲検試験) (DIR090171)
- 62) Kondo, H. et al.:J. Rheumatol.31(2) :243,2004[PRG - 15720]
- 63) 社内報告書(関節リウマチ患者・後期第II相高齢者試験) (DIR050004)
- 64) 社内報告書(関節リウマチ患者・第III相比較試験) (DIR050005)
- 65) Kawai, S. et al.:Rheumatology 45(4) :441,2006[PRG - 19478]
- 66) 社内報告書(ループス腎炎患者・第III相比較試験) (DIR070004)
- 67) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・第III相比較試験) (DIR090105)
- 68) 社内報告書(潰瘍性大腸炎患者・第III相非盲検試験) (DIR090106)
- **69) 社内報告書(多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験) (DIR130022)
- 70) Kino, T. et al.:J. Antibiot. 40(9) :1256,1987[PRG - 00003]
- 71) Sakuma, S. et al.:Br. J. Pharmacol. 130(7) :1655,2000[PRG - 09368]
- 72) Sakuma, S. et al.:Int. Immunopharmacol. 1(4) :749,2001[PRG - 10660]
- 73) Monden, M. et al.:Transplant. Proc. 22(1) Suppl.1:66,1990[PRG - 00207]
- 74) Todo, S. et al.:Transplant. Proc. 19(5) Suppl.6:64,1987[PRG - 00039]
- 75) 稲垣和郎:広島大学医学雑誌 36(1) :81,1988[PRG - 00110]
- 76) 岡村直孝:移植 26(5) :436,1991[PRG - 00678]
- 77) Mazzaferro, V. et al.:Transplant. Proc. 22(1) Suppl.1:93,1990[PRG - 00216]
- 78) Loreal, O. et al.:Transplant. Proc. 23(6) :2825,1991[PRG - 00715]
- 79) 佐久間庄三 他:社内報告書(マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用) (DIR940004)
- 80) Markus, P. M. et al.:Surgery 110(2) :357,1991[PRG - 00582]
- 81) Todo, S. et al.:Surgery 106(2) :444,1989[PRG - 00091]
- 82) Ochiai, T. et al.:Transplant. Proc. 19(5) Suppl.6:53,1987[PRG - 00035]
- 83) 江 宏思 他:社内報告書(ラット腎移植モデル・薬理作用) (DIR960009)
- 84) Ochiai, T. et al.:Transplantation 44(6) :734,1987[PRG - 00050]
- 85) 和田洋巳 他:今日の移植 5(4) :387,1992[PRG - 01270]
- 86) 剣持 敬 他:日本外科学会雑誌 93(6) :626,1992[PRG - 01169]
- 87) Sakuma, S. et al.:Inflamm. Res. 50(10) :509,2001[PRG - 11482]
- 88) Magari, K. et al.:Inflamm. Res. 52(12) :524,2003[PRG -

15696]

- 89) Magari, K. et al.:J. Rheumatol. 30(10) :2193,2003[PRG - 15312]
- 90) 平山良孝 他:社内報告書(マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060209)
- 91) 平山良孝 他:社内報告書(マウス腎炎モデル・薬理作用) (DIR060210)
- 92) 岡田要平 他:社内報告書(IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090125)
- 93) 岡田要平 他:社内報告書(IL10欠損マウス・薬理作用) (DIR090123)
- **94) Fujiki M, et al : Role of T Cells in Bronchoalveolar Space in the Development of Interstitial Pneumonia Induced by Superantigen in Autoimmune-Prone Mice. Am J Respir Cell Mol Biol, 21, 675 (1999)
- **95) Koshika T, et al : Pretreatment with FK506 Improves Survival Rate and Gas Exchange in Canine Model of Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med, 163, 79 (2001)
- **96) Koshika T, et al : Tacrolimus (FK506) has protective actions against murine bleomycin-induced acute lung injuries. Eur J Pharmacol, 515, 169 (2005)
- 97) Yoshikawa, H. et al.:J. Autoimmun. 10(1) :11,1997[PRG - 04959]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社営業本部 DI センター

〒103 - 8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

☎ 0120 - 189 - 371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

生物学的製剤基準の一部改正について

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、同条第1項の規定に基づき、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、ワクチン及び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

今般、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品第二部会において承認の可否等について御審議いただいた、「新型インフルエンザ(H5N1)の予防」を効能・効果とする「細胞培養インフルエンザワクチン(H5N1株)」及び「肺炎球菌(血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防」を効能・効果とする「沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)」について、併せて当該ワクチンの品質確保の観点から、当該ワクチンに係る基準を生物学的製剤基準に追加すべく、当該基準を一部改正するもの。

3 改正の内容

医薬品各条の部に「細胞培養インフルエンザワクチン(H5N1株)」及び「沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)」の条を追加する。